

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・中枢末梢連合脱髄症・アイザック症候群の診断基準策定

班 員 桑原聡¹⁾

共同研究者 三澤園子¹⁾、別府美奈子¹⁾、関口縁¹⁾、佐藤泰憲²⁾、吉良潤一³⁾、
祖父江元⁴⁾、松井真⁵⁾

研究要旨

POEMS 症候群、中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群は、国内推定患者数が 100～300 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なった。POEMS 症候群については自験 98 例および疾患コントロール 63 例（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は 100%、特異度は 98%であり、今後の診療に推奨できる。中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群については暫定診断基準を提唱した。

A. 研究目的

POEMS 症候群（クロー・深瀬症候群）、中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群は、いずれも国内推定患者数が 100～350 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、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

統計学的な解析は行なわれていない。また、治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。

中枢末梢連合脱髄症は、中枢神経と末梢神経の双方に脱髄を生じる自己免疫疾患であり、抗 neurofascin 抗体の上昇が報告されている。現時点では中枢末梢連合脱髄症調査研究班による診断基準（平成 24 年）があり、これを元に診断基準の策定を行なう。

アイザック症候群は末梢神経軸索の過剰興奮により筋痙攣・硬直をきたす疾患であり、これらの所見を中核とした診断基準の策定を行なう。

B. 研究方法

1. 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。診断基準は同症候群患者 98 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.2014³⁾、Kuwabara et al. 2012¹⁾、Misawa and Kuwabara., 2013⁴⁾) 大

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

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。

2. 中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群の疾患概要、診断基準

文献を収集するとともに、過去の研究班による報告⁹⁾を考へて作成した。

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。

C. 結果

1. POEMS 症候群の診断基準

表 1 に新規に策定したクロウ・フカセ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、「probable」の階層診断には少なくとも 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%、92%、100%であった。すなわち 8%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 92%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 8%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。

2. 中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群の暫定診断基準

中枢末梢連合脱髄症の診断基準を表 2 に示す。必須項目として(1)中枢神経の脱髄が MRI あるいは誘発電位で示されること、(2)末梢神経の脱髄所見は神経伝導検査で電気診断基準を満たすものであること、(3)中枢・末梢神経を侵す多疾患が除外されることとした。アイザック症候群の診断基準を表 3 に示す。これらの診断基準については今後症例の蓄積による検証が必要であると思われる。

D. 考察

クロウ・深瀬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.2014³⁾、Kuwabara et al. 2012¹⁾、では M 蛋白血症が必須項目とされており、Misawa and Kuwabara., 2013⁴⁾ 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。

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妥当性を検証する患者集団がまだ存在せず、暫定的なものとなる。中枢末梢連合脱髄症では発症様式（急性～慢性）を問わないものとしているため、急性酸在性脳脊髄炎と脱髄型ギラン・バレー症候群の合併、あるいは多発性硬化症と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの合併を含むことになり、これらの病態との異同は今後検証されるべきであると思われる。また除外疾患についてもさらに広く設定が必要になる可能性があり、今後症例を集積し

て検討を進めるべきであると考えられる。

E. 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.
5. 中枢末梢連合脱髄症 (平成24年度)
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3309>

F. 研究発表 (平成 26-28 年度)

(1) 国内

口頭発表	18件
原著論文による発表	8件
それ以外(レビュー等)による発表	2件

そのうち主なもの

発表論文

1. 桑原聡. POEMS 症候群. EBM に基づく脳神経疾患の基本利用指針. メディカルレビュー社. 2016年:662-664.

(2) 海外発表

口頭発表	5件
原著論文による発表	18件
それ以外(レビュー等)による発表	3件

そのうち主なもの

発表論文

1. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group.. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Oct;15(11):1129-37.
2. 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 Nov 11;5(11):e009157.

G. 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 2 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

表 2. 中枢末梢連合脱髄症の診断基準

必須項目

- ① 脳・脊髄に T2 高信号 MRI 病巣. あるいは視神経に MRI または VEP で異常が認められる
- ② 末梢神経伝導検査で脱髄所見が認められる
- ③ 原因疾患が明らかでない.

神経ボレリア感染症などの感染症, 神経サルコイドーシスや神経ベーチェット病, 関節リウマチなど炎症性・自己免疫性, ビタミン欠乏症や慢性アルコール中毒などの代謝性疾患, 白質ジストロフィー症などの遺伝子疾患のように, 中枢神経と末梢神経の両者を侵す原因の明らかなものは含めない.

*発症の様式は問わない (急性、亜急性、慢性)

**神経伝導検査の適格基準: 正中神経, 尺骨神経, 脛骨神経のうち, 少なくとも 2 つの神経において, 脱髄を示唆する電気診断基準 (EFNS/PNS 基準) を用いる

①～③を満たすものを本症とする

表 3. アイザック症候群の診断基準

A. 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・体幹の筋痙攣または筋硬直（必須）
2. 末梢神経過剰興奮を示す筋電図所見
(Myokymic discharge, neuromyotonic discharge)
3. 血清抗 VGKC 複合体抗体陽性 (>72pM)
4. 副腎皮質ステロイド、血漿交換療法などの免疫治療で改善

B. 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫
4. 皮膚色調変化
5. その他の自己抗体陽性（抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体など）

C. 鑑別診断

Stiff-person 症候群、ミオトニア症候群、McAdle 病

Definite : A のすべてを満たし、C を鑑別できるもの

Probable : A1 とその他の A 項目 2 つを満たし、C を除外できるもの

Possible : A1 と B の 1 項目以上を満たすもの

(作成：渡邊修ら)