厚生労働科学研究費補助金 （難治性疾患等克服研究事業（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

LC-MS/MS でのみ確定診断できた AL アミロイドーシスの４症例

研究分担者 畑裕之 熊本大学大学院生命科学研究部生体情報解析学

共同研究者 大林光念[2]、田崎雅義[3]、内場光浩[4]、安東由喜雄[3]、満屋裕明[1]
熊本大学医学部附属病院血液内科[1]、熊本大学医学部附属病院中央検査部[2]、
熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学[3]、 熊本大学医学部附属病院輸血
細胞治療部[4]

研究要旨 M タンパクを有し、コンゴーレッド陽性病変をもつものの、同部の免疫染色では確定診断ができなかった症例を４例経験したが、全例 LC-MS/MS で確定診断可能であった。これらは、全例λ型（IGLC2）の M タンパクを病変部に有し、移植を含む治療に抵抗性を示した。

A. 研究目的

免疫染色が困難な AL アミロイド症例の特異性を検証する。

B. 研究方法

免疫染色で免疫グロブリン軽鎖が染色できなかった症例のパラフィン切片から、congo red 陽性部位をレーザーマイクロダイセクションを用いて切りだし、マススペクトロメトリー解析を行った。

（倫理面への配慮）
生検の同意は取得されている。遺伝子情報の解析は行わないので問題はない。

C. 研究結果

当科で診断を試みた症例のうち、免疫染色で判定できなかったのは４例であった。これらに共通する特徴は、１：λ型のMタンパクを有する、２：マス解析で、IGLC2を有する、３：アミロイドが複数の臓器に沈着している、４：移植を含む治療が奏功しない、の４点であった。興味深いことに、２例は居酒屋の店主と客であり、同一コミュニティーに属していた。

D. 考察

免疫染色で判定困難な例は、IGLC2 タイプが多いことが示唆された。IGLC2 はλ型軽鎖の定常領域２型を意味する。AL アミロイドーシスでは可変領域、定常領域などのうち、どの部分がアミロイド変成に重要であるかは、まだ不明である。今回の４症例すべてから定常領域が検出されたことから、定常領域がアミロイド変成する場合、抗体による検出が困難であると思われ、定常領域を認識する抗体を使用すべき考えられる。さらに、これらの症例には、幹細胞移植も奏功しにくいことから、定常領域が変成したアミロイドは、溶出しにくい可能性も示唆される。２例が知人同志であったことの説明は不能であるが、今後、何らかのアミロイド沈着を促進する環境因子が判明することを期待している。

E. 結論

IGLC2 を有する AL アミロイドーシスは通常の免疫染色で診断されにくく、治療に奏功しにくいことが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

. Kawano Y, Fujiwara S, Wada N, Izaki M, Yuki H, Okuno Y, Iyama K, Yamasaki H, Sakai A, Mitsuya H, Hata H.
Multiple myeloma cells expressing low levels of CD138 have an immature phenotype and reduced sensitivity to lenalidomide.
Int J Oncol. 41(3):876-84, 2012.

2. 畑裕之
【多発性骨髄腫研究の最近の進歩】多発性骨髄腫に対する新規治療薬開発の状況
血液内科 (2185-582X) 64 巻 4 号 Page446-450 (2012. 04)

3. 奥野豊、畑裕之
【多発性骨髄腫-現状と進歩】Adverse event management 末梢神経障害の予防. ボルテゾミブ週 1 回静脈内投与による予防(解説/特集)
医学のあゆみ (0039-2359) 242 巻 13 号 Page1229-1233 (2012. 09)

2. 学会発表

1: Kawano Y、Fujiwara S, Wada N, Izaki M, Yuki H, Okuno Y, Iyama K, Yamasaki H, Sakai A, Mitsuya H, Hata H
CD138-low MM cells are of immature phenotype and with reduced lenalidomide (LEN) sensitivity
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

2. Shikonin induces apoptosis and necroptosis in multiple myeloma (MM) cells
Wada N, Kawano Y, Fujiwara S, Yuki H, Okuno Y, Mitsuya H, Ri M, Nakashima T, Shiotsu Y, Iida S, Hata H
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

3. Fujiwara S, Wada N, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H.
Suppression of the glycolysis pathway: A potential therapeutic modality for multiple myeloma
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

4. Hiromichi Y, Ueno S, Tatetsu H, Niiro H, Hata H, Okada S, Watanabe T, Akashi K, Mitsuya H, Okuno Y.
PU.1 is a potent tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma cells
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

5. An ancillary study for aggressive ATL by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A
Moriuchi Y, Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Fukushima N, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K.
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

6. Fujiwara S, Wada N, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H.
Monocarboxylate Transporters Play an Important Role in Aerobicglycolysis in Multiple Myeloma
The 54th Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, USA, December (2012).

7. Kawano Y, Fujiwara S, Wada N, Yuki H, Mitsuya H, Hata H.
Hypoxia Reduces CD138 Expression and Induces Immature Phenotype in Myeloma Cells

The 54th Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, USA, December (2012).

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　（難治性疾患等克服研究事業（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 と TTR アミロイド心の LC-MS/MS 解析

研究分担者　畑裕之　熊本大学大学院生命科学研究部生体情報解析学

共同研究者　大林光念[2]、田崎雅義[3]、高潮征爾[6]、内場光浩[4]、安東由喜雄[3]、満屋裕明[1]
熊本大学医学部附属病院血液内科[1]、熊本大学医学部附属病院中央検査部[2]、熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学[3]、熊本大学医学部附属病院輸血細胞治療部[4]、熊本大学大学院生命科学研究部生体情報解析学[5]、熊本大学医学部附属病院循環器内科[6]

研究要旨　AL アミロイド心と TTR アミロイド心を LC-MS/MS で比較検討した。AL アミロイド心にはシャペロンタンパクがアミロイド部に検出され、フィブリノーゲンが非アミロイド部に検出された。TTR 心ではアミロイド部に免疫グロブリン軽鎖が検出された。AL と TTR では、アミロイド原性のタンパク以外のタンパク沈着状況は大きく異なっている。

A. 研究目的

AL 心アミロイドーシスは、アミロイドーシスの中でも最も予後不良である。アミロイド沈着の機序を知り、アミロイド沈着抑制療法の可能性をさぐるために、AL 心と TTR 心のアミロイド部のタンパクプロファイルを比較した。

B. 研究方法

AL アミロイドーシス、TTR アミロイドーシス症例 1 例ずつの心生検パラフィン切片から、congo red 陽性部位をレーザーマイクロダイセクションを用いてきりだし、マススペクトロメトリー解析を行った。同時に congo red 陰性部も切り出して解析した。

（倫理面への配慮）

生検の同意は取得されている。遺伝子情報の解析は行わないので問題はない。

C. 研究結果

ALアミロイド心からは免疫グロブリン軽鎖が検出されたものの、検出順位は低かった。一方、chaperonin, alpha-crystelinなどのシャペロンはより高頻度に検出された。ALアミロイド症例の非アミロイド部位にはフィブリノーゲンが繰り返し検出された。TTRアミロイド部にはトランスサイレチンが最も多く検出され、次に免疫グロブリン軽鎖が認められた。

D. 考察

AL アミロイド心のアミロイド部には免疫グロブリン軽鎖が認められたものの、検出順位は低かった。このことは、マス解析に際して、免疫グロブリン可変領域がデータベースに登録されにくいためである可能性が高いと、班会議で指摘をいただいた。現在、この指摘に沿い、データベースの改善を行い、再解析を予定している。しかしながら、シャペロンが AL アミロイド部に検出されたことは、事実である。本来シャペロンはアミロイド生成を抑制する機能を持つものと理解されるが、アミロイド部に共存することは興味深い。すでに、alpha crystelin は、心アミロイドーシスにおいて血液中からアミロイド部に移行、沈着することが報告されており（AM J Pathol 178:2011）、これは、我々の解析を支持する結果であるが、今後、シャペロンが AL アミロイドーシスに果たす役割を検証すべきと思われる。一方、フィブリノーゲンが AL アミロイド症例の非アミロイド部に

検出されたことは、フィブリノーゲンがアミロイド生成を抑制している可能性があり、フィブリノーゲンを用いたアミロイド進行抑制療法の可能性が示唆される。TTR アミロイドーシスでは、免疫グロブリン軽鎖がアミロイド進行に何らかの役割を果たす可能性があり、検証すべき事象である。

