

症 例 PTCA後に再狭窄を繰り返したPOEMS症候群の一例

A Case of POEMS Syndrome Associated with Recurrent Re-stenosis Following Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

富士盛 文 夫* 渡 辺 佐和子* 佐 藤 暢 夫*
岡 田 義 信* 原 山 尋 実*²

Fumio FUJIMORI*, Sawako WATANABE*, Nobuo SATO*,
Yoshinobu OKADA* and Hiromi HARAYAMA*²

要 旨

症例は64歳男性。1997年にAMIを発症し、左前下行枝 # 6 に経皮経管的冠動脈形成術 (PTCA) を施行した。その入院中に下腿の末梢神経障害を発症し、POEMS症候群と診断された。同年9月にPTCA後の再狭窄を認め、再度PTCAを施行している。2002年11月に腹水、下腿浮腫が生じ、精査の結果POEMS症候群の再発と考えられ、MP療法にて軽快した。その後、狭心症が再発し、上述のPTCA施行部位に再々狭窄が認められ、冠動脈バイパス術を行い、狭心症は消失している。

虚血性心疾患の発症とPTCA後の再狭窄にPOEMS症候群が関与している可能性が考えられた。

はじめに

POEMS症候群 (Crow-Fukase症候群, 高月病) は四肢遠位部優位の対称性感覚運動性ポリニューロパチー・肝脾腫などの臓器肥大・耐糖能異常や甲状腺機能低下などの内分泌異常・M蛋白・皮膚変化を5主徴とする稀な疾患である。他に胸水や腹水、凝固異常などの種々の合併症を生じる。近年、vascular endothelial growth factor (VEGF) の増加が原因であると考えられるようになった¹⁾。また、標準的治療として確立されたものはない。今回、われわれは稀な合併症である急性心筋梗塞を有し、難治性の腹水にメルファランとプレドニゾロンを併用したMP療法が著効したPOEMS症候群の一例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：64歳 男性
主 訴：腹部膨満感, 下腿浮腫
家族歴：特記すべきことなし。
既往歴：33歳高血圧 (発症時170/100mmHg, カルシウム拮抗薬内服にて130/80mmHg前後にコントロールされていた。), 57歳2型糖尿病 (発症時HbA_{1c} 10.7%, 血糖降下剤の内服にてHbA_{1c} 5%前後にコントロールされていた。)
58歳 急性前壁中隔心筋梗塞
冠動脈危険因子：高血圧および糖尿病
60歳 大腸癌にて内視鏡的切除術
現病歴：1997年7月 急性前壁中隔心筋梗塞のため入院し、左前下行枝 # 6 99%に対して経皮経管的冠動脈形成術 (PTCA) を施行した。3.5mm Wiktorステント (Medtronic社製) を留置し、ほとんど0%に拡張した (図1)。その入院中に両足趾・下腿のしびれ、脱力が出現した。血清IgAの高値・髄液蛋白の増加・神経伝導速度の低下等を認めたため、当院神経内科にてPOEMS症候群と診断された。凝固系・血小板数

