

資料5：実施計画書

クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の患者登録システムの構築

実施計画書

クロウ・フカセ（POEMS）症候群の患者登録システムの構築

版数 1.0版
作成日 2015年2月27日

改訂履歴

作成日	版数
2015年2月27日	1.0

試験責任医師：桑原 聡

所属（診療科） 神経内科

千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL：043-222-7171（内線：5414）

FAX：043-226-2160

e-mail：kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

緊急連絡先：043-222-7171（内線：6883、6577）

臨床試験実施予定期間：平成 27 年倫理委員会承認～平成 30 年 3 月

「クロウ・フカセ（POEMS）症候群患者登録システムの構築」実施計画書

1. 研究の背景

クロウ・フカセ（POEMS）症候群は、形質細胞異常と血管内皮増殖因子（VEGF）の異常高値を基盤に多発ニューロパチー・臓器腫大等の多彩な症状を呈する稀少難治性疾患である。

新規治療の進歩と共に、この10年余で疾患の認知度は向上し、予後も格段に改善している可能性がある。しかし、現時点で適応を有している治療薬はなく、治療の現状・予後に関して不明な点も多い。

2. 研究の目的と必要性

2.1. 目的

クロウ・フカセ症候群の症例登録システムを構築し、治療内容・転帰に関する継続的に情報を収集することにより、本症候群の治療の現状及び予後を明確にする。

2.2. 必要性

クロウ・フカセ症候群の認知度の向上と治療の進歩により、予後は飛躍的に改善している可能性がある。しかし、適応を有した治療薬がない現状において、治療の実態・転帰が不明であり、標準的な治療指針が確立されているとは言えない。標準的な治療指針の構築と将来的な診療水準の向上を目標に、現時点での本症候群の治療内容及び予後を明確にする必要がある。

3. 対象患者

3.1. 対象疾患

クロウ・フカセ症候群

3.2. 選択基準

診断基準（資料2）の possible 以上を満たすクロウ・フカセ症候群患者

3.3. 除外基準

診断基準を満たさないクロウ・フカセ症候群

4. 被験者に説明し同意を得る方法

4.1. インフォームド・コンセントの簡略化

本研究は、通常の診療の一環で得られる臨床・検査データを収集し解析する疫学研究である。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月12日）に基づき、侵襲・介入を伴わず、人体から採取された試料を用いないことから、研究対象者よりインフォームド・コンセントを受けることを省略する。しかし、同指針に基づき、研究対象者が含まれる集団に対し、情報の収集及び利用の目的及び内容（方法を含む）について、広報する。

4.2. ホームページに公開する当該研究に関する情報

研究テーマ：クロウ・フカセ（POEMS）症候群を対象とした症例登録システムの構築

研究の背景：

クロウ・フカセ症候群は、形質細胞の異常と血管内皮増殖因子と呼ばれるタンパク質の異常な上昇を元に手足の麻痺、浮腫、胸水などの様々な症状をきたす稀なご病気です。クロウ・フカセ症候群の治療は進歩しつつありますが、標準的な治療指針はまだ確立されていません。日本国内で行われている治療の実態と患者さんの予後を調査し、治療指針を確立し、患者さんによりよい治療を提供できるよう治療水準の向上を目指す必要があります。

意義・目的：患者さんへのよりよい治療のご提供を目標に、クロウ・フカセ症候群の患者さんに現在行われている治療の実態と予後を調査することを目的とします。

対象：全国のクロウ・フカセ症候群の患者様

研究方法：クロウ・フカセ症候群の患者さんご本人に症例登録システムのホームページから登録票をダウンロードして頂き、必要事項をご記入いただき、事務局（千葉大学医学部附属病院）へご郵送頂きます。初回登録から1年毎に追跡調査票が患者さんの元に送られますので、所定の事項をご記入いただき、事務局へご返送頂きます。登録票・追跡調査票とも、記入の際に主治医の先生にご協力頂くことが必要になります。集められた情報は事務局で登録されます。必要に応じて、集積されたデータの解析がなされます。

