

期間は 12 年程度であった。4 つの透析期間群において、年齢、性差、腎原疾患の差は見られなかった。全症例における臨床的所見の頻度は、1)多関節痛が最も多く 48.3%、次に 2)手根管症候群が続く 23.3%、3)弾撥指 21.7%、4)透析脊椎症 18.3%、5)骨嚢胞 10.0%の順であった。副症状では 5)骨折が最も多く 25.5%、そして、7)虚血性腸炎 3.3%、8)その他 1.7%であった。病理学的所見が得られた症例は一例も認められなかった。臨床的所見を各透析年数群でみると、透析期間が増すにつれ発症件数が増加していることが明らかであった。特に、透析歴 15 年以上となると発症件数が急増した。

透析期間 5 年未満群では、臨床的所見の主要症状 2 項目陽性例はみられなかったが、透析期間 5 年～10 年群で 1 例、透析期間 10 年～15 年群で 3 例、透析期間 15 年以上群で 5 例と透析期間とともに増加した。主要症状 3 項目以上陽性例は、10 年～15 年群で 1 例、透析期間 15 年以上群で 6 例とやはり透析期間とともに増加した。主要症状 1 項目+副症状 1 項目以上陽性例は、透析期間 5 年未満群で 0 例、透析期間 5 年～10 年群で 1 例、透析期間 10 年～15 年群で 5 例、透析期間 15 年以上群で 2 例であった。

対象症例 60 例の中で、主要症状 2 項目以上陽性例を臨床的診断例とすると、透析期間 5 年未満群で 0 例(0%)、透析期間 5 年～10 年群で 1 例(1.7%)、透析期間 10 年～15 年群で 4 例(6.7%)、透析期間 15 年以上群で 11 例(18.3%)であった。また、主要症状 1 項目+副症状 1 項目以上陽性例を臨床的疑い例とすると、透析期間 5 年未満群で 0 例(0%)、透析期間 5 年～10 年群で 1 例(1.7%)、透析期間 10 年～15 年群で 5 例(8.3%)、透析期間 15 年以上群で 2 例(3.3%)であった。

骨関節病変に対して手術を受けた症例は、手根管症候群で 11 例(36.4%)、弾撥指で 10 例(30.0%)であった。しかし、病理学的診断に至った症例はなかった。

#### D. 考察

HDA に特徴的とされる骨関節病変と全身症状を用い、HAD の臨床的診断基準案を作成した。

臨床的主要症状 2 項目以上陽性例、臨床的主要症状 1 項目陽性+副症状 1 項目以上陽性例は、透

析年数とともに増加する傾向が確認された。ただし、15 年以上の長期透析患者 15 例の中だけでみると、半数以上の 11 例(73.3%)の症例が臨床的に透析アミロイドーシスと診断されたため、疑い例が少なくなった。臨床的主要症状 2 項目以上陽性例を臨床的診断例、臨床的主要症状 1 項目陽性+副症状 1 項目以上陽性例を臨床的疑い例として診断することが実臨床妥当であると考えられた。

本来は、病理学的診断を持って HDA の確定診断を行うべきであるが、病理診断に至った症例はなく、臨床医の今後の HDA 診断に対する意識改革が必要と思われた。しかし、手根管症候群、弾撥指が認められた症例では約 3 分の 1 の症例が手術を受けており、病理学的診断が可能な症例が少なくないことも示唆された。

#### E. 結論

HDA 診断基準案を、8 つの臨床的所見(主要症状 5 項目、副症状 3 項目)と 2 つの病理学的所見とした。臨床的所見は、HDA に特徴的な臨床所見 3 項目(1)多関節痛、2)手根管症候群、3)弾撥指)と画像所見 2 項目(4)透析脊椎症、5)骨嚢胞)より成り、副症状は、6)骨折、7)虚血性腸炎、8)その他として皮下腫瘍、尿路結石とした。

臨床的主要症状 2 項目以上陽性例を臨床的診断例、臨床的主要症状 1 項目陽性+副症状 1 項目以上陽性例を臨床的疑い例として診断することが実臨床妥当であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1)西 慎一：末期腎不全患者への医療情報提供と準備 (3) 移植. *臨床透析* 25 : 1659-1666, 2009.

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

表1. 透析アミロイドシースの診断基準案

<b>【臨床的所見】</b>	
<b>[主要症状]</b>	
1) 多関節痛	肩関節痛、手関節痛、股・膝関節痛など
2) 手根管症候群	正中神経圧迫症状
3) 弾撥指	狭窄性腱鞘炎のための指関節屈筋運動障害
4) 透析脊椎症	
破壊性脊椎関節症	頰椎と腰椎に好発する。骨X線上 椎間腔狭小化と骨破壊像がみられる 椎体骨の骨棘形成反応は弱いか認められない
脊柱管狭窄症	アミロイド沈着による脊柱管狭窄症状の出現
5) 骨嚢胞	骨X線嚢胞状透亮像、手根骨など
<b>[副症状]</b>	
6) 骨折	大腿骨頸部骨折が多い
7) 虚血性腸炎	腹痛、下痢、下血
8) その他	皮下腫瘍(amyloidoma)、尿路結石
<b>【病理学的所見】</b>	
1) 病変部位より採取した組織のCongo-red染色陽性所見かつ偏光顕微鏡での 緑色偏光所見	
2) 抗 $\beta 2$ microglobulin抗体に対する免疫組織化学的陽性所見	
<b>【診断基準】</b>	
1) 臨床的診断例 主要症状のうち、2項目以上が認められる例	
2) 臨床的疑い例 主要症状1項目と副症状1項目以上が認められる例	
3) 病理学的診断例 臨床的診断例、臨床的疑い例のうち病理所見1)が確認される例	
4) 病理学的確定診断例 臨床的診断例、臨床的疑い例のうち 1)かつ2)の病理所見が確認される例	
<b>【除外診断】</b>	
1) 変形関節症、関節リウマチ、化膿性関節炎、痛風、偽痛風などは除外する	
2) 変形性脊椎症、化膿性脊椎炎などは除外する	

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

## 腹膜透析患者における透析アミロイドーシスの発症要因の検討

研究分担者 高市憲明 虎の門病院 腎センター  
 共同研究者 豊原敬文、早見典子、与那覇朝樹、乳原善文  
 虎の門病院 腎センター

**研究要旨** 透析アミロイドーシスのうち破壊性脊椎関節症 (DSA) は、長期透析患者にみられる合併症として知られており患者の日常活動度を低下させる重要な問題である。今回我々は同時期に血液透析 (HD)、携行的持続腹膜透析 (CAPD) を導入した透析患者の長期経過を観察し、DSA の発症頻度および発症要因についての検討を行った。1994 年から 1998 年の間に当院にて HD もしくは CAPD を導入し、透析方法を変更することなく継続した患者で 10 年以上の経過を観察できる HD18 例、CAPD6 例を対象とした。導入時の年齢は HD62.1 歳±6.9 歳、CAPD52.8 歳±5.9 歳と CAPD 患者で有意に低かった ( $P<0.01$ )。導入後 10 年間の経過で明らかに DSA と診断された症例は、HD 患者では 0 名 (0%)、CAPD 患者では 3 名 (50%) であった。透析導入後 10 年目の血液データでは血清  $\beta 2$  ミクログロブリン ( $\beta 2-m$ ) が HD 患者  $32.7 \pm 6.3 \text{g/dl}$ 、CAPD 患者  $41.5 \pm 5.8 \text{g/dl}$  と有意に HD 患者で低かった ( $P<0.01$ )。一方血清 UN、血清 Cr、血清アルブミンは両群間で優位差を認めなかった。今回の検討では CAPD 患者で  $\beta 2-m$  が高値であった事が DSA の発症に関与している可能性が示唆された。一方で CAPD 患者の中で DSA を発症した群 (DSA(+)) と発症しない群 (DSA(-)) の間には  $\beta 2-m$  はそれぞれ  $43.6 \pm 8.6 \text{mg/l}$ 、 $39.3 \pm 2.1 \text{mg/l}$  と DSA(+) 群で高値であるものの優位差を認めなかった。これは対象患者数が少ない事も原因の一つであると考えられた。

