

表1 Crow-Fukase 症候群の診断基準
(文献¹⁾より一部改変)

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: ニューロパチー + 小基準 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.

診療科は多岐にわたっている。早期診断・治療のためには各内科系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。

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腹水、M タンパク、クレアチニン高値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候群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。

5. 治療と予後

本症候群では認められる 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 Vλ subfamily 遺伝子をもつことが明らかにされている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 Vλ 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。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ると考えられる。

1980 年代までは主に副腎皮質ステロイド剤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

(auto-PBSCT)を伴う大量化学療法, サリドマイド・レナリドマイド, 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変遷している⁷⁾. 特に2000年代に入ってから行われ始めたauto-PBSCT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 auto-PBSCT 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, 2013年8月までに, 約50例の施行例が報告されている⁹⁻¹¹⁾. 移植後にほとんどの症例では諸症状の劇的な回復が認められている. 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のメルファラン療法より良好である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, ほか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いる.

auto-PBSCTの適応としては移植時の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. 更に‘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300人以上の短肢症児を誘発する薬害に至り, 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, 各種悪性腫瘍での治療効果が検討され, 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いる. 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, 本症候群に対して今後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)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, 現在進行中である.

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.

■ 文 献

- 1) Kuwabara S, et al: Treatment for POEMS(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* **8**: 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, p141-144, 2005.
- 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. *J 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(柳澤信夫ほか編), p214-220, 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.

解説 POEMS (Crow-深瀬) 症候群：診断と治療の進歩

三澤園子、桑原 聡

リウマチ科 51(4), 486-492

2014年度



解説

POEMS (Crow-深瀬) 症候群： 診断と治療の進歩*

三澤園子** 桑原 聡**

Key Words : plasma cell dyscrasia, vascular endothelial growth factor, demyelinating neuropathy, autologous stem cell transplantation, immunomodulatory drugs

はじめに

POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes) 症候群は、形質細胞の異常増殖と血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) の過剰産生を基盤として、多発ニューロパチー、浮腫、胸・腹・心嚢水、内分泌異常、皮膚症状 (色素沈着、剛毛、血管腫)、血小板増多、骨硬化性病変などの特異な組み合わせの症状を呈する稀少疾患である¹⁾²⁾。本邦では報告者の名前をとって Crow-深瀬症候群 (Crow はポーランド人) と呼ばれることが多いが、国際的には POEMS 症候群と称されている。多彩な症状のいずれもが初発症状となる可能性があるため、患者が初診する科は多岐にわたり、全身性疾患としてリウマチ・膠原病科を紹介されることも少なくない。

POEMS 症候群の予後は無治療もしくはステロイド単独では不良であり、平均生存期間は 2~3 年とされる²⁾³⁾。しかし、近年になり、治療は大きな進歩を遂げ、予後は向上しつつある⁴⁾⁵⁾。一方で、稀少疾患であるがゆえに確定診断までに非常な時間を要することが少なくない。進行例では新規治療を行っても救命できないことも多く、早期診断と的確な治療選択が予後の向上に大きく貢献する。本稿では以上の背景より、POEMS 症候群の診断の実際と新規治

療を含めた治療戦略について概説する。

POEMS 症候群の診断

1. POEMS 症候群の病態と診断

POEMS 症候群の病態に関しては不明の点が多い。しかし、病態の中心は、plasma cell dyscrasia と VEGF の過剰産生であると想定されている⁶⁾⁷⁾。VEGF の由来、上昇のメカニズムなどに関してはまだ不明である。VEGF のみならず TNF- α ・IL-6・IL-12 など複数の炎症性サイトカインの上昇が生じることが⁸⁾、多臓器・部位に及ぶ特異な組み合わせの症状の原因ではないかと推測されている。

POEMS 症候群の初発症状は、ニューロパチーをはじめ、胸腹水・血管腫・浮腫・肺高血圧・皮膚異常など、非常に多岐にわたる。いずれの症状も POEMS 症候群に特異的というものではないため、本症候群が鑑別の 1 つとしてあがらなければ、診断に到達しない。また、複数の症状が揃えば比較的診断されやすいが、単独の症状のみで数年経過する例も存在し、さらに早期診断を困難にする要因となっている。

原因の特定できない胸腹水・浮腫の遷延、肺高血圧などを認めた際に、POEMS 症候群の他の症候の併存がないか、M 蛋白がないかを検索することが診断への第一歩となる。神経内科領域では、多発ニューロパチーを初発症状とする患者が多く来院する。しかし、やはり初期に

* Progress in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome.

