

## Data collection and analysis

### Selection of studies

Two authors (SK and AD) independently reviewed titles and abstracts from literature searches to identify potentially relevant trials for full review. A considerable proportion of the literature was in Japanese journals. CN and SM assessed Japanese articles. From the full text, we planned to select trials that met the selection criteria for inclusion and grade their methodological quality. Disagreement did not occur but we would have resolved it by consensus with third party adjudication (AK).

### Assessment of risk of bias of included studies

The 'Risk of bias' assessment for included studies was to take into account allocation concealment, security of randomization, incomplete outcome data (intention-to-treat analysis), selective reporting, patient blinding, observer blinding, and other sources of bias (Higgins 2011). We also planned to assess whether the studies had explicit inclusion and exclusion criteria, and how studies dealt with baseline differences between the experimental groups. We planned to use assessments of 'High risk of bias', 'Low risk of bias' or 'Uncertain risk of bias'. We planned to resolve disagreement by consensus, with third party adjudication if necessary.

### Statistical analysis

We would have calculated risk ratios (RRs) from dichotomized proportional data for each study with the Cochrane Review Manager (RevMan) software. We would have calculated the pooled RR estimate to assess the overall efficacy of the studies. Where studies used survival data analysis, such as Cox regression producing results in the form of hazard ratios, we would have combined them using the RevMan generic inverse variance (GIV) facility. We would have calculated mean differences (MD) from the mean changes in disability scores for each study. We would have derived standard deviations (SDs) for each study by calculation or extraction from the available data. If necessary, we would have contacted authors for the original data.

For all analyses, we would have determined 95% confidence intervals (CIs). We would have performed a sensitivity analysis on the basis of methodological quality of the studies. We would have carried out separate sensitivity analyses according to the presence or absence of individual internal validity items, and for each level of allocation concealment of treatment. In the *Discussion*, we use information from observational studies and other sources to describe side effects and costs likely to be associated with the immunosuppressive regimens considered in the review.

## RESULTS

## Description of studies

### Results of the search

The number of papers found by the new, current strategies were Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register 1, MEDLINE 736, EMBASE 770, and CENTRAL 0.

We found no RCTs, quasi-RCTs, historically controlled trials, or trials with concurrent controls that met the selection criteria. We have summarized, in the *Discussion*, case series containing at least five participants in which sufficient clinical features were available; reasonable descriptions of interventions were given; and enough information was available to assess one or more of our pre-defined clinical outcomes.

### Risk of bias in included studies

Not applicable.

### Effects of interventions

We found no RCTs of any treatment in POEMS syndrome, nor did we find any prospective cohort series or case control studies. A number of series met our criteria for discussion, which we have summarized below.

## DISCUSSION

The literature on treatment for POEMS syndrome is characterized by a large number of case reports and small retrospective case series. Additional complexity is created by the fact that we do not yet have an accurate picture of the natural history of the disorder. However, a retrospective series involving 102 Japanese patients in the 1980s, most of whom were treated with only corticosteroids, showed that of 58 patients with available follow-up data, 38 died with a mean survival period of 33 months (Nakanishi 1984). These data suggest that mortality is high without appropriate treatment. Even though peripheral neuropathy can lead to substantial disability and the disorder is potentially fatal due to multi-system failure (Kuwabara 1997; Scarlato 2005), no RCTs or quasi-RCTs for POEMS syndrome have been published. In the absence of evidence from RCTs on treatment for POEMS syndrome, the choice of treatment must be guided by experience in observational studies.

### Summary of nonrandomised studies including more than five participants

We have summarized the data from retrospective series including five or more patients in *Table 1*. The search strategy identified

10 such studies as outlined below (Kuwabara 1997; Jaccard 2002; Dispenzieri 2003; Dispenzieri 2004; Kuwabara 2006; Dispenzieri 2008; Kuwabara 2008a; Kuwabara 2008b; Jimenez-Zepeda 2011; Li 2011a). Two retrospective studies compared the effects of corticosteroid and melphalan chemotherapy (Kuwabara 1997) or melphalan and auto-PBSCT (Kuwabara 2006). One study assessed the value of radiation therapy (Dispenzieri 2003). Other studies included patients treated with high-dose chemotherapy with auto-PBSCT (Jaccard 2002; Dispenzieri 2004; Dispenzieri 2008; Kuwabara 2008a; Jimenez-Zepeda 2011) or corticosteroids (Li 2011a). The final study assessed the effects of thalidomide (Kuwabara 2008b).

### **Melphalan, corticosteroids, and radiation**

In a retrospective study of 12 Japanese patients with POEMS syndrome, six were treated with long-term melphalan chemotherapy between 1990 and 1995, and the remaining six, who had been treated with corticosteroid alone in the 1980s, served as historical controls. The prognosis in the corticosteroid group was markedly poor; five of the six died from 9 to 61 months (mean 28 months) after the start of treatment. Patients treated with melphalan had better outcomes; five of them survived the follow-up period (29 to 64 months), and one died 50 months after treatment. Any neurological improvement was slow and incomplete (Kuwabara 1997). The two-year survival rate for those patients receiving corticosteroid alone was 33% versus 100% for those receiving melphalan therapy.

In a retrospective study of 99 American patients with POEMS, 64 patients were treated with 70 courses of radiation, 48 with melphalan and prednisone, 15 with combination chemotherapy including cyclophosphamide, 41 with prednisone or dexamethasone alone, 30 with plasmapheresis, and nine with intravenous immunoglobulin (Dispenzieri 2003). In this series, patients with a solitary plasmacytoma received radiation therapy, and those with multiple or no detectable osteoclastic lesions had systemic treatment. Two-year survival for the patients who received radiation was approximately 90%, versus approximately 78% for those who received any form of systemic therapy.

### **Autologous peripheral blood stem cell transplantation (auto-PBSCT)**

Since about the year 2000, many case reports or case series have demonstrated dramatic effects of auto-PBSCT. In a study of five French participants with POEMS syndrome who received auto-PBSCT, all five patients showed marked improvement in neurological symptoms, and other manifestations of the syndrome, and clinical remission persisted during the follow-up periods of 12 to 58 months (Jaccard 2002). The two-year survival rate was 4/4 (100%).

Another study in the USA described efficacy of auto-PBSCT in 16 patients; 14 showed substantial neurological improvement or

stabilization, and other features of the syndrome improved substantially. At the time of the publication of the results of the study, there was one patient who had not yet returned for his post-transplant evaluation and there was one transplant-related death. Peri-transplant morbidity was significant, with five patients requiring intubation for respiratory compromise (Dispenzieri 2004). In a follow-up study, the same research group expanded their experience to 30 patients, and reported that a corticosteroid-responsive engraftment syndrome was common in POEMS patients undergoing auto-PBSCT (Dispenzieri 2008). Early recognition of this syndrome with early institution of high-dose corticosteroids significantly reduced the transplant-related morbidity (Jimenez-Zepeda 2011). As before, patients showed excellent clinical responses along with reductions of plasma VEGF levels. The estimated two-year overall survival was over 95%.

Another study in Japan compared effects of auto-PBSCT ( $n = 4$ ) and conventional melphalan chemotherapy ( $n = 8$ ) by monitoring serum VEGF levels. In four patients treated with auto-PBSCT, there was a dramatic improvement in neurological and other symptoms, with rapid normalization of serum VEGF levels. Clinical remission persisted during a follow-up period ranging from 12 to 18 months. Among eight patients treated with conventional chemotherapy, neurological symptoms gradually lessened over 12 to 24 months in four but did not significantly change in the remaining four. Moreover, two patients died seven and nine years after the initiation of melphalan therapy: one with a myelodysplastic syndrome secondary to melphalan administration and the other of massive intracerebral hemorrhage (Kuwabara 2006). Later, the same investigators showed, in nine patients, detailed changes in neurological scaling, nerve conduction study results, and serum VEGF levels, all of which showed significant improvement after auto-PBSCT (Kuwabara 2008a).

### **Thalidomide**

One study described the efficacy of thalidomide in nine Japanese patients. During follow-up periods of 8 to 23 months (mean, 15 months), all patients showed substantial clinical improvement ( $n = 6$ ) or stabilization of symptoms ( $n = 3$ ). Serum VEGF levels decreased in all and were normalized in five. Nerve conduction velocities in the median nerve increased in seven. There were no serious adverse effects, including no reports of a thalidomide neuropathy (Kuwabara 2008b).

### **Nonrandomised studies including less than five participants**

Treatments that may be considered in the future include lenalidomide, and anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab). Like thalidomide (Sinisalo 2004; Kim 2006; Kuwabara 2008b), lenalidomide (Dispenzieri 2007b) has anti-angiogenic, anti-inflammatory, and immunomodulating action. Lenalidomide and

thalidomide have been successfully used in treatment of POEMS syndrome, but so far there are only limited data. Compared with thalidomide, which can induce peripheral neuropathy as an adverse effect, lenalidomide has a much lower risk of peripheral neuropathy and should be considered in future studies. Five case reports have demonstrated successful treatment with bortezomib, a proteasome inhibitor (Tang 2009; Yuan 2009; Kaygusuz 2010; Sobas 2010; Ohguchi 2011). Bevacizumab has been tried with mixed results: among a total of five patients who were treated with bevacizumab, three patients had benefit, but two died (Badros 2005; Straume 2006; Kanai 2007; Ohwada 2009).

### **Disease types (solitary or diffuse disease) and rationale for treatment**

Overproduction of VEGF, presumably secreted by monoclonal plasma cells, is considered to play an important role in the pathogenesis of POEMS syndrome. Therefore, the target for treatment of POEMS syndrome should be proliferative plasma cells, or VEGF. So far, for patients with a solitary plasmacytoma (usually an osteosclerotic bone lesion), irradiation, or surgical resection has usually been proposed. If patients have widespread osteosclerotic lesions or no detectable bone lesion, systemic chemotherapy is recommended (Dispenzieri 2007a; Dispenzieri 2011). Melphalan has been most frequently used as a chemotherapeutic agent for the treatment of POEMS syndrome. A recent prospective study of treatment with melphalan in combination with dexamethasone reported high efficacy and low toxicity (Li 2011a). However, limitations of this drug include a high rate of relapse (Kuwabara 2006) and secondary myelodysplastic syndrome or acute leukemia (Dispenzieri 2007a). Recent case series and case reports have shown that high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell support is efficacious treatment for POEMS syndrome. This treatment leads to obvious improvement in peripheral neuropathy as well as other symptoms, and a significant decrease in serum VEGF levels. However, transplantation is not indicated for elderly patients (usually older than 65 years) and patients with significant organ involvement such as renal failure. If the published experience of auto-PBSCT is pooled, the mortality figure is estimated to be 3/112 (2.7%), and the number appears similar to the two per cent transplant-related mortality in patients with multiple myeloma. Long-term outcomes of patients treated with auto-PBSCT have not yet been elucidated and should be carefully monitored. So far, five case reports of patients with relapse three to seven years after auto-PBSCT have been published (Giglia

2007; Samaras 2007; Dispenzieri 2008; Imai 2009; Mahdi-Rogers 2009).

Despite the absence of evidence from RCTs, the review authors consider that the foundation of treatment for patients with a solitary osteosclerotic lesion and who do not have clonal plasma cells on iliac crest biopsy should be local irradiation. For patients under 65 years with diffuse disease, as demonstrated by multiple bone lesions or documented clonal plasma cells in iliac crest biopsy, high-dose melphalan with auto-PBSCT is appropriate. Lenalidomide or thalidomide, anti-VEGF monoclonal antibody, and conventional chemotherapy with melphalan or cyclophosphamide may also be treatment options but there are fewer data to support the use of these therapeutic options. Evidence-based data on which to base treatment decisions for POEMS syndrome are of importance, but because of the rarity of the disorder, phase II and III trials have not been done. A higher awareness of the syndrome may demonstrate that its prevalence is higher than previously thought, making prospective clinical trials feasible.

## **AUTHORS' CONCLUSIONS**

### **Implications for practice**

There are no RCTs of treatment for POEMS syndrome on which to base practice.

### **Implications for research**

Prospective treatment trials are needed to establish the relative values of treatments for POEMS syndrome. Radiation, alkylator based therapy, and novel agents may all play a role. For selected patients, high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation appears to be effective and potentially associated with a lower risk of myelodysplastic syndrome than conventional alkylator therapy; however, until the pathogenesis of the disease is fully understood and until prospective clinical trials are conducted, treatment decisions will be based on anecdotal experience.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We are grateful to Yasunori Sato for statistical advice.

The editorial base of the Cochrane Neuromuscular Disease Group is supported by the the MRC Centre for Neuromuscular Diseases.

## REFERENCES

### Additional references

#### Allam 2008

Allam JS, Kennedy CC, Aksamit TR, Dispenzieri A. Pulmonary manifestations in patients with POEMS syndrome: a retrospective review of 137 patients. *Chest* 2008;**133**(4):969–74.

