

## 難治性末梢神経障害の治療の進歩と展望：免疫性ニューロパチーと Crow-Fukase 症候群を中心に

桑原 聡\*

要旨：免疫療法の発展によりギラン・バレー症候群 (GBS)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の治療は確立されたかのように見えるが、多くの問題点が残されている。GBS では現在なお死亡例、重度後遺症のみられる症例が一定頻度で存在し、いかに急性期の軸索変性を抑制するかが新たなパラダイムとなっている。CIDP および関連疾患である多巣性運動ニューロパチー、抗ミエリン関連糖蛋白抗体にともなうニューロパチーでは病型に応じた治療アストラテジーが必要であり、新規治療として rituximab への期待が高まっている。Crow-Fukase 症候群はもっとも難治なニューロパチーであったが、近年その治療法は自己末梢血幹細胞移植をともなう大量化学療法、サリドマイド療法へと劇的に変遷している。それぞれの疾患において病態に即した分子標的療法の発展が期待される。

(臨床神経 2010;50:219-224)

Key words：ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、Crow-Fukase 症候群、rituximab

### はじめに

免疫介在性末梢神経疾患としてまずギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP) が挙げられる。GBS の年間発症率は 10 万人あたり 1~2 人であり<sup>1)</sup>、生涯を通じて罹患する頻度は約 1,000 人に 1 人とかなり高い。CIDP の本邦における有病率は 10 万人あたり 1.6 人とされ<sup>2)</sup>、全国の患者数は約 2,000 人となる。両疾患ともそれほどまれな疾患ではない。その他の免疫性ニューロパチーとして、多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy : MMN)、抗ミエリン関連糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein : MAG) 抗体をともなう脱髄性ニューロパチーがある。また厳密には免疫学的機序による疾患ではないが、形質細胞の単クローン性増殖にともなう難治性末梢神経障害として Crow-Fukase 症候群が挙げられる。

免疫療法の発展にともない GBS/CIDP の治療法は確立しているかのように見えるが、多くの問題点が残されている。GBS では死亡例、重度の後遺症 (軸索変性) がみられる症例が一定数存在し、決して予後良好な疾患とはいえない<sup>3)</sup>。CIDP においても長期反復治療を要する症例、各種治療に抵抗性の症例が存在する。MMN、抗 MAG 抗体ニューロパチー治療の

現状も決して満足できるものではない。これらの治療上の問題について様々な試みがなされている。

さらに Crow-Fukase 症候群は、有効な治療がおこなわれなればあいには全身合併症により致命的な疾患であり、免疫介在性ニューロパチーよりもさらに強力な治療が必要である。近年新規治療がつぎつぎに試みられ Crow-Fukase 症候群の治療は劇的に変遷している。本稿でこれらの疾患における治療の現状と展望について述べる。

### 1. ギラン・バレー症候群

1990 年代後半に英国でおこなわれた GBS 患者の予後調査では<sup>3)</sup>、70% が免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿交換療法で治療されたにもかかわらず死亡 8%、1 年後の四肢麻痺臥床 4%・独歩不能 9%、走行不能 17% であり、既存の免疫治療がおこなわれたとしても決して教科書に書かれているような予後良好な疾患とはいえない。予後は主に年齢と急性期の重症度によって規定されるため、とくに高齢あるいは重症者に対してはより有効な新規治療が必要である。軸索型 GBS が脱髄型よりも重症化し、重い後遺症を残すと考えられた時期があったが、上記の英国における結果は脱髄型がほとんどを占めるとされる対象における結果である。また当施設の約 150 例の GBS 患者において軸索型と脱髄型との間に明らかな予後の差はみとめられない。どちらの病型であっても急性

\*Corresponding author: 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 [〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1]  
千葉大学大学院医学研究院神経内科学  
(受付日：2009 年 12 月 16 日)

期の重症度が高いばあいには軸索変性のために回復が遅延する。

これまでにIVIgと血漿交換の併用,あるいはIVIgとステロイドパルスの併用が試みられたが,明らかな相乗効果はみとめられていない<sup>4)</sup>。最近,IVIgを受けたGBS患者において治療後血清IgG値が十分上昇しない例ほど回復が不良であるとの報告がなされ<sup>5)</sup>、今後血清IgG値をモニターしながら免疫グロブリン製剤の追加投与をおこなうことが必要かもしれない。