** Sonoko MISAWA, M.D., Ph.D. & Satoshi KUWABARA, M.D., Ph.D.: 千葉大学大学院医学研究院神経内科〔〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1〕; Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670, JAPAN

表1 POEMS症候群の診断基準

大基準
末梢神経障害
モノクローナルな形質細胞増殖*
VEGF上昇
小基準
骨硬化性病変
キャッスルマン病
臓器腫大(肝脾腫またはリンパ節腫脹)
浮腫(浮腫, 胸水, 腹水)
内分泌障害(副腎, 甲状腺, 下垂体, 性腺, 副甲状腺, 膵臓)**
皮膚変化(色素沈着, 剛毛, 多血症, チアノーゼ, 血管腫, 白色爪)
乳頭浮腫
血小板増多・赤血球増多
(1)Definite: 大基準3項目かつ小基準を1項目以上満たす
(2)Probable: 大基準2項目かつ小基準を1項目以上満たす
* M蛋白または骨髄・骨硬化性病変・形質細胞腫の生検による
** 糖尿病, 甲状腺機能異常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

(文献⁵⁾より引用)

は診断されないことが多い⁹⁾。特に, POEMS症候群と類似した末梢神経障害のパターンを呈し, 有病率もPOEMS症候群の約4倍である慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP)という疾患と初期には診断されやすい⁹⁾。早期診断が難しい疾患であることは, いずれの初発症状であっても共通と考えられる。想定した疾患の治療に反応しない, 他の症候が出現するなどの際に, 本症候群の可能性をあげつつ, 診断を適宜見直すことが, 的確な診断に結びつくと考えられる⁵⁾。

2. POEMS症候群の診断

POEMS症候群の症状は非常に多岐にわたるため, 診断のための検索は診断基準に沿って行うことが最も効率がよく抜けがない。診断基準は, 2003年にMayo Clinicから提唱されたもの¹⁰⁾に少しずつ改変が加えられ, 現在に至っている。しかし, 感度・特異度に関しての検討はなく, 今後の課題である。現在, 当施設で提唱している基準を示す(表1)⁵⁾。

アレルギー・膠原病内科をPOEMS症候群の患者が受診する状況としては, 浮腫・内分泌障害・血小板増多などのいくつかの内科的異常が併存し, 診断に苦慮して紹介されることが予想される。その際には, 主訴となっている症状が

POEMS症候群として合致するか検討し, さらにその他の症状の有無を診断基準に沿って検索することが必要となり, 効率の非常に良いアプローチ法というのは残念なならない。しかし, 診断に際し必要な診察・検査は比較的一般的なものである。身体診察(皮膚変化・浮腫), 血液・尿検査(M蛋白・血小板増多・赤血球増多・内分泌障害・VEGF), CT検査(胸腹心嚢水・肝脾腫・リンパ節腫脹・骨病変)により, POEMS症候群の可能性について, ほぼ網羅的に検討可能である。

3. 診断の実際

診察・検査を実際に進める際の要点を, 診断基準に掲載されている順番に沿ってまとめる。

末梢神経障害はいわゆる多発ニューロパチーの表現型を呈し, 典型的には対称性の四肢遠位優位のしびれと筋力低下をきたす。多くの場合は下肢に症状は強く, 若干の左右差を認めることもある。感覚症状はしびれだけでなく, 痛みを訴える場合も少なくない⁹⁾。四肢のしびれ・筋力低下は多くの場合は数か月の経過で進行し, 1年以内に約半数は歩行に介助を要するようになる¹¹⁾。しかし, 末梢神経障害が非常に軽微で緩徐な進行を示す症例が, 当施設では最近になり増加しており, ニューロパチーが前景に立たない群も存在することがうかがわれる¹²⁾。

