

## &lt;Education Program 4&gt;

## Crow-Fukase 症候群の新規治療展望

桑原 聡

(臨床神経 2010;50:794-796)

Key words : Crow-Fukase症候群, POEMS症候群, 自己末梢血幹細胞移植, サリドマイド, 抗VEGF抗体

## はじめに

Crow-Fukase 症候群は末梢神経障害を必発とし、浮腫・胸腹水、骨硬化性病変、皮膚症状、M蛋白血症などを呈する全身性疾患であり、その基盤には形質細胞の単クローン性増殖とそれとともなう VEGF (血管内皮増殖因子) の上昇が存在する。したがって本症候群の治療の本質は形質細胞異常増殖に対する治療となる。日本では報告者(Crow, 1956年; 深瀬ら, 1968年)の名前をとって Crow-Fukase 症候群と呼ばれることが多いが、欧米では主要症状の頭文字をとって POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocriopathy, M-protein, and Skin changes) 症候群と称される<sup>1)</sup>。

圧倒的に日本からの症例報告が多く、本邦においてより頻度が高い疾患であるが、2003年におこなわれた調査では全国患者数は340名と推定されており、稀少疾患である<sup>2)</sup>。本症候群において増殖する形質細胞は組織学的には良性であるために、積極的な化学療法への導入はかなり遅れた。1980年代までは副腎皮質ステロイド中心の治療がおこなわれ、生命予後は平均33カ月と非常に不良であることが報告されていた<sup>3)</sup>。1990年代に長期メルファラン療法が導入され生存期間は延長したが、残念ながら長期的な寛解や治癒にいたった症例の報告は未だにまったくなく、メルファランの長期投与は二次性発ガンなどの重篤な副作用が問題となるとともに再発の頻度が高いことが指摘されてきた。

本症候群に対する新規治療として (1)自己末梢血幹細胞移植をとともなう大量化学療法、(2)サリドマイド療法、(3)抗 VEGF モノクローナル抗体などがあげられ2000年代に入って知見が蓄積されつつある。

自己末梢血幹細胞移植 (Auto-PBSCT) をともなう  
大量化学療法

移植療法は劇的な症状改善と長期寛解を目指す新規治療法として、本症候群の第一選択となりつつある。多発性骨髄腫の治療として1980年代から Auto-PBSCT を併用したメルファラン超大量療法がおこなわれるようになり、寛解率は向上し現在では骨髄腫に対する標準的治療のひとつとして位置づ

けられている。この治療法の原理は、前もって造血幹細胞 (CD34 陽性細胞) を採取しておき、骨髄破壊的とされる量の超大量メルファランを投与後に、幹細胞を輸注して造血を救済することである。本症候群に対する移植療法は2000年代に入ってから報告が相次ぎ、現在 (2010年9月) までに約45症例の報告がある。当施設では2003年から、Auto-PBSCT を併用した大量化学療法を開始しており、現在までに20名が移植を終了している。現在、移植後8~60カ月経過しているが、症状、VEGF の経過を慎重に観察中である。この治療法により全身症状と共に神経症状の著明な改善がえられることは特筆に値する (Fig. 1)<sup>4)5)</sup>。しかし約4%でおこる治療関連死は大きな問題であると共に、移植後5年以上の長期予後については今後の検討を待つ必要がある。

## サリドマイド療法

移植療法は高齢者 (66歳以上) や多臓器病変 (とくに腎障害) を有する患者には施行できないため、移植の適応にならない患者に対してサリドマイド療法が試みられている。本症候群におけるサリドマイド治療は、これまで2例の症例報告と9症例におけるオープン試験<sup>6)</sup>が報告されている。いずれの報告においても腹水、呼吸不全、末梢神経障害の改善がみられ、今後期待される治療法といえる (Fig. 2)。サリドマイドは骨髄腫において抗腫瘍効果を有するとともに、VEGF をふくめたサイトカインの抑制作用を併せ持つこと、化学療法剤とことなり骨髄抑制作用はないことなどの複数の利点があり、今後期待される治療薬といえる。2010年9月より、厚生労働省・免疫性神経疾患に関する調査研究班 (班長、楠進近畿大神経内科教授) の班員施設を中心に医師主導治験が開始された。サリドマイドの有効性を検討するための多施設共同群間比較試験であり、詳細は同研究班のホームページ (<http://nimmunol.umin.jp/index.html>) を参照されたい。

