

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590988

研究課題名（和文） クロウ・深瀬症候群に対する新規治療法の開発と病態解析

研究課題名（英文） Development of new treatments for Crow-Fukase syndrome

研究代表者

桑原 聡 (KUWABARA SATOSHI)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：70282481

研究成果の概要（和文）：クロウ・深瀬症候群の新規治療法として、「65歳以下の患者には自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法（以下 Auto-PBSCT）、66歳以上の患者にはサリドマイド療法」という指針のもとに、本症候群患者に対して、Auto-PBSCTを21名に、サリドマイド療法を15名に施行した。Auto-PBSCT療法は劇的な臨床効果を示し、浮腫、胸・腹水、皮膚症状の改善に加えて神経症状（末梢神経障害による四肢筋力低下）の著明な改善が得られた。サリドマイド療法群においても観察期間約3年で12名に臨床症状の改善、3名で症状の進行停止が得られた。今後この2つの治療法を中心とした治療ガイドラインが作成され、より有効な治療として臨床応用される基盤としてのデータを構築した。

研究成果の概要（英文）：POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome is potentially fatal disease, and patients' quality of life deteriorates because of progressive neuropathy. The aim of this study was to clarify the effects of (1) high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) and thalidomide therapy. PBSCT was performed in 21 patients under age 66 years, and resulted in obvious improvement in neuropathy as well as other symptoms. Fifteen patients aged 66 years or older received thalidomide, resulting in moderate clinical improvement (n=12) and stabilization of symptoms (n=3). Based on the findings, we proposed a treatment guideline with PBSCT or thalidomide therapy according to patients' age.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：クロウ・深瀬症候群、自己末梢血幹細胞移植、サリドマイド

## 1. 研究開始当初の背景

クロウ・深瀬症候群は、形質細胞腫が分泌する血管内皮増殖因子（VEGF：vascular endothelial growth factor）により末梢神経障害、胸腹水・浮腫、臓器腫大、皮膚症状（色素沈着、血管腫）などの多彩な症状を呈する全身性疾患である。本症候群の予後は極めて不良であり、現在も難治性胸腹水による多臓器不全、血栓症により数年で死亡する非常に重篤な疾患である。本症の治療としてこれまで、副腎皮質ステロイドやメルファランによる化学療法が行われてきたが、未だに長期的寛解や治癒に至った症例の報告は全くない。同じ形質細胞の腫瘍である多発性骨髄腫の治療が、自己末梢血幹細胞移植、サリドマイド、プロテアソーム阻害薬に移行している現状を考えると、本症候群に対してこれらの新規治療法を前向き、系統的に検討することは急務であると思われる。2000年代に入り本症候群に対して自己末梢血幹細胞移植が試みられ、我々は劇的な臨床症状の改善と血清VEGF値の正常化がみられた4症例の予備的報告を行っている。またサリドマイドが有効であった症例報告が2編公表されている。これらの治療法は本症候群の新規治療として期待されているが、これまでに系統的な研究はなされていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、クロウ・深瀬症候群において(1)自己末梢血幹細胞移植の効果と安全性を確認すること、(2)移植療法の適応にならない高齢者、多臓器不全のために移植を行えない患者に対してはサリドマイド療法の効果と安全性を検討すること、を目的とする。

## 3. 研究の方法

### 治療方法の概要

#### (1) 自己末梢血幹細胞移植：

末梢血幹細胞採取はシクロフォスファミド大量静脈内投与（計4g/m<sup>2</sup>体表面積）後にG-CSFを投与し、持続血液成分ろ過装置（Cobe Spectra）を用いて行う。その約1ヶ月後に前処置としてメルファラン大量投与（計200mg/m<sup>2</sup>体表面積）後に幹細胞輸注を行う。これらの方法は多発性骨髄腫治療ガイドラインに基づいている。

#### (2) サリドマイド療法

サリドマイド100mg/日から開始し、2週間後に副作用の無いことを確認した後200mg/日に増量する。28日毎に経口デキサメサゾン12mg/m<sup>2</sup>体表面積を併用する。75歳以上の患者には両剤とも半量とする。これらの投与量は骨髄腫治療ガイドラインに基づいている。

## 評価方法

(1) 臨床症状：神経学的所見、浮腫、CTによる心嚢水・胸腹水の評価。

(2) 血清VEGF測定：Radio-immuno assay（正常値<600pg/ml）。M-蛋白測定（免疫固定法）。

(3) 神経伝導検査：複合筋活動電位振幅、伝導速度、F波潜時を計測。正中神経において軸索機能検査法を行う。

## 4. 研究成果

36名の本症候群患者に対して、Auto-PBSCTを21名に、サリドマイド療法を15名に施行した。Auto-PBSCT療法は劇的な臨床効果を示し、浮腫、胸・腹水、皮膚症状の改善に加えて神経症状（末梢神経障害による四肢筋力低下）の著明な改善および血清VEGF値の低下が得られた（図1）。サリドマイド療法群においても観察期間約3年で12名に臨床症状の改善、3名で症状の進行停止が得られ、一定の臨床効果が認められた（図2）。これら2つの新規治療法の有効性を確認できた意義は大きく、これまで本症候群に対する治療の主流であったメルファランによる化学療法よりも、より臨床効果が高いことが示されたことから、Auto-PBSCTおよびサリドマイド療法は今後本症候群に対する治療の中心的役割を果たしていく可能性が高くなった。今後この2つの治療法を中心とした治療ガイドラインが作成され、より有効な治療として臨床応用される基盤としてのデータを構築した。

図1. 自己末梢血幹細胞移植療法による血清VEGF値の経時的変化. 治療直後から疾患活動性マーカーであるVEGF値の著明な低下が認められた。

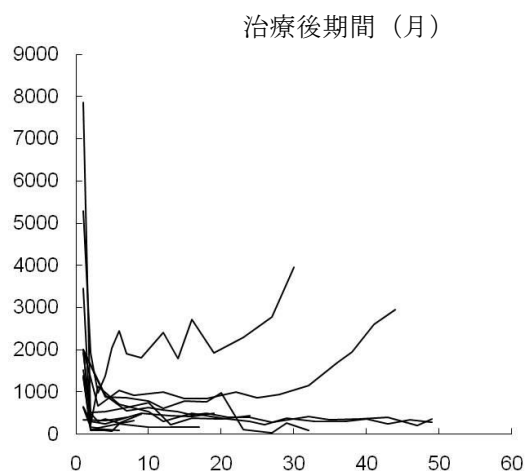
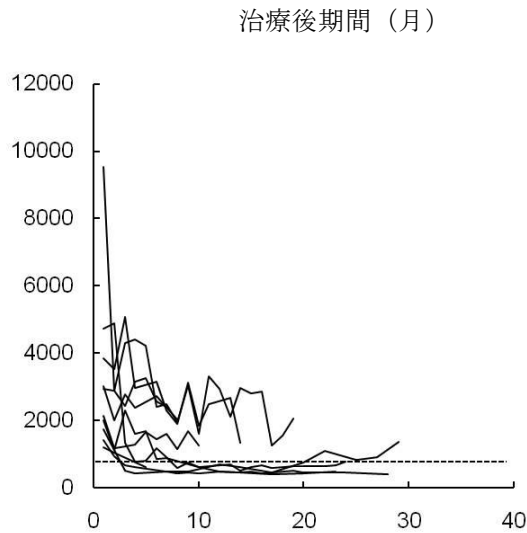


図2. サリドマイド療法による血清 VEGF 値の経時的変化. VEGF 値の低下が認められた。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件) 全て査読有

- 1: Iose S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, Fujimaki Y, Noto Y, Nakaseko C, Kuwabara S. POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry (in press)
- 2: Kuwabara S. Crow-Fukase (POEMS) syndrome. Brain Nerve. 2010;62(4):395-400.
- 3: Kuwabara S. Advances and perspectives in treatment for refractory neuropathies with special reference to immune-mediated neuropathies and Crow-Fukase syndrome]. Rinsho Shinkeigaku. 2010;50(4):219-24.
- 4: Kuwabara S, Kanai K, Misawa S, Nakaseko C. Relapse of POEMS syndrome without increased level of VEGF. Neuromuscul Disord 2009;19(10):740-741.
- 5: Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Takeuchi M, Sakaida E, Masuda S, Shimizu N, Cho R, Nishimura M, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for

- severe POEMS syndrome. Bone Marrow Transplant 2009;43(9):739-40.
- 6: 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 Oct 8;(4):CD006828.
- 7: Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. Neurology 2008;71:1691-5.
- 8: Kuwabara S. New strategy of treatment for POEMS syndrome—autologous peripheral blood stem cell transplantation and thalidomide therapy. Brain Nerve 2008;60(6):627-33.
- 9: Abe D, Nakaseko C, Takeuchi M, Tanaka H, Ohwada C, Sakaida E, Takeda Y, Oda K, Ozawa S, Shimizu N, Masuda S, Cho R, Nishimura M, Misawa S, Kuwabara S, Saito Y. Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. Blood 2008;112(3):836-9.
- 10: Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(11):1255-7.

[学会発表] (計 4 件)

1. 磯瀬沙希里、桑原聡ら. Crow-Fukase 症候群における発症様式の多様性. 第 51 回日本神経学会総会. 2010 年 5 月 22 日、東京.
2. 三澤園子、桑原聡ら. Crow-Fukase 症候群における疾患活動性マーカーとしての VEGF の意義. 第 51 回日本神経学会総会. 2010 年 5 月 22 日、東京.
3. 那須彩子、桑原聡ら. Crow-Fukase 症候群の電気診断. 第 51 回日本神経学会総会. 2010 年 5 月 21 日、東京.
4. 桑原聡. Crow-Fukase 症候群の新規治療展望. 第 51 回日本神経学会総会. 2010 年 5 月 20 日、東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑原 聡 (KUWABARA SATOSHI)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：70282481

(2) 研究分担者

森 雅裕 (MORI MASAHIRO)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：70345023

金井 数明 (KANAI KAZUAKI)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10375751

(3) 連携研究者 なし