いずれであっても、スクリーニングの第一段階はしびれの有無の聴取とアキレス腱反射の診察であり、さらに検索を進める場合には神経伝導検査を行う。神経伝導検査では脱髄性ニューロパチーの所見である伝導速度遅延を認める。臨床症状が明確になくとも、検査ではじめて異常が明らかになることがあるため、疑う場合には検査は積極的に行う。

モノクローナルな形質細胞増殖のスクリーニングは、血液・尿のM蛋白の検出で行う。POEMS症候群では骨髄腫と異なり、M蛋白は非常に微量であることが多い。通常の免疫電気泳動法では検出感度以下のことがあるため、免疫固定法による確認が必要である。M蛋白のサブクラスの多くはIgGまたはIgAのλ型である。

VEGFの測定は外注検査会社で可能であるが、保険適応がないことに留意が必要である。そのため、強くPOEMS症候群を疑う際に確認のために行うという位置づけにならざるをえない。VEGFの測定はELISA法で行われている。検査キットで血漿での測定が推奨されているため、特に指定しない場合は血漿で測定される。POEMS症候群でのVEGF測定を血清と血漿のいずれで測定すべきかの結論は出ていない。本症候群でのVEGF高値のはじめての報告では血清で測定しているため⁶⁾、当施設では血清で伝統的に測定している。当施設における血清での正常上限値は1,000 pg/mlである。血漿での正常値は血清より非常に低く、正常上限値は70 pg/ml前後である。これらの値以上の上昇を認める際には高値と判定する。

骨硬化性病変は、胸・腹・骨盤CT検査でスクリーニング可能である。骨条件で肋骨・椎体・骨盤の病変を検出可能であり(図1-A)、PET検査では通常検出されない小病変も同定可能である¹³⁾。硬化性変化が一般的であるが、溶骨変化や溶骨と硬化の混合性変化を認めることもある。さらに、全身のスクリーニングを進めるためにはPET検査が有用である¹³⁾。

臓器腫大・胸水・腹水・心嚢水もCT検査でスクリーニングを行う。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

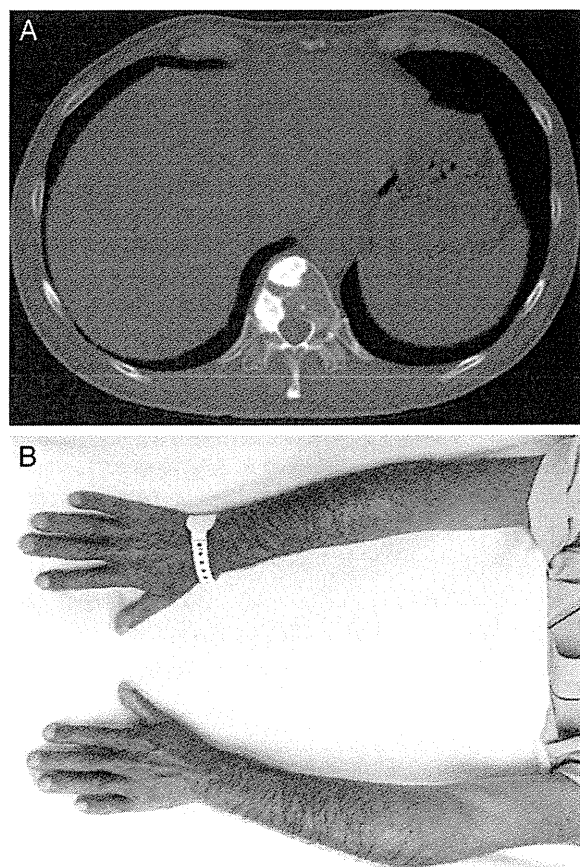


図1 POEMS症候群の典型的な骨病変と皮膚病変
A: CT検査(骨条件)で検出された椎体の骨硬化性病変,
B: 皮膚の色素沈着と剛毛。

能異常の頻度が高い¹⁴⁾。スクリーニングとしてLH・FSH・E2(エストラジオール)・テストステロン・TSH・FT3・FT4・血糖・インスリン・ACTH・コルチゾールなどの検査を行う(一部、早朝空腹時)。

