

Japan, 10.14-16, 2011.

5) Yamasaki H, Hata H: Low dose Lenalidomide treatment trial for multiple myeloma: SAKURA study in Kumamoto. 73rd annual meeting of Japanese Society of Hematology, Nagoya, Japan, 10.14-16, 2011.

6) Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Ishitsuka K, Moriuchi Y, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Sueoka E, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K: Characterization of Long-Term Survivors and a Predictive Model for Aggressive Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL): An Ancillary Study by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A. 53rd annual meeting of American Society of Hematology, SanDiego, USA, 12.10-13, 2011.

7) Yuki H, Ueno S, Niuro H, Tatetsu H, Hata H, Watanabe T, Okada S, Akashi K, Mitsuya H, Okuno Y: PU.1-Induced Growth Arrest and Apoptosis in Classical Hodgkin Lymphoma Cells. 53rd annual meeting of American Society of Hematology, SanDiego, USA, 12.10-13, 2011.

8) Kawano Y, Fujiwara S, Yuki H, Tatetsu H, Yamasaki H, Sakai A, Okuno Y, Mitsuya H, Hata H: Decreased CD138 Expression in Myeloma Cells: A Potential Indicator of Poor Prognosis and Aberrant Differentiation. 53rd annual meeting of American Society of Hematology, SanDiego, USA, 12.10-13, 2011.

9) Fujiwara S, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H: Aerobic Glycolysis: A Possible Target for Treating Multiple Myeloma (MM) with High Serum LDH Levels. 53rd annual meeting of American Society of Hematology, SanDiego, USA, 12.10-13, 2011.

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

顔面限局 AL 型アミロイドーシスにおける BF227-PET, FDG-PET の検討

研究分担者 今井裕一 愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

共同研究者 菅 憲広¹、木村行宏²、鷲野谷利幸³、工藤幸司⁴

¹成田記念病院腎臓内科、²愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科

³総合南東北病院放射線科、⁴東北大学未来医工学治療開発センター前臨床応用部門

研究要旨 限局性アミロイドーシスと全身性アミロイドーシスとを区別する明確な診断基準は確立されていない。限局性アミロイドーシスは全身性に移行しなければ、生命予後が良いとされる。全身性アミロイドーシスと限局性を簡便に鑑別できれば、侵襲的検査を減らすことができ臨床上有用である。

最近、アミロイド沈着の診断方法として、^[11C]BF227 や^[18F]FDG-PET を用いた画像診断(アミロイド PET)の有用性が報告されている。今回、限局性 AL 型アミロイドーシスにおいて^[11C]BF227 と^[18F]FDG-PET を用いたアミロイド PET の診断的有用性を検討した。症例は 70 歳男性。右眼球結膜と左下顎骨に腫瘍を認め、生検にて DFS 陽性かつ免疫染色で AL(λ)が陽性であった。フリーライトチェーン(以下 FLC)は κ/λ 115/934 mg/L (比 0.12)であった。骨髓検査や顔面腫瘍に腫瘍性変化はなく、全身精査を行ったが顔面以外にアミロイド沈着を確認できなかった。化学療法に反応なく腫瘍が増大したため、全身性と限局性の鑑別目的に^[11C]BF227 と^[18F]FDG-PET を用いたアミロイド PET を施行した。左下顎骨内と右上顎骨内に^[11C]BF227 の限局性集積亢進が確認され、顔面以外に集積を認めなかった。左頬部下では細胞浸潤を多く認め、^[18F]FDG-PET がより強く集積していた。以上から顔面限局 AL 型アミロイドーシスと診断した。^[11C]BF227 を用いたアミロイド PET により、AL 型アミロイドーシス患者のアミロイド沈着部位が同定され、全身性と限局性の鑑別に有効であると考えられた。アミロイド沈着部位の検索には、^[11C]BF227-PET が有用であり、細胞浸潤の検索には、^[18F]FDG-PET が有用である。

A. 研究目的

限局性アミロイドーシスと全身性アミロイドーシスとを区別する明確な診断基準は確立されていない。2006 年に Mayo Clinic の Michelle らは 190 例の限局性アミロイドーシスの分析をしている。それによれば、全身型に移行したのは 4 例(2%)のみだった。限局性アミロイドーシスは全身性に移行しなければ、生命予後が良いとされる。治療は限局病変を切除したり、あるいは長期観察したりして増大傾向がなければ経過観察することもあり、治療指針は定まっていない。全身性アミロイドーシスと限局性を簡便に鑑別出来れば、生検を減らすことが出来、臨床上有用である。

最近、アミロイド沈着の非侵襲的な診断方法として、^[11C]BF227 や^[18F]FDG-PET を用いた画像診断(アミロイド PET)の有用性が報告されている。

そこで今回、限局性 AL 型アミロイドーシス患者において^[11C]BF227 と^[18F]FDG-PET を用いたアミロイド PET の診断的有用性を検討した。

B. 研究方法

複数部位による生検でもアミロイド沈着が一部のみの場合を限局性アミロイドーシスと定義した。顔面に限局した AL 型(λ)アミロイドーシス患者に対して^[11C]BF227 と^[18F]FDG-PET を用いたアミロイド PET を施行した。

(倫理面への配慮)

この研究は参加していただく方の人権と安全性、さらに倫理性、科学性に配慮して計画されており、十分な説明のあと同意の得られた方のみ施行している。

C. 研究結果

症例は70歳男性。右眼球結膜と左下顎骨に腫瘤を認め、生検にてDFS陽性かつ免疫染色でAL(λ)が陽性であった。FLCは κ/λ 115/934 mg/L (比0.12)、PIC値は $0.6 \mu\text{g/ml}$ であった。骨髄検査や顔面腫瘤に腫瘍性変化はなく、全身精査を行ったが顔面以外にアミロイド沈着を確認出来なかった。化学療法に反応なく腫瘤が増大したため、全身性と限局性の鑑別目的に ^{11}C]BF227と ^{18}F]FDG-PETを用いたアミロイドPETを施行した。

その結果、左下顎骨内と右上顎骨内に ^{11}C]BF227の限局性集積亢進が確認され、顔面以外には集積を認めなかった。左頬部皮下では ^{18}F]FDG-PETの方が集積は強かった。

以上から顔面限局AL型アミロイドーマと診断し、外科的摘出や放射線療法を検討している。

D. 考察

^{11}C]BF227を用いたアミロイドPETにより、AL型アミロイドーシス患者のアミロイド沈着部位が同定され、全身性と限局性の鑑別に有効であると考えられた。左頬部皮下では細胞浸潤が多く認め、 ^{18}F]FDG-PETがより強く集積したと考えられた。顔面限局AL型アミロイドーマでは両者で検討することが重要である。

E. 結論

AL型アミロイドーシス患者において、 ^{11}C]BF227を用いたアミロイドPETによる画像的診断の有用性を確認した。

アミロイド沈着部位の検索には、 ^{11}C]BF227-PETが有用であり、細胞浸潤の検索には、 ^{18}F]FDG-PETが有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Suga N, Miura N, Uemura Y, Nakamura T, Morita H, Banno S, Imai H: A large-sized bubbling appearance of the glomerular basement membrane in a patient with pulmonary limited AL amyloidosis and a past history of lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol* 15 : 970-975, 2011.

