

図1 Case 10 PAS 染色

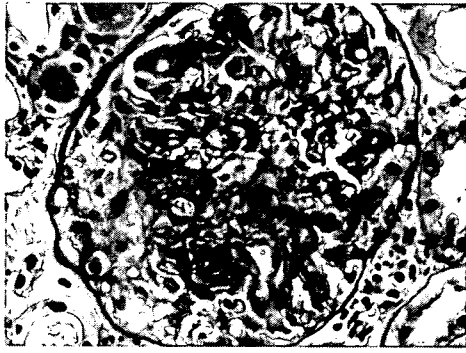
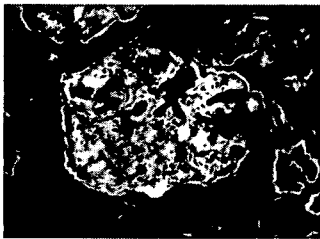
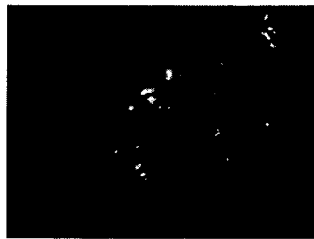


図2 Case 10 糸球体軽鎖沈着



κ 染色



λ 染色

図3 Case 10 電子顕微鏡像

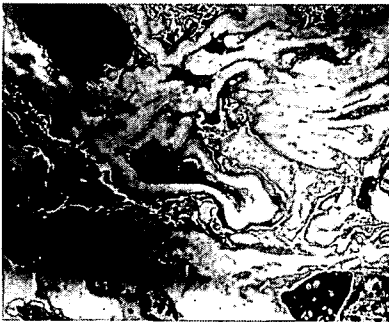


図4 Case 11 PAS 染色

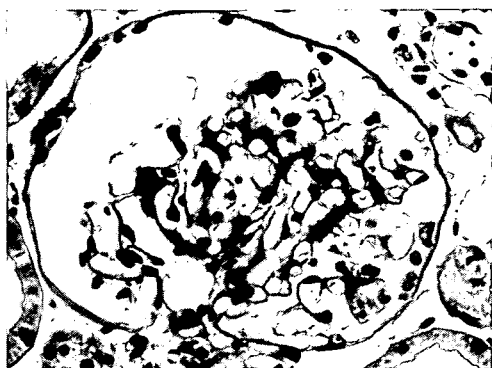
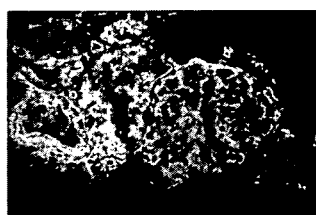


図5 Case 11 糸球体軽鎖沈着



κ 染色



λ 染色

図6 Case 10 電子顕微鏡像

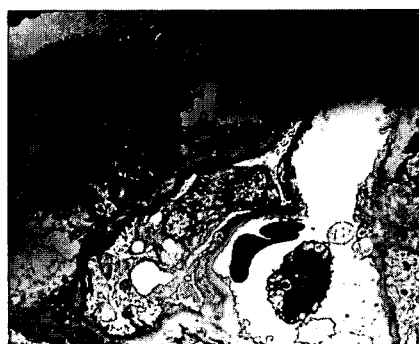


図7 Case 8-12 Western Blotting によるκ鎖2量体の検出

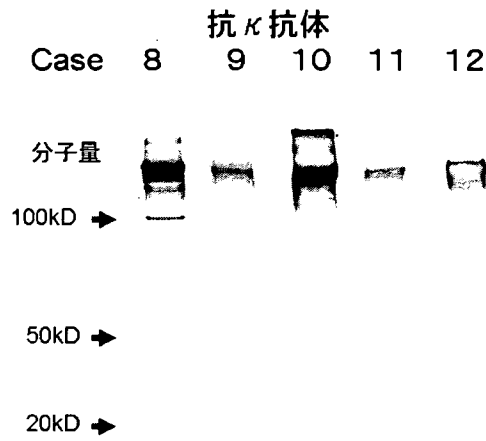
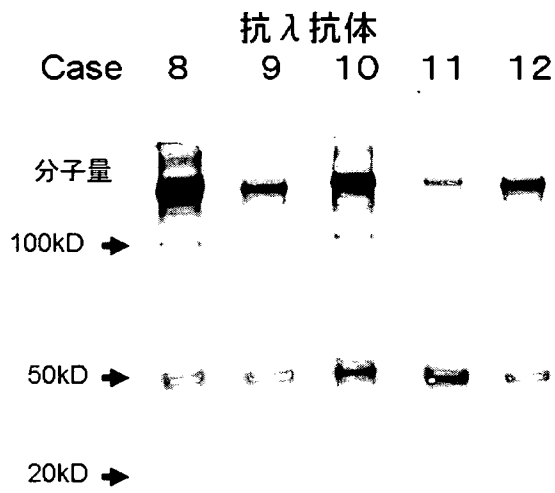


図8 Case 8-12 Western Blotting によるλ鎖2量体の検出



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
 アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

全身性 AL アミロイドーシスの組織学的改善の可能性

分担研究者 高市憲明 虎の門病院腎センター

共同研究者 星野純一*、大橋健一**

*虎の門病院腎センター、**同病理部

研究要旨 全身性 AL アミロイドーシスは予後不良の難治性疾患とされているが、近年大量メルファラン+自家末梢血幹細胞移植(以下 HDM+SCT)によるネフローゼ症候群寛解・血清学的寛解が報告され、積極的治療の有効性が明らかになりつつある。しかし組織学的変化はいまだ明らかでない。今回当院にて HDM+SCT を施行した 8 例のうち、経時的に腎組織評価が可能であった 4 例を検討した。

4 例中 3 例で治療後 6 ヶ月以内にネフローゼ症候群の消失。血清学的寛解を認めた。そのうち治療 4 月後に経時的検討を行った 1 例では糸球体・血管壁のアミロイド沈着は著変認めなかったが、治療 2 年後に検討を行った 2 例中 1 例で血管極・血管壁アミロイド沈着のまだら状減少を認め、電顕ではアミロイド線維に特徴的な錯状配列は消失していた。

全身性 AL アミロイドーシスは HDM+SCT などの積極的治療により、臨床的寛解のみならず組織学的にも改善しうることが示唆された。

A. 研究目的

全身性 AL アミロイドーシスは予後不良の疾患であるが、積極的治療に臨床的有用性が明らかになりつつある。今回大量メルファラン+自家末梢血幹細胞移植(以下 HDM+SCT)後の経時的腎組織変化を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当院にて HDM+SCT を施行した 8 例のうち、経時的腎組織検査を施行した 4 例を対象とし、治療前・治療後の腎組織変化を PAS 染色・DFS(Direct Fast Scarlet)染色などを用いて評価検討した。

(倫理面への配慮)

患者情報は匿名化後にセキュリティロックされた院内コンピュータにて一元的に管理された。腎組織評価は十分にインフォームドコンセントを行い、特に経時的腎生検については患者本人が強く希望した場合に施行した。

C. 研究結果

当院で HDM+SCT を実施した 8 例の特徴および天気を表1、表2に示した。症例1, 2, 4, 6で経時的腎組織の検討が可能であった。今回検討した4例はいずれも高度のネフローゼ(蛋白尿 5.35 ~ 12.66g/gCre)と消化管障害を有し、腎組織にはメサンギウムに軽度、細動脈血管壁に軽度~中等度の DFS陽性KMnO4抵抗性好酸性無構造物質を認めた。さらに症例1-4は心アミロイドーシスを合併していた。症例1は心アミロイド沈着が高度(IVST 18mm)で、治療後もネフローゼ・心不全が改善せず治療22ヶ月後に死亡し、剖検での評価となった。図1に示すように、この症例では腎のアミロイド沈着は増加していた。なお、この症例は当院転院以前にMP療法が行われており、十分な末梢血幹細胞が採取できない可能性があったため、メルファラン投与量を108mg/m²に減量した。症例2,4,6は治療6ヶ月以内にネフローゼ寛解・血清学的寛解に至り現在まで完全寛解を維持している症例で、症例2,4は治療2年後、症例6は治療4ヶ月後の経時的腎生検評価である。症例2では血管壁・糸球体血管極のアミロイド沈着性がまだら状に減少し(図2)、電子顕微鏡では特徴的なアミロイド構造が消失してい

た(図3)。これらの所見はアミロイド沈着の改善を示唆する所見と考えられた。症例4、6ではメサングウム・血管壁ともに治療前とほぼ同等のアミロイド沈着性を有していた(図4、図5)。

D. 考察

今回の HDM+SCT を施行した検討例のなかで臨床的寛解に至った1例において治療2年後に血管壁アミロイド沈着の組織学的改善を示唆する所見を認めた。全身性 AL アミロイドーシスにおいても積極的治療により臨床的寛解のみならず組織学的にも改善しうることが示唆された。

E. 結論

全身性 AL アミロイドーシスは HDM+SCT などの積極的治療により、臨床的寛解のみならず組織学的にも改善しうることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogita M, Hoshino J, Sogawa Y, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Ubara Y, Hara S, Miyakoshi S, Takaichi K: Multicentric Castleman disease with secondary AA renal amyloidosis, nephrotic syndrome and chronic renal failure, remission after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Clin Nephrol* 68:171-6, 2007.

2) 乳原善文、香取秀幸、曾川陽子、野村和史、高市憲明、大橋健一：腎アミロイドーシスの診断と治療。腎と透析 62:231-241, 2007.

2. 学会発表

1) 星野純一、香取秀幸、澤直樹、曾川陽子、諏訪部達也、比嘉康志、中西昌平、乳原善文、竹本

文美、前原晶子、谷口修一、高市憲明：原発性アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植と心臓 MRI による心機能改善の評価、第 50 回日本腎臓学会学術総会、2007 年 5 月。

2) 星野純一、香取秀幸、澤直樹、諏訪部達也、比嘉康志、中西昌平、乳原善文、竹本文美、谷口修一、大橋健一、原茂子、高市憲明：組織学的改善が示唆された大量メルファラン自己末梢血幹細胞移植後 AL アミロイドーシスの一例、第 37 回日本腎臓学会東部学術大会、2007 年 10 月。

3) 山崎修、諏訪部達也、比嘉康志、中西昌平、曾川陽子、星野純一、澤直樹、香取秀幸、竹本文美、高市憲明、原茂子、増岡和宏、大橋健一：VAD と高容量 Melphalan と自己血末梢血幹細胞移植併用で尿蛋白の著明な改善を得た原発性 Amyloidosis の一例。第 37 回日本腎臓学会東部学術大会、2007 年 10 月。

4) 比嘉康志、乳原善文、花村菊乃、大野弘毅、諏訪部達也、中西昌平、曾川陽子、星野純一、澤直樹、香取秀幸、竹本文美、原茂子、大橋健一、高市憲明：糸球体のみに限局した沈着様式を示した IgG 陽性 AL(λ 型)アミロイドーシスの一例。第 37 回日本腎臓学会東部学術大会、2007 年 10 月。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

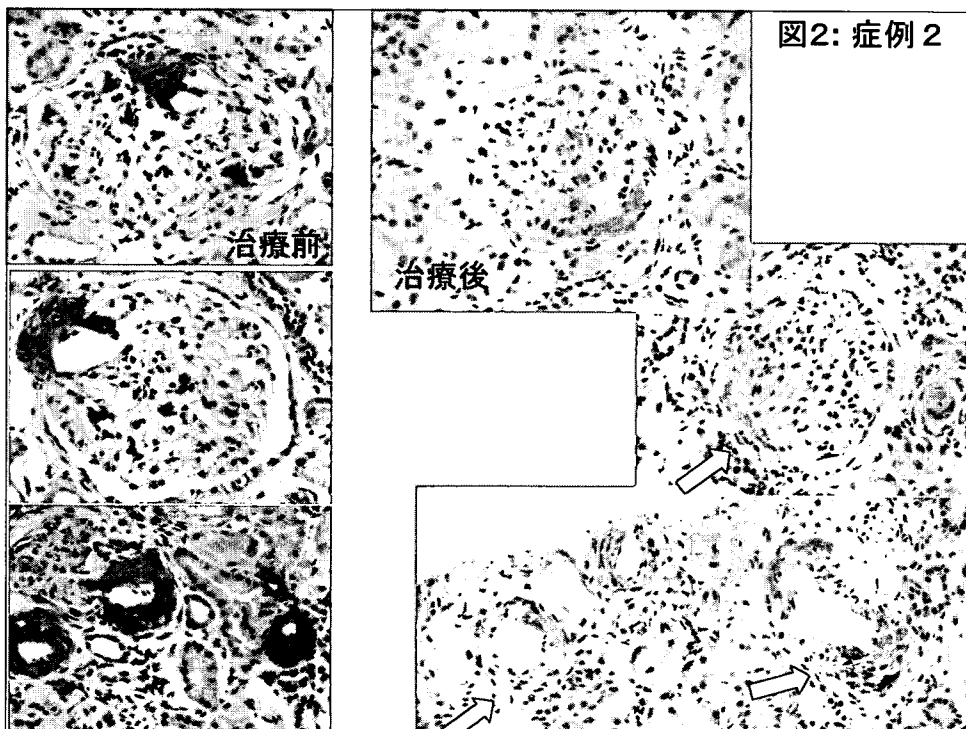
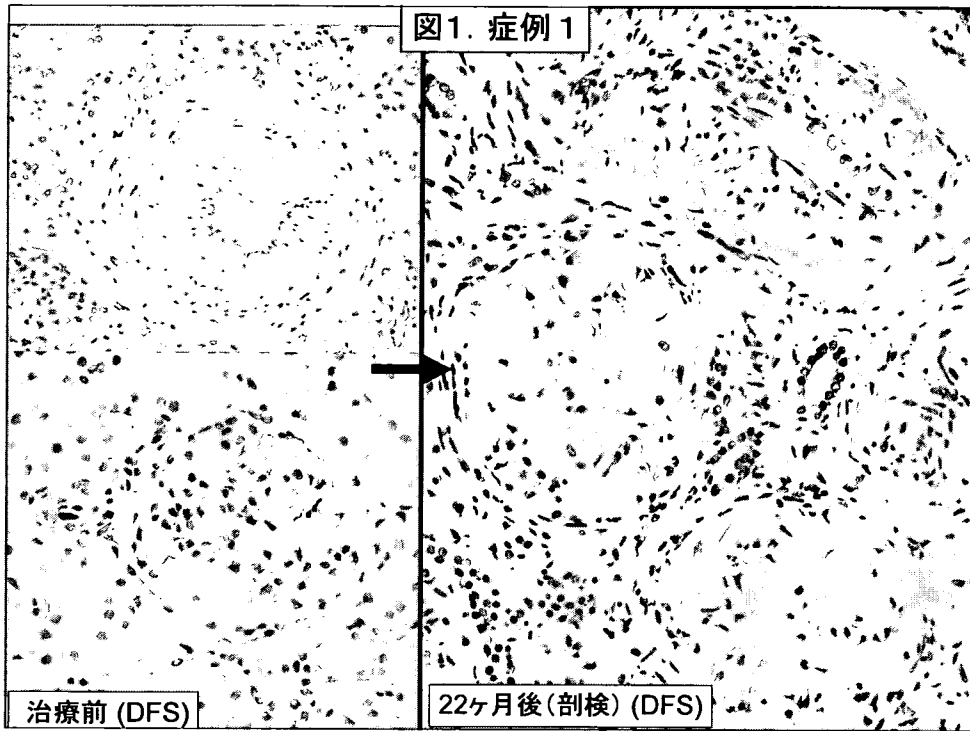
特記すべきものなし

