

【要約】

Long-term efficacy and safety of thalidomide and  
dexamethasone treatment for POEMS syndrome

(POEMS 症候群に対するサリドマイドと  
デキサメタゾン治療の長期有効性と安全性)

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)

諸岡 茉里恵

## 【背景】

POEMS 症候群は、形質細胞のモノクローナルな増殖と血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）の過剰産生により、末梢神経障害、浮腫、胸腹水などの全身症状を来す疾患である。かつて、本症候群の生命予後は生存期間中央値 33 か月と不良であった。しかし、本症候群の病態の首座が形質細胞の異常であることが解明され、多発性骨髄腫の治療を応用することで、患者の生存期間は飛躍的に改善した。

サリドマイドは骨髄腫治療薬の一つであり、本邦の多施設共同ランダム化比較試験により有効性と安全性が証明された唯一の薬剤である。しかし、世界的にはサリドマイドの神経障害や循環器障害などの副作用に対する懸念のためサリドマイドは積極的には採用されていない。

そのため、日本で施行された複数の医師主導治験の結果を元に、サリドマイドの POEMS 症候群に対する長期的な有効性と安全性を検証する。

## 【方法】

千葉大学医学部附属病院脳神経内科において、POEMS 症候群に対するサリドマイドの効果を検証する複数の治験（J-POST 試験）が行われた。本研究では、J-POST 試験における匿名化されたデータを利用し、後ろ向き観察研究として解析を行った。本研究プロトコルは千葉大学医学薬学府における倫理委員会の承認を得た(承認番号 M10012)。研究のインフォームドコンセントはオプトアウト形式で行われ、本研究では個人を特定できる情報は使用しなかった。

J-POST 試験は J-POST10、J-POST12、J-POST13、J-POST15 試験の 4 つから構成される。

J-POST10 は自家末梢血幹細胞移植に不適合と判断された患者を対象とし、サリドマイド・デキサメタゾン療法の実薬内服期間を解析対象とし、主要評価項目は、無増悪生存期間（PFS）とした。副次評価項目は、全生存期間（OS）、M タンパク陰性化をイベントとした血液学的改善、をイベントとした神経学的改善（Overall Neuropathy Limitation Scale（ONLS）の 1 段階の改善）、VEGF 改善（血清 VEGF 値が治療前値と比して半減、または VEGF

J-POST10 は自家末梢血幹細胞移植に不適合と判断された患者を対象とし、サリドマイド・デキサメタゾン療法の実薬内服期間を解析対象とし、主要評価項目は、無増悪生存期間（PFS）とした。副次評価項目は、全生存期間（OS）、M タンパク陰性化をイベントとした血液学的改善、をイベントとした神経学的改善（Overall Neuropathy Limitation Scale（ONLS）の 1 段階の改善）、VEGF 改善（血清 VEGF 値が治療前値と比して半減、または VEGF

の正常化) を評価した。これら項目は Kaplan-Meier 法によって評価した。その他 SF-36 による QOL 評価、神経学的所見、体重、生理学的検査、VEGF 値について治療前値と比して変化を比較した。安全性の評価のため、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version4.0 の Grade2 以上の有害事象、特に循環器障害ならびに末梢神経障害に着目して評価を行った。統計・解析は慶應義塾大学病院臨床研究推進センターで行った。

## 【結果】

J-POST10 試験、J-POST13 試験、J-POST15 試験に登録された、25 例、10 例、17 例の計 52 例を対象とした。J-POST10 のランダム試験期では、サリドマイドを 13 例、プラセボを 11 例に使用した。J-POST10 参加者のうち、14 例が J-POST12 に移行した。

サリドマイド内服開始時点での患者背景は、男性優位で治療開始時年齢の中央値は 50 歳代であった。罹病期間中央値は 2 年であり、サリドマイド内服期間は中央値で 25 週 (範囲、1-436) であった。

治療開始 6 か月以内に亜急性増悪のイベントが集中したが、治療から 6 か月以降は亜急性増悪のイベントはなく、5 年時点での PFS は 77% であった。OS は 5 年時点で 96% であった。治療開始から 1 年での VEGF 改善の達成率は 80%、神経学的改善の達成率は 60% であった。血液学的改善の達成率は 3 年時点で 42% であった。MMRM による時系列解析では、VEGF、SF-36、一部の神経所見と神経伝導検査所見に改善を認めた。その他の評価項目では改善を認めなかった。

サリドマイドとの関連が否定できない CTCAE Grade2 以上の有害事象は、洞性徐脈が 11.5% と最多であった。末梢神経障害は、運動神経障害が 3.8%、感覚神経障害が 1.9% であった。循環器障害ならびに末梢神経障害以外の主な有害事象として、便秘および高カリウム血症が認められた。

## 【考察】

52r 例の POEMS 症候群患者の解析により、サリドマイド・デキサメタゾン療法により、内服開始から 5 年時点での PFS が 77% であり、亜急性増悪は治療開始から 6 か月以内に集中していた。副次評価項目である VEGF 改善ならびに神経学的改善は 1 年以内に半数以上が達成し、血液学的改善は 3 年以内に 40% が達成した。有害事象については、洞性徐脈は比較的高頻度であったが、末梢神経障害は比較的低頻度であった。

POEMS 症候群の病態は完全には解明されていない。治療は骨病変の数や形質細胞の有無により放射線療法、自家末梢血幹細胞移植を含む全身化学療法の中から選択される。多くの患者が化学療法を必要とするが、希少疾患であるため、使用される化学療法はエキスパートオピニオンやケースシリーズなどの報告に基づいている。これらの報告においては、ニューロパチーを始めとするサリドマイドの副作用が強調され、レナリドミド

の有用性を示唆するものが多い。しかし本検討により、サリドマイドの副作用の頻度はそれほど高くないことがわかった。10年生存率は9割を超えており、長期の疾患コントロールが求められることを踏まえ、サリドマイドも含めた多様な治療の選択肢が必要である。

本邦における既知の症例数が392例であることから、本研究の結果は本邦症例の10%以上を収集した。そのため本研究の患者数自体は52例と少ないものの、良質な統計・解析を行うにあたり十分な症例数を収集できていると考える。

### 【結論】

サリドマイドはPOEMS症候群における有効かつ比較的安全な治療法の一つである。