

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	I.臓器特異的自己免疫疾患 免疫性神経・筋疾患 免疫性末梢神経疾患 Crow-Fukase(POEMS)症候群		別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.34 免疫症候群(第2版)	日本臨床社	大阪	2015	65-70
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,多発性骨髄種の類縁疾患	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,多発性骨髄種の類縁疾患	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
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; J-POST Trial study investigators	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)	e007330	2015
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.	5(11)	e09157	2015
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	Epub ahead of print		2015
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	Epub ahead of print		2015
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	253(10)	1641-6	2015
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	126(10)	2014-2018	2015
桑原 聡	免疫性神経疾患 Crow-Fukase(POEMS)症候群	日本臨床 増刊号	73(7)	446-451	2015
三澤園子	POEMS(クロウ・深瀬)症候群	医学のあゆみ	255(5)	479-483	2015
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

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

I .臓器特異的自己免疫疾患 免疫性神経・筋疾患 免疫性末梢神経疾患
Crow-Fukase(POEMS)症候群

桑原聡

別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 34 巻 p65-70

日本臨床社 2015 年

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
p182-186, p206-208

医薬ジャーナル社 2014 年

免疫症候群(第2版)

—その他の免疫疾患を含めて—

I

1. 臓器特異的自己免疫疾患

免疫性神経・筋疾患

免疫性末梢神経疾患

Crow-Fukase (POEMS) 症候群

桑原 聡

I 臓器特異的自己免疫疾患

免疫性神経・筋疾患

免疫性末梢神経疾患

Crow-Fukase (POEMS) 症候群

Crow-Fukase (POEMS) syndrome

Key words : Crow-Fukase 症候群, POEMS 症候群, 血管内皮増殖因子, 自己末梢血幹細胞移植, サリドマイド

桑原 聡

1. 概念・定義

Crow-Fukase 症候群は末梢神経障害(多発ニューロパチー)を中核として浮腫・胸腹水, 皮膚症状(剛毛・色素沈着, 血管腫), 骨硬化病変, Mタンパク血症などを呈する全身性疾患である¹⁾。その病態の基盤として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)を中心とするサイトカインの過剰産生が想定されている¹⁾。正確には免疫性神経疾患ではなく, サイトカイン過剰産生に基づき多臓器病変を呈する形質細胞増殖性疾患であるが, 多発ニューロパチーが中核症状の一つであり, Mタンパク血症を伴うことから, 歴史的には免疫性神経疾患としてとらえられてきた。

本邦では報告者の名前をとってCrow-Fukase(深瀬)症候群と呼ばれるが²⁾、欧米では主要症状の頭文字をとってPOEMS(polyneuropathy, organomegaly, endocriopathy, M-protein, and skin changes)症候群と呼ばれることが多い¹⁾。かつては高月病(Takatsuki's disease), PEP(polyneuropathy, edema, and plasma cell dyscrasia)症候群とも称されたがこれらはすべて同一の疾患である。諸外国と比較して特に本邦から多数の報告がなされてきた。従来は副腎皮質ステロイド, メルファランなどのアルキル化薬による治療が行われてきたが, 平均生存期間は数年であり, 予後不良の疾患であった²⁾。

しかし病態が明らかになるにつれて2000年以降に, 新規治療として自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法, サリドマイド療法の導入により, その生命予後・機能予後は飛躍的に改善している。

2. 疫学

稀少疾患であり2003年に行われた厚生労働省「免疫性神経疾患に関する調査研究班」による全国調査では国内患者数は約340人と推定されている³⁾。しかし本症候群の認知度は高いとはいえないことを考えると, 診断されていない患者も多いことが予想されており, 実際の有病率はより高い可能性がある。男女比は1.5:1であり男性の罹患が多い。発症は20歳代から80歳代と広く分布しており, 平均発症年齢は約48歳である。欧米からの報告よりも, 日本からの報告が多く, 東アジアにおいてより頻度の高い疾患であるとされている。日本国内において疾患の地域性は認められていない。

3. 病因・病態

1996年に本症候群患者血清中においてVEGFが著明に増加していることが報告された⁴⁾。VEGFは強力な血管新生・血管透過性亢進作用をもつことから, 本症候群における浮腫・胸腹水, 血管腫, 臓器腫大, 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^{1,4)}。本症候群の病態の基盤にあるのが形質細

