

- syndrome. *Blood* **99**: 3057–3059, 2002.
- 10) Dispenzieri A, et al: Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* **104**: 3400–3407, 2004.
  - 11) Kuwabara S, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* **66**: 105–107, 2006.
  - 12) Kuwabara S, et al: Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* **71**: 1691–1695, 2008.
  - 13) Kuwabara S, et al: Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 1255–1257, 2008.
  - 14) Dispenzieri A, et al: Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* **110**: 1075–1076, 2007.
  - 15) Kanai K, et al: Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med* **46**: 311–313, 2007.
- 

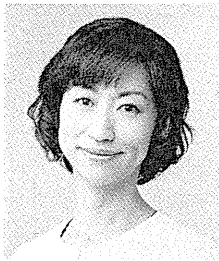
## IV

免疫性末梢神経疾患

POEMS (クロウ-深瀬) 症候群  
三澤園子  
医学のあゆみ 255(5), 479-483  
2015年度

# POEMS(クロー-深瀬)症候群

POEMS(Crow-Fukase) syndrome



三澤 園子

Sonoko Misawa

千葉大学大学院医学研究院神経内科学

◎ POEMS(クロー-深瀬)症候群は形質細胞の異常と血管内皮増殖因子(VEGF)の過剰産生をもとに、多発ニューロパチーをはじめ、胸腹水など多彩な症状を呈する稀少難治性疾患である。VEGFの過剰産生など、病態には不明の点が多。本症候群は稀少疾患であり、かつ多彩な症状を呈するため、早期診断されにくい。しかし、適切な治療介入がなされない場合の生命・機能予後は不良であり、的確な診断と治療が望まれる。骨髄腫の治療である自己末梢血幹細胞移植、免疫調整薬、プロテアソーム阻害薬などが積極的に応用されるようになり、POEMS症候群の予後は改善しつつある。骨髄腫治療薬の進歩に伴い、治療選択肢が今後さらに増える可能性がある。一方で、本症候群の稀少性・重篤性ゆえにランダム化群間比較試験の報告は皆無であり、エビデンスに基づく治療指針が構築されていない。また、保険適用の対象となっている薬剤も現時点ではない。本症候群において適切かつ適正な治療を進めるにあたり、解決されるべき課題はまだ多い。

**Key Word** : POEMS(クロー-深瀬)症候群, 形質細胞, 血管内皮増殖因子(VEGF), 自己末梢血幹細胞移植, 免疫調整薬

POEMS(クロー-深瀬)症候群は、形質細胞の単クローン性増殖と血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の過剰産生に基づき、ニューロパチーを中核症状とした多彩な臨床症状を呈する稀少難治性疾患である。POEMS症候群の名称は主要症候である polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin change の頭文字に由来する<sup>1)</sup>。

## POEMS(クロー-深瀬)症候群の病態

POEMS症候群の病態にはまだ不明の点が多い。骨髄種類縁疾患であり、形質細胞の単クローン性増殖に由来する全身性疾患という位置づけでは、原発性アミロイドーシスと類似する。骨髄腫との相違は、骨病変において融解性病変は少なく硬化性が一般的であること、多発ニューロパチーが前景に立つこと、多様な内分泌異常を合併することなどである。また、骨髄腫と比較すると疾患の進行スピードは通常遅く、適切な治療介入が行われれば予後もよい。

POEMS症候群の病態において、VEGFの過剰産生が病態の中心的役割を果たすと考えられている<sup>2)</sup>が、その産生機序に関しては結論が出ていない。VEGFは強力な血管透過性亢進作用と血管新生作用を有するサイトカインであり、本症候群においてほぼ必発である浮腫や胸腹水などの症状にもよく対応する。一方、VEGFのほかにも、TNF- $\alpha$ 、IL-6、L-12などのサイトカインの上昇が報告されている<sup>3)</sup>。抗VEGFモノクローナル抗体による治療がかならずしも奏効しないことから<sup>4)</sup>、進行期には複数の炎症性サイトカインの上昇が関与し、病態が複雑化している可能性がある。