皮膚変化は色素沈着・血管腫の頻度が高く、次に剛毛の頻度が高い¹⁵⁾。特に独特の赤黒い色調をきたす色素沈着は特徴的であり、この所見のみで診断が想起されることも少なくない(図1-B)。血管腫は単発のことも多発することもあり、体幹などに好発する。乳頭浮腫は眼科に診察を依頼する。

以上、診断の実際について概説した。早期には、単一の症状のみで長期経過することがある。また、複数の症候が揃っており、POEMS症候群が強く疑われるものの、頻度が高く診断的価値も高いとされ大基準になっているM蛋白・ニューロパチー・VEGF高値を検出できない症例も存在する。POEMS症候群の認知度の向上

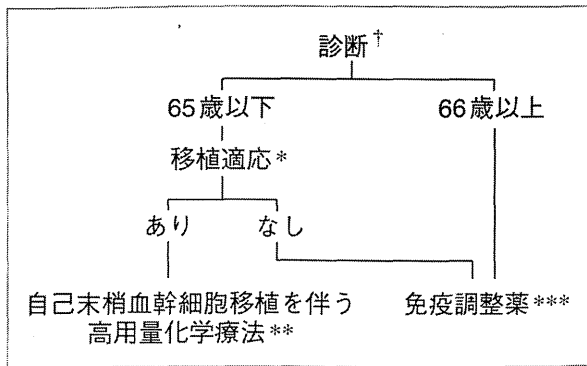


図2 POEMS症候群の治療戦略

† 骨病変が3個以下では放射線治療単独も考慮される。* 大量胸腹水、活動性のある感染症、腎不全を有する例では移植の適応とならない。** 免疫調整薬もしくはプロテアソーム阻害薬による移植前治療は考慮の範囲内である。*** サリドマイドまたはレナリドミドの選択は患者の年齢・全身状態・合併症・重症度・将来的な治療計画に基づいて行う。

(文献⁵⁾より引用)

に伴い、早期の非典型例の存在が徐々に明らかになりつつあり、診断基準の見直しも今後必要になると予想される。

POEMS症候群の治療

1. 治療の動向

POEMS症候群の治療は2000年以降に飛躍的に進歩した。1980年代までは、本症候群が形質細胞増殖に伴う疾患であるという認識がなかったため、主にステロイドでの治療が行われた。ステロイドにはVEGF産生抑制作用があるため、比較的即効性の効果が認められることが多い。しかし、ステロイド単独で長期間の疾患コントロールは通常困難である。ステロイドが治療の中心であった時期の生存期間は、前述のように2～3年と不良であった^{21,3)}。その後、形質細胞をターゲットとした治療が試みられるようになり、予後は向上しつつある⁴⁾。具体的には同様の形質細胞の腫瘍性疾患である骨髄腫の治療が応用されている。1990年代頃から、最も多く行われてきた治療はMP(メルファラン・プレドニン)療法である。MP療法により、生命予後は5～7年に改善した。その後、骨髄腫に対する新規治療として、末梢血幹細胞を伴う高用量化学療法、免疫調整薬、プロテアソーム阻害薬などが開発され、その効果も示されつつある。一

方で、抗体医薬品の進歩に伴い、病態の中心と考えられているVEGFに対するモノクローナル抗体による治療も試みられている。しかし、その効果は一定せず、進行期にはVEGF以外の複数のサイトカインが病態にかかわっている可能性が指摘されている¹⁶⁾。

2. 治療の実際

現時点で、第1選択と考えられている治療は、末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法である。年齢(66歳以上)・全身状態不良などの理由で、移植療法を選択できない場合は、免疫調整薬による治療が選択されることが多い(図2)。また、骨病変が3個以内の症例においては、放射線照射単独での治療でも効果は期待できるとされる¹⁷⁾。また、大きな骨病変を有する症例においては、上記の全身療法に放射線治療を組み合わせることもおそらく有用である。しかし、いずれの治療薬も現時点ではPOEMS症候群の保険適応がないことに留意が必要である。