Satoshi Kuwabara: Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University 千葉大学大学院 医学研究院 神経内科学

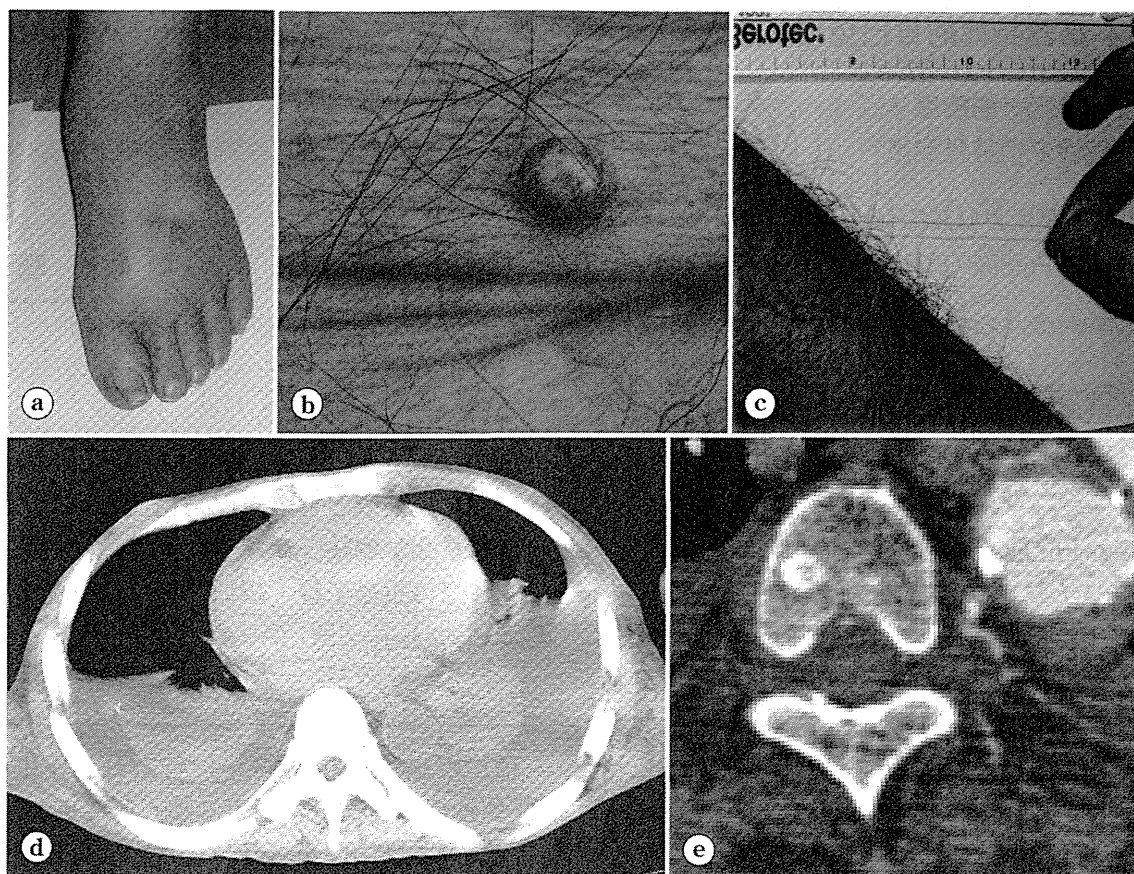


図1 Crow-Fukase 症候群における症状, 臓器病変

a. 浮腫, b. 皮膚血管腫(腹部), c. 剛毛・色素沈着(下腿), d. 胸水,
e. 骨硬化性病変(胸椎 CT).

胞の単クローン性増殖であり, 恐らく異常形質細胞から分泌される VEGF を中心とする各種サイトカインの過剰産生が特異な臨床症状を惹起していることが想定されている(図1).

本症候群では認められる血清 M タンパクの軽鎖はほとんどが λ 鎖であり, その可変領域の germ-line において免疫グロブリン軽鎖は特定の V λ subfamily 遺伝子をもつことが示されている²⁾. すなわち本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, この配列をもつ M タンパクが産生された場合に本症候群が発症することになる. 分子病態の解明についてはさらなる検討を要する.

VEGF の血管透過性亢進・血管新生作用は, 浮腫, 胸腹水などを説明しやすいが, 末梢神経障害の発症機序については明らかにされていない. VEGF の血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し, 炎症性サイトカインや神経毒性を

もつ血清タンパクが神経実質に移行することや, 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末梢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.

4. 診断と鑑別診断

本症候群患者の約半数は多発ニューロパチーで発症し, 残りの半数は浮腫, 胸腹水, 男性の場合には女性化乳房での発症であり, 初診する診療科は多岐にわたっている. 検診あるいは他疾患のための受診時に胸水・腹水, M タンパク, 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⁾. 早期診断・治療のためには各診療科においてこの疾患が「治療可能な見逃してはならない疾患」として認識される必要がある. 疾患の進行に伴い複数の症状が出現してくるが,

表1 Crow-Fukase 症候群の診断基準

大基準	多発ニューロパチー(必須項目) 血清 VEGF 高値 M タンパク
小基準	骨硬化性病変 キャッスルマン病 臓器腫大 浮腫, 胸水, 腹水, 心嚢水 内分泌異常* 皮膚異常 乳頭浮腫 血小板増多
definite:	大基準 3 項目 + 小基準 1 項目以上
probable:	ニューロパチーと血清 VEGF 上昇 + 小基準 1 項目以上
possible:	大基準のうちニューロパチー + 小基準を 2 項目以上

*甲状腺機能異常, 糖尿病については有病率が高いため単独の異常では小基準の 1 項目として採用しない。

(Misawa S, Kuwabara S: Clin Exp Neuroimmunol 4: 318-325, 2013. より引用)

早期診断のためには発症初期の諸症状が出揃わない時点で本症を念頭に置いた体系的検索を行う必要がある。

表1に現在提唱されている血清 VEGF 値を含めた診断基準を示す。大基準である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 タンパクが認められる。多発ニューロパチーで発症した場合にも、詳細に観察すると浮腫、皮膚症状が認められることが多く、この場合には比較的診断は容易である。ただし小基準に含まれる多彩な症状のどれかで初発した際にも本症の可能性を念頭に置くことが重要であり、神経症状の評価(多発ニューロパチーの有無)、血清 VEGF・M タンパクの測定を行う。自覚症状に挙げられていなくても血管腫などの皮膚症状は存在することが多い(図1)。

多発ニューロパチーが主症状の場合には、神経伝導速度の低下から慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)と診断され、免疫グロブリン

ン、副腎皮質ステロイドによる治療が奏効せず、その後 Crow-Fukase 症候群と判明する症例が多く存在する。脱髄性ニューロパチーの鑑別診断の観点からも本症を念頭に置いておく必要がある。

5. 治療と予後

本症候群では形質細胞の単クローン性増殖が存在することから、治療の標的は異常増殖している形質細胞であると考えられる。1980年代までは主に副腎皮質ステロイドが治療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⁷⁾。特に2000年代に入ってから行われ始めた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認められている。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は確立しておらず、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いる。

1) 自己末梢血幹細胞移植療法を伴う大量化学療法

本症候群に対しての移植療法の第1例目は1998年にイスラエルで行われた⁸⁾。2000年代に入ってから報告が相つぎ、現在(2015年2月)までに、約60例の施行例が報告されている⁹⁻¹¹⁾。ほとんどの症例では諸症状の劇的な回復と血清 VEGF 値の正常化が認められている(図2)。3-5%に治療関連死がみられることが大きな問題点と思われるが、治療後の症状改善は従来療法より明らかに良好である¹²⁾。末梢神経障害による ADL 障害が高度な場合には積極的に移植療法を行うべきと考えられる。ADL 障害が軽い場合には症例の状態に応じて移植可能な状態であっても後述するサリドマイド療法などの他の治療法で経過をみるという選択も行われるようになって

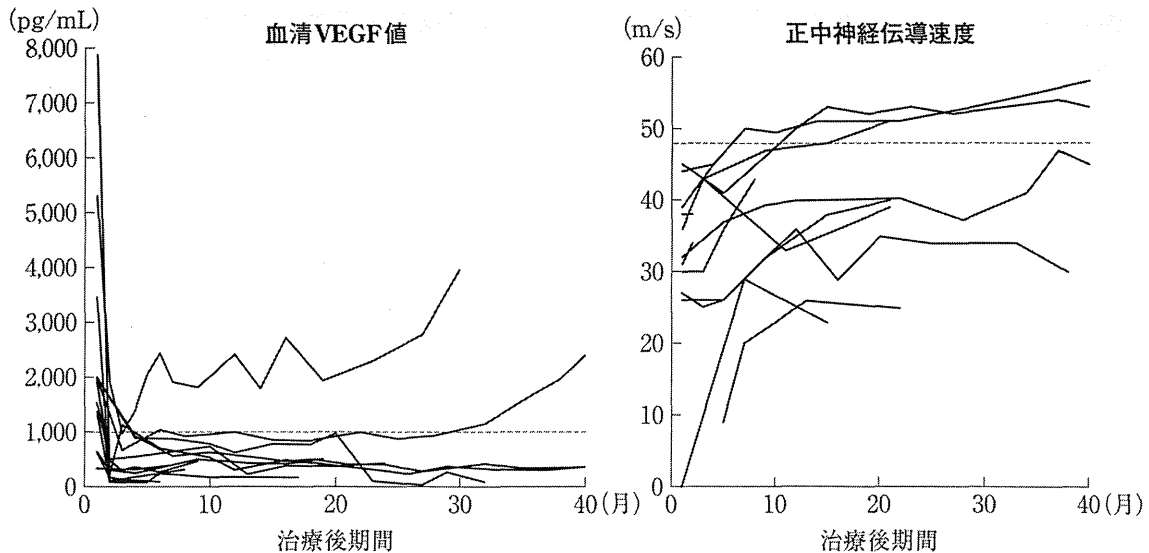


図2 自己末梢血幹細胞移植後の血清 VEGF 値, 神経伝導速度の変化(文献¹²⁾より改変)
点線は正常値を示す。

ている。

移植療法の適応としては年齢と多臓器障害の程度が最も大きい因子である。年齢に関しては「適応は65歳以下」が暫定的なコンセンサスである。さらに「重篤な臓器障害を有さないこと」が適応の条件とされる。66歳以上である場合には移植の適応にならないが、65歳以下であっても臓器不全、特に腎機能障害や大量の胸腹水のために治療関連死のリスクが高いと考えられる場合には適応とはならない。

2) サリドマイド療法

サリドマイドは我が国では1960年に発売され、その催奇形性によって製造中止となった。しかしその後血管新生抑制作用、抗サイトカイン(TNF- α など)作用などが明らかになり、ついで多発性骨髄腫における有効性が明らかにされた。本症候群におけるサリドマイド治療は、これまで2例の症例報告と9症例におけるオープン試験が報告されている¹³⁾。いずれの報告においても腹水、呼吸不全、末梢神経障害の改善がみられており、オープン試験では血清 VEGF 値の低下が示されている(図3)。サリドマイドは形質細胞増殖抑制とともに VEGF 産生を直接抑制すると考えられており、本症に対して期待の大きい治療法といえる。蓄積毒性として、末梢神経障害があり、本症候群では末梢神経障害

は主症状であるため、その発現には十分注意する必要がある。また移植適応例であっても症状が軽度の場合にサリドマイド療法が第一選択になる可能性も考えられる。サリドマイドのアミノ酸置換誘導体であるレナリドマイド(lenalidomide)の有効性も報告されている¹⁴⁾。

サリドマイド療法に関してはプラセボ対照・多施設共同群間比較試験が医師主導治験として2010年9月から開始され、現在(2015年4月)承認に向けて結果を解析中である。

3) 抗 VEGF モノクローナル抗体

ベバシズマブは抗 VEGF モノクローナル抗体で、血管新生阻害作用による抗腫瘍効果を有し、本邦では2007年に「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として製造販売承認を受けた。ベバシズマブの本症候群患者への報告例において有効性についての結論は得られていない¹⁵⁾。ただしこの治療により VEGF の低下は非常に急速に認められるため、胸・腹水や腎機能障害の進行が亜急性にみられた場合に、救済的に併用する価値はある可能性がある。

4) 今後の治療展望に

Crow-Fukase 症候群の治療戦略は多発性骨髄腫領域における新規治療のめざましい発展により、国際的には移植療法、サリドマイドだけでなく、レナリドマイド、ボルテゾミブ、ベバシ