表1. 当院の大量メルファリン+自家末梢血幹細胞移植施行例

年齢・ 性	アミロイド沈着臓器					Upro (g/ 日)	GFR (ml/ min)	EF (%)	IVST (mm)	ALP (IU/l)
	腎	心	消化 管	肝	その他					
①52M	+	++	+	-	神経	6.87	34	62	18	188
②56M	+	+	+	+	神経	5.35	57	64	13	381
③32M	+	+	+	-	-	1.87	83	48	13	292
④63M	+	+	+	-	神経	12.7	55	61	12	227
⑤59M	-	-	+	-	リンパ節	0.32	114	70	8	220
⑥58M	+	-	+	-	-	8.04	56	79	8	89
⑦62F	+	-	+	-	-	4.86	95	76	7	216
⑧58F	+	-	+	-	-	7.14	85	58	10	319

表2. 蛋白尿と予後の転帰

年齢・ 性	移植 日	アミロイド沈着臓器					蛋白尿(g/日)		転帰
		腎	心	消化 管	肝	その他	治療前	6M後	
①52M	'04/8	+	++	+	-	神経	6.87	6.50	死亡(22ヶ月)
②56M	'05/3	+	+	+	+	神経	5.35	0.41	生存(CR)
③32M	'05/3	+	+	+	-	-	1.87	0.18	生存(CR)
④63M	'05/5	+	+	+	-	神経	12.66	0.59	生存(CR)
⑤59M	'05/8	-	-	+	-	リンパ節	0.32	-	生存(CR)
⑥58M	'06/7	+	-	+	-	-	8.04	0.44	生存(CR)
⑦62F	'07/7	+	-	+	-	-	6.48	10.0	生存(NR)
⑧58F	'07/11	+	-	+	-	-	7.14		生存



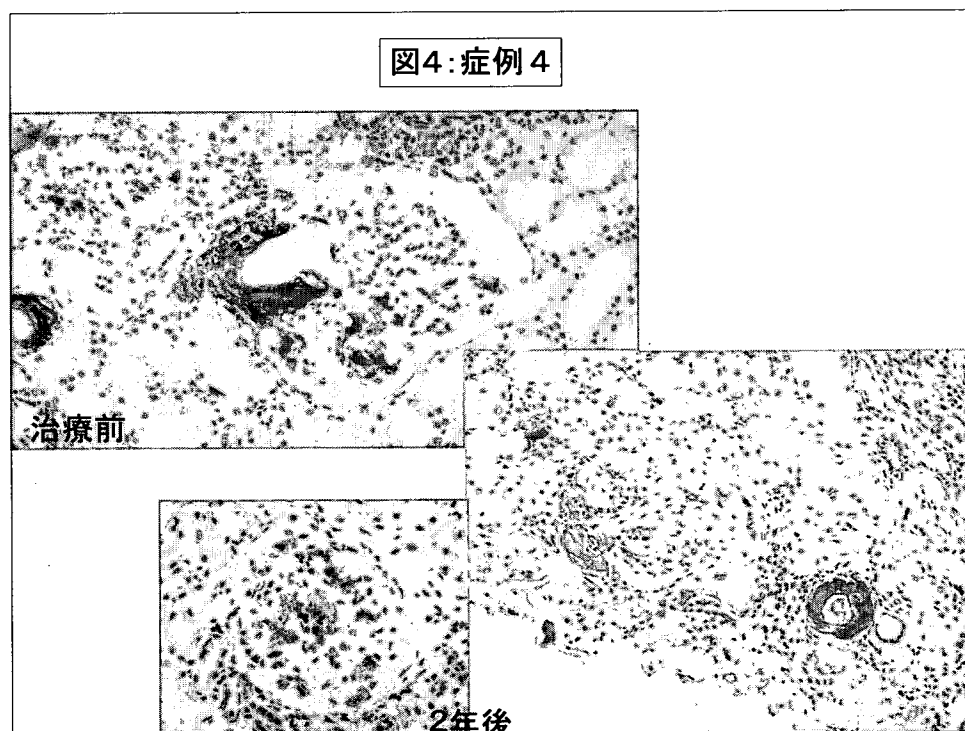
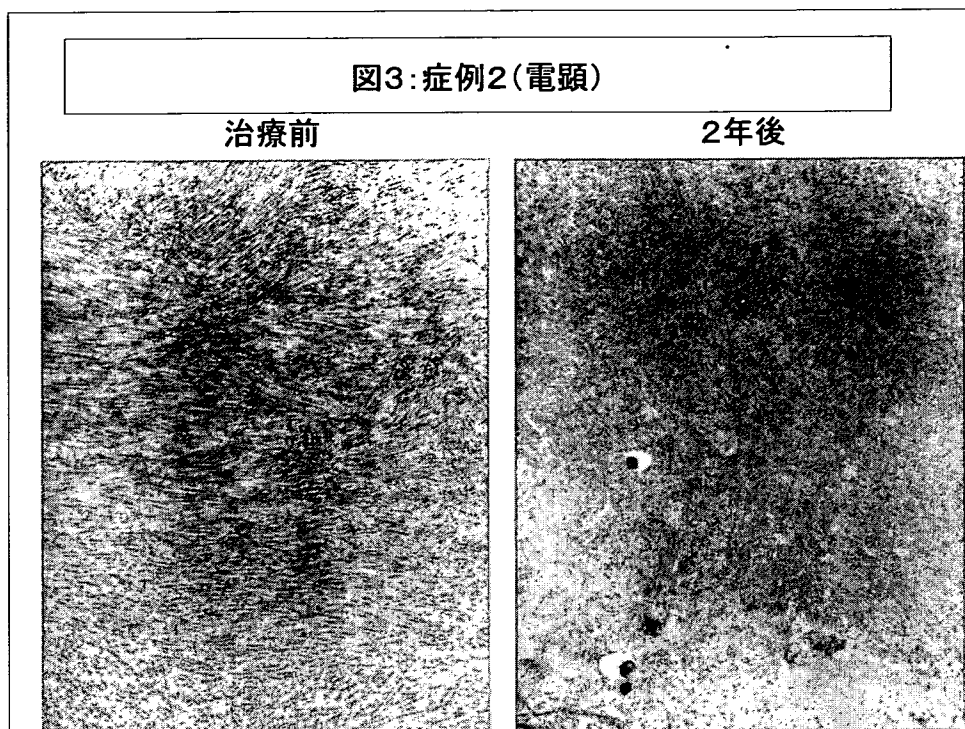
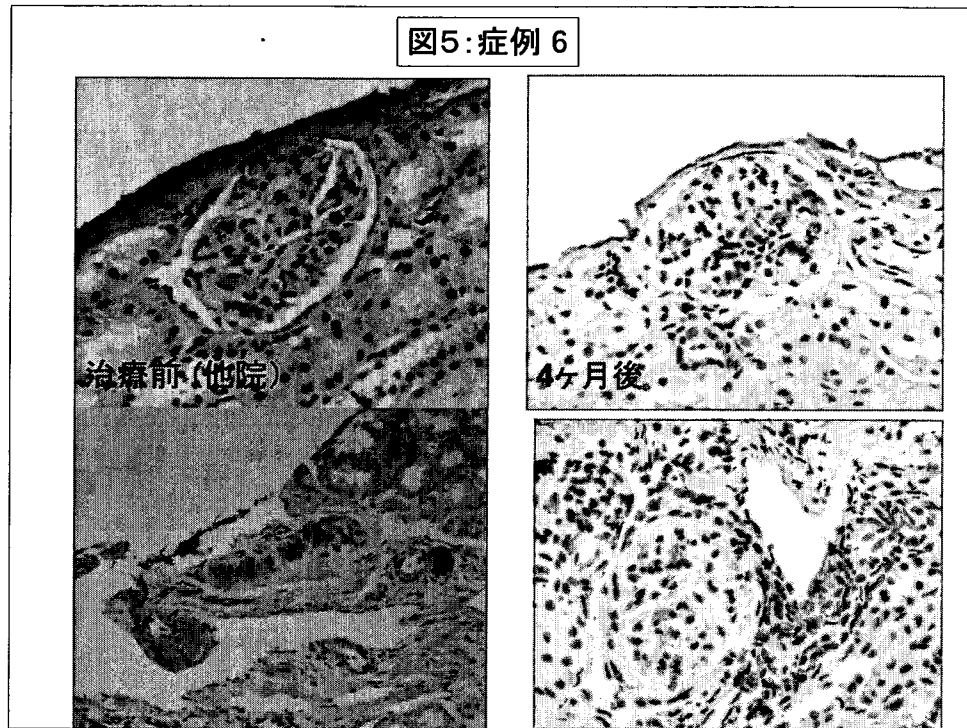