新たな視点からの治療としては,補体阻害薬とNaチャンネル阻害薬が挙げられる。軸索型GBSモデル動物において補体,とくにC5b-9(membrane attack complex:MAC)のランビエ絞輪への沈着により組織破壊が進むことが示されており<sup>6)</sup>、補体阻害は重症例における軸索変性を抑制する有望な治療となる可能性がある<sup>7,8)</sup>。また,脱髄型GBSモデルである実験的アレルギー性神経炎においてNaチャンネル阻害薬の投与は極期の症状を軽減させ,神経保護的に働くことが示されている<sup>9)</sup>。これらの新規治療の有効性については,今後ランダム化群間比較試験において証明する必要がある。

## 2. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー

CIDPの経過,治療反応性,予後は症例により様々であることから,ことなつた病態をふくむ症候群であることが指摘されてきた。2005年に欧州神経学連合・国際末梢神経学会(European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society:EFNS/PNS)により提唱されたガイドラインでははじめてCIDPの病型分類が示されている<sup>10)</sup>。Dyckらが主張してきた「両側対称性の症状を呈し,近位筋が遠位筋と同様に侵される」特徴を持つものを典型的CIDP(typical CIDP)と位置づけ,非典型的CIDPとして,(1)非対称あるいは多発単ニューロパチー型(multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy:MADSAM),(2)純粋運動型,(3)純粋感覚型,(4)遠位優位型(demyelinating acquired distal symmetric neuropathy:DADS),(5)中枢病変をとまなうCIDPを挙げている。MMNと抗MAG抗体ニューロパチーは除外基準に挙げられているが,これはEFNS/PNSがこれらに対するガイドラインを別個に作成したためであり,MMNは純粋運動型(かつ非対称型),抗MAG抗体ニューロパチーはDADS型CIDPとして捉えられる。これらの各型型CIDPはそれぞれことなつた治療反応性を有するため,この病型分類は有用であるが,残念ながらこのガイドライン中で治療法は病型別に論じられておらず一括して述べられている。実際の診療においては以下に述べるような病型に応じた治療を考える必要がある。

### A. 典型的CIDP

典型的CIDPは副腎皮質ステロイド,IVIg,血漿交換療法のいずれかに必ず反応する<sup>11)</sup>。副腎皮質ステロイドは60~70%に有効であり,ステロイド反応例はパルス療法をふくむ初期大量投与から漸減して寛解を維持できることが多い。ステロ

イド無効例ではIVIgが有効であるが,効果の持続は1~3カ月であり反復投与が必要となる。血漿交換療法の効果も同様に一時的ではあるが,施行間隔を徐々に長くして行き,月に1回程度の頻度で長期の寛解維持が可能である(未発表データ)。血液浄化法による維持療法はIVIgの反復投与と比較して調節性は高く,有用であるとわれわれは考えている。この病型では脱髄病変は遠位部神経終末と神経根に優位に生じており,この病変分布により神経長に依存しない近位筋の脱力がおこるものと考えられる<sup>12)</sup>。また神経終末・根は血液神経関門の欠如部位であり,血漿交換療法が有効であることも併せて考えると典型的CIDPの病態機序としては液性免疫(抗体)の関与が大きいことが想定される。

### B. 非対称型(MADSAM型)CIDP

典型的CIDPが重急性に発症・進行するのに対して,非対称型CIDPは慢性進行性経過の経過をとり,軸索変性が進展することが多い<sup>11,12)</sup>。とくに発症から1年以上経って受診する症例では治療抵抗性である難治例が多い。免疫治療に反応が不良であるばあいに疾患活動性自身がコントロールできないばあいと,二次性軸索変性の影響で症状回復が遅延しているばあいの二つの要素が考えられるが,副腎皮質ステロイド,IVIgによる治療開始後3カ月で部分的にも症状の改善がみられないばあいには疾患活動性を抑制できていない可能性を考えるべきであろう。非対称型CIDPの一部に対しては免疫グロブリンの効果は短期的であり,反復投与が必要になる。この病型にはステロイド,血漿交換,IVIgのいずれにも反応しない真の治療抵抗例が存在し,そのばあいに免疫抑制剤や生物学的製剤が試みられている<sup>10)</sup>。これまでにランダム化群間比較試験は存在しないが,azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, cyclosporin A, mycophenolate mofetil, rituximab, interferon- $\alpha$ あるいは $\beta$ ,抗TNF- $\alpha$ 薬の有効例の報告がなされている<sup>10,13,14)</sup>。