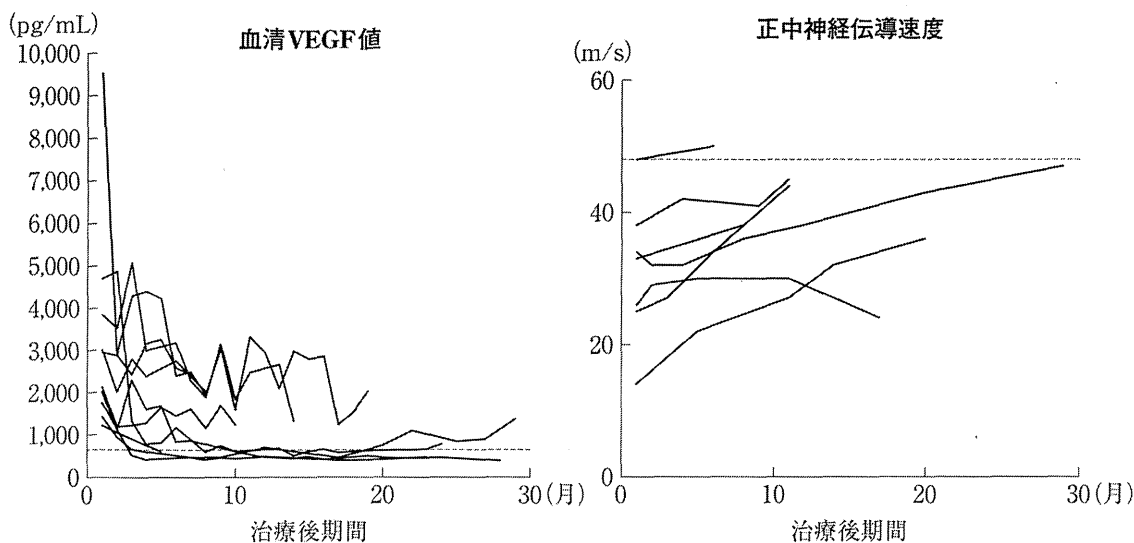


図3 サリドマイド療法後の血清 VEGF 値と神経伝導速度の変化(文献¹³⁾より改変)
点線は正常値を示す。

ズマブと発展している。一方で、日本国内ではいずれの治療も保険適応がないため、各医療機関の体制により提供できる治療の選択肢が異なり、治療の較差が生じているのが現状である。しかし、適応外使用の継続は事態の改善にはつながらない。現在、進行中のサリドマイドの有

効性に関する治験は医師主導のプラセボ対照ランダム化群間比較試験であり、稀少疾病であってもエビデンスの構築をめざしている。今後治療の選択肢が増え、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) Kuwabara S, et al: Treatment for POEMS(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (4): CD006828, 2008.
- 2) Nakanishi T, et al: The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 34: 712-720, 1984.
- 3) 納 光弘ほか: Crow-Fukase 症候群の全国疫学調査 2004. 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 16 年度報告書, p 141-144, 2004.
- 4) Watanabe O, et al: Greatly raised vascular endothelial growth factor(VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 347: 702, 1996.
- 5) Abe D, et al: Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. *Blood* 112: 836-839, 2008.
- 6) Kuwabara S, et al: Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 385-387, 1997.
- 7) 桑原 聡, 三澤園子: Crow-Fukase 症候群の新規治療展望. *Annual Review 神経* 2007, p 214-220, 中外医学社, 2007.
- 8) Wong VA, Wade NK: POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol* 126: 452-454, 1998.
- 9) Jaccard A, et al: High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS 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.