#### Arimura 2007

Arimura K, Hashiguchi T. Crow-Fukase syndrome: clinical features, pathogenesis and treatment in Japan. In: Yamamura T, Kira J, Tabira T editor(s). *Current Topics in Neuroimmunology*. Bologna, Italy: Medimond, 2007: 241–5.

#### Badros 2005

Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005;**106**(3):1135.

#### Bardwick 1980

Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report of two cases and a review of the literature. *Medicine* 1980;**59**(4): 311–22.

#### Cui 2011

Cui RT, Huang XS, Shi Q, Tian CL, Liu JX, Pu CQ. POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes) syndrome in China. *Internal Medicine Journal* 2011;**41**(6):481–5.

#### D'Souza 2011

D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, Mauermann M, Lacy MQ, Gertz MA, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011;**118** (17):4663–5.

#### Dispenzieri 2003

Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;**101**(7):2496–506.

#### Dispenzieri 2004

Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon-Otero G, Tefferi A, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004;**104**(10):3400–7.

#### Dispenzieri 2005a

Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology American Society Hematology Education Program* 2005;**1**:360–7.

#### Dispenzieri 2005b

Dispenzieri A, Gertz MA. Treatment options for POEMS syndrome. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2005;**6**(6): 945–53.

#### Dispenzieri 2007a

Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Blood Reviews* 2007;**21** (6):285–99.

#### Dispenzieri 2007b

Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 2007; **110**(3):1075–6.

#### Dispenzieri 2008

Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Kumar SK, Buadi F, Dingli D, et al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *European Journal of Haematology* 2008;**80**(5):397–406.

#### Dispenzieri 2011

Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* 2011;**86**(7):591–601.

#### Giglia 2007

Giglia F, Chiapparini L, Fariselli L, Barbui T, Ciano C, Scarlato M, et al. POEMS syndrome: relapse after successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Neuromuscular Disorders* 2007;**17**(11-12):980–2.

#### Graham 2006

Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2006;**77**(8):973–6.

#### Hashiguchi 2000

Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, Otsuka R, Watanabe O, Jonosono M, et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle & Nerve* 2000;**23**(7):1051–6.

#### Higgins 2011

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

#### Imai 2009

Imai N, Taguchi J, Yagi N, Konishi T, Serizawa M, Kobari M. Relapse of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes (POEMS) syndrome without increased level of vascular endothelial growth factor following successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Neuromuscular Disorders* 2009;**19**(5):363–5.

#### Isose 2011

Isose S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Sekiguchi Y, Nasu S, et al. POEMS syndrome with Guillain-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2011;**82**(6):678–80.

#### Jaccard 2002

Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Ferman JF. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2002;**99**(8): 3057–9.

**Jimenez-Zepeda 2011**

Jimenez-Zepeda VH, Trudel S, Reece DE, Chen C, Rabea AM, Kukreti V. Cyclophosphamide and prednisone induction followed by cyclophosphamide mobilization effectively decreases the incidence of engraftment syndrome in patients with POEMS syndrome who undergo stem cell transplantation. *American Journal of Hematology* 2011;**86**(10):873–5.

**Kanai 2007**

Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, Hattori T. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Internal Medicine* 2007;**46**(6):311–3.

**Kaygusuz 2010**

Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, Kocakaya O, Uzay A, Bayik M. Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome. *European Journal of Haematology* 2010;**84**(2):175–7.

**Kim 2006**

Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Lee KH, Hyun MS, Bae SH. Thalidomide for POEMS syndrome. *Annals of Hematology* 2006;**85**(8):545–6.

**Koike 2000**

Koike H, Sobue G. Crow-Fukase syndrome. *Neuropathology* 2000;**20** Suppl:S69–72.

**Kulkarni 2011**

Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, Yasha TC, Seshagiri KS, Nalini A, et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience* 2011;**18**(3):356–60.

**Kuwabara 1997**

Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;**63**(3):385–7.

**Kuwabara 2006**

Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, Nakaseko C, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006;**66**(1):105–7.

**Kuwabara 2008a**

Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Sawai S, Hattori T, et al. Neurological recovery after autologous peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 2008;**71**(21):1961–5.

**Kuwabara 2008b**

Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Sawai S, Hattori T, Nishimura M, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2008;**79**(11):1255–7.

**Kuwabara 2011**

Kuwabara S, Misawa S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical subtypes and

their correlation with electrophysiology. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2011;**2**(2):41–48.

**Li 2011a**

Li J, Zhang W, Jiao L, Duan MH, Guan HZ, Zhu WG, et al. Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011;**117**(24):6445–9.

**Li 2011b**

Li J, Zhou DB, Huang Z, Jiao L, Duan MH, Zhang W, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Annals of Hematology* 2011;**90**(7):819–26.

**Mahdi-Rogers 2009**

Mahdi-Rogers M, Kazmi M, Ferner R, Hughes RA, Renaud S, Steck AJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for chronic acquired demyelinating neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2009;**14**(2):118–24.

**Mauermann 2012**

Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, Mandrekar J, Suarez GA, Dyck PJ, et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2012;**83**(5):476–9.

**Nakajima 2007**

Nakajima H, Ishida S, Furutama D, Sugino M, Kimura F, Yokote T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor by plasma cells in the sclerotic bone lesion of a patient with POEMS syndrome. *Journal of Neurology* 2007;**254**(4):531–3.

**Nakanishi 1984**

Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;**34**(6):712–20.

**Nasu 2012**

Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and CIDP. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2012;**83**(5):476–9.

**Ohguchi 2011**

Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, Fukuhara N, Okitsu Y, Yamamoto J, et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome. *Annals of Hematology* 2011;**90**(9):1113–4.

**Ohwada 2009**

Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Takeuchi M, et al. Successful combination treatment with bevacizumab, thalidomide and autologous PBSC for severe POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 2009;**43**(9):739–40.

**Samaras 2007**

Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, Steiner R, Zweifel M, Renner C, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica* 2007;**92**(10):1438–9.

