

クロウ・深瀬症候群の診断基準と治療ガイドラインの策定

班 員 桑原聡¹⁾

研究要旨

クロウ・深瀬症候群は形質細胞の単クローン性増殖を基盤に、多発ニューロパチーを中核とした多彩な全身症状を呈する稀少難治性疾患である。骨髄腫治療の応用により、予後が改善しつつある。一方、科学的・統計学的根拠を有する診断基準がなく、またエビデンスに基づいた治療ガイドラインの策定もまだ進んでいない。本研究は精度の高い新規診断基準、及び治療ガイドラインの案を策定することを目的とする。診断基準は当院を受診した連続 104 例のクロウ・深瀬症候群患者及び疾患対照 60 名のデータから、ロジスティック回帰分析、ROC 解析を用いて検討した。診療ガイドライン案は、2015 年に実施した全国調査、過去文献に基づき作成した。大基準 3 項目、小基準 4 項目からなる診断基準を作成し、診断の感度・特異度はともに 100%であった。治療ガイドライン案は、骨病変と骨髄生検の所見により大別した案を作成した。これらの診断基準、治療ガイドライン案により、クロウ・深瀬症候群の予後はさらに改善する可能性がある。(400 字程度)

研究目的

クロウ・深瀬症候群は形質細胞の単クローン性増殖を基盤に、多発ニューロパチーを中核とした多彩な全身症状を呈する稀少難治性疾患である。クロウ・深瀬症候群の診断には、本疾患に特徴的な臨床症状と検査所見を組み合わせた診断基準が用いられる。これまでに複数の診断基準が提唱されてきたが、いずれの基準も策定に明確な根拠がなく、その感度・特異度を検討した研究は存在しない。また、その稀少性のため標準治療は確立しておらず、生命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大幅に改善している。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ガイドライン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こと、治療ガイドラインを現状の治療の動向に基づき作成することを目的とする。

研究方法

1. 診断基準

2000 年から 2015 年に、クロウ・深瀬症候群が疑われて千葉大学医学部附属病院を受診した連続 104 例の患者をスクリーニングした。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 60 例を 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、単クローン性形質細胞増殖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の感度・特異度を比較した。

2. 治療ガイドライン(案)

所属：¹⁾千葉大学

公表論文、本邦の全国疫学調査結果、自験例の治療成績に基づき、現時点における治療ガイドライン（案）を検討した。

（倫理面への配慮）

研究1は連結可能匿名化で限られた臨床情報の提供を受ける研究で、千葉大学の倫理委員会の承認を受けて実施した。

研究結果

1. 診断基準

大基準として、多発ニューロパチー、単クローン性形質細胞増殖、VEGF値上昇を設定し、3項目全て、小基準として、浮腫・胸腹水、皮膚変化、臓器腫大、骨硬化性病変を設定し、4項目中2項目以上を満たすとする診断基準が統計学的に最適であることが示された。本診断基準及び既存の診断基準の感度、特異度は共に100%であった。本診断基準の項目数が7項目であるのに対し、既存の診断基準は11項目である。本基準はより簡便でありながら、診断精度は既存の基準と同等である。

2. 治療ガイドライン

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、レナリドミド療法、ボルテゾミブ療法、放射線療法が治療選択肢である。2015年に実施した全国疫学調査結果では、これらの新規治療により、発症からの10年生存率は93%まで向上したことがわかった。治療方針は以下のごとく、骨病変と骨髄生検の所見により大まかに大別される。

単発骨病変かつ骨髄生検で単クローン性形質細胞増殖が証明されない症例

骨病変に対する局所放射線療法を行う。また、サリドマイド等の全身化学療法を組み合わせることも考慮する。

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

最も有効性が高い治療である自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、または世界で唯一のランダム化群間比較試験で有効性

が実証されているサリドマイド療法が第一選択となる。若年例でニューロパチーが重度の症例では、自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法を選択し、高齢者例や若年軽症例ではサリドマイド療法を選択する。レナリドミド療法は再発難治例への治療選択肢となりうる。

考察

クロウ・深瀬症候群の予後は骨髄腫治療の応用により、確実に改善しつつある。更なる予後の改善を目指すには、早期診断による早期治療介入、適切な治療方針決定が非常に重要である。

扱いやすく、精度の良い診断基準の策定は、早期診断に貢献しうる。また、これまでのエビデンスに基づく治療ガイドラインの策定は、適切な治療方針決定において重要である。

結論

クロウ・深瀬症候群の予後は骨髄腫治療の応用により改善している。精度の高い診断基準の策定、エビデンスに基づく治療ガイドラインの作成は、更なる予後改善に資する可能性がある。

文献

- 1: Suichi T, Misawa S, Nagashima K, et al. Lenalidomide Treatment for Thalidomide-refractory POEMS Syndrome: A Prospective Single-arm Clinical Trial. Intern Med. 2020 in press
- 2: Suichi T, Misawa S, Beppu M, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. Neurology. 2019 Sep 3;93(10):e975-e983.
- 3: Suichi T, Misawa S, Sato Y, et al. Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Feb;90(2):133-137.

健康危険情報 なし
知的財産権の出願・登録状況
特許取得：なし
実用新案登録：なし