

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

クロウ・フカセ症候群の全国調査と症例登録システム構築に関する研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 桑原 聡

平成27(2015)年 3月

目 次

I . 総括研究報告

- クロウ・フカセ症候群の全国調査と症例登録システム構築に関する研究
桑原 聡 三澤園子 別府美奈子 花岡英紀 佐藤泰憲 祖父江元 吉良潤一
- (資料1) 実施計画書 クロウ・フカセ (POEMS) 症候群を対象とした全国疫学調査
 - (資料2) クロウ・フカセ症候群の診断基準
 - (資料3) 全国調査 (1 次) 調査票ハガキ文面
 - (資料4) 全国調査 (2 次) 調査票
 - (資料5) 実施計画書 クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の患者登録システムの構築
 - (資料6) 実施計画書 クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の患者登録システムの構築 別紙 1

II . 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
クロウ・フカセ症候群の全国調査と症例登録システム構築に関する研究
総括研究報告書

クロウ・フカセ症候群の全国調査と症例登録システム構築に関する研究

研究代表者：桑原聡	千葉大学大学院医学研究院	神経内科
研究分担者：三澤園子	千葉大学大学院医学研究院	神経内科
別府美奈子	千葉大学大学院医学研究院	分子病態解析学
花岡英紀	千葉大学医学部附属病院	臨床試験部
佐藤泰憲	千葉大学大学院医学研究院	グローバル臨床試験学
祖父江元	名古屋大学大学院医学系研究院	神経内科
吉良潤一	九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設	

研究要旨

クロウ・フカセ症候群は、形質細胞異常と血管内皮増殖因子（VEGF）の異常高値を基盤に多発ニューロパチー・臓器腫大等の多彩な症状を呈する稀少難治性疾患である。前回の全国調査は2003年であり、有病者数が300例強とされている。新規治療の進歩と共に、この10年余で疾患の認知度は向上し、予後も格段に改善している。しかし、2003年以降の全国調査の実施はなく、現在の有病者数・治療内容・予後に関する実態は不明である。また、本症候群は2015年1月1日より指定難病に指定されており、早急な実態調査が必要である。

本研究はクロウ・フカセ症候群の全国調査および症例システム構築を実施し、本症候群の疾患プロファイルを明らかにし、治療内容・転帰に関する継続的に情報を収集することにより、本症候群の治療の現状及び予後を明確にすることを目的とした。本症候群における、全国調査に基づく診断基準の作成の試みおよび症例登録システム構築は、国際的に見ても皆無である。本研究成果は、本症候群の疾患概念を確立し、診療ガイドラインの作成・医療体制の整備を目指すものである。

A. 研究目的

クロウ・フカセ症候群は形質細胞異常と血管内皮増殖因子（VEGF）の異常高値を基盤とした稀少難治性全身性疾患である。骨髄腫治療の応用により、予後は劇的に改善し、疾患の認知度も大幅に向上した。それに伴い、軽症例・非典型例の存在が認識され、疾患概念・自然歴の理解に大きな変化が生じつつある。早期診断並びに新規治療の有効活用には、疾患概念・自然歴を改めて確立し

た上で診断基準・重症度分類・治療指針を整備する試みが必要不可欠である。本研究は、クロウ・フカセ症候群の全国調査・症例登録システム構築を行い、疾患概念を再確認し、診断基準・重症度分類の作成と、将来的には適切な診療指針の作成を目指すものである。

B. 研究方法

1. 全国調査

難病の全国疫学調査の手順に基づき、一次調査及び二次調査を行う。一次調査により、患者数を推計する。二次調査により、臨床症状・自然歴（発症から治療開始までの経過）・検査結果（VEGF値等）・治療内容・予後等の臨床疫学像の把握を目指す。得られたデータを2003年の全国調査結果と比較し、この10年間の変化についても検討する。

2. 症例登録システム構築

千葉大学医学部附属病院に事務局を設置し、症例登録のデータベースを作成する。続いて、症例登録システムに関する一般向けの情報公開を行う。本システムに登録を希望する患者本人が規定の用紙を入手し、かかりつけ医師を受診した上で必要事項を記入、事務局に送付する。事務局では患者から送られた登録用紙を連結可能匿名化しデータベースに登録する。以後、年に1回の頻度で、同様の手順で登録情報を更新する。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して行う。

