

自己末梢血幹細胞移植を行った POEMS 症候群 2 例の検討

山 本 好 美 今 井 昇 八 木 宣 泰
小 西 高 志 芹 澤 正 博 小 張 昌 宏

静岡赤十字病院 神経内科

要旨：症例 1 例目は 56 歳女性。両足底のしびれ感で発症し徐々に歩行困難となった。多発神経炎・M 蛋白血症 (IgG- λ 型)・臓器腫大・浮腫・皮膚病変・内分泌異常・血清 Vascular endothelial growth factor (VEGF) 高値より POEMS 症候群と診断し、自己末梢血幹細胞移植を施行し 1 年後には独歩可能となった。症例 2 例目は 41 歳男性。下腿浮腫、感覚障害・運動障害出現で発症し、血清 VEGF 高値、M 蛋白血症 (IgG- λ 型)、多発神経炎を認め POEMS 症候群と診断され、副腎皮質ステロイドで治療するも再発し、自己末梢血幹細胞移植を施行。移植後、臨床症状は改善した。当院での自己末梢血幹細胞移植は 2 例とも神経症状は著明に改善したことより、自己末梢血幹細胞移植は POEMS 症候群治療の第 1 選択になりえると思われる。

Key word：POEMS 症候群，多発神経炎，自己末梢血幹細胞移植
Vascular endothelial growth factor

I. 緒 言

POEMS 症候群は polyneuropathy (多発神経炎)，organomegaly (臓器腫大)，endocrinopathy (内分泌異常) M protein (M 蛋白血症) skin changes (皮膚変化) を主症状とする予後不良な疾患である。本症候群は形質細胞腫が基礎に存在し、多彩な症状を呈するとされている。本症候群の病態は不明な点が多いが、血清 Vascular endothelial growth factor (VEGF) が異常高値であることが多く、VEGF が多彩な臨床症状を惹起していると考えられている。治療として、副腎皮質ステロイドや MP 療法が行われてきたが、近年自己末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation; auto-PBSCT) の著効例が相次いで報告されている¹⁻²¹⁾。我々は過去に報告した 1 例¹⁴⁾に最近 auto-PBSCT を行った 1 例を加え POEMS 症候群 2 例について auto-PBSCT の効果を報告する。

II. 症 例

症例 1：56 歳女性¹⁴⁾

主訴：下肢の筋力低下・しびれ感

現病歴：2003 年 9 月より両足底のしびれ感が出現した。その後徐々に増強し、筋力低下も加わり 12 月になり歩行障害を伴ってきた。2004 年 2 月、当院整形外科に精査目的で入院。胸腰椎 MRI を施行するも異常なく神経内科を紹介受診した。筋電図で下肢遠位優位の末梢神経障害が認められ、神経内科に転科となった。

家族歴・生活歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

入院時現症：身長 156 cm，体重 54 kg 血圧 110/60 mmHg，脈拍 80/分・整，体温 36.7℃
頭頸部・胸腹部・表在リンパ節：特記すべき所見なし 心音；過剰心音・心雑音なし 肺；両側聴診上異常なし 腹部；明らかな肝脾腫，腹水を疑わせる所見なし 四肢；両下肢に浮腫 (+)・剛毛 (+)
意識；清明。脳神経；視力・視野障害なし。その他明らかな脳神経の異常なし。運動系；筋力上肢正常。

下肢近位筋正常，遠位筋 MMT で 2/5 程度．筋萎縮・筋線維束攣縮；なし．感覚系；両下肢遠位部に軽度の触覚，痛覚低下．腱反射：全般的に低下もしくは消失．協調運動；異常なし．膀胱直腸障害；なし

血液検査所見：（血算）WBC 8060/ μ l, 533 \times 10⁴/ μ l, Hb 15.8 g/dl, Ht 45.5 %, Plt 25.4 \times 10⁴/ μ l（免疫血清）CRP 0.23 mg/dl, IgG 1320 mg/dl, IgA 152 mg/dl, IgM 123 mg/dl, VEGF 1750 pg/ml（生化学検査）TP 6.6 g/dl, Alb 3.9 g/dl, BUN 6.2 mg/dl, Cr 0.4 mg/dl, UA 5.6 mg/dl, LDH 168 IU/dl, T-Bil 0.4 mg/dl, AST 14 IU/dl, ALT 14 IU/dl, ALP 168 IU/dl, Glu 93 mg/dl（髄液所見）Cell 4/3 μ l, Protein 143 mg/dl, Glucose 78mg/dl, Cl 124 mEq/dl, IgG 29.4 mg/dl, IgG% 20.5%（免疫電気泳動）M-Protein (IgG- λ) (+)（内分泌検査）ACTH 185 pg/ml, Cortisol 22.1 μ g/dl

腹部単純 CT：肝脾腫（+）多発神経炎・M蛋白血症・臓器腫大・浮腫・皮膚病変・内分泌異常・血清 VEGF 高値より POEMS 症候群と診断し同年 6 月に auto-PBSCT を施行した．Cyclophosphamide 2.2 g/m² を 2 日間投与し，CD 34+ を 7.13 \times 10⁶/kg 採取した．その後 melphalan 100 mg/m²/day を 2 日連続投与し 2 日後に自己末梢血幹細胞移植を行った．移植後麻痺は徐々に改善し ADL は介助歩行となり 9 月に退院．1 年後には独歩可能となった．また M 蛋白血症は持続するものの VEGF は低下した（表 1）．移植 1 年後の神経伝導速度検査では全ての検査部位で導出不能であったが，2 年後に右正中神経で SCV が測定可能となった（表 2）．

表 1

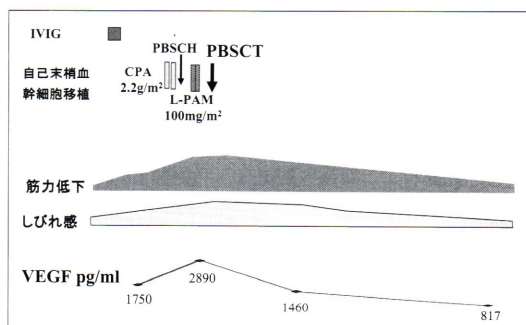


表 2 神経伝導速度検査の推移

	2004年3月 発症時	2005年8月 移植後1年	2006年8月 移植後2年 (再発前)
正中神経 MCV	導出不能	導出不能	(手首刺激のみ導出)
正中神経 SCV	導出不能	導出不能	32.5 m/sec
尺骨神経 MCV	導出不能	導出不能	導出不能
尺骨神経 SCV	導出不能	導出不能	導出不能
脛骨神経 MCV	導出不能	導出不能	導出不能
腓腹神経 SCV	導出不能	導出不能	導出不能

症例 2：41 歳男性

主訴：下腿浮腫

現病歴：2005 年 8 月，下腿浮腫，感覚障害・運動障害出現した．2005 年 12 月，他院に入院し，VEGF 高値，M 蛋白血症 (IgG- λ 型)，多発神経炎を認め POEMS 症候群と診断された．PSL 60 mg/day を開始し漸減した．2007 年，易疲労感，微熱，肝脾腫，腹水，下腿浮腫が出現し，歩行困難となり同年 9 月当院を紹介受診した．多発神経炎，VEGF 高値を認め，症状より再発と診断し，auto-PBSCT 目的に入院した．既往歴：平成 19 年鼠径ヘルニア

生活歴・家族歴：特記すべきことなし

入院時現症：身長 175 cm，体重 62.8 kg 血圧 118/78 mmHg，脈拍 82/分・整，体温 37.1℃ 頭頸部・胸腹部・表在リンパ節；特記すべき所見なし 心音；過剰心音・心雑音なし 肺；両側聴診上異常なし 腹部；肝 3 横指触知，脾腫なし，腹水を疑わせる所見なし 四肢；両下肢に浮腫（+）・剛毛（-）意識：清明．脳神経；視力・視野障害なし．その他明らかな脳神経の異常なし．運動系；筋力上肢正常，下肢近位筋正常，遠位筋 MMT で 4/5 程度．

筋萎縮・筋線維束攣縮；なし．感覚系；両下肢遠位部に軽度の触覚，痛覚低下．腱反射；上肢土，下肢消失．協調運動；異常なし．膀胱直腸障害；なし 血液検査所見：（血算）WBC 6620/ μ l, 494 \times 10⁴/ μ l, Hb 15.4 g/dl, Ht 46.8%, Plt 24.7 \times 10⁴/ μ l（免疫血清）CRP<0.23 mg/dl, IgG 1683 mg/dl, IgA 108 mg/dl, IgM 177 mg/dl, VEGF 4340 pg/ml（生化学検査）TP 6.6g/dl, Alb 3.6g/dl, BUN 17.6 mg/dl, Cr 0.80 mg/dl, UA

5.8 mg/dl, LDH 117 IU/dl, T - Bil 0.8mg/dl, AST 9 IU/dl, ALT 8 IU/dl, ALP 167 IU/dl, Glu 96 mg/dl (髄液所見) Cell 0 μ l, Protein 180 mg/dl, Glucose 60 mg/dl, Cl 124 mEq/dl, IgG 36.7 mg/dl IgG% 20.4% (免疫電気泳動) M-Protein (IgG- λ) (+) (内分泌検査) ACTH 245 pg/ml Cortisol 11.8 μ g/dl

浮腫軽減のためデカドロン大量療法を行うも改善しないことより VP-16 500 mg/m² を3日間投与し, CD 34+ を19.5 \times 106/kg 採取した. その後 L-PAM 100 mg/m² 投与後, auto-PBSCT 施行した. auto-PBSCT 後, 臨床症状は改善し12月に退院した. その後外来で行った血清 VEGF 値は正常範囲まで低下し (表3), 神経伝導速度検査は改善を認めた (表4).