*新潟県立がんセンター新潟病院 内科

*²同神経内科

Key Words : POEMS症候群, MP療法, 腹水, 急性心筋梗塞, PTCA, 再狭窄

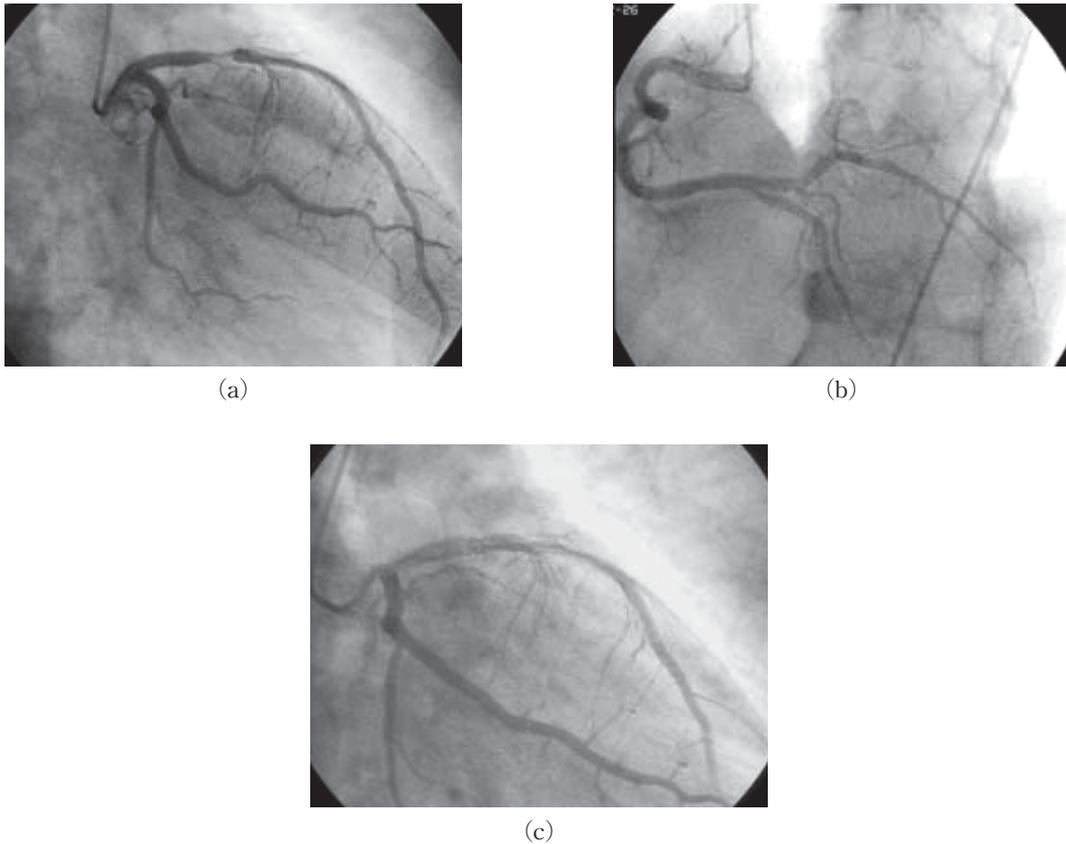


図1 1997年2月26日 急性心筋梗塞時の冠動脈造影
 (a) 左前下行枝# 6に99%の狭窄を認める。
 (b) 右冠動脈は狭窄を認めず。
 (c) PTCA後(3.5mm Wiktorステント留置), # 6は0%となった。

は正常範囲内であった。血清VEGFやIL-6測定は未施行であった。MP療法(メルファラン6mg/日・プレドニゾロン30mg/日共に7日間, 28日毎)を3コース施行され, これらの症状は改善した。外来にてプレドニゾロン5mg/日を投与され, 経過良好であった。その後, 1997年9月30日に狭心症のため冠動脈造影を施行したところ, # 6ステント留置部に99%の再狭窄を認め, 3.5mmGFXステント(Medtronic社製)を留置した。2002年11月に腹水・下腿浮腫が出現し, 徐々に増悪した。フロセミド60mg/日内服にても, 改善しなかったため, 精査加療目的に12月16日当科に入院した。

入院時現症: 身長161cm, 体重72kg(平常時63kg), 体温36.7°C, 血圧110/65mmHg, 脈拍66/分, 整。心肺に異常所見なし。腹部は膨隆し, 緊満。高度の腹水と脾腫を有した。両下腿に著明な浮腫, 全身に暗赤色の色素沈着, および体毛の増加を認めた。深部腱反射は全体に低下し, 両側下腿筋力の低下を認めた(徒手筋力テスト4)。甲状腺腫や女性化乳房はなし。

入院時検査成績(表1, 2): 血液検査ではHb 10.0g/dlと軽度の貧血, 血小板数 $11.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低下していた。生化学検査では, BUN 44mg/dl・Cr 2.2mg/dlと