- Scarlato 2005**  
 Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del Bo R, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005;**128**(8):1911–20.
- Sinisalo 2004**  
 Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *American Journal of Hematology* 2004;**76**(1):66–8.
- Sobas 2010**  
 Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J, Bendaña Lopez A, Fraga Rodriguez M, Bello Lopez JL. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castlemans disease associated to POEMS syndrome (MCD-POEMS variant). *Annals of Hematology* 2010;**89**(2):217–9.
- Soubrier 1994**  
 Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *The American Journal of Medicine* 1994;**97**(6):543–53.
- Soubrier 1999**  
 Soubrier M, Sauron C, Souweine B, Larroche C, Wechsler B, Guillevin L, et al. Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *American Journal of Kidney Diseases* 1999;**34**(4):633–8.
- Straume 2006**  
 Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006;**107**(12):4972–4.
- Sung 2002**  
 Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle & Nerve* 2002;**26**(2):189–93.
- Takatsuki 1983**  
 Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 1983;**13**(3):543–55.
- Tang 2009**  
 Tang X, Shi X, Sun A, Qiu H, Gu B, Zhou H, et al. Successful bortezomib-based treatment in POEMS syndrome. *European Journal of Haematology* 2009;**83**(6):609–10.
- Vital 2003**  
 Vital C, Vital A, Ferrer X, Viillard JF, Pellegrin JL, Bouillot S, et al. Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a study of peripheral nerve biopsy in five new cases. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2003;**8**(3):136–44.
- Watanabe 1996**  
 Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996;**347**(9002):702.
- Watanabe 1998**  
 Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle & Nerve* 1998;**21**(11):1390–7.
- Yuan 2009**  
 Yuan ZG, Dun XY, Li YH, Hou J. Treatment of multicentric Castlemans Disease accompanying multiple myeloma with bortezomib: a case report. *Journal of Hematology & Oncology* 2009;**2**:19.

## References to other published versions of this review

- Kuwabara 2008**  
 Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD006828.pub2]

\* Indicates the major publication for the study

## DATA AND ANALYSES

This review has no analyses.

## ADDITIONAL TABLES

Table 1. Data from series of five or more patients

Study Name	ID/ Treatment	N	2-year survival	1-year remission	1-year edema	no 1-year normal VEGF	Adverse event
Kuwabara 1997	Corticosteroid	6	2 (33%)	3 (50%)	3 (50%)	-	-
	Melphalan	6	6 (100%)	4 (67%)	6 (100%)	-	2 leukocytopenia
Jaccard 2002	Transplantation	5	4/4 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	2/2 (100%)	-
Dispenzieri 2003	Radiation	64	90%	-	-	-	-
	Melphalan	48	78%	-	-	-	-
Dispenzieri 2004	Transplantation	16	15 (94%)	14 (87%)	11/14 (79%)	-	1 transplant-related death, 5 respiratory failure
Kuwabara 2006	Melphalan	8	8 (100%)	4 (50%)	4/8 (50%)	2/8 (25%)	2 leukocytopenia
	Transplantation	4	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	-
Dispenzieri 2008	Transplantation	30 <sup>a</sup>	29 (97%)	-	-	-	15 engraftment syndrome
Kuwabara 2008a	Transplantation	9 <sup>b</sup>	6/6 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	1 respiratory failure
Kuwabara 2008b	Thalidomide	9	3/3 (100%)	5 (56%)	7 (78%)	5 (56%)	3 skin eruption
Jimenez-Zepeda 2011	Transplantation	8	100%	-	-	-	-
Li 2011a	Melphalan/dexamethasone	31	13/13 (100%)	31/31 (100%)	-	23/24 (96%)	4 hematologic toxicity 2 bacterial pneu-

**Table 1. Data from series of five or more patients** (Continued)

monia

a Includes 11 of 16 patients in Dispenzieri 2004.

b Includes 4 patients in Kuwabara 2006.

## APPENDICES

### Appendix I. MEDLINE (OvidSP) search strategy

- 1 randomized controlled trial.pt.
  - 2 controlled clinical trial.pt.
  - 3 randomized.ab.
  - 4 placebo.ab.
  - 5 clinical trials as topic.sh.
  - 6 randomly.ab.
  - 7 trial.ti.
  - 8 or/1-7
  - 9 (animals not (animals and humans)).sh.
  - 10 8 not 9
  - 11 Paraproteinemias/ or paraproteinemia.mp.
  - 12 POEMS Syndrome/
  - 13 POEMS syndrome.mp.
  - 14 crow-fukase syndrome.mp.
  - 15 takatsuki syndrome.mp.
  - 16 PEP syndrome.mp.
  - 17 plasma cell dyscracia.mp.
  - 18 osteosclerotic myeloma.mp.
  - 19 (Polyneuropathy and Organomegaly and Endocrinopathy and Edema and M-protein and skin abnormalities).mp.
  - 20 or/11-19
  - 21 10 and 20
- Strategy without filter
- 1 POEMS Syndrome/
  - 2 POEMS syndrome.mp.
  - 3 (crow-fukase adj6 syndrome\$1).mp.
  - 4 ((takatsuki adj6 syndrome\$1) or (takatsuki adj3 disease)).mp.
  - 5 PEP syndrome.mp.
  - 6 plasma cell dyscracia.mp.
  - 7 (Polyneuropathy and Organomegaly and Endocrinopathy and Edema and M-protein).mp.
  - 8 or/1-7

## Appendix 2. EMBASE (OvidSP) search strategy

1 crossover-procedure/  
2 double-blind procedure/  
3 randomized controlled trial/  
4 single-blind procedure/  
5 (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).tw.  
6 or/1-5  
7 human/  
8 6 and 7  
9 nonhuman/ or human/  
10 6 not 9  
11 8 or 10  
12 Paraproteinemia/  
13 paraproteinemia.mp.  
14 POEMS syndrome.mp.  
15 crow-fukase syndrome.mp.  
16 Crow Fukase Syndrome/  
17 takatsuki syndrome.mp.  
18 PEP syndrome.mp.  
19 plasma cell dyscracia.mp.  
20 osteosclerotic myeloma.mp.  
21 (Polyneuropathy and Organomegaly and Endocrinopathy and Edema and M-protein and Skin abnormalities).mp.  
22 or/12-21  
23 11 and 22  
Strategy without filter  
1 POEMS syndrome/  
2 POEMS syndrome.mp.  
3 Crow Fukase Syndrome/  
4 (crow-fukase adj6 syndrome\$1).mp.  
5 ((takatsuki adj6 syndrome\$1) or (takatsuki adj3 disease)).mp.  
6 PEP syndrome.mp.  
7 plasma cell dyscracia.mp.  
8 (Polyneuropathy and Organomegaly and Endocrinopathy and Edema and M-protein).mp.  
9 or/1-8