C. 研究結果

平成26年12月現在、全国調査・症例登録システムの計画書を作成し、倫理委員会に申請中である。並行して、症例登録システムのデータベースの作成を行っている。全国調査は異動の時期を避け、平成27年4月以降に、一次調査を発送する計画である。

本症例登録のシステムでは、生体資料の収集は行えないが、当面は臨床情報の収集を主眼とした運営を行う。

D. 考察

本研究成果により、クロウ・フカセ症候群の有病率・自然歴・予後等が明確になり、今後の治療指針の作成に大きく貢献する可能性がある。また、症例登録システムは臨床試験のリクルート源へと発展できる可能性があり、未来の臨床試験の実

現可能性を高める。骨髄腫領域では今後も新規治療薬の開発が進む見込みであり、それに伴い本症候群への応用も期待される。本症候群のさらなる予後改善には、新規治療の適切な臨床試験・治験の実施が必要不可欠であり、本研究はその第一歩となりうる。

E. 結論

クロウ・フカセ症候群の全国調査並びに症例登録システム構築を計画・準備中である。今年度は全国調査の研究計画（資料1）の作成および症例登録システムの研究計画（資料5）を作成した。

[参考文献]

[雑誌]

Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, Greipp PR, Witzig TE, Basu R, Suarez GA, Fonseca R, Lust JA, Gertz MA. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101(7):2496-506.

Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

1. 論文発表

Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S. Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind,

placebo-controlled trial. BMJ open. 2015;5(1)

Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Sawai S, Beppu M, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S. Correlation between serum level of vascular endothelial growth factor and subfoveal choroidal thickness in patients with POEMS syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014; Epub ahead print.

2.学会発表

三澤園子, 三津間さつき, 別府美奈子, 澁谷和幹, 関口 縁, 岩井雄太, 渡辺慶介, 桑原 聡. POEMS 症候群におけるサリドマイド・デキサメタゾン療法の長期予後. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 2014.5.21-24.

三津間さつき, 三澤園子, 澁谷和幹, 関口 縁, 岩井雄太, 渡辺慶介, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 別府美奈子, 桑原 聡. POEMS 症候群の末梢神経障害: 軸索機能検査・超音波検査による検討. 第 25 回日本末梢神経学会学術集会. 2014.8.29-30, 京都

三澤園子, 関口 縁, 三津間さつき, 渡辺慶介, 澁谷和幹, 岩井雄太, 桑原 聡. 移植後再発の POEMS 症候群の治療. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会. 2014.9.4-6, 金沢

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

(総括研究報告 資料)

資料1 : 実施計画書 クロウ・フカセ (POEMS) 症候群を対象とした全国疫学調査

資料2 : クロウ・フカセ症候群の診断基準

資料3 : 全国調査 (1 次) 調査票ハガキ文面

資料4 : 全国調査 (2 次) 調査票

資料5 : 実施計画書 クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の患者登録システムの構築

資料6 : 実施計画書 クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の患者登録システムの構築 別紙 1

資料 1

実施計画書

クロウ・フカセ（POEMS）症候群を対象とした全国疫学調査

版数 1.0版
作成日 2015年2月27日

改訂履歴

作成日	版数
2015年2月27日	1.0

試験責任医師：桑原 聡

所属（診療科） 神経内科

千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL：043-222-7171（内線：5414）

FAX：043-226-2160

e-mail：kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

緊急連絡先：043-222-7171（内線：6883、6577）

臨床試験実施予定期間：平成 27 年倫理委員会承認～平成 30 年 3 月

「クロウ・フカセ (POEMS) 症候群を対象とした全国疫学調査」実施計画書

1. 研究の背景

クロウ・フカセ症候群は、形質細胞異常と血管内皮増殖因子 (VEGF) の異常高値を基盤に多発ニューロパチー・臓器腫大等の多彩な症状を呈する稀少難治性疾患である。前回の全国調査は 2003 年であり、有病者数が 300 例強とされている¹⁾。

