C　クロウ・深瀬（POEMS）症候群

すぐに役立つ 診療のエッセンス

- クロウ・深瀬（POEMS）症候群は多発ニューロパチーを必発とし，浮腫，胸腹水，内分泌異常，皮膚変化（色素沈着，血管腫，剛毛）など多彩な症状をきたす全身性疾患である．
- 病態の基盤は単クローン性形質細胞の増殖と，血管内皮増殖因子（VEGF）を中心とする高サイトカイン血症である．
- 神経伝導検査，血清M蛋白の検索，血清VEGF測定が補助診断として有用である．
- 若年患者には自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法の有効性が報告されている．
- 高齢発症あるいは移植療法の非適応例に対してはthalidomide療法が期待されている．
- 適切な治療が行われない場合の生命予後は数年と重篤な疾患であり，早期診断・治療が必要である．

1　概念・臨床疫学

― キーポイント ―

- 2003年に行われた全国調査では国内患者数は約340人と推定されている．
- この疾患の認知度は十分でなく，診断されていない患者がさらに存在すると思われる．
- 欧米より日本における有病率が高いと推定されている．
- 男女比は1.5：1と男性優位である．
- 平均発症年齢は48歳であるが，20歳代から80歳代まで広く分布する．
- 半数は多発ニューロパチー症状で発症する．

クロウ・深瀬（Crow-Fukase）症候群は末梢神経障害を必発とし，骨病変，浮腫・胸腹水，皮膚症状（剛毛・色素沈着，血管腫），骨硬化病変，M蛋白血症などを呈する全身性疾患であり，その基盤には形質細胞の単クローン性増殖（plasma cell dyscrasia）が存在する．日本では報告者の名前をとってクロウ・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, endocrinopathy, M-protein, and skin changes）症候群といわれることが多い．高月病，PEP症候群（plasma cell dyscrasia, endocrinopathy, and polyneuropathy syndrome）と称されたこともあるが，これらはすべて同じ疾患である．2000年以降の国際誌ではほとんどが「POEMS症候群」を用いている．

本症候群は稀少疾患であり，2003年に厚生労働省 免疫性神経疾患に関する調査研究班によって行われた全国調査では国内患者数は約340人と推定されている[1]．男女比は1.5：1であり，発症は20～80歳代と広く分布していることを報告した．平均発症年齢は男女ともに48歳であり，同様に形質細胞増殖性疾患である多発性骨髄腫と比較して約10歳若い．有病率に関して日本国内での地域差は認められていない．

1996年に本症候群患者血清中において血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）が著明な高値を示すことが発見された[2]．VEGFは強力な血管新生，血管透過性亢進などの生理的作用を持つことから本症候群の浮腫，臓器腫大，血管腫などの臨床症状を説明しやすく，病態と深く関連すると考えられており[3〜5]，現在VEGFを含めた診断基準が提唱されている（表1）[6,7]．本症候群患者の約半数は多発ニューロパチーで発症し，初期には多臓器障害が目立たないことがある．このような症例には血清VEGF測定は早期診断に有用である．残りの半数においては内分泌異常（男性では女性化乳房が多い），皮膚症状，浮腫・胸腹水などで発症する．この時点で本症候群の可能性が検討されることは少なく，診断が遅れる傾向にあるため疾患の周知が重要である．

2 症状と神経学的・内科的所見

― キーポイント ―

- 約半数は多発ニューロパチーによる四肢のしびれと脱力で発症する．
- 神経症状は下肢優位，遠位優位の筋力低下と感覚低下であり，慢性に進行する．
- 脳神経症状はまれであるが，進行すると呼吸筋障害がみられることがある．
- 自律神経は原則として障害されない．
- 約半数は浮腫，皮膚症状（色素沈着，剛毛，血管腫），女性化乳房（男性の場合）で発症する．

約半数の患者において初発症状は多発ニューロパチーである．残りの半数における初発症状としては浮腫，皮膚症状（色素沈着，剛毛，血管腫），男性においては女性化乳房の頻度が高