图5: 症例 6



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
 アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

AL アミロイドニューロパチー2例に対する自己末梢血幹細胞移植を併用した メルファラン大量療法の経験

分担研究者 池田修一 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

共同研究者 松田正之*、田澤浩一*、吉田拓弘*、加藤修明*、矢崎正英*、

坂下一夫**、小池健一**

*信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、**同小児科

研究要旨 AL アミロイドニューロパチー患者 2 名に対して自家末梢血幹細胞移植を併用したメルファラン大量療法を行い、臨床効果を検討した。VAD 等の導入療法は行わず、メルファランの量は 140 mg/m²を用いた。症例 1 では 7 か月後にフルダラビンとメルファラン 200 mg/m² とを用いて再治療を行った。治療前後で重篤な有害事象はなく、症例 1 では自律神経症状に、症例 2 では下肢の痛みと歩行障害に改善が見られている。メルファラン大量投与+自家末梢血幹細胞移植で血液学的完全寛解に至れば末梢神経障害の進行が止まり、さらには改善が期待できる可能性がある。

A. 研究目的

原発性全身性 AL アミロイドーシスは種々の臓器障害を引き起こす。末梢神経障害は約 20%に見られ、特に多発神経炎を呈する患者では自律神経症状を伴うことが多く、家族性アミロイドニューロパチー類似の臨床像を示す。AL アミロイドーシスではメルファラン大量静注+自家末梢血幹細胞移植が標準的治療法として定着しつつあるが、本症による末梢神経障害に対する効果はいまだ不明である。我々は多発神経障害を主症状とする本症患者 2 名に対してメルファラン大量静注+自家末梢血幹細胞移植を施行し、臨床効果について検討した。

B. 研究方法

対象は多発神経障害を主症状とする 2 名の原発性全身性 AL アミロイドーシス患者。メルファラン大量静注+自家末梢血幹細胞移植を施行し、臨床効果について検討した。

(倫理面の配慮)

メルファラン大量投与+自家末梢血幹細胞移植について医倫理委員会の承認を得た後、書面を用いて治療方法・予想される有害事象等について患者に説明し、了解を得た。

C. 研究結果

症例 1 : 44 歳女性 (沖縄県出身)

現病歴 : 40 歳頃から両足底にしびれが出現し、徐々に増悪した。43 歳頃から交代性の下痢と便秘が見られるようになり、某大学病院神経内科を受診。神経生検でアミロイドの沈着が確認され当科に紹介となった。

家族歴 : 特記事項なし。

入院時現症 : 両下腿で筋萎縮と 3 レベルの筋力低下が見られ、両側膝蓋腱反射・アキレス腱反射は低下していた。両大腿以下に異常感覚があり、Romberg 徴候が陽性。歩行は開脚で不安定であった。検査では血算、生化学に異常はなく、尿蛋白は陰性。免疫固定法で血清中に IgA λ 型の M 蛋白が検出された。心電図・心臓超音波検査・胸部レントゲンは正常で、骨髄スメア標本で形質細胞が 4.8%と軽度増加していた。CVR-R は 3.09% (正常 >3.47%) と軽度低下していた。神経生理学的検査では正中神経に異常は見られなかったが、脛骨神経では電氣的応答が導出されず伝導速度は測定不能であった。神経生検組織の免疫染色は従来から用いられてきた抗体の全てに対して陰性で、反対側の腓腹神経から再生検を施行し、抽出

したアミロイドのアミノ酸配列の相同性から AL アミロイドーシス (λ型) と診断した。

入院後経過：メルファラン 20 mg/m²を用いた幹細胞誘導は不成功に終わり、従来通りに etoposide と G-CSF を使用して末梢血幹細胞を採取した。メルファラン 140 mg/m²投与＋幹細胞移植では M 蛋白は消失しなかったが、交代性の下痢と便秘には改善が認められた。7 か月後にメルファラン 200 mg/m²＋fludarabine＋幹細胞移植を行なった。血清中 M 蛋白は免疫固定法で擬陽性となり、free light chain と骨髄内異常形質細胞は著減した (図 1)。下肢の異常感覚に悪化はみられていない。

症例 2：48 歳男性 (米国海兵隊員)

現病歴：46 歳頃から特に誘因なく両足底にしびれと痛みが出現。47 歳、某大学病院神経内科を受診。骨髄と腎臓からの生検でアミロイドの沈着が認められた。48 歳時に当科へ紹介。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：筋力は正常だが、両側アキレス腱反射は低下しており、四肢末梢に異常感覚を認めた。歩行時に両足底に痛みがあり、便秘と排尿困難を伴っていた。検査では血算に異常はなく、BUN 20 mg/dl、クレアチニン 1.57 mg/dl と腎障害が見られた。免疫固定法では尿中にκ型 Bence Jones 蛋白が認められた (血清中は陰性)。尿蛋白は陰性。心電図では V1 で QS パターン、I・II・III・aVF・V4-6 で陰性 T 波が見られ、CVR-R は 3.31% と低下していた。心臓超音波検査と胸部レントゲンは正常。骨髄スメア標本で形質細胞は 2.8 % と正常範囲内であった。神経生理学的検査では正中神経と脛骨神経の両方で終末潜時が延長していた。脛骨神経では運動神経伝導速度が低下しており、感覚神経については電氣的応答が導出されず伝導速度は測定不能であった。腎生検組織の免疫染色で AL アミロイドーシス (κ型) と診断した。

入院後経過：Etoposide と G-CSF を使用して末梢血幹細胞を採取した。メルファラン 140 mg/m²投与＋幹細胞移植を行い M 蛋白は消失した。治療後 4 か月を経過し、下肢の痛みと歩行障害は改善してきている (図 2)。

D. 考察

2001 年から 6 年間に 152 名の原発性全身性

AL アミロイドーシス患者が当科を受診し、12 名 (7.9%) が末梢神経障害を主症状としていた。多発神経炎症状はそのうちの 7 名で見られたが、5 名は高齢・臓器障害の進行・高度の自律神経障害等の問題があり、本稿の 2 名のみでメルファラン大量投与＋自家末梢血幹細胞移植が行なわれた。症例 2 では腎障害と心電図異常が見られ、メルファランの投与量は 140 mg/m²が選択された。

従来から我々はメルファランの導入として VAD 療法を行なってきた。本 2 例では、ビンクリスチンの末梢神経障害への影響を考慮し、VAD 療法を省略してメルファラン療法を行なった。症例 2 では 1 回で完全寛解に至り、症例 1 では tandem でのメルファラン治療により M 蛋白は著減した。まだ観察期間が短いものの、症例 1 では自律神経症状に、症例 2 では下肢の痛みと歩行障害に改善が見られている。形質細胞異常症に伴うニューロパチーの一つである Crow-Fukase 症候群ではメルファラン大量療法＋自家末梢血幹細胞移植で顕著な改善が見られており (Kuwabara et al. Neurology 2006)、AL アミロイドニューロパチーでも血液学的完全寛解に至れば末梢神経障害の進行を止め、さらには改善が期待できる可能性があると考えられた。

E. 結論

メルファラン大量投与＋自家末梢血幹細胞移植は AL アミロイドニューロパチーの進行を止め、予後を改善させる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsuda M, Gono T, Shimojima Y, Yoshida T, Katoh N, Nakazawa Y, Koike K, Hoshii Y, Ikeda S: AL amyloidosis manifesting as systemic lymphadenopathy. *Amyloid: J Protein Folding Disord*, in press.