### A. 研究目的

透析アミロイドーシスのうち破壊性脊椎関節症 (DSA) は、長期血液透析 (HD) 患者にみられる合併症として知られているが、透析方法の異なる携行的持続腹膜透析 (CAPD) での報告は少ない。以前我々は臨床的に問題となった DSA は CAPD 患者の方が HD 患者より早期に発症する事を報告したが、対象患者の透析導入時期にばらつきがあり、その発症要因についても検討は不十分であった。そこで今回我々は同時期に HD もしくは CAPD を導入した透析患者の長期経過を観察し、DSA の発症頻度および発症要因についての検討を行った。

### B. 研究方法

1994 年から 1998 年の間に当院にて CAPD、HD を導入し、同方法の透析のみを継続した患者で 10 年以上の経過を観察できる CAPD6 例、HD18 例を対象とした。血液データを含めた長期経過を観察し、DSA の発症頻度、発症要因についての検討を行っ

た。HD 患者の血液データは透析前のものを使用した。DSA の有無は主に MRI 画像で判定した。

(倫理面への配慮)

本調査は、非介入調査研究である。

### C. 研究結果

導入時の年齢は HD62.1 歳±6.9 歳、CAPD52.8 歳±5.9 歳と CAPD 患者で有意に低かった ( $P<0.01$ )。以前高齢であることが透析アミロイドーシス発症の危険因子であることを報告したが、導入後 10 年間の経過で明らかに DSA と診断された症例は、HD 患者では 0 名 (0%)、CAPD 患者では 3 名 (50%) と CAPD 群で平均年齢の低いにも関わらず発症頻度が高かった。透析導入後 10 年目の血液データでは血清  $\beta 2$  ミクログロブリン ( $\beta 2-m$ ) が HD 患者  $32.7 \pm 6.3 \text{mg/l}$ 、CAPD 患者  $41.5 \pm 5.8 \text{mg/l}$  と有意に CAPD 患者で高値であった ( $P<0.01$ )。一方血清 UN (HD 患者  $59.0 \pm 18.0 \text{mg/dl}$ 、CAPD 患者  $64.2 \pm 13.9 \text{mg/dl}$ )、血清 Cr

(HD 患者  $10.7 \pm 2.5$ mg/dl、CAPD 患者  $12.4 \pm 2.5$ mg/dl)、血清アルブミン (HD 患者  $3.3 \pm 0.3$ g/dl、CAPD 患者  $3.1 \pm 0.2$ g/dl) は両群間で優位差を認めなかった(表1)。さらに10年間の経過でも  $\beta 2$ -m は CAPD 患者で高い傾向が認められた(図1)。HD 患者では透析後の  $\beta 2$ -m は低下する(表1)を考えると、HD 患者の平均  $\beta 2$ -m は図示された値よりさらに低値であると考えられ、CAPD 患者では長期にわたり HD 患者に比べ血清  $\beta 2$ -m の高値が持続していると考えられる。

一方で CAPD 患者の中で DSA を発症した群 (DSA(+)) と発症しない群 (DSA(-)) の間には血中  $\beta 2$ -m 濃度はそれぞれ  $43.6 \pm 8.6$ mg/l、 $39.3 \pm 2.1$ mg/l と DSA(+ ) 群で高値であるものの優位差を認めなかった(表2)。

#### D.E. 考察、結論

以前は CAPD の方が HD よりも  $\beta 2$ -m の除去率は高いと報告されて来たが、近年は血液透析装置の進歩に伴って HD の方が CAPD よりも  $\beta 2$ -m 除去率が高いという報告も認められる。この点からも同時期に透析導入した HD 患者と CAPD 患者で比較した今回の結果は意義のあるものであると考えられる。

これまでの報告では血液透析患者の中で透析アミロイドーシスの発症の有無と血中  $\beta 2$ -m 濃度に関連はなかったとされているが、今回の検討では CAPD 患者の血中  $\beta 2$ -m 濃度は HD 患者に比べて非常に高値であり、この事が DSA の発症に関与している可能性が考えられる。

今回の研究では CAPD 患者の中で DSA を発症した群と発症しない群の間には血中  $\beta 2$ -m 濃度は DSA(+ ) 群で高値であるものの優位差を認めなかったが、これは対象患者数が少ない事も原因の一つであると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 高市憲明：透析アミロイドーシスの臨床病態。  
医学のあゆみ 229:384-387, 2009.

#### 2. 学会発表

1) 早見典子、乳原善文、山内真之、諏訪部達也、中西昌平、長谷川詠子、鵜沼智、星野純一、澤直樹、竹本文美、高市憲明、喜多島出、弘田 裕、大橋健一：透析アミロイドによる脊椎関節症からみた CAPD と HD 症例の対比検討. 第 52 回日本腎臓学会総会、横浜、6.3-5、2009.

2) Hayami N, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yanouchi M, Yamauchi J, Tominaga N, Hoshino J, Sawa N, Takemoto F, Takaichi K: Difference in the dialysis ( $\beta 2$ -microglobulin) related spondyloarthropathy between patients with hemodialysis (HD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). 42<sup>th</sup> American Society of Nephrology, San Diego, USA, Oct.31, 2009.

#### 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

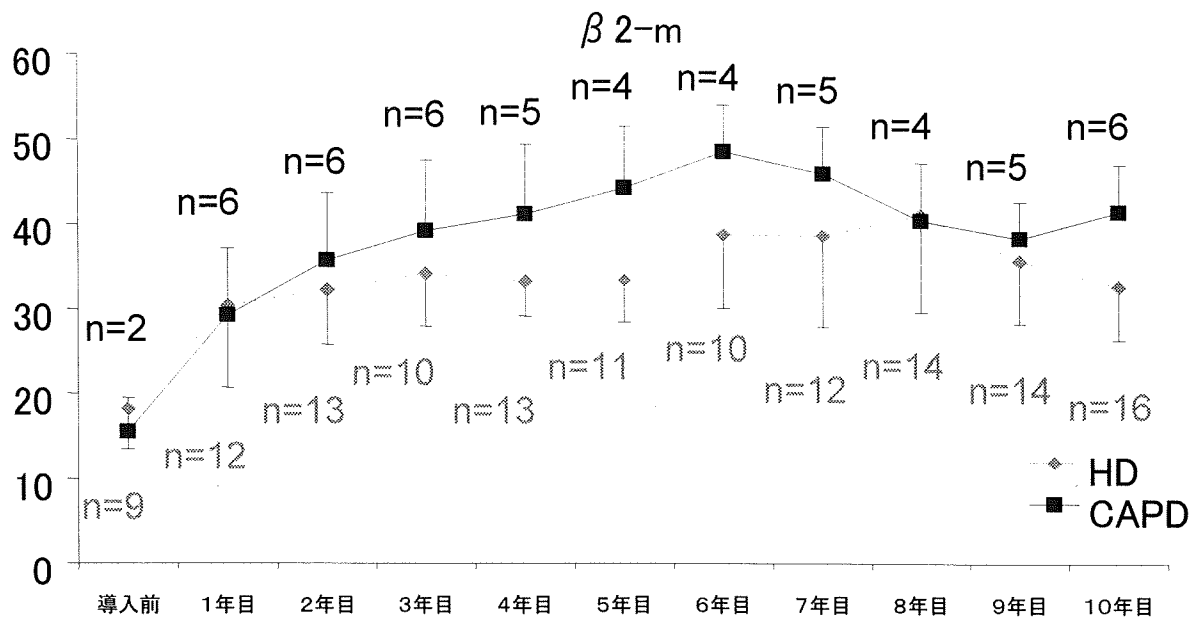
表 1 透析導入 10 年後の生化学データ

透析方法	HD (n=16)	CAPD (n=6)	P値
UN, mg/dl	59.0 ±18.0	64.2 ±13.9	P=0.50
Cr, mg/dl	10.7 ±2.5	12.4 ±2.5	P=0.09
ALB, g/dl	3.3 ±0.3	3.1 ±0.2	P=0.07
Hb, g/dl	10.0 ±1.1	9.8 ±0.9	P=0.50
$\beta_2$ -m, mg/l	32.7 ±6.3	41.5 ±5.8	P=0.009
HD後 $\beta_2$ -m, mg/l	11.9 ±3.3		

表 2 CAPD 患者 DSA(+), DSA(-) 10 年後の生化学データ

	DSA(+)	DSA(-)	P値
性別 (男/女)	2/1	3/0	
年齢	56.3±6.0	49.3±4.0	P=0.17
UN, mg/dl	69 ±20.6	59.3 ±9.0	P=0.49
Cr, mg/dl	11.9 ±3.2	12.9 ±2.9	P=0.71
ALB, g/dl	3.1 ±0.1	3.0 ±0.2	P=0.61
Hb, g/dl	8.9 ±0.6	10.3 ±0.4	P=0.09
$\beta_2$ -m, mg/l	43.6 ±8.6	39.3 ±2.1	P=0.45
原疾患	慢性糸球体腎炎 2名 IgA腎症 1名	IgA腎症 1名 腎硬化症 1名 糖尿病性腎症 1名	

図 1 透析導入後 10 年間の血中  $\beta 2\text{-m}$  濃度(mg/l)変化



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アミロイドーシスに対する治療法の基礎的研究 —NF- $\kappa$ B 活性の強弱、p53 遺伝子変異と傍血管局在について—

研究分担者 河野道生 山口大学医学系研究科 細胞シグナル解析学

共同研究者 大津山賢一郎\*、権藤俊一\*\*

\*山口大学医学系研究科細胞シグナル解析学、\*\*同附属病院病理部

**研究要旨** ALアミロイドーシスからの単クローン性形質細胞は、正常骨髄形質細胞と性状が似て、恒常的 NF- $\kappa$ B 活性 (CD54 発現) が高く、p53 遺伝子変異も検出されにくい。このことは、増殖活性は強くないが長期生存維持には有利に働いていると考えられ、その治療薬として NF- $\kappa$ B 活性を抑制しうる薬剤が有効であると示唆される。

### A. 研究目的

[目的]ALアミロイドーシスに対する有効な治療法を確立するための基礎的研究を行う。特に、ALアミロイドーシスを含む MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)での単クローン性形質細胞の NF- $\kappa$ B 活性の強度(CD54 発現の強度)、p53 遺伝子変異の有無および骨髄穿刺クット標本上での血管との局在のあり方につき、骨髄腫細胞のそれらと比較検討する。

[方法] 1)ALアミロイドーシスを含む MGUS および骨髄腫患者からの骨髄穿刺液を使用して、常法のごとく骨髄単核球分画を分離した。2)NF- $\kappa$ B 活性の指標としての CD54 発現強度：骨髄単核球を FITC-CD38, PE-CD54 等で多重染色し、フローサイトメーター(Epics Elite ESP, Coulter)で CD38 強陽性分画(形質細胞)の CD54 発現の蛍光強度を測定した。3)p53 遺伝子変異の検出：前述の多重染色後、フローサイトメーターで CD38 強陽性分画をソートし、常法のごとく DNA 抽出し、PCR 法による p53 遺伝子の exon5-8 領域につき直接シーケンシングを行った。4)骨髄穿刺液からのクット標本を使用し、10%ホルマリン固定後、抗 CD138, 抗  $\alpha$ -smooth muscle actin, 抗 CD34, あるいは抗 CD54 抗体で常法のごとく発光染色した。

[結果および考察] ALアミロイドーシスを含む MGUS 症例からの形質細胞の CD54 発現の強度は、正常骨髄形質細胞と同程度の強い発現であった。一方、骨髄

腫細胞の CD54 発現は正常形質細胞のそれに比して有意に弱く、また不均一性が認められた (CD54 発現の強い細胞と弱い細胞とが混在していた)。p53 遺伝子の DNA 結合ドメインをコードする領域の点突然変異の有無を形質細胞分画につき検討した。ALアミロイドーシスを含む MGUS 症例からの形質細胞では、遺伝子変異は認められず検出感度以下であった。一方で、骨髄腫細胞では約 1/3 の症例で点突然変異が検出された。しかし、同一症例で CD54 発現の強い細胞と弱い細胞とで、点突然変異の有無に相違は見られなかった(図 1, 2)。骨髄穿刺クット標本上での、形質細胞と血管との位置関係を検索した。骨髄腫細胞では、CD54 発現の弱い細胞が血管周囲(傍血管)に局在し、CD54 発現の強い細胞は血管からはなれていた。ALアミロイドーシスを含む MGUS 症例からの形質細胞および正常形質細胞は、CD54 発現が強く、血管からはなれて存在していた(図 3)。これらのことから、ALアミロイドーシスを含む MGUS 症例からの形質細胞は正常骨髄形質細胞とよく似た性状であり、強い CD54 発現(恒常的 NF- $\kappa$ B 活性が高い)で、p53 遺伝子変異もなく、増殖活性は強くないが長期生存維持には有利に働いていると思われる。

[結論] ALアミロイドーシスを含む MGUS 症例からの形質細胞は正常骨髄形質細胞とよく似て、恒常的 NF- $\kappa$ B 活性が極めて高く、生存維持が安定に保たれている。このことは、NF- $\kappa$ B 活性を抑制しうる薬剤が治療薬として有効であることの根拠を与えることが



できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shamsasjan K, Otsuyama K, Abroun S, Iqbal MS, Mahmoud MS, Asaoku H, Kawano MM: IL-6-induced activation of MYC is responsible for the down-regulation of CD33 expression in CD33(+) myeloma cells. *Int J Hematol* 89: 310-318, 2009.

2) Iqbal MS, Otsuyama K, Shamsasjan K, Asaoku H, Mahmoud MS, Gondo T, Kawano MM: Constitutively lower expressions of CD54 on primary myeloma cells and their different localizations in bone marrow. *Eur J Haematol* 83: 302-312, 2009.