新規治療の進歩と共に、この 10 年余で疾患の認知度は向上し、予後も格段に改善している。しかし、2003 年以降の全国調査の実施はなく、現在の有病者数・治療内容・予後に関する実態が不明である。また、本症候群は 2015 年 1 月 1 日より指定難病に指定されており、早急な実態調査を要する。

2. 研究の目的と必要性

2.1. 目的

クロウ・フカセ症候群の全国調査を実施し、本症候群の疾患プロフィール・治療内容・予後を明確にする。

2.2. 必要性

クロウ・フカセ症候群の認知度の向上と治療の進歩により、前回の全国調査時 (2003 年) と比較し、診断率が向上し、予後も格段に改善している。しかし、稀少疾患ゆえに診療の標準化がまだなされていない状況である。将来的な診療水準の向上を目標に、現時点での本症候群の診療の実態を明確にする必要がある。

3. 対象患者

3.1. 対象疾患

クロウ・フカセ症候群

3.2. 選択基準

過去 3 年間 (平成 24 年 4 月 1 日 ~ 平成 27 年 3 月 31 日) に当該医療機関にて診療したクロウ・フカセ症候群患者*

* 診断基準 (資料 2) の possible 以上の症例

3.3. 除外基準

診断基準を満たさないクロウ・フカセ症候群

4. 被験者に説明し同意を得る方法

4.1. インフォームド・コンセントの簡略化

本研究は、通常の診療の一環で得られる臨床・検査データを収集し解析する疫学研究である。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 12 日)に基づき、侵襲・介入を伴わず、人体から採取された試料を用いないことから、研究対象者よりインフォームド・コンセントを受けることを省略する。しかし、同指針に基づき、研究対象者が含まれる集団に対し、情報の収集及び利用の目的及び内容 (方法を含む) について、当講座のホームページを通じて広報する。

4.2. ホームページに公開する当該研究に関する情報

研究テーマ：クロウ・フカセ（POEMS）症候群を対象とした全国疫学調査

研究の背景：

クロウ・フカセ症候群は、形質細胞の異常と血管内皮増殖因子と呼ばれるタンパク質の異常な上昇を元に手足の麻痺、浮腫、胸水などの様々な症状をきたす稀なご病気です。2003年以降、日本ではクロウ・フカセ症候群の患者さんの数や診断・治療の実態などに関する全国規模の調査が行われていません。

意義・目的：患者さんによりよい診療を提供することを目標に、クロウ・フカセ症候群の正確な患者数を把握し、診断・治療に関わる情報を集めることを目的とします。

対象：全国の神経内科・血液内科専門医が過去3年間（平成24年4月1日～平成27年3月31日）に診療したクロウ・フカセ症候群の患者様

研究方法：全国の神経内科・血液内科専門医に調査票を発送し、通常の診療の一環で得られる臨床情報・検査結果を収集します。診療情報は生年月日と性別以外の個人情報を含まない形式で、千葉大学医学部附属病院神経内科に集められ、解析されます。

個人情報に関する手続き：調査で得られたデータ類を取扱う際は、上記の個人情報の保護に十分配慮いたします。病院外に提出する報告書には個人を特定できる情報を含みません。また、調査の結果を公表する際にも、対象になる患者さんを特定できる情報が含まれることはありません。調査の目的以外にデータを使用することはありません。また本調査への参加を希望されない場合には、情報を用いる事はしませんので、以下の窓口までご連絡下さい。

対応窓口：千葉大学医学部附属病院神経内科 三澤 園子

[TEL : 043-222-7171 (内 5414)]

5. 研究の方法

全国疫学調査マニュアル 第2版を参考に、以下の手順で行う。

5.1. 1次調査

1次調査票（資料3）を発送し、過去3年間（平成24年4月1日～平成27年3月31日）に診療したクロウ・フカセ症候群の患者数を把握する。

調査票の発送対象は、全国の神経内科専門医と血液内科専門医全員とする。

【設定根拠（発送対象）】

本疾患の診断・治療には専門性の高い知識を要するため、神経内科医もしくは血液内科医がほとんどの症例を診療している可能性が高い。通常の全国調査とは異なる手順であるが、本症候群の全例調査を目標とし、疫学専門家と相談の上、発送対象を定義した。