近年rituximabによる治療に関して有効例の報告が複数なされているが<sup>15)~17)</sup>、否定的な報告もある<sup>18)</sup>。ここで注意すべきは,対象とした症例が典型的CIDPか非対称型CIDPかが必ずしも明確にされていないこと,免疫抑制剤使用の目的が真の治療抵抗性症例であるのか,IVIg依存性になっている症例におけるグロブリン製剤の減量なのかにかかれていていることである。現時点ではIVIgからの離脱効果は期待しにくく<sup>18)</sup>、IVIgもふくめて種々の治療に抵抗性の症例の中にrituximab反応例がある,ということに要約される。

一方抗TNF- $\alpha$ 薬(infliximab, etanercept)を難治性CIDPに使用した報告があるが,これらの薬剤による慢性関節リウマチの治療が急速に普及してきた2000年代半ばから,抗TNF- $\alpha$ 薬によってCIDP,MMNが誘発されたとの報告が相次いでいる<sup>19)</sup>。このことは,CIDPの免疫学的背景が単純でないことを示しており,また抗TNF- $\alpha$ 薬の合併症として神経内科医としては留意しておくべきである。

### C. 多巣性運動ニューロパチー

現時点ではIVIgがMMNに対して有効性の確立された唯一の治療である。したがって免疫グロブリンの投与方法を工夫

して寛解を維持しようという試みと、新規治療を模索する方向性がある。現在欧米でもっとも多くおこなわれているIVIgの使用法は総量2g/kgを2~5日で投与して寛解導入し(日本でおこなわれている0.4mg/kgを5日間投与と総量は同じ)、その後1g/kgを2~4週毎に投与するというものである<sup>20)</sup>。しかしこの方法ではしだいに効果が減弱したり、軸索変性が徐々に進行する問題点が指摘されている。維持投与量を2g/kg/月に増量すると運動症状がより改善することが示されたが<sup>21)</sup>、グロブリンの投与量を増量して寛解維持をおこなうことは将来的に医療経済上望ましいこととはいえない。Rituximabは期待される治療法であり、IVIg反復投与から脱却できた症例の報告は蓄積されつつあるが<sup>22)</sup>ランダム化群間比較試験はおこなわれていない。Rituximabとともに期待されていた薬剤であるミコフェノール酸に関しては、28例のIVIg依存性MMN患者に対してランダム化群間比較試験がおこなわれたものの、残念ながら効果はみとめられなかった<sup>23)</sup>。

#### D. 抗MAG抗体をともなう脱髄性ニューロパチー

高齢者に多く、慢性進行性であり、二次性軸索変性をともないやすい特徴がある。副腎皮質ステロイド、IVIg、血漿交換とも通常無効であり、難治性である。最近米国でrituximabのランダム化群間試験がおこなわれた<sup>24)</sup>。26名の抗MAG抗体ニューロパチー患者を13:13でプラセボ対照と割り付け、8カ月後のINCATスコアの1点改善を主要評価項目とした。改善例は、rituximab群では4/13例であったのに対し、プラセボ群では0/13であり有意にrituximab群での改善が示された。8カ月という試験期間内における改善は軸索再生が進展するには短いと考えられ、一次的に脱髄病変を抑制したと考えられる。Rituximabは抗MAG抗体ニューロパチーに対しておそらく有効であるが、本症は高齢者に多く、進行は緩徐でありそれほどADLに支障をきたさない症例も存在するため、今後はrituximabのリスクとの兼ね合いによって適応が決められるべきであると考えられる。

### 3. Crow-Fukase 症候群

Crow-Fukase (POEMS) 症候群は、形質細胞の単クローン性増殖を基盤に、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : 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推定されている。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<sup>25)</sup>。したがって本症候群における治療のターゲットは形質細胞となる<sup>26)27)</sup>。

1980年代には副腎皮質ステロイドを中心に治療がおこなわれており、平均生存期間33カ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<sup>28)</sup>。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<sup>29)</sup>、残念ながら長期的な寛解や治癒にいたった症例の報告は未だにまったくなく、多発性骨髄腫の標準的治療が自己末梢血幹細胞移植

(Auto-PBSCT)をともなう大量化学療法、サリドマイド、プロテアソーム阻害薬に移行しつつあることを受けて<sup>30)</sup>、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おこなわれ始めたAuto-PBSCTをともな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ばあいの新規治療法としてサリドマイド療法が期待されている。

#### A. 自己末梢血幹細胞移植をともなう大量化学療法

この治療法の原理は、前もって自己の造血幹細胞(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メルフアランを投与後に、幹細胞を輸注して造血を救済することである<sup>31)</sup>。