表1　クロウ・深瀬（POEMS）症候群の診断基準

大基準
- (1) 多発ニューロパチー（必須）
- (2) 血清VEGF高値
- (3) M蛋白

小基準
- (1) 骨硬化性病変
- (2) Castleman病
- (3) 臓器腫大（肝脾腫，リンパ節腫脹）
- (4) 浮腫（四肢浮腫，胸水，腹水）
- (5) 内分泌異常（副腎，副甲状腺，性腺機能異常．甲状腺異常と糖尿病は除く）
- (6) 皮膚症状（色素沈着，剛毛，血管腫）
- (7) うっ血乳頭
- (8) 血小板増多あるいは多血症

definite：大基準3項目および小基準1項目以上
probable：大基準2項目および小基準1項目以上
possible：大基準のうちニューロパチー＋小基準を2項目以上
＊甲状腺機能異常，糖尿病については有病率が高いため，単独の異常では小基準の1項目として採用しない

（文献7より引用改変）

い．検診あるいは他疾患のための受診時に胸水・腹水，M蛋白，クレアチニン高値が発見されることもある[1]．疾患の進行に伴い複数の症状が出現してくるが，早期診断のためには初診時に本症を念頭に入れた体系的検索を行う必要がある．

表1に現在提唱されている診断基準を示す[7]．大基準である多発ニューロパチーと血清VEGF高値はほぼ全例に存在すると考えてよい．また90％以上の患者にはM蛋白が認められる．多発ニューロパチーで発症し，初診の際に浮腫，皮膚症状が認められることが多く，この場合には比較的診断は容易であるが，小基準に含まれる多彩な症状のどれかで初発した際に本症の可能性を念頭に置くことが重要である．骨硬化性病変は約70％に認められるが，多発性骨髄腫における骨破壊性病変とは異なり，病的骨折は通常起こらない．臓器腫大としては肝脾腫の頻度が高い．血管透過性亢進症状としての浮腫，胸腹水は約80％でみられる．自覚症状に挙げられていなくても皮膚症状は存在することが多い．色素沈着（赤褐色化），剛毛，体幹の血管腫多発が認められる．内分泌異常としては男性では女性化乳房が多い．甲状腺機能異常，糖尿病も合併しやすいが，これらの一般人口における有病率は高いために単独では診断基準の小基準としては採用されない．血小板増多・多血症も約半数で認められる．**図1**に典型例における所見を示す．

補助検査として血清VEGFは診断および病勢の評価には非常に有用である．末梢神経伝導検査では伝導速度が低下し，脱髄所見が認められる．髄液蛋白は上昇する．胸腹水のスクリーニングにはCTが有用である．骨硬化性病変の検索には脊椎や骨盤ではCT，長管骨では骨スキャンを行う．