個人情報に関する手続き：調査で得られたデータ類を取扱う際は、個人情報の保護に十分配慮いたします。病院外に提出する報告書には個人を特定できる情報を含みません。また、調査の結果を公表する際にも、対象になる患者さんを特定できる情報が含まれることはありません。調査の目的以外にデータを使用することはありません。また本調査への参加を希望されない場合には、情報を用いる事はしませんので、以下の窓口までご連絡下さい。

対応窓口：千葉大学医学部附属病院神経内科 三澤 園子

[TEL : 043-222-7171 (内 5414)]

5. 研究の方法

5.1. 症例の登録方法

以下の手順で登録を行う。

- 1) 本研究の目的を含む研究の実施についての情報を、本研究のホームページに公開する。ホームページ上に、登録用紙をアップし、自由にダウンロード可能にする。
- 2) 本登録システムに登録を希望する患者本人がホームページから登録用紙を入手し、医師に受診したうえで必要事項を記入し、事務局に書留で郵送する。
- 3) 郵送された登録用紙の内容は、個人情報と連結可能匿名化された臨床情報を独立させた状態で、事務局で管理される。登録対象者には番号（コード）が付与され、対象者氏名との対応表（コード表）を事務局で保管する。
- 4) 臨床情報はクラウドサーバーのデータベースに保管される。個人情報及び対応表は事務局の保有するスタンドアローンのコンピュータ内のデータベースに保管される。

5.2. 登録データの更新

以下の手順で臨床情報の年次更新を行う。

- 1) 登録データについては、1年1回の更新を行う。初回登録後、1年が経過した患者に対しては、患者情報登録部門より、登録データ更新のための規定の書式を郵送する。
- 2) 登録データ更新のための既定の書式が届いた患者は、医師に受診したうえで必要事項を記入し、患者情報登録部門へ書留により郵送する。

3) 患者情報登録部門において、登録データが更新される。

6. 調査項目

臨床的背景（各症状の有無・重症度・自然歴）・治療内容・予後に関する情報を収集する。

7. 中止基準

担当医師は以下の理由で被験者の研究参加継続が不可能と判断した場合には、継続中止の理由・経過を文書に明記し保管する。

- (1) 被験者からデータ解析対象からの除外を希望する申し出があった場合
- (2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- (3) 試験全体が中止された場合
- (4) その他の理由により、医師が被験者の研究参加継続を中止することが適当と判断した場合

8. 研究の終了、中止、中断

8.1. 研究の終了

研究の終了時には、研究代表者は、速やかに研究終了報告書を研究院長に提出する。

8.2. 研究の中止、中断

研究代表者は、審査部会により実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき、研究実施継続の可否を検討する。

また、審査部会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究院長にその理由とともに文書で報告する。

9. 研究実施期間

平成 27 年倫理委員会承認時から平成 29 年 1 月

10. データの集計および統計解析方法

調査票のそれぞれの項目について、頻度または記述統計量を算出する。治療内容・転帰について割合および 95%信頼区間、または記述統計量を算出する。転帰に対する治療内容の影響を、ロジスティックモデルにより解析する。

11. 目標症例数

150 例

【設定根拠】

2003 年の全国調査の際の本症候群の推定有病者数は 340 例である。当時と比較し診断率は向上していることが予想されるため、現時点での有病者数はさらに多いことが予測されるが、前回の全国調査での有病者数に基づき、有病者の少なくとも約半数に関する情報の集積を目標とする。

12. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

12.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

個人情報と連結可能匿名化された臨床情報を独立させた状態で管理する。研究成果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。

12.2 安全性・不利益への配慮

本研究は臨床疫学調査で、通常の診療の範囲内で取得した情報を収集するものであり、安全性に影響するまたは不利益を生じる問題は通常は生じない。従って、被験者に不利益が生じた場合の補償は特に定めない。万が一、そのような事態が起きた場合には、関連する諸規定に従って事故報告を行い、被験者にも適切な対応を行う。