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適用されつつある。

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。

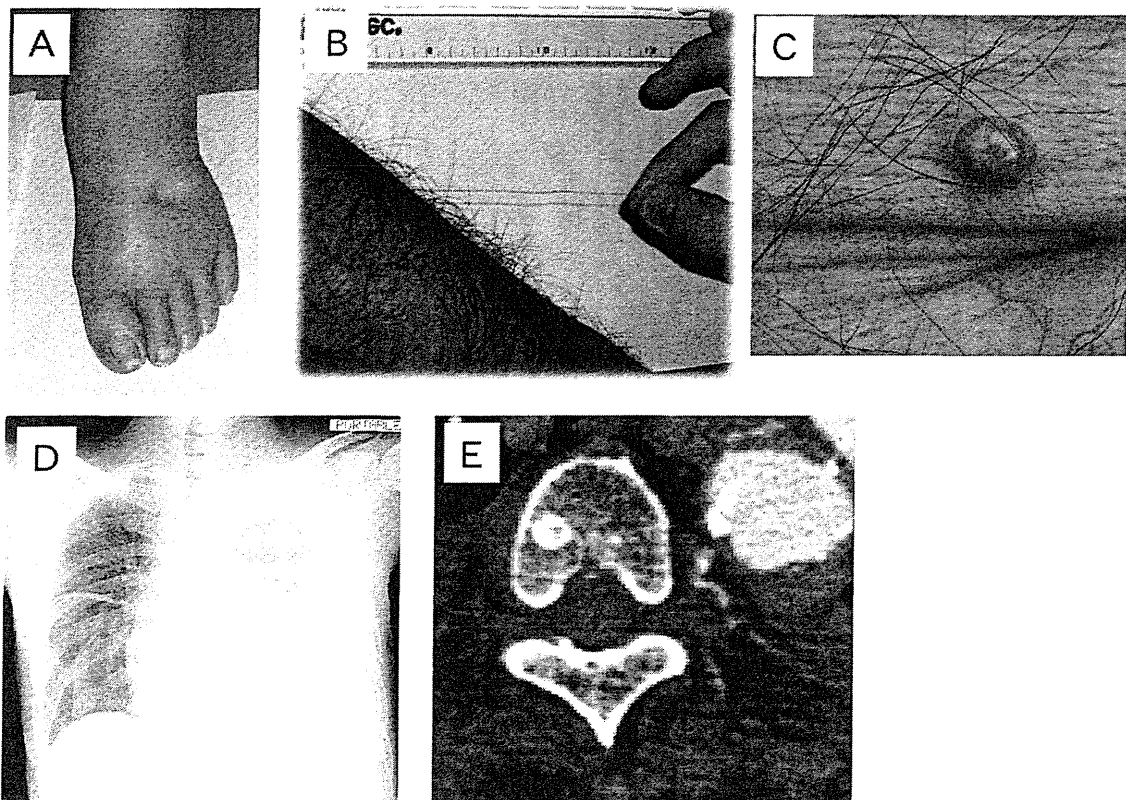
1 疫学

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)

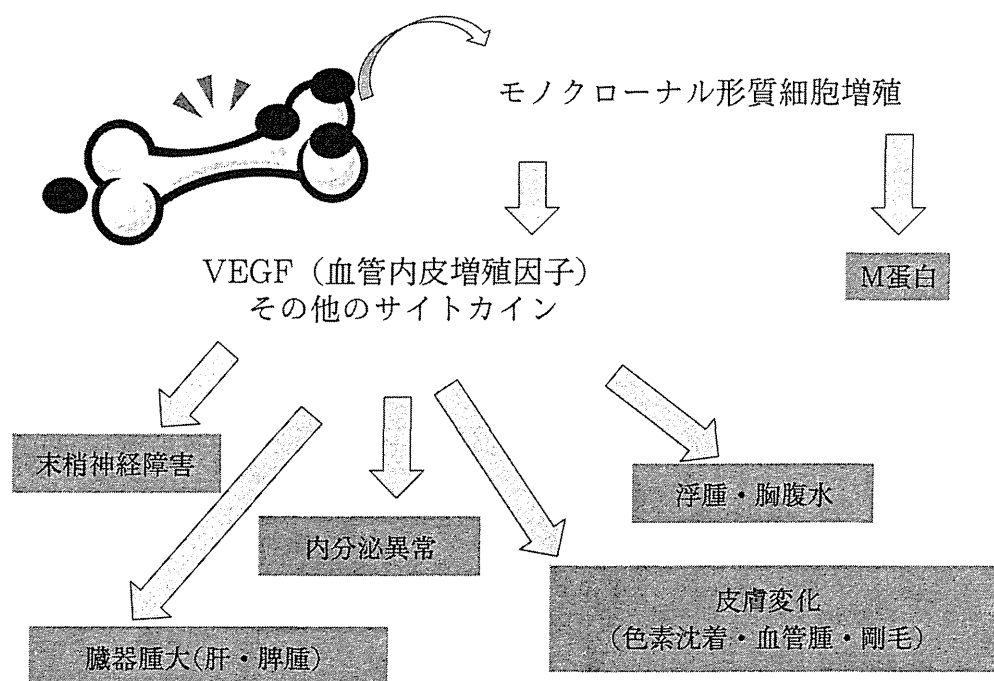
(筆者提供)

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れ，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 uncompactation)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.



