

令和元年6月14日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09692

研究課題名(和文) クロウ・深瀬症候群の病期・重症度分類の確立と重症化に関する病態研究

研究課題名(英文) Establishment of diagnostic criteria and disease severity in Crow-Fukase syndrome

研究代表者

三澤 園子 (Misawa, Sonoko)

千葉大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30375753

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：クロウ-深瀬(POEMS)症候群は、形質細胞の異常を基盤に、ニューロパチー、胸・腹水など多彩な症状を呈する予後不良の稀少難治性疾患である。骨髄腫治療の応用により予後は改善しつつある。しかし、適切かつ効果的な治療戦略構築には、診断基準、重症度評価の確立が重要である。本研究により、以下の成果が得られた。

1. クロウ・深瀬症候群 自験100例の臨床情報を蓄積したデータベースに基づき、新規の診断基準案を作成した。その内容について、国際誌に公表した。
2. 全国調査結果について、国際誌に論文として公表した。引き続き、自験例データ及び全国調査結果に基づき、重症度分類の構築についてのデータ解析を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

クロウ-深瀬(POEMS)症候群は全国の患者数が400例未満の超稀少疾患である。患者数が少ないが故に、保険適用のある治療がなく、治療方針も標準化されていない。本研究により、現時点の我が国におけるクロウ・深瀬症候群の罹病者数、疾患プロフィール、治療の実態が明確になった。本症候群は骨髄腫の治療が奏功する可能性が高く、診断基準の整備、治療の標準化により、予後の改善が大いに期待される。本研究成果により、クロウ・深瀬症候群の今後の予後改善の基盤が築かれた。

研究成果の概要(英文)：Crow-Fukase (POEMS) syndrome is a rare cause of demyelinating neuropathy based on plasma cell dyscrasia. The prognosis of Crow-Fukase syndrome has been improved by application of treatment for myeloma. However, appropriate diagnostic criteria and disease severity are essential to establish efficient therapeutic strategies. Therefore, we have suggested a new diagnostic criteria, which was statistically validated and had high diagnostic accuracy. In addition, we analyzed prevalence rate and current treatment status, and prognosis of Crow-Fukase syndrome in Japan based on the national survey conducted in 2015. We are now considering disease severity based on our database, the national survey data, and national registry database.

研究分野：神経内科

キーワード：クロウ-深瀬症候群 POEMS症候群 血管内皮増殖因子 形質細胞

1. 研究開始当初の背景

クロー-深瀬 (POEMS) 症候群は、ニューロパチーを中核に、胸・腹水、内分泌異常、皮膚変化、浮腫などの特異な組み合わせの症候を呈する全身性疾患である。病態にはまだ不明の点が多いが、形質細胞の異常と血管内皮増殖因子 (VEGF) の過剰産生が病態の中心であると考えられている。また進行例においては、抗 VEGF モノクローナル抗体により、強力に VEGF を阻害しても、臨床症状の改善が得られないこと、VEGF 以外に、TNF、IL6 等が上昇していることから、複数の炎症性サイトカインが病態の悪化に関与していると考えられる。

本症候群の有病者数は少なく、0.3/10 万と推定される。また、適切に治療されない場合の機能・予後は不良である。2015 年 1 月に指定難病として認定された。

本症候群の治療は、形質細胞の悪性腫瘍である骨髄腫の治療が応用され、進歩しつつある。当研究グループでは、2003 年より、100 例以上の本症候群患者を対象として、自家移植、サリドマイド療法等の新規治療を開始した。その後、骨髄腫治療の選択肢が増え、レナリドミド、ボルテゾミブなども本症候群の治療選択肢として加わった。

新規治療の開始から 10 年以上が経過し、新規治療の選択肢が増えるにつれ、幾つかの問題点が浮上しつつある。第一に、診断基準についての問題点である。現行の診断基準は、エキスパートオピニオンに基づくものである。診断項目の適切性、診断精度について、検討されたことがないまま汎用されている。第二に、いずれの治療薬も本症候群には適応がない。そのため、どのような治療が実際に行われ、それらが予後改善に貢献しているのかが明確ではないことである。第三に、病期・重症度を評価する基準がないという問題点である。複数の治療を適切に選択する診断指針を構築するためには、病期や重症度の評価を欠かすことはできない。

2. 研究の目的

本研究は、適切な診断基準を提唱すること、全国調査のデータから診療の実態と予後を明らかにすること、病期・重症度分類を確立することを目的とする。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金 (平成 26-27 年度) により実施した全国調査及び症例レジストリ構築を発展させる研究としての位置づけで実施する。

3. 研究の方法

自施設の Crow-Fukase 症候群のデータベースを用い、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、骨髄腫を疾患対照として、ロジスティック回帰分析を用いて、診断基準を構成するのに最適な項目 (臨床症状、検査所見) を策定した。

2015 年に実施した Crow-Fukase 症候群の全国調査のデータを用い、有病率、臨床的特徴、治療の現状、予後について明らかにする。

自施設のデータベース、全国調査から得られた 167 例の臨床的背景、予後を基に、病期・重症度分類を確立する。

4. 研究成果

新規診断基準の提唱：

POEMS 症候群が疑われる連続 104 例から、1 年以上経過観察しえた診断確実例 60 例を抽出した。最適な診断基準項目を設定し、診断精度を検討するため、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー 30 例、多発性骨髄腫/AL アミロイドーシス 30 例を比較対照とした。ロジスティック回帰分析を用いて、最適な診断基準項目を検討した。大基準 3 項目 (ニューロパチー、モノクローナル形質細胞増殖、VEGF 高値)、小基準 4 項目 (浮腫/胸腹水、皮膚変化、臓器腫大、骨硬化性変化) が統計学的に抽出された。大基準 3 項目及び小基準 4 項目中 2 項目を満たすことで、POEMS 症候群の診断を感度 100%、特異度 100% の精度で行うことができた。本基準を国際誌に新規診断基準として提唱することができた。

全国調査結果：

一次調査では 283 名の患者が報告された。この結果より、本邦におけるクロー・深瀬症候群の推定患者数は 392 名 (95%信頼区間、320-464 名)、有病率は 0.3/10 万人と計算された。二次調査では 167 症例の臨床情報が報告された。発症年齢の中央値は 54 歳 (範囲、21-84 歳) 男女比は約 1.5 : 1 であった。全例で多発ニューロパチーを認めたと、単クローン性形質細胞増殖が同定された症例は 89% であった。その他の全身症状では、皮膚変化 (84%)、浮腫・胸腹水 (81%)、臓器腫大 (76%) の頻度が高かった。160 名が放射線療法、ステロイド単独療法、メルファラン療法、サリドマイド療法、レナリドミド療法、ボルテゾミブ療法、自家末梢血幹細胞移植の、いずれかにより治療された。主要な治療選択肢はサリドマイド療法と自家末梢血幹細胞移植であり、それぞれ 86 名、71 名が治療を受けた。10 年全生存率は 93% (95%信頼区間、86-96%) で

あった。本調査により現在のクrou・深瀬症候群の有病率と治療動向、予後が明らかとなった。サリドマイド療法や自家末梢血幹細胞移植等の新規治療の登場により、クrou・深瀬症候群の予後は大幅に改善している。本邦の有病率が0.3/10万人であることが示された。また、10年生存率が93%と長期予後が非常に改善していることが明らかになった。一方、初期治療はステロイド治療が選択されていることが非常に多いことが示され、診断、治療方針の立案に課題があることが示された。

病期・重症度分類：
現在、蓄積データに基づき、病期・重症度分類を作成中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)

- 1: Suichi T, Misawa S, Sato Y, Beppu M, Sakaida E, Sekiguchi Y, Shibuya K, Watanabe K, Amino H, Kuwabara S. Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Feb;90(2):133-137.
- 2: Suichi T, Misawa S, Beppu M, Takahashi S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki Y, Nakamura K, Sato Y, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology* 2019 in press
- 3: Tanaka TD, Misawa S, Yoshimura M, Kuwabara S. Reversal of pulmonary arterial hypertension in POEMS syndrome with thalidomide: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2018 Apr 27;2(2):yty051.
- 4: Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S. Correlation of changes in serum level of VEGF and peripapillary retinal thickness in patients with POEMS syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2019 Mar 26. pii: bjophthalmol-2018-313703.
- 5: Nagao Y, Mimura N, Takeda J, Yoshida K, Shiozawa Y, Oshima M, Aoyama K, Saraya A, Koide S, Rizq O, Hasegawa Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Nishijima D, Isshiki Y, Kayamori K, Kawajiri-Manako C, Oshima-Hasegawa N, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Ohwada C, Takeuchi M, Iseki T, Misawa S, Miyano S, Ohara O, Yokote K, Sakaida E, Kuwabara S, Sanada M, Iwama A, Ogawa S, Nakaseko C. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. *Leukemia*. 2019 in press
- 6: Kawajiri-Manako C, Mimura N, Fukuyo M, Namba H, Rahmutulla B, Nagao Y, Togasaki E, Shimizu R, Oshima-Hasegawa N, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Ohwada C, Takeuchi M, Iseki T, Misawa S, Yokote K, Tsuiji M, Kuwabara S, Sakaida E, Kaneda A, Nakaseko C. Clonal immunoglobulin λ light-chain gene rearrangements detected by next generation sequencing in POEMS syndrome. *Am J Hematol*. 2018;93(9):1161-1168.
- 7: Ohwada C, Sakaida E, Kawajiri-Manako C, Nagao Y, Oshima-Hasegawa N, Togasaki E, Muto T, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Shimizu N, Misawa S, Iseki T, Kuwabara S, Nakaseko C. Long-term evaluation of physical improvement and survival of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood*. 2018 May 10;131(19):2173-2176.
- 8: Iwase T, Yokouchi H, Misawa S, Oshitari T, Baba T, Kuwabara S, Yamamoto S. Reduction of Optic Disc Oedema by Bortezomib and Dexamethasone Followed by Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patient with POEMS Syndrome. *Neuroophthalmology*. 2017 May 19;42(1):25-30.
- 9: Muto T, Ohwada C, Takaishi K, Isshiki Y, Nagao Y, Hasegawa N, Kawajiri-Manako C, Togasaki E, Shimizu R, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Sakaida E, Misawa S, Shimizu N, Iseki T, Kuwabara S, Nakaseko C. Safety and Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor Monotherapy for Peripheral Blood Stem Cell Collection in POEMS Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):361-363.
- 10: Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S. Changes in subfoveal choroidal thickness and reduction of serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with POEMS syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun;101(6):786-790.

〔学会発表〕(計8件)

- 1: 三澤園子. Current therapeutic strategies for POEMS syndrome 第57回日本神経学会学術大会 2016年5月18日 神戸
- 2: 三澤園子. POEMS 症候群におけるサリドマイドの有効性・安全性に関する多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、ランダム化比較試験 第57回日本神経学会学術大会 2016年5月21日 神戸
- 3: 三澤園子. POEMS 症候群の新規治療展望：稀少疾患におけるエビデンス構築の試み. 第35回

日本神経治療学会総会、シンポジウム、大宮、埼玉県

4: Misawa S et al. Thalidomide therapy for POEMS syndrome: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial with long-term extension study. Peripheral Nerve Society 2017, Hot Topics, Sitches, Spain

5: Suichi T, Misawa S et al., Proposal of diagnostic criteria for POEMS syndrome with the high sensitivity/specificity. Peripheral Nerve Society 2017, Sitches, Spain

6: Misawa S, et al., Pre-transplant induction thalidomide treatment in POEMS syndrome: An open-label Phase II Clinical Trial. World Congress of Neurology 2018, Kyoto, Japan.

7: 三澤園子ら .POEMS 症候群におけるサリドマイドによる移植前寛解導入療法に関する単群オープン試験 . 2017 年 8 月 25 日、第 28 回末梢神経学会学術集会、名古屋、愛知県

8: 水地智基、三澤園子ら .POEMS 症候群に対するサリドマイド・デキサメタゾン療法の長期成績 . 2017 年 10 月 6 日、第 29 回日本神経免疫学会学術集会 . 札幌、北海道 .

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等 該当なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。