

## 神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班：クロウ・深瀬症候群の診断基準と治療指針案の策定

班 員 桑原聡<sup>1)</sup>

共同研究者 水地智基<sup>1)</sup>、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>

### 研究要旨

クロウ・深瀬症候群は、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、治療法などは未だ確立していない。政策研究班である「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班」の事業として本症候群について診断基準と治療指針案の策定を行なった。診断基準はクロウ・深瀬症候群の自験 66 例および疾患コントロール 60 例の臨床症状と検査所見を詳細に分析し作成した。新規診断基準は必須項目を設けない事の特徴とし、その感度は 98%、特異度は 100%であり精度の高い診断基準となった。さらに、自験例と世界の治療動向を調査し、現状で最適と考えられる治療指針案を作成した。これらの妥当性は今後前向きに検討する必要があるが、実臨床に活用する事で早期診断と適切な治療介入が可能となり、本症候群のさらなる予後改善に寄与すると考えられる。

### 背景・研究目的

クロウ・深瀬症候群は国内推定患者数が 340 名とされる稀少難治性神経疾患である。疾患の認知度が向上するにつれ、軽症例や非典型例が認識されるようになり、ニューロパチーがほとんどない症例、単クローン性形質細胞増殖が証明できない症例等、既存の診断基準では適切に早期診断できない症例が存在する事が明らかとなった。また、その稀少性のため標準治療は確立しておらず予後不良な疾患であったが、骨髄腫治療の応用により予後は劇的に改善している。今後更なる予後改善を目指すためには、早期診断・治療が重要であり、適切な診断基準と治療指針の作成が必要不可欠である。本研究は、クロウ・深瀬症候群の診断基準を科学的・統計学的根拠に基づき作成する事、治療指針案を現状の治療の動向に基づき作成する事を目的とする。

### 研究方法

#### 診断基準

2000 年から 2015 年にクロウ・深瀬・症候群が疑われた自験例連続 104 名をスクリーニングし、

他疾患と診断された 12 例、及び既治療 16 例を除外した。さらに 1 年以上の経過観察を行い、臨床経過・治療反応性からクロウ・深瀬症候群と確実に診断できた 66 名を gold standard 集団と定義して解析対象とした。また、ニューロパチー対照群として CIDP 患者 30 名、M 蛋白対照群として多発性骨髄腫・原発性アミロイドーシス・MGUS 患者 30 名についても対象とした。各疾患群において、クロウ・深瀬症候群の診断に寄与する特徴的な臨床所見・検査異常の各項目の頻度を調査し、診断に最適な組み合わせをロジスティック回帰分析により選定し、作成した診断基準と既存の診断基準 ( Dispenzieri. 2011<sup>1)</sup>、Kuwabara et al. 2012<sup>2)</sup> ) の感度・特異度を比較した。

#### 治療指針案

自験例及び世界の治療動向から、現状で最適と思われる治療指針案を策定した。

### 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

<sup>1)</sup> 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学

<sup>2)</sup> 千葉大学大学院医学研究院・グローバル臨床試験学

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。

## 研究結果

### 診断基準

表 1 にクロー・深瀬症候群の新規及び既存の診断基準を示す。最初にクロー・深瀬症候群における主要な臨床所見であり、既存の診断基準でも大基準として設定されている 5 項目の中から頻度の高かった、「多発ニューロパチー、M 蛋白、血清血管内皮増殖因子 (VEGF) 上昇」の 3 項目を、新規診断基準における大基準と設定した。クロー・深瀬症候群 66 例における陽性率は、それぞれ 100%、89%、100%であった。すなわち 11%の症例において M 蛋白は陰性であった。小基準として「浮腫・胸腹水、皮膚異常、骨硬化性病変、血小板増多」の 4 項目を設定した。新規診断基準は、大基準 2 項目以上かつ小基準 2 項目以上を満たすものと設定し、この診断基準の感度は 98%、特異度は 100%であった。

既報告の診断基準<sup>1,2)</sup>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 11%存在することが示された。また CIDP 患者で M 蛋白陽性が 17%、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。

### 治療指針案

クロー・深瀬症候群の治療として、大量化学療法を伴う自家末梢血幹細胞移植<sup>3)</sup>、放射線療法<sup>4)</sup>、サリドマイド療法の有効性が示されている<sup>5)</sup>。また、近年ではレナリドミド療法<sup>6)</sup>、ボルテゾミブ療法<sup>7)</sup>の有効性も報告されている。

図 1 に治療指針案を示す。多発骨病変を認める症例、単クローン性形質細胞増殖が証明される症例では、全身の化学療法を行う。65 歳以下で重症度が高い症例では、自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法が第一選択となり、66 歳以上の高齢者や 65 歳以下の軽症例ではサリドマイド療法が第一選択となる。第一選択の治療への不応例や再発例に対してはレナリドミド療法やボルテゾミブ療法を考慮する。また、単発骨病変かつ単クローン性形質細胞増殖が証明されない症例では、放射線療法を行う。