E. 結論

AL 心アミロイドーシスではシャペロンがアミロイドの進行に関与し、フィブリノーゲンが進行を抑制する可能性が示された。TTR 心アミロイドーシスでは免疫グロブリン軽鎖がアミロイド形成に関与すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawano Y, Fujiwara S, Wada N, Izaki M, Yuki H, Okuno Y, Iyama K, Yamasaki H, Sakai A, Mitsuya H, Hata H.
Multiple myeloma cells expressing low levels of CD138 have an immature phenotype and reduced sensitivity to lenalidomide.
Int J Oncol. 41(3):876-84, 2012.
2. 畑裕之
【多発性骨髄腫研究の最近の進歩】多発性骨髄腫に対する新規治療薬開発の状況
血液内科 (2185-582X) 64 巻 4 号 Page446-450 (2012. 04)
3. 奥野豊、畑裕之
【多発性骨髄腫-現状と進歩】 Adverse event management 末梢神経障害の予防. ボルテゾミブ週 1 回静脈内投与による予防(解説/特集)
医学のあゆみ (0039-2359) 242 巻 13 号 Page1229-1233 (2012. 09)

2. 学会発表

1: Kawano Y、Fujiwara S, Wada N, Izaki M, Yuki H, Okuno Y, Iyama K, Yamasaki H, Sakai A, Mitsuya H, Hata H
CD138-low MM cells are of immature phenotype and with reduced lenalidomide (LEN) sensitivity
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

2. Shikonin induces apoptosis and necroptosis in multiple myeloma (MM) cells
Wada N, Kawano Y, Fujiwara S, Yuki H, Okuno Y, Mitsuya H, Ri M, Nakashima T, Shiotsu Y, Iida S, Hata H
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

3. Fujiwara S, Wada N, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H.
Suppression of the glycolysis pathway: A potential therapeutic modality for multiple myeloma
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

4. Hiromichi Y, Ueno S, Tatetsu H, Niiro H, Hata H, Okada S, Watanabe T, Akashi K, Mitsuya H, Okuno Y.
PU.1 is a potent tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma cells
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

5. An ancillary study for aggressive ATL by the Japan Clinical Oncology Group, JCOG0902A
Moriuchi Y, Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Utsunomiya A, Shibata T, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshida S, Uike N, Hata H, Kawano F, Fukushima N, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y,

Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K.
The 74th Annual Meeting of Japanese Society of Hematology, Kyoto (2012)

6. Fujiwara S, Wada N, Kawano Y, Yuki H, Okuno Y, Nosaka K, Mitsuya H, Hata H.
Monocarboxylate Transporters Play an Important Role in Aerobicglycolysis in Multiple Myeloma
The 54th Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, USA, December (2012).

7. Kawano Y, Fujiwara S, Wada N, Yuki H, Mitsuya H, Hata H.
Hypoxia Reduces CD138 Expression and Induces Immature Phenotype in Myeloma Cells
The 54th Annual Meeting of American Society of Hematology, Atlanta, USA, December (2012).

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　（難治性疾患等克服研究事業（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

シェーグレン症候群に合併した多源性結節性 AL アミロイド症３例の検討
ー新たな疾患概念か？ー

研究分担者　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　日根野晃代
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　シェーグレン症候群患者(SjS)において肺また全身の皮下に結節性 AL アミロイド症が生じることが知られるようになった。しかしその病態や成因については不明な点が多い。本報告では結節性 AL アミロイド症を合併した SjS ３女性患者（年齢 52、60、66 歳）について、アミロイド病変の分布を中心に検討した。３例中２例は結節性 AL アミロイド病変が先行し、その原因精査の過程で SjS の確定診断がなされた。アミロイド沈着病変の出現部位は頭皮、眼瞼、頬粘膜、乳房、肺、胃粘膜であり、同病変の周りにはリンパ･形質細胞の高度な浸潤がみられた。３例全員で血清中の M 蛋白は陰性、骨髄の flow cytometry でも形質細胞異常症は見出せなかった。以上より本病態を多源性結節性 AL アミロイド症と命名した。

A. 研究目的

シェーグレン症候群 (SjS)に合併した多源性結節性 AL アミロイド症 (multifocal nodular AL amyloidosis)の臨床像と病態を明らかにする。

B. 研究方法

SjS に合併した多源性結節性 AL アミロイド症３女性例（年齢 52、60、66 歳）の臨床所見、画像、生検組織の病理組織像を検討した。

（倫理面への配慮）

個人が特定されないよう集団として扱われた臨床経過記録の検討であり、倫理的問題はない。

C. 研究結果

３名中２名では SjS 症状がアミロイド症に先行しており、残りの１名では SjS 症状が subclinical stage であった。アミロイド沈着病変は全て結節性であり、３例全例が肺に多発性に存在した。また２例では眼瞼、胸壁、頭皮、乳腺などの皮膚関連組織に多発性の腫瘤を作っていた。また１例は肺、頭皮、乳腺に加えて、胃粘膜生検組織にもアミロイド沈着がみられた。３例全例の骨髄像には異常が見られず、また血清・尿中の M 蛋白も陰性であった。３例中２例の生検組織において塊状のアミロイド沈着部位の周りにリンパ球・形質細胞の集簇が観察された。