2) 今井裕一、三浦直人：内科医が知っておくべき腎臓と全身臓器とのインターアクション。血液と腎臓 *日内会誌* 100: 2552-2558, 2011.

3) 菅 憲広、今井裕一：アミロイドーシス *総合臨床* 60: 1396-1401, 2011.

2. 学会発表

1) 菅 憲広、今井裕一：全身性アミロイドーシス（アミロイド腎症）ではプラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体は高値である。第54回日本腎臓学会学術総会、横浜、6.15-17、2011.

2) 菅 憲広、今井裕一：プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体(PIC)値が高値を示したAL型全身性アミロイドーシスの1例。第41回日本腎臓学会西部学術大会、徳島、9.29-30、2011.

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

AL アミロイドーシスにおける PIC と FLC の有用性の検討

研究協力者 石田禎夫 札幌医科大学医学部内科学第一講座

共同研究者 安井 寛^{*}、池田 博^{*}、高橋文彦^{***}、林 敏昭^{*}、篠村恭久^{*}

^{*}札幌医科大学医学部内科学第一講座、^{**}同道民医療推進学講座、^{***}市立釧路総合病院

研究要旨 近年の AL アミロイドーシス治療の進歩に伴い、治療効果判定と病勢評価の重要性が高まっている。本研究の目的は、プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体 (PIC) と血清遊離軽鎖定量法 (FLC) の測定結果を評価し、AL アミロイドーシスの診療における臨床的有用性を検討することである。2011 年 4 月から 2011 年 12 月までに当科で診療された全身性 AL アミロイドーシス 16 例 (原発性 14 例、骨髄腫合併例 2 例) に対して PIC と FLC 解析を行い、病変部位、治療、病勢などの臨床情報との関連を解析した。16 例のうち 12 例で FLC 正常、免疫固定法陰性であり血液学的 CR が確認され、うち 5 例では臓器学的改善を認めた。臓器障害時に PIC を計測した 15 例では、全例で PIC の異常高値を認めた。AL アミロイドーシスの病変部位と PIC 値の関連を解析したところ、肝病変がある群ではない群と比べて、有意に PIC 値が上昇していた。治療開始後 1 年以上たった 10 例を対象に FLC と PIC 値の変動を調べたところ、全例で血液学的 CR であり、PIC 値は治療前後で有意に減少していた。以上より、FLC は、AL アミロイドーシスの治療効果判定に有用と考えられた。一方、PIC は AL アミロイドーシスの病勢を反映する可能性が示唆された。今後、より多くの症例で FLC および PIC を経時的に計測することにより、再発の早期発見や病勢モニタリング、治療方針の選択、予後予測などにおける臨床的有用性の検証をさらに進めたい。

A. 研究目的

近年の AL アミロイドーシス治療の進歩に伴い、治療効果判定と病勢評価の重要性が高まっている。プラスミン- $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体 (PIC) と血清遊離軽鎖定量法 (FLC) の測定結果を評価し、AL アミロイドーシスの診療における臨床的有用性を検討する。

B. 研究方法

2011 年 4 月から 2011 年 12 月までに当科で診療された全身性 AL アミロイドーシス 16 例 (原発性 14 例、骨髄腫合併例 2 例) に対して $\alpha 2$ -PIC と FLC の解析を行い、病変部位、治療、病勢などの臨床情報との関連を解析した。

(倫理面への配慮)

2011 年 9 月までは FLC 解析が保険収載されて

いなかったことから、札幌医科大学倫理委員会に審査申請を行い、その承認を受けている。

C. 研究結果

AL アミロイドーシス 16 例の治療効果判定を行ったところ、12 例で FLC 正常、免疫固定法陰性であり、血液学的 CR が確認され、うち 5 例では臓器学的改善を認めた。

AL アミロイドーシスによる臓器障害時に PIC を測定していた 15 例を解析したところ、全例で PIC は高値であった。AL アミロイドーシスの病変部位と PIC 値の関連を解析したところ、心・腎・肝・消化管のうち、肝病変がある群ではない群と比べて、有意に PIC 値が上昇していた。

治療開始後 1 年以上たった 10 例を対象に、アミロイド産生異常形質細胞に対する治療による FLC と PIC 値の変動を調べたところ、全例で血液学的 CR

であり、治療前後でPIC値は有意に減少しており、うち3例ではPIC値がほぼ正常化していた。PIC値が正常化した1例は再発時にPIC高値となったが、再度の寛解導入後、PICは正常化した。さらに、治療前後のPICの変動と、臓器学的改善との関係を調べたところ、臓器学的改善例では非改善例よりも、治療前後のPIC値が減少する傾向を認めた。

D. 考察

近年、AL アミロイドーシスの治療として、異常形質細胞より産生するモノクローナル免疫グロブリン軽鎖 (L 鎖) に由来するアミロイド蛋白の産生を抑制する治療法が行われるようになり、AL アミロイドーシスの予後は改善してきた (Gertz MA, *Leukemia*. 2012)。このため、治療効果判定と病勢評価の重要性が高まっており、実際に欧米では FLC 測定による治療効果判定が提唱され、その有用性が報告されている (Dispenzieri A et al, *Leukemia*. 2009)。しかしながら本邦では、2011 年 9 月まで FLC 測定が認可されておらず、国内における AL アミロイドーシスでの FLC 使用の報告は限られていた。このため本研究では、保険収載以前の 2011 年 4 月より当科で診療する AL アミロイドーシス症例について FLC 解析を行った。

AL アミロイドーシス 16 例の治療効果判定を行ったところ、12 例で FLC 正常、免疫固定法陰性であり、血液学的 CR であった。FLC は従来の免疫固定法にはなかった定量性と高感度を有し、さらに血清遊離軽鎖の半減期が数時間と短いことから治療効果の判定が迅速かつ明確にできる長所がある (Dispenzieri A et al, *Leukemia*. 2009)。実際に当科症例においても、FLC によるモニタリングと治療効果判定をもとにした、治療方針の検討が可能であった。

AL アミロイドーシスにおいて線溶系マーカーである PIC が上昇することが、Bouma らにより報告されており (Bouma B et al, *J Thromb Haemost*. 2007)、内場らの報告でも同様の結果であった (Uchiba M et al, *Amyloid* 2009)。本研究においても、臓器障害時に PIC を解析した症例全てで有意に PIC が上昇しており、既報の結果と同様であった。このように、AL アミロイドーシスにおける

PIC の上昇は明らかであるが、その機序は分っていない。アミロイド繊維により心筋細胞のウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子 (uPA) 発現が亢進するという報告から (Davis J et al, *J Biol Chem*. 2003)、アミロイド繊維の沈着臓器への影響として PIC が上昇することが示唆される。一方、内場らは、骨髄形質細胞自体も uPA を産生していることを報告している (Uchiba M et al, *Amyloid* 2009)。このたびの結果では、心・腎・肝・消化管のうち、肝病変がある群ではない群と比べて、有意に PIC 値が上昇していた。その機序は不明であるが、アミロイド繊維が沈着臓器である肝に影響を与えた結果として PIC が産生されるならば、アミロイド繊維の量や、肝の PIC 産生能が、PIC 産生に影響を与えることが推察される。

治療前後の PIC 変動の解析では、血液学的 CR 後に PIC は有意に減少するも依然正常化しない症例が見受けられた。臓器学的改善例で PIC が減少傾向を示すことから、アミロイド繊維による臓器障害と PIC 上昇とは何らかの関係があることが示唆される。

以上より、PIC は AL アミロイドーシスの病勢を反映する可能性が示唆されるが、その意義と機序については、さらなる検討が必要と考えられる。

E. 結論

FLC は、AL アミロイドーシスの治療効果判定に有用と考えられた。一方、PIC は AL アミロイドーシスの病勢を反映する可能性が示唆された。今後、より多くの症例で FLC および PIC を経時的に計測することにより、再発の早期発見や病勢モニタリング、治療方針の選択、予後予測などにおける臨床的有用性の検証をさらに進めたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 千原伸也、安井 寛、升田好樹、中野皓太、澤田理加、室橋高男、池田 博、林 敏昭、石田禎夫、巽 博臣、今泉 均：原発性 AL アミロイドーシスにおける末梢血幹細胞採取の安全性と効率の検

討. *日本アフェレシス学会雑誌* 30:392-397, 2011.
 2) 林 敏昭、安井 寛、川上賢太郎、池田 博、高橋文彦、小林寿久、西村 進、石田禎夫、今井浩三、篠村恭久: Bortezomib と dexamethasone との併用療法後に骨髄非破壊的前処置による同種移植を行った自家移植後難治性多発性骨髄腫. *臨床血液* 52:136-141, 2011.

2. 学会発表

- 1) 池田 博、安井 寛、南 貴恵、林 敏昭、石田禎夫、篠村恭久: 肝臓に沈着した全身性アミロイドーシスの2例. 第46回日本血液学会春期北海道地方会、旭川、2011.4.9、2011.
- 2) 野島正寛、青木由佳、安井 寛、丸山玲緒、鈴木 拓、石田禎夫、時野隆至、篠村恭久、豊田 実: 多発性骨髄腫における DNA メチロームと染色体異常: メチル化 DNA 結合蛋白を利用した次世代シーケンシングによる検討. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋、10.3、2011.
- 3) 青木由佳、野島正寛、安井 寛、丸山玲緒、鈴木 拓、石田禎夫、麻奥英毅、時野隆至、豊田 実、篠村恭久: 多発性骨髄腫における DNA 繰り返し配列の低メチル化と染色体異常の関連. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋、10.3、2011.
- 4) 池田 博、青木由佳、安井 寛、林 敏昭、石田禎夫、佐々木泰史、篠村恭久: CD138 抗体治療は骨髄微小環境下にいる骨髄腫細胞に対して細胞障害性を持つ. 第70回日本癌学会学術総会、名古屋、10.5、2011.
- 5) 安井 寛、野島正寛、青木由佳、高塚伸太郎、丸山玲緒、池田 博、鈴木 拓、林 敏昭、麻奥英毅、豊田 実、石田禎夫、篠村恭久: 次世代シーケンサーを用いた多発性骨髄腫におけるメチロ

ーム解析の試み. 第73回日本血液学会学術集会、名古屋、10.16、2011.

- 6) 千原伸也、澤田理加、中野皓太、大村慶太、田村秀朗、加藤 優、巽 博臣、升田好樹、今泉 均、浅井康文、池田 博、安井 寛、林 敏昭、石田禎夫、篠村恭久: 原発性 AL アミロイドーシスにおける末梢血肝細胞採取の検討. 第31回日本アフェレシス学会総会、千葉、11.4、2011.
- 7) 林 敏昭、酒井 基、進藤基博、幸田久平、山本 聡、三宅高義、前森雅世、池田 博、野島正寛、安井 寛、石田禎夫、篠村恭久、福原 敬: 北海道における AL アミロイドーシス診療に関するアンケート調査結果. 第36回日本骨髄腫研究会総会、東京、11.12、2011.
- 8) 池田 博、青木由佳、安井 寛、林 敏昭、石田禎夫、篠村恭久: フリーライト血清遊離軽鎖分析を用いた形質細胞性疾患の解析と有効性. 第36回日本骨髄腫研究会総会、東京、11.12、2011.
- 9) 安井 寛、池田 博、青木由佳、丸山玲緒、野島正寛、鈴木 拓、林 敏昭、石田禎夫、今井浩三、篠村恭久: 形質細胞異常症における血清遊離軽鎖定量法の臨床的有用性の検討. 第62回日本電気泳動学会総会、横浜、11.12、2011.

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

心機能障害を有する AL アミロイドーシス患者に対するベルケイド 投与方法の検討

研究分担者 麻奥英毅 広島赤十字・原爆病院 検査部

共同研究者 片山雄太¹、板垣充弘¹、許鴻平¹、今中亮太¹、岡谷健史¹、岡田武規²、
 岩戸康治³、許泰一¹

広島赤十字・原爆病院 ¹血液内科部、²循環器内科部、³輸血部

研究要旨 AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生されるモノクローナル免疫グロブリンの軽鎖に由来するアミロイド蛋白が全身臓器に沈着し、臓器障害を来す疾患である。メルファラン大量療法を用いた自家末梢血幹細胞移植術は AL アミロイドーシスに対して有効な治療法ではあるが、治療関連死や重篤な合併症を避けるため適応基準が限られている。今回我々は当院にて Bortezomib (ベルケイド) + Dexamethason 療法 (BD 療法) を施行した、AL アミロイドーシス患者 14 症例のうち重篤な心不全を合併していた 4 症例について検討した。治療スケジュール通りに治療可能であったのは 2 症例のみであったが、投与間隔を延長し Dexamethason を減量することにより残りの 2 症例に対しても継続投与可能であった。血液学的寛解をえられた 1 症例については心機能の改善を認めたが、部分寛解の 3 症例については心機能の維持または増悪を認めた。BD 療法での心機能改善には血液学的寛解の状態が必要と考えられ、今後は BD 療法を基本とし血液学的寛解が得られる治療を検討していく。

A. 研究目的

心機能障害を有するために自家末梢血幹細胞移植を用いたアルケラン大量療法を施行できない AL アミロイドーシス患者に対して Bortezomib (ベルケイド) + Dexamethason 療法 (BD 療法) の投与方法とその有効性について検討する。

難な場合は隔週投与とした。体液貯留にて投与困難な場合は Dexamethasone を 6.6mg に減量した。全症例に対し心不全の治療として少量βブロッカー及び利尿剤を投与した。