12.3 個人情報保護

個人情報に関しても、厳重に管理する手続・設備・体制等を整備することにより、被験者への不利益が生じる可能性は極めて低いものと予想される。また、本研究への利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

13. 被験者の費用負担・謝礼金

本研究に参加することによる被験者の費用負担は生じない。また、謝礼金はない。

14. 健康被害の補償および保険への加入

本研究は観察研究であり、日常診療を行って被験者のデータ等を利用するものである。また、データ等の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

15. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

本試験は疫学研究に関する倫理指針を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2013年改訂）を遵守して実施する。

16. 記録の保存

研究代表者は、研究の実施に係わる必須文書（申請書類の控え・研究院長からの通知文書・被験者識別コードリスト・その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究発表後5年後に廃棄する。

17. 研究結果の公表

解析結果が出た際には、これを研究実施責任者ないし研究分担者が学会などで発表を行い、また論文として学術誌などに投稿する。

18. 研究組織

別紙1

19. 研究資金および利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、および試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

また本試験にかかる費用は、厚生労働省科学研究費（難治性疾患克服研究事業）により賄われる。

20. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は予め倫理委員会の承認を必要とする。

21. 参考資料・文献リスト

- 1) Arimura et al., Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In: Yamamura T, Kira J, Tabira T editor(s). Current Topics in Neuroimmunology. Bologna, Italy: Medimond, 2007:241-5.
- 2) 川村孝ら. 全国疫学調査マニュアル 第2版

資料6：実施計画書

クロー・フカセ（POEMS）症候群の患者登録システムの構築 別紙1

実施計画書 別紙 1

クロウ・フカセ（POEMS）症候群の患者登録システムの構築

版数 1.0版
作成日 2014年12月20日

改訂履歴

作成日	版数
2014年12月20日	1.0

試験責任医師：桑原 聡
所属（診療科） 神経内科
千葉市中央区亥鼻 1-8-1
TEL：043-222-7171（内線：5414）
FAX：043-226-2160
e-mail：kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp
緊急連絡先：043-222-7171（内線：6883、6577）
臨床試験実施予定期間：平成 27 年倫理委員会承認～平成 29 年 1 月

1. 運営委員会

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 桑原 聡 (代表)
名古屋大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 祖父江 元
九州大学大学院医学研究院脳神経研究施設 神経内科 教授 吉良 潤一
POEMS 症候群サポートグループ (患者会)

2. 登録情報利用および情報提供審査委員会

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 教授 花岡 英紀
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 准教授 佐藤 泰憲
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 片山 加奈子
千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 講師 三澤 園子
千葉大学大学院医学研究院 分子病態解析学 助教 別府 美奈子
POEMS 症候群サポートグループ (患者会)

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
桑原 聡	II.POEMS症候群 1. 病態	清水一之	多発性骨髄腫 Updating 第 6巻:ALアミロ イドーシス, 多発性骨髄腫 の類縁疾患	医薬ジャーナル社	日本	2014	182-186
桑原 聡	II.POEMS症候群 ここに注目! 抗VEGF抗体	清水一之	多発性骨髄腫 Updating 第 6巻:ALアミロ イドーシス, 多発性骨髄腫 の類縁疾患	医薬ジャーナル社	日本	2014	206-208

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
桑原 聡、 三澤園子	末梢性脱髄疾患 慢性型脱髄性ニューロパ チー Crow-Fukase症候群	別冊日本臨床 新領域別症候 群シリーズ	27	856-859	2014
三澤園子、 桑原 聡	解説 POEMS (Crow-深瀬) 症 候群：診断と治療の進歩	リウマチ科	51(4)	486-492	2014
桑原 聡、 三澤園子	血液疾患 血漿タンパクの異常 POEMS症候群	別冊日本臨床 新領域別症候 群シリーズ	30	499-502	2014
Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, KikuchiS, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S.	Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	BMJ open.	5(1)	Epub ahead print	2014
Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Sawai S, Beppu M, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S.	Correlation between serum level of vascular endothelial growth factor and subfoveal choroidal thickness in patients with POEMS syndrome.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.		Epub ahead print	2014