腎機能低下を認めた。また, ChE 57IU/L, T-Cho 88mg/dlと肝機能低下も認めた。凝固系ではPT時間の延長を認めた。検尿には異常を認めず。内分泌学的検査では甲状腺機能低下を認めた。

免疫学的検査では血清IgAの軽度上昇を, 免疫固定電気泳動では, 血清中にIgA- λ 型のMバンドを, 尿中に κ 型light-chainを認めた。血清IL-6および血清VEGFは著明に上昇していた。骨髓検査では形質細胞の増加なく, 正常骨髓像であった。腹水は漏出性で, 細胞診にも異常を認めなかった。

画像所見: 全身骨X-pにて, 第4腰椎椎体内に直径約7mmの骨硬化像を認めた(図2)。腹部CTでは, 著明な腹水と脾腫を認めた(図3)。腰椎MRIでは, L4椎体内に13mm大の骨硬化像を認めた。以上より, L4に形質細胞腫の存在が疑われ, POEMS症候群が増悪したと考えられた。

入院後経過(図4): L4の形質細胞腫に対する手術は, 全身状態不良であることから, 不可能と判断された。第10病日よりL4の骨硬化像に対して放射線照射計30Gyを開始した。しかし, 入院当日からフロセミド40mgを静脈内投与していたにもかかわらず, 徐々に尿量は減少し, 浮腫・腹水は増悪した。経口摂取も不可能となり, さらに腎不全も悪化したた

表1 入院時検査所見1

【末梢血】							
RBC	343 × 10 ⁴ /μl	γ-GTP	34	IU/L	APTT	32.6	秒
Hb	10.0 g/dl	ChE	57	IU/L	Fbg	331.3	mg/dl
Ht	30.2 %	T-Cho	88	mg/dl	D-dimer	3.7	μg/ml
WBC	5,300 /μl	T-Bil	0.5	g/dl	【血清学的検査】		
Plt	11.3 × 10 ⁴ /μl	D-Bil	0.1	g/dl	BUN	44	mg/dl
【生化学】		Cr	2.2	mg/dl	CRP	1.6	mg/dl
T.P	6.6 g/dl	Na	138	mEq/l	HBs-antigen	(-)	
Alb	56.8 %	K	5.6	mEq/l	HCV-antibody	(-)	
α	13.9 %	Cl	104	mEq/l	Wassermannreaction	(-)	
α 2	8.1 %	Ca	7.8	mg/dl	【検尿】		
β	7.3 %	P	4.1	mg/dl	糖	(-)	
γ	23.9 %	HbA 1 c	5.1	%	蛋白	(-)	
GOT	14 IU/L				沈査	異常なし	
GPT	14 IU/L	【凝固能】					
LDH	318 IU/L	PT時間	16.9	秒	【内分泌学的検査】		
ALP	339 IU/L	PTINR	1.31		f-T 3	<1.00	pg/ml
					f-T 4	0.73	mg/ml
					TSH	27.10	IU/ml

表2 入院時検査所見2

【免疫学的検査】	
IgG1379mg/dl,IgA446mg/dl,IgM174mg/dl	
免疫固定電気泳動	
血清：IgA-λ型のMバンドを認める	
尿：κ型lightchainをラダー状に数本認める	
血清IL-6 3280pg/ml	
血清VEGF791pg/ml	
【骨髄】	
有核細胞数61000,巨核球数31,M/E2.48,形質細胞1.6%	
【腹水】	
黄色透明,比重1.027,蛋白2.8g/dl,細胞診：class II,悪性細胞なし	