D. 考察

SjS 患者に皮膚または肺の結節性 AL アミロイド症が合併することは相当数の症例報告がある。今回の３例は皮膚、肺、胃粘膜等の部位に同時期に多源性かつ同一組織内において多発性のアミロイド結節が観察されたことが特徴である。おそらく異常形質細胞が多源性に散布されて、その結果、局所でアミロイド惹起性の免疫グロブリン軽鎖が作られて、アミロイド細線維形成に至ったと考えられる。

E. 結論

SjS に合併した多源性結節性 AL アミロイド症の３例を報告する。この組み合わせは偶然ではなく、因果関係があると推測される。免疫異常が根底にある一つの疾患単位と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

吉田邦広、樋口京一、池田修一. 神経変性疾患は伝播するのか？-アミロイドーシス・モデルからの推論-. Brain and Nerve 2012;64:665-674.

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

厚生労働科学研究費補助金　（難治性疾患等克服研究事業（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

多彩な neuropathy を呈した IgMλ型 AL アミロイドーシスの１例

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　野畑宏信、山田祐一郎、鈴木啓介、菅　憲広、北川　渡、三浦直人
愛知医科大学　腎臓・リウマチ膠原病内科

研究要旨　IgM 型 MGUS neuropathy という疾患概念がある。一方、IgM 型 AL アミロイドーシスの約 10%で neuropathy を合併する。今回，IgM-λ型の M 蛋白血症を有する患者が，緩徐進行型の neuropathy を発症した。神経生検ではアミロイドの沈着を認めず，リンパ節、消化管、皮膚生検にて AL アミロイドーシスと診断された。neuropathy を主体とする IgM 型 M 蛋白血症の鑑別と治療法について報告する。

A. 研究目的

IgM型M蛋白血症性neuropathyと考えられた患者で全身性アミロイドーシスを呈したまれな症例について、neuropathy の鑑別と治療について検討した。

B. 研究方法

43 歳の男性。2 年前から味覚障害・口唇のしびれ・知覚過敏が出現。症状は進行性で自律神経障害に加え感覚神経障害が顕著になり、前医にて IgMλ型 M 蛋白血症性 neuropathy と診断された。神経生検では Congo red 染色陰性、脱髄所見はなく軸索変性が主体であった。抗 MAG 抗体陰性、抗 SGPG 抗体弱陽性。神経電気生理学的検査でも軸索障害が主体。血漿交換、High-dose IVIg 施行するも症状改善なし。リンパ節・皮膚・胃組織にてアミロイド沈着が確認され、全身性 AL アミロイドーシスと診断。Neuropathy の原因が IgM 型 AL アミロイドーシスによる neuropathy または IgM 型 M 蛋白血症性(MGUS)neuropathy と考え、免疫染色と LC-MS/MS を施行した。

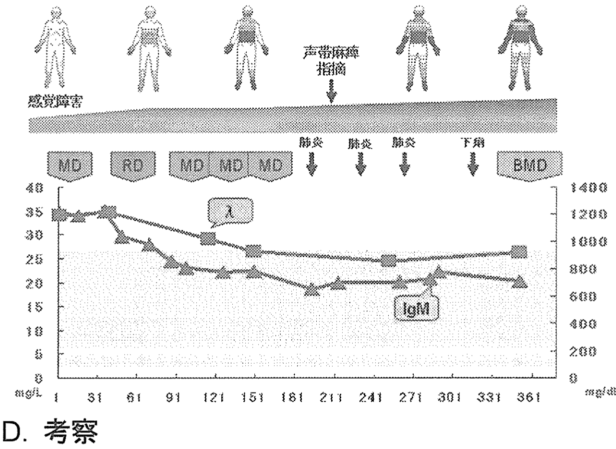
（倫理面への配慮）

患者や家族にインフォームドコンセントを行い、同意を得て検査と治療を開始した。

C. 研究結果

神経病理での免疫染色ではIgM、λが陽性。LC-MS/MSでは、λが優位に検出、μ鎖も検出、apolipoprotein E、Serum amyloid P-component も検出され、IgM型ALアミロイドーシスによるneuropathyと診断した。しかしIgM型M蛋白血症性neuropathyも合併している可能性は否定できない。

M-Dex (MEL8mg＋Dex33mg day1-4)、Rituximab＋Dex(RIT 530mg day1,8,15,22＋Dex 33mg day1-4) 施行し、血清 IgM 値、λ値は低下したが、神経所見は進行している。最近 BMD 療法を開始した。



D. 考察

Plasma cell disorder に伴う peripheral neuropathy の鑑別では、MGUS に伴う neuropathy、

POEMS 症候群、原発性マクログロブリン血症、多発性骨髄腫、アミロイドーシス、クリオグロブリン血症などがあげられる。臨床症状から疾患を絞り込むことは可能であるが、MGUS neuropathy かアミロイドーシスかの鑑別が困難となる。一般的な特徴を比較すると、合併率は両者ともに2割前後で、M 蛋白は MGUS neuropathy では圧倒的に IgM が多く(IgM 60%、Ig G30%、IgA 10%)、アミロイドーシスでは IgG、IgAλが多いとされる。また、MGUS は、神経に対する IgM 型の抗体である抗 MAG 抗体、抗ガングリオシド抗体などによって脱髄パターンを呈するが、アミロイドーシスでは神経内膜へのアミロイド沈着によって軸索障害を呈し、感覚神経の活動電位は消失する。臨床的特徴としては、MGUS neuropathy では、深部感覚障害の強い失調性ニューロパチーが主体で、自律神経障害は乏しい。アミロイドーシスでは疼痛を伴い、自律神経障害が主体となりやすい。しかし、MGUS による neuropathy においても、髄鞘に存在せず軸索に存在するコンドロイチン C と反応して軸索障害型の neuropathy を呈する報告もあり、72%が脱髄パターン、28%が軸索障害パターンとなるとされている。IgM 型アミロイドーシスの特徴は、non-IgM 型と比較して、頻度はかなり稀であり(7% vs 93%)、リンパ節腫大が多くみられる(25% vs 2%)が、腎臓・心臓の合併症は少ない傾向にある。IgM 型アミロイドーシスにおける神経障害の頻度は10%程度とされている。IgM 型 M 蛋白血症を有するニューロパチーに対して、抗 CD20 抗体である Rituximab 投与した報告はいくつかあり、改善までの期間は、直後から1年と様々である。IgM 低下、抗 MAG 抗体低下が症状改善につながるとされる。一方、IgM 型 AL アミロイドーシスに対して有効な治療は確立していないが、Rituximab、Bortezomib、Dezamethasone の3剤併用を10例に対して行った報告があり、血液学的には 78%に response があったが、臓器効果はみられていない。

今回、両者の合併も否定できないために、最初に IgM 型 M 蛋白血症に対して Rituximab を使用したが、神経症状の進行を防止することはできないために、IgM 型アミロイドーシスに対して BMD 療法を行っている。脳神経症状もあり異常細胞の浸潤も考慮する必要がある。

E. 結論

M 蛋白血症を有する患者の neuropathy の鑑別には、神経組織での LC-MS/MS が有用である可能性がある。本症例は、IgM-MGUS neuropathy に有効とされる PEx、IVIg、M-Dex、Rituximab は無効であり、多彩な neuropathy を主体としたまれな IgM-associated AL amyloidosis と判断し、BMD 療法を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Suga N, Miura N, Kitagawa W, Morita H, Banno S, Imai H: Differential diagnosis of localized and systemic amyloidosis based on coagulation and fibrinolysis parameters. *Amyloid* 19 : 61-65, 2012.

2) Nobata H, Suga N, Itoh A, Miura N, Kitagawa W, Morita H, Yokoi T, Banno S, Imai H. Systemic AA amyloidosis in a patient with lung metastasis from renal cell carcinoma. *Amyloid* 19 : 197-200, 2012.

3) Ito A, Miura N, Kimura Y, Maeda S, Suzuki K, Kitagawa W, Morita H, Banno S, Imai H. Myeloperoxidase anti-cytoplasmic antibody related crescentic glomerulonephritis in a patient with IgG3λ monoclonal immunoglobulin deposition disease with membranous features. *Internal Med* 51 : 2393-2397, 2012.

2. 学会発表

1) 今井裕一: よくわかる腎臓病シリーズ　アミロイドーシス. 第42回　日本腎臓学会東部学術大会学会名, 新潟市, 10月14日, 2012.