2. 学会発表

1) Kawano MM, Otsuyama K, Iqbal MS, Gondo T: Perivascular localization of myeloma cells with lower expression of CD54. ; The 71<sup>st</sup> Annual meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, 10.23-25, 2009.

2) Iqbal MS, Otsuyama K, Shamsasjan K, Kawano MM: Up-regulation of SOX4 but not down-regulation of SOX1 in CD56 expression of human myeloma cells. ; The 71<sup>st</sup> Annual meeting of the Japanese Society of Hematology, Kyoto, 10.23-25, 2009.

3) Kawano MM: Invited speaker “Growth mechanism of human myeloma cells”; XIIth International Myeloma Workshop, Washington DC, USA, 2.26-28, 2009.

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

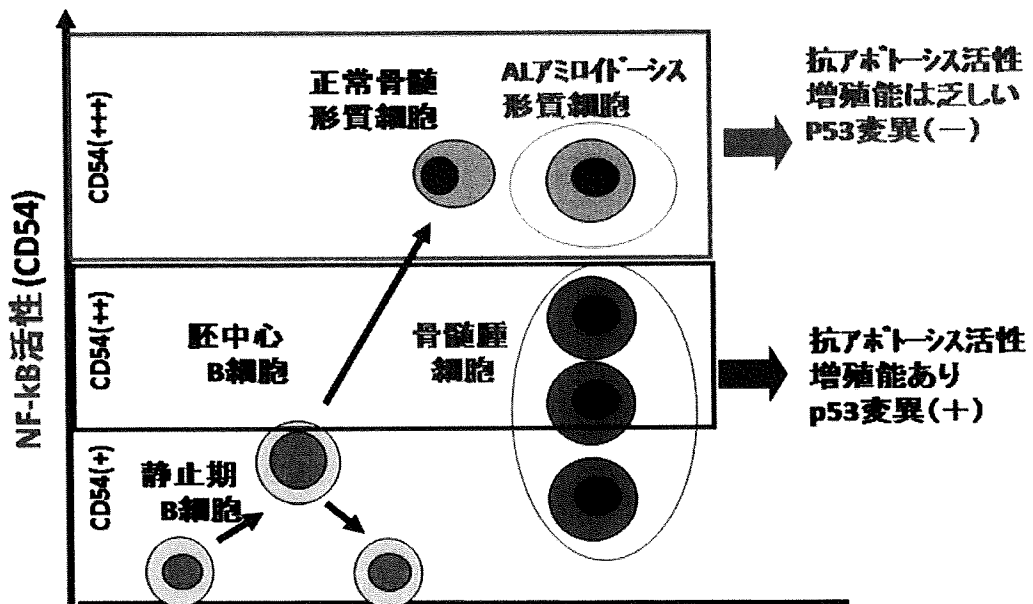
特になし

図 - 1

p53 遺伝子 (exon 5, 6, 7, 8) 変異の有無

		CD54(++)	CD54(+++)
AL7ミロトーム 形質細胞	Case 151	no mutation	no mutation
	Case 152	no mutation	no mutation
	Case 153	no mutation	no mutation
	Case 154	no mutation	no mutation
骨髓腫細胞	Case 201	mutated (exon5, 13157: A→G)	mutated (exon5, 13157: A→G)
	Case 202	no mutation	no mutation
	Case 203	mutated (exon5, 13051: A→G)	mutated (exon5, 13051: A→G)

図 - 2 AL7ミロトーム形質細胞は、正常骨髓形質細胞とよく似ている  
—極めて高いNF-kB活性、p53変異(-)—



**図-3**

ALアミロイドーシスからの形質細胞(MGUSからの形質細胞)は、正常形質細胞と似て、血管から離れて局在している。

	Normal plasma cells	Plasma cells from MGUS	Myeloma cells
Localization	Interstitial	Interstitial	Interstitial or Nodular, Packed (advanced)
Vessel (sinusoid)	Not close	Not close	Close > not close
Endosteum	Not close	Not close	Not close, Close (advanced)
Fibrosis	No	No	No (initially), Found (advanced)

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

## 多施設共同研究による AL アミロイドーシスにおける線溶異常調査

研究分担者 畑 裕之 熊本大学医学部附属病院血液内科

共同研究者 内場光浩\*、島崎千尋\*\*、石田禎夫\*\*\*、松田正之\*\*\*\*、玉木茂久\*\*\*\*\*、  
 植田光晴\*\*\*\*\*、安東由喜雄\*\*\*\*\*、満屋裕明\*\*\*\*\*

熊本大学医学部輸血細胞治療部\*、社会保険京都病院血液内科\*\*、札幌医科大学  
 第1内科\*\*\*、信州大学医学部脳神経内科\*\*\*\*、リウマチ・膠原病内科\*\*\*\*\*、山  
 田赤十字病院第4内科\*\*\*\*\*、熊本大学医学部附属病院病態情報解析学分野  
 \*\*\*\*\*、熊本大学医学部附属病院血液内科\*\*\*\*\*

**研究要旨** 前回、AL アミロイドーシスにおいて線溶系の活性化が認められることを報告した。今回、さらに解析を加えるため、多施設における AL アミロイドーシス症例の凝固線溶異常について解析するとともに、AL アミロイドーシス症例における線溶系活性化において重要な役割を果たしている骨髄中の形質細胞のウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ(uPA)発現についても解析した。その結果、多数の検体の解析でも、AL アミロイドーシスにおいて過剰線溶が例外なくみられ、骨髄形質細胞での uPA 産生が確認された。過剰線溶は病状の進展に伴って進行し、化学療法に反応した例では正常化した。これらの結果より AL アミロイドーシスの発症、進展には uPA 発現とプラスミン産生が深く関わっている可能性が示唆された。

### A. 研究目的

AL アミロイドーシスにおける過剰線溶の存在を多くのサンプルで確認する。

### B. 研究方法

多施設で AL アミロイドーシスと診断された症例の線溶検査所見を統合し解析した。過剰線溶は PIC(plasmin/plasmin inhibitor complex)で評価した。また、可能な症例では骨髄クロット標本を入手し、uPA の発現を免疫染色で検討した。

### C. 研究結果

ALアミロイドーシス35例、アミロイドーシスを臨床的に合併しない骨髄腫31例のデータを解析したところ、PICはアミロイドーシス症例において有意に増加していた (図1 :  $p < 0.01$ )。ROCカーブでの検討では、カットオフを1.46ng/mlで感度0.94、特異度0.87と極めて良好な値を示した。症例によっては、病状の進行につれてPICの上昇が見られた。

骨髄クロット標本42例の検討では、uPAの形質細胞における発現を、ALアミロイド症例全例に認めた (図2)。一方、アミロイドを合併しない骨髄腫18例では1例を除いて全例uPAは染色されなかった。経時的検討で、uPAを発現する形質細胞の増加傾向も認められた。

### D. 考察

多施設での検討でも、やはり AL アミロイドーシスにおける過剰線溶が確認された。過剰線溶の原因は、形質細胞に発現する uPA が plasminogen を plasmin に変換するためと考えられる。アルツハイマー病では plasmin が A $\beta$  蛋白を分解することが知られており、AL アミロイドーシスでも plasmin が BJP を修飾する可能性が考えられ、今後、この仮説を in vitro で証明する必要がある。この仮説が正しければ、uPA を阻害することがアミロイドーシスの発症、進展阻害につながる可能性があり、画期的治療法の開発につながる。uPA が

形質細胞に発現する機序は不明であり、この点についても解析が必要である。

E. 結論

AL アミロイドーシスでは形質細胞に uPA が発現し、その結果過剰線溶が惹起する可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hata H, Nishi K, Oshihara W, Arai J, Sshimizu K, Kawakita T, Nakamura M, Mitsuya H: Adsorption of Bence-Jones protein to polymethylmethacrylate membrane in primary amyloidosis. *Amyloid* 16:108-110, 2009.
- 2) Uchiba M, Imamura T, Hata H, Tatetsu H, Yonemura Y, Ueda M, Wada Y, Mitsuya H, Ando Y: Excessive fibrinolysis in AL-amyloidosis is induced by urokinase-type plasminogen activator from bone marrow plasma cells. *Amyloid* 16:89-93, 2009.

2. 学会発表

- 1) 中村美紀、和田奈緒子、楠本周朗、藤末昂一朗、宮川寿一、畑裕之、満屋裕明：原発性心アミロイドーシスに対するボルテゾミブの効果. 第 71 回日本血液学会総会、京都、10.23-25、2009.
- 2) 内場光浩、畑裕之、安東由喜雄：AL-アミロイドーシスの診断における線溶系マーカーの有用性. 第 32 回日本血栓止血学会学術集会、北九州、6.4-6、2009.

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

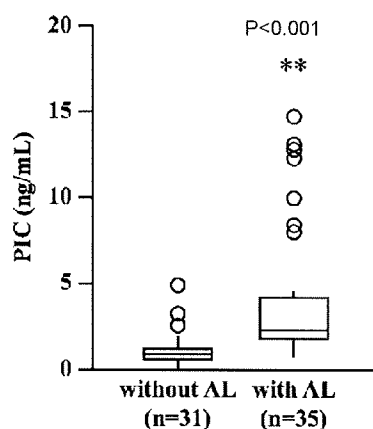


図 1 PIC は AL アミロイドーシスにおいて有意に増加する

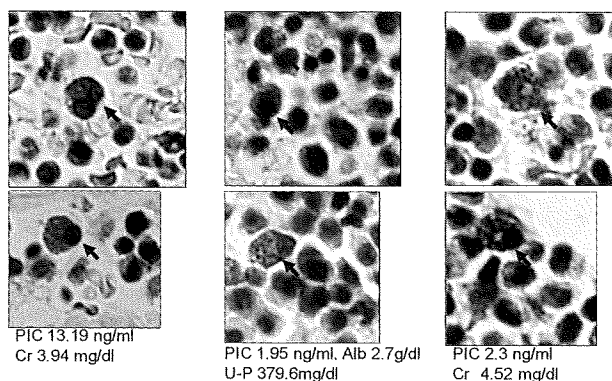


図 2 uPA は AL アミロイドーシス骨髄形質細胞に存在する（免疫染色）

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

## A $\kappa$ アミロイドーシスの免疫組織化学的診断の標準化について

研究分担者 星井嘉信 山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野  
 共同研究者 崔 丹\*、河野裕夫\*、池田栄二\*

\*山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野

**研究要旨** 今回の研究では $\kappa$ 鎖C末端を抗原とする市販のウサギモノクローナル抗体 Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E)を使用して、免疫組織化学的検討を行い、どの程度 A $\kappa$  アミロイドが検出可能か検討した。材料として AL アミロイドーシス剖検例の消化管および肝臓のホルマリン固定パラフィン切片を使用した。消化管では A $\kappa$  型 5 例中 4 例でアミロイドがほぼ均一に Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E)陽性となり、アミロイド以外の部分の染色性は弱かった。A $\lambda$  型 5 例ではアミロイドは陰性であった。肝臓では A $\kappa$  型 18 例すべて Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E)陽性であり、18 例中 15 例では、アミロイドがほぼ均一に染色された。Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E)は、今回検討した範囲では A $\kappa$  アミロイドーシスの同定に有用な抗体であると考えられた。これまで AL アミロイドーシスの多くの症例は N 末端から定常領域の途中までが主成分といわれてきたが、Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E)は C 末端部分を抗原としており、A $\kappa$  アミロイドーシス例では、ほとんどの症例がアミロイド沈着物中に $\kappa$ 鎖C末端部分を含んでいると推測された。また A $\kappa$  アミロイド中に存在する $\kappa$ 鎖C末端部分は、多くの症例で、アミロイド中にほぼ均一に存在している可能性が示唆された。

### A. 研究目的

現在、全身性アミロイドーシスの治療は、タイプ別に異なった治療が行われており、アミロイドーシスのタイプを決定することは以前にも増して重要になってきている。免疫組織化学的にアミロイドのタイプを決定する場合、多くの施設では市販の抗体を一次抗体として使用することになり、AA アミロイドーシスに対しては各社から発売されているモノクローナル抗体 clone mcl、ATTR アミロイドーシスに対しては EPITOMICS 社のウサギモノクローナル抗体 clone EPR3219 等の抗体を用いることにより、十分対応可能であるが、AL アミロイドーシスについては、前駆体蛋白の性質上、市販の抗 L 鎖抗体では、アミロイドの染色性が弱い、背景が強く染まるなどの理由で、タイプ決定が困難な場合がある。

今回の研究では $\kappa$ 鎖 C 末端を抗原とする市販のウサギモノクローナル抗体 Anti-Human Kappa light chain clone II (DB BIOTECH, clone H-16E)を

使用して、免疫組織化学的検討を行い、どの程度 A $\kappa$  アミロイドが検出可能か検討する。

### B. 研究方法

AL アミロイドーシス剖検例の消化管および肝臓のホルマリン固定パラフィン切片を使用した。消化管は A $\kappa$  型 5 例、A $\lambda$  型 5 例、肝臓は A $\kappa$  型 18 例、A $\lambda$  型 10 例 (消化管と重複あり) について検討を行った。いずれもコンゴレッド染色にてアミロイド沈着を確認し、anti- $\lambda$  (118-134), anti- $\kappa$  (116-133), anti-AA でアミロイドのタイプを決定した症例であり、大部分の症例は anti-V $\lambda$  VI(1-19), anti-V $\kappa$  I (1-19)でも免疫組織化学的検討を行い、タイプを確認している。今回一次抗体として Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E, ready to use)、二次抗体として EnVision+ (1:2) を用い、DAB+にて発色した。消化管については抗ヒト $\kappa$ 鎖ウサギポリクローナル抗体 A191(1:20,000 DAKO)についても染色を行った。

抗原賦活処理として Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E)、抗ヒト $\kappa$ 鎖ウサギポリクローナル抗体 A191 とともに 100%ギ酸処理を 1 分間行った。

(倫理面への配慮)