## Appendix 3. CINAHL Plus (EBSCOhost) search strategy

S23 S18 and S22  
S22 S19 or S20 or S21  
S21 "crow-fukase syndrome"  
S20 ("POEMS Syndrome") or (MH "POEMS Syndrome")  
S19 ("paraproteinemia") or (MH "Paraproteinemias")  
S18 S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12 or S13 or S14 or S15 or S16 or S17 Search modes - Boolean/Phrase  
S17 ABAB design\* y  
S16 TI random\* or AB random\*  
S15 ( TI (cross?over or placebo\* or control\* or factorial or sham? or dummy) ) or ( AB (cross?over or placebo\* or control\* or factorial or sham? or dummy) )  
S14 ( TI (clin\* or intervention\* or compar\* or experiment\* or preventive or therapeutic) or AB (clin\* or intervention\* or compar\* or experiment\*

or preventive or therapeutic) ) and ( TI (trial\*) or AB (trial\*) )  
 S13 ( TI (meta?analys\* or systematic review\*) ) or ( AB (meta?analys\* or  
 systematic review\*) )  
 S12 ( TI (single\* or doubl\* or tripl\* or trebl\*) or AB (single\* or doubl\* or tripl\* or trebl\*) ) and ( TI (blind\* or mask\*) or AB (blind\*  
 or mask\*))  
 S11 PT (“clinical trial” or “systematic review”)  
 S10 (MH “Factorial Design”)  
 S9 (MH “Concurrent Prospective Studies”) or (MH “Prospective Studies”)  
 S8 (MH “Meta Analysis”)  
 S7 (MH “Solomon Four-Group Design”) or (MH “Static Group Comparison”)  
 S6 (MH “Quasi-Experimental Studies”)  
 S5 (MH “Placebos”)  
 S4 (MH “Double-Blind Studies”) or (MH “Triple-Blind Studies”)  
 S3 (MH “Clinical Trials+”)  
 S2 (MH “Crossover Design”)  
 S1 (MH “Random Assignment”) or (MH “Random Sample”) or (MH “Simple Random  
 Sample”) or (MH “Stratified Random Sample”) or (MH “Systematic Random  
 Sample”)  
 Strategy without filter  
 S8 S1 or S2 or S6  
 S7 S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6  
 S6 Polyneuropathy Organomegaly Endocrinopathy  
 S5 plasma cell dyscracia  
 S4 PEP syndrome  
 S3 ((takatsuki syndrome) or (takatsuki disease))  
 S2 “crow-fukase syndrome”  
 S1 (“POEMS Syndrome”) or (MH “POEMS Syndrome”)

#### **Appendix 4. CENTRAL search strategy**

#1 MeSH descriptor Paraproteinemias, this term only  
 #2 Paraproteinemias  
 #3 POEMS Syndrome  
 #4 MeSH descriptor POEMS Syndrome explode all trees  
 #5 crow-fukase syndrome  
 #6 takatsuki syndrome  
 #7 PEP syndrome  
 #8 plasma cell dyscracia  
 #9 osteosclerotic myeloma  
 # 10(Polyneuropathy and Organomegaly and Endocrinopathy and Edema and M-protein and skin abnormalities)  
 # 11(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)  
 # 12(#11)

## WHAT'S NEW

Last assessed as up-to-date: 23 February 2012.

---

Date	Event	Description
16 January 2012	New citation required but conclusions have not changed	No change to conclusions. Text updated throughout
17 December 2011	New search has been performed	Searches updated to February 2012. No RCTs identified but two non-randomised studies added to the Discussion. Methods revised to reflect updated Cochrane 'Risk of bias' methodology

---

## HISTORY

Protocol first published: Issue 4, 2007

Review first published: Issue 4, 2008

---

Date	Event	Description
15 July 2008	Amended	Converted to new review format.

---

## CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

Satoshi Kuwabara and Angela Dispenzieri wrote the review, which was critically reviewed and amended by Sonoko Misawa, Kimiyoshi Arimura, and Chiaki Nakaseko.

## DECLARATIONS OF INTEREST

Chiaki Nakaseko, Satoshi Kuwabara, Kimiyoshi Arimura, Sonoko Misawa: none known

Angela Dispenzieri: grants paid to her institution for clinical trials (Celgene, Johnson & Johnson) or to discuss future protocols (Onyx, Millenium). She has received financial support for travel to deliver a lecture from Binding Site. She states that none of these interactions affect the content of the present review.

## SOURCES OF SUPPORT

### Internal sources

- Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.
- Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.
- Department of Neurology and Geriatrics, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan.

### External sources

- No sources of support supplied

## DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

We revised the methods section to reflect updated Cochrane 'Risk of bias' methodology.

## INDEX TERMS

### Medical Subject Headings (MeSH)

Adrenal Cortex Hormones [therapeutic use]; Hematopoietic Stem Cell Transplantation [methods]; Melphalan [therapeutic use]; POEMS Syndrome [\*therapy]; Retrospective Studies; Thalidomide [therapeutic use]

### MeSH check words

Humans

**特集**

内科疾患と脳神経疾患：診断と治療の進歩

**トピックス**

Ⅸ. 血液疾患と脳神経疾患

## 2. M蛋白血症と末梢神経障害

桑原 聡

日本内科学会雑誌 第101巻 第8号別刷

2012年8月10日

## IX. 血液疾患と脳神経疾患

## 2. M蛋白血症と末梢神経障害

桑原 聡

## 要 旨

M蛋白を伴う末梢神経障害の代表的なものとして原発性アミロイドーシス、Crow-Fukase (POEMS) 症候群、抗ミエリン関連糖蛋白抗体を伴う脱髄性ニューロパチーが挙げられる。アミロイドーシスでは自律神経症状や疼痛を主体とする小径線維障害が特徴的である。Crow-Fukase症候群ではびまん性脱髄が、抗ミエリン糖蛋白抗体ニューロパチーでは多巣性脱髄がみられる。各病型の特徴に基づいて早期の診断・治療を行う必要がある。特に近年Crow-Fukase症候群に対する治療は大きく進歩している。本稿では各病型における臨床的特徴、病態、診断・治療の現状について概説する。

〔日内会誌 101：2238～2241, 2012〕

**Key words** M蛋白, 末梢神経障害, Crow-Fukase症候群, POEMS症候群, アミロイドーシス, 抗ミエリン関連糖蛋白抗体

## はじめに

M蛋白を伴う末梢神経障害にはいくつかの病型が存在する。末梢神経障害患者をみる場合にM蛋白の存在は診断における非常に大きな情報であり、それぞれの病型に特徴的な神経症状がみられるため、それらを理解しておくことで早期診断に有用である。逆にM蛋白が認められる場合にも、合併する末梢神経障害のパターンは診断に役立つ。表に代表的な疾患を示す。M蛋白が自己抗体を含んで末梢神経障害に直接関与するものと、M蛋白と神経障害の直接的因果関係が不明なものがあるが、診断がなされれば原疾患に対する治

療によって基本的に両者とも改善する。

M蛋白をきたす疾患において末梢神経症状の存在を認識することは患者管理上重要である。原疾患の治療とともに、神経障害による痛みなどに適切に対処することは患者のQOL (quality of life) 向上に有用である。本稿では各病型における臨床的特徴、病態、診断・治療の現状について概説する。

## 1. 原発性アミロイドーシス・多発性骨髄腫に合併するアミロイドーシス

不溶性の線維状蛋白であるアミロイドが細胞に沈着し、組織障害をきたす。原発性および多

千葉大学神経内科

Internal Medicine and Neurological Diseases: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: IX. Neurological Diseases related to Hematological Disease; 2. M-protein and peripheral neuropathies.

