

Table 1

Results of nerve conduction studies, axonal excitability, and ultrasound.

	Normal (n = 85)	POEMS syndrome (n = 31)	P-value
Nerve conduction study			
Distal latency (ms)	3.6 (0.4)	5.3 (1.0)	<0.0001
CMAP amplitude (mV)	10.8 (1.2)	5.7 (1.0)	<0.0001
Conduction velocity (m/s)	57.7 (6.3)	34.2 (6.1)	<0.0001
Nerve excitability testing (n = 87) (n = 33)			
Strength-duration property			
Strength-duration time constant (ms)	0.42 (0.008)	0.50 (0.02)	0.0002
Current for 50% CMAP (mA)	4.5 (0.2)	9.6 (0.8)	<0.0001
Recovery cycle			
Refractoriness (2.0 ms) (%)	47.9 (4.5)	38.5 (4.5)	0.06
Superexcitability (6.3 ms) (%)	-20.6 (1.3)	-26.0 (1.3)	0.04
Late subnormality (42 ms) (%)	18.5 (1.1)	9.2 (0.9)	<0.001
Threshold electrotonus			
TEd 10–20 ms (%)	69.2 (0.6)	70.7 (1.4)	0.3
TEd 90–100 ms (%)	46.1 (0.6)	48.4 (1.1)	0.07
TEh 90–100 ms (%)	-124.4 (2.4)	-136.9 (4.7)	0.02
Current threshold relationship			
50% depolarizing current (%)	51.9 (0.9)	56.3 (1.6)	0.02
100% hyperpolarizing current (%)	-309.6 (6.1)	-350.6 (13.9)	0.01
Hyperpolarizing I/V slope	0.42 (0.01)	0.36 (0.02)	0.01
Nerve ultrasound			
Cross sectional area			
Wrist (cm ²)	(n = 23)	(n = 19)	
Forearm (cm ²)	0.07 (0.01)	0.10 (0.02)	0.001
Elbow (cm ²)	0.06 (0.01)	0.08 (0.02)	<0.0001
	0.07 (0.01)	0.11 (0.03)	<0.0001

Data are given as mean (SEM).

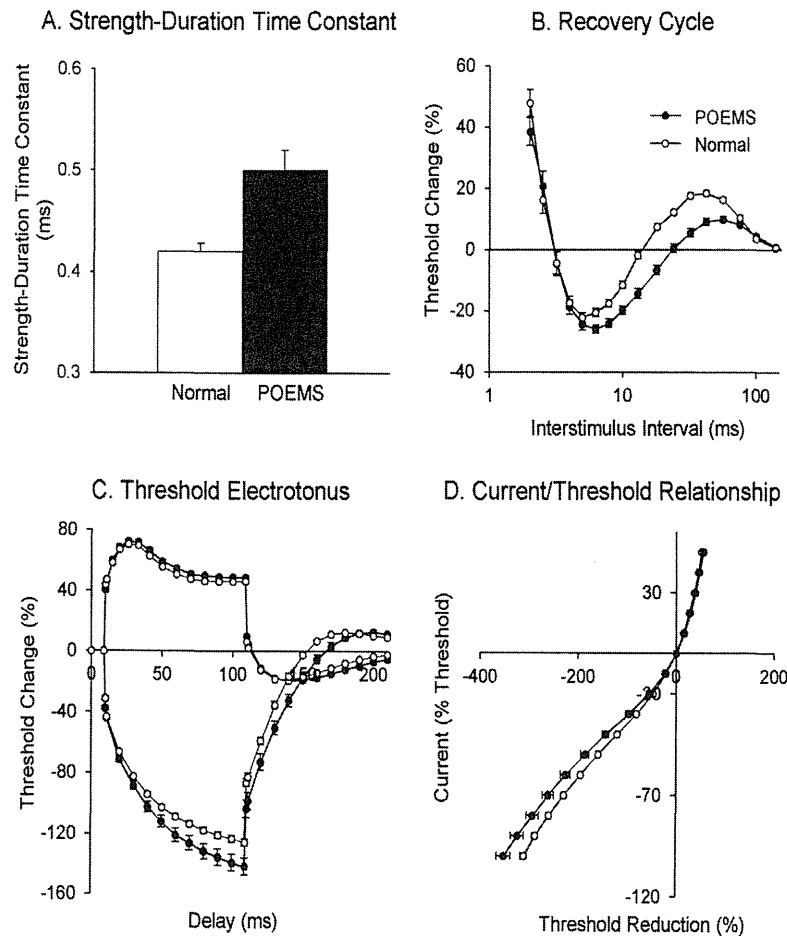


Fig. 1. Nerve excitability testing in patients with POEMS syndrome and in age-matched normal subjects. (A) Strength-duration time constant. (B) Recovery cycle of axonal excitability after supramaximal conditioning stimulus. (C) Threshold electrotonus. (D) Current–threshold relationship. Open and filled circles indicate normal subjects and POEMS patients respectively. Data are given as mean, and error bars indicate standard error.

Table 2
Correlation of electrophysiological index with VEGF and nerve edema.

	Serum VEGF level		Area (ultrasound)	
	R ²	P-value ^a	R ²	P-value ^a
Nerve conduction study				
Motor nerve conduction velocity	0.0593	NS	0.389	0.03
Distal latency	0.133	0.04	0.3344	NS
CMAP amplitude	0.2082	0.01	0.2203	0.04
Nerve excitability testing				
Stimulus (mA) for 50% max response	0.05	NS	0.1616	NS
Strength-duration time constant (ms)	0.14	NS	0.3211	0.04
Refractoriness at 2 ms (%)	0.0098	NS	0.0241	NS
Superexcitability (%)	0.015	NS	0.0042	NS
Subexcitability (%)	0.0238	NS	0.0372	NS
TEd(10–20 ms)	0.0001	NS	0.005	NS
TEd(90–100 ms)	0.0164	NS	0.01	NS
TEh(90–100 ms)	0.0185	NS	0.0125	NS
TEh(slope 101–140 ms)	0.1941	0.01	0.0241	NS
Hyperpolarizing I/V slope	0.2007	0.03	0.015	NS
Nerve ultrasound (cross-sectional area)				
Wrist	0.0218	NS		
Forearm	0.0987	NS		
Elbow	0.0208	NS		

^a P-value <0.05, considered as statistically significant; NS, not significant.

Table 3
Serum VEGF level, electrophysiology, and nerve ultrasound before and after treatment.

	Before	3 months	P-value
Serum VEGF (pg/mL)	6061 (1667)	3600 (1406)	0.2
Nerve conduction study (n = 9)			
Distal latency (ms)	5.6 (0.5)	5.2 (0.5)	0.01
CMAP amplitude (mV)	5.2 (1.2)	5.1 (1.5)	0.9
Conduction velocity (m/s)	36.2 (3.6)	37.4 (3.4)	0.3
Nerve excitability testing (n = 9)			
Strength-duration time constant			
Strength-duration time constant (ms)	0.49 (0.01)	0.52 (0.04)	0.5
Current for 50% CMAP (mA)	11.3 (1.9)	8.7 (1.3)	0.2
Recovery cycle			
Refractoriness (2.5 ms) (%)	16.0 (4.2)	8.4 (6.1)	0.3
Superexcitability (7.9 ms) (%)	-27.1 (1.4)	-23.5 (1.6)	0.036
Late subnormality (42 ms) (%)	8.8 (1.2)	11.3 (1.7)	0.2
Threshold electrotonus			
TEd 10–20 ms (%)	74.4 (1.9)	74.8 (2.2)	1.0
TEd 90–100 ms (%)	51.5 (2.2)	51.5 (1.9)	1.0
TEh 90–100 ms (%)	-150.8 (10.4)	-154.0 (11.5)	0.8
Current threshold relationship (I/V)			
50% depolarizing current (%)	57.1 (2.0)	56.8 (2.0)	0.8
100% hyperpolarizing current (%)	-395.5 (19.6)	-331.8 (18.0)	0.006
Hyperpolarizing I/V slope	0.32 (0.01)	0.41 (0.04)	0.03
Nerve ultrasound (n = 13)			
Cross sectional area			
Wrist (cm ²)	0.11 (0.03)	0.10 (0.03)	0.02
Forearm (cm ²)	0.09 (0.02)	0.08 (0.02)	0.18
Elbow (cm ²)	0.12 (0.03)	0.10 (0.01)	0.01

Data are given as mean (SEM).