移植療法は、骨髄腫で一般的に行われている方法と同様である。四肢麻痺の患者におけるリスクなどを考慮し、幹細胞採取はシクロフォスファミドを用いず、G-CSF単独で行われることもある¹⁸⁾。また、前処置のメルファランも全身状態・腎機能により、適宜減量して行われている。

移植療法は数年以上の寛解が得られる可能性のある治療である。特に、末梢神経障害への効果は劇的であり^{19,20)}、四肢麻痺にまで進行した患者の社会復帰を可能にする²⁰⁾。現時点での移植療法の治療成績として、移植1年後のVEGF正常化率100%、2年後生存率100%²⁰⁾、移植5年時点での無増悪生存率は75%と報告されている²¹⁾。今後はいかに再発を抑えるかという観点で、寛解導入療法、地固め療法などの対策を検討すべきであると考えられる。一方、高用量化学療法の患者への負担、移植関連死のリスクを考えると、軽症例への適応をどのように考えるかも今後の課題である。30～40代発症の軽症例において、10年以上にわたる長期の疾患管理を視野に入れた場合、いずれのタイミングで移植を行うべきか、また、後述の免疫調整薬・プロテアソーム阻害薬の進歩を考慮すると、軽症

例において移植が本当に必要かなどの疑問が生じつつある。移植療法の長期予後が明確になるにつれ、移植適応の再検討が必要であると考えられる。

免疫調整薬で、本症候群に应用されているのはサリドマイドとサリドマイド誘導体であるレナリドミドである。いずれも、骨髄腫と同様の用量で治療されることが多い。サリドマイド治療の有効性は、1年後のVEGF正常化率56%、2年後生存率100%と報告されている²²⁾。レナリドミドも複数の報告で有効性が示されている^{23)~25)}。おそらく両治療薬とも、本症候群に有効であると考えられる。両剤とも、それぞれの特徴があり、サリドマイドは強い抗VEGF効果、レナリドミドは強い抗腫瘍効果があるとされる²⁶⁾。一方、副作用も共通のものもあるが、異なる点もある。サリドマイドは末梢神経障害のリスクが高く、レナリドミドは血小板・好中球の減少や幹細胞採取への悪影響など骨髄毒性のリスクがある。今後はエビデンスの蓄積とともに、効果・副作用などを考慮した上での使い分けを検討する時期に入ると予想される⁵⁾。

プロテアソーム阻害薬は最も新しい骨髄腫治療薬の1つで、本症候群に有効であるとする報告も存在する²⁷⁾²⁸⁾。しかし、現時点で使用可能なボルテゾミブは末梢神経障害のリスクが非常に高い点が懸念される。投与経路を経静脈から皮下注へ変更し、投与間隔を延長することで、神経障害発現のリスクは減少できる可能性はあるが、本症候群における本格的な活用は末梢神経障害の副作用の少ないとされる第2世代以降になると予測される。また、比較的近い将来、プロテアソーム阻害薬の剤型は、注射薬から経口薬へシフトする見込みであり、ニューロパシーによるADL障害の生じやすい本症候群では、その開発に期待がかかる。

本症候群の進行期には、高VEGF血症と随伴するサイトカインストームにおそらく関連し、大量胸・腹水、高度の血管内脱水が生じ、循環動態が悪化、腎不全をはじめとする多臓器不全に至ることがしばしば経験される。急激な悪化に対する対処法として、抗VEGF抗体(ベバシズマブ)の効果が期待されたが、前述のように有

効であるとする報告と無効であるとする報告が混在し、一定の結論が得られていない。当施設での経験でも、少なくとも期待するような即効性の効果は認められなかった¹⁶⁾。おそらく、進行例においては、VEGFのみを抑制するだけでは不十分であると考えられる。発症早期においては有効な可能性もあるが²⁹⁾、早期には他の治療選択肢もあること、ベバシズマブに本症候群の適応がないことなどを総合的に判断すると、現時点で推奨すべき治療であるとは結論できない。急激な悪化への対応としては、ステロイドの大量投与が有効であることが、経験的には多い。しかし、効果の持続は短期的であるため、形質細胞をターゲットとした治療を並行して行う必要がある。

3. 今後の展望

新規治療の開発により、POEMS症候群の治療成績は向上した。これまでの治療目標は、進行してから診断された症例では救命であり、軽症例でも新規治療の有効性が不定であったため5~10年の短期的な視点での治療計画立案が主であった。しかし、新規治療の中長期の有効性がしだいに明らかになっている現時点においては、さらに長期の疾患コントロールを目指す視点での治療戦略を立案すべきである。今後、解決すべきと考えられる課題は主に3つある。

第一に、早期診断である。当然すぎることではあるが、本症候群においては、発症後数年を経て診断される症例が非常に多いのが現状である。緩徐な進行を示す症例がいる一方で、数か月の経過で四肢麻痺に至る症例も存在し、診断の遅れは致命的になりうる。また、種々の骨髄腫治療薬の進歩は目覚ましく、早期に診断がつけば移植療法を行わずとも、内服薬のみで数年以上のコントロールが可能になる可能性が将来的にはある。しかし、進行例では、新規治療を駆使しても、救命できないもしくは後遺障害を残す例があり、治療の進歩だけでは、本症候群の予後を改善させるには限界がある。

第二に、自然歴の解明である。本症候群は機能・生命予後とも不良の疾患と考えられてきたが、報告によっては、平均生存期間が165か月と長い¹⁰⁾。実際、非常に穏やかな経過を数年間

たどる症例も存在する。どのような症例が緩徐に進行しどのような転帰をたどるのか、亜急性進行をきたす症例を予測するリスク因子が存在するのかなどを明確にしなければ、移植療法のようなリスクの高い治療を理論的に選択することはできない。自然歴の解明は稀少疾患に共通するキーワードであり、適切な臨床試験を行い、治療戦略を立案するために必要不可欠である。

第三に、質の高いエビデンスの構築である。適切な治療選択とさらなる予後改善には、良質なエビデンスの蓄積が必要不可欠である。しかし、エビデンス構築において欠かせないランダム化群間比較試験がPOEMS症候群において行われた実績は国際的にみても現時点で皆無である。本症候群はその重篤性と稀少性から、ランダム化群間比較試験は困難であると一般的に考えられている。しかし、綿密に計画された臨床試験の結果なしには、新規治療の真の有効性と安全性を議論することはできない。現在、千葉大学病院神経内科が治験調整事務局となり、サリドマイド療法の有効性と安全性を検討し、サリドマイドの適応を本症候群に拡大するためのプラセボ対照二重盲検ランダム化群間比較試験を医師主導治験として実施中である。本試験はPOEMS症候群でのランダム化群間比較試験実施の初の挑戦的な試みである。その完遂により、現在は単群のオープン試験が必然であると考えられているPOEMS症候群の臨床試験の現状を大きく変革できる可能性がある。骨髄腫の新規治療薬は次々と開発され、今後、本症候群での応用が期待される。しかし、新規薬の1つ1つを適切に厳正に評価し、質の高いエビデンスを蓄積しなければ、有効な治療戦略を構築することは永遠にできない。稀少疾患であるがために、質の高いエビデンスの構築は不可能であるという考えは、今後はPOEMS症候群には当てはまらなくなることを期待する。

おわりに

POEMS症候群の診断および治療はこの10年あまりで格段に進歩しつつある。今後の発展は、症例を蓄積し、質の高いエビデンスを構築するという試みが継続できるかにかかっている。

本症候群のような稀少疾患では、レジストリシステムの構築、臨床試験の実施は必要不可欠であり、多施設共同での取り組みが今後ますます発展することが期待される。

文 献

- 1) Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. 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.
- 2) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome : a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984 ; 34 : 712.
- 3) Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 ; 63 : 385.
- 4) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 6 : CD006828.
- 5) Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow-Fukase) syndrome : Diagnostic criteria and treatment perspectives. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013 ; 4 : 318.
- 6) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996 ; 347 : 702.
- 7) Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome : a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994 ; 97 : 543.
- 8) Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology* 2012 ; 79 : 575.
- 9) Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 2012 ; 83 : 476.
- 10) Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome : definitions and long-term outcome. *Blood* 2003 ; 101 : 2496.
 - 11) Iose S, Misawa S, Kanai K, et al. POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset : a case report and review of neurological progression in 30 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 ; 82 : 678.
 - 12) Morizane R, Sasamura H, Minakuchi H, et al. A case of atypical POEMS syndrome without polyneuropathy. *Eur J Haematol* 2008 ; 80 : 452.
 - 13) Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T, et al. Detection of bone lesions by CT in POEMS syndrome. *Intern Med* 2011 ; 50 : 1393.
 - 14) Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A, et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome : the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 836.
 - 15) Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A, et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol* 2013 ; 52 : 1349.
 - 16) Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 ; 84 : 1346.
 - 17) Humeniuk MS, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood* 2013 ; 122 : 68.
 - 18) Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, et al. Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012 ; 47 : 1010.
 - 19) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006 ; 66 : 105.
 - 20) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008 ; 71 : 1691.
 - 21) D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011 ; 118 : 4663.
 - 22) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; 79 : 1255.
 - 23) Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood*. 2007 ; 110 : 1075.
 - 24) Tomás JF, Giraldo P, Lecumberri R, Nistal S. POEMS syndrome with severe neurological damage clinically recovered with lenalidomide. *Haematologica* 2012 ; 97 : 320.
 - 25) Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome : a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol* 2013 ; 88 : 207.
 - 26) Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia* 2010 ; 24 : 22.
 - 27) Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J, et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to poems syndrome (MCD-POEMS variant). *Ann Hematol* 2010 ; 89 : 217.
 - 28) Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2011 ; 90 : 1113.
 - 29) Dietrich PY, Duchosal MA. Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 595.

* * *

血液疾患 血漿タンパクの異常 POEMS 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 30巻 p499-502

2014年度

XI 内科疾患にみられる神経障害(疾患)

血液疾患

血漿タンパクの異常

POEMS 症候群

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes (POEMS) syndrome

Key words : POEMS 症候群, Crow-Fukase 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

XI

内科疾患にみられる神経障害(疾患)

1. 概念・定義

POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, 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-Fukae 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 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, 全国の患者数は約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

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

表 1 POEMS 症候群の診断基準
(文献¹⁾より一部改変)

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: ニューロパチー + 小基準 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.

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. 早期診断・治療のためには各内科系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.

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腹水, M タンパク, クレアチニン高値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

本症候群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.

5. 治療と予後

本症候群では認められる 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 Vλ subfamily 遺伝子をもつことが明らかにされている³⁾. 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 Vλ 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. 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ると考えられる.

1980 年代までは主に副腎皮質ステロイド剤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⁴⁾. 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(auto-PBSCT)を伴う大量化学療法, サリドマイド・レナリドマイド, 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変遷している⁷⁾. 特に2000年代に入って行われ始めたauto-PBSCT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 auto-PBSCT 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, 2013年8月までに, 約50例の施行例が報告されている⁹⁻¹¹⁾. 移植後にほとんどの症例では諸症状の劇的な回復が認められている. 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のメルファラン療法より良好である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, ほか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いる.

auto-PBSCTの適応としては移植時の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. 更に‘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300人以上の短肢症児を誘発する薬害に至り, 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, 各種悪性腫瘍での治療効果が検討され, 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いる. 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, 本症候群に対して今後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)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, 現在進行中である.

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‘治癒切除不能な進行・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.

■ 文 献

- 1) Kuwabara S, et al: Treatment for POEMS(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (6): CD006828, 2012.
- 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, p141-144, 2005.
- 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. *J 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*(柳澤信夫ほか編), p214-220, 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.