承諾を得て行われた病理解剖によりえられた材料を用い、個人が特定されることのないよう配慮した。

### C. 研究結果

消化管では A $\kappa$  型 5 例中 4 例でアミロイドがほぼ均一に Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E) 陽性、残り 1 例は部分的に陽性であり、アミロイド以外の部分の染色性は弱かった。A $\lambda$  型 5 例ではアミロイドは陰性であった。抗ヒト $\kappa$ 鎖ウサギポリクローナル抗体 A191 では A $\kappa$  アミロイドの染色性が不均一であり、アミロイド以外の部分も種々の程度に陽性となった。結果の判定が困難な症例も存在し、A $\lambda$  例でも弱陽性に見える症例が存在した。肝臓では A $\kappa$  型 18 例すべて Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E) 陽性であり、18 例中 15 例では、アミロイドがほぼ均一に染色された。18 例中 3 例は動脈に沈着したアミロイドの染色性が弱かったが、うち 1 例はアミロイドの一部に非常に強い染色性を示した。A $\lambda$  型は 10 例中 9 例陰性、1 例 (びまん型) はわずかにアミロイドが Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E) 陽性となったが、anti- $\lambda$  (118-134) と比較すると染色強度が明らかに弱く、また anti- $\kappa$  (116-133) も同程度染色された。

### D. 考察

Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E) は、A $\kappa$  アミロイドの大部分がほぼ均一に陽性となり、A $\lambda$  アミロイドはほとんど染まらず、背景の染色性も比較的弱く、今回検討した範囲では A $\kappa$  アミロイドーシスの同定に有用な抗体であるといえる。

これまで AL アミロイドーシスの多くの症例は N 末端から定常領域の途中までが主成分といわれてきたが、Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E) は C 末端部分を抗原としており、A

$\kappa$  アミロイドーシス例では、ほとんどの症例がアミロイド沈着物中に $\kappa$ 鎖 C 末端部分を含んでいると推測された。また A $\kappa$  アミロイド中に存在する $\kappa$ 鎖 C 末端部分は、多くの症例で、アミロイド中にほぼ均一に存在している可能性が示唆された。

### E. 結論

Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H-16E) を使用することにより、A $\kappa$  アミロイドーシスの免疫組織化学的同定が容易になると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### 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

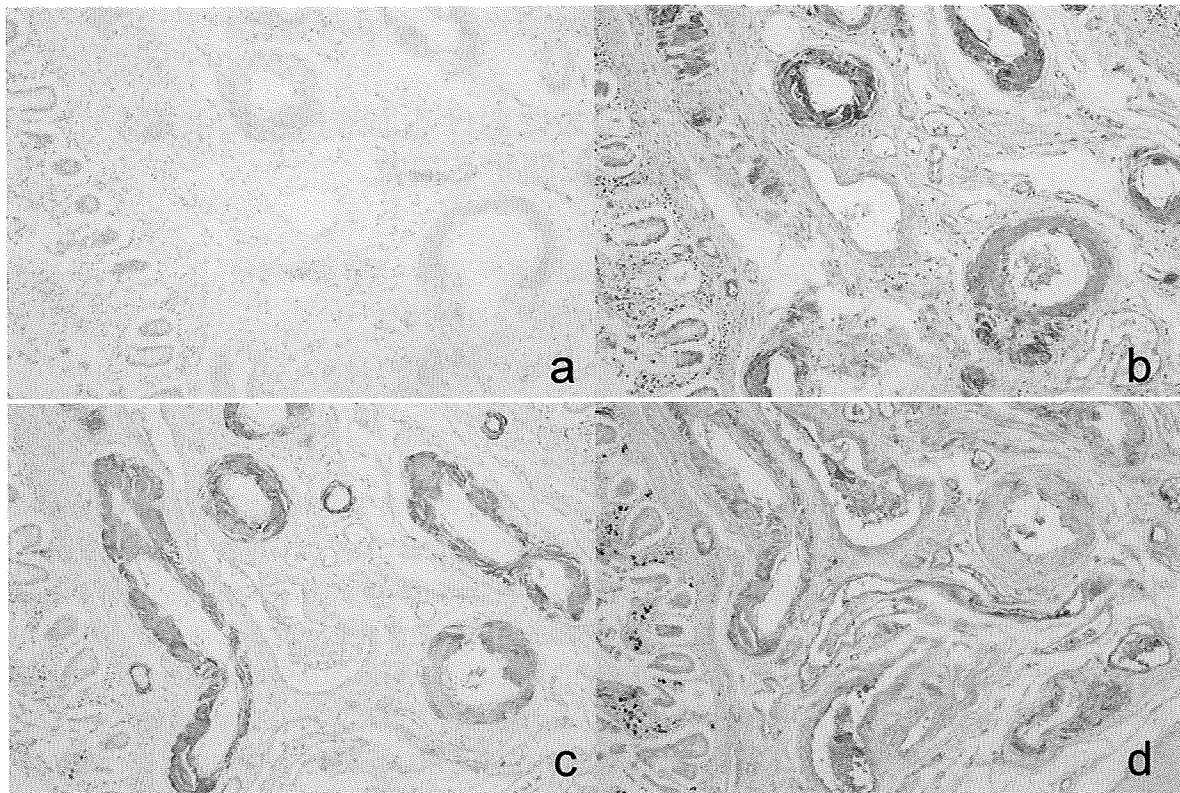


図1:A $\kappa$ 型(消化管).a:CR, b:anti- $\kappa$  (116-133), c:Anti-Human Kappa light chain clone II (clone H16-E), d:DAKO A191  
anti- $\kappa$  (116-133)とAnti-Human Kappa light chain clone II (clone H16-E)の染色性は  
ほぼ同様である。DAKO A191ではアミロイド以外の部分の染色性が強い