3.3. Serial changes after treatment

Sequential examinations on nerve excitability and ultrasound were performed before and 3 months after thalidomide treatment in 9 patients. Table 3 shows serial changes. Serum VEGF levels decreased. Nerve cross-sectional area significantly reduced after treatment, suggesting edema was a major cause of nerve enlargement. Significant improvement was observed in distal latency in nerve conduction studies. In excitability testing, superexcitability and threshold change to 100% hyperpolarizing conditioning cur-

rents in current–threshold relationship significantly changed towards normal (Fig. 2).

4. Discussion

Our results show that axonal excitability properties in POEMS neuropathy is characterized by prolonged strength-duration time constant, increased superexcitability, reduced late subexcitability, fanning-out in threshold electrotonus, and greater threshold changes to 100% hyperpolarizing conditioning current in current–threshold relationships. These findings could suggest altered nodal persistent sodium currents, reduced potassium and inward rectifying conductances, respectively (Burke et al., 2001; Nodera and Kaji, 2006; Howells et al., 2012). However, their interpretations are difficult because of multiple factors such as segmental demyelination, nerve edema, and upregulated inflammatory cytokines could contribute to altered channel function. The excitability indices and nerve conduction parameters are partly correlated with serum VEGF levels and the extent of nerve enlargement.

Pathological studies have shown segmental demyelination and remyelination, uncompacted myelin, and perineurial edema in sural nerve specimen of patients with POEMS syndrome (Koike et al., 2008). The short-internode associated with remyelination, and altered myelin resistance may affect the input resistance and lead to fanning-out in threshold electrotonus, but again other factors could modulate a total findings of excitability testing.

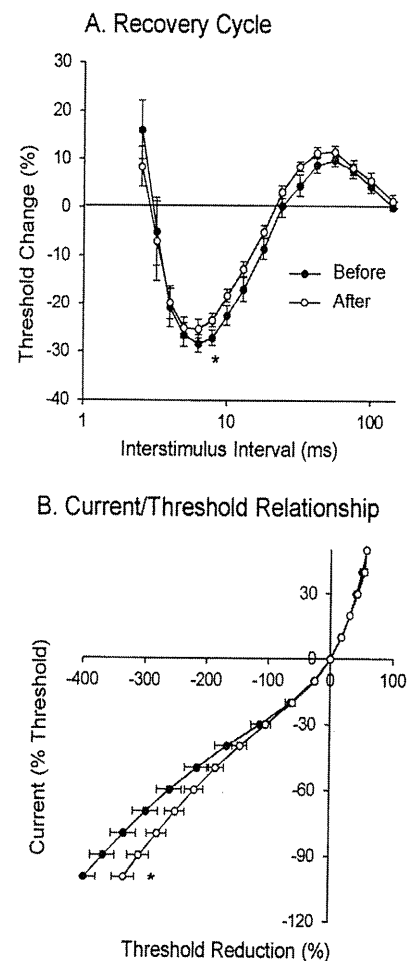


Fig. 2. Sequential changes in nerve excitability testing before and 3 months after the start of thalidomide or steroid treatment in patients with POEMS syndrome. (A) Recovery cycle of axonal excitability after supramaximal conditioning stimulus. (B) Current–threshold relationship. Filled and open circles indicate before and after treatment respectively. Data are given as mean, and error bars indicate standard error.

The pattern of excitability changes are different from those in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP); previous reports on CIDP have shown that compared with normal subjects, strength-duration time constant was significantly shorter, and in the recovery cycle, CIDP patients had less refractoriness, supernormality and late subnormality than healthy controls (Cappelen-Smith et al., 2000; Sung et al., 2004). Current-threshold relationships did not show significant changes. Particularly, strength-duration time constant and superexcitability change to the opposite direction in POEMS syndrome and CIDP. It is important to differentiate the two conditions because POEMS syndrome is often misdiagnosed as CIDP (Nasu et al., 2012), but treatments are substantially different. In this regard, whether nerve excitability testing is helpful for the differential diagnosis of POEMS syndrome and CIDP, needs to be studied in a prospective fashion.