抗 VEGF 抗体

POEMS *症候群において血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) はその病態に大きく関わっており，抗 VEGF モノクローナル抗体 (ベバシズマブ) は理論的に効果が期待できる治療薬である。しかしこれまでの報告例をまとめてみると，多くの症例において併用療法が行われており，またサリドマイド，メルファランなどによる治療中に症状が進行した時期に投与して効果が見られた症例は少ない。おそらく本症候群の病態には VEGF 以外にも多くのサイトカインが関わっており，VEGF 単独の抑制では効果が不十分である可能性，または進行期には全身性に透過性の高い異常血管新生が進展しているために効果が出にくい可能性が考えられる。現状では抗 VEGF 抗体は亜急性増悪時の併用療法として位置づけられる。

POEMS 症候群は，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) を中心とする多種サイトカインの過剰産生を基盤に，多彩な症状を呈する全身性疾患である。血清 VEGF 高値は全例で認められ，また VEGF 値は病勢と相関することから，VEGF は本症候群の病態に深く関わっている。この観点から，VEGF の抑制は理論的に有効な治療オプションとして期待されてきた。ベバシズマブは血管新生阻害作用による抗悪性腫瘍薬として開発された抗 VEGF モノクローナル抗体製剤であり，わが国では 2007 年に「治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として製造販売承認を受けた。

現在 (2014 年 2 月) までにベバシズマブの本症候群患者への使用の報告は 11 例でなされているが，有効例と無効例が存在し，その有効性について結論は得られていない¹⁾。自験 6 例と報告例の計 17 例における治療効果のまとめを表 1 に示す。まず 17 例中ベバシズマブが単独で初期治療として投与されたのは 2008 年の Dietrich らの 1 例のみあり，この症例では発症から 3 カ月で寛解導入療法としてベバシズマブが投与されて，症状が改善後に自己末梢血幹細胞移植が行われた成功例である。単独治療例はこの 1 例のみである。その他の報告例ではすべて前治療あるいは併用療法が行われている。自験 6 例中ベバシズマブ投与後に症状改

POEMS : P-polyneuropathy (多発性神経炎), O-organomegaly (臓器腫大), E-endocrinopathy (内分泌異常), M-M protein (M 蛋白), S-skin changes (皮膚症状) を表す頭字語。Crow-Fukase 症候群と同じ。

