◆ 症例報告 ◆

POEMS 症候群の発症とともに中大脳動脈閉塞による
脳梗塞を来した 1 例高橋 徹至¹⁾ 遠藤 乙音²⁾ 古閑 寛¹⁾

要旨: 症例は 75 歳, 男性. X-1 年 11 月, 左上肢と両下肢の脱力を呈する脳梗塞で他院入院. 退院後も症状再燃を繰り返した. クロピドグレル内服にて経過観察となるも両下肢脱力の進行を認めた. ビタミン B12 欠乏性多発神経炎の診断でビタミン B12 投与されたが症状進行. 下肢遠位筋の筋力低下と深部腱反射消失, 手袋靴下型の温痛覚障害を認め, 女性化乳房, 肝脾腫, 下肢に色素沈着と浮腫を認めた. POEMS 症候群の疑いにて X 年 9 月当院に精査入院. 入院数日後に構音障害と左上肢麻痺出現し, 右中大脳動脈領域の梗塞と右中大脳動脈閉塞を認めた. 血清 VEGF 著明高値, 神経伝導検査(以下, NCS)で脱髄および軸索障害の所見を認め, POEMS 症候群と診断した. 本症例は当初主幹動脈狭窄を認めなかったが, POEMS 症候群の発症とともに閉塞に至った. POEMS 症候群とビタミン B12 欠乏, 脳血管障害との関連を文献的考察含めて報告する.

Key words: POEMS syndrome, cerebral infarction, vitaminB12 deficiency, neuropathy, VEGF

はじめに

POEMS 症候群(polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes)は形質細胞増殖に関連する稀な全身疾患である¹⁾. POEMS 症候群に合併した冠動脈や下肢動脈の虚血性疾患はしばしば報告されているが^{2,3)}, 脳梗塞の報告は非常に稀である. 今回我々は, 脳梗塞を繰り返し, POEMS 症候群の症状出現と共に比較的急速に主幹動脈閉塞に至った 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 75 歳, 男性

主訴: 歩行障害

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 特記事項なし

社会生活歴: 喫煙なし, 飲酒なし

現病歴: X-1 年 11 月, 左上肢と両下肢の脱力で A 病院受診. 頭部 MRI で右頭頂葉分水嶺領域に新鮮梗塞を

認め入院. 症状軽快し自宅退院. X 年 1 月に同症状再燃し A 病院受診. 頭部 MRI で右前頭葉, 右頭頂葉の分水嶺領域に新鮮梗塞を認め脳梗塞再発にて入院(Fig. 1A). いずれの入院においても MRA にて頭頸部の主幹動脈に高度狭窄を認めず(Fig. 1B), 経胸壁心エコー, Holter 心電図では心原性脳塞栓症を示唆する所見は認めなかった. 症状軽快しクロピドグレル内服にて経過観察となった. その後も一過性の構音障害や左上肢不全麻痺を認め数回救急搬送されるも, 一過性脳虚血発作として経過観察となった. 左上肢の麻痺は改善するも, 両下肢の麻痺, 痺れ, 下肢浮腫の増悪を認めた. 8 月に行った NCS にて運動神経伝導速度低下を認め, ビタミン B12 血中濃度の低下(103 pg/mL, 基準値 ≥ 233 pg/mL)を認めた. 胃の手術歴はなく, 抗胃壁細胞抗体は陰性で, 上部消化管内視鏡検査では慢性胃炎を認めるのみだった. ビタミン B12 欠乏性多発神経炎の診断で, ビタミン B12 の筋注と内服による補充療法を行った. しかし上記症状の進行のため B 病院に精査入院. 腰部脊柱管狭窄症と右中大脳動脈(以下, MCA)高度狭窄認めるも症状との関連性は乏しく, 経過観察となった.