## 疫学

POEMS症候群のわが国における有病率は0.3/10万人とされる<sup>5)</sup>。しかし、稀少疾患であるがゆえに認知度が低い。症状が多彩で、初診診療科も多岐にわたる可能性があり、診断に至っていない例も少なからず存在することが予測される。そのため、実際の有病者数はさらに多い可能性がある。

表 1 診断基準<sup>6)</sup>

<p><b>大基準</b></p> <p>(a) 多発ニューロパチー(必須項目)</p> <p>(b) 単クローン性の形質細胞増殖(必須項目)*</p> <p>(c) 血清または血漿 VEGF 上昇</p> <p>(d) 骨硬化性病変</p> <p>(e) Castleman 病**</p> <p><b>小基準</b></p> <p>(f) 臓器腫大(肝脾腫またはリンパ節腫脹)</p> <p>(g) 浮腫(浮腫, 胸水, または腹水)</p> <p>(h) 内分泌障害(副腎, 甲状腺, 下垂体, 性腺, 副甲状腺, または睪)***</p> <p>(i) 皮膚変化(色素沈着, 剛毛, 多血, チアノーゼ, 血管腫または白爪)</p> <p>(j) 乳頭浮腫</p> <p>(k) 血栓症および/または血小板増多</p> <p>(1) Definite: 大基準 3 つ + 小基準, すくなくとも 1 つ</p> <p>(2) Probable: 大基準 2 つ + 小基準, すくなくとも 1 つ</p>
---

\*: M 蛋白, 骨髓生検での単クローン性形質細胞増殖, 形質細胞腫または骨硬化性病変の生検による。

\*\*: 本項目では説明できない, 単クローン性形質細胞増殖なしに生じる Castleman 病を合併する POEMS 症候群の亜型が存在する。この場合は別に扱われるべきであると考えられる。

\*\*\*: 糖尿病と甲状腺機能異常は有病率が高いため, 単独では本基準を満たさない。

る。平均発症年齢は 50 代であり, 骨髓腫と比較すると若年での発症が多い。性比は男性が多い。

## 診断

POEMS 症候群の診断は診断基準に基づいて行われる(表 1)<sup>6)</sup>。診断基準は複数存在するが類似しており, 典型例の診断においてはいずれの基準によっても大きな差異はない。診断基準には, POEMS 症候群の主要な症候が大基準と小基準に分け列記されている。いずれの項目も初発症状となりうる。本症候群を鑑別にあげた際には基準の各項目の有無を確認するという手順で診断を進める(図 1)。

以下に, 診断を進める際の具体的な留意点をまとめる。多発ニューロパチーは四肢遠位優位のしびれ・筋力低下を呈し, 高頻度に疼痛を伴う。神経伝導検査では脱髄と二次的軸索変性を認める。M 蛋白は微量なことが多いため, 免疫電気泳動法では検出できないこともある。免疫固定法を実施することで, 検出感度が向上する。IgG または IgA の λ 型が多い。VEGF は外注検査会社で測定できる。骨病変は硬化性変化が多い。内分泌障害

は性腺機能異常, 甲状腺機能異常, 耐糖能異常, 副腎機能異常の頻度が高い<sup>7)</sup>。また, 診断基準に採用されていないが, 蛋白尿, 肺高血圧症などもしばしば認められる。

POEMS 症候群を確実に診断するためには, 原因の特定できない胸・腹水, 蛋白尿などをみた際に, 本症候群を鑑別にあげることが重要である。また, POEMS 症候群との鑑別が問題になることの多い疾患として, 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy: CIDP), 原発性アミロイドーシスなどがあげられる。とくに, 神経症状で発症した POEMS 症候群の 6 割において初期診断は CIDP であったとする報告があり<sup>8)</sup>, 神経内科医はとくに留意が必要である。

## 治療

### 1. 基本方針

POEMS 症候群には骨髓腫の治療が応用されている。現時点での治療選択肢は放射線治療, 自己末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法, 免疫調整薬(サリドマイド, レナリドミド), プロテア

