

【要約】

Indication of autologous stem cell transplantation

for POEMS syndrome

(POEMS 症候群に対する

自家末梢血幹細胞移植の適応について)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：桑原 聡教授)

狩野 裕樹

背景

POEMS 症候群は、形質細胞の単クローン性異常増殖や血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) の過剰産生を背景に、多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白血症、皮膚症状など、多彩な全身症状を来す稀少疾患である。その希少性故に、病態については未だ不明な点も多く、標準的治療法についても未だ確立されていない。POEMS 症候群は、かつては平均生存期間 3 年未満の予後不良疾患であったが、近年、骨髄腫の治療が本疾患にも応用されるようになり、その予後は徐々に改善してきている。治療としては骨病変単発のみのケースでは局所療法として放射線治療が行われるケースもあるが、多くの症例は骨病変を多発して認めるため、全身療法が行われる。全身療法としては、自家末梢血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation : ASCT) が最も強力かつ迅速に効果が得られるとして、65-70 歳以下の患者で且つ大量胸水や腎不全を認めないような症例では積極的な適応となるが、化学療法として他に、サリドマイド、レナリドミドなどの免疫調整薬、ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害剤などもあり、個々の症例の全身状態に応じて選択される。治療選択の際の注意事項としては、ASCT の厳密な適応についてはこれまでの先行研究では明らかになってはおらず、実臨床では数%の確率で起こる治療関連死のリスクも考慮に入れなければならない。また、最近では治療法の進歩により ASCT を行わずに長期寛解を維持できる患者も散見されるようになってきており、そこで本研究では POEMS 症候群に対する ASCT のより最適な適応について検討することにした。

方法

2000 年 1 月から 2022 年 10 月までの間に千葉大学医学部附属病院を受診し POEMS 症候群と診断された 119 例の連続症例を対象とした。このうち、71 歳以上の高齢者 (10 例) については、一般に ASCT の適応がないため除外した。診療録を後ろ向きに見直し、(1) ASCT で治療した群 (ASCT 群)、(2) ASCT 以外の方法で治療した群 (非 ASCT 群) に分け、全生存率を比較した。また、最近 POEMS 症候群の予後不良因子として、高齢、低アルブミン血症、腎機能低下、胸水合併、肺高血圧合併、治療に対する Hematologic response (M 蛋白の消失) がないこと、治療に対する VEGF response (VEGF の正常化) がないことが判明してきており、これらについて死亡のハザード比を推定することにした。

結果

71 歳以上の 10 例を除外した、残りの 109 例のうち、67 例が ASCT 群に、42 例が非 ASCT 群に振り分けられた。両群の臨床的特徴について比較したところ、

診断時の年齢の中央値は、ASCT 群で 48 歳（範囲：25～69 歳）、非 ASCT 群で 62 歳（範囲：42～70 歳）であり、ASCT 群の方がより若年な傾向があった（ $p < 0.001$ ）。性別に関しては、ASCT 群で 41 例（61.2%）、非 ASCT 群で 25 例（59.5%）が男性であり、両群で差は認めなかった。診断時の VEGF についても、中央値は ASCT 群で 4910 pg/ml（範囲：1030-31700 pg/ml）、非 ASCT 群で 4050 pg/ml（範囲：1060～19800 pg/ml）であり、両群で差は認めなかった。しかし、血清アルブミン値では ASCT 群で 3.9 g/dL（範囲：2.5-4.7 g/dL）、非 ASCT 群で 3.5 g/dL（範囲：2.7-5 g/dL）と有意な差があり（ $p=0.0324$ ）、estimated glomerular filtration rate (eGFR) についても、ASCT 群で 76.8 mL/min/1.73m²（範囲：20.5-332.7 mL/min/1.73m²）、非 ASCT 群で 70.1 mL/min/1.73m²（範囲：14.1-212.5 mL/min/1.73m²）と有意な差があり（ $p=0.026$ ）、これらはいずれも ASCT 群の方が良好であった。肺高血圧の評価のために ASCT 群で 35 例、非 ASCT 群で 17 例に経胸壁心臓超音波検査が実施され、ASCT 群で 4 例（11.4%）、非 ASCT 群で 5 例（29.4%）に肺高血圧を認めたが、これについても有意な差は認めなかった。他、Performance status の程度や胸水の有無についても両群で有意差は認めなかった。

初回治療に対する反応と予後についてであるが、ASCT 群と非 ASCT 群の Kaplan-Meier 法での生存時間解析では、追跡期間の中央値は、ASCT 群で 75 カ月（範囲：3～265 カ月）、非 ASCT 群で 74.5 カ月（範囲：1-268 カ月）であった。追跡期間中、ASCT 群では 9 例が死亡し、非 ASCT 群では 11 例が死亡した。5 年生存率は ASCT 群で 97%（95%信頼区間、89-99%）、非 ASCT 群では 83%（95%信頼区間、68-92%）であったが、Log-rank 検定では ASCT 群と非 ASCT 群の間で有意な差は認められなかった（ $p = 0.09$ ）。単変量解析として、上述の POEMS 症候群の予後不良因子に Performance status も加えて、死亡のハザード比を推定してみたところ、Performance status ≥ 3 （ハザード比 0.26 [95%信頼区間、0.08-0.83]）、初回治療に対する Hematologic response がない（ハザード比 0.29 [95%信頼区間、0.11-0.76]）、初回治療に対する VEGF response がない（ハザード比 0.26 [95%信頼区間、0.07-0.99]）で、ASCT 群でより優れた全生存率と関連が認められた。これら 3 つの項目について、再度 ASCT 群と非 ASCT 群に分けて Kaplan-Meier 法で生存時間解析も行って見たところ、いずれの項目でも ASCT 群の方で有意に全生存率が優れている結果であった。

考察

本研究では、POEMS 症候群の ASCT 群と非 ASCT 群の臨床所見、治療反応性、および予後などを比較した。POEMS 症候群の予後はここ最近 30 年間で大きく改善しており、現在では 10 年以上生存する症例が多数となっている。そのため、今

後は数十年にわたり病気をコントロールする必要が臨床医には求められ、治療方針の決定に際してはその安全性や有効性にも十分な配慮が求められる。

本研究にはいくつかの限界があった。一つは情報バイアスに関するものである。本研究は後方視的研究であり、診療データの取得はこれまでの診療録に依存するものであった。そのため、網羅的なデータの取得が困難で、一部の患者では検査データなどが不足していた。今後は前方視的研究が必要と思われ、今回得られた所見に関して一般化可能性についてより詳細に検証する必要があると考えられた。二つ目は、ASCT の適応が今後より厳しくなる可能性があることである。骨髄腫の近年の治療学の進歩は目覚ましく、最近では様々な新薬が登場してきている。骨髄腫で用いられる CD38 モノクローナル抗体製剤が最近 POEMS 症候群でも使用され始められるようになってきたが、今後 ASCT 以外の治療法でもより低リスクで長期にわたり疾患のコントロールが望める状況が出てくるかもしれない。そのような状況になれば、治療関連死のリスクのある ASCT をあえて選択する症例は必然的に減ってくると思われる。

本研究では、POEMS 症候群における ASCT のより適切な条件について提示した。Performance status が不良な患者や、初回治療に対する反応が不良の患者では、ASCT が予後改善により有効な可能性があり、このようなケースではより積極的に ASCT を検討してもよいと考えられた。