In the present study, serum VEGF levels were invariably elevated in POEMS patients, consistent with previous reports (Kuwabara et al., 2008a,b), and correlated, although weakly, with distal latency and hyperpolarizing threshold electrotonus and current-threshold relationships (Table 2). These findings might not reflect the direct effects of VEGF alone, because multiple inflammatory cytokines such as interleukin-12, and tumor necrosis- α are simultaneously and markedly upregulated in the active phase of POEMS syndrome (Kanai et al., 2012), and it is possible such cytokines other than VEGF affect ion channel function, although this should be investigated in further studies. Nevertheless, increased vascular permeability mediated by VEGF presumably responsible for nerve edema, frequently found on pathological examination (Kanda, 2013). We initially expected membrane depolarization due to edema-induced compression ischemia in POEMS syndrome, and nerve edema detected by ultrasound partly correlated with axonal excitability. However, a combination of the nerve excitability changes did not support axonal depolarization. Different from an acute compression/ischemia model, compensatory mechanisms in response to depolarization might act, leading to resulted in a steady state during chronic exposure of VEGF and nerve edema. Our study did not reach a conclusion on whether membrane potential is altered in POEMS syndrome, because multiple factors in POEMS syndrome such as demyelination, and cytokine activation would also largely affect membrane properties.

There are several limitations in this study. We could examine sequential changes in a small number of patients ($n=9$) and relatively short period of follow-up (3 months). Secondly, both nerve excitability testing and ultrasound works only in the restricted portion of the nerve (e.g., superficially located portion of the nerve). Finally, among the inflammatory cytokines elevated in POEMS syndrome, only VEGF was measured. The effects of cytokines should be evaluated as a network based on measurements of multiple cytokines.

The pathophysiology of POEMS neuropathy is still unclear, and a complex interaction of multiple factors could contribute to development of neuropathy in POEMS syndrome. Further multidisciplinary approach using electrophysiological, morphological, and biochemical methodology would be required to elucidate the pathogenesis of peripheral neuropathy in POEMS syndrome, and we would like to do so in future studies.

Potential financial interest

None.

Acknowledgement

This study was supported in part by a grant for research on intractable diseases from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (S.K.).

Conflict of interest: None.

References

- Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:311–22.
- Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1993;21:137–58.
- Burke D, Kiernan MC, Bostock H. Excitability of human axons. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1575–85.
- Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CS, Mogyoros I, Burke D. Activity-dependent hyperpolarization and conduction block in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2000;48:326–32.
- Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:214–23.
- Howells J, Trevillion L, Bostock H, Burke D. The voltage dependence of I(h) in human myelinated axons. *J Physiol* 2012;590:1625–40.
- Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology* 2012;79:575–82.
- Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:208–12.
- Kerasnoudis A, Pitarokouli K, Behrendt V, Gold R, Yoon MS. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2014;125:635–41.
- Kiernan MC, Burke D, Andersen KV, Bostock H. Multiple measures of axonal excitability: a new approach in clinical testing. *Muscle Nerve* 2000;23:399–409.
- Koike H, Iijima M, Mori K, Yamamoto M, Hattori N, Watanabe H, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1171–9.
- Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008a;4:CD006823.
- Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008b;71:1691–5.
- Nasu S, Misawa S, Nakaseko C, Shibuya K, Iose S, Sekiguchi Y, et al. Bortezomib-induced neuropathy: axonal membrane depolarization precedes development of neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2014;125:381–7.
- Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:476–9.
- Nodera H, Kaji R. Nerve excitability testing and its clinical application to neuromuscular diseases. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1902–16.
- Padua L, Liotta G, Di Pasquale A, Granata G, Pazzaglia C, Martinoli C, et al. Contribution of ultrasound in the assessment of nerve diseases. *Eur J Neurol* 2012;19:47–54.
- Sawai S, Kanai K, Nakata M, Hiraga A, Misawa S, Iose S, et al. Changes in excitability properties associated with axonal regeneration in human neuropathy and mouse Wallerian degeneration. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1097–105.
- Sung JY, Kuwabara S, Kaji R, Ogawara K, Mori M, Kanai K, et al. Threshold electrotonus in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: correlation with clinical profiles. *Muscle Nerve* 2004;29:28–37.
- Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996;347:702.

免疫性神経疾患 Crow-Fukase(POEMS)症候群
桑原聡
日本臨床増刊号 73(7), 446-451
2015年度

日本臨牀 73 卷 増刊号7 (2015年9月20日発行) 別刷

免疫性神経疾患

—基礎・臨床研究の最新知見—

IV. 免疫性末梢神経疾患

Crow-Fukase (POEMS) 症候群

桑原 聡

Crow-Fukase (POEMS) 症候群

Crow-Fukase (POEMS) syndrome

桑原 聡

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

はじめに

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(VEGF: vascular endothelial growth factor)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. 我が国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. Crow(1956年), 深瀬(1968年)による記載以来, 特に我が国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2000年以降に, 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. 本症候群の病態は十分に明らかにされていないが, 形質細胞をターゲットとした治療が有効であることが示されてきている.