2) Matsuda M, Gono T, Katoh N, Yoshida T, Tazawa K, Shimojima Y, Ishii W, Fushimi T, Ikeda S: Nephrotic syndrome due to primary systemic AL

amyloidosis, successfully treated with VAD alone. *Intern Med*, in press.

3)Miyazaki D, Yazaki M, Gono T, Kametani F, Tsuchiya A, Matsuda M, Takenaka Y, Hoshii Y, Ikeda S: AH amyloidosis associated with an immunoglobulin heavy chain variable region (VH1) fragment: a case report. *Amyloid: J Protein Folding Disord*, in press.

4)松田正之: AL アミロイドーシスの治療と展望. *腎と透析* 62: 188-193, 2007.

5)松田正之: AL アミロイドーシスの最新治療. *血液・腫瘍科* 55: 484-488, 2007.

6)松田正之: 家族性地中海熱. *リウマチ科* 38: 356-360, 2007.

2. 学会発表

2)松田正之、五野貴久、下島恭弘、吉田拓弘、加藤修明、池田修一: リンパ節腫脹を主症状とする AL アミロイドーシスの臨床的検討. 第 104 回日本内科学会総会、2007. 4.

2)土屋彩子、矢崎正英、中村昭則、吉田邦広、松田正之、池田修一: 当科で経験した家族性地中海熱患者の遺伝子異常とその臨床像. 第 104 回日本内科学会総会、2007. 4.

3)土屋彩子、矢崎正英、松田正之、池田修一: 当

科で診断した日本人家族性地中海熱 8 症例の遺伝子異常とその臨床像. 第 51 回日本リウマチ学会総会、2007. 4.

4)五野貴久、下島恭弘、森田洋、松田正之、池田修一: 多発神経炎を主症状とする原発性 AL アミロイドーシスの臨床的検討. 第 48 回日本神経学会総会、2007. 5.

5)吉田拓弘、松田正之、土屋彩子、下島恭弘、五野貴久、矢崎正英、池田修一: 家族性地中海熱と Behçet 病が併存する若年成人の 2 例. 第 51 回日本リウマチ学会総会、2007. 4.

6)岸田大、小池千尋、滝沢崇、福島和広、石井亘、松田正之、池田修一: RA による AA アミロイドーシスにてエンブレルを使用中に S 状結腸の穿孔を認めた 1 例. 第 19 回中部リウマチ学会、2007. 9.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1

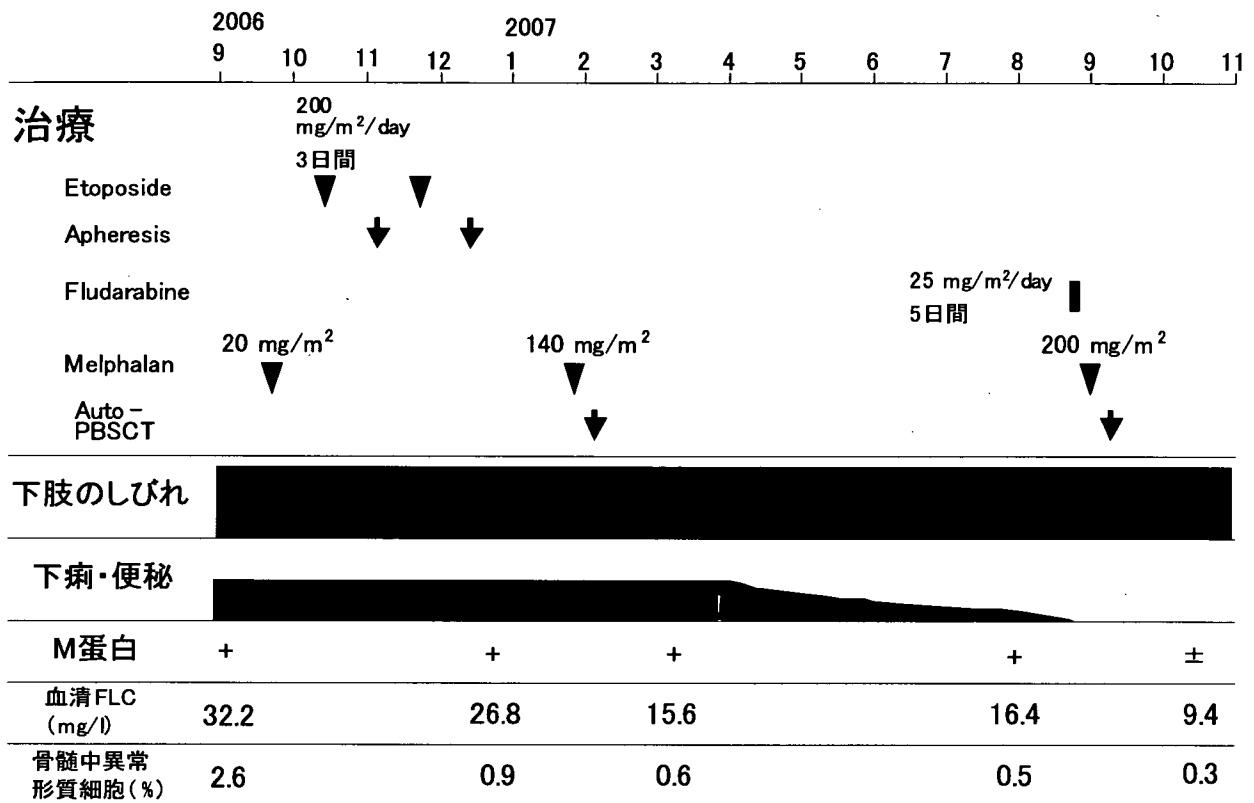
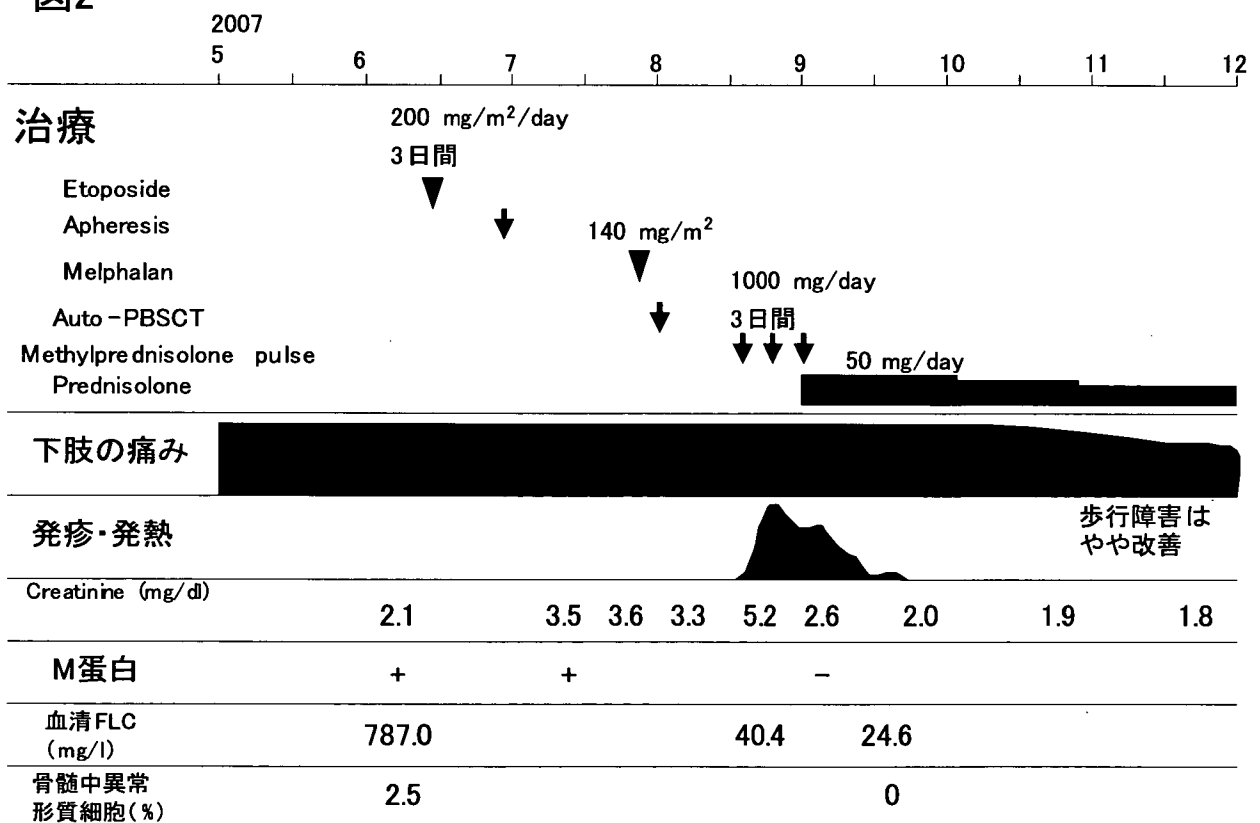