9 月 11 日に近医より紹介で当院受診. 初診時, 意識清明, 脳神経領域に問題なく, 下肢遠位筋の筋力低下と全般性の深部腱反射消失, 手袋靴下型の温痛覚障害を認めた. 女性化乳房, 肝脾腫, 顔面の皮膚硬化, 下肢に色

¹⁾JA 愛知厚生連海南病院神経内科

²⁾JA 愛知厚生連海南病院脳神経外科

(2019 年 1 月 7 日受付, 2019 年 2 月 13 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10699

Fig. 1 MRI, MRA

- A : MRI (DWI, Jan. X) showed the high intensity area in the watershed area between right MCA and PCA.
 B : MRA (Jan. X) showed no severe stenosis in intracranial main arteries.
 C : MRI (DWI, Sept. X) showed high intensity area in the cortical and subcortical areas of the right MCA territory.
 D : MRA (Sept. X) showed the occlusion of right MCA (M1) and severe stenosis of left PCA (P2).

素沈着と浮腫を認めた。POEMS 症候群の疑いにて 9 月 19 日精査目的で入院となった。

検査所見

- 血液検査では軽度腎機能障害を認め、内分泌学的検査では PRL (基準値 <14.69 ng/mL) の上昇を認めた。膠原病関連抗体や血管炎マーカーはいずれも有意所見は認めなかった。炎症性サイトカインである IL-6 (基準値 <4.0 pg/mL) の上昇を認めた。蛋白分画や免疫固定法では M 蛋白は認めなかった。尿検査は異常所見を認めなかった。髄液検査では蛋白上昇、IL-6 上昇を認めた (Table 1)。
- 骨髄検査：骨髄穿刺所見では有核細胞数 45157/ μ L、正形成で 3 血球系とも有意な異形成なし。骨髄巨核球 64/ μ L、M/E 比は 2.2、形質細胞は 0.5% と形質細胞の増加を認めず。Clot 病理では、萎縮した濾胞を有した小型の lymphoid の集簇像が認められ、その周囲に免疫染色上 CD138 陽性形質細胞が取り巻く像を示した。骨髄のフローサイトメトリーで CD38 強陽性分画が 0.6% で、この細胞は CD19 陽性、CD56 陰性、CD20 陰性。有意な染色体異常はなし。
- 骨シンチ：異常集積を認めない。
- 全身 CT：リンパ節の有意腫大なし。女性化乳房、肝脾腫あり。心嚢水、胸水、腹水あり。骨病変や腫瘍病

変はなし。

- 頸動脈エコー：有意狭窄なし。
- 腎動脈ドップラーエコー：腎動脈狭窄を示唆する所見なし。
- 下肢静脈エコー：深部静脈血栓なし。
- 経胸壁心エコー：EF 62.7%, asynergy (-), valve 問題なし、心嚢水 (+), 肺高血圧 (-)
- ホルター心電図：心房細動なし。
- 四肢体幹 MRA：有意狭窄なし。
- NCS：遠位潜時の遅延、運動神経伝導速度の低下、F 波潜時の遅延を認める。上肢の複合筋活動電位は保たれるが、下肢の複合筋活動電位は波形導出不可。上下肢の感覚神経伝導速度の低下と上肢の感覚神経活動電位の低下を認める (Table 2)。

入院後経過

9 月 19 日精査入院した。20 日の頭部 MRA で右 MCA (M1) と左後大脳動脈 (以下、PCA) (P2) の描出不良を認めた。21 日の 3DCTA (Fig. 2) ではいずれも閉塞はしておらず高度狭窄を認めた。23 日起床時より左半側空間無視と左上下肢麻痺が出現した。頭部 MRI で右 MCA 領域に新鮮梗塞を認めた (Fig. 1C)。MRA では右 MCA (M1) 以遠は描出されなかった (Fig. 1D)。血管内治療医とも協議したが血栓回収療法の適応はなく、アスピリ