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

II. POEMS 症候群 1. 病態

II. POEMS 症候群 ここに注目！ 抗 VEGF 抗体

桑原聡

多発性骨髄腫 Updating 第 6 巻: AL アミロイドーシス、多発性骨髄種の類縁疾患

医薬ジャーナル社 2014 年

p182-186, p206-208

多発性骨髄腫
Updating

6

ALアミロイドーシス、 多発性骨髄腫の 類縁疾患

編集委員長

清水一之

日本骨髄腫学会理事長

編集委員

安倍正博

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
生体情報内科学・准教授／病院教授

島崎千尋

独立行政法人 地域医療機能推進機構
京都鞍馬口医療センター・血液内科部長／副院長

鈴木憲史

日本赤十字社医療センター・血液内科部長／副院長

張 高明

新潟県立がんセンター新潟病院・臨床部長

Ⓢ 医薬ジャーナル社

II. POEMS 症候群

1. 病態

POEMS 症候群は形質細胞異常増殖(plasma cell dyscrasia)を基盤として，血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) を中心とするサイトカインの過剰産生により多発ニューロパチー，浮腫・胸腹水，皮膚症状(剛毛，色素沈着，血管腫)，M 蛋白血症，骨硬化性病変など多彩な症状を呈する全身性疾患である。VEGFの持つ強力な血管透過性亢進・血管新生作用により，浮腫・胸腹水，皮膚症状はよく説明できるが，神経障害，内分泌異常などにはおそらく他のサイトカインも関与している。したがって，治療の標的は形質細胞であり，自己末梢血幹細胞移植，サリドマイド療法が本症候群に応用されつつある。

はじめに

POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocriopathy, M-protein, and Skin changes) 症候群は，末梢神経障害 (多発ニューロパチー) を必発とし，形質細胞の単クローン性増殖 (plasma cell dyscrasia) と血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) の過剰産生を基盤に，浮腫・胸腹水，肝脾腫，内分泌異常(女性化乳房，甲状腺機能異常，糖尿病)，皮膚症状(剛毛・色素沈着，血管腫)，骨硬化病変，M蛋白血症などを呈する全身性疾患である¹⁾。わが国では報告者の名前をとってCrow-Fukase 症候群と呼ばれることが多いが²⁾，欧米では主要症状の頭文字をとって POEMS 症候群と呼ばれている¹⁾。高月病，PEP 症候群 (plasma cell dyscrasia, endocriopathy, and polyneuropathy syndrome) と称されたこともあるが，これらはすべて同じ疾患である。

