《症例報告》

自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法によって治療された
Crow-Fukase 症候群の長期的リハビリテーションの経過菱沼亜紀子*¹ 間嶋 満*¹ 前田 恭子*¹ 倉林 均*¹Rehabilitation for Crow-Fukase Syndrome Treated by High-Dose
Chemotherapy with Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation :
A Case ReportAkiko HISHINUMA, *¹ Mitsuru MAJIMA, *¹ Kyoko MAEDA, *¹ Hitoshi KURABAYASHI*¹

Abstract : Crow-Fukase syndrome is diagnosed by the presence of polyneuropathy in conjunction with several other characteristic generalized symptoms, including organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes (POEMS syndrome). Rehabilitation is very important for patients with Crow-Fukase syndrome because progressive polyneuropathy reduces a patient's muscle strength. We report a case of long-term rehabilitation after high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation. After transplantation, neurologic improvement began, and following rehabilitation therapy, the patient's proximal lower extremity muscle strength recovered to an almost normal level. At 2 months after transplantation, the patient could walk again using a cane and an ankle-foot orthosis. At six and a half years after transplantation, the neuropathy was still improving and there was no recurrence of other symptoms. We suggest that rehabilitation combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation for Crow-Fukase syndrome is very useful for improving the disuse condition and for recovering muscle strength. (Jpn J Rehabil Med 2013 ; 50 : 922-926)

Key words : Crow-Fukase 症候群 (Crow-Fukase syndrome), 自己末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation), リハビリテーション (rehabilitation), 長期予後 (long-term prognosis)

はじめに

Crow-Fukase 症候群は多発ニューロパチーを必発とし、浮腫、胸腹水、臓器腫大、皮膚症状、骨硬化病変、M 蛋白血症などの特異な臨床症状を呈する全身性疾患であり、欧米では主要症状の頭文字をとって POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes) 症候群とよばれている。疾患の基盤には形質細胞の単クローン性増殖とそれに伴う血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) の増加が関与していると考えられている。本症候群は欧米と比較し本邦において

発症頻度が高い疾患であるが、2003 年に行われた全国調査では患者数は 340 名と推定されており稀な疾患ではある¹⁾。本症候群の治療は 1980 年代までは副腎皮質ステロイドを中心に行われ、平均生存期間 33 カ月と生命予後は不良であった²⁾ が、新規治療法として自己末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation : 以下 auto-PBSCT) を伴う大量化学療法が行われるようになり、2000 年代に入ってから劇的な症状改善と長期寛解を示す治療報告が相次いでいる³⁻⁶⁾。本症候群による多発ニューロパチーの発症機序については VEGF による血液神経関門の破綻や神経障害因子過剰産生、微小血管障害が原因

2013 年 3 月 29 日受付, 2013 年 10 月 4 日受理

*¹ 埼玉医科大学リハビリテーション科/〒 350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町大字毛呂本郷 38

Department of Rehabilitation Medicine, Saitama Medical University

E-mail : hissy@saitama-med.ac.jp

として考えられている⁷⁾が、まだ不明な点が多い。病理学的には節性脱髄と軸索変性が混在している⁸⁾。auto-PBSCT 導入後に神経症状の明らかな改善が認められ、治療前に歩行不能の3例が1年後に歩行可能となっていたとの報告や⁴⁾車いすに頼っていた3例が治療後に歩行能力を再獲得したとの報告⁹⁾があり、多発ニューロパチーに対しても有効な治療であるといえる。しかしいずれの報告も神経内科、血液内科からの報告であり、リハビリテーション（以下、リハ）の内容の詳細は記載されておらず、筋力や歩行能力の長期的な経過についても明らかではない。重度の末梢神経障害のために日常生活動作が大きく制限されることが多いこの疾患において、リハの果たす役割は重要であり、今回我々は、auto-PBSCT を伴う大量化学療法によって治療された Crow-Fukase 症候群の1例における7年間の筋力、歩行能力の経過を追跡したので、そのリハの経過を電気生理学的所見も含めて報告する。