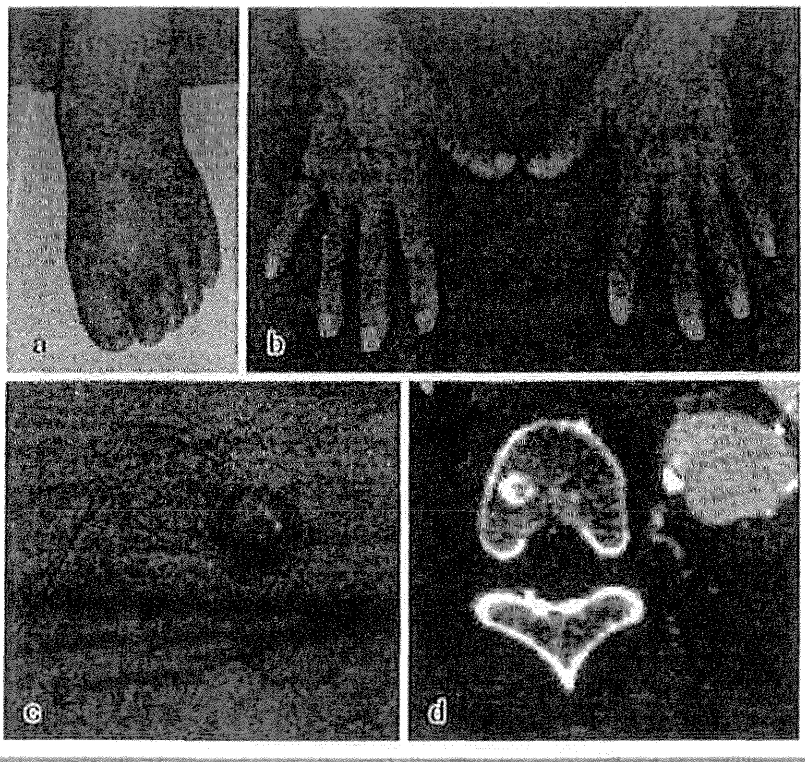

図1　クロウ・深瀬（POEMS）症候群の身体所見
浮腫（a），色素沈着（b），血管腫（c），骨硬化性病変（d）の典型例を示す．

3 病態と発症機序

— キーポイント —

- 形質細胞増殖に伴う血清VEGF高値が多彩な全身症状の主因と考えられている.
- 末梢神経障害はVEGF高値のみでは説明しがたく，他のサイトカインの関与が推定される.
- VEGF過剰産生のメカニズムはまだ解明されていない.

本症候群の多彩な病像の根底にあるのが形質細胞の単クローン性増殖であり，VEGFを中心とするサイトカインの過剰産生が多彩な臨床症状を惹起していることが実証されつつある. VEGFは強力な血管透過性亢進および血管新生作用を有するため，浮腫，胸・腹水，皮膚血管腫，臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい. しかし全例に認められる末梢神経障害（多発ニューロパチー）の発症機序については必ずしも明らかにされていない. 血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し，通常神経組織が接することのない神経毒性を持つ血清蛋白が神経実質に移行することや神経血管内皮の変化を介して循環障害が起こるなどの仮説があるが実証には至っていない. IgGやIgAのM蛋白が神経障害を惹起する可能性は否定的である. また，末梢神経構成蛋白，糖蛋白やガングリオシドに対する自己抗体は陰性であり，神経生検組織像でも明らかなリンパ球やT，B細胞浸潤の像はない. 基本的な病理学的変化は脱髄（myelin uncompaction）であるが，下肢遠位部では軸索変性が認められる.

血清VEGFの異常高値は本症候群を特徴付ける所見であり，診断および病勢の評価には非常に有用であるが，VEGFの産生部位についてはいまだ明らかにされていない. 1つの可能性は単クローン性増殖をしている形質細胞が挙げられるが，証明はされていない. 通常の骨髄生検組織に認められる形質細胞や骨硬化性病変部の形質細胞を抗VEGF抗体で免疫染色を行っても強染はされず，現時点で形質細胞がVEGFを産生しているという証拠は得られていない（未発表データ）. 他の可能性として，単クローン性増殖している形質細胞からの何らかのシグナルにより，血小板や血管内皮細胞によりVEGFが過剰産生されることはあり得ると思われる. VEGFがどこで産生されているかについては今後の系統的検討が必要である.

本症候群では，認められるM蛋白の軽鎖のほとんどがラムダ鎖である. この事実に注目して2008年，Abeらはラムダ鎖の可変領域のgerm-lineを検索し，免疫グロブリン軽鎖は特定のVλ subfamily遺伝子を持つことを明らかにした（表2）[8]. この報告が本症候群の分子メカニズム解明の一端となる初の検討である. すなわちPOEMS症候群における免疫グロブリン軽鎖は特定のVλ subfamily遺伝子を有しており，この遺伝子配列を持つM蛋白が産生された場合に本症候群が発症することになる. この配列が特定のシグナルとなりVEGF産生が誘導されるのかもしれない. 今後の分子メカニズムのさらなる解明が望まれる.