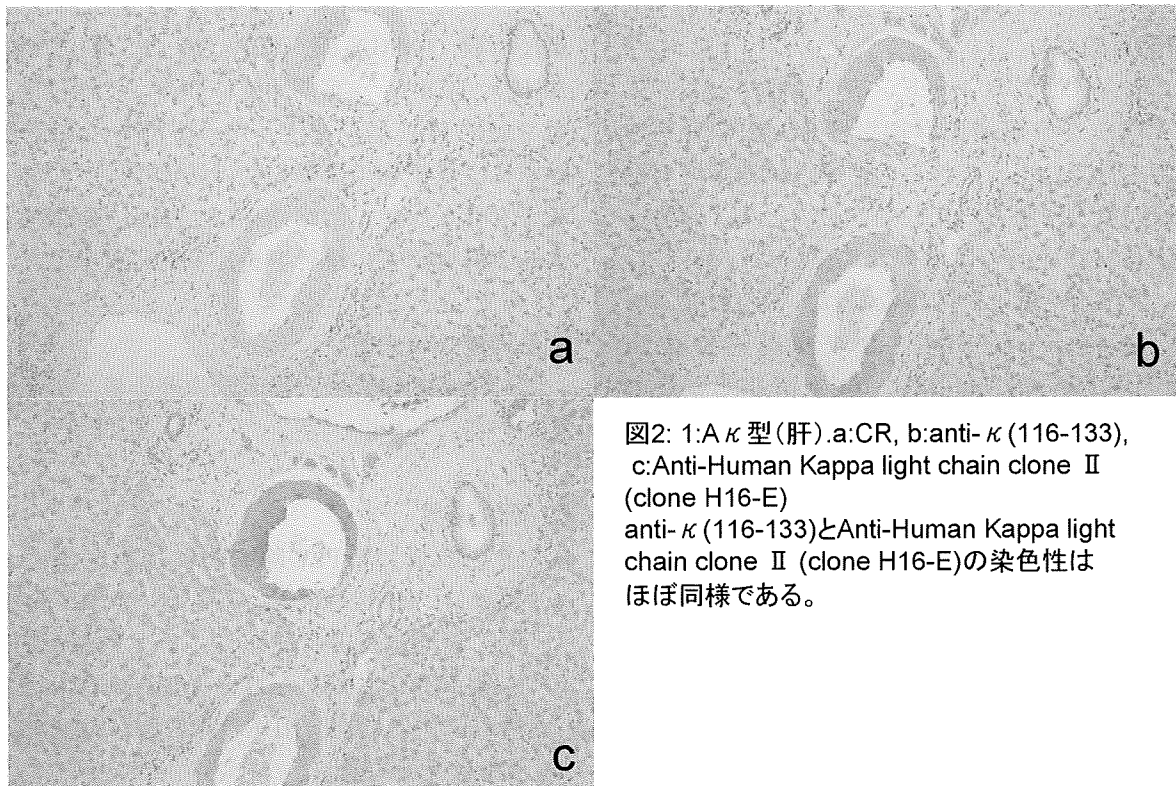


図2: 1:A $\kappa$ 型(肝).a:CR, b:anti- $\kappa$  (116-133),  
c:Anti-Human Kappa light chain clone II  
(clone H16-E)  
anti- $\kappa$  (116-133)とAnti-Human Kappa light  
chain clone II (clone H16-E)の染色性は  
ほぼ同様である。



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 型全身性アミロイドーシスにおける血液透析による 遊離軽鎖除去に関する研究

研究分担者 今井裕一 愛知医科大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科

共同研究者 菅 憲広\*、三浦直人\*、西川和裕\*、山田晴生\*\*

\*愛知医科大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科、

\*\*かわな病院内科

**研究要旨** AL 型全身性アミロイドーシスの治療法として大量化学療法や自家造血幹細胞移植療法の有用性が報告されている。しかし腎臓、肝臓、心臓の臓器障害の程度によっては、それらの治療法が実施できない場合がある。一方、腎不全治療として行なわれている血液透析療法(Hemodialysis: HD)や血液濾過透析療法(Hemodiafiltration: HDF)によって血清 FLC が除去され、臨床症状が改善したという報告が散見される。FLC 除去療法の有用性を明らかにするために、アミロイド腎により腎機能が低下している患者で、種々の透析条件による FLC 除去率を検討した。その結果、 $\kappa$ 鎖が $\lambda$ 鎖より除去されやすく、また HDF の除去率が HD より高いことがわかった。PS 膜(ABH 1.8)を用いた HDF の除去率は、 $\kappa$ 鎖約 70%、 $\lambda$ 鎖約 50%、PEPA 膜(FDX1.8)を用いた HDF の除去率では、 $\kappa$ 鎖約 60%、 $\lambda$ 鎖約 40%であった。PS 膜(ABH 1.8F)による HDF で長期観察したところ、血清 FLC は低値で安定し臓器障害の進行は認めなかった。大量化学療法や自家造血幹細胞移植療法の施行できない患者に対して、新しい治療法となる可能性がある。

### A. 研究目的

AL 型全身性アミロイドーシスの治療法として大量化学療法や自家造血幹細胞移植療法の有用性が報告されている。それらの治療は臓器障害の進行のない症例に限られている。そのため、臓器障害の進行した症例では有効な治療法はなかった。一方、腎不全治療として行なわれている血液透析療法 (Hemodialysis:HD)や血液濾過透析療法 (Hemodiafiltration: HDF)によって血清 FLC が除去され、臨床症状が改善したという報告がなされている(Nephrol Dial Transplant 17:1689-691, 2002. Artificial Organs 32: 910-917, 2008. Amyloid 16: 108-110, 2009)。今回われわれは腎不全を呈した AL 型全身性アミロイドーシス患者における血液透析による遊離軽鎖除去率を明らかにする。

### B. 研究方法

大量化学療法による適応のない AL 型全身性アミロイドーシスの患者で血液透析を施行する。血

液透析膜 (PMMA 膜、PEPA 膜、PS 膜)や透析条件(HD、HDF)を一定期間毎に変更し、透析前後採血で血清 FLC 値を測定した。透析後の FLC 値は除水による濃縮の影響を受けるので、アルブミン補正を行なった。治療効果は、採血、画像検査によって臓器障害の進行度を定期的に評価した。

(倫理面への配慮)

この治療的研究は、当大学倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

- ① 透析前後での FLC 除去率=(前値-後値/前値)(%)：HDでは $\kappa$ 鎖が約35%、 $\lambda$ 鎖が約20%、同じ血液透析膜でHDFにすると $\kappa$ 鎖が約50%、 $\lambda$ 鎖が約40%であった。 $\kappa$ 鎖が $\lambda$ 鎖より除去されやすいこと、HDFの除去率がHDより高いことがわかった。
- ② 各種血液透析膜のFLC除去率：PS膜(ABH 1.8

HDF)の除去率は、 $\kappa$ 鎖約70%、 $\lambda$ 鎖約50%、PEPA膜(FDX 1.8 HDF)の除去率は、 $\kappa$ 鎖約60%、 $\lambda$ 鎖約40%、PEPA膜(FDX 1.8 HD)の除去率は、 $\kappa$ 鎖約50%、 $\lambda$ 鎖約30%であった。PS膜によるHDFの除去率が最も高いことがわかった。

(表 1)

- ③ PS膜によるHDFでの長期観察：血中FLC値は低値で安定し、臓器障害の進行は認めていない。

表 1. 血液透析膜による遊離軽鎖の除去率

	APS-1.8SA (HD)	ABH1.8F (HDF)
$\kappa$	36.0	68.8
$\lambda$	18.0	48.7
	FLX1.8 (HD)	FLX1.8 (HDF)
$\kappa$	25.2	32.1
$\lambda$	17.6	21.5
	FDX1.8 (HD)	FDX1.8 (HDF)
$\kappa$	47.1	57.5
$\lambda$	29.7	41.8

#### D. 考察

本研究により、血液透析膜による血清FLCの除去は、 $\kappa$ 鎖が $\lambda$ 鎖より除去されやすく、またHDFの除去率がHDより高いことが明らかになった。血液透析膜の種類ではPS膜によるHDFによって最も血清FLCが除去されることを確認した。AL型全身性アミロイドーシスの患者において、PS膜によるHDFで長期観察したところ、血清FLCは低値で安定し、臓器障害の進行は認めなかった。大量化学療法や自家造血幹細胞移植療法の施行できない患者では、新しい治療法となる可能性がある。

#### E. 結論

大量化学療法による治療適応のないAL型全身性アミロイドーシスの患者において、PS膜を用いたHDF療法が、治療の一つとして有望である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 今井裕一、菅 憲広：AL アミロイド線維形成およびアミロイド線維分解の機序と新しい治療戦略. *医学のあゆみ* 229:313-318, 2009.

2) Miura N, Uemura Y, Suzuki N, Suga N, Maeda K, Yamaguchi S, Kitagawa W, Yamada H, Nishikawa K, Imai H: An IgA1-lambda-type monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features in a patient with chronic hepatitis C viral infection and rectal cancer. *Clin Exp Nephrol*, in press.

##### 2. 学会発表

1) 菅 憲広、山田晴生、木村行宏、北川 渡、三浦直人、西川和裕、今井裕一：腹膜透析における免疫グロブリン遊離軽鎖の除去の検討. 第54回日本透析医学会学術集会、横浜、6.5-7、2009.

#### 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

## 消化管限局 AL アミロイドーシスの臨床病理像

研究協力者 松田正之 信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

共同研究者 加藤修明\*、池田修一\*

\*信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

**研究要旨** 消化管限局 AL アミロイドーシスの頻度、病変分布、内視鏡検査所見の特徴とその経時的変化、長期予後などを明らかにするために、当科を受診した AL アミロイドーシス患者 193 名のうち、消化管をアミロイド沈着の主座とする患者全 17 名(8.8%)の診療記録を後方視的に検討した。アミロイド沈着が消化管のみに限局していた消化管限局 AL アミロイドーシス患者は 9 名 (4.7%、平均年齢 50.8 歳、男:女=3:6) で、女性に多い傾向を認めた。沈着アミロイドの型は、 $\kappa$  :  $\lambda$  = 2:7 と、 $\lambda$  型に多い傾向を認めた。消化管内でのアミロイドの沈着部位は、上部のみが 4 名 (44%)、下部のみが 3 名 (33%)、両者が 2 名 (22%) であった。アミロイドーシス発見の契機は、検診での胃カメラや便潜血検査にて、無症状で偶然見つかった例が最も多く 5 名 (56%) おり、次いで消化管出血で見つかった例が 3 名 (33%)、嘔気にて見つかった例が 1 名 (11%)、契機不明が 1 名 (11%) であった。上部消化管内視鏡所見は、初期は慢性胃炎やタコイボびらんを呈し特異的な所見に乏しいが、数年かけて進行すると粘膜の粗造や浮腫、易出血性、多発潰瘍等の比較的特徴的な所見を呈した。長期経過観察例では、そこで進行は停止して自覚症状のほとんどないまま経過した。下部消化管内視鏡所見は、発赤や易出血性びらん、潰瘍などを呈し、特異的な所見に乏しかった。長期に経過を追っている 3 名 (平均観察期間 4.7 年) は現在自覚症状なく経過しており、全身性アミロイドーシスへの移行は見られていない。

### A. 研究目的

原発性全身性 AL アミロイドーシスは、免疫グロブリン軽鎖に由来するアミロイド線維が全身の主要臓器に沈着する難病である。その自然経過や、化学療法の適応基準や用量等の治療方針は比較的良好に検討され、明らかにされてきた。しかし限局性 AL アミロイドーシスにおける自然史や治療方針についての検討は未だ不十分である。そこで今回我々は、消化管限局 AL アミロイドーシスの頻度、病変分布、内視鏡検査所見の特徴とその経時的変化、長期予後などを明らかにするため、検討を行った。

### B. 研究方法

当科を受診した AL アミロイドーシス患者 193 名のうち、消化管をアミロイド沈着の主座とする患者全 17 名(8.8%)の診療記録、内視鏡検査所見、生検組織所見を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

患者データは匿名化して集団として処理し、患者個人が特定されないよう配慮した。

### C. 研究結果

消化管をアミロイド沈着の主座とする患者全 17 名(8.8%)のうち、アミロイド沈着が消化管のみに限局していた消化管限局 AL アミロイドーシス患者は 9 名で全患者の 4.7%に相当し、平均年齢は 50.8 歳、男女比は男:女=3:6 で、女性に多い傾向を認めた。沈着アミロイドの型は、 $\kappa$  :  $\lambda$  = 2:7 と、 $\lambda$  型に多い傾向を認め、これは通常の原因性全身性 AL アミロイドーシスでも  $\lambda$  型が多いことと同様の傾向であった。消化管内でのアミロイドの沈着部位は、上部のみが 4 名 (44%)、下部のみが 3 名 (33%)、両者が 2 名 (22%) であった。アミロイドーシス発見の契機は、検診での胃カメラや便潜血検査にて、無症状で偶然見つかった

た例が最も多く5名（56%）おり、次いで消化管出血で見つかった例が3名（33%）、嘔気にて見つかった例が1名（11%）、契機不明が1名（11%）であった。上部消化管内視鏡所見は、初期は慢性胃炎やタコイボびらんを呈し特異的な所見に乏しいが、数年かけて進行すると粘膜の粗造や浮腫、易出血性、多発潰瘍等の比較的特徴的な所見を呈した。興味深いことに、長期に経過が追えている例では内視鏡所見上そこで消化管病変の進行は停止するように観察され、自覚症状もほとんどないまま経過している。下部消化管内視鏡所見は、発赤や易出血性びらん、潰瘍などを呈し、特異的な所見に乏しかった。長期に経過を追えている3名（平均観察期間4.7年）は現在自覚症状なく経過しており、いずれも全身性アミロイドーシスへの移行は見られていない。

#### D. 考察

通常原発性全身性 AL アミロイドーシスは常に進行性であり、無治療での余命は1～2年と極めて予後不良の疾患である。これは組織へのアミロイド沈着も常に進行性であることを示唆している。しかし消化管限局 AL アミロイドーシスにおける今回の検討では、少なくとも観察期間内において、消化管病変は一定の進行を見せるものそこでプラトーに達し、それ以上の悪化がないように観察された。実際、通過障害や持続する出血等の問題となるような症状を来した例はなかった。

最近当科では AA アミロイドーシスや ATTR アミロイドーシスにおいて報告されたのと同様に、AL アミロイドーシスにおいても化学療法によりアミロイド前駆蛋白の供給を断てば、沈着アミロイドが退縮し得ることを示すデータを得た。これは AL アミロイドーシスにおいても、組織へのアミロイド沈着量は、アミロイドの沈着する速度と、分解/代謝される速度のバランスによって規定されることを示唆している。

上記の、消化管病変が一定以上進行しないように見えるという観察結果は、消化管限局 AL アミロイドーシスにおける局所でのアミロイド沈着は、一定のところでは沈着と分解/代謝が釣り合う例が多数であることを示唆している。しかしアミロ

イド沈着の速度が勝って消化管病変が進行し、通過障害等を来す例が見られた場合には、全身性 AL アミロイドーシスに対する治療と同様に、異常形質細胞を標的とした全身化学療法が有効である可能性があり、今後検討する必要がある。

#### E. 結論

今回の検討で、消化管限局 AL アミロイドーシスは半数が無症状で見つかることが分かった。下部内視鏡所見や、病初期の上部内視鏡所見は非特異的であり、他疾患との鑑別が紛らわしい例があり、病理組織学的検索が重要と考えられた。上部消化管病変は数年かけて進行し、粘膜の粗造や浮腫、易出血性、多発潰瘍等の混在する比較的特徴的な所見を呈するようになるが、そこで進行は停止するように観察された。下部消化管病変が長期経過にてどのように進展するのかに関しては今後の検討が必要である。また全身性アミロイドーシスへの移行はなく、長期予後は良好であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M, Ikeda S: Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. *J Rheumatol* 36:1671-1676, 2009.
- 2) Tazawa K, Katoh N, Shimojima Y, Matsuda M, Ikeda S: Marked shrinkage of amyloid lymphadenopathy after an intensive chemotherapy in a patient with primary systemic AL amyloidosis. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 16: 183-185, 2009.
- 3) Katoh N, Matsuda M, Miyazaki D, Gono T, Yazaki M, Ikeda S: Rituximab therapy in nephrotic syndrome due to AH amyloidosis. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 16:178-180, 2009.
- 4) Katoh N, Matsuda M, Yoshida T, Yazaki M, Sakashita K, Ikeda S: AL amyloid polyneuropathy successfully treated with high-dose melphalan followed by autologous stem cell transplantation. *Muscle Nerve* 41:138-143, 2010.