(倫理面への配慮)

ベルケイド療法を施行した AL アミロイドーシスの患者及び家族に対し治療説明を行い、治療の同意を得た。

B. 研究方法

2009年3月より2012年1月までに、重篤な心機能障害のために自家末梢血幹細胞移植を用いたアルケラン大量療法の施行を断念した患者を対象とした。Bortezomib の投与量は初回 1.0mg/m²/day (day1, day4, day8, day11) とし 21 日を 1 コースとした。また Bortezomib 投与日に Dexamethasone を 19.8mg/day 投与とした。初回治療量で合併症なく治療を行えた症例に対しては、ベルケイドを 1.3mg/m²/day と増量し、6 コース施行することを目標とした。投与困難な場合は、Bortezomib を週 1 回投与とし 4 週投与 1 週休薬とし、それでも困

C. 研究結果

2009年3月～2012年1月現在で当院にて BD 療法を行った AL アミロイドーシス 14 症例であった。年齢中央値は 60.5 歳 (37～85 歳)、男性:女性=8 人: 6 人であった。前治療歴がないのが 6 名 (高齢 2 名、心不全 3 名、腎不全 1 名) であり、MD 療法 が 1 名であり、自家末梢血幹細胞移植後増悪が 5 名、自家末梢血幹細胞移植後維持が 2 名であった。

この中で本研究の対象患者は 4 症例で、1 症例は自家末梢血幹細胞採取中に心不全増悪したため BD 療法とした症例、1 症例は自家末梢血幹細胞移植後再発、2 症例は初回導入療法として BD 療法を施行した症例であった。対象患者の年齢中央値は 63 歳、投与前の BNP 中央値 716.75pg/ml, トロポニン I 中央値 0.29ng/ml であった。

予定通りの BD 療法が全コース可能であったのは 2 症例のみであり、そのうち 1 例は血液学的寛解となったが、1 例は血液学的部分寛解であった。予定投与できなかつたのは 2 症例で、原因は 2 症例とも BD 療法後の胸水貯留増悪及び尿量低下であった。予定投与できなかつた症例のうち 1 例は隔週のベルケイド 1.0mg/m² の投与で血液学的部分寛解を維持しているが、もう 1 例は現在も不定期の投与を継続している。

血液学的寛解をえられた 1 症例については心機能の改善を認めたが、部分寛解の 3 症例については心機能の維持または増悪を認めた。全心不全合併症例に初回投与より心不全の増悪を認め、4 症例中 3 症例に Dexamethasone の減量を必要とした。Bortezomib 1.0mg/m²/day + Dexamethasone 6.6mg/day 隔週にて投与困難であった 2 症例でも投与可能であったが、治療効果は部分寛解であった。

D. 考察

少数ではあるが BD 療法での心機能改善には血液学的寛解の状態が必要と考えられた。今後は、重症心不全合併症例に対しては、BD 療法を基本とし、それに lenalidmide や melpharan を併用もしくは維持療法で使用し、血液学的寛解を得られる治療を検討していく。

E. 結論

心機能障害を有する AL アミロイドーシス患者にとって BD 療法は、血液学的寛解が得られるまで投与ができれば、心機能障害そのものを改善する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

1. 当院にてBD療法を行ったAL amyloidosis 14症例
(2009年3月～2012年1月現在)

No.	年齢	性別	M蛋白	発症臓器	前治療	投与理由
1	57	男	IgA-λ	腎・消化管	auto-PBSCT	auto-PBSCT後増悪
2	66	男	BJP-λ	心・消化管	なし	重症心不全(低血圧、胸水貯留)
3	59	男	IgA-κ	腎	auto-PBSCT	2nd auto-PBSCT後増悪
4	46	男	none	肝・咽頭	auto-PBSCT	auto-PBSCT後増悪
5	37	男	BJP-κ	腎	auto-PBSCT	auto-PBSCT後維持療法
6	51	男	BJP-λ	心・消化管	auto-PBSCT	auto-PBSCT後増悪
7	51	女	IgA-λ	腎・消化管	auto-PBSCT	auto-PBSCT後維持療法
8	73	男	IgG-κ	腎	なし	高齢者(73歳、PC心)
9	85	男	IgA-λ	腎	なし	高齢者(85歳)
10	68	女	BJP-κ	腎・消化管	MD療法 2course	harvest後にMMへ移行
11	72	女	BJP-λ	腎・消化管	auto-PBSCT	auto-PBSCT後増悪
12	60	女	BJP-κ	皮膚	なし	腎不全に伴う体液貯留
13	61	女	BJP-λ	心・消化管	なし	重症心不全(harvest不能)
14	64	女	BJP-λ	心・消化管・皮膚	なし	重症心不全(PC心、胸水)

2. 重症心不全合併症例にBD療法を行った
AL amyloidosis 4症例

No.	年齢	性別	M蛋白	発症臓器	BD療法の状況	血液学的効果
2	66	男	BJP-λ	心・消化管	順調	部分寛解
6	51	男	BJP-λ	心・消化管	不定期	部分寛解
13	61	女	BJP-λ	心・消化管	順調	完全寛解
14	64	女	BJP-λ	心・消化管・皮膚	不定期	部分寛解

3. 治療前後のEF, BNP, トロポニンIの変化

No.	治療前 EF(%)	治療後 EF(%)	治療前 BNP(pg/mL)	治療後 BNP(pg/mL)	治療前トロポニン I(ng/mL)	治療後トロポニン I(ng/mL)
2	71.0	59.7	401.4	309.3	0.47	0.56
6	28.3	20.6	538.3	384.8	0.11	0.05
13	56.0	62.1	1405.8	188.3	0.12	0.03
14	57.8	52.6	849.7	1145.7	0.79	0.86

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ボルテゾミブ・メルファラン・デキサメタゾン療法安全性と有用性に関する研究：臨床第 I/II 相試験の進捗状況

研究分担者 島崎千尋 社会保険京都病院血液内科

共同研究者 淵田真一¹、石田禎夫²、澤村守夫³、鈴木憲史⁴、小谷岳春⁵、今井裕一⁶、麻奥英毅⁷、安倍正博⁸、宮本敏浩⁹、畑 裕之¹⁰、飯田真介¹¹、村上博和¹²、安東由喜雄¹³

¹ 社会保険京都病院血液内科、² 札幌医科大学第一内科、³ 国立病院機構西群馬病院血液内科、⁴ 日本赤十字医療センター血液内科、⁵ 金沢大学血液内科、⁶ 愛知医科大学腎臓・膠原病内科、⁷ 広島赤十字原爆病院血液内科、⁸ 徳島大学血液内科、⁹ 九州大学血液腫瘍内科、¹⁰ 熊本大学血液内科、¹¹ 名古屋市立大学血液・化学療法内科、¹² 群馬大学保健学科、¹³ 熊本大学大学院生命科学研究部病態情報解析学分野