図2



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
アミロイドーシスに関する調査研究 分担研究報告書

AL アミロイドーシスに対する
自家末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法

研究協力者 石田禎夫 札幌医科大学医学部第一内科
共同研究者 林 敏昭*、安井 寛*
*札幌医科大学医学部第一内科

研究要旨 2004年4月から2007年4月までに札幌医科大学第一内科で施行したALアミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法をうけた5症例について検討した。本療法は、治療関連毒性は高いが、ALアミロイドーシスに対して現在最も長期生存が期待される治療法であり、有効例ではQOLの向上も報告されていることから、治療前に十分にリスクを評価した上で、積極的に適応を検討すべきと考える。ALアミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法の位置づけを明確にし、治療成績を向上させるために、対象患者の選択基準や、前治療、前処置の方法について、前方視的比較検討試験が望まれる。

A. 研究目的

ALアミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法は、通常量の化学療法と比較し奏効率が高く、生存期間の延長が期待できる治療として海外では積極的に試みられている。しかしながら、本法は治療関連毒性が強く、治療関連死亡率は15-40%と報告されており、多発性骨髄腫に対する同療法と比べて4-8倍高率であることが知られている。本研究はこれまでにわれわれが行った本療法の治療成績を振り返り、治療毒性を軽減し、治療成績を向上させるための手がかりを探すことを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

対象はALアミロイドーシスと診断され、2004年4月から2007年4月までに当科において自家末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法をうけた5症例。

2. 方法

初期治療は骨髄形質細胞量、臓器障害の程度などにより、無治療、高用量デキサメサゾン、VAD療法から選択した。末梢血幹細胞はG-CSF単独、

またはエトポシド+G-CSF投与により動員した。移植前処置としてのメルファラン投与量はGertzら (Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 1025-1031), Skinnerら (Ann Intern Med. 2004;140:85-93), Perfettiら (Haematologica. 2006; 91: 1635-1643)の方法を参考にして決定した。各症例について、背景、末梢血幹細胞採取と移植効果を検討した。

3. 倫理面への配慮

入院時包括同意書により、治療成績の検討について同意を得た。

C. 研究結果 (表)

1. 患者背景

対象症例5例の年齢は44-59歳 (平均51歳)、性別は男性3例、女性2例、M蛋白はκ1例、λ4例、浸潤臓器数は2臓器2例、3臓器1例、4臓器2例であった。治療前骨髄中形質細胞は3.0%-9.6% (平均6.1%)、前治療は高用量デキサメサゾン1例、VAD療法1例、無治療3例であった。

治療前状態はPS 1が3例、PS 2が1例、PS 3が1例; ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 分類Iは1例、IIは3例、IIIは1例であった。収縮期血

圧は 80-116 mmHg, 心房性ナトリウムポリペプチド(BNP)は 162-734 pg/ml であった。

なお, PS 3, NYHA class III, 収縮期血圧 80 mmHg, 心駆出率 49%は同一症例であり, 一般的には自家末梢血幹細胞移植不適と考えられるが, 致命的な合併症が発生する可能性を説明した上でも強い治療希望があったため, 本療法を施行した。

2. 自家末梢血幹細胞採取

当初, G-CSF 単独投与により幹細胞の末梢への動員を行った。採取目標は CD34 陽性細胞数で $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ とした。症例 1 では必要細胞数を採取することが可能であった。症例 2, 3 では目標細胞数を採取できなかった(それぞれ $1.6 \times 10^6/\text{kg}$, $1.7 \times 10^6/\text{kg}$) が, 自家移植可能と判断し追加採取を行わなかった。症例 4 では G-CSF 単独投与で CD34 陽性細胞がほとんど採取できず, エトポシド+G-CSF による幹細胞動員を行い $3.0 \times 10^6/\text{kg}$ の CD34 陽性細胞を採取した。症例 2, 3, 4 で十分量の末梢血幹細胞を採取できず, とくに症例 4 では幹細胞採取を 2 回行うことにより心不全の悪化をきたしたため, 症例 5 は最初からエトポシド+G-CSF による幹細胞動員を行い十分量の末梢血幹細胞が採取できた。

3. 移植成績

移植前処置としてのメルファラン投与量は Gertz らの方法を参考にして決定し, $140 \text{ mg}/\text{m}^2$ が 4 例, $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ が 1 例に投与された。移植 CD34 陽性細胞数は $1.6-6.0 \times 10^6/\text{kg}$ で, 全例で生着した。移植細胞数が $2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 以下の症例では血小板数の回復が遅延する傾向が見られた。移植後 1 例で免疫電気泳動法, 免疫固定法, フリーライトチェーン測定のいずれの方法においても M 蛋白が消失したことが確認された。本例は移植後 3 年を経過した後も血液学的寛解を維持し, 発症前と同等の日常生活を送っている。(症例 1: 斎藤ら: 臨床血液, 2007)。3 例は M 蛋白が一時的に減少したが消失せずやがて増悪した。そのうち 1 例は腎不全のため死亡, 他の 2 例に対してサリドマイドによるサルベージ治療を行った。治療前 PS 3 であった症例は移植後 20 日に心不全のため死亡し, 評価不能であった。

D. 考察

本療法は, 治療関連毒性は高いが, AL アミロイドーシスに対して現在最も長期生存が期待される治療法であり, 有効例では QOL の向上も報告されていることから, 治療前に十分にリスクを評価した上で, 積極的に適応を検討すべきと考える。また, 本療法抵抗例, 再発例に対するサリドマイド治療をはじめとしたサルベージ療法についても今後検討する必要がある。

E. 結論

AL アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法的位置づけを明確にし, 治療成績を向上させるために, 対象患者の選択基準や, 前治療, 前処置の方法について, 前方視的比較検討試験が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 斎藤真由子, 林 敏昭, 野島正寛, ほか: 自家末梢血幹細胞移植後長期生存が得られた心不全合併原発性 AL アミロイドーシス. 臨床血液 1478-1483, 2007.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 症例のまとめ