本稿では治療の進歩を中心に本症候群について概説する.

1 疫 学

本症候群は稀少疾患であり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’によって行われた全国調査によると全国の患者数は約340人と推定されている³⁾. しかしまだ本症候群の認知度は高いとはいえず, 診断されずに見逃されて患者も多いことが予想されている. 実際の有病率はより高い可能性があり新たな全国調査が予定されている. 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.

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

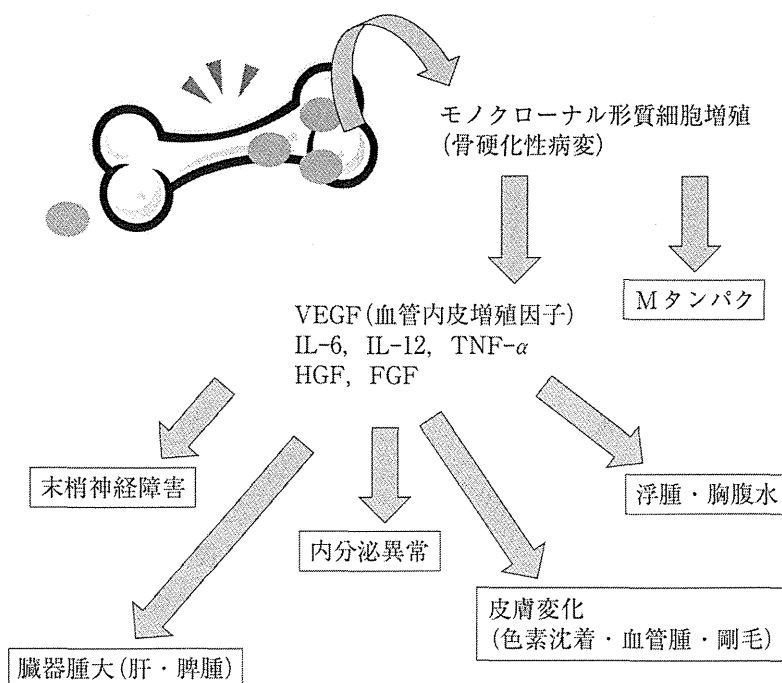


図1 POEMS 症候群の病態

2 病因・病態

1996年に鹿児島大学の研究グループにより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、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^{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、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ラムダ鎖であり、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Vλsubfamily 遺伝子をもつことが示されている⁵⁾。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Vλsubfamily 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更なる検討を要する。

VEGFの血管透過性亢進、血管新生作用は、

浮腫、胸腹水、皮膚血管腫、臓器腫大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 uncompactation)であるが、下肢遠位部では軸索変性が認められる。

3 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が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の可能性が常に考慮される必要がある。‘治療可能な見逃してはならない疾患’として認識されるべきである。疾患の

表 1 Crow-Fukase 症候群の診断基準
(Misawa S, Kuwabara S: Clin ExpNeuroimmunol
4: 318-325, 2013. より引用)

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.

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, 初診の際
に浮腫, 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が, 小基準
に含まれる多彩な症状のどれかで初発した際に
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浮腫・皮膚症状は存
在することが多い.

多発ニューロパチー発症の場合に, 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,
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観点から

も本症を念頭に置いておく必要がある.

4 治 療

本症候群では M タンパクに代表される形質
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.
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
リドマイド(lenalidomide), 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
に対する治療も変遷している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 3 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