研究要旨 プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ (bortezomib: BOR) は多発性骨髄腫に対しさまざまな機序で殺細胞効果を発揮し、難治例においても従来の化学療法を凌駕する優れた効果を示す。そこで、骨髄腫と同様のクローン性形質細胞性疾患である原発性 AL アミロイドーシスに対する新規治療法として、BOR を含む治療法の安全性と有用性を評価する臨床第 I/II 相試験を先進医療として開始した。

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行われ、本研究班でもその安全性と有用性につき検討してきた（平成 17-19 年度）。しかし、自家末梢血幹細胞移植の適応患者は心病変や起立性低血圧などのない全身状態の良い患者に限られる。そこで、新たな治療法の開発が望まれる。プロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ (bortezomib: BOR) は骨髄腫細胞に対し直接的にアポトーシスを誘導するほか、骨髄微小環境に作用しさまざまな機序で抗腫瘍効果を発揮する。骨髄腫と同様のクローン性形質細胞性疾患である原発性 AL アミロイドーシスについても有効と考えられる。本研究では BOR の安全性と有用性を検証するための臨床試験を

計画した。

B. 研究方法

原発性 AL アミロイドーシスに対する化学療法の中で最も優れているとされるメルファラン (MEL) /デキサメタゾン (DEX) 併用療法に BOR を併用した BMD 療法を考案した。BOR の安全性を確認するため BOR の投与量は 1.0 mg/m^2 の 4 回 (d1, 4, 8, 11) /3 週間で開始し、安全性が確認されれば 1.3 mg/m^2 へ増量する臨床第 I/II 相試験とした。MEL は 8 mg/m^2 を d1- 4、DEX は 20mg を BOR の投与日およびその翌日 (d1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11) とした。BMD 療法は 4 週間を 1 サイクルとして 2 サイクル実施し、中止基準を満たす有害事象がなければ最大 4 サイクル実施する。

対象は20歳以上65歳以下の既治療例であり、化学療法3コース以内の症例とした。適応基準として、血清クレアチニン $\leq 2\text{mg/dl}$ 、血清ALT、AST正常上限の2.5倍以下、血清AIP正常上限の3倍以下、血清直接ビリルビン $\leq 2\text{mg/dl}$ 、白血球 $\geq 3000/\mu\text{l}$ （好中球 $\geq 2000/\mu\text{l}$ ）、血小板 $\geq 75000/\mu\text{l}$ とした。さらにSkinnerらのリスク分類でpoor riskの症例は除外した。また、BORの神経毒性を考慮し、神経障害（末梢神経障害、起立性低血圧、麻痺性イレウス）のある症例は除外した。さらに、BORの肺毒性を考慮し、肺合併症のある症例（間質性肺炎、肺線維症、肺アミロイドーシスなど）、CTによる評価で異常のある症例、KL-6、SP-D、SP-A 高値を示す症例を除外するなど適格基準を厳しく設け安全性に配慮した。

主要評価項目は治療開始6ヶ月後の血液学的奏効率であり、副次的評価項目は6ヶ月後の臨床効果（臓器効果）、各サイクル後の遊離軽鎖（FLC）の変化量、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合とした。効果判定には第10回国際アミロイド、アミロイドーシスシンポジウム・コンセンサスオピニオンの効果判定基準を用いた。予定症例数は第I相6-12例、第II相15例、試験総計は最小15例、最大21例とした。

（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データセンターに報告されるが、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

本試験は先進医療として実施される。2010年5月に高度医療評価会議で条件付承認を得、2011年9月に先進医療会議で先進医療としての承認を得た。同年10月より試験実施可能となった。現在、第I相試験が進行中である。

D. 考察

再発原発性ALアミロイドーシスに対するBOR使用については、単剤での第I/II相試験の結果が報告（Blood 2011）され、 1.6mg/m^2 、週1回あるいは 1.3mg/m^2 、週2回いずれも投与可能で、血液学的奏効率は69%、67%とされている。本試験と同様の試験も第II相試験、第III相試験（MD vs. BMD）として行われている。早急に第I相試験を終了しBORの至適投与量を明らかにしたい。

E. 結論

原発性ALアミロイドーシスに対する新規治療法の開発を目的として、BMD療法を考案した。本療法の有用性と安全性が速やかに確立されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yao H, Ahihara E, Strovel JW, Nakagawa Y, Kuroda J, Nagao R, Tanaka R, Yokota A, Takeuchi M, Hayashi Y, Shimazaki C, Taniwaki M, Strand K, Padia J, Hirai H, Kimura S, Maekawa T: AV-65, a novel Wnt/ β -catenin signal inhibitor, successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model. *Blood Cancer J* 2011 online.
- 2) Shimizu K, Murakami H, Sawamura M, Hattori Y, Okamoto S, Miwa A, Sugiura I, Shimazaki C, Taniwaki M, Ishida T, Hayashi T, Kosugi H, Yuge M, Iida S, Ishida T, Sunami K, Asaoku H, Sakai A, Abe M, Takagi T: Efficacy of long-term treatment with low-dose thalidomide for patients with relapse/refractory multiple myeloma. *Int J Clin Med* 2:570-575, 2011.
- 3) 清水一之、島崎千尋：M蛋白血症の診断とフォローアップアルゴリズム—血清免疫グロブリン遊離軽鎖定量法の登場により何が変わるか—。 *日本骨髓腫研究会誌* 1:3-6, 2011.
- 4) 淵田真一、島崎千尋：遊離軽鎖導入によりもたらされる多発性骨髓腫診療の進歩。 *日本臨床* 69:2267-2273, 2011.

5) 島崎千尋:AL アミロイドーシス. 山田正仁 編, アミロイドーシス診療のすべて. ガイドライン完全解説, 医歯薬出版, 東京, pp27-43, 2011.

2. 学会発表

1) Fuchida S, Okano A, Hatsuse M, Murakami S, Haruyama H, Shimazaki C: Usefulness of free light chain assay for the patients with AL amyloidosis. 第73 回日本血液学会学術集会、名古屋、10.14-16、2011.

2) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、春山春枝、島崎千尋 : lenalidomide が有効であったアミロイドーシス合併多発性骨髄腫の 1 例. 第95 回近畿血液学地方会、尼崎、6.18、2011.

