

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27年度 総括研究報告書

研究代表者 桑原 聰

平成28(2016)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 -----	1
桑原聰 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) 「クロウ・フカセ症候群を対象とした全国疫学調査」実施計画書	
(資料2) 「クロウ・フカセ症候群の症例登録システムの構築」実施計画書	
(資料3) 全国調査1次調査集計表	
(資料4) 症例登録システムの運営組織体制	
(資料5) 症例登録システムの運用体制	
(資料6) データ管理体制	
(資料7) 患者登録システムリーフレット	
. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	37
. 研究成果の刊行物・別刷 -----	39

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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 桑原聰 千葉大学大学院医学研究院 神経内科 教授

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。本研究ではクロウ・フカセ症候群の全国調査及び症例登録システム構築を行った。クロウ・フカセ症候群の有病者数・治療実態・予後等の現状を明らかにするとともに、将来的には症例登録システムを活用した臨床試験の実施を目指す。

平成27年度は、前年度に引き続き、全国調査の実施と症例登録システムの構築を進めた。年度内に、全国調査・症例登録システム構築とも完了した。全国調査結果は厚生労働行政に資する研究成果として、学術誌への近日中の公表を目指している。

研究分担者：

三澤園子	千葉大学医学部附属病院 講師
別府美奈子	千葉大学大学院医学研究院 助教
花岡英紀	千葉大学医学部附属病院 教授
佐藤泰憲	千葉大学大学院医学研究院 特任准教授
祖父江元	名古屋大学大学院医学系研究科 特任教授
吉良潤一	九州大学大学院医学研究院脳神経病 研究施設 教授

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う。現在の有病者数、治療の実態を明らかにするとともに、診断基準・重症度分類の作成を目的とする。将来的には適切な診療指針の作成につなげる。

B. 研究方法

1. 全国調査

前年度に全国調査実施計画を立て、本年度はそれに基づき、全国調査を実施した。計画は生物統計家の指導の下で立案した。

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った。調査対象は、全国の血液内科専門医、神経内科専門医の在籍する施設を対象に、2014年8月～2015年7月の期間に診療をしたクロウ・フカセ症候群の患者とした。一次調査により患者数を推計し、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ことにした。得られたデー

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

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た。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った。本システムは登録を希望する患者本人が主治医の協力を得て登録する仕組みである。初回登録後は、年に 1 度の情報更新を行う。また、システムを通じて、新しい臨床試験の情報を登録患者に通知する機能も果たす。

(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 年度に作成した全国調査・症例登録システムの計画書を改訂し(資料 1、資料 2)、これにそって研究をすすめた。

1. 全国調査

平成 27 年 8 月～9 月に全国調査の一次調査を実施した。(資料 3) 血液内科専門医のいる施設は 1353 施設あり、769 施設から回答をえた。(回答率 56.8%) 患者がいると回答した施設は 83 施設であった。神経内科専門医のいる施設は、2375 施設あり、1164 施設から回答をえた。(回答率 49%) 患者がいる施設は 78 施設であった。

一次調査で患者がいると答えた施設に対し平成 28 年 1 月～2 月に二次調査を行った。一次調査で返信のあった施設に対し、合計 377 症例分の調査票を送付し、184 例分の回答をえた。今後、得られたデータを解析の予定である。

2. 症例登録システム構築

データベースを作成し、症例登録システムを稼働させた。今後、登録症例の集積を継続する。

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、症例登録システムを臨床試験のリクルートに活用することで、新規治療開発が加速する可能性が

ある。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行った。今年度は全国調査の研究計画(資料 1)および症例登録システムの研究計画(資料 2)を改訂した。さらに全国調査一次調査および二次調査を実施し、全国調査の集計(資料 3)を行った。二次調査の結果については現在解析中である。症例登録システムの構築については、運営組織体制(資料 4) 運用体制(資料 5) データ管理体制(資料 6)を確立し、症例登録システムに用いるホームページ等を作成した。

[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

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) e007330

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;5(11) e09157

Muto T, Ohwada C, Sawai S, Beppu M, Tsukamoto S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Sakaida E, Sogawa K, Misawa S, Shimizu N, Iseki T, Nomura F, Kuwabara S, Nakaseko C. Acutely deteriorated extravascular volume overload during peripheral blood stem cell mobilization in POEMS syndrome: A case series with cytokine analysis. *Transfus Apher Sci*. 2015; Epub ahead of print.

Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Sawai S, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S. Correlation between peripapillary retinal thickness and serum level of vascular endothelial growth factor in patients with POEMS syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2015; Epub ahead of print

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*. 2015;253(10) 1641-6

Mitsuma S, Misawa S, Shibuya K, Isose S, Sekiguchi Y, Iwai Y, Beppu M, Watanabe K,

Amino H, Kuwabara S. Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(10) 2014-2018

2. 学会発表

三津間さつき, 三澤園子, 濵谷和幹, 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 聰. POEMS 症候群の末梢神経障害の病態：軸索機能検査と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 . 2015.5.20-23,新潟

別府美奈子, 三澤園子, 澤井摶, 関口 縁, 岩井雄太, 渡辺慶介, 網野寛, 桑原 聰. POEMS 症候群の診断基準の提唱 . 第 27 回日本神経免疫学会学術集会 . 2015.9.15-16 ,岐阜

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 實用新案登録

なし

3. その他

なし

総括報告資料

- (資料1) 「クロウ・フカセ症候群を対象とした全国疫学調査」実施計画書
- (資料2) 「クロウ・フカセ症候群の症例登録システムの構築」実施計画書
- (資料3) 全国調査1次調査集計表
- (資料4) 症例登録システムの運営組織体制
- (資料5) 症例登録システムの運用体制
- (資料6) データ管理体制
- (資料7) 患者登録システムリーフレット

(資料1)「クロウ・フカセ症候群を対象とした全国疫学調査」実施計画書

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 1.1版
作成日 2015年2月27日

改訂履歴

作成日・改訂日	版数
2015年2月27日	1.0
2015年10月8日	1.1

試験責任医師：桑原 聰
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ユーロパチー・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ァイル・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（20歳以上）

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（添付資料1）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

【設定根拠】

診断基準の疑い例を含めた成人のクロウ・フカセ症候群の情報を広く収集する。

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す。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、情報を用いる事はありませんので、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（添付資料2）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（添付資料3）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。

5.3. データの保管

収集した調査票のデータの保管は千葉大学大学院医学研究院神経内科（事務局）で行う。

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當と判断した場合

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、倫理審査委員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、倫理審査委員会により、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

データの集計及び統計解析は事務局で行う。

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. 被験者的人権および安全性・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まないようにする。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・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、また論文として学術誌などに投稿する。

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 聰 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・利益をそこ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

添付資料 1: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)血小板增多

*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

添付資料2. 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。

添付資料 3.

調査票

施設名 : () 担当医名 : ()
記載年月日 : (年 月 日)

I. 基本情報

性別 : (男・女)

生年月日 : 西暦 年 月

発症時期 : 西暦 年 月頃 (もしくは 春・夏・秋・冬)

現在の状態 : 生存

死亡(死因 : 、死亡日 : 西暦 年 月 日)
不明(最終受診日 : 西暦 年 月 日)

II. 診断時 (もしくは、貴院での初回評価時)

以下の臨床症状・検査所見について、教えてください。

評価時の状態	1. 未治療 2. 治療後 [治療歴 : ステロイド単独・化学療法・自家移植・放射線治療・その他(内容)]
運動機能	0. 正常 1. 独歩可能 2. 介助(杖・歩行器等)があれば、10m程度歩行可能 3. 歩行不能(10m以上の移動には車椅子を使用) 4. 寝たきり
Performance status	0. 全く問題なく活動ができる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。 1. 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例: 軽い家事、事務作業 2. 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。 3. 限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。 4. 全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