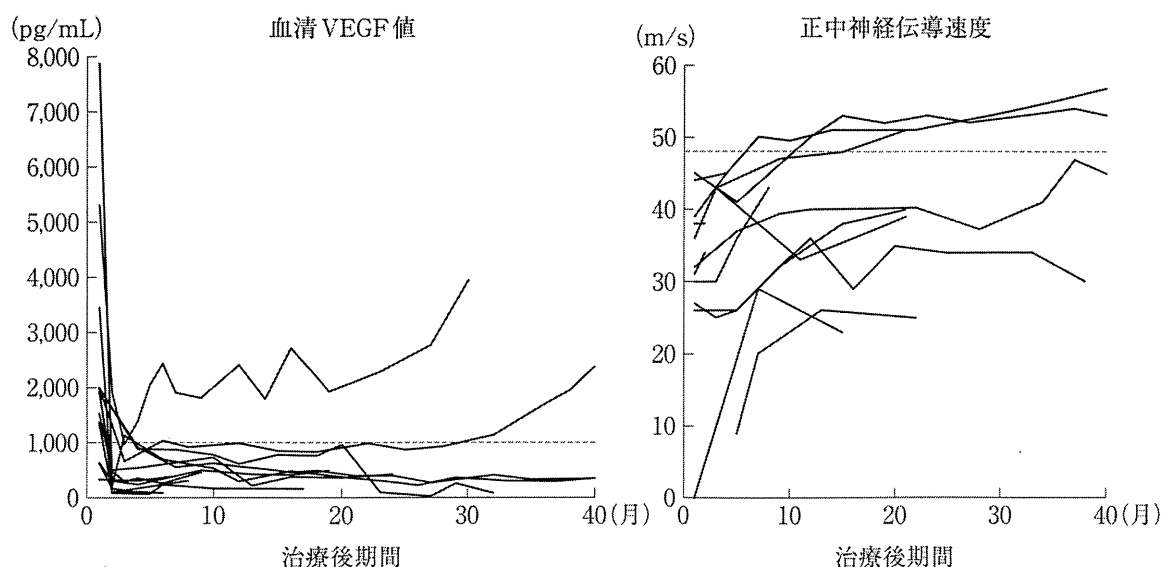


図2 自己末梢血幹細胞移植後の血清 VEGF 値、神経伝導速度の変化(文献¹²⁾より改変)
点線は正常値を示す。

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きている。

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は中止された。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2月)承認に向けての結果解析中である。

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、我が国では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。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。

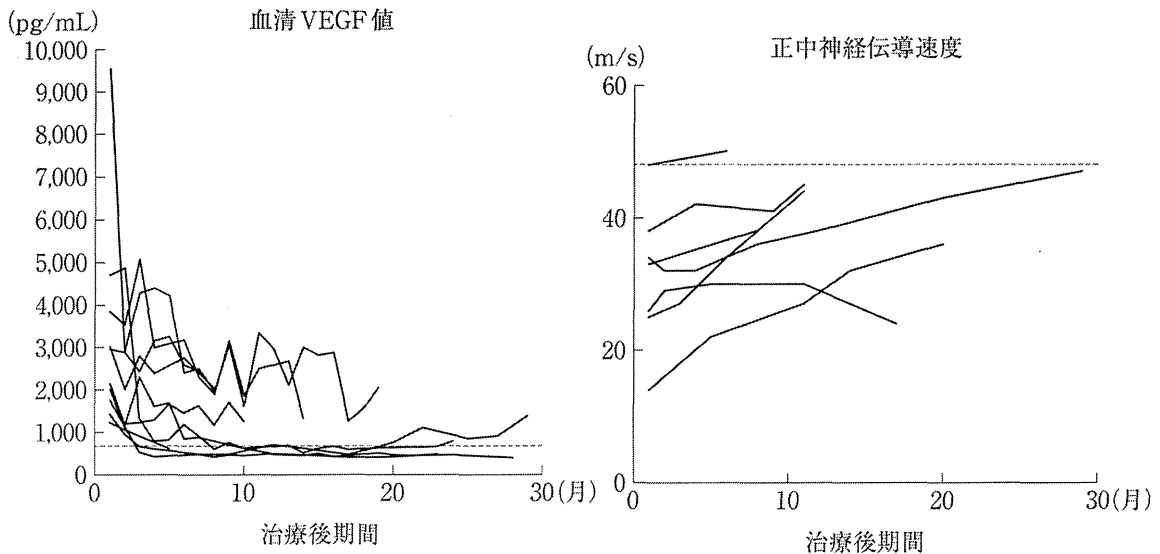


図3 サリドマイド療法後の血清 VEGF 値と神経伝導速度の変化(文献¹³⁾より改変)
点線は正常値を示す。

おわりに

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 Systematic Review (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, 中外医学社, p 214-220, 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

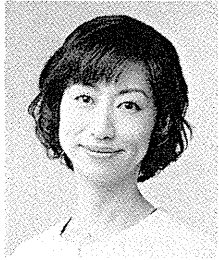
- syndrome. *Blood* **99**: 3057–3059, 2002.
- 10) Dispenzieri A, et al: Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome and a review of the literature. *Blood* **104**: 3400–3407, 2004.
 - 11) Kuwabara S, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for 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.
-

IV

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、病態には不明の点はまだ多い。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¹⁾。

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²⁾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- α 、IL-6、L-12などのサイトカインの上昇が報告されている³⁾。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⁴⁾、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⁵⁾。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⁶⁾

<p>大基準</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>小基準</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, 骨髄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)⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾, 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 症候群には骨髄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

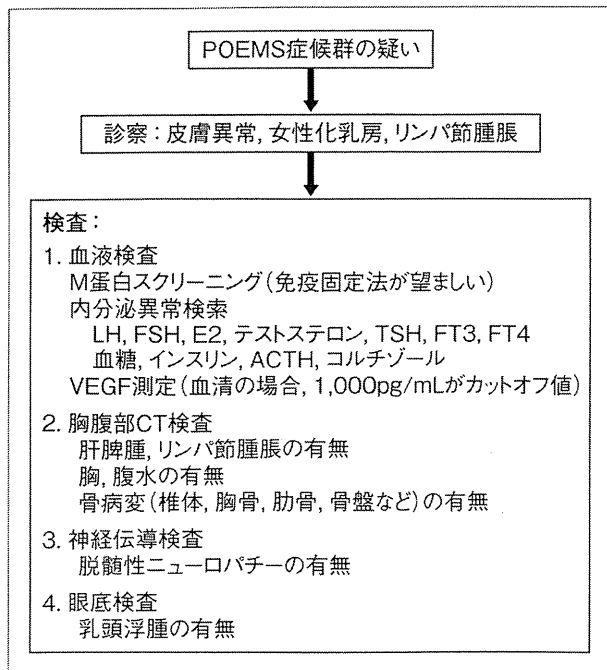


図 1 POEMS症候群の診断手順

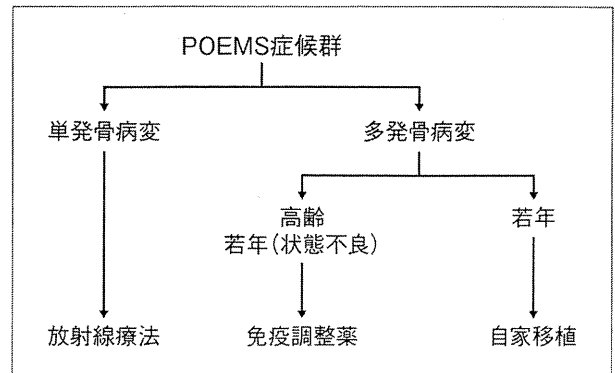


図 2 POEMS症候群の治療方針

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⁹⁾。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多が証明される場合は全身の化学療法が選択される^{6,9,10)}。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¹¹⁾。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¹²⁾。

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¹³⁾。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¹³⁾。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¹³⁾。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¹⁴⁾。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^{13,15)}。移植後の無増悪生存率は1年で98%、5年で75%とされる¹⁶⁾。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^{17,18)}。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^{19,20)}。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は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²¹⁾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.

* * *

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
桑原 聡、三澤園子
別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 27巻 p856-859
2014年度

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

II

V 脱髄性疾患, 遺伝性ニューロパチー

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

桑原 聡

三澤 園子

V 脱髄性疾患, 遺伝性ニューロパチー

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

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
三澤 園子

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)を必発とし, 形質細胞の単クローン性増殖(plasma cell dyscrasia)と血清中の血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の高値を基盤に, 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⁾. 我が国では報告者の名前をとってCrow-Fukase 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⁾.

2. 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, 全国患者数は約340人と推定されている³⁾. しかし診断されずに見逃されている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20-80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.

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もつことから, 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^{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, 恐らく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. VEGFの血管透過性亢進, 血管新生作用は, 浮腫, 胸腹水, 皮膚血管腫, 臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい¹⁾. しかし全例に認められる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. 血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し, 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

本症候群の約半数は多発ニューロパチーで発症するが, 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があり, 初診する

Satoshi Kuwabara, Sonoko Misawa: 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