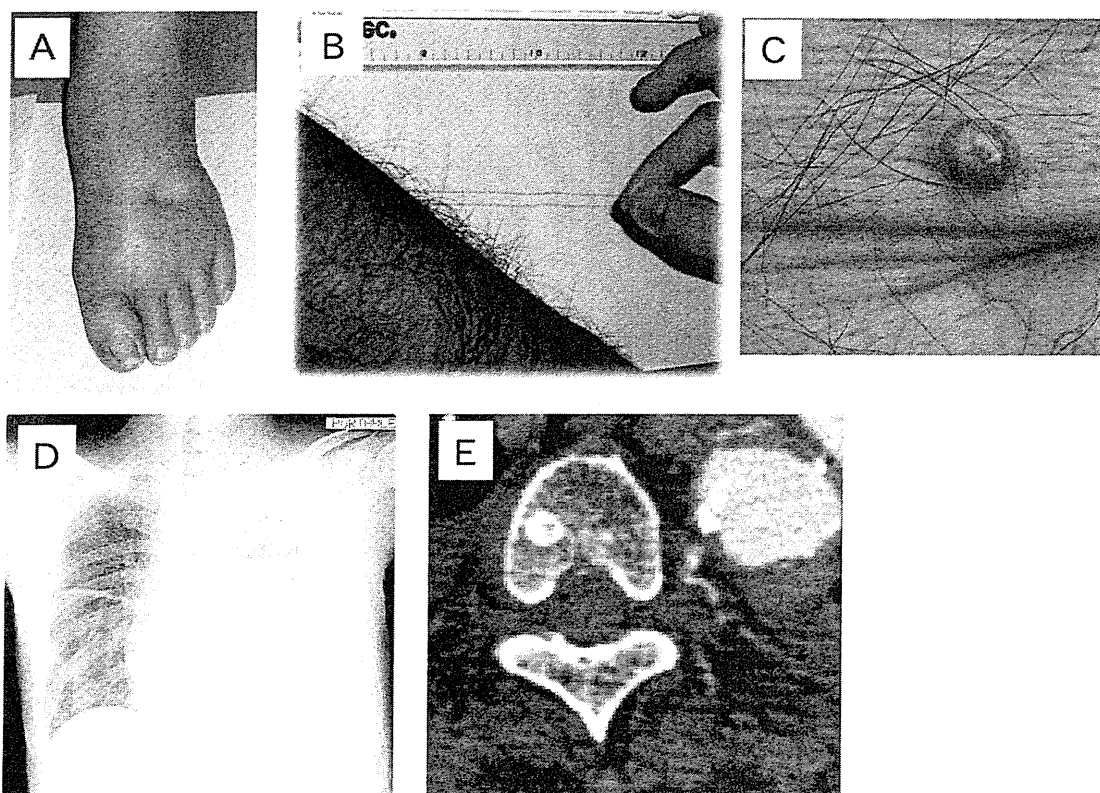
1 疫学

本症候群は稀少疾患であり 2003 年に厚生労働省「免疫性神経疾患に関する調査研究班」によって行われた全国調査によると，全国の患者数は約 340 名と推定されているが³⁾，診断されていない患者も多いことが推定されており，有病率はより高い可能性がある。国内において発症に地域特異性はなく，全国に広く分布しているが，日本を含む東アジアにおいて欧米よりも有病率が高いとされている。男女比は 1.5 : 1 であり，発症は 20 歳代から 80 歳代と広く分布している。平均

発症年齢は男女ともに 48 歳前後であり、多発性骨髄腫に比較して約 10 歳若い。これは悪性腫瘍である多発性骨髄腫と比較して POEMS 症候群の形質細胞増殖は軽度であり、組織学的に良性であることと関連しているかもしれない。本症候群の病態は形質細胞増殖そのものによるのではなく、過剰産生される VEGF を中心とするサイトカインによって特徴的な諸症状が発現するものと考えられている。

2 臨床症状・検査所見

約半数の患者において初発症状は多発ニューロパチーであり、下肢に始まるしびれ感と脱力が次第に上肢に進展する。残りの半数における初発症状としては浮腫，皮膚症状(色素沈着，剛毛，血管腫)，男性においては女性化乳房の頻度が高い。検診あるいは他疾患のための受診時に胸水・腹水，M 蛋白，クレアチニン高値，骨硬化性病変が発見されることもある²⁾。疾患の進行に伴い複数の症状が出現してくるが，早期診断のためには初診時に本症候群を念頭に入れた体系的検索を行う必要がある(図 1)。



● 図 1 : POEMS 症候群における症状，臓器病変

疾患の進行に伴い，複数の症状が出現してくる。早期診断のためには，初診時に本症候群を念頭においた体系的な検索を行う必要がある。

A : 浮腫，B : 剛毛・色素沈着(下腿)，C : 皮膚血管腫(腹部)，D : 胸水，E : 骨硬化性病変(胸椎 CT) (カラー図譜 20 頁参照)

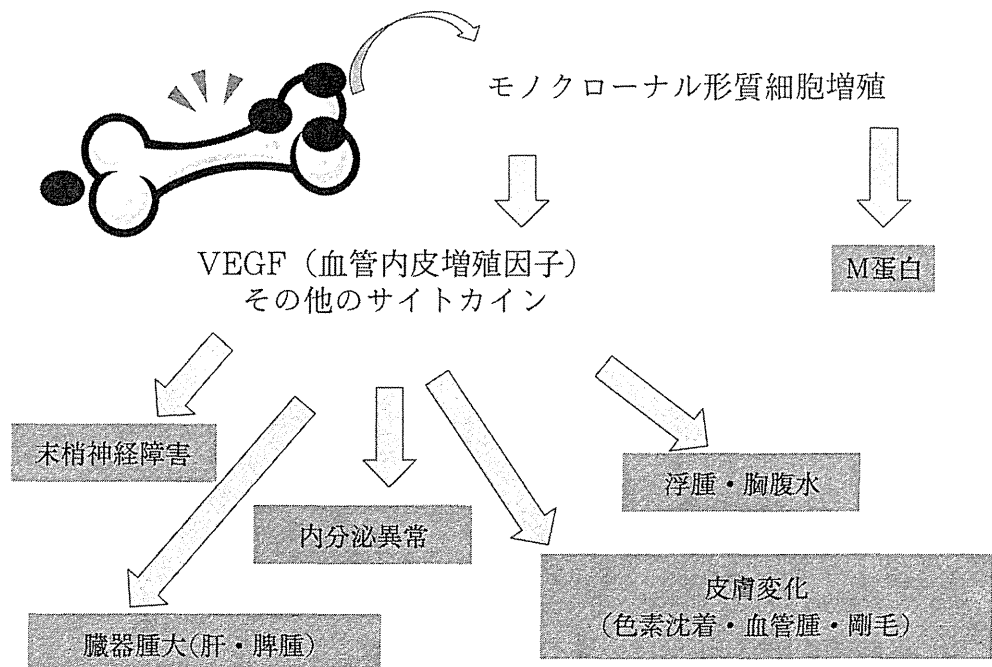
(筆者提供)

多発ニューロパチーと血清 VEGF 高値は全例に存在する。また 90%以上の患者にはM蛋白が認められる。自覚症状に挙げられていなくても，浮腫・皮膚症状は存在することが多い。末梢神経伝導検査では，神経伝導速度の低下を主体とする脱髄の所見が，診断上有用である。髄液蛋白上昇を認めることが多い。胸腹部 CT は胸腹水，肝脾腫の評価とともに，脊椎の骨硬化性病変の検出に優れている。

血液内科・神経内科における認知度は比較的高いため，M蛋白血症や多発ニューロパチーで発見された場合に診断が早い傾向がある。2000年代から，多発性骨髄腫に準じて自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法，サリドマイド療法などが本症候群に対して応用されており，その効果が実証されつつある。本症候群は「治療可能な見逃してはならない疾患」として広く認識されるべきである。

3 病態

1996年に，本症候群患者血清中において VEGF が著明高値を示すことが報告された⁴⁾。VEGF は強力な血管新生，血管透過性亢進作用を持つことから，本症候群における浮腫，臓器腫大，血管腫などの臨床症状を説明しやすく，病態と深く関連すると考えられている(図2)^{1, 4)}。本症候群の病態の基盤にあるのが形質細胞の単クローン性増殖であり，おそらく形質細胞が VEGF を中



●図2：POEMS 症候群の病態

形質細胞増殖 (plasma cell dyscrasia) を基盤に，血管内皮増殖因子 (VEGF)，その他のサイトカインの過剰産生が起こり，多彩な症状を呈する。

(筆者提供)

心とする各種サイトカインを過剰産生して多彩な臨床症状を惹起していることが想定されているが、直接的な証明はなされていない。末梢神経障害（多発ニューロパチー）の発症機序については明らかにされていない。ヌードマウスに VEGF 産生腫瘍を移植したモデルでは末梢神経障害は惹起されておらず、VEGF の単独高値のみでは説明できない。POEMS 症候群患者血清中では VEGF のみならず、interleukin-12, interleukin-6, tumor necrosis factor- α など多くのサイトカインが上昇しており、中でも interleukin-12 は VEGF 同様に全例で上昇していることから、病態に関わっている可能性が高い⁵⁾。VEGF による血管透過性亢進のために血液神経関門が破綻し、神経毒性を持つ interleukin-12 など炎症性サイトカインが末梢神経実質に移行すること、神経血管内皮の変化を介して神経の虚血が起こることなどが神経障害の機序として推定されている。神経生検における基本的な病理学的変化は脱髄(myelin uncompaction)であるが、下肢遠位部では軸索変性が認められる。