## 考察

クロー・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。今回検討した既存の診断基準<sup>1,2)</sup>では「単クローン性形質細胞増殖」が必須項目とされている点が、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%の患者において免疫固定法で M 蛋白が検出されず、骨髄生検で形質細胞異常が検出されなかったことから、既存の診断基準の感度は 91%であった。従って「単クローン性形質細胞増殖」を必須項目とすることには問題があると考えられた。また、「単クローン性形質細胞増殖」の定義が不明確である点も既存の診断基準における問題点である。そこで新規診断基準では「M 蛋白」と定義を明確化し、かつ必須とはしなかった。さらに、新規診断基準では項目数を少なくする事で、よりシンプルな診断基準となっている。多彩な全身症状を呈し、様々な診療科を受診する可能性のあるクロー・深瀬症候群において、誰にでも分かりやすくシンプルな診断基準が望ましいと考えられる。

## 結論

科学的・統計学的根拠に基づいたクロー・深瀬症候群の診断基準を作成し、現状で考え得る最適な治療指針案を提唱した。これらの妥当性は今後前向きに検討する必要があるが、実臨床に活用する事で早期診断と適切な治療介入が可能となり、本症候群のさらなる予後改善に寄与すると考えられる。

## 文献

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 591-601.
2. 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.
3. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al.

- Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood* 2012; 120: 56-62.
4. Humeniuk M, Gertz M, Lacy M, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood* 2013; 122: 68-73.
  5. Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1129-1137.
  6. Nozza A, Terenghi F, Gallia F, et al. Lenalidomide and dexamethasone in

patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. *Br J Haematol* 2017; 179: 748-755.

7. Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, Kocakoya O, Uzay A, Bayik M. Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome. *Eur J Haematol* 2010; 84: 175-177.

#### **健康危険情報**

なし

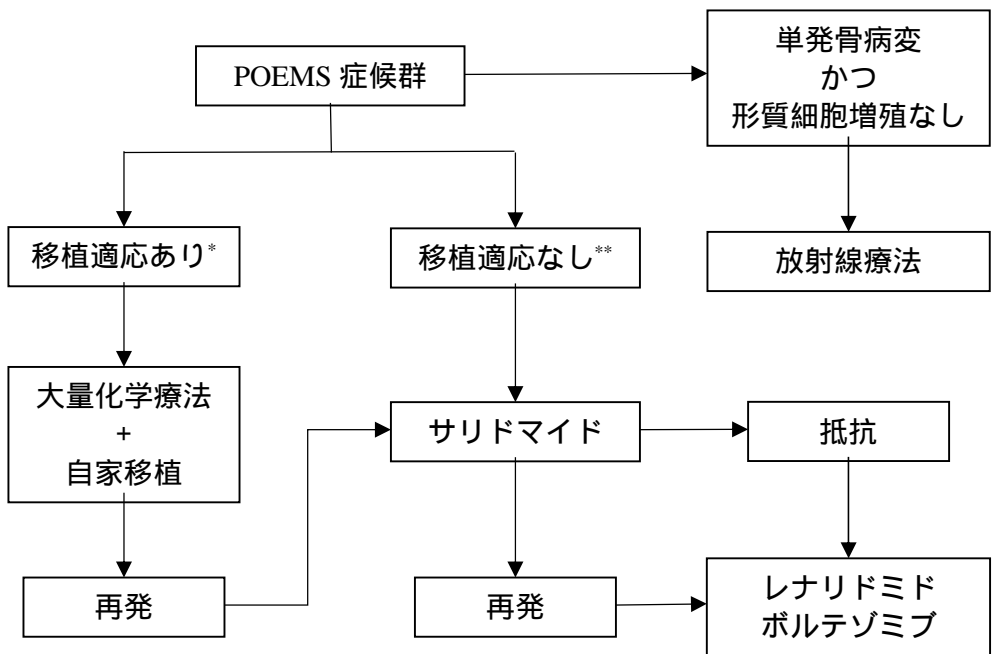
#### **知的所有権の出願・登録状況**

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

A. 新規診断基準	B. 既存診断基準 <sup>1,2)</sup>
大基準	
1. 多発ニューロパチー 2. M 蛋白（免疫固定法で確認） 3. 血清 VEGF 値上昇（1,000 pg/ml 以上）	1. 多発ニューロパチー（必須） 2. 単クローン性形質細胞増殖（必須） 3. VEGF 値上昇 4. 骨硬化性病変 5. キャッスルマン病
小基準	
1. 浮腫・胸腹水 2. 皮膚異常 3. 骨硬化性病変 4. 血小板増多	1. 臓器腫大 2. 浮腫・胸腹水 3. 内分泌異常 4. 皮膚異常 5. 乳頭浮腫 6. 血小板増多/多血症
A. 大基準を 2 項目以上かつ小基準を 2 項目以上満たす（感度 98%、特異度 100%） B. 大基準の必須 2 項目、その他大基準 1 項目、小基準 1 項目以上を満たす（感度 91%、特異度 100%）	

図1. クロウ・深瀬症候群の治療指針案



\*65 歳以下の若年患者で重症例

\*\* 66 歳以上の高齢患者、または 65 歳以下の若年患者で軽症例