Table 1 Laboratory data

血液検査			Table 1 Laboratory data					
HbA1c	6.3	%	IgG	1376	mg/dL	GH	0.3	ng/mL
Glu	187	mg/dL	IgA	257	mg/dL	ソマトメジン C	118	ng/mL
WBC	6000	/ μ L	IgM	97	mg/dL	LH	6.42	mIU/mL
Hb	15.9	g/dL	BNP	33.0	pg/mL	FSH	12.07	mIU/mL
Ht	49.0	%	ビタミン B1	53	ng/mL	PRL	28.0	ng/mL
Plt	33.8 万	/ μ L	ビタミン B12	730	pg/mL	レニン活性	0.2	ng/mL/hr
フィブリノゲン	345	mg/dL	葉酸	7.2	ng/mL	アルドステロン	44.1	pg/mL
d-dimer	0.6	μ g/mL	総ホモシステイン	12.3	nmol/mL	アドレナリン	14	pg/mL
T.P.	6.8	g/dL	ESR	2	mm/hr	ノルアドレナリン	321	pg/mL
Alb	3.8	g/dL	抗核抗体	<40	倍	ドーパミン	14	pg/mL
AST	13	IU/L	リウマチ因子	5.9	IU/mL	尿検査		
ALT	15	IU/L	抗 DNA 抗体	<2.0	IU/mL	蛋白	(-)	
LDH	104	IU/L	抗 sm 抗体	(-)		糖	(-)	
BUN	23.8	mg/dL	抗 SS-A 抗体	(-)		Bence Jones Protein	(-)	
Cr	1.28	mg/dL	抗 SS-B 抗体	(-)		髄液検査		
UA	5.2	mg/dL	PR3-ANCA	<1.0	U/mL	性状	無色透明	
Na	141	mEq/L	MPO-ANCA	<1.0	U/mL	初圧	12	mmH ₂ O
K	4.4	mEq/L	sIL2R	677	U/mL	細胞数	1 以下	/ μ L
Cl	106	mEq/L	抗内因子抗体	(-)		蛋白	154	mg/dL
Ca	9.2	mg/dL	抗胃壁細胞抗体	(-)		糖	104	mg/dL
P	4.3	mg/dL	IL-6	29.49	pg/mL	IL-6	20.68	pg/mL
HDL-Chol.	33	mg/dL	FT4	1.30	ng/dL	IgG index	0.58	
LDL-Chol.	79	mg/dL	TSH	3.33	μ U/mL			
CRP	0.30	mg/dL	ACTH	108.8	pg/mL			
			cortisol	9.4	μ g/dL			

Table 2 Nerve Conduction Study

	DL (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F-lat. (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μ V)
Rt. median	5.0*	37.6*	5.0	32.6*	36.0*	0.9*
Rt. ulnar	4.1*	36.0*	10.0	n.d.	28.2*	1.6*
Rt. tibial		not evoked			n.d.	n.d.
Rt. sural		-			29.6*	2.0

* Abnormal values

DL: distal latency, MCV: motor nerve conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, F-lat.: F-wave latency, SCV: sensory nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, n.d.: not done

Fig. 2 3DCTA

3DCTA showed severe stenosis of the right MCA (M1) (white arrow).

Fig. 3 Clinical course of this case

* Thalidomide 100 or 200 mg p.o. everyday and dexamethasone 20 mg/day p.o. on days 1–4, every 28 days

** Bortezomib 2.1 mg/day (1.3 mg/m²/day) s.c. on days 1, 4, 8, 11 and dexamethasone 20 mg/day p.o. on days 1, 4, 8, 11, every 21 days

ン、クロビドグレル内服に加えて、エダラボン、アルガトロバン点滴にて経過観察となる。9月25日、血清 VEGF 4590 pg/mL (基準値 <1040 pg/mL) と高値が判明し、POEMS 症候群と診断した。同日より Td 療法 (thalidomide, dexamethasone) 開始とした。Td 開始後、一時的に浮腫軽減あるも、その後増悪した。NCS での悪化 (遠位潜時の遅延、運動神経伝導速度の低下、複合筋活動電位の低下) や血清 VEGF 値上昇も認めたため、thalidomide 抵抗性と判断し、12月18日より Bd 療法 (bortezomib, dexamethasone) 開始した。その後、下肢浮腫は軽減し、NCS での悪化も認めず、脳梗塞の再発や血管狭窄の進行も認めていない。現在慎重に経過観察中である (Fig. 3)。