Satoshi Kuwabara : Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

表. M蛋白血症を伴う末梢神経障害

1. 原発性アミロイドーシス
2. クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群
3. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
4. 抗ミエリン糖蛋白抗体を伴う脱髄性ニューロパチー
5. 多発性骨髄腫
6. その他 (悪性リンパ腫, サルコイドーシス, 肝硬変, 慢性関節リウマチなど)

発性骨髄腫に伴うアミロイドはM蛋白に由来するALアミロイドである。多臓器に沈着して心不全、腎不全、肝脾腫、消化管障害、リンパ腫脹などの様々な症状を呈し、末梢神経障害も高頻度に認められる。ALアミロイドーシスに伴う末梢神経障害では小径線維優位に脱落が起こるという特徴があるために、自律神経障害、温痛覚低下が主徴となり、大径線維の症状である筋力低下、振動覚低下、腱反射消失などが目立たないことがある。このような末梢神経障害はsmall fiber neuropathyと呼ばれ、臨床的にアミロイドーシスを疑うきっかけと成り得る大きな特徴である。

確定診断には生検によるアミロイド沈着の証明であり、消化管、腹壁脂肪、末梢神経からの生検が行われることが多い。臓器障害が進行した場合には不可逆的であり、心不全、腎不全により死亡に至る予後不良の疾患であるため、早期に診断してアミロイド沈着を抑制する必要がある。これまでは通常の化学療法が行われてきたが、近年は自己末梢血幹細胞移植を伴う超大量メルファラン療法、レナリドマイド療法も試みられている<sup>1)</sup>。

## 2. Crow-Fukase (POEMS) 症候群

Crow-Fukase (POEMS) 症候群は形質細胞の単クローン性増殖に伴い、多発ニューロパチー、浮腫・胸腹水、臓器腫大、内分泌障害、皮膚症状(色素沈着、血管腫、剛毛)、M蛋白血症などを呈する全身性疾患である<sup>2)</sup>。本邦では報告者の

名前をとってCrow-Fukase(クロウ・深瀬)症候群と呼ばれるが、欧米では主要症状の頭文字をとってPOEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocriopathy, M-protein, and Skin changes)症候群といわれることが多い。患者血清中には血管内皮増殖因子(VEGF)の著明高値がみられ、VEGFが有する強力な血管透過性亢進、血管新生作用により多彩な臓器病変をきたすことが推定されている。症状の多彩さから初診は循環器、呼吸器、消化器、腎臓、内分泌、神経、血液の内科系の各診療科の多岐にわたるが、この疾患の認知度は未だ低く、早期診断に至らない患者が多数存在する。

末梢神経障害は一次性には脱髄が主体であり、二次性に軸索障害をきたして下肢遠位に変性が強いdying-back型ニューロパチーを呈する。従って臨床症状は遠位優位の多発ニューロパチーであり、筋力低下、感覚障害は下肢遠位部において高度である。脱髄を反映して神経伝導速度は低下し、下肢神経では軸索変性による複合筋活動電位、感覚神経活動電位の振幅低下を伴う<sup>3)</sup>。神経生検では一般的な脱髄所見に加えてmyelin uncompactationという特徴的な髄鞘の障害が認められる<sup>2)</sup>。

本症候群は難治性腹水・胸水から多臓器不全をきたす致死率の高い重篤な疾患である。全国患者数約340名の稀少疾患であることから標準的治療法は確立されていないが、従来型の副腎皮質ステロイドによる治療から、2000年以後に自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サ

リドマイド療法などの新規治療が導入されて以来、機能予後、生命予後は飛躍的に改善している。65歳以下で移植の非適応基準となる多臓器病変がない場合には、自己末梢血幹細胞移植を伴う超大量メルファラン化学療法が行われる症例が増えており、現在（2012年3月）までに国内で約50例の移植例があると推定されている。約4%にみられる治療関連死は大きな問題点であるが、移植後に著明な症状改善とVEGF低下がみられる<sup>4)</sup>。再発を含めた長期予後については現時点では不明な点が多く、今後の問題点といえる。

高齢（66歳以上）や臓器病変（特に大量の胸腹水、腎不全）のために移植療法が施行できない場合にはサリドマイド療法が試みられている。サリドマイドは妊婦が服用した場合に出生児に短肢症をきたした薬害により1960年に国際的に製造販売が中止されたが、1980年代からサイトカインの抑制作用、抗腫瘍作用などが見出されてハンセン病、多発性骨髄腫への応用がなされてきた。本症候群においても有効性を示す報告があり<sup>5)</sup>、現在多施設共同医師主導治験が進行中である。治験の詳細については厚生労働省・免疫性神経疾患に関する調査研究班あるいは千葉大学神経内科のホームページを参照されたい。

本症候群は治療可能な疾患であり、一般内科および各内科サブスペシャリティーにおいて見逃してはならない疾患として認識されるべきである。特に原因不明の浮腫、胸腹水、腎機能障害、内分泌異常（女性化乳房など）、多発血管腫・皮膚色素沈着、うっ血乳頭、骨硬化性病変などで初発して循環器内科、呼吸器内科、腎臓内科、内分泌内科、皮膚科、眼科、整形外科で精査されている患者のなかに本症が存在し得ることを強調したい。

