

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 7 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790975

研究課題名（和文）クロー-深瀬症候群の病態機序解明と再発予防に対する神経治療法開発

研究課題名（英文）Prevention of recurrence after high dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in Crow-Fukase syndrome

研究代表者

三澤 園子（MISAWA SONOKO）

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：30375753

研究成果の概要（和文）：

クロー-深瀬症候群は形質細胞異常を背景に末梢神経障害・胸腹水・腎障害・皮膚変化など多彩な症状を呈する予後不良の疾患である。本研究は、クロー-深瀬症候群の移植療法後の再発に注目し、再発に関連するリスクファクター・病態を明らかにすること、サリドマイドの再発予防効果について検討することを目的とする。本研究により、移植後の再発に関して、移植前治療の有無、移植前の病勢のコントロールが重要である旨の研究成果を得た。その成果に基づき、移植前のサリドマイド治療に関する臨床試験計画を作成し、実施体制整備を行った。本臨床試験は医師主導治験として平成 25 年 7 月に開始予定である。

研究成果の概要（英文）：

Crow-Fukase syndrome is a rare multisystemic disorder characterized by polyneuropathy, effusion, renal dysfunction, and skin change. To investigate risk factors of recurrence after high dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation (HCT with ASCT), we studied clinical and laboratory profiles of 24 patients who underwent HCT with ASCT. Induction therapies prior to transplantation and lower VEGF levels were associated with lower risk for recurrence. Based on those findings we are planning a clinical trial to explore the efficacy of thalidomide as an induction therapy before transplantation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学

キーワード：クロー・深瀬症候群・サリドマイド・移植後再発・臨床試験

1. 研究開始当初の背景

クロー-深瀬症候群は形質細胞異常を伴い末梢神経障害、胸腹水、腎障害などの多臓器障害、内分泌異常、皮膚変化、浮腫などの特異な組み合わせの臨床症状を呈する予後不良の疾患である。その病態機序にはまだ不明な点が多いが、本症候群患者で血清中の vascular endothelial growth factor (VEGF) の異常高値が認められるため、VEGF の過剰分泌が中心的な役割を担っていることが推

定されている。

本症候群はいわゆる稀少疾病であり、有病者数は全国で約 340 名と推定される。その生命予後は胸水、呼吸筋麻痺による呼吸不全や腎不全などをはじめとする多臓器不全により不良である（Kuwabara et al., JNNP 1997）。また、末梢神経障害の進行により高度の四肢麻痺を呈するため機能予後も不良である。

本症候群の予後の向上のため、新規治療と

して末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法、サリドマイド療法が注目されている。新規治療により一定の予後改善が得られたが、最近になり移植後の再発率の高さが問題となりつつある。

2. 研究の目的

本研究は、クロー-深瀬症候群の移植療法後の再発に注目し、再発に関連するリスクファクター・病態を明らかにすること、サリドマイドの再発予防効果について検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 移植後再発のリスク要因に関する研究：当施設で移植を行った24例において再発率・再発に関連する要因を検討する。

(2) 移植後再発を抑制するための新規治療に関する研究：(1)の成果に基づき、移植後の再発抑制を目的とした新規治療戦略を検討する。

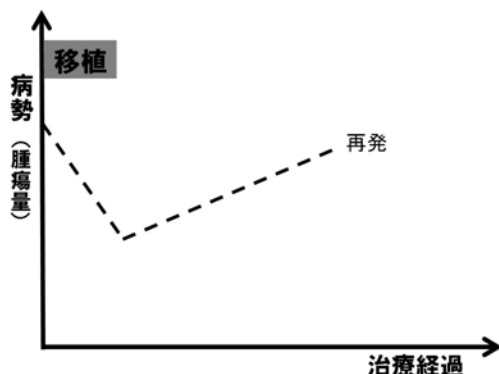
4. 研究成果

(1) クロー-深瀬症候群における移植5年時点での関連死・再発率は40%であった。関連死/移植後の再発のリスク要因として、移植前治療を行わないこと、移植時の高VEGF血症が関連する可能性が考えられた。

(2) 移植後再発抑制の治療戦略として、研究開始当初はサリドマイドによる移植後の地固め療法を想定していた。しかし(1)の研究結果より、関連死・移植後再発の抑制における移植前治療の重要性が明らかになった(図1A・B)。そこで、移植後の再発の抑制を目的としたサリドマイドによる移植前寛解導入療法を新規治療戦略として検討中である。今後、サリドマイドの移植前寛解導入療法の安全性・有効性に関する臨床試験(図2)を医師主導治験として実施する予定である。

図1

A. 移植後の再発



B. 移植前治療による再発の抑制

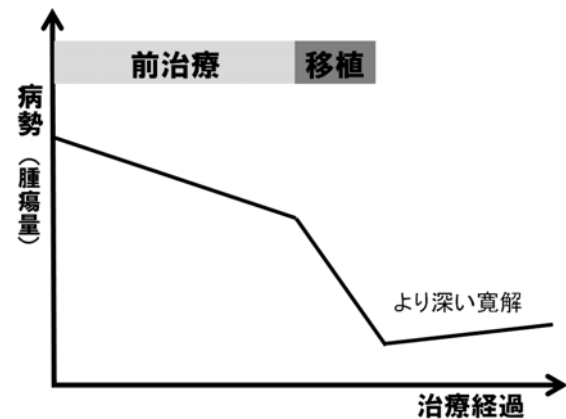
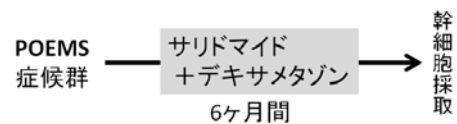


図2. 移植前サリドマイド治療の臨床試験

試験デザイン: 単群・オープン試験

対象: Crow-Fukase症候群



✓ 評価項目: 安全性・VEGF減少率

✓ 目標症例数: 5-10例

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)

1: Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasu S, Mitsuma S, Iwai Y, Beppu M, Sawai S, Ito S, Hirano S, Nakaseko C, Kuwabara S. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (査読あり) 2013 in press

2: Yamada Y, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Mori M, Moriya J, Sogawa K, Yamamoto H, Beppu M, Taniguchi J, Nakaseko C, Nomura F, Kuwabara S. Multiple angiogenetic factors are upregulated in POEMS syndrome. Ann Hematol. (査読あり) Vol 92, No 2, 2013, pp. 245-248. doi:10.1007/s00277-012-1583-2.

3: Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Fujimaki Y, Noto Y, Sekiguchi Y, Nasu S, Nakaseko C, Takano S, Yoshitomi H, Miyazaki M, Nomura F, Kuwabara S. Markedly upregulated serum interleukin-12 as

a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology*, (査読あり) Vol. 79, No. 6, 2012, 575-582 doi: 10.1212/WNL.0b013e318263c42b.

4: Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*, (査読あり) Vol. 6, 2012, CD006828. doi:10.1002/14651858.CD006828.pub3.

5: Shimizu N, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Sugita Y, Yokote K, Iseki T, Iose S, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S, Nakaseko C. Mobilization of PBSCs in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor. *Bone Marrow Transplant.*, (査読あり) Vol. 47, No. 12, 2012, 1587-8. doi: 10.1038/bmt.2012.80.

6: Fujinuma Y, Asahina M, Fukushima T, Katagiri A, Yamanaka Y, Misawa S, Kuwabara S. Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome. *J Neurol Sci.*, (査読あり) Vol. 318, No. 1-2, 2012, 131-4. doi: 10.1016/j.jns.2012.03.004.

7: Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, Ohmori S, Mitsuma S, Koga S, Kuwabara S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, (査読あり) Vol. 83, No. 5, 2012, 476-9. doi: 10.1136/jnnp-2011-301706.

8: Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Yokote K, Iseki T, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, (査読あり) Vol. 47, No. 7, 2012, 1010-1012. doi: 10.1038/bmt.2011.211.

9: Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T, Kanai K, Iose S, Nasu S, Sekiguchi Y, Noto Y, Fujimaki Y, Nakaseko C, Kuwabara S. Detection of bone lesions by CT in POEMS syndrome. *Intern Med.*, (査読あり) Vol. 50, No. 13, 2011, 1393-1396.

10: 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.* (査読あり) Vol. 82, No. 6, 2011, 678-680, doi: 10.1136/jnnp.2010.205369.

[学会発表] (計 9 件)

1. 関口 縁、三澤 園子、澁谷 和幹、那須 彩子、三津間 さつき、岩井 雄太、磯瀬 沙希里、桑原 聡. POEMS 症候群に対して抗 VEGF モノクローナル抗体療法は有効か? 第 30 回 日本神経治療学会、2012/11/28 ~ 2012/11/30、福岡県

2. 三津間 さつき、三澤 園子、澁谷 和幹、磯瀬 沙希里、那須 彩子、関口 縁、岩井 雄太、大森 茂樹、杉本 一男. POEMS 症候群と CIDP の軸索特性の比較: 軸索機能検査法を用いた検討. 第 42 回 日本臨床神経生理学会、2012/11/8 ~ 2012/11/10、東京都

3. 三澤 園子、澁谷 和幹、関口 縁、那須 彩子、三津間 さつき、岩井 雄太、桑原 聡. POEMS 症候群の自己末梢血幹細胞移植後の再発に関与する因子の検討. 第 24 回 日本神経免疫学会学術集会、2012/9/20 ~ 2012/9/21、長野県

4. 関口 縁、三澤 園子、澁谷 和幹、那須 彩子、三津間 さつき、岩井 雄太、桑原 聡. POEMS 症候群における VEGF の意義: 抗 VEGF モノクローナル抗体の有効性の観点から. 第 24 回 日本神経免疫学会学術集会、2012/9/20 ~ 2012/9/21、長野県

5. 那須 彩子、三澤 園子、澁谷 和幹、関口 縁、三津間 さつき、岩井 雄太、桑原 聡. POEMS 症候群と CIDP の臨床像の比較: 鑑別に有用な所見は何か? 第 24 回 日本神経免疫学会学術集会、2012/9/20 ~ 2012/9/21、長野県

6. 三津間 さつき、三澤 園子、澁谷 和幹、磯瀬 沙希里、那須 彩子、関口 縁、金井 数明、桑原 聡. POEMS 症候群と CIDP の脱髄のメカニズムの比較: 軸索機能検査法による検討. 第 53 回 日本神経学会学術大会、2012/5/22 ~ 2012/5/25、東京都

7. 三澤 園子、澁谷 和幹、金井 数明、磯瀬 沙希里、関口 縁、那須 彩子、別府 美奈子、三津間 さつき、桑原 聡. POEMS 症候群におけるサリドマイド療法: 中・長期効果を中心に. 第 53 回 日本神経学会学術大会、2012/5/22 ~ 2012/5/25、東京都

8. 三澤 園子. POEMS 症候群の新規治療の現状

と今後の課題. 第 53 回 日本神経学会学術大会、2012/5/22 ～ 2012/5/25、東京都

9. 三澤園子、中世古知昭、澁谷和幹、金井数明、武内正博、大和田千桂子、清水直美、桑原聡. POEMS 症候群に対する新規治療の現状：末梢血幹細胞移植とサリドマイド療法. 第 109 回 日本内科学会、2012/5/12、京都府

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三澤 園子 (MISAWA SONOKO)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：30375753

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし