

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

分担研究者：桑原 聡

所属施設名：千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨 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つつある。更なる予後改善のため、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した。

A. 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。

B. 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）

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。

（倫理面への配慮）

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。

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。

C. 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

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。

D. 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。

E. 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。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (12) 件

原著論文による発表 (0) 件

それ以外(レビュー等)による発表(7) 件

(2) 海外発表

口頭発表 (3) 件

原著論文による発表 (14) 件

それ以外(レビュー等)による発表(1) 件

そのうち主なもの

発表論文

Suichi et al., Neurology. 2019 Sep 3;93(10):e975-e983

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし