

自己末梢血幹細胞移植を行った POEMS症候群 4 例の臨床的検討

下平 智子 今井 昇 八木 宣 泰
黒田 龍 小西 高 志 芹 澤 正 博
小張 昌 宏 田 口 淳¹⁾

静岡赤十字病院 神経内科
1) 同 血液内科

要旨：POEMS症候群は、多発神経炎・臓器腫大・内分泌異常・M蛋白血症・皮膚病変を5徴候とする症候群である。治療としては副腎皮質ステロイドやMP療法等が行われてきたが、その治療効果は乏しく、従来予後不良な症候群とされていた。しかし近年、自己末梢血幹細胞移植 (auto-PBSCT) の著効例が報告されている。当院ではauto-PBSCTを行ったPOEMS症候群を4例経験した。全例でauto-PBSCT後に臨床症状が改善したが、2例で2年以上経過してから再燃を認めた。再燃した2例にはサリドマイドが効果を示した。これらの症例を通じ、auto-PBSCTの有効性、および再燃した際の治療について考察した。

Key word：POEMS症候群、自己末梢血幹細胞移植、再発、サリドマイド、レナリドマイド

I. はじめに

POEMS症候群は①Polyneuropathy (多発神経炎)、②Organomegaly (臓器腫大)、③Endocrinopathy (内分泌異常)、④M protein (M蛋白血症)、⑤Skin changes (皮膚病変)を5徴候とする症候群である。男女比は15:1、発症年齢中央値は男女とも48歳と報告されている。POEMS症候群と診断された症例の生存期間中央値は13.7年と報告されており、その中でもばち指を呈する症例や、胸腹水貯留や浮腫などの溢水症状を来した症例では、それぞれ2.6年と6.6年ともいわれている¹⁾。2003年に Dispenzieriらが提唱した診断基準¹⁾では、多発性神経炎および単クローン性の形質細胞の腫瘍性増殖は必須項目であり、その他にMajor criteriaのうち1つ以上およびminor criteriaのうち1つ以上あてはまる必要がある。(表1)

治療としては、限局性骨病変に対しては放射線療法が有効であるが、病変が全身性である場合はMP療法 (メルファラン+プレドニゾン)、VAD療法 (ビンクリスチン+ドキシソルピシン+デキサメタゾン)、副腎皮質ステロイドなどの化学療法が試みられてきた。また近年、自己末梢血幹細胞移植 (auto-

PBSCT) の著効例が報告されるようになってきた²⁾³⁾。しかしPOEMS症候群は稀少疾患であることもあり、大規模臨床試験を行なって標準的治療法を確立していくことが難しく、いまだに確立された治療法が定まっていない。

今回当科でPOEMS症候群に対してauto-PBSCTを施行した4症例を経験した。これらの症例を通して、auto-PBSCTの有効性、および再燃した際の治療について考察したい。

II. 症例提示

症例1：53歳 女性 (図1)

【既往歴】特記事項なし

【臨床経過】平成15年9月より両足底のしびれが出現し、徐々に増強した。また両下肢筋力も低下し、12月には歩行障害が出現したため、平成16年2月に当院整形外科に入院した。胸腰椎MRIでは異常なく、整形外科疾患は否定的なため、神経内科を受診した。筋電図で下肢遠位優位の末梢神経障害を認め、M蛋白血症 (IgG-λ)・臓器腫大・浮腫・皮膚病変・内分泌異常・血清VGEF高値がみられたため

POEMS症候群と診断した。ガンマグロブリン大量療法を行ったが無効であった。同年6月にauto-PBSCTを行ったところ、M蛋白血症は続いたがVEGFは低下し、ADLも介助歩行可能まで回復し退院した。1年後には独歩可能となった⁴⁾。平成19年5月に著明な両下腿浮腫が出現し、胸水・腹水・心嚢液貯留も認められた。VEGFの上昇はみられなかったが臨

床的にPOEMS症候群の再燃と診断し、再度入院となった。デカドロン40 mgを4日間投与し、利尿薬も投与したところ症状は改善した。その後アドリアシン12 mgを4日間投与し、サリドマイド100 mg/日の内服を開始した。以降浮腫の再燃はなく、リハビリにてADLも改善したため退院した。サリドマイドの内服は平成20年12月まで継続し、その後は中止

表 1

Major criteria	1. 多発神経炎 2. 単クローン性の形質細胞の腫瘍性増殖(ほとんどがλ type) 3. 骨硬化性病変 4. Castleman病 5. vascular endothelial growth factor(VEGF)の上昇
Minor criteria	6. 臓器腫大(肝脾腫, リンパ節腫大) 7. 血管外体液貯留(浮腫, 胸水・腹水貯留) 8. 末端肥大症(副腎性, 甲状腺性, 下垂体性, 性腺性, 副甲状腺性, 腓性) 9. 皮膚病変(色素沈着, 多毛症, 糸球体性血管腫, 多血症, 肢端チアノーゼ, 顔面紅潮, 白色爪) 10. 乳頭浮腫 11. 血小板増多症/多血症
Other symptoms and signs	撥指, 体重減少, 過酸症, 肺高血圧/拘束性肺疾患, 血栓症, 下痢, ビタミンB 12低値
Possible associations	関節痛, (全身性障害を伴う)心筋症, 発熱

1. 2. は必須で, 診断には少なくとも他のmajor criteriaのうち1つとminor criteriaのうち1つが必要.
(Dispenzteri A. POEMS syndrome. Blood Rev 2007; 21: 285-299.)

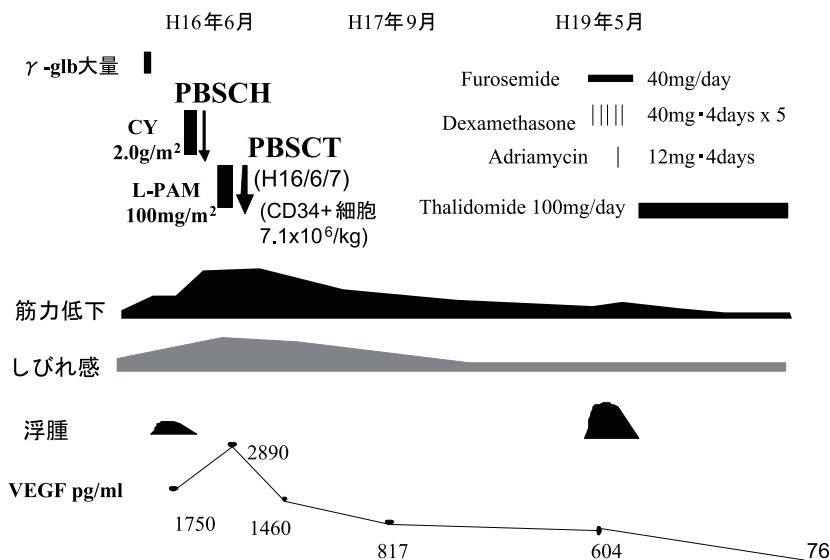


図 1 症例 1 の経過表

しているが、現在まで寛解を維持している⁵⁾。

症例2：41歳 男性（図2）

【既往歴】鼠径ヘルニア（平成19年）

【臨床経過】平成17年8月より下腿浮腫、感覚障害および運動障害が出現した。同年12月に、他院にて血清VEGF高値・M蛋白血症・多発神経炎を認めPOEMS症候群と診断され、PSL 60 mg/day治療により症状は改善した。平成19年9月、易疲労感・微熱・肝脾腫・腹水・下腿浮腫が出現し、歩行困難と

なり当院を紹介受診した。POEMS症候群の再燃と診断し、同年10月にDEX大量療法を施行したが改善みられず、12月にauto-PBSCTを施行したところ、浮腫は改善しVEGFも低下した。平成22年1月から下腿浮腫・腹部膨満感が出現した。VEGFも再度上昇し、IEPにてIgG-λを認めた。同年4月に下腿浮腫・腹部膨満感の増悪を認め、POMES症候群の再燃と考え、サリドマイドの内服を開始した。浮腫は改善したが、サリドマイドの影響と考えられる眠気や耳鳴り、手指のしびれ等の症状が強く、5月に休

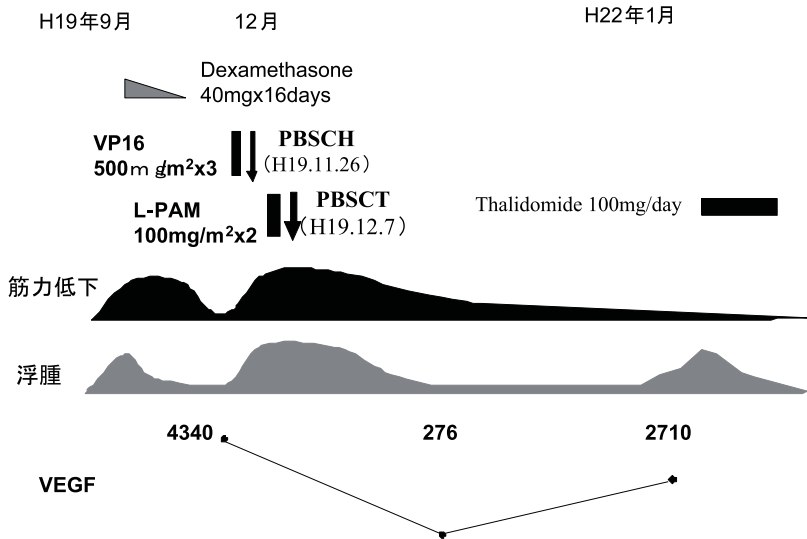


図2 症例2の経過表

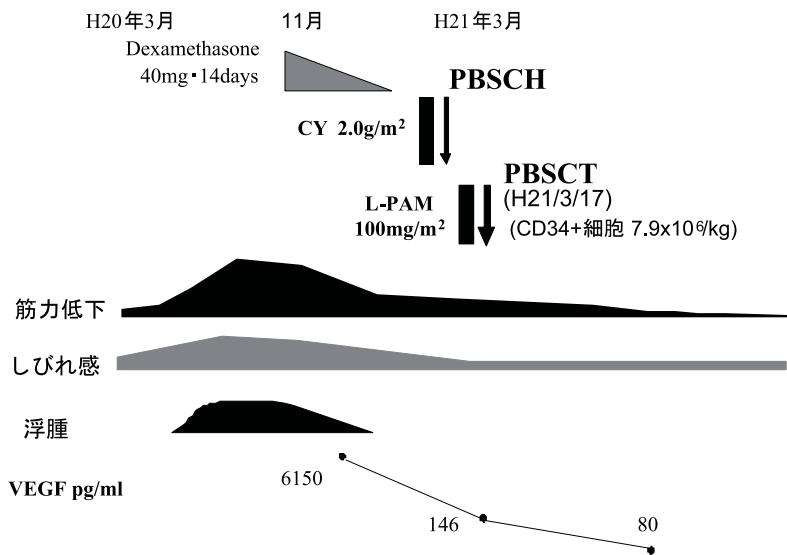


図3 症例3の経過表

薬した。

症例3：56歳 男性（図3）

【既往歴】腰部脊柱管狭窄症（平成16年）

【臨床経過】

平成16年頃より左前胸部にしこりを自覚したが、マンモグラフィーで異常はなかった。平成19年11月頃より左優位に下肢異常感覚を認め、色素沈着・多毛が出現した。平成20年3月より両下肢筋力低下・両下腿浮腫を認め、6月に他院にて多発性骨髄腫IgA- λ typeと診断された。さらに、8月には血清VEGF高値・下肢神経伝導速度低下（軸索・髄鞘障害）を認め、POEMS症候群と診断された。11月に当院血液内科に入院し、多発性骨髄腫IgA type Stage I aと診断した。寛解導入目的で11月よりDEX 大量療法を開始後、下腿浮腫は軽減し、骨髄穿刺で骨髄腫細胞の低下を認めた。また胸水や女性化乳房、異常感覚も軽快した。平成21年3月にauto-PBSCTを施行した。Day 9より38℃以上の高熱持続、心不全、下痢が出現し、生着症候群と考えられたが、PSL 30 mg/日投与により症状は改善した。5月にはPOEMS症候群の臨床症状や血清VEGF値は著明に改善し、以降も再燃なく経過している。

症例4：48歳 男性（図4）

【既往歴】うつ病

【臨床経過】平成19年4月より左頸部に増大する腫

瘍を自覚し、当院耳鼻科で生検を施行した結果、平成20年8月にCastleman病（hyaline vascular type）と診断された。その後徐々に体毛・女性化乳房が出現し、12月からは四肢浮腫・しびれ・筋力低下も出現した。入院精査の結果、M蛋白血症（IgG- λ ）・多発神経炎・血清VEGF値高値を認め、POEMS症候群と診断した。平成21年3月よりDEX 大量療法を施行し、5月にauto-PBSCTを施行した。

その後VEGF値の低下を認め、神経伝達速度も改善傾向がみられた。以降も寛解維持している。

Ⅲ. 結 果

表2に症例1～4の要約を示す。症例は男性3例、女性1例であり、年齢は41歳から56歳（中央値51歳）であった。全例がDispenzteriらのPOEMS症候群の診断基準を満たしていた。M蛋白は全例 λ 型で、1例が多発性骨髄腫に該当し、2例がMGUSで、1例は不明であった。auto-PBSCT後のVEGF値、神経症状、ADL、PSは全例改善を示した。PBS採取法は3例がエンドキサン、1例がエトポシドで行い、全例十分量のCD34陽性細胞が採取できた。移植後2例で再燃がみられた。症例1では2年11ヶ月で再燃し、サリドマイドが著効した。症例2では2年1ヶ月で再燃し、サリドマイドにより浮腫は改善したものの副作用により内服中断し、レナリドマイドに変更している。移植により生着症候群を認めた症例

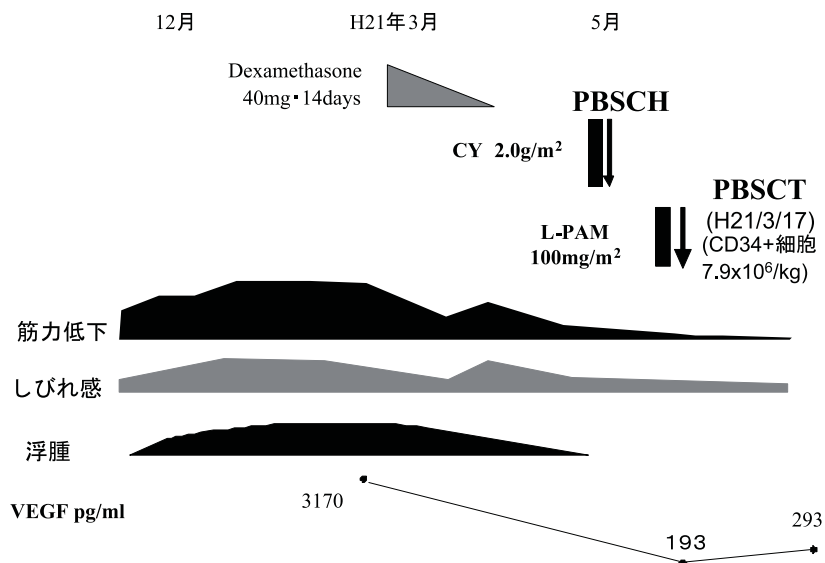


図4 症例4の経過表

表 2

	症例 1	症例2	症例3	症例 4
年齢・性別	53歳 女性	41歳 男性	56歳 男性	48歳 男性
多発神経炎 (筋電図)	右正中・尺骨・脛骨・ 腓腹神経 導出不能	正中神経MC V 21.5 m/sec 尺骨神経MC V 33.0 m/sec	正中神経MC V 29.0 m/sec 尺骨神経MC V 26.2 m/sec	左腓骨・両脛骨・両 腓腹神経導出不能
多発神経炎 (自覚症状) ADL	両下肢にしびれ・筋 力低下・ 寝たきり	両下肢にしびれ・筋 力低下 鶏歩	両下肢にしびれ・ 筋力低下 車椅子	両下肢筋力低下 歩行正常
臓器腫大	肝脾腫	肝脾腫	肝脾腫	肝脾腫
内分泌異常	ACTH 185 ↑ Cortizol 221 ↑	ACTH 245 ↑	甲状腺機能低下症で レボチロキシン内服中	テストステロン 136 ↓
M蛋白血症	IgG λ型	IgG λ型	IgA λ型	IgA λ型
皮膚病変	剛毛 (+)	両手に皮膚硬化 (+)	色素沈着 剛毛 (+)	皮膚の色調 赤黒く変化・剛毛 (+)
浮腫	両下肢 (+)	両下肢 (+) 腹水 (+) 心嚢液 (+)	両下肢 (+) 胸水 (+)	両下肢 (+)
骨病変の有無	無	無	左大腿骨に 良性骨腫瘍	無
骨髓中の形質細胞 (%)	2.3%	(骨髓穿刺未)	10.2%	1.9%
初診時 VEGF (pg/ml)	1750	4340	6150	3170
前治療歴	γ-grobrin 大量→不変	PSL 60 mg /日 →再燃 DEX大量→不変	DEX大量 →症状軽快	DEX大量 →症状軽快
Onset→移植まで	1年10カ月	2年2カ月	1年	2年1カ月
PBSCH方法	CY (2 g/m ² ×2日)+G-CSF	VP 16 (500 mg/m ² ×3日)+G-CSF	CY (2 g/m ² ×2日)+G-CSF	CY (2 g/m ² ×2日)+G-CSF
CD 34+ 細胞数(x 106/kg)	7.1	9.8	7.9	6.8
PBSCT前処置	L-PAM 100 mg/m ² ×2日	L-PAM 100 mg/m ² ×2日	L-PAM 100 mg/m ² ×2日	L-PAM 100 mg/m ² ×2日
生着症候群	無	無	有 (PSL使用)	無
移植後VEGF	817 pg/ml ↓	276 pg/ml ↓	80 pg/ml ↓	193 pg/ml ↓
移植後の神経症状	両下肢しびれ・ 筋力低下の改善	正中神経MC V 31.6 m/sec 尺骨神経MC V 50.0 m/sec	両下肢しびれ・ 筋力低下の改善	両下肢浮腫の改善
移植後のADL PBSCT後の再燃	介助歩行 2年11ヶ月後再燃→ サリドマイド著効	自立歩行 2年1ヶ月後再燃→ サリドマイド副作用 強くレナリドマイド へ変更	杖歩行 無	自立歩行 無
移植後生存期間	6年5ヶ月	2年11ヶ月	1年8ヶ月	1年6ヶ月

※CY:エンドキサン VP 16:エトポシド L-PAM:メルファラン

3は、診断時の骨髄形質細胞が10.2%と唯一骨髄腫に該当し、初診時血清VEGF値が6150 pg/mlと他の3例と比べて高値であった。

IV. 考 察

今回提示した4症例を通じ、POEMS症候群に対するauto-PBSCTが末梢神経炎などの症状を改善し、患者のQOLを著しく向上させることが明らかとなった。

また全例で移植後にVEGF値が低下していることから、auto-PBSCTによりVEGF値が低下することで治療効果が発現すると考えられる。しかしながら全てのPOEMS症候群症例においてauto-PBSCTが適応となるわけではなく、平成20年に本邦で提唱されたPOEMS症候群の治療指針では、65歳以下で全身状態良好な症例ではauto-PBSCTが勧められ、一方で66歳以上または全身状態不良な症例ではサリドマイドが推奨される⁹⁾。

当科で経験した4症例のうち、観察期間が2年を超えた2症例でいずれも再燃を認めたことから、auto-PBSCT後の再燃が問題となる。再燃した2症例では、いずれもサリドマイド100 mg/日内服によって臨床症状の改善は認められた。サリドマイドは多発性骨髄腫において抗腫瘍効果が認められることから、メルファラン療法に反応が不良であったPOEMS症候群の患者にサリドマイドが投与されるようになった。現在サリドマイドはauto-PBSCTの適応とならない場合や移植後の再燃の場合の治療薬として選択されることが多いが、サリドマイド+デキサメタゾン療法を移植前治療とする臨床試験も行われており、治療開始から1～3ヶ月の間に血清VEGFは著明に低下し、胸腹水や浮腫の改善もみられ、安全に移植が可能となっている。したがって今後はサリドマイド+デキサメタゾン療法が初発POEMS症候群の寛解導入療法となり、症状の改善を待ってauto-PBSCTを施行するという治療法も選択枝となっていく可能性かもしれない⁷⁾。

一方で、症例2のようにサリドマイドの副作用(眠気やしびれ)により内服を中止せざるを得ない場合もあり、サリドマイドそのものによる末梢神経障害が問題となる。現在サリドマイドの誘導体であるレナリドマイドもPOEMS症候群に有効であるという報告があり、レナリドマイドはサリドマイドよりも副作用の程度が低いと考えられているため、今

後サリドマイドに代わりPOEMS症候群の治療の選択枝となる可能性がある⁷⁾。

文 献

- 1) Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003; 101:2496-2506.
- 2) Dispenzieri A, et al: Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of literature. *Blood* 2004; 104 (10) :3400-3407.
- 3) Dispenzieri A, et al: Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol* 2008;80 (5) :397-406.
- 4) Imai N, Kitamura E, Tachibana T, et al. Efficacy of autologous peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome with polyneuropathy. *Intern Med* 2007;46:135-138.
- 5) Imai N, Taguchi J, Yagi N, et al. Relapse of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes(POEMS) syndrome without increased level of vascular endothelial growth factor following successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Neuromuscul Disord* 2009;19:363-365.
- 6) 桑原聡, 三澤園子:末梢神経疾患 Crow-Fukase 症候群の新規治療展望. *Annual Review 神経* 2007;2007:214-220.
- 7) Dispenzieri A, Klein CJ, Manuermann ML: Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 2007;110: 1075-1076.

Four cases of POEMS syndrome treated with autologous peripheral blood stem cell transplantation

Tomoko Shimodaira, Noboru Imai, Nobuyasu Yagi,
Ryo Kuroda, Takashi Konishi, Masahiro Serizawa,
Masahiro Kobari, Jun Taguchi¹⁾

Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

1) Department of Hematology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Abstract : POEMS syndrome is a rare, multi-system disease associated with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes. Although chemotherapy or corticosteroid therapy is applied to patients with POEMS syndrome, no standard treatment regimes have been established. Recently, autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT) is reported to be effective in patients with POEMS syndrome. We herein reported four cases (3 men, 1 woman) of POEMS syndrome who underwent auto-PBSCT. In all cases, clinical symptoms improved following auto-PBSCT. It was associated with reduction in serum VEGF. Two of the four cases, however, showed signs of relapse more than two years after the auto-PBSCT. In the relapsed cases, administration of thalidomide was beneficial in improving the symptoms. If eligible, auto-PBSCT should be a therapy of choice for the treatment of POEMS syndrome.

Key word : Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes (POEMS) syndrome
Autologous peripheral blood stem cell transplantation
Relapse
Thalidomide
Lenalidomide



連絡先：下平智子；静岡赤十字病院 外科

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