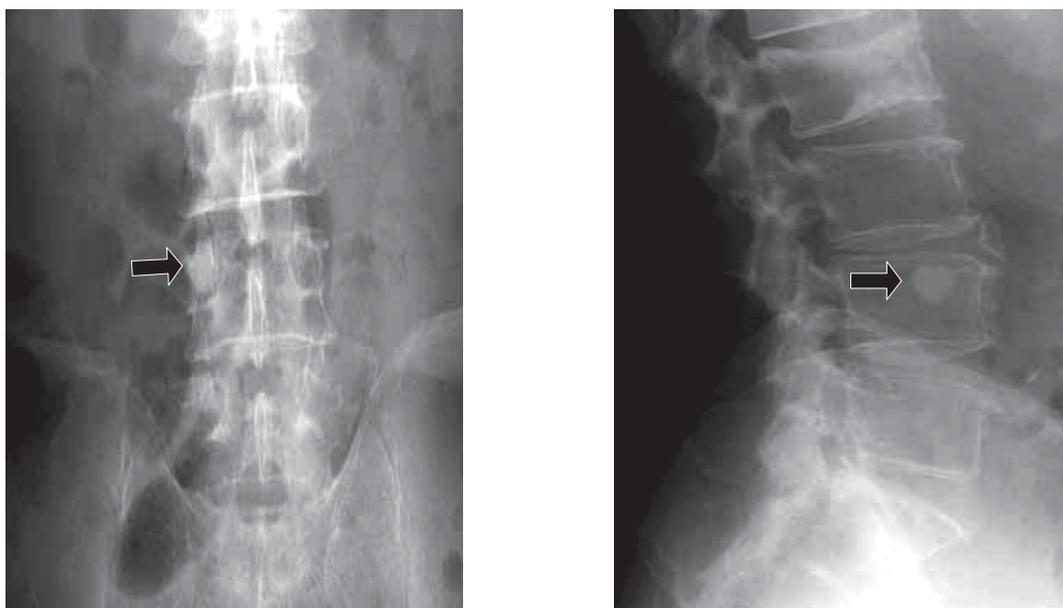


図2 入院時腰椎X-p：L4に骨硬化像を認める。

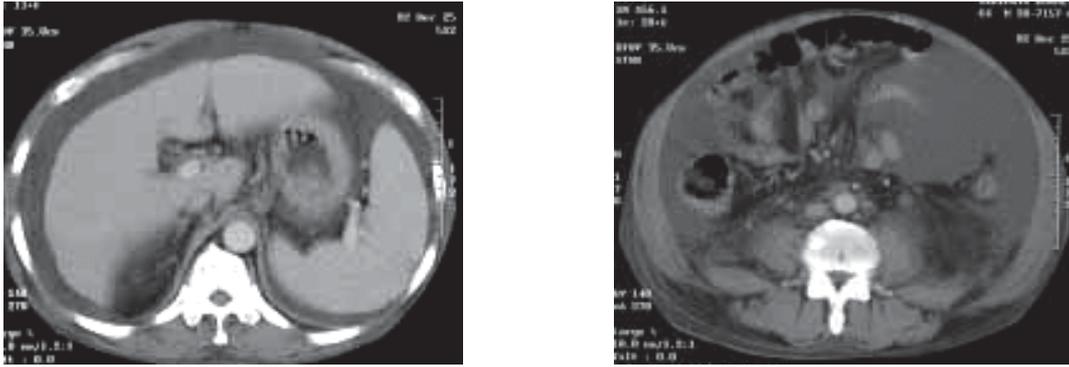


図 3 入院時腹部CT：脾腫と高度の腹水を認める

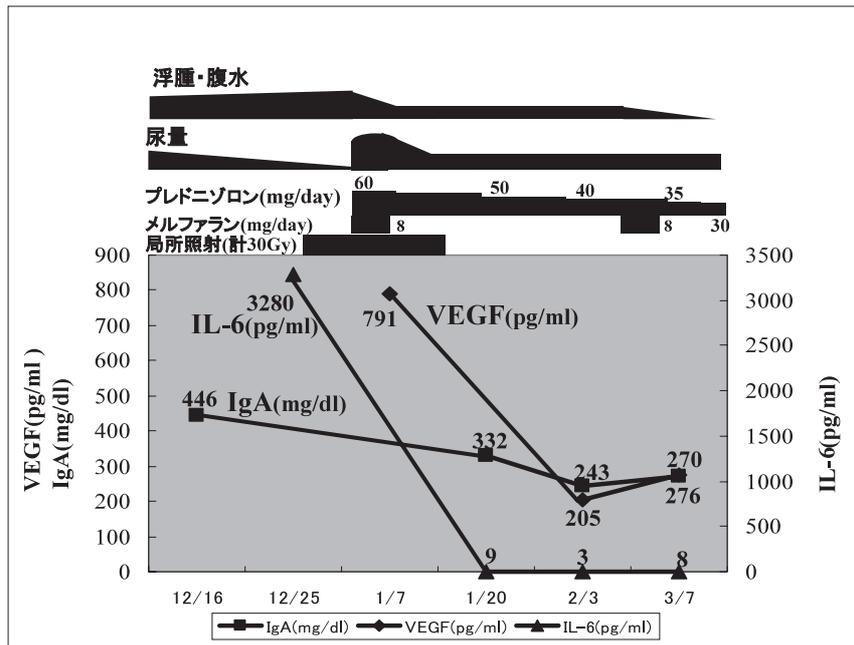


図 4 入院後経過

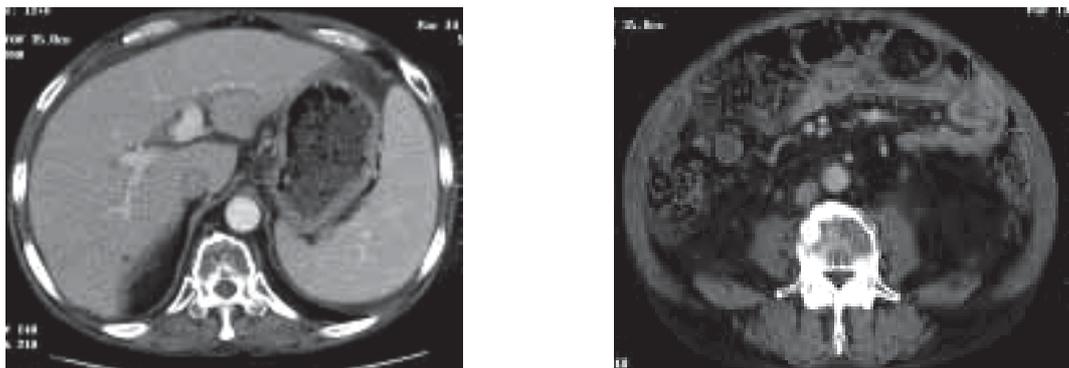


図 5 治療後腹部CT：腹水は著明に改善、脾腫は不変であった。

め、第18病日よりMP療法を開始した。開始当日より利尿がつき、腎機能も次第に正常化した。MP療法1コース終了後もプレドニゾロン内服を継続、漸減した。第46病日よりMP療法2コース目を開始し、浮腫・腹水は消失した(図5)。体重は63kgに減少し

た。経過良好にて2003年3月26日退院した。経過中、症状の改善とともに甲状腺機能、血清IL-6(3280→8 pg/ml)、血清VEGF(791→276pg/ml)は正常化した。

2003年4月より労作性狭心症が再発し、冠動脈造

影にて以前と同様の左前下行枝#6の閉塞を認めた。PTCAの再狭窄を繰り返すため、2003年8月4日、左前下行枝にバイパス術を施行した。以後、狭心症は消失している。

考 察

本症例は、四肢遠位部優位の対称性感覚運動性ポリニューロパチー、脾腫とリンパ節腫大、甲状腺機能低下、M蛋白、皮膚変化の5主徴をすべて有した完全型のPOEMS症候群であった。さらに難治性の高度の浮腫、腹水と虚血性心疾患を有していた。