考 察

POEMS 症候群という呼称は、Bardwick らにより、末梢神経障害、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白血症、皮膚変化など様々な症状を合併した症候群として最初に提唱された⁴⁾。本症候群の本邦での有病率は、2003 年に行われた全国調査では 10 万人あたり 0.3 人と推定されており、稀少疾患とされている⁵⁾。有効な治療法が乏しい難治性疾患とされてきたが、近年の治療の進歩によって、発症早期の治療介入により生命予後が改善するため、早期診断が極めて重要である。

本症例は、診断にあたり Misawa らが作成した診断基準を用いた (Table 3)。末梢神経障害、血清 VEGF 高値と major criteria を 2 つ満たし、臓器腫大、浮腫、内分泌障害、皮膚変化と minor criteria を 4 つ満たし、Probable POEMS 症候群と診断した⁶⁾。骨髓病理所見では、POEMS 症候群を疑うような lymphoplasmacytic 型の細胞浸潤を

認めるものの、明らかに clonal な増生を指摘するものではないため、骨髓病理所見のみで形質細胞関連腫瘍を確定診断することはできなかった。従来の診断基準では M 蛋白が必須であったが⁷⁾、免疫固定法であっても発症早期のケースでは M 蛋白が欠如することがあることから、Misawa らは、monoclonal な形質細胞増殖を必須基準としないほうが早期診断には有用と述べている⁶⁾。本邦の全国調査では、M 蛋白を認めたのは 89% と、必ずしも形質細胞増殖の確認ができない例が少なからず存在することが報告されている⁵⁾。なお、本症例においては初期に M 蛋白を認めなかったが、Td 療法後の増悪に転じた際に行った再検査にて IgG κ 型の M 蛋白を認めた。POEMS 症候群は Castleman 病を合併する場合があるが、本症例では経過中にリンパ節腫脹は認めず、合併していないと判断した (リンパ節腫大認めず biopsy していない)。また、溶骨病変を特徴とする多発性骨髄腫と違い、骨硬化性病変を来すことがある。骨硬化像を呈する病変の biopsy で monoclonality が証明できる場合も報告されているが、本症例では、骨硬化像を認めなかったことより biopsy は行っていない。POEMS 症候群において骨硬化像を認めるケースは比較的あるが、小さい病変が多いことから、biopsy が可能な症例は実際には少ない。

POEMS 症候群診断の際のバイオマーカーとして血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) が重要である。POEMS 症候群は、多発神経炎、形質細胞異常増殖のほかに、様々な全身症状を呈し、その原因としてサイトカインの異常が指摘されている。Watanabe らは、ヒスタミンの約 5 万倍の血管透過性亢進作用を示す VEGF を測定し、本症候群患者血清では、正常対象群および疾患対象群に比較して、15~30 倍の異常高値

Table 3 Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome**Current criteria** (Kuwabara et al., CDSR 2012)⁷⁾

Major criteria

- Polyneuropathy (mandatory)
- Monoclonal plasma cell proliferative disorder (mandatory)
- Elevation of serum or plasma VEGF levels
- Sclerotic bone lesions
- Castleman disease

Minor criteria

- Organomegaly (hepatosplenomegaly or lymphadenopathy)
- Edema (edema, pleural effusion, or ascites)
- Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, or pancreatic)
- Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, cyanosis, hemangiomas, or white nails)
- Papilledema
- Thrombocytosis and/or polycythemia

Modified criteria (Misawa et al., CENI 2013)⁶⁾

Major criteria

- Polyneuropathy
- Monoclonal plasma cell proliferative disorder
- Elevation of serum or plasma VEGF levels

Minor criteria

- Sclerotic bone lesions
- Castleman disease
- Organomegaly (hepatosplenomegaly or lymphadenopathy)
- Edema (edema, pleural effusion, or ascites)
- Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, or pancreatic)
- Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, cyanosis, hemangiomas, or white nails)
- Papilledema
- Thrombocytosis and/or polycythemia

Definite: three major criteria and at least one minor criterion.

Probable: two major criteria, with at least one minor criterion.

であることを明らかにした⁸⁾。また VEGF 値は、POEMS 症候群の病態に密接に関連していると共に、疾患活動性や治療効果判定にも相関することが明らかになった^{9,10)}。本症例では初診時 M 蛋白を認めなかったことから、血清 VEGF 高値を確認したのち、POEMS 症候群に対する治療を開始した。

POEMS 症候群は、これまで有効な治療法が存在しな

かったが、昨今は若年で全身状態が良好であれば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などで根治を期待でき、本症例のような高齢者においても、血管新生抑制作用や抗サイトカイン作用を有するサリドマイドやレナリドミドなどの免疫調整剤や、ボルテゾミブなどのプロテアソーム阻害剤に一定の効果を期待できる^{11,12)}。

POEMS 症候群における脳梗塞併発例の報告は散発しているが本邦では非常に少ない。梗塞部位について、以前は終末動脈の関与が主であるとされていたが、Mayo clinic からの最近の報告では、頸部ないし近位頭蓋内血管狭窄病変が多いとされている¹³⁾。本症例でも同様に右 MCA (M1)、左 PCA (P2) の狭窄を認めた。動脈解離例の報告もあるが、本症例では 3DCTA で解離を示唆する所見はなく、継時的な血管形態の変化や瘤形成も認めなかった。梗塞巣は単一病変よりも複数病変を認めることが多いとされており、また、梗塞巣と血管狭窄部位との間に関連性がない場合があることには注意する必要がある。頭蓋外血管狭窄の報告もあるが、本症例では頭蓋内血管以外の狭窄病変は認めなかった。現時点では POEMS 症候群における脳卒中の発症機序は未だ明らかにされていない。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、VEGF などの炎症誘発性サイトカインが、脳の大血管壁に炎症による障害を与えることにより脳梗塞が発症するという仮説が提唱されている¹⁴⁾。但し文献を渉猟する限り、脳血管の病理変化に着目した剖検報告は未だない。造影 MRI による血管壁の造影効果は血管炎そのものを示唆する所見といわれており、本症例でも検討したが、腎機能障害があることより施行していない。一方、末梢神経病理では、神経内膜血管の狭小化や閉塞の報告があり、この所見は VEGF 高値で頻度が高いことが知られている¹⁵⁾。また、頭蓋内主幹動脈の進行性狭窄が POEMS 症候群の初発症状だったという報告もある¹⁶⁾。本症例もそうだが、動脈硬化リスク因子のほとんどない多血管狭窄病変の存在は、POEMS 症候群が構造的血管異常に関連することを示唆している¹³⁾。本症例では同意が得られず施行できなかったが、塞栓源検索のスクリーニングとして経食道心エコーでの評価をすることが望ましいと思われる。

POEMS 症候群における脳梗塞のリスク因子として、高血圧、糖尿病といった一般的な脳卒中のリスク因子は該当せず、血小板増多や形質細胞増殖を認める例で高リスクであるとされている¹³⁾。POMES 症候群は、経過中に 20% が動静脈血栓を併発するとされている。また、約 10% の患者が、5 年間で 13.4% の脳梗塞のリスクがあるとされている。虚血性脳卒中が末梢神経障害に先行する