5.2. 2次調査

1次調査で回答が得られ、クロウ・フカセ症候群患者を診療している医師を対象として、2次調査票（資料4）を発送し、記入を依頼する。調査票の依頼・回収は郵送により行う。

6. 調査項目

6.1. 1次調査

過去3年間に診療したクロウ・フカセ症候群患者の人数・性別についての情報を収集する。

6.2. 2次調査（添付資料3参照）

臨床的背景（各症状の有無・重症度・自然歴）・治療内容・予後に関する情報を収集する。

7. 中止基準

担当医師は以下の理由で被験者の研究参加継続が不可能と判断した場合には、継続中止の理由・経過を文書に明記し保管する。

- (1) 被験者からデータ解析対象からの除外を希望する申し出があった場合
- (2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- (3) 研究全体が中止された場合
- (4) その他の理由により、医師が被験者の研究参加継続を中止することが適当と判断した場合

8. 研究の終了、中止、中断

8.1. 研究の終了

研究の終了時には、研究代表者は、速やかに研究終了報告書を研究院長に提出する。

8.2. 研究の中止、中断

研究代表者は、審査部会により実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき、研究実施継続の可否を検討する。

また、審査部会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究院長にその理由とともに文書で報告する。

9. 研究実施期間

平成 27 年倫理委員会承認時から平成 30 年 3 月

10. データの集計および統計解析方法

調査票のそれぞれの項目について、頻度または記述統計量を算出する。治療内容・転帰について割合および 95%信頼区間、または記述統計量を算出する。転帰に対する治療内容の影響を、ロジスティックモデルにより解析する。

11. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

12.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

調査票には個人名は記載せず、匿名で収集する。個人情報に関わる情報としては、症例の重複登録を回避するため性別と生年月日のみは収集する。

調査票の集計の際は被験者識別コードを用いて管理する。研究成果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。

12.2 安全性・不利益への配慮

本研究は臨床疫学調査で、通常の診療の範囲内で取得した情報を収集するものであり、安全性に影響するまたは不利益を生じる問題は通常は生じない。従って、被験者に不利益が生じた場合の補償は特に定めない。万が一、そのような事態が起きた場合には、関連する諸規定に従って事故報告を行い、被験者にも適切な対応を行う。

12.3 個人情報保護

個人情報（生年月日・性別）に関しても、厳重に管理する手続・設備・体制等を整備することにより、被験者への不利益が生じる可能性は極めて低いものと予想される。また、本研究への利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

12. 被験者の費用負担・謝礼金

本研究に際し、被験者の費用負担は生じない。また、謝礼金はない。

13. 健康被害の補償および保険への加入

本研究は観察研究であり、日常診療を行って被験者のデータ等を利用するものである。また、データ等の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

14. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

本試験は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2013年改訂）を遵守して実施する。

15. 記録の保存

研究代表者は、研究の実施に係わる必須文書（申請書類の控え・研究院長からの通知文書・被験者識別コードリスト・その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究発表後5年後に廃棄する。

16. 研究結果の公表

解析結果が出た際には、これを研究実施責任者ないし研究分担者が学会などで発表を行い、また論文として国内外の学術誌に投稿する。

17. 研究組織

研究組織・協力関連施設と役割分担

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

教授 桑原 聡 本研究の管理と遂行の総責任

講師 三澤 園子 全国調査実施・データ収集

千葉大学大学院医学研究院 分子病態学

医員 別府 美奈子 全国調査実施・データ収集

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

教授 花岡 英紀 本研究遂行に関する助言

准教授 佐藤 泰憲 統計解析

18. 研究資金および利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、および試験の実施が被験者の権利・利益をそねることがないことを確認する。

また本研究にかかる費用は、厚生労働省科学研究費（難治性疾患克服研究事業）により賄われる。

19. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は予め倫理委員会の承認を必要とする。

20. 参考資料・文献リスト

- 1) Arimura et al., Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In: Yamamura T, Kira J, Tabira T editor(s). Current Topics in Neuroimmunology. Bologna, Italy: Medimond, 2007:241-5.
- 2) 川村孝ら．全国疫学調査マニュアル 第2版