## 抗 VEGF モノクローナル抗体

ペバシズマブは抗 VEGF モノクローナル抗体で、血管新生阻害作用による抗腫瘍効果を有し、本邦では2007年に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として製造

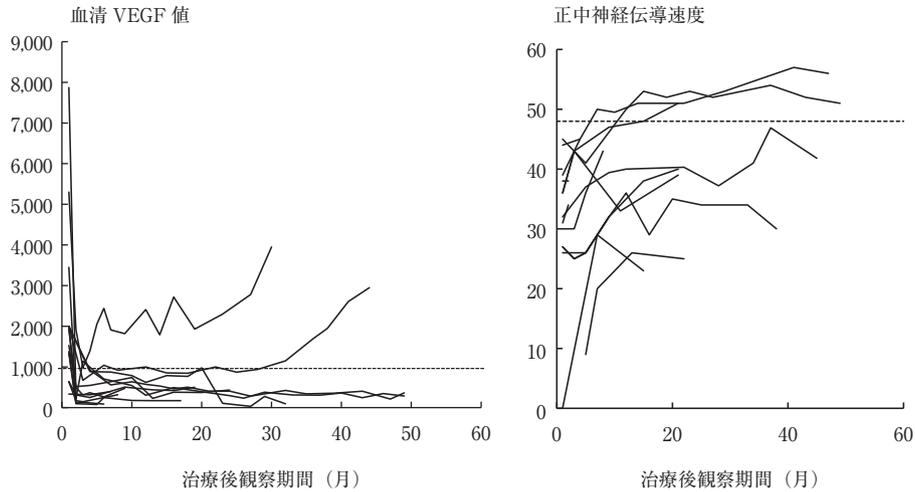


Fig. 1 自己末梢血幹細胞移植後の血清 VEGF 値, 神経伝導速度の変化.  
自験 13 例における結果を示す. 点線は正常値を示す.

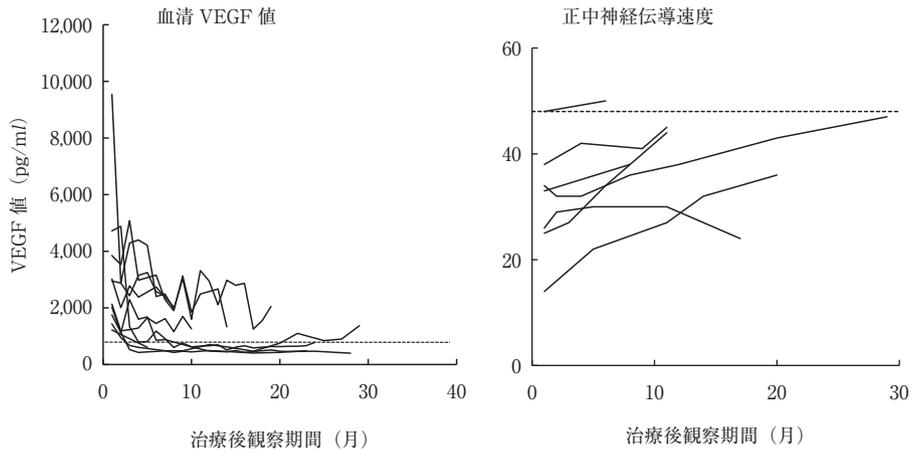


Fig. 2 サリドマイド療法後の血清 VEGF 値と神経伝導速度の変化.  
自験 9 例における結果を示す. 点線は正常値を示す.