血清 VEGF の異常高値は本症候群を特徴付ける所見であり、診断とともに病勢のマーカーとして非常に有用であるが、VEGF の産生部位については、未だ明らかにされていない。一つの可能性は単クローン性増殖をしている形質細胞があげられる。他の可能性として、単クローン性に増殖している形質細胞からの何らかのシグナルを介して血小板や血管内皮細胞により VEGF が過剰産生されることはあり得ると思われる。

本症候群では認められる M 蛋白の軽鎖はほとんどが λ 鎖であることから、2008 年、Abe らは λ 鎖の可変領域の germ-line を検索し、免疫グロブリン軽鎖は特定の V λ subfamily 遺伝子を持つことを明らかにした⁶⁾。すなわち Crow-Fukase 症候群における免疫グロブリン軽鎖は特定の V λ subfamily 遺伝子を有しており、この配列を持つ M 蛋白が産生された場合に、本症候群が発症することになる。この配列が特定のシグナルとなり、サイトカイン産生が誘導される可能性があり、今後の分子メカニズムのさらなる解明が望まれる。

以上の病態から、本症候群に対する治療の標的は異常増殖している形質細胞であり、次に VEGF を標的とした対症療法がオプションとなると考えられる。

4 治療

治療については別項で述べられているため、要点のみを簡単に記載する。1980 年代までは本症候群に対して主に副腎皮質ステロイドが治療薬として用いられていたが、平均生存期間は約 3 年と生命予後は不良であることが報告されていた²⁾。1990 年代には長期メルファランによる化学療法が導入され、生存期間は 5～10 年に延長した⁶⁾。本症候群の治療法は基本的に同様に形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療を応用する形で進められてきた。多発性骨髄腫の標準的治療が自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド・レナリドミド、プロテアソーム阻害薬に移行しつつあることを受けて、本症候群に対する治療もそれを応用する試みがなされてきた⁷⁾。特に 2000 年代に入って行われ始めた血液幹細胞移植を伴う大量化学療法は長期寛解を

目指す新規治療法として，本症候群の第一選択となる可能性がある。しかし治療関連死のリスクがあり，再発率を含めた長期予後も確立していないことが，今後の検討課題である。移植療法は高齢者や多臓器病変(特に腎障害)を有する患者には移植療法は施行できないため，移植適応にならない場合の治療法としてサリドマイド療法が期待されており，2014年2月現在，有効性を証明するための医師主導治験が進行中である。

おわりに

Crow-Fukase 症候群の病態解明において，1996年の患者血清中 VEGF 高値の発見はブレイクスルーであったが，その後の解明はあまり進んでいない。しかし新規治療としての移植療法やサリドマイド療法は国際的にも国内的にも年々広まりつつある。今後，VEGF 産生の部位や分子メカニズムに関する解明が進み，病態に応じた分子標的治療が発展することが期待される。治療に関しては長期予後を含めた移植療法，サリドマイド療法の治療効果と有用性についての知見を蓄積していくことが必要であると思われる。現在全国において実際にこれらの治療が行われており，特に移植療法後の長期予後調査とサリドマイド医師主導治験の結果が重要であると思われる。

(桑原 聡)

文 献

- 1) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al : Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. Cochrane Database Systematic Review Oct 8 (4) : CD006828, 2010.
- 2) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al : The Crow-Fukase syndrome : a study of 102 cases in Japan. Neurology 34 : 712-720, 1984.
- 3) 納 光弘, 有村公良, 上原明子 : Crow-Fukase 症候群の全国疫学調査 2004. 厚生労働省免疫性神経に関する調査研究班平成 16 年度報告書 . p141-144.
- 4) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al : Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet 347 : 702, 1996.
- 5) Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al : Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. Neurology 79 : 575-582, 2012.
- 6) Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, et al : Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. Blood 112 : 836-839, 2008.