

## エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立： POEMS 症候群の診断基準策定

班 員 桑原聡<sup>1)</sup>  
共同研究者 三澤園子<sup>1)</sup>、別府美奈子<sup>1)</sup>、関口縁<sup>1)</sup>、佐藤泰憲<sup>2)</sup>、吉良潤一<sup>3)</sup>、  
祖父江元<sup>4)</sup>、松井真<sup>4)</sup>

### 研究要旨

POEMS 症候群は、国内推定患者数が 340 名の稀少難治性神経疾患であり、診断基準、自然歴、治療法などは確立していない。政策研究班である「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班」の事業としてこの 3 疾患について診断基準の策定を行った。POEMS 症候群の自験 98 例および疾患コントロール（慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー 32 例、多発性骨髄腫・AL アミロイドーシス 30 例）の臨床症状、検査所見を詳細に分析し、作成した診断基準の感度、特異度を検討することにより、その妥当性を検証した。多発ニューロパチー・M 蛋白血症・血清血管内皮増殖因子増加の 3 項目を大基準として新たに策定した診断基準の感度・特異度はいずれも 100% であり、今後の診療に推奨できる。

### 背景・研究目的

POEMS 症候群は国内推定患者数が 340 名とされる稀少神経疾患である。その稀少性故に疾患概念、診断基準、重症度分類、自然歴・予後、治療法などの確立はなされておらず、これらを早急に整備することが求められている。

POEMS 症候群は形質細胞モノクローナル増殖と血管内皮増殖因子 (VEGF) の過剰産生を基盤に多発ニューロパチー・臓器腫大・内分泌異常・皮膚異常等の多彩な症状を呈する全身性疾患である。これまで複数の類似の診断基準が提唱されているが、感度・特異度を検討した報告はない。過去に報告された各診断基準はいずれも大基準と小基準の組み合わせにより診断療経過を含めて総合的に確定診断した自験症例を gold standard 集団として、感度・特異度の高い診断基準の策定を行なう。

### 研究方法

POEMS 症候群の疾患概要と診断基準

疾患概要については文献検索及び自験 98 例の臨床情報の分析から作成した。診断基準は POEMS 症候群患者 74 例、疾患対照 62 例 [慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP)・多発性骨髄腫・単クローン性ガンマグロブリン血症・AL アミロイドーシス] を対象とした。現在提唱されている 3 つの診断基準 (Dispenzeri.2014<sup>3)</sup>、Kuwabara et al. 2012<sup>1)</sup>、Misawa and Kuwabara., 2013<sup>4)</sup>) 大基準および小基準項目を抽出し、ロジスティック回帰分析で変数選択を実施し ROC 曲線から感度及び特異度が最大になるものを選んだ。作成した診断基準の感度・特異度を検討した。

### 倫理面への配慮

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。血清検体の利用に関しては患者からはインフォームド・コンセントを得た。個人の情報は決して表に出ることがないように、またプライバシーの保護についても、十分に配慮した。

遺伝情報に関する取り扱いの該当はなかった。

- 
- 1) 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学
  - 2) 千葉大学医学部附属病院・臨床試験部
  - 3) 九州大学大学院医学研究院・脳神経病研究施設・神経内科
  - 4) 名古屋大学大学院医学系研究院研究科・神経内科学
  - 5) 金沢医科大学医学部・神経内科学

## 研究結果

### POEMS 症候群の診断基準

表 1 に新規に策定した POEMS 症候群の診断基準を示す。大基準として多発ニューロパチー（必須）、M 蛋白、血清血管内皮増殖因子 (VEGF)（必須）異常高値の 3 項目を設定し、少なくとも 2 項目を満たすこととした。POEMS 症候群 98 例における陽性率はそれぞれ 100%、91%、100% であった。すなわち 9% の症例において M 蛋白は陰性であった。小基準として「皮膚異常（剛毛、色素沈着、血管腫）、血小板増多、骨硬化性病変、浮腫・胸腹水の 4 項目のうち 1 項目を満たす」と設定した。この診断基準の感度は 100%、特異度は 98% であった。

既報告 (Dispenzieri 2014 及び Kuwabara et al., 2012) の診断基準では単クローン性の形質細胞増殖を必須項目としているために診断感度は 91% にとどまった。免疫固定法で M 蛋白が陰性で骨髄異常・形質細胞腫も検出されない本症候群患者が 9% 存在することが示された。また CIDP 患者で M 蛋白陽性が 21%、VEGF 上昇が 12% に存在したが、小基準の適用により、これらの患者は除外された。

## 考察

POEMS 症候群の診断基準はこれまでに複数のものが提唱されているが、その感度・特異度に関する報告はなされていない。今回検討した 3 つの診断基準のうちで、Dispenzieri.2014<sup>3)</sup>、Kuwabara et al. 2012<sup>1)</sup>、では M 蛋白血症が必須項目とされており、Misawa and Kuwabara., 2013<sup>4)</sup> では血清 VEGF 上昇が必須項目となっている点が診断基準の妥当性を検証する上で重要なポイントとなることが示された。約 10% の患者において M 蛋白が検出されなかったことから前二者の感度は 90% であった。従って M 蛋白を必須項目とすることには問題があると考えられ、新規診断基準では必須とはしなかった。

一方血清 VEGF 高値は 100% で認められたことから新規基準の感度は 100% であり、しかも疾患対照（慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー・多発性骨髄腫・AL アミロイドーシス）に対する特異度は 98% であり、この診断基準の妥当性が示され、最も適切なものであることが結論できると思われる。これらの結果を基に、当研究班では表 1 の診断基準を推奨し、さらに前向

き研究により検証を進める。

## 結論

クロー・深瀬症候群と中枢末梢連合脱髄症の診断基準の策定を試みた。クロー・深瀬症候群の診断基準として当研究班として推奨できる基準を策定し、その有用性が検証された。中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群の診断基準については今後症例の集積を行いさらに検討していく必要があるものと思われた。

## 文献

1. Y 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. 2012 Jun 13;6:CD006828.
2. Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, Matsushita T, Kusunoki S, Nagayama S, Fukuda Y, Ogata H, Matsuse D, Murai H, Kira J. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. Neurology. 2013 Aug 20;81(8):714-22.
3. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014 Feb;89(2):214-23.
4. Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow-Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspectives. Clin Exp Neuroimmunol 2013;4:318-325.

## 健康危険情報

なし

## 知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：該当なし

## 表 1. クロウ・深瀬症候群の診断基準

### 大基準：

1. 多発ニューロパチー
2. 血清 VEGF 上昇 (1000 pg/ml 以上)
3. M 蛋白 (血清または尿中 M 蛋白陽性 [免疫固定法により確認])

### 小基準：

1. 骨硬化性病変
2. 浮腫、胸腹水
3. 骨硬化性病変
4. 血小板増多

※ただし、甲状腺機能異常、膵臓機能異常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。

-Definite 大基準を 3 項目とも満たしかつ小基準を 1 項目以上満たす

-Probable 大基準のうち末梢神経障害と血清 VEGF 上昇を満たし、かつ小基準 1 項目以上満たす

-Possible 大基準のうち末梢神経障害を満たし、かつ小基準を 1 項目以上満たす