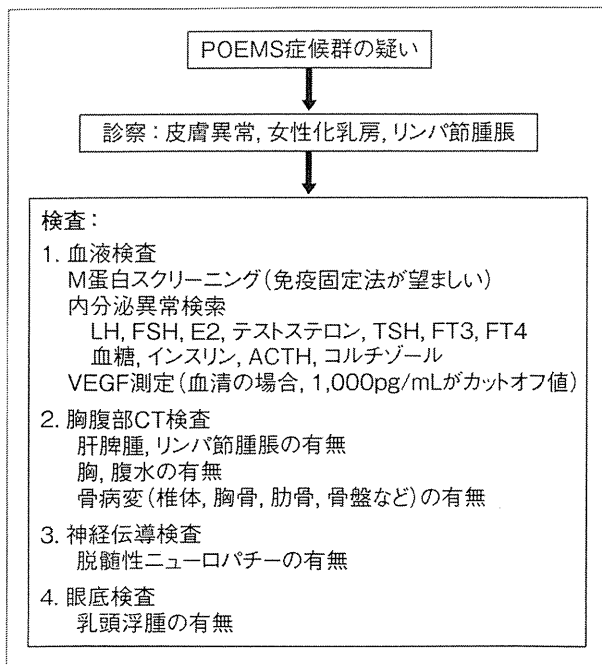


図 1 POEMS症候群の診断手順

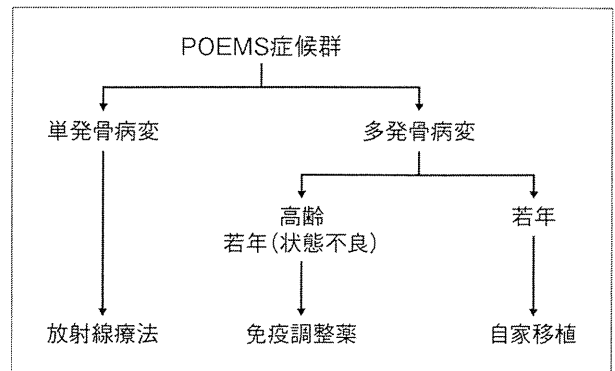


図 2 POEMS症候群の治療方針

ソーム阻害薬(ボルテゾミブ)である。いずれも保険適用を有していないことに注意が必要である。

POEMS 症候群の治療戦略を図 2 にまとめる。骨病変が単発かつ腸骨の骨髓穿刺・生検で、単クローン性の形質細胞増殖が証明されない場合は骨病変局所の放射線治療を行う<sup>9)</sup>。複数の骨病変を認める、あるいは骨髓に単クローン性の形質細胞増殖が証明される場合は全身の化学療法が選択される<sup>6,9,10)</sup>。ほとんどの例は後者に該当する。

全身の化学療法が選択される場合、現状では自家移植が第一選択の位置づけにある。年齢(66 歳以上)や悪化した全身状態などから移植適応がないと判断される際には免疫調整薬が選択される。しかし、自家移植には関連死のリスクがあること、数年以内の再発の可能性がある長期寛解が得られない例も少なくないこと、その一方で、免疫調整薬・プロテアソーム阻害薬などの有効性が示されつつあることなどから、移植の位置づけは今後変化する可能性がある。現時点でも若年輕症例では、治療開始時点において移植を積極的には勧めにくいと当施設では考えている。その際には初期治療は免疫調整薬を導入し、治療反応性に応じて自家移植の適応・時期を検討している。

治療は診断後速やかに開始するのが原則であ

る。POEMS 症候群の典型例では数カ月の経過でニューロパチーが進行し、1 年以内に歩行に介助を要するようになる<sup>11)</sup>。また、急速に胸水貯留が進み、呼吸不全を呈する例も存在する。診断時にすでに数年以上の経過を有し、臨床症状も軽微で、非常に進行が遅いと考えられる例はこの限りではない。しかし、治療開始のタイミングを逸することのないよう、注意深い経過観察が必要である。適切な治療介入がなされない際の機能・生命予後は不良である。ニューロパチーは重度の四肢麻痺にしばしば進展しうる。形質細胞に対する治療が行われていなかった 1980 年代の報告では、ステロイドで治療された患者の平均生存期間は 33 カ月であった<sup>12)</sup>。