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

6年間で経験した全身性ALアミロイドーシス全80例の治療別臨床効果

研究協力者 鈴木憲史 日本赤十字社医療センター

共同研究者 日下さやか、宮崎寛至、西山小百合、吉識由実子、阿部有、関根理恵子、
中川靖章、塚田信弘

日本赤十字社医療センター

研究要旨 2006年以降に加療した全身性ALアミロイドーシス80例を、臨床症状により主要沈着臓器を心臓、腎臓、消化管、その他に分け、MD療法および自家末梢血幹細胞移植治療に伴う病状経過を後方視的に検討した。また多発性骨髄腫を合併した13例と非合併例についても比較した。従来の移植適応基準を満たさない重症例に対しても、前処置量を調整するなどの工夫をすることで良好な成績を得た。また多発性骨髄腫の合併は予後不良因子である可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性ALアミロイドーシスはアミロイドの沈着により、多臓器不全を起こす予後不良の疾患である。当院では全身状態が許す限り、自家末梢血幹細胞移植を施行しており、移植、MD療法、自費でサリドマイド内服治療を施行した症例の経過を比較検討した。

B. 研究方法

2006年以降に加療した全身性ALアミロイドーシス80例(男49女31)を、臨床症状により主要沈着臓器を心臓、腎臓、消化管、その他に分け、移植およびサリドマイド治療に伴う病状経過を後方視的に検討した。また多発性骨髄腫を合併した13例と非合併例についても比較した。

(倫理面への配慮)

現在の病状から考えられる治療の選択肢や予想される有害事象について患者さんに十分に説明を行い、同意を得た上で治療を行った。今回のデータの解析にあたっては、個人が特定できないよう倫理的側面に配慮した。

C. 研究結果

発症年齢中央値は60歳(29-83)、観察期間中央値

は11ヶ月(1-207)。移植を31例、サリドマイド治療を20例に施行した。主要沈着臓器は心臓35例(移植12例うち4例死亡)、腎臓24例(移植15例)、消化管15例(移植2例)、その他6例(移植2例)である。移植に際し、前処置量はEF<50%、Ccr<50ml/min、年齢≥60歳、病変臓器数≥3、輸注幹細胞数<2.0×10⁶/kgによりリスク層別化し、高リスク群ではメルファラン70mg/m²、中リスク群では100mg/m²、低リスク群では140mg/m²と用量調節を行った。心臓アミロイドーシスでは初診時または移植直前に脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)が1000pg/ml以上、心室中隔厚(IVST)が15mm以上、左室流入路急速流入波減速時間(DcT)が150msec以下を満たす症例では移植関連死亡リスクが高く、これらは移植適応を判断する際に有用であった。移植生存例は無論のこと、非移植例に関してもMD療法やサリドマイド投与によりBNP、EF、E/A、IVSTの改善を認めた。腎臓アミロイドーシスに関しては移植施行後全例生存中であり、アルブミンの改善を認め有効であった。出血や塞栓症の併発が多く、消化管に沈着を認める症例では特に吐下血に注意が必要である。また、13例(16%)が多発性骨髄腫を合併したが経過中6例が死亡している。その主要沈着臓器は心臓6例(移植2例)、腎臓4例(移植2例)、消化管2例、皮

膚 1 例で、免疫グロブリンのタイプは IgG 型 6 例 (46.2%)、IgA 型 2 例(15.4%)、BJP 型 5 例(38.5%) であり、軽鎖ではλ型が 9 例(69.2%)で優位であった。骨髄形質細胞に関しては再評価し得た症例ではいずれの治療法においても改善を認めた。

D. 考察

心臓型では BNP, IVST, DcT, EF などの心臓機能評価によりメルファラン量を調節することにより治療関連死亡の減少が認められた。多発性骨髄腫と違い、若年高リスク群でも容量調節などで自家末梢血幹細胞移植が可能になり、特に腎臓型では早期にアルブミンが改善する傾向があった。また、移植後 1 年以上たつと、その後の生命予後の改善効果が明らかとなった。

E. 結論

全身性 AL アミロイドーシスにおいて従来の移植適応基準を満たさない重症例に対しても、前処置メルファラン量を調整するなどの工夫をすることで良好な成績を得た。また多発性骨髄腫の合併は予後不良因子である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 鈴木憲史、日下さやか: AL アミロイドーシスの診断・治療の進歩. *医学のあゆみ* 238:343-344, 2011.

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

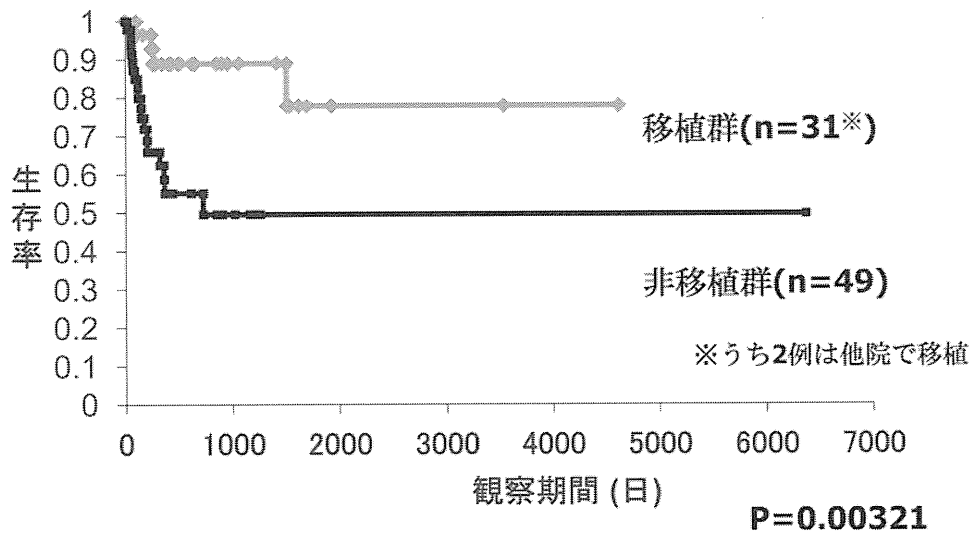
2. 実用新案登録

なし

3. その他

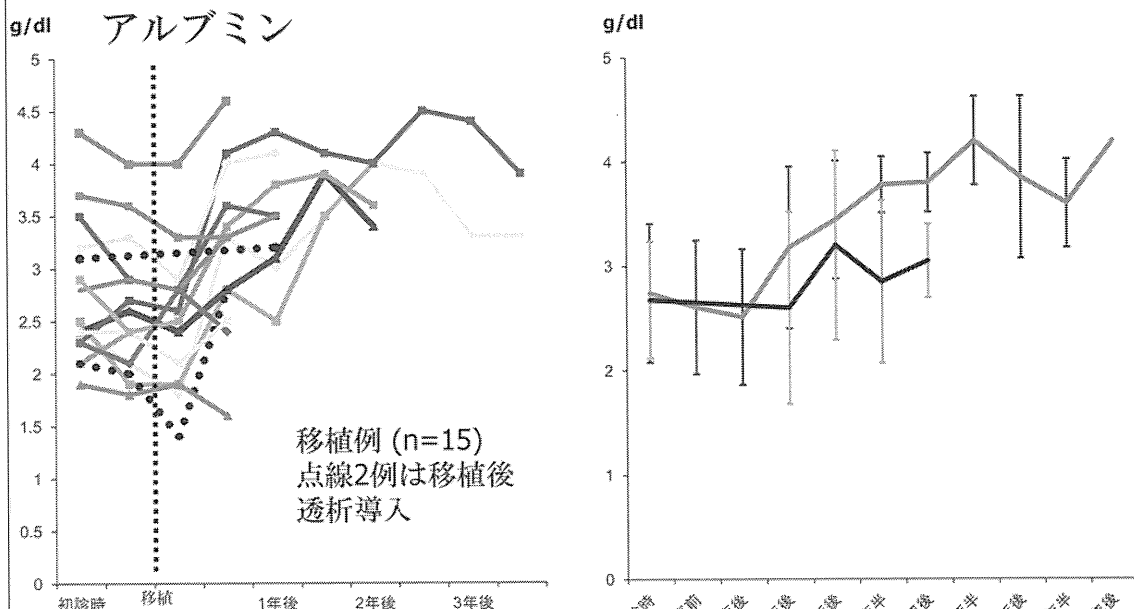
なし

移植療法の有無による生存曲線



移植により有意に生存率の改善を認めた。

腎臓アミロイドーシスにおける治療効果



移植による死亡例はなく、早期にアルブミンの改善を認めた。

非移植例に対しても、MD療法によりアルブミンは改善(上段が移植群)