資料 2: 診断基準

大基準

- (1)多発ニューロパチー（必須項目）
- (2)M蛋白(血液 M蛋白陽性)
- (3)血清 VEGF 上昇（1000pg/ml 以上）

小基準

- (4)骨硬化性病変
- (5)キャッスルマン病
- (6)臓器腫大
- (7)胸水・腹水・心のう液のいずれか1つ
- (8)内分泌異常* (副腎・甲状腺・下垂体・性腺・副甲状腺・膵臓機能)
- (9)皮膚異常（色素沈着・剛毛・血管腫・チアノーゼ・爪床蒼白）
- (10)乳頭浮腫
- (11)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:大基準のうち3項目と小基準を1項目以上満たすもの

Probable:大基準(1)(3)と小基準1項目以上を満たすもの

資料3. 全国調査(1次)調査票ハガキ 文面

クロウ・フカセ (POEMS) 症候群

有病者数全国一次調査用紙

記載医師御氏名

所属施設名

記載年月日 2015年 月 日

クロウ・フカセ症候群 1. なし 1. あり (男 例、女 例)

記入上の注意事項

1. 先生が過去3年間(平成24年4月1日~平成27年3月31日)に診療した上記疾患受診患者数についてご記入ください。
 2. 全国有病者数の推計を行いますので、当該患者のない場合でも「1. なし」に○をつけご返送ください。
 3. 後日、各症例については第2次調査を行いますので、ご協力ください。
 4. ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。
- 2015年*月*日までにご返送いただければ幸いです。

資料 4.

調査票

患者イニシャル(姓・名):() 施設内患者整理番号(患者 ID)()
 性別:(男・女)
 年齢:記載時()才 発症時()才 移植時()才
 施設名:() 担当医名:()
 記載年月日:(年 月 日)

・治療前の症状 (をつけてください)

多発ニューロパチー	1.あり	2.なし
M 蛋白	1.あり	2.なし
	ありの場合 Ig (G・A・M)(・)	
VEGF 値	(pg/ml)(血清・血漿)	
	測定施設 (SRL・それ以外())	
キャッスルマン病	1.あり	2.なし
骨硬化性病変	1.あり	2.なし
臓器腫大	1.あり	2.なし
	ありの場合 (リンパ節・肝臓・脾臓)	
浮腫・胸水・腹水等	1.あり	2.なし
	ありの場合 (浮腫・胸水・腹水・心のう水)	
内分泌異常	1.あり	2.なし
	ありの場合 (副腎・甲状腺・下垂体・性腺・副甲状腺・睪)	
皮膚症状	1.あり	2.なし
	ありの場合 (色素沈着・血管腫・剛毛・白爪・チアノーゼ)	
乳頭浮腫	1.あり	2.なし
血小板増多	1.あり	2.なし
凝固系亢進	1.あり	2.なし
腎機能障害	1.あり	2.なし
心血管病変	1.あり	2.なし
	ありの場合 (肺高血圧・うっ血性心不全・心筋症・心筋梗塞)	
脳血管病変	1.あり	2.なし
	ありの場合(脳梗塞・脳出血・その他())	
骨髄所見異常	1.あり	2.なし
髄液所見異常	1.あり	2.なし
	ありの場合 (細胞数増多・蛋白増多)	
その他	1.あり	2.なし
	ありの場合 ()	

運動機能	0 . 正常 1 . 走行可能 2 . 独歩可能 3 . 介助歩行 4 . 歩行不能
------	--

・治療歴（ をつけてください）

副腎皮質ステロイド 1.あり・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
自己末梢血幹細胞移植 1.あり・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
免疫調整薬 1.あり（種類 ）・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
プロテアソーム阻害薬 1.あり（種類 ）・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
放射線療法 1.あり・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
その他 1.あり（ ）・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし

・治療予定（ をつけてください）

副腎皮質ステロイド 1.あり・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
自己末梢血幹細胞移植 1.あり・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
免疫調整薬 1.あり（種類 ）・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
プロテアソーム阻害薬 1.あり（種類 ）・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
放射線療法 1.あり・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし
その他 1.あり（ ）・2.なし	治療効果 1.あり 2.なし

・転帰（ をつけてください）

- 1 . 治癒
- 2 . 改善
- 3 . 不変
- 4 . 悪化
- 5 . 死亡 発症から死亡までの罹病期間（ ）
主たる死因（ ）

資料 5.