表 3

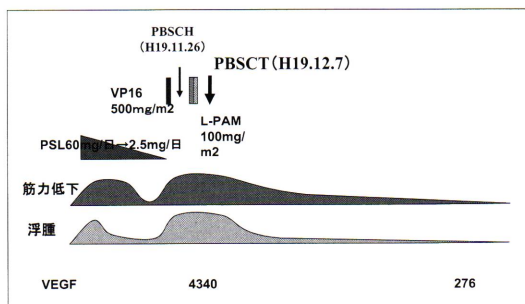


表 4 表神経伝導速度検査の推移

	2007年9月 再発時	2008年5月 移植後半年
正中神経 MCV	21.5m/sec	28.2m/sec
正中神経 SCV	32.6m/sec	41.4m/sec
尺骨神経 MCV	21.3m/sec	27.7m/sec
尺骨神経 SCV	33.0m/sec	40.9m/sec
脛骨神経 MCV	導出不能	導出不能
腓腹神経 SCV	導出不能	導出不能

Ⅲ. 考 察

本症例は症状の程度の異なる2例である. 1例目は筋力低下・神経伝導速度低下・神経症状ともに著明であり, 重症であった. 2例目は神経症状・神経伝導速度・筋力低下は1例目 비해軽度であり比較

的軽症例であった. 本症例2例とも auto-PBSCT により神経症状・血清 VEGF 値・神経伝導速度は改善し, 症状の程度の異なる2例とも auto-PBSCT が効果的であった. しかし, 血清 VEGF 値の低下・神経伝導速度の回復は2例目が1例目 비해良好であり, 治療の反応性は軽症例の方が重症例より良好であった. よって, 軽症である段階で auto-PBSCT を行うほうが治療効果が良いと思われる. 早期治療が望まれる.

POEMS 症候群の治療法は, 多発性骨髄腫に準じた, 副腎皮質ステロイド療法, MP 療法, 放射線療法, auto-PBSCT, サリドマイドなどが行われている. この中で近年 auto-PBSCT の有効例が相次いでおり, 治療の第一選択になりつつある. しかしながら移植に伴う, 化学療法による骨髄抑制や免疫能の低下のため, 高齢者や著明な胸腹水を伴う衰弱の強い症例では移植関連死がありうることでその適応については十分に検討を行う必要がある. 症例1は症状の改善に伴い VEGF は低下したが, M 蛋白は消失しないままであった. 30例の検討²²⁾でもニューロパチーおよび VEGF の改善は M 蛋白が消失しなくとも認められており, M 蛋白は本疾患の病態に深くは関与していないと推測される.

Ⅳ. 結 語

当院での auto-PBSCT は2例とも神経症状は著明に改善したことより, auto-PBSCT は POEMS 症候群治療の第1選択になりえると思われる.

参 考 文 献

- 1) Hogan WJ, Lacy MQ, Wiseman GA, Fealey RD, Dispenzieri A, Gertz MA. Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 305-309.
- 2) Rovira M, Carreras E, Blade J, Graus F, Valls J, Fernandez-Aviles F, Montserrat E. Dramatic improvement of POEMS syndrome following autologous haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 2001; 115: 373-375.
- 3) Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet

- JC, Femand JP. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2002 ; 99 : 3057-3059.
- 4) Soubrier M, Ruivard M, Dubost JJ, Sauvezie B, Philippe P. Successful use of autologous bone marrow transplantation in treating a patient with POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; 30 : 61-62.
 - 5) Wiesmann A, Weissert R, Kanz L, Einsele H. Long-term follow-up on a patient with incomplete POEMS syndrome undergoing high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation. *Blood* 2002 ; 100 : 2679-2680.
 - 6) Ozaki J, Okumura H, Iwamoto K, et al. Refractory Crow-Fukase syndrome (POEMS syndrome) successfully treatment with high-dose melphalan followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2004 ; 79 : 95-99.
 - 7) 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.
 - 8) 高井和江, 新國公司, 倉崎桃里. 自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法が奏効した POEMS 症候群. *臨血* 2004 ; 45(10) : 1111-1114.
 - 9) Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, Armitage JO, Tarantolo S. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2005 ; 79 : 206-210.
 - 10) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006 ; 66 : 105-107.
 - 11) Sanada S, Ookawara S, Karube H, Shindo T, Goto T, Nakamichi T, Saito M, Matsubara M, Suzuki M. Marked recovery of severe renal lesions in POEMS syndrome with high-dose melphalan therapy supported by autologous blood stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47(4) : 672-9.
 - 12) Kojima H, Katsuoka Y, Katsura Y, Suzuki S, Suzukawa K, Hasegawa Y, Nagasawa T. Successful treatment of a patient with POEMS syndrome by tandem high-dose chemotherapy with autologous CD 34+ purged stem cell rescue. *Int J Hematol* 2006 ; 84(2) : 182-5.
 - 13) Gupta S, Rana V, Chandra D, Giralt SA, Juneja HS. Autologous peripheral stem cell transplant for POEMS syndrome : a case report. *Hematology* 2006 ; 11(5) : 361-3.
 - 14) Imai N, Kitamura E, Tachibana T, Konishi T, Suzuki Y, Serizawa M, Okabe T, Fujita H. Efficacy of autologous peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome with polyneuropathy. *Intern Med* 2007 ; 46(3) : 135-8.
 - 15) Okada K, Yamamoto S, Tsuyama Y, Mizunoya S. Case of POEMS syndrome associated with bilateral macular detachment resolved by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Jpn J Ophthalmol* 2007 ; 51(3) : 237-8.
 - 16) Giglia F, Chiapparini L, Fariselli L, Barbui T, Ciano C, Scarlato M, Pareyson D. POEMS syndrome : relapse after successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Neuromuscul Disord* 2007 ; 17(11-12) : 980-2.
 - 17) 中村裕一, 佐藤泰隆, 伊藤善啓, 前田智也, 高橋直樹, 川井信孝, 陣内逸郎, 別所正美, 木下俊介, 山元敏正. 自己末梢血幹細胞移植療法が奏効し, 移植後一過性に発症時と異なる M 蛋白血症が出現した POEMS 症候群. *臨血* 2007 ; 48(8) : 642-646
 - 18) Chen F, Zhang K, Tan X, Zuo X, Luo L, He L, Xiao H. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 2008 ; 87(3) : 247-8.
 - 19) Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, Litzow MR, Gastineau DA, Inwards DJ, Elliott MA, Micallef IN, Ansell SM, Hogan WJ, Porrata LF, Johnston PA, Afessa B, Bryce A, Kyle RA, Gertz MA. Peripheral blood stem cell

- transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol.* 2008 ; 80(5) : 397-406.
- 20) Laurenti L, De Matteis S, Sabatelli M, Conte A, Chiusolo P, Sor? F, Piccirillo N, Za T, Tarnani M, Rossi E, Leone G, Sica S. Early diagnosis followed by front-line autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients affected by POEMS syndrome. *Leuk Res* 2008 ; 32(8) : 1309-12.
- 21) 吉村元, 川本未知, 倉田雅之, 別府美奈子, 尾原信行, 小林潤也, 葛谷聡, 山上宏, 幸原伸夫. Auto-PBSCT 併用大量化学療法が著効した POEMS 症候群の 1 例. *末梢神経* 2008 ; 19(1) : 87-94
- 22) Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, Litzow MR, Gastineau DA, Inwards DJ, Elliott MA, Micallef IN, Ansell SM, Hogan WJ, Porrata LF, Johnston PA, Afessa B, Bryce A, Kyle RA, Gertz MA. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol* 2008 ; 80(5) : 397-406.

Two cases of POEMS syndrome with autologous peripheral blood stem cell transplantation

Yoshimi Yamamoto, Noboru Imai, Nobuyasu Yagi
Takashi Konishi, Masahiro Serizawa, Masahiro Kobari

Department of Neurology, Shizuoka Red Cross Hospital

Abstract : POEMS syndrome is rare multi -system disease which is typically associated with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes. We report 2 cases POEMS with progressive polyneuropathy who experienced autologous peripheral blood stem cell transplantation. A 56-year-old patient was admitted with recurrence after auto-PBSCT and administration of thalidomide improved polyneuropathy.

A 41 year-old-patient was experienced numbness, edema, weakness of both limbs and diagnosed as POEMS. He experienced autologous peripheral blood stem cell transplantation and symptoms of neuropathy was remarkably improved. Two cases of POEMS of our hospital was getting better by auto-PBSCT.

Auto-PBSCT can be first choice of POEMS and thalidomide is effective after recurrence of POEMS.

Key word : POEMS syndrome, polyneuropathy, auto-PBSCT, Vascular endothelial growth factor



連絡先：山本好美；静岡赤十字病院 神経内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町 8-2 TEL (054) 254-4311