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おけるメルファラン大量療法後非寛解例と再燃例に対する追加化学療法の検討

研究協力者 松田正之 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 加藤修明、吉田拓弘、田澤浩一、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

研究要旨 AL アミロイドーシスにおける大量メルファラン静注+自家末梢血幹細胞移植 (HDM/SCT) 後非寛解例と再燃例における追加化学療法の臨床効果について、自験例を用いて後方視的に検討した。追加化学療法として HDM/SCT (2 回目)、VAD 療法、M-dex 療法などが行われていたが、血液学的治療効果の点では不十分であった。今後はボルテゾミブなどの新規の薬剤を併用した化学療法を行うことにより、非寛解例と再燃例における血液学的治療効果を高めていく必要がある。

A. 研究目的

AL アミロイドーシスの治療と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 (HDM/SCT) が本邦でも広く行われるようになってきている。しかしながら、本治療でも血液学的寛解に至らなかった患者 (非寛解例) や、いったん血液学的寛解に至ったもののその後再燃した患者 (再燃例) に対する治療法は確立されていない。我々は当科で今までに HDM/SCT を行った患者の中から非寛解例と再燃例を抽出し、追加化学療法の臨床的効果について検討した。

B. 研究方法

対象は 2001 年 4 月から 2011 年 11 月までに当科を受診した 221 名の AL アミロイドーシス患者のうち、HDM/SCT で治療された患者 30 名。それぞれに対するメルファランの投与量は Risk-adapted dose reduction (Comenzo et al. 2002) に従って決定されていた。診療録を調べ、HDM/SCT 後の血液学的寛解を含めた臨床経過と臓器障害の推移について検討した。なお、本研究における「血液学的完全寛解」は、免疫固定法で M 蛋白が血清・尿の両方で陰性、かつ血清 free light chain (FLC) κ/λ 比が正常であることと定義した。

(倫理面への配慮)

現在の病状から考えられる治療の選択肢や予想される有害事象について患者さんに十分に説明を行い、同意を得た上で治療を行った。今回のデータの解析にあたっては個人が特定できないよう倫理的側面に配慮した。

C. 研究結果

非寛解 4 名、寛解後再発 4 名に対して追加化学療法が行われていた (表 1)。非寛解 2 名、寛解後再発 3 名の 5 名は当科で追加化学療法を受けており、4 名で 2 回目の HDM/SCT が行われていた。そのうち血液学的完全寛解が見られたのは 1 名のみであった。代表例の臨床経過を示す。

Case 5 : 55 歳女性 (図 1)

53 歳時に蛋白尿を指摘され、某病院での腎生検で慢性糸球体腎炎と診断。プレドニゾロンやシクロスポリンは無効で、下腿浮腫が徐々に増悪。55 歳時に当院腎臓内科に紹介され再度の腎生検でアミロイド沈着を指摘された。治療目的で当科紹介。1 日約 2g の尿蛋白と血清アルブミン低下 (3.0 g/dl) とを認め、心電図では低電位と V1-V3 における QS パターンが見られた。骨髓内形質細胞は 0.6% で、原発性全身性 AL アミロイドーシスと考えられた。VAD 2 クールを前治療として行った後、HDM/SCT

(メルファラン投与量：140mg/m²)を施行。いったん血液学的完全寛解が得られたが、約9か月後にはFLC κ/λ比が再び異常値を示した。HDM/SCTの約3年後には免疫固定法で尿中にM蛋白が陽性となり、2回目のHDM/SCTを施行（メルファラン投与量：140mg/m²）。しかし血液学的完全寛解には至らず、ネフローゼ症候群による低アルブミン血症と心機能障害が進行した。最初のHDM/SCTから4年7か月で心不全により死亡された。

Case 7：52歳女性（図2）

52歳時に職場検診で蛋白尿を指摘された。某病院での腎生検でアミロイドーシスと診断。メルファラン・プレドニゾロン療法を施行されたが、蛋白尿に改善は見られなかった。本人の希望で当科を受診。1日約2gの尿蛋白と血清アルブミン低下（2.9 g/dl）とを認めたが、心電図では明らかな異常は見られなかった。骨髓内形質細胞は4.0%で、原発性全身性ALアミロイドーシスと考えられた。VAD 2クールを前治療として行った後、HDM/SCT（メルファラン投与量：140mg/m²）を施行。いったん血液学的完全寛解が得られたが、約1年後には尿中のM蛋白が再び陽性化した。VADを2クール施行したが、尿中だけでなく血中にもM蛋白が検出されるようになり、M-dex療法に変更。2クール施行後にM蛋白は陰性化し、後療法としてサリドマイドの内服を開始した。サリドマイドは50mg/dayで開始し、100mg/dayで維持していたが、約6か月継続した時点から両下肢のしびれが出現。サリドマイドによる末梢神経障害と考え、同薬の内服を中止した。その後も血液学的完全寛解を維持していたが、サリドマイド中止から2年を経過して再び尿中にM蛋白が陽性化した。1日尿蛋白は8gを越え、血清アルブミンは2.0g/dlを下回るようになったため、M-dex療法を再開して経過観察中である。なお、本患者ではFLC κ/λ比は現在に至るまで正常範囲内に保たれている。

D. 考察

HDM/SCT後の非寛解例と再燃例に対する追加化学療法としては、HDM/SCT（2回目）、M-dex療法、サリドマイド+デキサメサゾン、レナリドマイド+デキサメサゾン、CTD療法（シクロホスファミド、サリドマイド、デキサメサゾン）など

が試みられている。その中でもHDM/SCT（2回目）はBoston大学グループの治療アルゴリズム（2007年）で非寛解例に対する治療として第一目に記載されており、我々は今まで本治療法を第一選択としてきた。しかしながら、今回の検討ではHDM/SCT（2回目）を行なった非寛解例と再燃例4名のうち血液学的完全寛解に至ったのは1名のみで、治療成績は必ずしも良くなかった。その原因の一つとして、HDM/SCT後の非寛解例と再燃例ではメルファラン耐性の異常形質細胞が増殖してアミロイド原性M蛋白の産生に関与している可能性が考えられる。ALアミロイドーシスは血液学的完全寛解に至らない場合には臓器障害が進行し生命予後が不良であることを考えると、HDM/SCT後の非寛解例と再燃例ではメルファランとは異なる作用機序を持った新たな治療薬を第一選択として考えた方がいいのかもしれない。