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
年齢 (歳)	44	53	59	52	47
性別	M	M	F	M	F
M 蛋白型	k	1	1	1	1
臓器浸潤数	4	2	2	3	4
	心腎肝管	腎管	腎管	心腎管	心腎肝管
骨髓形質細胞	9.6%	6.3%	3.0%	3.8%	7.6%
前治療	HDD* x1	VAD** x1	None	None	None
PS	1	2	1	1	3
NYHA class	II	II	I	II	III
収縮期血圧 (mmHg)	116	90	90	92	80
心駆出率	58%	81%	72%	66%	49%
BNP (pg/ml)	734	220	162	433	585
Cr (mg/dl)	0.9	0.9	1.7	1.0	0.7
Ccr (ml/min)	95.3	53.5	38.6	55.2	55.8
ALP (IU/l)	638	220	162	433	585
幹細胞動員	G***	G	G	G/VP****+G	VP+G
移植前処置	Mel 140 [#]	Mel 140	Mel 140	Mel 140	Mel 100 ^{##}
移植 CD34 ⁺ 細胞数 (/kg)	2.0 x 10 ⁶	1.6 x 10 ⁶	1.7 x 10 ⁶	3.0 x 10 ⁶	6.0 x 10 ⁶
好中球数 >500 /μl (日)	12	10	10	10	11
血小板数 >50000 /μl (日)	22	21	15	11	13
血液学的効果	CR	PD	PD	PD	
追加治療	None	None	Thal ^{###} /HD ^{####}	Thal	None
移植後生存期間 (日)	1386	133	664	348	20

- * High-dose dexamethasone
- ** Vincristine + adriamycin + dexamethasone
- *** Granulocyte colony stimulating factor
- **** Etoposide
- # Melphalan 140 mg/m²
- ## Melphalan 100 mg/m²
- ### Thalidomide
- #### Hemodialysis

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

原発性 AL アミロイドーシスに対する中等量メルファランによる寛解導入療法と自家末梢血幹細胞移植療法：中間解析

分担研究者 島崎千尋 京都府立医科大学血液・腫瘍内科

共同研究者 麻奥英毅*、安倍正博**、松田正之***、鈴木憲史****、畑裕之*****、
山田正仁*****

*広島赤十字原爆病院血液内科、**徳島大学医学部血液内科、

***信州大学医学部神経内科・リウマチ膠原病内科、

****日本赤十字医療センター血液内科、*****熊本大学医学部血液内科、

*****金沢大学医学部神経内科

研究要旨 原発性 AL アミロイドーシスに対する安全かつ有効性の高い治療方法を確立することを目的として、中等量メルファランによる寛解導入療法と自家末梢血幹細胞移植療法による新しい臨床試験を実施した。6例が登録され、年齢は44歳から61歳。臓器病変は腎(5例)、消化管(3例)、神経(2例)、心臓(1例)であった。寛解導入療法において grade3 以上の重篤な非血液毒性はみられなかった。採取 CD34+細胞数は計 $0.08\sim 2.27 \times 10^6/\text{kg}$ であり、6例中2例でのみ目標 CD34+細胞数 ($2 \times 10^6/\text{kg}$) を採取し得た。採取不良例では他の幹細胞動員療法が行われ、6例全例で自家末梢血幹細胞移植が行われた。移植後の血球回復は速やかで、好中球 >500 、血小板 >5 万への回復は12日、14日であった。観察期間中央値422日で、全例が生存中である。移植後の血液学的効果はPR 5例、SD 1例で、2例で再移植が行われた。臓器効果は2例(腎)でみられた。血清 free light chain の測定は効果判定に有用であった。

A. 研究目的

原発性 AL アミロイドーシスに対する治療法の一つとして自家末梢血幹細胞移植が注目されているが、本邦における実施例の報告は少ない。そこで、中等量メルファランによる寛解導入療法と自家末梢血幹細胞移植療法の有用性と安全性を検討し、安全性と有効性の高い新規治療方法を確立することを目的として臨床試験を開始した。今回はその中間解析結果を報告する。

B. 研究方法

対象は65歳以下の症例で、診断には1) 全身諸臓器にALアミロイドの沈着を認めること、2)原因となる基礎疾患あるいは共存する合併症がないこと、とした。

試験の目的は中等量メルファランによる寛解導入療法と自家末梢血幹細胞移植療法の有用性と安全性を検討することであり、主要評価項目は

中等量メルファランによる寛解導入療法の安全性、副次的評価項目は1) 中等量メルファランによる寛解導入療法における採取 CD34 陽性細胞数の評価、2) 中等量メルファランによる寛解導入療法の効果、3)自家末梢血幹細胞移植の安全性、4) 自家末梢血幹細胞移植の血液学的治療効果、5) 自家末梢血幹細胞移植の臨床的効果(臓器反応性)、とした。適応基準については、risk-adapted approach を採用し、good risk の症例に限定した。具体的には以下の基準をすべて満たすことを条件とした。1)年齢；65歳以下、2)心機能；EF $\geq 45\%$ 、BNP $<50\text{pg/ml}$ 、3)血圧；収縮期圧 $\geq 90\text{ mmHg}$ 、4)酸素飽和度； $\geq 95\%$ 、5)Performance status ≤ 2 、6)白血球数 $\geq 3000/\mu\text{l}$ 、好中球 $\geq 2000/\mu\text{l}$ 、血小板 $\geq 70000/\mu\text{l}$ 、Hb $\geq 9\text{g/dl}$ 、7)血清クレアチニン $\leq 2\text{mg/dl}$ 、8)血清 AIP \leq 正常値3倍、9)血清直接ビリルビン $\leq 2\text{mg/dl}$ 、10)治療に支障をきたすような慢性疾患がないこと、である。寛解導入はメル

ファラン 20mg/m² で行い、安全性が確認されれば 30mg/m² に増量する。白血球の回復期に血液成分分離装置を用いて末梢血幹細胞を採取し、目標 CD34+細胞数は 2 x 10⁶/kg 以上とする。末梢血幹細胞採取 2 ヶ月以内にメルファラン大量療法を行い、移植する。メルファランは 70mg/m² を day-3, -2 に投与 (計 140mg/m²) し、day 0 に幹細胞を輸注する。移植後は day 1 より G-CSF を 300µg/m² あるいは 5µg/kg を点滴静注する。効果判定基準は第 10 回アミロイドおよびアミロイドーシスに関する国際シンポジウム・コンセンサスオピニオンの判定基準を用い、血液学的効果と臨床効果 (臓器反応性) を評価する。有害事象の判定には CTCAE Ver.3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版で評価する。症例登録期間は 1 年間、追跡期間は 2 年間とすることとした。

(倫理面への配慮)

本試験はヘルシンキ宣言の理念に従うものであり、患者の自由意志による同意に基づいて行われる。患者に対する人権擁護の配慮、不利益や危険性については文書による説明と同意を得、各施設の IRB (Institutional Review Board) の審査を経て実施することとした。また、多施設共同研究であることから、各症例の臨床データは臨床研究事務局に報告されるが、その際は患者の匿名化を行い、個人の情報が公表されることのないように配慮した。

C. 研究結果

平成 18 年 5 月より登録を開始され、Mel 20mg/m² 群 3 例の安全性が確認され、引き続き 30mg/m² 群 3 例が登録された。年齢は 44 歳から 61 歳、男性 4 例、女性 2 例。臓器病変は腎 (5 例)、消化管 (3 例)、神経 (2 例)、心臓 (1 例) であった。寛解導入療法における grade3 以上の重篤な非血液毒性はみられなかった。血液毒性については、白血球数が 500/µl 以下に低下したのは 1 例のみであった。血小板数は 6 例中 4 例で 50000µl 以下に低下したがすみやかに回復した。赤血球輸血を要したものは 1 例、血小板輸血は 3 例で行われた。以上より、中等量メルファランによる寛解導入療法の安全性が確認された。