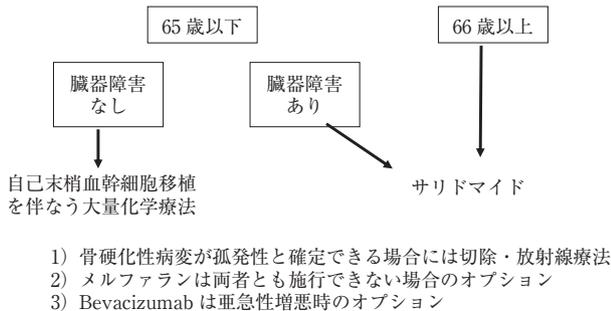


Fig. 3 Crow-Fukase 症候群の治療ガイドライン (試案).

販売承認を受けた. ベバシズマブの本症候群患者への使用の報告は計 5 例でなされているが<sup>37)</sup>, 有効 2 例, 無効 3 例であり, その有効性について結論はえられていない. この治療は, 本症

候群においてまったくの対症療法ではあるが, VEGF の低下は非常に急速にみとめられるため, 胸・腹水や腎機能障害の進行が亜急性にみられたばあいに, 救済的に併用する価値はある可能性がある. 抗 VEGF 抗体治療は亜急性増悪時のオプションとして位置づけられるが, VEGF 単独を抑制して臨床効果につながるかについてはまだ結論が出ていない.

おわりに

現在, 千葉大学医学部附属病院で診療している本症候群患者 37 名における治療法は移植療法 22 名, サリドマイド 13 名, 放射線療法 1 名である. 基本的な治療の原則は以下のようにまとめられる (Fig. 3). (1)骨硬化性病変が 1 カ所であることが, PET, CT (骨条件) で確認されるばあいには放射線療法, (2)骨硬化性病変が多発性であるかみつからないばあいに

は、移植療法の適応条件により、適応があれば移植、なければサリドマイド療法をおこなう。(3)ベバシズマブは亜急性増悪時のオプションとする。

先に述べたように本症候群は稀少疾患ではあるが有病率は本邦において高く、治療の有用性を証明する臨床治験はおそらく日本でしかおこなえないと思われる。エビデンスのある国際的治療ガイドラインが我が国から発信されることが強く期待される。

#### 文 献

- 1) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD006828.
- 2) 納 光弘, 有村公良, 上原明子. Crow-Fukase 症候群の全国疫学調査 2004. 厚生労働省免疫性神経に関する調査研究班平成 16 年度報告書. p. 141-144.
- 3) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712-720.
- 4) Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004;104:3400-3407.
- 5) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008;71:1691-1695.
- 6) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1255-1257.
- 7) Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med* 2007;46:311-313.

#### Abstract

#### New treatment strategy for Crow-Fukase (POEMS) syndrome

Satoshi Kuwabara, M.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Crow-Fukase syndrome, also called POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome, is a rare cause of demyelinating and axonal mixed neuropathy with multiorgan involvement. The pathogenesis of Crow-Fukase syndrome is not well understood, but overproduction of vascular endothelial growth factor (VEGF), probably mediated by monoclonal proliferation of plasma cells, is likely to be responsible for most of the characteristic symptoms. There is no established treatment regimen. In appropriate candidates, high-dose chemotherapies with autologous peripheral blood stem cell transplantation is highly recommended, because this treatment could result in obvious improvement in neuropathy as well as other symptoms, with a significant decrease in serum VEGF levels. Indication of this treatment has not yet been established, and long-term prognosis is unclear at present. Thalidomide should be considered for patients who are not indicated for transplantation therapy. Treatments that should be considered as future therapy include lenalidomide, bortezomib, and anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab).

(*Clin Neurol* 2010;50:794-796)

**Key words:** Crow-Fukase syndrome, POEMS syndrome, autologous peripheral blood stem cell transplantation, thalidomide, anti-VEGF monoclonal antibody