表2 クロウ・深瀬（POEMS）症候群における免疫グロブリン軽鎖の解析

症例	M蛋白	Vλ subfamily	IGLV gene germline	相同性（%）
1	IgA-λ	Vλ1	IGLV1-44*01	90.4%
2	IgG-λ	Vλ1	IGLV1-40*01	91.2%
3	IgA-λ	Vλ1	IGLV1-44*01	94.7%
4	IgG-λ	Vλ1	IGLV1-44*01	84.0%
5	IgA-λ	Vλ1	IGLV1-44*01	96.1%
6	IgG-λ	Vλ1	IGLV1-44*01	81.5%
7	IgG-λ	Vλ1	IGLV1-40*01	91.6%
8	IgA-λ	Vλ1	IGLV1-44*01	93.6%
9	IgA-λ	Vλ1	IGLV1-44*01	95.4%
10	IgA-λ	Vλ1	IGLV1-44*01	88.3%

10人の患者における軽鎖遺伝子再構成は，特定のVλ subfamily遺伝子に偏っている． （文献8より引用改変）

4 検査所見

― キーポイント ―

- 血清VEGF高値は本症候群にほぼ特異的に認められ，有用な診断マーカーである．
- 神経伝導検査では脱髄・軸索変性の混合性ニューロパチーの所見を示す．
- 骨硬化性病変の検出には胸腹部CTによる脊椎病変の検索と骨シンチグラムによる全身的検索が有用である．
- M蛋白の検出には免疫固定法が優れる．免疫グロブリンのクラスはIgGとIgAであり，軽鎖はほとんどラムダ鎖である．
- 皮膚血管腫が認められる場合には生検で特徴的な血管腫（腎球体様血管腫）所見がみられる．

血清VEGF高値は全身性血管炎，膠原病の一型であるRS3PE症候群（remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema）で認められることがあるが，POEMS症候群における多彩な全身症状との組み合わせは特異的であり，診断に有用である．末梢神経伝導検査では伝導速度低下とともにとくに下肢神経では軸索変性所見である誘発電位振幅の低下～消失が認められる．骨硬化性病変の検出には単純X線の感度は低く，全身スクリーニングには骨シンチグラムが，病変好発部位である脊椎骨椎体には胸腹部CTを骨条件で検索することが推奨される．M蛋白の検出には免疫固定法が優れる．免疫グロブリンのクラスはIgGとIgAであり，軽鎖はほとんどラムダ鎖であることが特徴である．皮膚血管腫が認められる場合には図1に示すような膨隆性が単純性血管腫と異なる．また生検で腎球体様の多数の小血管が癒合した特徴的な所見（腎球体様血管腫）所見がみられ，これもPOEMS症候群において特異性が高い．

5 診断

― キーポイント ―

- 多発ニューロパチーに加えて浮腫・胸腹水，皮膚異常，M蛋白が認められる場合に本症を疑う．
- 補助検査としては血清M蛋白，VEGFと骨スクリーニングによる硬化性病変の検出が有用である．

これまでいくつかの診断基準が提唱されてきたが，2006年にCochrane-Systematic Reviewの『POEMS症候群の治療』の担当者として日本から桑原，三澤（千葉大学神経内科），有村（鹿児島大学神経内科）が，米国からDispenzieri（メイヨークリニック血液内科）が選出されたのを機に，この4名を中心に2008年に新たな診断基準が作成され，さらに改訂されている（表1）[7]．米国における本症候群の診断にはM蛋白の存在が必須とされてきた．これはDispenzieriらが1960～2000年のミネソタ州のM蛋白血症のデータベースに基づいて症例を集積したためである．しかし実際には典型的な本症候群の症状を呈し，高VEGF血症を持つ症例において現行の検査でM蛋白が検出できない場合があるのは確かである．現在Cochrane-Systematic Reviewにおける本症候群の診断基準では，大基準中の「単クローン性形質細胞増殖性疾患」が必須になっているが，筆者は必ずしも必須項目である必要はないと考えている．現時点では表1に挙げた診断基準が推奨され，自験55例ではこの診断基準の感度は100％である．診断基準の妥当性は今後さらに多数例検証されるべきものと考えられる．

6 治療と予後

― キーポイント ―

- 適切な治療が行われない場合の中央生存期間は3～5年であり，重篤な疾患として理解されるべきである．
- ステロイド単独の治療は，初期に軽度の効果がみられることがあるが，長期的には多臓器不全を抑制できないため推奨されない．
- 現在期待される治療法として，①65歳以下で腎機能正常の場合には自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法，②66歳以上あるいは全身状態不良例にはthalidomide療法が試みられている．

1980年代には副腎皮質ステロイドを中心に治療が行われており，平均生存期間33ヵ月と生命予後は非常に不良であることが報告されていた[9]．1990年代には長期MP療法が導入され生存期間は5～10年に延長したが[10]，残念ながら長期的な寛解や治癒に至った症例の報告はいまだにまったくない．多発性骨髄腫の標準的治療が自己末梢血幹細胞移植（autologous peripheral blood stem cell transplantation：Auto-PBSCT）を伴う大量化学療法，thalidomide，プロテアソーム阻害薬に移行しつつあることを受けて[11]，本症候群に対する治療も変遷している．とくに2000年代に入って盛んに行われ始めたAuto-PBSCTを伴う大量化学療法は長期寛解を目指す新規治療法として，本症候群の第一選択となりつつある．しかし移植療法は高齢者や多臓器病変（とくに腎障害）を有する患者には施行できず，移植の適応にならない場合の新規治療法としてthalidomide療法が期待されている．

ⓐ 自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法

多発性骨髄腫の治療として1980年代からAuto-PBSCTを併用したmelphalan超大量療法が行われるようになり，寛解率は向上し現在では骨髄腫に対する標準的治療の1つとして位置づけられている．この治療法の原理は，前もって造血幹細胞（CD34陽性細胞）を採取しておき，骨髄破壊的とされる量の超大量melphalanを投与後に，幹細胞を輸注して造血を救済することである[12]．

本症候群に対してのAuto-PBSCTは1998年に第1例目が報告されたが，残念ながら多臓器不全を合併して移植治療関連死している[13]．2000年代に入ってから報告が相継ぎ，現在（2012年4月）までに，約50例が報告されている[5,14~20]．移植後にほとんどの症例では諸症状の劇的な回復が認められている．当施設では2003年から，Auto-PBSCTを併用した大量化学療法を開始しており，現在までに23人が移植を終了している．現在，移植後8〜60ヵ月経過しているが，症状，VEGFの経過を慎重に観察中である．Auto-PBSCTを受けた40報告例中2例（5％）[13,20]で治療関連死がみられており，大きな問題点の1つである．

Auto-PBSCTの適応としては移植時の年齢と多臓器障害の程度がもっとも重要な因子である．年齢に関しては「65歳以下」が暫定的なコンセンサスである．さらに「重篤な臓器障害を有さないこと」が適応の条件とされる．66歳以上である場合には移植の適応にならないが，65歳以下で臓器不全のために移植が行えない場合には，後述のthalidomide療法や抗VEGFモノクローナル抗体による治療を先に行い，全身状態の改善を待って移植に移行するという選択はありうるものと思われる．

多発性骨髄腫では治癒率向上を目指し，Auto-PBSCT併用の大量化学療法を2回連続して行うtandem移植という方法が行われているが，本症候群における報告はない．また，根治を目指す治療としては同種造血幹細胞移植または同種骨髄移植が挙げられるが，これらの治療法では多発性骨髄腫においては治療関連死が約10％にみられるとされており，また移植成功後にも長期にGVHD（graft-versus-host disease）の問題があるため，本症候群への適応はまずAuto-PBSCTや後述に述べる新規治療の効果，副作用，長期予後についての知見を蓄積した後に検討すべきであると思われる．

これまでの報告のほとんどでは観察期間は5年以内であり[5,14~20]，長期寛解の判断にはさらに数年の観察が必要であると思われる．2007年にAuto-PBSCTのそれぞれ6，7年後に再発したとの報告が2編公表された[21,22]．移植後再発は治療関連死とともに本治療の最大の問題点であり，今後5年以上の長期観察により移植療法後再発の実態を明らかにして移植療法の適応について再検討が必要である．