最近、欧米では治療抵抗性のALアミロイドーシス患者に対してボルテゾミブ・デキサメサゾン（BD）療法が試みられている。本治療は3週間を1クールとし、ボルテゾミブの投与量は1.3mg/m²/dayを基本として、患者の状態によって適宜減量する。M-dex抵抗性の患者のうち約半数で血液学的完全寛解が見られたという報告（Penot et al. 2011; Coriu et al. 2011）があるほか、HDM/SCT後の非寛解例でも良好な治療成績が明らかにされている（Landau et al. 2011）。ボルテゾミブは末梢神経障害や間質性肺炎などの注意すべき副作用を持つものの、十分に検討に値する薬剤であると考えられる。我々は以上のことをふまえてALアミロイドーシスに対する新たな治療フローチャートを作成した（図3）。今後は本フローチャートに則って当面の間は治療を行っていく予定である。

E. 結論

HDM/SCT後の非寛解例と再燃例に対する追加化学療法としては、HDM/SCT（2回目）の有効性は低い可能性がある。新たな治療法の開発が必要で、BD療法はその有力な候補になりうる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishii W, Kishida D, Suzuki A, Shimojima Y, Matsuda M, Hoshii Y, Ikeda S: A case with rheumatoid arthritis and systemic reactive AA amyloidosis showing rapid regression of amyloid deposition on gastroduodenal mucosa after a combined therapy of corticosteroid and etanercept. *Rheumatol Int* 31:247-250, 2011.
- 2) Matsuda M, Katoh N, Tazawa K, Shimojima Y, Mishima Y, Ikeda S: Surgical removal of amyloid-laden lymph nodes is a possible therapeutic approach in a primary systemic AL amyloidosis patient with focal lymphadenopathy. *Amyloid* 18:79-82, 2011.
- 3) Katoh N, Matsuda M, Tsuchiya-Suzuki A, Ikeda S: Regression of gastroduodenal amyloid deposition in primary systemic AL amyloidosis after intensive chemotherapies. *Br J Haematol* 153:535-538, 2011.
- 4) Miyazaki D, Yazaki M, Ishii W, Matsuda M, Hoshii Y, Nara K, Ikeda S: A rare nodular lung lesion consisting of adenocarcinoma and amyloid deposition in a patient with primary systemic AL amyloidosis. *Intern Med* 50:243-246, 2011.

2. 学会発表

- 1) 松田正之、松嶋聡、下島恭弘、田澤浩一、福島和広、池田修一：AL アミロイド多発神経炎における骨髄内形質細胞と血清 free light chain の定量的検査の有用性. 第 52 回日本神経学会総会、名古屋、5.20、2011.
- 2) 松嶋聡、岸田大、吉長恒明、田澤浩一、松田正之、池田修一：自律神経障害を主徴とする原発性全身性 AL アミロイドーシスの臨床的検討. 第 52 回日本神経学会総会、名古屋、5.20、2011.

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. 追加化学療法の結果のまとめ

初回治療時の年齢/性	症状	M蛋白		免疫染色	Plasma cells in bone marrow	初回時治療		PBSCTから再発までの期間	その後の治療	
		血液	尿			内容	血液学的転帰		内容	血液学的転帰
1 44/F	末梢神経障害	IgA λ	BJP λ	A κ	4.8	HDM	非寛解	—	HDM	非寛解
2 49/F	リンパ節腫脹	IgG λ	-	A λ	1.6	VAD+HDM	非寛解	—	HDM	非寛解
3 51/M	消化管出血	IgG κ	BJP κ	A κ	3.2	VAD+HDM	非寛解	—	HDM(治療中)	
4 51/M	ネフローゼ症候群	IgA κ	BJP κ	A κ	2.4	VAD+HDM	非寛解	—	(他院で治療)	
5 55/F	ネフローゼ症候群	-	BJP λ	A λ	2.0	VAD+HDM	寛解	9か月	HDM	非寛解
6 56/F	ネフローゼ症候群	-	-	A κ	10.0	VAD+HDM	寛解	5年9か月	HDM	寛解
7 52/F	ネフローゼ症候群	-	BJP λ + κ	A λ	4	VAD+HDM	寛解	1年	VAD サリドマイド M-Dex	非寛解
8 51/M	全身リンパ節腫脹	IgM κ	-	A κ	1.2	VAD+HDM	寛解	5年5か月	(他院で治療)	

背景灰色：自施設で追加化学療法を施行

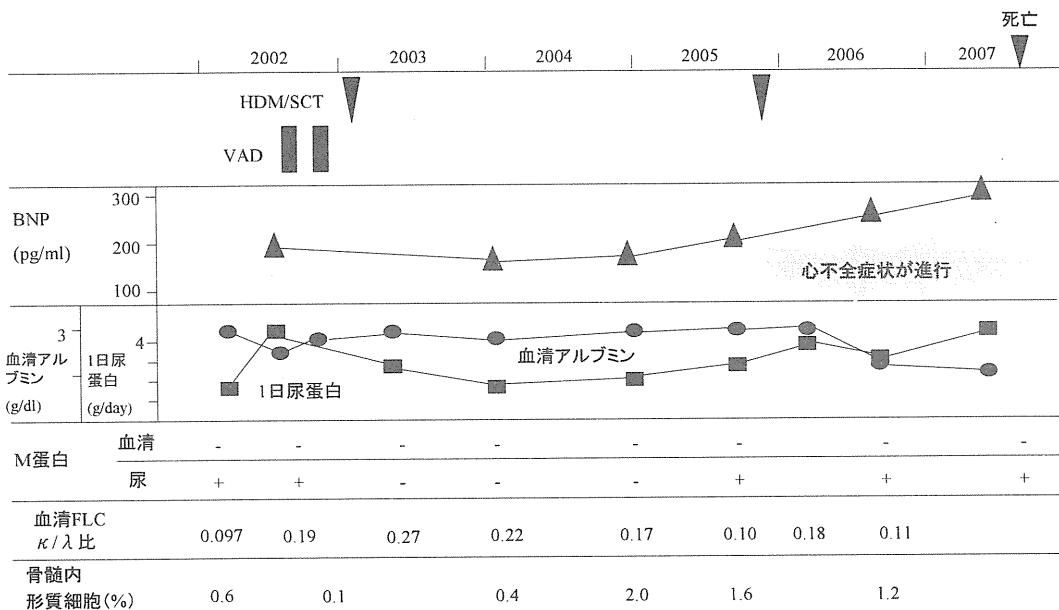


図1. Case 5の臨床経過