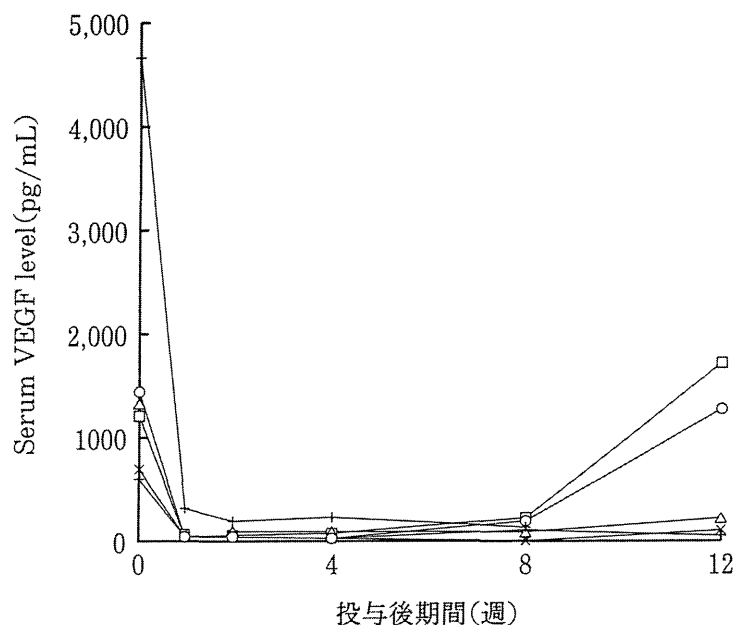
●表 1 : ベバシズマブ投与が行われた自験例, 報告例

【自験例】						
症例番号	年齢, 性	罹病期間	前治療	併用治療	転帰	
1	64 女	40 カ月	PSL, Thal + Dex	Thal + Dex, PBSCT	PBSCT の 2 カ月後から改善	
2	49 男	26 カ月	VAD, CPA, MP	Thal + Dex	胸水減少	
3	58 男	74 カ月	PSL	Thal + Dex	不変	
4	43 男	61 カ月	PSL, CPA, MP	Thal + Dex, PSL	不変	
5	71 男	10 カ月	Thal + Dex	Thal + Dex, PSL	増悪 (6 カ月後死亡)	
6	66 女	68 カ月	MP, PSL	MP, PSL	増悪 (2 カ月後死亡)	
【報告例】						
報告者 年	年齢, 性	罹病期間	前治療	併用治療	転帰	
7 Dietrich, et al. 2008	45 女	数カ月	-	-	改善し PBSCT 施行	
8 Buxhofer-Ausch, et al. 2012	44 女	NA	Radiation, CPA	-	改善	
9 同上	57 男	5 カ月	Radiation, CPA	-	改善	
10 Badros, et al. 2005	60 女	2 年	-	CPA, Dex	改善	
11 Chahin, et al. 2007	59 男	13 カ月	-	PBSCT	改善	
12 Badros, et al. 2006	52 女	2 年	IVIg, steroids, Mel + Dex	Mel + Dex	改善	
13 Ropper, et al. 2010	49 男	4 年	IVIg, PP, AZP	Raditaion	改善し PBSCT 施行	
14 D'souza A, et al. 2011	NA	NA	PBSCT	steroids, Len, CPA	不変～死亡	
15 Straume, et al. 2006	41 男	NA	CPA	Radiation	増悪～死亡	
16 Samaras, et al. 2007	57 男	8 年	MP, radiation, Dex, IVIg, PP, PBSCT	CPA, steroids	増悪～死亡	
17 Chong, et al. 2007	48 男	NA	IVIg, Dex, PSL, MMF	Dex, MMF	増悪～死亡	

PSL : プレドニゾロン, Thal : サリドマイド, Dex : デキサメサゾン, CPA : シクロホスファミド, PBSCT : 自己末梢血幹細胞移植, IVIg : 免疫グロブリン療法, MMF : ミコフェノール酸, Len : レナリドミド, NA : not available, PP : 血液浄化法, AZP : アザチオプリン, MP : メルファラン+プレドニゾロン

(文献 1 より改変)

善が得られたのは 2 例であるが, この 2 例では亜急性増悪にサリドマイドが併用されており, どちらが有効であったのかは判断が難しかった。残りの 4 例ではサリドマイドあるいはメルファランの治療中に症状が進行したためにベバシズマブの投与を行ったが, 投与後の症状改善は得られず, 2 例は死亡した。



●図1：ベバシズマブ投与後の血清 VEGF 値の変化

投与後1週間で急速に低下し，8～12週間，低値が持続する。

VEGF：vascular endothelial growth factor

(文献1より引用改変)

以上の自験例における所見は，ベバシズマブの有効性を支持するものではなかった。報告例11例においても4例がベバシズマブ投与後に効果は認められず死亡している。これらの結果からは，発症から短期間で使用した場合のみに効果がみられるが，進行期に有効であることを示す根拠は得られていない。

ベバシズマブによる明確な有効性が示されていない理由として，本症候群においては多種のサイトカインが上昇して病態を形成しているために，VEGFを単独で低下させても治療効果は限定される可能性と，進行期には既に透過性の高い異常血管新生が全身性に進展しているために効果が得られにくい可能性の2つが考えられる。ただしこの治療によりVEGFの低下は非常に急速に認められるため(図1)，胸・腹水や腎機能障害の進行が亜急性に見られた場合に，併用療法として救済的に併用する価値はある可能性があり，今後検討されるべきであろう。

(桑原 聡)

文 献

- 1) Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al : Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84 : 1346-1348, 2013.