ことがあるので注意を要する¹⁷⁾。

POEMS 症候群に対する脳梗塞の一次予防については、高血圧や糖尿病などの動脈硬化のリスクファクターについて積極的に管理を行い、血小板増多を認める際にはそれに対する治療も検討する。二次予防の治療アルゴリズムは決まっていないが、出血リスク増大を勘案しても、アスピリンとクロピドグレルの抗血小板薬 2 剤併用療法(以下、DAPT)が推奨されている¹⁸⁾。DAPT 中でも脳梗塞の再発を繰り返す場合に、POEMS 症候群の治療もあわせて行うことにより再発が止まったという報告もある¹⁸⁾。POEMS 症候群自体の予後不良因子としては、50 歳以上、肺高血圧合併、胸水貯留、eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 以下が提唱されている。しかし、POEMS 症候群で脳梗塞を併発した 18 例中 10 例が脳梗塞発症 2 年以内に死亡しているという報告があることを考慮すると、予後不良因子として脳梗塞も考慮すべきである¹⁸⁾。

前医でビタミン B12 欠乏性多発神経炎と診断を受けて加療されていたが、最終的に POEMS 症候群の診断となった。初期診断がビタミン B12 欠乏性多発神経炎、その後 POEMS 症候群が判明する例が他にも報告されている¹⁹⁾。POEMS 症候群においてビタミン B12 が欠乏する機序は解明されていないが、過剰な遊離軽鎖によってビタミン B12 が再吸収される腎近位尿細管受容体を破壊する可能性が指摘されている²⁰⁾。適切な治療にもかかわらず末梢神経障害が進行する場合には POEMS 症候群を念頭におく必要がある。

本症例では monoclonality の証明なしに POEMS 症候群の治療を開始した。筆者は数年前に、他の POEMS 症候群患者における治療導入が遅れて体液貯留で急速に呼吸状態が悪くなった症例を経験していることもあるが(この患者は幸い Td 療法のみで著明に臨床症状改善し現在外来でフォロー中)、本症例は、進行性の経過である点、血清 VEGF 値が極めて高値である点、POEMS 症候群の臨床的特徴を多数満たしている点から、早期に治療開始に踏み切った。但し、いずれの治療においても副作用のリスクが高いことより、治療導入には鑑別診断を含めて慎重な判断が必要と思われる。また、治療効果の判定として血清 VEGF 値が有用であるが、異常高値(≥2000 pg/mL)で再検査に入った場合には、結果判明に現状では 2 週間程度要する。したがって、急速な悪化を認めた場合には、血清 VEGF 値の確認を待たずに治療内容の変更を考慮する必要があると思われる。本症例においても、サリドマイド抵抗性と判断し、Bd 療法に治療内容を変更するのに時間を要した。

結 語

繰り返す脳梗塞とともに POEMS 症候群の症状が顕在化し、その後に脳主幹動脈が閉塞した症例を経験した。POEMS 症候群は稀少疾患ではあるが、少なからず見逃されている可能性がある。POEMS 症候群の治療を行うことにより脳梗塞の再発を抑制できるという報告も出ており、予後にも影響することから、早期診断が非常に重要である。本症例のように初期に M 蛋白を認めない例もあることから、診断に必ずしも M 蛋白を必須としない modified criteria が早期診断には有用と思われる⁶⁾。また、典型的な症状であれば診断は比較的容易であるが、脳卒中が末梢神経障害と並行ないし先行して出現する可能性があるため、本症候群を常に認識する必要があると思われる。

謝 辞

本論文を作成するにあたり御指導いただきました当院血液内科の矢野寛樹先生、糖尿病・内分泌内科の小澤由治先生、千葉大学神経内科の三澤園子先生、長野県立信州医療センター遺伝子検査科の浅野直子先生に深く感謝致します。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Dispenzieri A: POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 89: 214–223, 2014
- 2) Manning WJ, Goldberger AL, Drews RE, et al: POEMS syndrome with myocardial infarction: observations concerning pathogenesis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 22: 151–161, 1992
- 3) Lesprit P, Authier FJ, Gherardi R, et al: Acute arterial obliteration: a new feature of the POEMS syndrome? *Medicine (Baltimore)* 75: 226–232, 1996
- 4) Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 59: 311–322, 1980
- 5) 納 光弘, 有村公良, 上原明子ら: 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 年度総括・分担報告書: 141–144, 2005
- 6) Misawa S, Kuwabara S: Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow-Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspectives. *Clin Exp Neuroimmunol* 4: 318–325, 2013
- 7) Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, et al: Treatment for PO-

- EMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 6: CD006828, 2012
- 8) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al: Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 347: 702, 1996
 - 9) 有村仁志, 渡邊 修, 有村公良ら: Vascular endothelial growth factor の上昇を認めた POEMS 症候群の 2 症例. *臨神経* 37: 817–823, 1997
 - 10) Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al: Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open* 5: e009157, 2015
 - 11) Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al: Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 15: 1129–1137, 2016
 - 12) Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, et al: Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome. *Eur J Haematol* 84: 175–177, 2010
 - 13) Dupont SA, Dispenzieri A, Mauermann ML, et al: Cerebral infarction in POEMS syndrome: incidence, risk factors, and imaging characteristics. *Neurology* 73: 1308–1312, 2009
 - 14) Soubrier M, Sauron C, Souweine B, et al: Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis* 34: 633–638, 1999
 - 15) Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al: Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 128: 1911–1920, 2005
 - 16) Yaghi S, Elkind MSV: Paraneoplastic progressive vasculopathy as the presenting manifestation of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy or edema, M-spike, and skin manifestations: A case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25: e103–107, 2016
 - 17) Dacci P, Lessi F, Dalla Bella E, et al: Ischemic stroke as clinical onset of POEMS syndrome. *J Neurol* 260: 3178–3181, 2013
 - 18) Fu FW, Rao J, Zheng YY, et al: Ischemic stroke in patients with POEMS syndrome: a case report and comprehensive analysis of literature. *Oncotarget* 8: 89406–89424, 2017
 - 19) Haider S, Ahmad N, Anaissie EJ, et al: Atypical B12 deficiency with nonresolving paraesthesia. *Case Rep Oncol Med* 2013: 823842, 2013
 - 20) Braschi C, Doucette J, Chari A: Characteristics of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17: e65–e69, 2017

Abstract

A case of cerebral infarction caused by cerebral artery occlusion with the onset of POEMS syndrome

Tetsushi Takahashi, M.D.,¹⁾ Otone Endo, M.D.,²⁾ and Hiroshi Koga, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, Japan

²⁾Department of Neurosurgery, Kainan Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives, Japan

A 75-year-old man was admitted to our hospital for the assessment of progressive weakness of four extremities. In the past 1 year, he suffered from cerebral infarction two times. No cervical and intracerebral vascular stenosis was seen, and no obvious embolic sources were found. He was diagnosed as vitamin B12 deficiency polyneuropathy due to low value of vitamin B12 and abnormal nerve conduction study (NCS). Vitamin B12 was administered but symptoms progressed. Lower limb distal muscle weakness, areflexia of four extremities, glove and stocking type sensory disorder, gynecomastia, hepatosplenomegaly, pigmentation and edema in the skin were observed. A few days after hospitalization, dysarthria and left upper limb paralysis appeared and MRI showed infarction of right middle cerebral artery (MCA) and right MCA occlusion. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) was markedly elevated, and NCS showed demyelination and axonal degeneration. He was eventually diagnosed as POEMS syndrome. After starting thalidomide therapy, the progression of symptoms temporarily stopped, but recurred. After changing to bortezomib therapy, the progression of symptoms stopped. In this case, initially no major artery stenosis was observed, but sudden occlusion of MCA occurred in the early stage of POEMS syndrome. We report this case regarding the relation among POEMS syndrome, Vitamin B12 deficiency, and cerebrovascular disorder with some literature review.

Key words: POEMS syndrome, cerebral infarction, vitamin B12 deficiency, neuropathy, VEGF

(Jpn J Stroke 42: 100–106, 2020)