## 2. 病勢のモニタリング

治療介入後の病勢モニタリングの指標には血清 VEGF 値が有用である<sup>13)</sup>。血清 VEGF 値の減少の程度は臨床症状の改善の程度と相関する<sup>13)</sup>。また、血清 VEGF 値をカットオフ値(1,040 pg/mL)以下まで減少できた例は予後が有意に良好である<sup>13)</sup>。本症候群の臨床症状は多彩であり、症例ごとにめだつ症候は異なる。しかし、血清 VEGF 値は病勢を総合的かつ客観的に数値で評価できる指標である。可能であれば定期的にモニタリングできることが望ましい。しかし、VEGF 測定には保険適用がなく、本症候群の治療を適切に進めていくうえで大きな支障となっている。

## 3. 放射線療法

骨病変が単独で、骨髓像が正常の場合は放射線療法による治療が有効である<sup>14)</sup>。実際、放射線療法のみで、長期の寛解が得られる例も存在する。

また、複数の骨病変が認められる例でも照射可能な位置に大きな骨病変を有する際には、局所の放射線照射を全身の化学療法に組み合わせることも選択肢となりうる。

#### 4. 自己末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法

自家移植は骨髄腫に準じて行われる。自己末梢血幹細胞採取は、顆粒球コロニー刺激因子単独またはシクロホスファミド併用で行われる。その後、高用量のメルファランの前処置後に幹細胞移植が行われる。幹細胞採取前に、病勢コントロールや再発抑制の目的で免疫調整薬やボルテゾミブなどによる前治療が行われることもある。レナリドミドは幹細胞採取効率を低下させる可能性があるため、使用期間に関して留意が必要である。

移植後、VEGFは速やかに低下し、引き続いて神経症状をはじめ臨床症状が改善する<sup>13,15)</sup>。移植後の無増悪生存率は1年で98%、5年で75%とされる<sup>16)</sup>。再発時には再移植、免疫調整薬などが選択されることが多い。

#### 5. 免疫調整薬

免疫調整薬にはサリドマイド、レナリドミドの選択肢がある<sup>17,18)</sup>。サリドマイドは本症候群を対象とした医師主導治験が終了しており、数年以内に保険適用を取得する見込みである。いずれの薬剤も用法・用量は骨髄腫に準じて使用されており、デキサメタゾンと併用されることが多い。

有効性はサリドマイドよりレナリドミドのほうが若干高い可能性がある。POEMS症候群において注意すべきおもな副作用は、サリドマイドでは洞性徐脈、ニューロパチー、便秘などであり、レナリドミドでは骨髄抑制、幹細胞採取効率低下、二次的発癌などである。両剤とも使用に際しては注意深いモニタリングと、病勢に応じた用量の調節が重要となる。病勢がコントロールされた場合には適切に減量・中止を考慮する。

サリドマイドとレナリドミドのいずれを優先とすべきかの結論は出ていない。当施設では複数の選択肢を残した長期の疾患コントロール、およびとくに若年例では将来的な自家移植の可能性などの視点からサリドマイドを第一選択と考え、不応の場合はレナリドミドに切り替えている。一般的には上記に示すそれぞれの特徴を踏まえたうえ

で、各症例の状況に応じて選択されていると推測される。サリドマイドの保険適用が認められた後にはこの状況に変化が生じる可能性がある。

#### 6. プロテアソーム阻害薬

プロテアソーム阻害薬として現時点で利用可能な薬剤はボルテゾミブである。POEMS症候群における有効性の報告も複数存在する<sup>19,20)</sup>。やはり用法・用量は骨髄腫に準じて用いられている。おそらく、プロテアソーム阻害薬の有効性は免疫調整薬よりも高く、効果発現が早い可能性がある。しかし、ニューロパチーの副作用があり、サリドマイドと比較して強く生じる可能性があることに注意が必要である。また、注射剤であり、投与には頻回の通院が必要なため、使用可能な状況は限定される。次世代のプロテアソーム阻害薬は副作用・投与経路などの問題点をクリアできる可能性があり、今後の発展が期待される。