多発ニューロパシー	1.あり 2.なし 3.不明
臓器腫大	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合(複数回答可): リンパ節・肝臓・脾臓
内分泌異常	1.あり 2.なし ありの場合(複数回答可): 副腎機能異常・甲状腺機能低下・性腺機能異常 副甲状腺機能亢進・糖尿病・高プロラクチン血症・ 女性化乳房・乳汁漏出
モノクローナル形質細胞増殖 M蛋白 その他	1.あり 2.なし 3.不明 1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合 Ig(G・A・M)() 内容:
皮膚異常	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合(複数回答可): 色素沈着・血管腫・血管拡張・皮膚硬化・ その他()
乳頭浮腫	1.あり 2.なし 3.不明
浮腫・胸水・腹水等	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合(複数回答可): 浮腫・胸水・腹水・心のう水
骨病変	1.あり 2.なし 3.不明 ありの場合、性状・個数について (硬化性のみ・硬化及び融解性・融解性のみ) (単発病変・2-3個・4個以上)
キャッスルマン病	1.あり 2.なし 3.不明
肺高血圧症	1.あり 2.なし 3.不明
心合併症	1.あり 2.なし 3.不明 [洞不全症候群・心筋症・虚血性心疾患 ・その他()]
血液検査所見	
VEGF 値	(pg/ml)(血清・血漿) 測定施設 [SRL ・ それ以外 ()]
白血球数	(個 / μl)
ヘモグロビン	(g/dl)
血小板数	(10 ³ / μl)
アルブミン	(g/dl)
クレアチニン	(mg/dl)
骨髄像	
形質細胞	(%)

. 治療内容

貴院での治療内容についてご回答をお願いします。

治療を行った順番を記入ください。

主要な治療（クロウ・フカセ症候群の制御に、最も寄与したと考えられる治療）に、 をおつけください。

治療反応性は、以下の基準でご回答ください。

著効…神経症状がないまたはほとんどない、または正常な機能の回復

改善…神経症状の回復は得られたが、明らかなハンディキャップを有する

安定…治療中または後に、悪化はないが、自他覚的な改善は得られない

悪化…治療にも関わらず、持続的に悪化する

治療内容	順番	主治療	治療反応性
記入例)			(著効・改善・安定・悪化・不明)
自己末梢血幹細胞移植	2		(著効・改善・安定・悪化・不明)
放射線治療			(著効・改善・安定・悪化・不明)
ステロイド			(著効・改善・安定・悪化・不明)
メルファラン・プレドニン療法			(著効・改善・安定・悪化・不明)
自己末梢血幹細胞移植			(著効・改善・安定・悪化・不明)
サリドマイド			(著効・改善・安定・悪化・不明)
レナリドミド			(著効・改善・安定・悪化・不明)
ボルテゾミブ			(著効・改善・安定・悪化・不明)
その他：_____			(著効・改善・安定・悪化・不明)
その他：_____			(著効・改善・安定・悪化・不明)

主治療の開始日：西暦

年 月 日

IV. 自己末梢血幹細胞移植について

移植の施行	1.あり 2.なし(調査票の回答は終了です)
移植日	西暦 年 月 日
Performance status (移植時)	0 . 1 . 2 . 3 . 4 .
合併症	
移植関連死亡	1.あり 2.なし 3.不明
生着症候群	1.あり 2.なし 3.不明
寛解導入療法の施行	1.あり 2.なし
メルファラン・プレドニン療法	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
サリドマイド	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
レナリドミド	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
ボルテゾミブ	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
その他	1.あり (内容 :)
地固め療法の施行	1.あり 2.なし
メルファラン・プレドニン療法	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
サリドマイド	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
レナリドミド	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
ボルテゾミブ	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
その他	1.あり (内容 :)
再発 [*] の有無	1.あり 2.なし
*再発 : POEMS 症候群に由来すると考えられる臨床症状または検査値異常の明確な悪化	
再発の判定根拠	1.臨床症状悪化 2.検査値悪化 (内容 :)
再発日	西暦 年 月 日
再発後の治療	1.あり 2.なし
メルファラン・プレドニン療法	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
サリドマイド	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
レナリドミド	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
ボルテゾミブ	1.あり (治療回数 : コース) 2.なし
その他	1.あり 2.なし (内容 :)