ⓑ thalidomide療法

thalidomideの持つ血管新生抑制作用，抗サイトカイン（TNF-αなど）作用などが明らかになり，各種悪性腫瘍での治療効果が検討され，多発性骨髄腫における有効性が明らかにされた．現在，骨髄腫では再発性あるいは治療抵抗性症例への有効性が報告されている．本症候群におけるthalidomide治療は，これまで2例[23,24]の症例報告と9症例におけるオープン試験[25]が報告されている．いずれの報告においても腹水，呼吸不全，末梢神経障害の改善がみられ，今後期待される治療法といえる．

thalidomideの副作用は，一般的に200mgを超えると投与量に応じて発現率が高くなるとされている．便秘，眠気が主なものであり，重篤なものとして深部静脈血栓症が挙げられるが，日本人では少ないとされる[25)]．また蓄積毒性として末梢神経障害があり，本症候群では末梢神経障害は主症状であるため，その発現には充分注意する必要がある．現在本症候群に対するthalidomideの保険収載を目指した多施設共同医師主導試験が進行中である．

また，多発性骨髄腫ではthalidomide導入後でも，Auto-PBSCTに足る量のCD34陽性細胞採取が可能であることが報告されており[26)]，thalidomide療法を導入し全身状態の改善が得られた後にAuto-PBSCTを施行する方法も十分考慮に値すると考えられる．現在，米国で多発性骨髄腫に対してthalidomideのアミノ酸置換誘導体であるlenalidomideが試みられている．この薬剤は，末梢神経障害の副作用がないことが特徴であり，本症候群に対して安全に用いられる治療薬として今後の応用が期待されており，2007年に有効であった1例が米国から報告された[27)]．

近年移植療法の適応例においても，まずthalidomide療法を2〜3ヵ月程度施行し，血清VEGF値の低下，胸・腹水の減少を得てから移植療法を行うオプションが行われている．より安全に移植を行い，移植関連死を防ぐためにはthalidomideによる前処置は望ましいものと思われる．現時点での本症候群の治療ガイドラインを**図2**に示した．

c 抗VEGFモノクローナル抗体

bevacizumabは抗VEGFモノクローナル抗体で，血管新生阻害作用による抗腫瘍効果を有し，日本では2007年に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の治療薬として製造販売承認を受けた．bevacizumabの本症候群患者への使用の報告は計5例でなされているが[22, 28〜30)]，有効2例，無効3例であり，その有効性について結論は得られていない．この治療は本症候群においてまったくの対症療法ではあるが，VEGFの低下は非常に急速に認められるため，胸・腹水や腎機能障害の進行が亜急性にみられた場合に，救済的に併用する価値はある可能性がある．

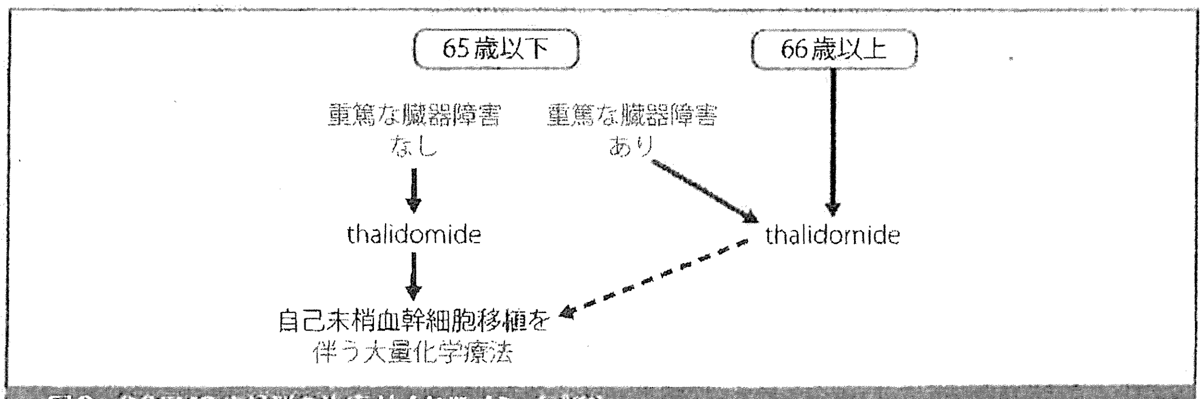

図2　POEMS症候群の治療ガイドライン（試案）

*骨硬化性病変が孤発性と確定できる場合には切除・放射線療法
**melphalanは両者とも施行できない場合のオプション
***bevacizumabは亜急性増悪時のオプション