症 例

60歳（診断時）、男性。

現病歴：右大腿外側部にピリピリとした疼痛を自覚した。その3カ月後に右下肢の脱力と左右の手指にしびれが出現したため、神経症状発現の6カ月後に精査加療目的に当院神経内科に入院した。入院当初の神経伝導検査で複合筋活動電位振幅（以下 CMAP 振幅）の低下、感覚神経活動電位振幅（以下 SNAP 振幅）の低下、運動神経伝導速度（以下 MCV）の低下、感覚神経伝導速度（以下 SCV）の低下、針筋電図にて下腿三頭筋において安静時に線維自発電位（fibrillation potential：以下 fib）、陽性鋭波（positive sharp wave：以下 psw）を認めたことから脱髄と軸索障害が混在した多発ニューロパチーと診断された。更に腹部 computed tomography にて脾腫、血液検査で甲状腺ホルモン低下（free T3 1.68 pg/ml（正常範囲 2.15～4.24）、free T4 0.91 ng/dl（正常範囲 1.0～1.7））、免疫電気泳動検査で IgG- λ 型 M 蛋白血症、血清 VEGF が 2000 pg/ml 以上（正常 38.3 pg/ml 以下）という検査結果と皮膚の色素沈着と剛毛、下肢の浮腫といった臨床症状とを総合し、Crow-Fukase 症候群と診断された。ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール[®]）500 mg/day、6日間）が施行されたが、浮腫の改善は

認めたものの、ステロイドパルス治療後も下肢遠位筋では徒手筋力テスト（manual muscle test：以下 MMT）0 と筋力の更なる低下を認めたため、当院血液内科に転科し、入院から4カ月目に auto-PBSCT を伴う大量化学療法が施行された。

以下、本症例におけるリハ経過を①神経内科入院からリハ科転科まで、②リハ科転科から退院まで、③リハ科退院後、の3期に分けて述べる。

経過① 神経内科入院からリハ科転科まで（図）

リハ科初診時（神経内科入院5日目）は指先のしびれを認めるものの、上肢筋力は MMT 5 であった。下肢近位筋筋力 3+、前脛骨筋 4 であり、平地歩行は自立していた。リハ科初診翌日から理学療法（以下 PT）を開始。多発ニューロパチーによる筋力低下であったため、筋力強化練習は低負荷とし、筋疲労をみながら頻度を調整し、過用に注意した。歩行練習としては、下肢遠位筋 MMT 0 の時期ではプラスチック短下肢装具を用いて、平行棒内歩行練習を施行した。血液内科転科後には作業療法（以下 OT）も追加した。上肢の筋力強化練習と関節可動域練習を施行し、廃用予防に努めた。移植治療中には大量化学療法の副作用と考えられる嘔気のためにリハを休止する日もあったが、無菌室入室中でも可能な範囲の介入は継続し、廃用予防に努めた。auto-PBSCT 治療後も下肢遠位筋優位の筋力低下が残存し、自立歩行が困難であったため、治療後2カ月（入院後6カ月）の時点でリハ科に転科した。

経過② リハ科転科から退院まで（図）

リハ科転科時所見：筋力は左右差なく MMT で両上肢 5、腸腰筋 3-、大腿四頭筋 5-、ハムストリングス 3+、中殿筋 2+、前脛骨筋 0、下腿三頭筋 0 と両下肢遠位筋優位の筋力低下を認めた。握力は右 27 kg 左 24 kg と軽度低下。表在感覚は両鼠径部から足趾にかけて中等度鈍麻、深部感覚は位置覚が両足関節、足趾で脱失、振動覚は足関節で重度鈍麻（右 0 秒、左 2 秒）であった。また指先と両膝関節から足趾にかけてしびれを認めた。立ち上がり、立位保持は上肢の支持がない状況では困難であった。平行棒内歩行では遊脚相において左右のつま先のひきずり、立脚相はつま先からの接地、支持性の低下を認め、中等度の介助を要した。日常生活動作（ADL）は立位を介するものに介助が必要であり、Functional Independence Measure の運動項目（運動 FIM）57/91 であった。