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<sup>32)</sup>。2000年代に入ってから報告が相継ぎ、現在(2009年12月)までに、約45例が報告されている<sup>26)27)33)~39)</sup>。移植後にほとんどの症例では諸症状の劇的な回復がみとめられている。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19名が移植を終了している。現在、移植後8~60カ月経過しているが、ほとんどの症例で臨床症状、血清VEGF値の著明な改善がえられており、現在も慎重に観察中である。劇的な効果は期待できるもののAuto-PBSCTを受けた40報告例中2例(5%)で治療関連死がみられており、大きな問題点である。当施設では2年前から移植前にサリドマイドを導入し、臨床症状と血清VEGF値の安定化をおこなってから移植をおこなっている。この前処置により確かに移植前後の合併症が減少しており、より安全な移植療法をおこなえることを期待している。

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大きい因子である。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歳以上であるばあい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おこなえないばあいには、下記のサリドマイド療法や抗VEGFモノクローナル抗体による治療を先におこない、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えるものと思われる。

多発性骨髄腫では完全寛解率向上を目指し、Auto-PBSCT併用の大量化学療法を2回連続しておこなうtandem移植という方法がおこなわれているが、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あげられるが、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やサリドマイドによる新規治療の効果、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最長観察期間は5~6年であり、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年、7年後に再発したとの報告が2編公表された<sup>40)41)</sup>。今後5年以上の長期観察により移植療法後再発の実態が明らかになってくるものと思われる。

#### B. サリドマイド療法

サリドマイドの持つ血管新生抑制作用、抗サイトカイン(TNF- $\alpha$ 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。本症候群におけるサリドマイド治療は、これまで2例<sup>42)43)</sup>の症例報告と9症例におけるオープン試験<sup>44)</sup>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、今後非常に期待される治療法といえる。

サリドマイドの副作用は、一般的に200mgを越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。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。

また、多発性骨髄腫ではサリドマイド導入後でも、Auto-PBSCTに十分な量のCD34陽性細胞採取が可能であることが報告されており<sup>27)</sup>、サリドマイド療法を導入し全身状態の改善がえられた後にAuto-PBSCTを施行する方法も充分考慮に値すると考えられる。現在、多発性骨髄腫に対してサリドマイドのアミノ酸置換誘導体であるレナリドマイド(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もち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<sup>44)</sup>。しかし、この薬剤は非常に高価であり(8カ月の1シリーズ治療で薬価約800万円)、その使用は制限されるため、現時点では現実的でない。

#### C. 抗 VEGF モノクローナル抗体 (bevacizumab)

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、本邦では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<sup>34)~48)</sup>、有効2例、無効3例であり、その有効性について結論はえられていない。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みとめられるため、胸・腹水や腎機能障害の進行が亜急性にみられたばあいに、救済的に併用する価値はある可能性がある。

#### おわりに

GBSの治療は高齢あるいは重症度の高い症例に対して軸

索変性を抑制するための新規治療が求められている。CIDPおよび関連疾患については病型に応じた治療戦略が必要であり、各病型において徐々にではあるがエビデンスとなるデータが蓄積されつつあり、全般にretuximabに期待が寄せられている。Crow-Fukase症候群の新規治療としての移植療法やサリドマイド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が発展することが大いに期待される。移植療法、サリドマイド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とともにエビデンスを築く必要があり、サリドマイド療法に関しては我が国においてランダム化群間比較試験が計画されている。

#### 文 献

- 1) Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-1666.
- 2) Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1040-1043.
- 3) Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, et al. Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:74-77.
- 4) Hughes RA. Treatment of Guillain-Barré syndrome with corticosteroids: lack of benefit? *Lancet* 2004;363:181-182.
- 5) Cornblath DR, Hughes RA. Treatment for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2009;66:569-570.
- 6) Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007;27:3956-3967.
- 7) Phongsisay V, Susuki K, Matsuno K, et al. Complement inhibitor prevents disruption of sodium channel clusters in a rabbit model of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2008;205:101-104.
- 8) Willison HJ, Halstead SK, et al. The role of complement and complement regulators in mediating motor nerve terminal injury in murine models of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:172-182.
- 9) Bechtold DA, Yue X, Evans RM, et al. Axonal protection in experimental autoimmune neuritis by the sodium channel blocking agent flecainide. *Brain* 2005;128:18-28.
- 10) Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13:326-332.

- 11) Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:66-70.
- 12) Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:37-42.
- 13) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003280.
- 14) RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:158-164.
- 15) Gono T, Matsuda M, Shimojima Y, et al. Rituximab therapy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with anti-SGPG IgM antibody. *J Clin Neurosci* 2006;13:683-687.
- 16) Münch C, Anagnostou P, Meyer R, et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2007;256:100-102.
- 17) Benedetti L, Franciotta D, Beronio A, et al. Rituximab efficacy in CIDP associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Muscle Nerve* 2008;38:1076-1077.
- 18) Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007;35:66-69.
- 19) Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve* 2008;37:281-292.
- 20) Van Schaik IN, Bouche P, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2006;13:802-808.
- 21) Baumann A, Hess CW, Sturzenegger M. IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: a prospective six month follow-up. *J Neurol* 2009;256:608-614.
- 22) Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, et al. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:473-475.
- 23) Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, et al. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain* 2007;130:2004-2010.
- 24) Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-293.
- 25) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996;347:702.
- 26) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 2006;66:105-107.
- 27) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8;(4):CD006828.
- 28) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712-720.
- 29) Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, et al. Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:385-387.
- 30) 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; p. 214-220.
- 31) Lemoli RM, Martinelli G, Zamagni E, 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* 2000;95:2234-2239.
- 32) Wong VA, Wade NK. POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *Am J Ophthalmol* 1998;126:452-454.
- 33) Rovira M, Carreras E, Blade J, et al. Dramatic improvement of POEMS syndrome following autologous haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2001;115:373-375.
- 34) Hogan WJ, Lacy MQ, Wiseman GA, et al. Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:305-309.
- 35) Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, et al. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* 2002;99:3057-3059.
- 36) Peggs KS, Paneesha S, Kottaridis PD, et al. Peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:401-404.
- 37) Wiesmann A, Weissert R, Kanz L, et al. Long-term follow-up on a patient with incomplete POEMS syndrome undergoing high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation. *Blood* 2002;100:2679-2680.
- 38) Soubrier M, Ruivard M, Dubost JJ, et al. Successful use of autologous bone marrow transplantation in treating a patient with POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant*

- 2002;30:61-62.
- 39) Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004;104:3400-3407.
- 40) Giglia F, Chiapparini L, Fariselli L, et al. POEMS syndrome: relapse after successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Neuromuscul Disord* 2007;17:980-982.
- 41) Samaras P, Bauer S, Stenner-Liewen F, et al. Treatment of POEMS syndrome with bevacizumab. *Haematologica* 2007;92:1438-1439.
- 42) Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, et al. Thalidomide in POEMS syndrome: case report. *Am J Hematol* 2004;76:66-68.
- 43) Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, et al. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 2006;85:545-546.
- 44) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al. Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1255-1257.
- 45) Dispenzieri A, Klein CJ, Mauermann ML. Lenalidomide therapy in a patient with POEMS syndrome. *Blood* 2007;110:1075-1076.
- 46) Badros A, Porter N, Zimrin A. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2005;106:1135.
- 47) Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med* 2007;46:311-313.
- 48) Straume O, Bergheim J, Ernst P. Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 2006;107:4972-4973.

### Abstract

#### Advances and perspectives in treatment for refractory neuropathies; with special foci upon immune-mediated neuropathies and Crow-Fukase syndrome

Satoshi Kuwabara, M.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

There are significant advances in immune-modulating treatments for Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in the past 20 years. GBS, however, is still a serious disease with a mortality rate of 8% and 20% of the patients being unable to walk independently a year after onset. For CIDP and related disorders such as multifocal motor neuropathy, and demyelinating neuropathy with anti-myelin-associated-glycoprotein (MAG) antibody, treatments should be based on individual pathophysiology. Rituximab could be a promising agent for the subtypes of CIDP refractory to conventional immune treatments. Crow-Fukase syndrome is a rare cause of demyelinating neuropathy with multiorgan involvement. Overproduction of vascular endothelial growth factor (VEGF), probably mediated by monoclonal proliferation of plasma cells, is likely to be responsible for most of the characteristic symptoms. There is no established treatment regimen for Crow-Fukase syndrome. In appropriate candidates, high-dose chemotherapies with autologous peripheral blood stem cell transplantation is highly recommended, because this treatment could result in obvious improvement in neuropathy as well as other symptoms. Indication of this treatment has not yet been established, and long-term prognosis is unclear at present. Treatments that should be considered as future therapy against Crow-Fukase syndrome include thalidomide, and anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab).

(*Clin Neurol* 2010;50:219-224)

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, Crow-Fukase syndrome, rituximab