幹細胞採取については、採取 CD34+細胞数は 2~5 回のアフエーシスで計 0.08~ 2.27 x 10⁶/kg で、6 例中 2 例でのみ目標 CD34+細胞数 (2 x 10⁶/kg) を採取し得た。以上より、中等量メルファランによる寛解導入療法における幹細胞採取効率は不良と考えられた。

幹細胞採取不良例では他の幹細胞動員療法が行われ、6 例全例で自家末梢血幹細胞移植が行われた。移植後の血球回復は速やかで、好中球 > 500、血小板 > 5 万への回復は 12 日 (9~14 日)、14 日 (10~21 日) であった。観察期間 422 日 (377~484 日) で、全例が生存中である。移植後の血液学的効果は PR 5 例 (83%)、SD 1 例で、CR はみられなかった。2 例で再移植が行われた。臓器効果は 6 例中 2 例 (33%) でみられ、いずれも腎障害であった。血液学的効果については Free light chain (FLC) の測定が有用と考えられた。自験例では lambda FLC が移植後 3 ヶ月でほぼ正常域に低下し、κ/λ 比も正常化した。これに伴い尿蛋白は減少し、移植後 12 ヶ月には臨床効果判定で PR となった。

D. 考察

中等量メルファランによる寛解導入療法は安全に実施可能であるが、幹細胞採取効率は不良であり、より効率的な採取方法を確認することが重要と考えられた。血液学的効果についても不十分であった。一方、自家末梢血幹細胞移植は安全に実施可能であり、Mel 140mg/m² の前処置により 6 例中 5 例で PR を得た。しかし、CR は得られなかった。AL アミロイドーシスに対する寛解導入療法として早期に amyloidogenic light chain を低下させることが病変の進行を防ぐ上で重要と考えられる。本試験では早期に自家移植を実施することを目的として寛解導入中に幹細胞を採取することを試みたが、採取効率が悪く、結果として移植実施日は化学療法開始 96 日 (35-135) であり、血液学的効果が得られたのは 4 ヶ月以降であった。FLC の測定は血液学的効果の判定に有用で、FLC の正常化が治療の目標になると考えられた。最近、プロテアソーム阻害剤 bortezomib の有用性が報告されているが、bortezomib と dexamethasone の併用では血液学的効果発現は

FLC の測定によると 0.9 ヶ月と報告されている。次期プロトコールとして bortezomib を組み込んだ寛解導入と自家末梢血幹細胞移植の併用が有用と考えられた。

E. 結論

中等量メルファランによる寛解導入療法は安全であるが、幹細胞採取や寛解導入効果の面では不十分であった。一方、Mel 140mg/m² の前処置による自家末梢血幹細胞移植の安全性と血液学的治療効果が確認され、一部の症例で臨床的效果（臓器反応性）がみられた。今後、より効果的な幹細胞採取法の確立と移植前処置の強化が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uchida R, Ashihara E, Sato K, Kimura S, Kuroda J, Takeuchi M, Kawata E, Taniguchi K, Okamoto M, Shimura K, Kiyono Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Maekawa T: Gamma/delta T cells kill myeloma cell by sensing mevalonate metabolites and ICAM-1 molecules on cell surface. *Biochem Biophys Res Commun* 354: 613-618, 2007.
- 2) Murakami H, Handa H, Abe M, Iida S, Ishii A, Ishikawa T, Ishida T, Oota M, Ozaki S, Kosaka M, Sakai A, Sawamura M, Shimazaki C, Shimizu K, Takagi T, Hata H, Fukuhara T, Fujii H, Miyata A, Wakayama T, Takatsuki K: Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol* 79:234-239, 2007.

- 3) 島崎千尋：未治療骨髄腫に対する dexamethasone 単独と dexamethasone + thalidomide の第 III 相試験. *血液腫瘍科* 54:35-41, 2007.
- 4) 島崎千尋：多発性骨髄腫。疾患からみる各種癌の診断・治療. *内科* 100:1336-1342, 2007.
- 5) 島崎千尋：多発性骨髄腫に対するタンデム自家/同種移植. *血液・腫瘍科* 55:688-694, 2007.
- 6) 島崎千尋：多発性骨髄腫. 造血幹細胞移植. *日本臨床* 65:2338-2344, 2007.

2. 学会発表

- 1) 島崎千尋、村上博和、高木敏之：日本における多発性骨髄腫治療の現状。第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会. 横浜、10.11-13, 2007.
- 2) 河田英里、芦原英司、田中瑠璃子、横田明日美、室谷佳秀、武内美紀、上辻由里、黒田純也、稲葉亨、島崎千尋、木村晋也、前川平：β-catenin siRNA による骨髄腫増殖抑制効果の検討. 第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会. 横浜、10.11-13, 2007.
- 3) 志村和穂、島崎千尋、藤本佳子、内山人二、谷口享子、清水大介、岡本雅司、松本洋典、野村憲一、稲葉亨、堀池重夫、谷脇雅史：再発・難治性骨髄腫に対する bortezomib/dexamethasone 併用療法。第 69 回日本血液学会総会、第 49 回日本臨床血液学会総会. 横浜、10.11-13, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
 アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

2 回の L-PAM 大量療法後サリドマイド投与にて血液学的寛解が得られた 原発性アミロイドーシスの 1 例

分担研究者 麻奥英毅 広島赤十字原爆病院 検査部

共同研究者 酒巻一平*、津谷寛**、河合泰一***、上田孝典****

*国立病院機構あわら病院臨床研究部、**国立病院機構あわら病院、

福井大学医学部附属病院輸血部、*福井大学医学部附属病院血液腫瘍内科

研究要旨 我々はこれまでに AL アミロイドーシスに 7 例に対してメルファラン(L-PAM)大量療法を施行している。これら 7 例のサルベージ療法を含めた治療成績を後方視的に検討した。L-PAM 大量療法にて 2 例に血液学的寛解(29%)を認めた。非寛解例中、4 例にサルベージ療法を施行し 3 例に血液学的効果、1 例に臨床的効果を認めているが、RIST 施行の 1 例、およびサリドマイドを投与した 1 例に血液学的寛解を認めた。L-PAM 大量療法のための効果は限定的であり、サルベージ療法を含めた系統的治療が必要と考えられた。

A. 研究目的

AL アミロイドーシスに対する L-PAM 大量療法のサルベージ療法を含めた有効性、安全性を検討する。

血幹細胞移植併用 L-PAM 大量療法を施行後、低用量サリドマイドが奏功した 1 例を経験した。サリドマイドは治療成績向上のために有力な選択肢となる可能性があり、今後の検討が必要と考えられた。

B. 研究方法

L-PAM 大量療法を施行した AL アミロイドーシス 7 例のサルベージ療法を含めた治療成績を後方視的に解析した。

E. 結論

AL アミロイドーシスに対する L-PAM 大量療法後非寛解例のサルベージ療法として、サリドマイド、RIST(同種ミニ移植)も有力な選択肢となりうる可能性が示唆された。

C. 研究結果

L-PAM大量療法施行7例中、心アミロイドーシスを2例認めた(表1)。L-PAM大量療法にて2例に血液学的寛解を認め、CR1例を含む心アミロイドーシスと考えられる2例は早期死亡した(表2)。非寛解の4例にサルベージ療法施行。1例はRIST(同種ミニ移植)で寛解。3例にサリドマイド 100 mg/日投与した。1例は2度のL-PAM大量療法後にサリドマイド投与し寛解(図1, 2)。1例が部分寛解、1例は血液学的効果は認めないものの、尿蛋白量減少し、臨床的効果を認めた。(表3)

F. 健康危険情報

心アミロイドーシスが疑われた 2 例はいずれも L-PAM 大量療法後早期に死亡しており、心アミロイドーシスの症例は L-PAM 大量療法から除外する必要があると考えられた。

D. 考察

AL アミロイドーシスに対して 2 回の自己末梢

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし