

02_POEMS

POEMS

Image

第2回

POEMS症候群

監修 中世古 知昭 先生 国際医療福祉大学医学部 血液内科 教授

このシリーズでは、『血液内科医が外来で遭遇しうる疾患』をコンパクトに紹介します。
第2回はPOEMS症候群について、国際医療福祉大学の中世古 知昭 先生に解説いただきました。

SUMMARY

- POEMS症候群は多発性骨髄腫類縁疾患であり、多発性神経炎による末梢神経障害、臓器腫大(肝脾腫)、浮腫・胸腹水、皮膚症状、骨硬化性病変、λ型Mタンパク血症などの多彩な症状を呈する。
- POEMS症候群では血清VEGF値の異常高値が認められるが、その機序を含む分子病態についてはいまだ不明な点が多い。
- 近年、POEMS症候群に対する自己末梢血幹細胞移植や新規薬剤の有用性が検討されている。
- POEMS症候群は多臓器にわたる全身性疾患であり、他の診療科と連携した治療体制が求められる。

1. 多発性骨髄腫類縁疾患としてのPOEMS症候群

POEMS症候群(Crow-Fukase症候群、高月病)の病名は本疾患にみられる多発神経炎(polyneuropathy)、臓器腫大(organomegaly)、内分泌異常(endocrinopathy)、Mタンパク血症(monoclonal protein)、皮膚症状(skin change)などの症候に由来している¹。多彩な症状の中で、特に多発性神経炎による末梢神経障害は患者の日常生活動作(ADL)を著しく障害し、末期には四肢麻痺、多臓器不全に至る難治性疾患である。Mタンパクを産生するモノクローナル形質細胞の存在により、多発性骨髄腫類縁疾患に位置付けられる。POEMS症候群患者血清中では血管内皮増殖因子(VEGF)が異常高値を示し、病態に深く関与すると考えられている。

2. POEMS症候群の疫学

POEMS症候群はまれな疾患であるとされるが、わが国では10万人あたり0.3人の有病率であり、男女比は1.5:1と男性に多く、発症年齢の中央値は54歳(範囲21~84歳)と報告されている²。

3. POEMS症候群の病態と臨床症状、診断基準

POEMS症候群の病態はいまだ十分に解明されていないものの、後述する血清VEGF値の上昇や、モノクローナル形質細胞におけるλ型再構成軽鎖の特定のgermline遺伝子への偏り、POEMS症候群の骨髄形質細胞は細胞遺伝学的に多発性骨髄腫とは異なる特徴を有することなどが明らかになっている(「p.4 コラム」参照)。

Image

POEMS症候群はきわめて多彩な身体症候や検査所見を呈することから、しばしば他の疾患との鑑別に難渋し、診断が遅れる可能性がある。多発性骨髄腫をはじめとする他の形質細胞腫瘍と比較した場合、本疾患に特徴的な所見として、①末梢神経障害、体液貯留、内分泌障害など多彩な症候を有する。②骨髄中の形質細胞は少数（5%以下）である、③血清VEGF上昇を伴う、④Mタンパクはほとんどがλ型である、⑤骨硬化性病変を伴うといった点が挙げられる。表1に多発性骨髄腫や病的意義不明のMタンパク血症（MGUS）との所見の違いについてまとめた³。

(1) 臨床症状

POEMS症候群では、多発性神経炎による末梢神経障害、臓器腫大（肝脾腫）、浮腫・胸腹水、内分泌障害、Mタンパク、皮膚症状（剛毛、色素沈着、血管

腫）の他、骨硬化性病変、乳頭浮腫、血小板増多、ばち状指、体重減少、多汗、肺高血圧症/閉塞性肺疾患、血栓性素因、下痢、ビタミンB₁₂低下を来す⁴。

POEMS症候群は左右対称性の多発末梢神経障害を来し、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）との鑑別が重要となる。自覚症状としては、進行性の四肢のしびれ、疼痛、脱力であり、杖歩行から車椅子を要するようになる⁵。なお、歩行困難や起立不能を主訴に、初診では脳神経内科を受診する症例もみられる。CIDPと比較してPOEMS症候群では、下肢痛、筋萎縮、遠位優位の脱力の頻度が高い。POEMS症候群もCIDPも脱髄を示唆する所見を呈するが、電気生理学的には鑑別が可能であり、神経伝導速度検査では、CIDPに比べ神経遠位端よりも神経幹での脱髄所見が優位である⁶。末梢神経障害の機序については、高VEGF血症により微小血管の透過性が亢進

表1 POEMS 症候群と他の形質細胞腫瘍との所見の違い

	多発性骨髄腫	MGUS	POEMS症候群
Mタンパク重鎖	IgG > IgA	IgG > IgA	IgA > IgG
Mタンパク軽鎖	$\kappa > \lambda$	$\kappa > \lambda$	λ のみ
Mタンパク量 (mg/dL)	> 3000	< 3000	< 2000
骨髄形質細胞	> 10%	< 10%	< 5%
血清VEGF	上昇なし～軽度上昇	上昇なし	著明に上昇
骨病変	溶骨性病変	なし	骨硬化性病変

（文献3の記載を参考に作成）

COLUMN 1 「高月病」、[Crow-Fukase症候群]、そして「POEMS症候群」

POEMS症候群は、「高月病」、あるいは「Crow-Fukase症候群」とも呼ばれる。本稿の冒頭に紹介したPOEMSのacronymはBardwickらが1980年に提唱したものであるが⁹、高月病あるいはCrow-Fukase症候群との病名が示すように、本疾患の発見には本邦の多くの医師・研究者達が関わっている。熊本大学名誉教授の高月清先生は成人T細胞白血病（adult T-cell leukemia: ATL）の発見でも知られる。高月先生らは多発性骨髄腫の類縁疾患として「多発性神経炎・内分泌症状を伴うplasma cell dyscrasia」をひとつの症候群としてとらえ、全国的な症例検索を行ってその病態を分析した¹⁰。本邦では1968年に京都大学の深瀬政市先生らにより、「多発性神経炎および内分泌異常を惹起した孤立性骨髄腫」の一例が報告されており¹¹、これが本邦におけるPOEMS症候群の最初の報告とみられる。また、さらに遡る1958年、英国のCrowはBMJ誌に末梢神経障害を伴う骨髄腫様病変を呈する2例を報告しており¹²、これらの報告がCrow-Fukase症候群の疾患名の由来となっている。本疾患は臨床現場での詳細な観察が新たな疾患の発見につながり、その後の多くの臨床研究が治療法開発に貢献した好例であるといえる。

Image

し、血液神経関門の破壊による神経内圧の亢進によりミエリン障害を生じて脱髄性障害に至ると推測されている。

(2) 血清VEGF値上昇

POEMS症候群患者では血清VEGF値が異常高値を示すことが報告されており⁷、VEGFの病態形成への関与が指摘されてきた。これまで形質細胞が直接的にVEGFを産生するという根拠は示されていないが、POEMS症候群患者では血小板にVEGFが高濃度に蓄積され、血小板活性化により局所で放出される⁸。血清採血では採血管内での血液凝固時に血小板が活性化しVEGFが放出されることから、血漿に比べ血清ではVEGF濃度が10倍以上の高値を示す。この点はこのVEGF高値を示す疾患との鑑別において重要である。また、治療に伴い血清VEGF値が低下し、再発とともに上昇することが知られており、血清VEGF値は病勢を反映するバイオマーカーとなる。

(3) POEMS症候群の診断基準

Mayo ClinicのDispenzieriによる診断基準⁴では、必須大基準として多発性神経障害とモノクローナル形質細胞増殖（ほぼ全例でλ型軽鎖）の2項目を満たし、さらにキャッスルマン病、骨硬化性病変、VEGF上昇の

3項目の大基準のうち少なくとも1つと、6項目の小基準（臓器腫大、体液貯留、内分泌異常、皮膚変化、乳頭浮腫、血小板増多/多血症）のうち少なくとも1つを満たすものをPOEMS症候群としている（表2）。

なお、POEMS症候群は2015年に厚生労働省により指定難病とされている（「クロウ・深瀬症候群（指定難病16）」として指定）。

4. POEMS症候群の治療

近年、POEMS症候群に対し多発性骨髄腫に準じて自家末梢血幹細胞移植や新規薬剤の有用性が検討され、これらの治療法による生命予後の改善や末梢神経障害などの症状の改善が示されている。POEMS症候群は全身の多臓器にわたる疾患であり、脳神経内科など複数の診療科と連携したチーム医療による長期的な治療体制の確立が必要である。

ADL: activities of daily living,

VEGF: vascular endothelial growth factor,

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy,

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

表2 POEMS 症候群の診断基準

大基準 (必須)	1. 多発神経炎(脱髄性) 2. モノクローナル形質細胞増殖(ほぼ常にλ型Mタンパク)
その他の大基準 (1つ以上必要)	3. キャッスルマン病 ^a 4. 骨硬化性病変 5. VEGF上昇
小基準 (1つ以上必要)	6. 臓器腫大(脾腫、肝腫、リンパ節腫脹) 7. 体液貯留(浮腫、胸水、腹水) 8. 内分泌異常(副腎、甲状腺 ^b 、下垂体、性腺、副甲状腺、睪 ^b) 9. 皮膚変化(色素沈着、多毛、血管腫、四肢先端のチアノーゼ、顔面紅潮、爪床蒼白) 10. 乳頭浮腫 11. 血小板増多/多血症
その他の症状・徴候	ばち状指、体重減少、多汗、肺高血圧/拘束性肺疾患、血栓性素因、下痢、ビタミンB ₁₂ 低値

*2つの必須大基準に加え、その他の大基準1つと小基準1つを満たせばPOEMS症候群と診断する。

a. モノクローナル形質細胞の増加を認めないPOEMS症候群のキャッスルマン病バリエーションが存在する。

b. 糖尿病と甲状腺機能異常は有病率が高いことから、単独では小基準としない。

c. 約50%の症例がMGUSや骨髄腫と鑑別可能な骨髄所見を有する。通常、キャッスルマン病の合併がない限り、貧血や血小板減少は伴わない。

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance (病的意義不明のMタンパク血症)

(文献4より引用)

Image

COLUMN 2 POEMS症候群の分子病態の解明に向けて

POEMS症候群では多くの症例で骨髄形質細胞は5%未満であり、正常免疫グロブリン産生は抑制されないことが多い。Mタンパク重鎖はIgA型が最も多く、次いでIgG型が多い。軽鎖はほぼ全例でλ型であることが本疾患の特徴である。われわれは、モノクローナル形質細胞におけるλ型再構成軽鎖がVλ1サブファミリーに属し、しかもIGLV1-40またはIGLV1-44というわずか2つの特定のgermline遺伝子に由来することを見出した^{13,14}。フランスと中国のグループからも同様の結果が報告され、本疾患におけるモノクローナル軽鎖は人種にかかわらず、わずか2種類の共通のgermlineに由来することが明らかとなった。この特定の構造を持つλ型再構成軽鎖がPOEMS症候群の病態形成にどのように関与するのか、また本疾患のVEGF産生亢進にどのように関与しているのかはいまだ明らかでない。

また、われわれは患者骨髄からCD138陽性形質細胞を分離し、次世代シーケンサー (NGS) を用いて網羅的全エクソン解析を施行した。その結果、POEMS症候群の患者ではKLH6, LTB, EHD1, EML4, HEPHL1, HIPK1, およびPCDH10の7つの遺伝子の変異が検出されたが、多発性骨髄腫にみられるNRAS, KRAS, BRAF, TP53などの遺伝子変異は認められなかった。一方、RNAシーケンシングやPCRの結果からは、VEGF産生およびVEGFAの発現はMGUSや多発性骨髄腫に比べて有意な亢進はみられなかった¹⁵。

VEGF産生亢進の機序など、POEMS症候群の分子病態にはいまだ不明な点が多いものの、POEMS症候群の骨髄形質細胞は多発性骨髄腫やMGUSとは異なる形質を有することが明らかとなりつつあり、今後さらに研究が進展することで、新たな治療法の開発やさらなる治療成績の向上に寄与することが期待される。

文 献

1. 日本骨髄腫学会編. 多発性骨髄腫の診療指針 (第5版), 2020. 文光堂 (東京), p.84.
2. Suichi T, et al. Neurology 2019; 93: e975-e983.
3. 中世古知昭, 大和田千桂子. 日本臨牀 2020; 78: Suppl 3. 658-663.
4. Dispenzieri A. Am J Hematol 2019; 94: 812-827.
5. Cerri F, et al. J Neurol 2019; 266: 258-267.
6. Nasu S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 476-479.
7. Watanabe O, et al. Lancet 1996; 437: 702.
8. Hashiguchi T, et al. Muscle Nerve 2000; 23: 1051-1056.
9. Bardwick PA, et al. Medicine (Baltimore) 1980; 59: 311-322.
10. Takatsuki K, Sanada I, et al. Jpn J Clin Oncol 1983; 13: 543-555.
11. 日本臨牀 1968; 26: 2444-2456.
12. Crow RS, et al. BMJ 1956; 2: 802-805.
13. Abe D, et al. Blood 2008; 112: 836-839.
14. Kawajiri-Manako C, et al. Am J Hematol 2018; 116: 1161-1168.
15. Nagao Y, et al. Leukemia 2019; 33: 1723-1735.



Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/raredisease_poems