実施計画書

クロウ・フカセ（POEMS）症候群の患者登録システムの構築

版数 1.0版
作成日 2015年2月27日

改訂履歴

作成日	版数
2015年2月27日	1.0

試験責任医師：桑原 聡

所属（診療科） 神経内科

千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL：043-222-7171（内線：5414）

FAX：043-226-2160

e-mail：kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

緊急連絡先：043-222-7171（内線：6883、6577）

臨床試験実施予定期間：平成 27 年倫理委員会承認～平成 30 年 3 月

「クロウ・フカセ（POEMS）症候群患者登録システムの構築」実施計画書

1. 研究の背景

クロウ・フカセ（POEMS）症候群は、形質細胞異常と血管内皮増殖因子（VEGF）の異常高値を基盤に多発ニューロパチー・臓器腫大等の多彩な症状を呈する稀少難治性疾患である。

新規治療の進歩と共に、この10年余で疾患の認知度は向上し、予後も格段に改善している可能性がある。しかし、現時点で適応を有している治療薬はなく、治療の現状・予後に関して不明な点も多い。

2. 研究の目的と必要性

2.1. 目的

クロウ・フカセ症候群の症例登録システムを構築し、治療内容・転帰に関する継続的に情報を収集することにより、本症候群の治療の現状及び予後を明確にする。

2.2. 必要性

クロウ・フカセ症候群の認知度の向上と治療の進歩により、予後は飛躍的に改善している可能性がある。しかし、適応を有した治療薬がない現状において、治療の実態・転帰が不明であり、標準的な治療指針が確立されているとは言えない。標準的な治療指針の構築と将来的な診療水準の向上を目標に、現時点での本症候群の治療内容及び予後を明確にする必要がある。

3. 対象患者

3.1. 対象疾患

クロウ・フカセ症候群

3.2. 選択基準

診断基準（資料2）の possible 以上を満たすクロウ・フカセ症候群患者

3.3. 除外基準

診断基準を満たさないクロウ・フカセ症候群

4. 被験者に説明し同意を得る方法

4.1. インフォームド・コンセントの簡略化

本研究は、通常診療の一環で得られる臨床・検査データを収集し解析する疫学研究である。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月12日）に基づき、侵襲・介入を伴わず、人体から採取された試料を用いないことから、研究対象者よりインフォームド・コンセントを受けることを省略する。しかし、同指針に基づき、研究対象者が含まれる集団に対し、情報の収集及び利用の目的及び内容（方法を含む）について、広報する。

4.2. ホームページに公開する当該研究に関する情報

研究テーマ：クロウ・フカセ（POEMS）症候群を対象とした症例登録システムの構築

研究の背景：

クロウ・フカセ症候群は、形質細胞の異常と血管内皮増殖因子と呼ばれるタンパク質の異常な上昇を元に手足の麻痺、浮腫、胸水などの様々な症状をきたす稀なご病気です。クロウ・フカセ症候群の治療は進歩しつつありますが、標準的な治療指針はまだ確立されていません。日本国内で行われている治療の実態と患者さんの予後を調査し、治療指針を確立し、患者さんによりよい治療を提供できるよう治療水準の向上を目指す必要があります。

意義・目的：患者さんへのよりよい治療のご提供を目標に、クロウ・フカセ症候群の患者さんに現在行われている治療の実態と予後を調査することを目的とします。

対象：全国のクロウ・フカセ症候群の患者様

研究方法：クロウ・フカセ症候群の患者さんご本人に症例登録システムのホームページから登録票をダウンロードして頂き、必要事項をご記入いただき、事務局（千葉大学医学部附属病院）へご郵送頂きます。初回登録から1年毎に追跡調査票が患者さんの元に送られますので、所定の事項をご記入いただき、事務局へご返送頂きます。登録票・追跡調査票とも、記入の際に主治医の先生にご協力頂くことが必要になります。集められた情報は事務局で登録されます。必要に応じて、集積されたデータの解析がなされます。

個人情報に関する手続き：調査で得られたデータ類を取扱う際は、個人情報の保護に十分配慮いたします。病院外に提出する報告書には個人を特定できる情報を含みません。また、調査の結果を公表する際にも、対象になる患者さんを特定できる情報が含まれることはありません。調査の目的以外にデータを使用することはありません。また本調査への参加を希望されない場合には、情報を用いる事はしませんので、以下の窓口までご連絡下さい。

対応窓口：千葉大学医学部附属病院神経内科 三澤 園子

[TEL : 043-222-7171 (内 5414)]

5. 研究の方法

5.1. 症例の登録方法

以下の手順で登録を行う。

- 1) 本研究の目的を含む研究の実施についての情報を、本研究のホームページに公開する。ホームページ上に、登録用紙をアップし、自由にダウンロード可能にする。
- 2) 本登録システムに登録を希望する患者本人がホームページから登録用紙を入手し、医師に受診したうえで必要事項を記入し、事務局に書留で郵送する。
- 3) 郵送された登録用紙の内容は、個人情報と連結可能匿名化された臨床情報を独立させた状態で、事務局で管理される。登録対象者には番号（コード）が付与され、対象者氏名との対応表（コード表）を事務局で保管する。
- 4) 臨床情報はクラウドサーバーのデータベースに保管される。個人情報及び対応表は事務局の保有するスタンドアローンのコンピュータ内のデータベースに保管される。

5.2. 登録データの更新

以下の手順で臨床情報の年次更新を行う。

- 1) 登録データについては、1年1回の更新を行う。初回登録後、1年が経過した患者に対しては、患者情報登録部門より、登録データ更新のための規定の書式を郵送する。
- 2) 登録データ更新のための既定の書式が届いた患者は、医師に受診したうえで必要事項を記入し、患者情報登録部門へ書留により郵送する。

3) 患者情報登録部門において、登録データが更新される。

6. 調査項目

臨床的背景（各症状の有無・重症度・自然歴）・治療内容・予後に関する情報を収集する。

7. 中止基準

担当医師は以下の理由で被験者の研究参加継続が不可能と判断した場合には、継続中止の理由・経過を文書に明記し保管する。

- (1) 被験者からデータ解析対象からの除外を希望する申し出があった場合
- (2) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- (3) 試験全体が中止された場合
- (4) その他の理由により、医師が被験者の研究参加継続を中止することが適当と判断した場合

8. 研究の終了、中止、中断

8.1. 研究の終了

研究の終了時には、研究代表者は、速やかに研究終了報告書を研究院長に提出する。

8.2. 研究の中止、中断

研究代表者は、審査部会により実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき、研究実施継続の可否を検討する。

また、審査部会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究院長にその理由とともに文書で報告する。

9. 研究実施期間

平成 27 年倫理委員会承認時から平成 29 年 1 月

10. データの集計および統計解析方法

調査票のそれぞれの項目について、頻度または記述統計量を算出する。治療内容・転帰について割合および 95%信頼区間、または記述統計量を算出する。転帰に対する治療内容の影響を、ロジスティックモデルにより解析する。

11. 目標症例数

150 例

【設定根拠】

2003 年の全国調査の際の本症候群の推定有病者数は 340 例である。当時と比較し診断率は向上していることが予想されるため、現時点での有病者数はさらに多いことが予測されるが、前回の全国調査での有病者数に基づき、有病者の少なくとも約半数に関する情報の集積を目標とする。

12. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

12.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

個人情報と連結可能匿名化された臨床情報を独立させた状態で管理する。研究成果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しない。

12.2 安全性・不利益への配慮

本研究は臨床疫学調査で、通常の診療の範囲内で取得した情報を収集するものであり、安全性に影響するまたは不利益を生じる問題は通常は生じない。従って、被験者に不利益が生じた場合の補償は特に定めない。万が一、そのような事態が起きた場合には、関連する諸規定に従って事故報告を行い、被験者にも適切な対応を行う。