リハ科転科後、PT では改善傾向にあった下肢近位

入院時	Auto-PBSCT後2カ月		Auto-PBSCT後3カ月						
	神経内科	血液内科	リハ科		外来通院				
治療内容	ステロイドパルス		Auto-PBSCT						
	PT		PT		自主トレーニング				
リハ			OT						
			短下肢装具使用						
歩行	歩行不能(車椅子)		装具・ロフトランド杖		杖		独歩		
MMT(右/左)	入院時	移植前	Auto-PBSCT後 2カ月	3カ月	6カ月	1年後	2年後	4年半後	5年半後
腸腰筋	3+/3+	2+/2+	3-/3-	4+/4+	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
大腿四頭筋	3+/3+	4/3-	5-/5-	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
前脛骨筋	4/4	0/0	0/0	0/0	3/2	4/3-	4/3+	4+/4-	4+/4
下腿三頭筋			0/0	1/0	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
運動FIM	71	61	57	80	85	91	91	91	91

図 本症例における入院時からの治療内容と筋力および歩行能力の経過

筋を中心とした筋力強化練習を負荷量、頻度の調整を行い、筋疲労をみながら施行した。また短下肢装具と歩行補助具を用いた歩行練習を継続した。OTでは上肢筋力強化練習、立位作業を通してのバランス練習と家庭内での歩行を想定した装具なしでの伝い歩き練習、ADL練習として更衣練習と入浴練習を施行した。筋力強化練習はPTと同様に低負荷、頻度の調整を行い施行した。Crow-Fukase症候群は再発性の疾患であるため、日々の診察では浮腫の有無や神経学的所見の変化を注意深く観察することとし、定期的な血液検査で貧血の進行の有無を評価し、免疫電気泳動検査でM蛋白の再出現の有無を確認した。また血液内科と神経内科にも定期的に受診し、疾患の管理を徹底した。筋力はauto-PBSCT治療後に腸腰筋で著明な改善を示し、当科を退院する時点では(auto-PBSCT治療後3カ月)4+となった。リハ科入院中の神経伝導速度検査(表)では診断からauto-PBSCT治療までに約4カ月を要したことから左右の脛骨神経、腓骨神経ともに導出不能となった。腓腹神経もSNAP振幅の低下、SCVの低下を認めた。針筋電図では内側広筋で軽度、前脛骨筋で著明な減少干渉波を認め、下腿三頭筋では運動単位電位の発火、動員を認めなかった。安静時は下腿三頭筋に加え、前脛骨筋にもfib, pswを認めた。針筋電図所見とこれまでの筋力回復の経過から、軸索障害の影響が強いと考えられた下肢遠位筋は

筋力改善には長期間を要することが予想された。そのため歩行能力低下に対しては、長期的に装具が必要であると考え、プラスチック短下肢装具を処方した。処方の内容としては、踵接地時に感覚の入力を多くするため踵部が大きくくりぬいてあり、立脚中期に重心が前方移動したとき下腿前面を支えることが可能な湯の尻式装具とした¹⁰⁾。下肢遠位筋筋力はMMT1と筋力低下は残存したものの、装具とロフトランド杖を使用しての歩行が自立し、当科入院1カ月後(auto-PBSCT治療後3カ月後)に自宅に退院した。

経過③ リハ科退院後

退院後は週2回の外来リハを継続し、自宅での自主トレーニング法としてハーフスクワットや殿筋群の筋力強化・歩行練習を指導した。また必ず筋疲労を感じる前に休憩するように指導した。原疾患の管理のため、血液内科、神経内科の定期受診を継続した。外来リハでは足関節可動域の維持と、前脛骨筋と下腿三頭筋の自動介助での筋力強化練習を継続した。その後、前脛骨筋、下腿三頭筋の筋力は徐々に改善傾向を認めた。特に前脛骨筋はauto-PBSCT後5年半が経過した時点でMMT4にまで改善した。下腿三頭筋は徒手抵抗による評価では筋力の改善を認め、両足ではつま先立ち可能となったものの、片足立ちでのつま先立ちを要する評価においてはauto-PBSCT6年半が経過してもMMT2にとどまった。歩行耐久性は向上し、auto-