ご協力、誠にありがとうございました。

(資料2)クロウ・フカセ症候群の症例登録システムの構築」実施計画書

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 聰
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指し、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(20歳以上)

3.2. 選択基準

診断基準(添付資料1)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

【設定根拠】

診断基準の疑い例を含めた成人のクロウ・フカセ症候群の情報を広く収集する。

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、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) 匿名化された臨床情報は事務局が管理する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30年3月

10. データの集計および統計解析方法

データの集計および統計解析は事務局で行う。

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. 被験者的人権および安全性・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まないようにする。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

個人情報に關しても、嚴重に管理する手續・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

添付資料 1: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)血小板增多

*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

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 聰
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 聰(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)

添付資料3 . 登録用紙

クロウ・フカセ症候群 患者登録用紙

記入日 西暦()年()月()日

通院先

病院名 ()

患者氏名

ふりがな ()

生年月日

西暦()年()月()日

漢字 ()

性別

男・女

自宅情報

郵便番号〒 -

住所

電話番号 ()-()-()

メールアドレス

家族歴

なし あり (詳細:)

発症年月

西暦()年()月()日

末梢神経障害

なし あり

浮腫

なし

あり

身長・体重

()cm ()kg

皮膚異常

なし

あり (あてはまるものに 。複数回答可) (色素沈着・剛毛・血管腫・皮膚硬化・チアノーゼ・爪床蒼白・バチ状指・その他)

VEGF 値

()pg/ml 測定条件: 血漿・血清・不明 測定時期: 治療前・後・不詳

臓器腫大

なし あり (肝臓・脾臓・リンパ節・その他)

胸水・腹水・心のう水

なし あり (胸水・腹水・心のう水)

骨硬化性病変

なし あり

内分泌障害

なし

あり (あてはまるものに 。複数回答可)

(性腺機能・副腎機能・女性化乳房・乳汁漏出・高プロラクチン血症・甲状腺機能・糖尿病・その他())

肺高血圧

なし あり (NYHA · · ·)

キャッスルマン病

なし あり

乳頭浮腫

なし あり

治療歴

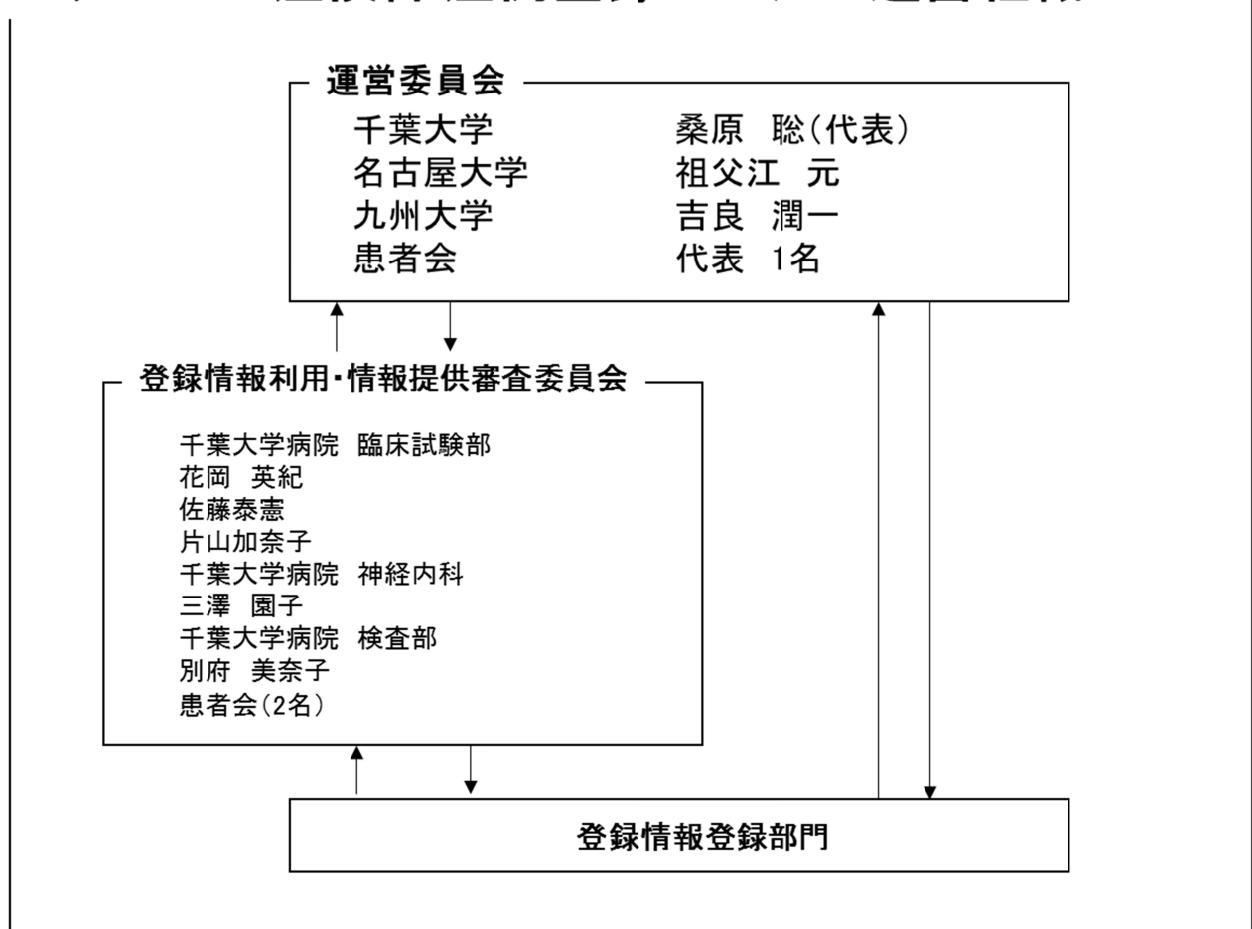
副腎皮質ステロイド	あり	なし	効果	あり	なし
自己末梢血幹細胞移植	あり	なし	効果	あり	なし
免疫調整薬	あり	なし	効果	あり	なし
プロテアソーム阻害薬	あり	なし	効果	あり	なし
放射線療法	あり	なし	効果	あり	なし
その他	あり	なし	効果	あり	なし

(資料 3) 全國調查 1 次調查集計表

地方	都道府県名	血液内科専門医			神経内科専門医		
		対象施設数	回答数	患者あり施設数	対象施設数	回答数	患者あり施設数
北海道	北海道	81	57	7	80	41	4
東北	青森県	6	4	0	21	11	1
	岩手県	10	7	1	26	16	1
	宮城県	19	6	1	33	13	1
	秋田県	18	12	0	16	8	1
	山形県	9	4	1	20	7	2
	福島県	21	12	2	28	12	3
関東	茨城県	18	10	1	41	17	2
	栃木県	20	10	0	28	17	1
	群馬県	27	17	1	33	19	1
	埼玉県	45	20	2	107	56	3
	千葉県	48	33	3	97	57	3
	東京都	182	87	8	319	132	8
	神奈川県	67	38	2	168	70	4
中部	新潟県	30	16	0	53	28	2
	富山県	12	7	1	23	14	1
	石川県	14	7	2	28	22	1
	福井県	10	8	1	16	7	0
	山梨県	5	4	0	22	9	0
	長野県	19	12	1	52	27	2
	岐阜県	15	9	0	25	12	0
	静岡県	29	15	1	58	29	5
	愛知県	77	43	2	113	50	3
近畿	三重県	25	11	1	34	15	1
	滋賀県	16	7	0	30	14	1
	京都府	33	22	2	88	39	2
	大阪府	105	62	8	142	76	4
	兵庫県	61	34	4	70	29	4
	奈良県	12	7	1	29	15	0
	和歌山県	8	3	0	13	9	0
中国	鳥取県	6	4	1	25	18	2
	島根県	9	6	1	26	13	1
	岡山県	25	9	2	41	17	4
	広島県	27	13	3	53	26	1
	山口県	20	9	3	29	15	0
四国	徳島県	13	9	1	17	9	1
	香川県	18	10	2	15	7	1
	愛媛県	14	12	2	11	5	0
	高知県	8	6	0	17	11	2
九州	福岡県	61	37	6	115	65	2
	佐賀県	12	9	2	12	7	0
	長崎県	25	14	0	25	12	0
	熊本県	24	18	2	51	27	0
	大分県	15	8	1	28	12	2
	宮崎県	12	8	1	20	7	0
	鹿児島県	16	9	2	58	33	1
沖縄	沖縄県	6	4	1	19	9	0
	計	1353	769(回答率56.8%)	83	2375	1164(回答率49.0%)	78

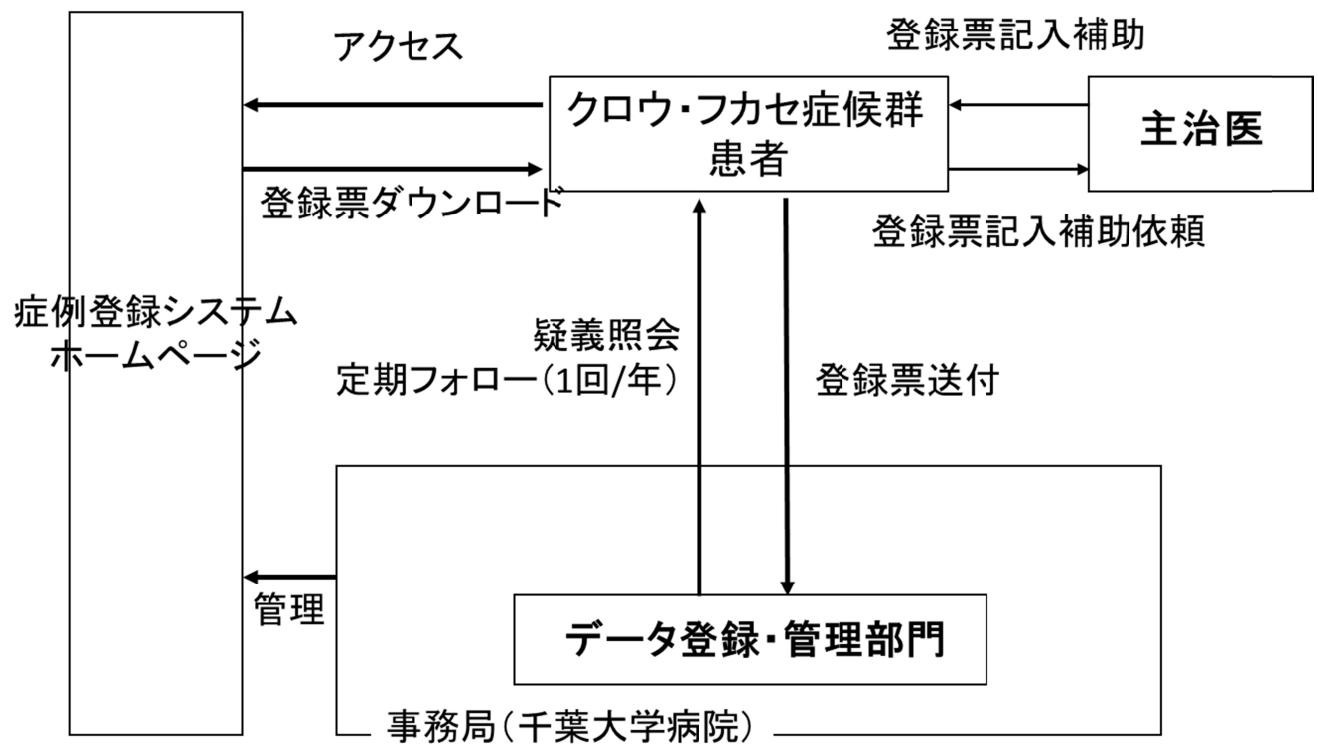
(資料4) 症例登録システムの運営組織体制

クロウ・フカセ症候群 症例登録システム 運営組織

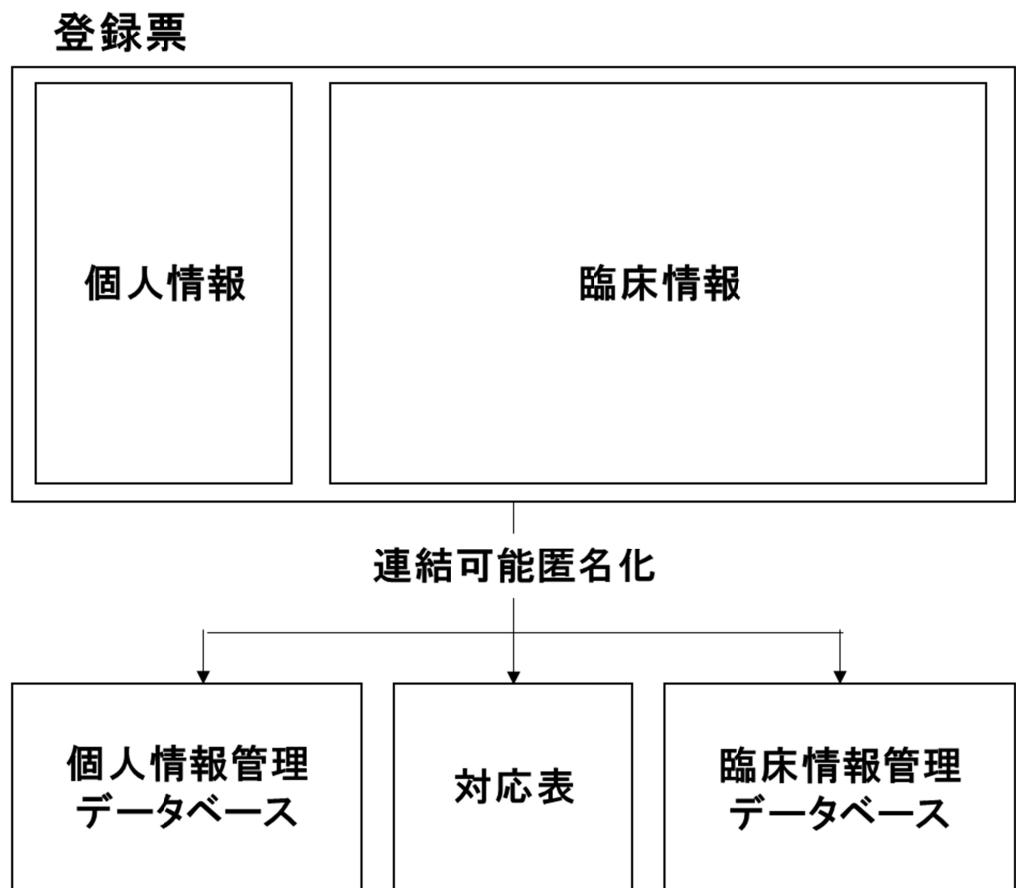


(資料 5) 症例登録システムの運用体制

クロウ・フカセ症候群 症例登録システム 運用体制



クロウ・フカセ症候群 症例登録システム データ管理体制

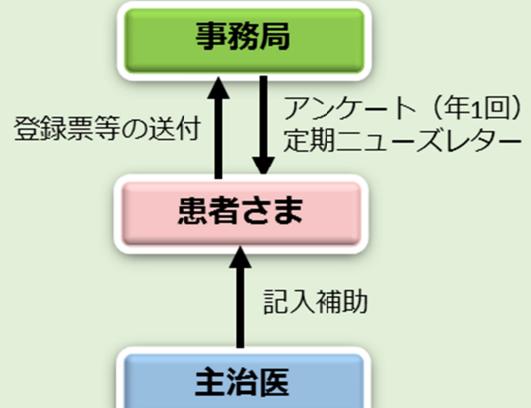


(資料7)患者登録システムリーフレット

クロウ・深瀬（POEMS）症候群 『患者登録システムサイト』が完成しました。

The screenshot shows the homepage of the 'Patient Registration System Site'. It features a green header with the logo 'POST Trial' and '千葉大学医学部 神経内科学' (Chiba University Department of Neurology). The main content area includes a banner with the text 'クロウ・深瀬（POEMS）症候群とは？' (What is Crohn's-Disease (POEMS) syndrome?). Below the banner are three buttons: '患者登録用紙・同意書ダウンロード' (Patient registration form and consent form download), '映像ライブラリー' (Video library), and '千葉大学 神経内科' (Chiba University Department of Neurology). At the bottom right is a QR code labeled 'スマホサイト' (Smartphone site).

患者登録システムの仕組み



スマホサイトはこちら

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/neurol/toroku-pc>

このサイトは、クロウ・深瀬（POEMS）症候群と診断された方々を登録する