### 今後の展望

POEMS症候群の病態・治療において現時点で、すくなくとも3つの視点からの課題がある。

第1に、VEGFの産生機序などをはじめ病態に不明の点がまだ多いことである。今後、これらの点が明らかになれば、さらに病態に即した治療を進展させられる可能性がある。

第2に、疾患の稀少性かつ重篤性ゆえにランダム化群間比較試験の報告は皆無であり、エビデンスに基づいた治療指針を組み立てることが現状ではできないことである。今後、骨髄腫治療薬の進歩に伴い、さらに治療選択肢は増える可能性が高い。しかし、個々の治療手段のリスクとベネフィットが明確にならなければ、それぞれの優先順位を決定することができない。わが国で行われたサリドマイドのランダム化群間比較試験<sup>21)</sup>の公表により、本症候群においても質の高い臨床試験が積極的に行われるようになることが期待される。

第3に、病勢のマーカーであるVEGF測定およびいずれの治療薬も保険適用を有さないことである。適切な診断・治療が広く行われるためには診療の体制整備が欠かせない。しかし、稀少疾患においては採算性などの観点から企業の協力が得られにくいいため、検査・薬剤の保険適用の取得は現

実的には困難なことが多く、解決しにくい課題である。

POEMS 症候群は稀少かつ難治性の疾患であるが、骨髄腫治療の応用という戦略が奏功し、治療は確実に進歩しつつある。上記のような問題点がわずかずつでも解決され、本症候群の予後がさらに改善することが望まれる。

#### 文献

- 1) Bardwick, P. A. et al. : *Medicine*, **59** : 311-322, 1980.
- 2) Watanabe, O. et al. : *Lancet*, **347** : 702, 1996.
- 3) Kanai, K. et al. : *Neurology*, **79** : 575-582, 2012.
- 4) Sekiguchi, Y. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **84** : 1346-1348, 2013.
- 5) Arimura, K. et al. : Crow-Fukase syndrome : Clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. *In* : Current Topics in Neuroimmunology (ed. by Yamamura, T. et al.). Medimond, Bologna, 2007.
- 6) Kuwabara, S. et al. : Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane*

- Database Syst. Rev.*, **6** : CD006828, 2012.
- 7) Gandhi, G. Y. et al. : *Mayo Clin. Proc.*, **82** : 836-842, 2007.
- 8) Nasu, S. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **83** : 476-479, 2012.
- 9) Dispenzieri, A. : *Am. J. Haematol.*, **90** : 951-962, 2015.
- 10) Misawa, S. and Kuwabara, S. : *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, **4** : 318-315, 2013.
- 11) Iose, S. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **82** : 678-680, 2011.
- 12) Nakanishi, T. et al. : *Neurology*, **34** : 712-720, 1984.
- 13) Misawa, S. et al. : Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response : Retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2015. (in press) .
- 14) Humeniuk, M. S. et al. : *Blood*, **122** : 68-73, 2013.
- 15) Kuwabara, S. et al. : *Neurology*, **66** : 105-107, 2006.
- 16) D'Souza A. et al. : *Blood*, **120** : 56-62, 2012.
- 17) Kuwabara, S. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **79** : 1255-1257, 2008.
- 18) Dispenzieri, A. et al. : *Blood*, **110** : 1075-1076, 2007.
- 19) Kaygusuz, I. et al. : *Eur. J. Haematol.*, **84** : 175-177, 2010.
- 20) Tang, X. et al. : *J. Haematol.*, **83** : 609-610, 2009.
- 21) Katayama, K. et al. : *BMJ. Open*, **5** : e007330, 2015.

\* \* \*