### 3. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)

2カ月以上進行する多発ニューロパチーであり、末梢神経髄鞘を標的とする自己免疫疾患とされる。Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathyと名前が長いのでCIDPと略される。脱髄型ギラン・バレー症候群の慢性型として位置づけられる自己免疫性ニューロパチーである。CIDPの10~20%にM蛋白血症を伴うとされている。この場合に免疫グロブリンのクラスが重要であり、M蛋白がIgGまたはIgAである場合には、M蛋白を伴わないCIDPと臨床像、治療反応性は変わらないとされているため、この場合のM蛋白はいわゆるmonoclonal gammopathy of undetermined significanceとしてとらえられている。一方M蛋白がIgMである場合には約70%が次項に述べる抗ミエリン糖蛋白(myelin-associated glycoprotein: MAG)抗体を伴う特殊型であるとされる<sup>6)</sup>。通常のCIDPであれば副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン静注療法、血漿交換に反応する。

### 4. 抗ミエリン糖蛋白抗体を伴う脱髄性ニューロパチー

前述のように抗MAG抗体を伴う脱髄性ニューロパチーである。高齢男性に多く、緩徐進行性の経過をとり、遠位優位の多発ニューロパチーの病像を呈する。IgM型のM蛋白が陽性であり、末梢性髄鞘の構成蛋白であるミエリン関連糖蛋白(myelin-associated glycoprotein: MAG)に対する自己抗体もIgMクラスであることから、M蛋白が自己抗体であり、それにより脱髄が惹起されると考えられる<sup>6)</sup>。通常型CIDPと異なり、副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン静注療法、血漿交換の効果はほとんど認められないために、

近年はrituximabが新規治療として試みられている。

### おわりに

M蛋白を伴う末梢神経障害は以上のような特色ある病型に分けられる。アミロイドーシスではsmall fiber neuropathyが特徴である。またCrow-Fukase症候群における近年の治療の進歩は注目に値する。抗MAG抗体陽性ニューロパチーではrituximab治療が期待されており、M蛋白を伴うニューロパチーの治療は着実に進歩していると思われる。これらの疾患はM蛋白の存在から診断されることも多い。早期診断とそれぞれの病型における治療ガイドラインの確立によって予後の向上が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

### 文 献

- 1) Gertz MA, et al: Amyloidosis: diagnosis and management. Clin Lymphoma Myeloma 6: 208-219, 2005.
- 2) Kuwabara S, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. Cochrane Database Systematic Review Oct 8; (4): CD006828, 2008.
- 3) Nasu S, et al: Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 83: 476-479, 2012.
- 4) Kuwabara S, et al: Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. Neurology 71: 1691-1695, 2008.
- 5) Kuwabara S, et al: Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 1255-1257, 2008.
- 6) Katz JS, et al: Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. Neurology 54: 615-620, 2000.

## 各論

## POEMS (Crow-Fukase) 症候群

## 要旨

POEMS (Crow-Fukase) 症候群は、脱髄性ニューロパチーを中核に浮腫等の多彩な症候を呈する疾患である。本症候群の基盤は形質細胞腫であり、類縁疾患の骨髄腫の治療の進歩に伴い、予後は改善しつつある。しかし、多様な臨床像から診断が遅れる症例が存在する、新規治療薬に保険適応がない、などの問題点がある。適切な治療が行われない場合の予後は不良なことが多く、疾患の啓蒙・治療の標準化推進が今後の大きな課題である。

## はじめに

POEMS (Crow-Fukase) 症候群は脱髄性ニューロパチーを中核に、浮腫・胸腹水・皮膚異常・内分泌障害などの多彩な異常を呈する稀少疾患である。POEMS 症候群という名称は主要症状である polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin change の頭文字に由来する。病態の基盤は形質細胞腫瘍であるが、多発ニューロパチーに由来する四肢筋力低下が前景に立つことが多いため、神経内科医が診断・治療の中心的役割を担うことが少なくない。同様の形質細胞の腫瘍性疾患である骨髄腫の治療の進歩に伴い、POEMS 症候群の生命・機能予後は飛躍的に改善した。しかし、稀少疾患であるがゆえに鑑別診断に挙げにくく、診断の遅れにより治療の機会が失われることもある。

本稿は、第一線の臨床医が POEMS 症候群を的確に診断し、治療法を適切に選択するために有用な情報を、最近の知見を交じえてまとめる。

内皮増殖因子  
脱髄性ニューロパチー  
単クローン性免疫グロブリン産生  
骨髄腫

骨髄腫

浮腫・胸腹水・皮膚異常

## 病態

POEMS 症候群の病態の中心は、形質細胞腫瘍と血管内皮増殖因子 (VEGF) の異常産生である<sup>1)</sup>。VEGF は高度の血管透過性亢進作用・血管新生作用を有するサイトカインである。VEGF の産生部位については、plasma cell の集簇する骨硬化性病変とする知見<sup>2)</sup>もあるが、まだ結論は出ていない。しかし、単発の骨病変に対して放射線照射を行うと VEGF が低下することから、両者には密接な関連があると推測できる。

VEGF は POEMS 症候群では正常の数～数十倍に上昇する。VEGF の血管透過性亢進作用と POEMS 症候群で特徴的に見られる浮腫・胸腹水などの症状はよく対応する。また、VEGF は病勢を反映する良い指標となる。一方で、VEGF 以外にインターロイキン-12 (IL-12) や複数の炎症性サイトカインの上昇が報告されている<sup>3)</sup>。また、抗 VEGF 抗体により VEGF のみを高度に抑制しても明確な治療効果は得られにくい<sup>4)</sup>。以上より、おそらく POEMS 症候群では、VEGF の産生過剰が契機となり複数のサイトカインの上昇が生じ、特異な組み合わせの多彩な臨床症状の惹起や病態の悪化が引き起されている可能性がある。

## POEMS 症候群の臨床

### 1. 疫学

有病者数は 2003 年の本邦における全国調査では 0.3/10 万人とされる<sup>5)</sup>。しかし、神経症状で発症する症例の 60% は初期に慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) と診断されているという報告もあり<sup>6)</sup>、実際の有病者数はもっと多い可能性がある。

発症年齢は 40～60 代に等しく分布するが、30 代の発症もまれではなく 10 代発症の報告<sup>7)</sup>も存在する。性差は男性が多い。

### 2. 臨床症状

POEMS 症候群で見られる臨床症状は頻度の高い順に、多発ニューロパチー・浮腫・皮膚変化 (色素沈着・剛毛・血管腫・ばち状指)・リンパ節腫脹・女性化乳房である。

神経内科を初診する場合は、下肢優位の四肢のしびれ・筋力低下が

主訴であることが多い。多発ニューロパチーのパターンは、対称性・遠位優位で、進行例では前脛骨筋など遠位筋の筋萎縮が目立つ。前述のごとく、後天性の脱髄性ニューロパチーである CIDP との鑑別が問題になることが多い。しかし、典型的な CIDP では近位筋にも筋力低下を有することが多く、筋萎縮は目立たないことが多い。また、POEMS 症候群では、しびれ以外に痛みを訴える頻度が CIDP より高い<sup>6)</sup>。