近年、POEMS症候群の病因として、形質細胞腫が産生する血清VEGFの関与が強く示唆されるようになった¹⁾。VEGFは血管新生作用と血管透過性亢進作用等を有し、その血管透過性はヒスタミンの50000倍と極めて強力である。その血管透過性により、神経内浮腫による神経内鞘内圧の上昇をきたして多発神経炎を生じる。更に胸水や腹水、浮腫および臓器腫大も生じる。また、血管内皮細胞あるいは単球系に作用して組織因子を発現させ、凝固亢進状態を招くことも示されている²⁾。また、IL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインの増加も認められており、病因の一端を担うと考えられている³⁾。

本症例では急性心筋梗塞とPOEMS症候群が同時期に発症した。POEMS症候群の急性心筋梗塞合併は、4例の症例報告がある^{4)~7)}。Dispenzieriら⁸⁾は99症例のPOEMS症候群中18例に動静脈血栓を合併し、うち半数近くが動脈血栓(急性心筋梗塞含む)であったと報告している。その成因についてLespritら⁹⁾は、POEMS症候群において急性動脈閉塞をきたした4症例においてIL-1 β ・IL-6・TNF- α が著明に高値であったことを示した。それらがコラーゲナーゼの活性を高めて血管壁を荒廃させ動脈硬化を促し、凝固系を亢進させて血栓形成をもたらすと述べている。また、VEGFによる凝固亢進も影響していると考えられる。

本症例では冠動脈危険因子として高血圧および糖尿病を有していたが、急性心筋梗塞発症時は降圧剤投与により血圧は安定し、糖尿病もインスリン自己注射によりHbA_{1c}5%前後と安定していた。それにも関わらずPTCA後の再狭窄を2回も繰り返していることを考慮すると、POEMS症候群が急性心筋梗塞の発症ならびにPTCA後の再狭窄に影響を及ぼした可能性は十分にあると考えられた。

POEMS症候群の治療は、孤立性の形質細胞腫には局所切除や局所放射線治療を、それらが無効であればMP療法、血漿交換療法、大量化学療法などが報告されている。本症例は当初、形質細胞腫切除を試みようとしたが、全身状態不良につき施行できなかった。そのため、第4腰椎の骨硬化像に対して局

所照射を行ったが無効であったため、MP療法を施行した。MP療法は多発性骨髄腫に対する標準的治療の一つであるが、形質細胞腫を有するPOEMS症候群においても有効であると報告されている¹⁰⁾。今回、MP療法が大量の利尿剤に不応性の全身浮腫を劇的に改善し、血清VEGFやIL-6も正常化させた。極めて速効性であったことより、メルファランよりプレドニゾロンが有効であったと考えられた。また、MP療法後に狭心症の再発が認められたが、PTCAによる再狭窄のリスクを考え、冠動脈バイパス術を施行するに至った。現在狭心症は消失している。本邦において急性心筋梗塞および狭心症を合併し、PTCAと冠動脈バイパス術を施行したPOEMS症候群は、本症例が第一例目と思われる。今後、同様の症例に対して、参考になりうると思われる。

参考文献

- 1) Watanabe O, et al: Greatly raised vascular endothelial growth factor(VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 347:702,1996
- 2) 橋口照人ほか: Crow-Fukase (POEMS) 症候群 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ No.32 免疫症候群: 595-598,2000
- 3) Gherardi RK, et al: Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 87:1458-1465,1996
- 4) Case Records of the Massachusetts General Hospital(Case10-1987). *N Engl J Med*. 316:606-618,1987
- 5) Huth M, et al: Aortic valvular fibroma as a source of systemic emboli in POEMS syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 4:401-404,1991
- 6) Manning WJ, et al: POEMS syndrome with myocardial infarction: Observations concerning pathogenesis and review of the literature. *Semin Arth Rheum* 22:151-161,1992
- 7) Virmani R, et al: Thrombocytosis, Coronary thrombosis and acute myocardial infarction. *Am J Med* 67:498-506,1979
- 8) Dispenzieri A, et al: POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 101:2496-2506,2003
- 9) Lesprit P, et al: Acute arterial Obliteration: A new feature of the POEMS syndrome? *Medicine* 75:226-232,1996
- 10) Kuwabara S, et al: Long term melphalan- prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:385-387,1997