「患者登録システム」サイトです。登録をご希望される患者さんは、どなたでも登録できます。

患者登録システムの目的

①患者さんの病状や治療内容に関するデータを集め、よりよい治療法の開発を目指す

クロウ・フカセ症候群の治療は、急速に進歩しつつあります。一方で、現在行われている治療が、どのくらいの効果があるか、どのような患者さんにふさわしいかなどに関するデータはありません。日本中の患者さんに関する情報を集め、科学的に分析することで、よりよい治療法の開発を目指します。

②新しい治療の治験が開始された時に、その情報をいち早く患者さんに提供する

クロウ・深瀬症候群の患者さんの数は非常に少ないため、多くの場合、臨床試験に参加する患者さんを集めるのに、長い期間を必要とします。登録システムを活用し、新しい治療法の臨床試験と患者さんをマッチングすることで、短期間に臨床試験を終了することができ、新規治療の速やかな実用化が可能になります。

[お問い合わせ]



CHIBA UNIVERSITY DEPARTMENT OF NEUROLOGY

千葉大学 神経内科

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1

TEL. 043-222-7171 (病院代表) 内線5414



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 聰	1. 臓器特異的自己免疫疾患 免疫性神経・筋疾患 免疫性末梢神経 疾患 Crow-Fukase(POEMS)症候群		別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No.34 免疫症候群(第2版)	日本臨床社	大阪	2015	65-70

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
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; J-POST Trial study investigators	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)	e007330	2015
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.	5(11)	e09157	2015
Muto T, Ohwada C, Sawai S, Beppu M, Tsukamoto S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Sakaida E, Sogawa K, Misawa S, Shimizu N, Iseki T, Nomura F, Kuwabara S, Nakaseko C.	Acutely deteriorated extravascular volume overload during peripheral blood stem cell mobilization in POEMS syndrome: A case series with cytokine analysis	Transfus Apher Sci	Epub ahead of print		2015
Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Sawai S, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S.	Correlation between peripapillary retinal thickness and serum level of vascular endothelial growth factor in patients with POEMS syndrome.	Br J Ophthalmol	Epub ahead of print		2015
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	253(10)	1641-6	2015
Mitsuma S, Misawa S, Shibuya K, Isobe S, Sekiguchi Y, Iwai Y, Beppu M, Watanabe K, Amino H, Kuwabara S	Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome	Clin Neurophysiol	126(10)	2014-2018	2015
桑原 聰	免疫性神経疾患 Crow-Fukase(POEMS)症候群	日本臨床 増刊号	73(7)	446-451	2015
三澤園子.	POEMS(クロウ-深瀬)症候群	医学のあゆみ	255(5)	479-483	2015