表 本症例における神経伝導速度検査の経過

	神経内科 入院当初	リハ科入院中 (auto-PBSCT 2.5 カ月後)	Auto-PBSCT 10 カ月後	Auto-PBSCT 4 年半後	Auto-PBSCT 5 年半後
脛骨神経 (R/L)					
Distal latency (ms)	5.5/4.8	NR/NR	NR/NR	7.9/11.55	5.15/7.0
CMAP amplitude (mV)					
ankle	1.67/1.16	NR/NR	NR/NR	0.12/0.39	0.103/0.01
popliteal	0.18/0.19			0.092/- *	0.02/0.01
MCV (m/s)	27.6/28.8	NR/NR	NR/NR	23.9/- *	26.5/24.0
腓骨神経 TA (R/L)					
Distal latency (ms)	NT/NT	NT/NT	NT/NT	5.2/4.65	4.2/3.3
CMAP amplitude (mV)					
head of fibla	NT/NT	NT/NT	NT/NT	2.05/1.27	2.6/1.99
popliteal	NT/NT	NT/NT	NT/NT	1.1/0.95	0.97/1.5
MCV (m/s)	NT/NT	NT/NT	NT/NT	41.0/50.0	47.1/67.6
腓骨神経 EDB (R/L)					
Distal latency (ms)	3.95/NT	NR/NR	NR/NR	NR/NR	NR/NR
CMAP amplitude (mV)					
ankle	0.71/NT	NR/NR	NR/NR	NR/NR	NR/NR
head of fibla	0.85/NT				
popliteal	0.48/NT				
MCV (m/s)	26.7/NT	NR/NR	NR/NR	NR/NR	NR/NR
腓腹神経 (R/L)					
SNAP amplitude (μV)	3.5/2.3	NR/NR	NR/NR	1.8/1.98	2.16/3.1
SCV (m/s)	46.1/40.9	NR/NR	NR/NR	33/33.6	44.9/42.2

機器：日本光電社製 Neuropack MEB-2200, 対象神経：脛骨神経（刺激：膝窩，内果，記録：母指外転筋），腓骨神経 EDB（刺激：膝窩外側，腓骨頭，足関節背側，記録：短趾伸筋），腓骨神経 TA（刺激：膝窩外側，腓骨頭，記録：前脛骨筋），腓腹神経（刺激：下腿下 1/3，後方中央，記録：外果側方），刺激強度：最大上刺激。NR：no response, NT：not tested. *Auto-PBSCT 4 年半後の左脛骨神経の検査では近位刺激（膝窩）時に波形が得られなかったため伝導速度は測定できなかった。

PBSCT 6 カ月後に屋外歩行も可能となった。前脛骨筋筋力の改善にともない、遊脚期でのつま先の引きずりは消失し、踵接地が可能となったため、auto-PBSCT 後 1 年で短下肢装具をはずしての屋外歩行が自立した。しかし下腿三頭筋筋力は不十分であったため、立脚期後半の重心のスムーズな前方移動は困難で歩幅は短縮したままであり、また蹴り出しの不十分さは auto-PBSCT 後 6 年半経過した時点でも残存していた。電気生理学的所見（表）については auto-PBSCT 後 4 年半経過した時点の検査では、CMAP 振幅、SNAP 振幅の改善、MCV、SCV の改善を認めたが、脛骨神経刺激で得られた CMAP では持続の延長、波形の多相化を認め、時間的分散の増大がみられた。腓骨神経においては短趾伸筋を用いた導出では無反応が続いていたため、前脛骨筋を用いたところ、CMAP 振幅が得られた。針筋電図では前脛骨筋と下腿三頭筋の最大随意収縮時の干渉の軽度改善を認めた。auto-PBSCT 後 5 年半経過した時点の針筋電図では前脛骨筋、下腿三頭筋の最大収縮時の干渉の更なる改善を認め、弱収縮では高振幅かつ持続の長い運動単位電位を

認めた。しかし依然として、下腿三頭筋、前脛骨筋での fib、psw は残存していた。

考 察

今回、我々は新規治療の auto-PBSCT を伴う大量化学療法を施行され、診断から 7 年間、治療開始から 6 年半と長期間にわたってリハの経過を追うことのできた Crow-Fukase 症候群の 1 症例を経験した。その経過から、本症候群ではたとえ麻痺が重度であっても、長期的な経過で筋力は徐々に改善し、治療前には歩行不能であっても、リハによって歩行能力を再獲得することが可能であることが示された。