POEMS症候群の病態解明において1996年の高VEGF血症の発見は1つのブレイクスルーであったが，その後の検討はあまり進んでいない．しかし新規治療としての移植療法やthalidomide療法は年々広まりつつあるのが現状である．今後，VEGF産生の部位や分子メカニズムに関する解明が進み，病態に応じた治療法は発展することが切に期待される．治療に関してまず行うべきことは移植療法，thalidomide療法に対する体系的な治療ガイドラインを作成し，各症例についての治療効果と有用性についての知見を蓄積していくことが必要であると思われる．

■文　献

1）納　光弘ほか：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，p141-144, 2005
2）Watanabe O et al：Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. Lancet **347**：702, 1996
3）Koga H et al：Ratio of serum vascular endothelial growth factor to platelet count correlates with disease activity in a patient with POEMS syndrome. Eur J Intern Med **13**：70-74, 2002
4）Endo I et al：Diurnal fluctuation of edema synchronized with plasma VEGF concentration in a patient with POEMS syndrome. Intern Med **41**：1196-1198, 2002
5）Kuwabara S et al：Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Neurology **66**：105-107, 2006
6）有村公良ほか：Crow-Fukase症候群とVEGF．神経の進歩 **47**：545-554, 2003
7）Kuwabara S et al：Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. Cochrane Database Syst Rev **8**：CD006828, 2008
8）Abe D et al：Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin lambda light chain germline in POEMS syndrome. Blood **112**：836-839, 2008
9）Nakanishi T et al：The Crow-Fukase syndrome：a study of 102 cases in Japan. Neurology **34**：712-720, 1984
10）Kuwabara S et al：Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. Neurol Neurosurg Psychiatry **63**：385-387, 1997
11）桑原　聡，三澤園子：Crow-Fukase症候群の新規治療展望．Annual Review神経2007，中外医学社，東京，p214-220, 2007
12）Lemoli RM et al：Engraftment, clinical, and molecular follow-up of patients with multiple myeloma who were reinfused with highly purified CD34+ cells to support single or tandem high-dose chemotherapy. Blood **95**：2234-2239, 2000
13）Wong VA, Wade NK：POEMS syndrome：an unusual cause of bilateral optic disk swelling. Am J Ophthalmol **126**：452-454, 1998
14）Rovira M et al：Dramatic improvement of POEMS syndrome following autologous haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol **115**：373-375, 2001
15）Hogan WJ et al：Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. Bone Marrow Transplant **28**：305-309, 2001
16）Jaccard A et al：High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. Blood **99**：3057-3059, 2002
17）Peggs KS et al：Peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. Bone Marrow Transplant **30**：401-404, 2002
18）Wiesmann A et al：Long-term follow-up on a patient with incomplete POEMS syndrome undergoing high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation. Blood **100**：

2679-2680, 2002
19) Soubrier M et al : Successful use of autologous bone marrow transplantation in treating a patient with POEMS syndrome. Bone Marrow Transplant **30** : 61-62, 2002
20) Dispenzieri A et al : Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. Blood **104** : 3400-3407, 2004
21) Giglia F et al : POEMS syndrome : relapse after successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. Neuromuscul Disord **17** : 980-982, 2007
22) Samaras P et al : Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. Haematologica **92** : 1438-1439, 2007
23) Sinisalo M et al : Thalidomide in POEMS syndrome : case report. Am J Hematol **76** : 66-68, 2004
24) Kim SY et al : Thalidomide for POEMS syndrome. Ann Hematol **85** : 545-546, 2006
25) Kuwabara S et al : Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry **79** : 1255-1257, 2008
26) Kakimoto T et al : Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma. Rinsho Ketsueki **43** : 345-348, 2002
27) Dispenzieri A et al : Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. Blood **110** : 1075-1076, 2007
28) Badros A et al : Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood **106** : 1135, 2005
29) Kanai K et al : Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. Intern Med **46** : 311-313, 2007
30) Straume O et al : Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. Blood **107** : 4972-4973, 2006