

＜シンポジウム (1)―2―5＞免疫性末梢神経障害 Update

POEMS 症候群の新規治療の現状と今後の課題

三澤 園子

(臨床神経 2012;52:923-924)

Key words : POEMS症候群, 血管内皮増殖因子, 自己末梢血幹細胞移植, サリドマイド

はじめに

POEMS 症候群は形質細胞腫にともない末梢神経障害, 浮腫, 肝脾腫, 内分泌障害などの多彩な症状を呈する稀少疾患である。POEMS 症候群の機能予後, 生命予後は無治療またはステロイド療法単独では不良であることが知られる。そこで, 本症候群の病態の基盤が形質細胞腫であるという想定に基づき, 同様の形質細胞の腫瘍性疾患である骨髄腫の治療である末梢血幹細胞移植, サリドマイド療法が応用され, 良好な治療成績をあげつつある。当施設では 2003 年より, 65 歳以下は原則末梢血幹細胞移植, 66 歳以上もしくは移植に耐えられない全員状態の患者はサリドマイド療法という暫定的な治療方針をたて, 本症候群に対する新規治療に取り組んできた。これまでの治療成績と今後の課題について検討する。

末梢血幹細胞移植

POEMS 症候群に対する末梢血幹細胞移植の第 1 例目は 1998 年に報告された。この症例は移植後に多臓器不全を生じ不幸な転帰をたどった¹⁾。しかしその後は支持療法の進歩もあり, 移植後に劇的な症状改善がえられたとする報告²⁾³⁾が多い。また, 長期効果に関しては移植 5 年時点での無増悪生存率は 75% と報告されている⁴⁾。

当施設においても 22 例に末梢血幹細胞移植をおこない, 非常に高い効果がえられた。病勢の指標と考えられている血管内皮増殖因子 (VEGF) は治療後すみやかに正常域に低下した。大部分の症例は移植前に介助歩であったが, 1 年以内に約半数は独歩可能となった。しかし, 移植開始から 9 年間で 1 例の移植関連死, 6 例の再発を生じ, 当施設における 5 年時点での無再発生存率は 60% である。また, 6 例の再発例中 2 例は移植前に独歩可能な軽症例であった。さらに, 移植前にステロイド, サリドマイドなどの治療がおこなわれた症例で関連死/再発のリスクが低かった。

POEMS 症候群における末梢血幹細胞移植は重度の神経障害の回復がえられる非常に効果の高い治療である。しかし, 軽症例では移植関連死・再発のリスクを考慮すると, 今後は第一選択とはしにくい可能性がある。また, より安全に移植をお

こない, 移植後の再発を減少させるために, 移植前または後のサリドマイド療法などの有効性を検討すべきと考えられる。

サリドマイド療法

サリドマイドはもともと催眠鎮静薬として開発された。しかし, 血管新生抑制・細胞接着因子発現抑制・アポトーシス誘導・細胞増殖抑制などの抗腫瘍効果, VEGF 産生抑制効果が知られ, 骨髄腫における有効性が確立されている。POEMS 症候群への有効性については 2004 年の症例報告⁵⁾が最初である。その後の症例報告や少数例での検討でも有効とする報告が多い⁶⁾。

当施設では, 66 歳以上の高齢患者または多臓器障害のために移植をおこなえない症例を主な対象として, サリドマイド療法をおこなってきた。数か月以上の長期投与をおこなった 18 例において, VEGF 値の低下, 神経症状の改善効果がえられている。しかし, 移植と比較すると, VEGF 低下効果は若干弱く, 高度の末梢神経障害の改善効果は十分でない。また, サリドマイドでは十分な効果がえられない症例も存在し, さらに有効例においても長期効果の判定には今後の検討が必要である。一方, 副作用として知られる末梢神経障害の発現はごくわずかで, 重篤な副作用も少なく比較的使用しやすい薬剤である。

POEMS 症候群においてサリドマイド療法は有効であるが, 末梢血幹細胞移植に匹敵するほどの効果はおそらくない。しかし, 重症例でも比較的 safely に使用しやすく, 今後は移植前後のメンテナンスなどへの応用が考えられる。最大の問題点は, 本邦ではサリドマイドは POEMS 症候群の適応を有していないことである。本薬剤は薬害の歴史から適応外使用は厳格に制限されており, 現時点ではすべての医療機関で利用可能な薬剤ではない。この問題点を解決するため, 2009 年よりサリドマイドの適応を本症候群に拡大するための医師主導試験が国内 12 施設でおこなわれている。また, サリドマイドの不応例には新規の骨髄腫治療薬であるレナリドマイド, ボルテゾミブの応用が考えられるが, それぞれ, 骨髄抑制, 末梢神経障害の副作用があり慎重に検討すべき課題と考えられる。

おわりに

自己末梢血幹細胞移植, サリドマイドの新規治療により, POEMS 症候群の予後は確実に改善しつつある⁷⁾. 今後はより長期の疾患コントロールの視点にたった治療適応や治療法選択の検討が必要である. また, 新規治療によっても救命できない重篤例も少なくなく, このような症例に今後はどうアプローチすべきかも重要な検討課題である. POEMS 症候群は稀少疾病であり質の高い臨床データをえるには非常な困難をともなう. しかし, 当施設では今後も他の多くの医療機関で利用可能な情報を発信することを目標に治療に取り組みたいと考えている.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Wong VA, Wade NK. POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol* 1998;126:452-454.
- 2) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral

blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006;66:105-107.

- 3) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008;71:1691-1695.
- 4) D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al. Long term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single center experience. *Blood* 2012 in press.
- 5) Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, et al. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am J Hematol* 2004;76:66-68.
- 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) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006828.

Abstract

Treatment for POEMS syndrome: The current status and tasks for the future

Sonoko Misawa, M.D.

Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine

POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome is characterized by neuropathy with multiorgan involvement. High-dose chemotherapy with auto-peripheral blood stem cell transplantation (ASCT) and thalidomide, which are new therapeutic approaches to POEMS syndrome could salvage lots of patients with POEMS syndrome and substantially improve the prognosis. However there have been not a few patients who experienced recurrence after ASCT, and part of those patients suffered very mild symptom at the time of the treatment. Indication of ASCT should be reconsidered and different therapeutic strategy such as combined thalidomide with ASCT might decrease risk of recurrence. Moreover we should consider other therapeutic option such as lenalidomide or bortezomib for refractory patients.

(*Clin Neurol* 2012;52:923-924)

Key words: POEMS syndrome, vascular endothelial growth factor, auto-peripheral blood stem cell transplantation, thalidomide