本症例の経過から下肢近位筋に関しては、auto-PBSCT 後 3 カ月で MMT 4、6 カ月後 MMT 5 に回復しており、比較的速やかに改善した。一方下肢遠位筋では auto-PBSCT 後 3 カ月でも MMT 0-1 であり、その後も数年にわたって改善傾向ではあるものの、その回復は緩徐であった。電気生理学的所見の経過と合わせて考えると、下肢の近位部においては脱髄が主体であり、auto-PBSCT 治療後に再髄鞘化が起こり、速や

かに筋力の改善につながったと考えられる。一方軸索障害の影響が強い下肢遠位筋においては、改善に長期間を要したと考えられた。小池ら⁸⁾は病理学的に高頻度の節性脱髄が坐骨神経の近位部に認め、遠位部になるにしたがい、軸索変性の頻度が高くなったと報告した。またNasuら¹¹⁾はCIPDと比較し、下肢の神経において軸索脱髄が顕著であったと報告しており、本症例と合致していた。本症例の経過からauto-PBSCTを伴う大量化学療法によって多発ニューロパチーにおける脱髄部分は再髄鞘化が起こり、更に長期寛解を維持することで軸索再生が長期間にわたって起こることを可能にしていると推察される。Gigliaら⁵⁾はauto-PBSCTを伴う大量化学療法を施行したPOEMS症候群の1症例が7年間、寛解を維持したと報告した。D'Souzaら⁶⁾は1施設でのauto-PBSCTを伴う大量化学療法を施行したPOEMS症候群14例を調査した結果、progression-free survivalが1年で98%、5年で75%であり、5年生存率は94%であったと報告した。これらの報告からはauto-PBSCTを伴う大量化学療法はCrow-Fukase症候群に対し長期的に寛解を維持できる可能性がある治療法であると考えられる。本症例においても6年半の間、寛解状態が維持され、その間、軸索再生の程度に応じた負荷量を考慮した長期的なリハを継続し、下肢遠位筋の筋力の改善を認めた。auto-PBSCTを伴う大量化学療法を施行した本症候群に対するリハにおいてauto-PBSCT導入前からの廃用の予防とauto-PBSCT治療後の神経の回復の程度に応じた負荷量を調整した筋力強化練習、更には筋力回復の乏しさ、神経伝導検査、針筋電図所見から軸索障害の影響が強いと予想された下肢遠位筋においては機能的予後予測に基づく早期の装具処方と長期にわたる運動療法の継続が重要であると考えられた。

文 献

- 1) 納 光弘, 有村公良, 上原明子, 橋口照人, 吉良潤一, 坂田清美, 玉腰暁子, 稲葉 裕: Crow-Fukase症候群の全

- 国疫学調査 2004. 厚生労働省・免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 16 年度報告書 2005; 141-144
- 2) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, Tsubaki T, Igata A, Ozaki Y: The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984; 34: 712-720
- 3) Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, Tefferi A, Litzow MR, Roy V, Hogan WJ, Kyle RA, Gertz MA: Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004; 104: 3400-3407
- 4) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Suzuki Y, Kikkawa Y, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, Nakaseko C: Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008; 71: 1691-1695
- 5) 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: 980-982
- 6) D'Souza A, Lacy M, Gertz M, Kumar S, Buadi F, Hayman S, Dingli D, Zeldenrust S, Kyle R, Ansell S, Inwards D, Johnston P, Micallef I, Porrata L, Litzow M, Gastineau D, Hogan W, Dispenzieri A: Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood* 2012; 120: 56-62
- 7) 有村公良: Crow-Fukase症候群の病態・病因とVEGF末梢神経 2000; 11: 21-27
- 8) 小池春樹, 祖父江元: Crow-Fukase症候群の病理学的側面. 末梢神経 2000; 11: 13-19
- 9) Thoenissen GB, Thoenissen NH, Fritz F, Hilbig A, Kerkhoff A, Liersch R, Kurg U, Koschmieder S, Müller-Tidow C, Mesters R, Kropff M, Berdel WE: POEMS syndrome treated with melphalan high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation: a single-institution experience. *Ann Hematol* 2012; 91: 1419-1425
- 10) 浅山 滉, 村上正明, 森本敬三, 山永裕明, 山本正昭, 高橋修一郎: 新しいデザインによる靴挿入式短下肢装具. 総合リハビリテーション 1980; 8: 551-557
- 11) Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, Ohmori S, Mitsuma S, Koga S, Kuwabara S: Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 476-479