12.3 個人情報保護

個人情報に関しても、厳重に管理する手続・設備・体制等を整備することにより、被験者への不利益が生じる可能性は極めて低いものと予想される。また、本研究への利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

13．被験者の費用負担・謝礼金

本研究に参加することによる被験者の費用負担は生じない。また、謝礼金はない。

14．健康被害の補償および保険への加入

本研究は観察研究であり、日常診療を行って被験者のデータ等を利用するものである。また、データ等の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

15．GCP およびヘルシンキ宣言への対応

本試験は疫学研究に関する倫理指針を準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2013年改訂）を遵守して実施する。

16．記録の保存

研究代表者は、研究の実施に係わる必須文書（申請書類の控え・研究院長からの通知文書・被験者識別コードリスト・その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究発表後5年後に廃棄する。

17．研究結果の公表

解析結果が出た際には、これを研究実施責任者ないし研究分担者が学会などで発表を行い、また論文として学術誌などに投稿する。

18．研究組織

別紙 1

19．研究資金および利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しないこと、および試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

また本試験にかかる費用は、厚生労働省科学研究費（難治性疾患克服研究事業）により賄われる。

20．実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は予め倫理委員会の承認を必要とする。

21．参考資料・文献リスト

1) Arimura et al., Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In:

Yamamura T, Kira J, Tabira T editor(s). Current Topics in Neuroimmunology. Bologna, Italy: Medimond, 2007:241-5.

2) 川村孝ら . 全国疫学調査マニュアル 第2版

資料 6.

実施計画書 別紙 1

クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の患者登録システムの構築

版数 1.0版
作成日 2014年12月20日

改訂履歴

作成日	版数
2014年12月20日	1.0

試験責任医師：桑原 聡

所属（診療科） 神経内科

千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL：043-222-7171（内線：5414）

FAX：043-226-2160

e-mail：kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp

緊急連絡先：043-222-7171（内線：6883、6577）

臨床試験実施予定期間：平成 27 年倫理委員会承認～平成 29 年 1 月

1. 運営委員会

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 桑原 聡（代表）
名古屋大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 祖父江 元
九州大学大学院医学研究院脳神経研究施設 神経内科 教授 吉良 潤一
POEMS 症候群サポートグループ（患者会）

2. 登録情報利用および情報提供審査委員会

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 教授 花岡 英紀
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 准教授 佐藤泰憲
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 片山加奈子
千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 講師 三澤 園子
千葉大学大学院医学研究院 分子病態解析学 助教 別府 美奈子
POEMS 症候群サポートグループ（患者会）

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
桑原 聡	.POEMS症候群 1.病態	清水一之	多発性骨髄腫 Updating 第 6巻:ALアミロ イドーシス, 多発性骨髄種 の類縁疾患	医薬ジャーナル社	日本	2014	182-186
桑原 聡	.POEMS症候群 ここに注目! 抗VEGF抗体	清水一之	多発性骨髄腫 Updating 第 6巻:ALアミロ イドーシス, 多発性骨髄種 の類縁疾患	医薬ジャーナル社	日本	2014	206-208

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
桑原 聡、 三澤園子	末梢性脱髄疾患 慢性型脱髄性ニューロパ チー Crow-Fukase症候群	別冊日本臨床 新領域別症候 群シリーズ	27	856-859	2014
三澤園子、 桑原 聡	解説 POEMS (Crow-深瀬) 症 候群：診断と治療の進歩	リウマチ科	51(4)	486-492	2014
桑原 聡、 三澤園子	血液疾患 血漿タンパクの異常 POEMS症候群	別冊日本臨床 新領域別症候 群シリーズ	30	499-502	2014
Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S.	Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	BMJ open.	5(1)	Epub ahead print	2014
Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Sawai S, Beppu M, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S.	Correlation between serum level of vascular endothelial growth factor and subfoveal choroidal thickness in patients with POEMS syndrome.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.		Epub ahead print	2014