

クロウ・フカセ症候群の全国調査と症例登録システム構築に関する研究

研究代表者 桑原聡 千葉大学大学院医学研究院 神経内科 教授

研究要旨

クロウ・フカセ症候群は、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。本研究ではクロウ・フカセ症候群の全国調査及び症例登録システム構築を行った。クロウ・フカセ症候群の有病者数・治療実態・予後等の現状を明らかにするとともに、将来的には症例登録システムを活用した臨床試験の実施を目指す。

平成 27 年度は、前年度に引き続き、全国調査の実施と症例登録システムの構築を進めた。年度内に、全国調査・症例登録システム構築とも完了した。全国調査結果は厚生労働行政に資する研究成果として、学術誌への近日中の公表を目指している。

研究分担者：

三澤園子	千葉大学医学部附属病院	講師
別府美奈子	千葉大学大学院医学研究院	助教
花岡英紀	千葉大学医学部附属病院	教授
佐藤泰憲	千葉大学大学院医学研究院	特任准教授
祖父江元	名古屋大学大学院医学系研究科	特任教授
吉良潤一	九州大学大学院医学研究院脳神経病 研究施設	教授

A. 研究目的

クロウ・フカセ症候群は形質細胞異常と血管内皮増殖因子（VEGF）の異常高値を基盤とした稀少難治性全身性疾患である。骨髄腫治療の応用により、予後は劇的に改善し、疾患の認知度も大幅に向上した。それに伴い、軽症例・非典型例の存在が認識され、疾患概念・自然歴の理解に大きな変化が生じつつある。早期診断並びに新規治療の有効活用には、疾患概念・自然歴を改めて確立した上で、診断基準・重症度分類・治療指針を整備

する試みが必要不可欠である。本研究は、クロウ・フカセ症候群の全国調査・症例登録システム構築を行う。現在の有病者数、治療の実態を明らかにするとともに、診断基準・重症度分類の作成を目的とする。将来的には適切な診療指針の作成につなげる。

B. 研究方法

1. 全国調査

前年度に全国調査実施計画を立て、本年度はそれに基づき、全国調査を実施した。計画は生物統計家の指導の下で立案した。

難病の全国疫学調査の手順に基づき、一次調査及び二次調査を行った。調査対象は、全国の血液内科専門医、神経内科専門医の在籍する施設を対象に、2014年8月～2015年7月の期間に診療をしたクロウ・フカセ症候群の患者とした。一次調査により患者数を推計し、二次調査により臨床症状・自然歴（発症から治療開始までの経過）・検査結果（VEGF値等）・治療内容・予後等の臨床疫学像の把握を目指すことにした。得られたデー

タを 2003 年の全国調査結果と比較し、この 10 年間の変化についても検討する。

2. 症例登録システム構築

千葉大学医学部附属病院に事務局を設置した。続いて、症例登録システムに関する一般向けの情報公開を行った。本システムは登録を希望する患者本人が主治医の協力を得て登録する仕組みである。初回登録後は、年に 1 度の情報更新を行う。また、システムを通じて、新しい臨床試験の情報を登録患者に通知する機能も果たす。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して行う。

C. 研究結果

平成 26 年度に作成した全国調査・症例登録システムの計画書を改訂し(資料 1、資料 2)、これにそって研究をすすめた。

1. 全国調査

平成 27 年 8 月～9 月に全国調査の一次調査を実施した。(資料 3) 血液内科専門医のいる施設は 1353 施設あり、769 施設から回答をえた。(回答率 56.8%)患者がいると回答した施設は 83 施設であった。神経内科専門医のいる施設は、2375 施設あり、1164 施設から回答をえた。(回答率 49%)患者がいる施設は 78 施設であった。

一次調査で患者がいると答えた施設に対し平成 28 年 1 月～2 月に二次調査を行った。一次調査で返信のあった施設に対し、合計 377 症例分の調査票を送付し、184 例分の回答をえた。今後、得られたデータを解析の予定である。

2. 症例登録システム構築

データベースを作成し、症例登録システムを稼働させた。今後、登録症例の集積を継続する。

D. 考察

本研究成果により、クロウ・フカセ症候群の有病率・自然歴・予後等が明確になり、今後の治療指針の作成に大きく貢献する可能性がある。また、症例登録システムを臨床試験のリクルートに活用することで、新規治療開発が加速する可能性が

ある。骨髄腫領域では今後も新規治療薬の開発が進む見込みであり、それに伴い本症候群への応用も期待される。本症候群のさらなる予後改善には、新規治療の適切な臨床試験・治験の実施が必要不可欠であり、本研究はその第一歩となりうる。

E. 結論

クロウ・フカセ症候群の全国調査並びに症例登録システム構築を行った。今年度は全国調査の研究計画(資料 1)および症例登録システムの研究計画(資料 2)を改訂した。さらに全国調査一次調査および二次調査を実施し、全国調査の集計(資料 3)を行った。二次調査の結果については現在解析中である。症例登録システムの構築については、運営組織体制(資料 4)、運用体制(資料 5)、データ管理体制(資料 6)を確立し、症例登録システムに用いるホームページ等を作成した。

[参考文献]

[雑誌]

Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101(7):2496-506.

Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, 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*. 2015;5(1) e007330

Misawa S, Sato Y, Katayama K, Hanaoka H, Sawai S, Beppu M, Nomura F, Shibuya K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Watanabe K, Amino H, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Nakaseko C, Kuwabara S. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(11) e09157

Muto T, Ohwada C, Sawai S, Beppu M, Tsukamoto S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Sakaida E, Sogawa K, Misawa S, Shimizu N, Iseki T, Nomura F, Kuwabara S, Nakaseko C. Acutely deteriorated extravascular volume overload during peripheral blood stem cell mobilization in POEMS syndrome: A case series with cytokine analysis. *Transfus Apher Sci*. 2015: Epub ahead of print.

Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Sawai S, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S. Correlation between peripapillary retinal thickness and serum level of vascular endothelial growth factor in patients with POEMS syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2015: Epub ahead of print

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*. 2015;253(10) 1641-6

Mitsuma S, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Sekiguchi Y, Iwai Y, Beppu M, Watanabe K,

Amino H, Kuwabara S. Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(10) 2014-2018

2. 学会発表

三津間さつき, 三澤園子, 澁谷和幹, 関口 縁, 岩井雄太, 渡辺慶介, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 別府美奈子, 桑原 聡. POEMS 症候群の末梢神経障害の病態: 軸索機能検査と超音波検査による検討. 第 25 回日本末梢神経学会学術集会. 2015.5.20-23,新潟

別府美奈子, 三澤園子, 澤井撰, 関口 縁, 岩井雄太, 渡辺慶介, 網野寛, 桑原 聡. POEMS 症候群の診断基準の提唱. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会. 2015.9.15-16, 岐阜

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

総括報告資料

- (資料1) 「クロウ・フカセ症候群を対象とした全国疫学調査」実施計画書
- (資料2) 「クロウ・フカセ症候群の症例登録システムの構築」実施計画書
- (資料3) 全国調査1次調査集計表
- (資料4) 症例登録システムの運営組織体制
- (資料5) 症例登録システムの運用体制
- (資料6) データ管理体制
- (資料7) 患者登録システムリーフレット