POEMS 症候群を疑う場合には、上記のニューロパチーのパターンを確認すると同時に、浮腫・皮膚変化の有無を検討する。なぜなら、浮腫・皮膚変化は、大多数の症例に認められる頻度の高い症候であるためである<sup>8)</sup>。多くの場合、浮腫は下腿に速に目立ち、明確な圧痕を残すほど高度である。色素沈着は典型的にはやや赤みのかかる黒褐色で、顔面を含む全身に認める。剛毛は前腕・下腿に目立ち、体毛が太く長くなる。

表にリンパ節腫脹・女性化乳房の頻度はそれほど高くはない、リンパ節腫脹は Castleman 病を合併する症例で目立つことが多い。頸部・腋窩・鼠径部などで触知できることがある。女性化乳房は視診と乳腺組織の触診で確認する。

一方、浮腫や原因不明の胸腹水の内科での精査中に POEMS 症候群を疑われて、神経内科に紹介される場合もある。その際に注意すべきと考えられるのは、末梢神経障害が非常に軽い症例も一部に存在することである。臨床的に末梢神経障害が明らかでなくとも、神経伝導検査でごく軽度の脱髄を疑わせる所見が認められることがあるため、積極的に検査を行う。

### 3. 進行様式

POEMS 症候群の予後に関する研究は複数存在するが、報告されている生存期間中央値は、33 ヶ月<sup>9)</sup>～165 ヶ月<sup>10)</sup>と非常に幅が広い。その差は、診断基準・治療内容などの差に基づく可能性がある。無治療では過半数の症例は月単位で確実に進行し、発症から 1 年以内に杖歩行となる<sup>11)</sup>。また多くの場合、杖歩行に至った例は 3 ヶ月以内に車いすレベルまで悪化する。一方、比較的慢性経過を呈する一群もある。しかし、検査データなどにより両者を見分けることは、現時点ではできない。治療開始の遅れにより、病状が進行し救命できなくなる症例

表1 POEMS (Crow-Fukase) 症候群の診断基準

## &lt;大基準&gt;

1. 多発ニューロパチー (必須)
2. 単クローン性形質細胞増殖 (必須)
3. VEGF 上昇 (血清または血漿)
4. 骨硬化性病変
5. Castleman 病\*

## &lt;小基準&gt;

臓器腫大 (肝脾腫・リンパ節腫脹)・血管外への体液貯留 (浮腫・胸腹水)・内分泌障害\*\*・皮膚変化 (色素沈着・剛毛・血管腫など)・乳頭浮腫・血小板/赤血球増多

- ① 診断確実 (Definite): 大基準 3 個 + 小基準 1 個以上
- ② 可能性大 (Probable): 大基準 2 個 + 小基準 1 個以上

\*: Castleman 病合併の場合は単クローン性の形質細胞増多を欠くことがある。  
 \*\*: 糖尿病・甲状腺機能異常は有病率が高いため、単独では小基準を満たさない。  
 VEGF: 血管内皮増殖因子

も少なからず経験するため、診断確定後は速やかに治療を開始するのが原則であると考える。

## 診断

## 1. 診断基準

国際的に用いられている診断基準を表1に示す<sup>9)10)</sup>。この基準では多発ニューロパチー・モノクローナルな形質細胞増殖が必須項目となっている。しかし、前述のように、多発ニューロパチーが非常に軽度で神経伝導検査所見もほぼ正常な症例やモノクローナルな形質細胞増殖が証明できない症例も存在するため、今後、改善の余地がある。

## 2. 診断の実際

POEMS 症候群を疑う場合は、診断基準の項目を1つずつ検討する。以下に検査の要点を述べる。

多発ニューロパチーは脱髄性であり、一般的には伝導速度遅延・F波潜時の延長を認める。びまん性の病変を反映して下肢の遠位は強い軸索変性を呈し、複合筋活動電位 (CMAP) 振幅は高度に低下する。伝導ブロックを呈することは少ない。CIDP、特に対称性の臨床症状を呈する typical CIDP との鑑別が問題になることが多い。伝導検査

所見のみで両者を明確に分けることは困難である。しかし、伝導速度遅延は typical CIDP では神経終末に強く、POEMS 症候群では神経幹の中間部に強く下肢の軸索変性がより強い、という差異はある<sup>6)</sup>。

モノクローナルな形質細胞増殖は血液・尿のMタンパクをスクリーニングする。POEMS 症候群は骨髄腫と異なり、Mタンパクの量は微量である。そのため、免疫電気泳動法では検出できないことも多く、免疫固定法による確認が必須である。Mタンパクのサブクラスの多くはIgGまたはIgAのλ型である。

VEGFは外注検査会社で測定可能である。保険適応がないため、注意が必要である。血清・血漿のいずれかで測定すべきかの結論は出ていない。千葉大学神経内科では血清で測定しており、1,000 pg/ml以上は高値と判定している。

骨病変は硬化性変化が一般的であるが、溶骨変化や溶骨と硬化の混合性変化を認めることもある。全身の骨病変のスクリーニングにはPET検査が有用である。また、非常に小さい骨硬化性病変が散在することも多く、これはPET検査では検出できない。CT検査の骨条件で椎体・骨盤の小病変を検出することが可能である<sup>13)</sup>。

内分泌障害は、性腺機能異常・甲状腺機能異常・耐糖能異常・副腎機能異常の頻度が高い<sup>10)</sup>。スクリーニングとして、LH・FSH・エストラジオール (E2)・テストステロン・TSH・FT<sub>3</sub>・FT<sub>4</sub>・血糖・インスリン・ACTH・コルチゾールなどの検査を行う (一部、早朝空腹時の評価が必要)。

## 治療

## 1. 基本方針

POEMS 症候群は形質細胞腫瘍に由来する疾患であり、現時点では治癒はおそらく困難である。しかし、骨髄腫と比較し細胞の増殖速度は遅い。複数の治療を組み合わせ、日常生活動作を維持しながら、可能な限り長期にわたり、疾患をコントロールするという観点で治療戦略を立てる。

現在、我々の施設で考える基本方針を図1に示す。骨病変が単発かつ骨髄穿刺・生検で形質細胞増殖のない場合は局所の放射線治療を行う。複数の骨病変があるか、もしくは骨髄にモノクローナルな形質細