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　（難治性疾患等克服研究事業（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

原発性全身性 AL アミロイドーシスにおける大量メルファラン療法後非寛解例および再発例に対する治療の検討

研究分担者　松田正之　信州大学医学部附属病院難病診療センター
共同研究者　加藤修明*、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　原発性全身性 AL アミロイドーシス(AL)に対する化学療法では、完全寛解(CR)に至らなかった患者や CR 後に再発した患者を、以後どのように管理してゆくかが臨床的な問題となる。当科で自己末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法(HDM/SCT)を受けた AL 患者のうち、non-CR 患者に対する治療/管理を検討した。その結果 HDM/SCT 後 non-CR であっても臓器障害改善(Organ Respose:OR)判定(12ヶ月)まで経過した患者(9 名)はその後の追加治療により全例(100%)生存しており、追加治療は有効であった。3 名(33%)は優良部分寛解(VGPR)で臓器障害の改善が得られた。今回の検討では追加化学療法の種類による効果の差はなかった。以上より、CR でなくとも VGPR で OR(あるいは臓器障害の進行の停止)が得られる患者もおり、患者ごとに化学療法を適宜選択、追加して、遊離軽鎖を臓器障害の進行のない目標レベルへ抑制してゆくことが重要であると考えられた。

A. 研究目的

原発性全身性 AL アミロイドーシス(AL)に対する化学療法では、完全寛解(CR)に至らなかった患者や CR 後に再発した患者を以後どのように管理してゆくかが問題となる。この点を明らかにするため、当科で自己末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法(HDM/SCT)を受けた AL 患者のうち、CR に至らなかった患者および CR 後に再発した患者に対する治療/管理を検討する。

B. 研究方法

対象患者の診療録を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

個人が特定されないよう集団として扱われた臨床経過記録の検討であり、倫理的問題はない。

C. 研究結果

当科で2012年10月までにHDM/SCTを受けた患者は29名。そのうち１名がlostで、今回評価対象としたのは28名。移植時平均年齢は55.8歳、内訳は男性15名/女性13名、κ型10名/λ型18名。観察期間は5～133(平均67.7)ヶ月。CR率は43%(12/28)でMayo Clinicの報告(39%)と同等だった。CR後の再発患者は4名、再発率は33.3%(4/12)で再発までの期間は23～64(平均43.8)ヶ月だった。再発患者1名にHDM/SCTを追加したがno responseで死亡した。1名は他院でMDex療法施行中。1名はorgan progression(OP)なく経過観察中。1名はOPありHDM/SCT追加し経過観察中。HDM/SCT後non-CRの患者は16名(57%)。うち5名はいずれもorgan response(OR)評価前(治療後12ヶ月未満)に死亡。生存者11名のうち2名は治療後経過12ヶ月未満でOR評価不能。OR評価可能な患者9名のうち1名はnon-CRながらvery good partial response(VGPR)でORを認め経過観察中。残り8名はORを認めず、VAD、MDex、HDM/SCTのいずれかあるいはいくつかを用いて追加治療を要した。その結果2名でCRとORが得られている。2名はnon-CRだがOPを認めず経過観察中。2名でVGPRとORが得られている。1名はnon-CRでORなくBortezomib-Dex(BDex)療法を追加中。1名でVGPRが得られたもののOPを認めたため、BDexを追加したところCRが得られ経過観察中。

D. 考察

HDM/SCT 後 non-CR であっても OR 判定(12 ヶ月)まで経過した患者(9 名)はその後の追加治療により全例(100%)生存しており、追加治療は有効であった。3 名(33%)は優良部分寛解(VGPR)で臓器障害の改善が得られた。一方、追加治療後 CR でないと臓器障害が進行する患者も 1 名(11%)見られた。すなわち臓器障害の進行を抑えられる(あるいは臓器障害の改善が得られる)血液学的寛解レベルは患者ごとに異なった。そのため、患者ごとに遊離軽鎖を臓器障害の進行のない目標レベルへ抑制してゆくことが重要と考えられた。また CR 後再発患者においても 3/4 名(75%)が追加治療あるいは経過観察により生存中であり、追加治療は有効であった。今回の検討では追加化学療法の種類の違いによる効果の差はなかった。HDM/SCT 後 non-CR で 12 ヶ月経過できない予後不良例レスキューのための最適な早期追加治療選択肢の確立が今後の検討課題と思われた。

E. 結論

HDM/SCT 後非寛解例および再発例に対する追加治療は有効であった。患者ごとに遊離軽鎖を臓器障害の進行のない目標レベルへ抑制してゆくことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 松田正之 : 第 5 章　代謝疾患の医療ニーズ、第 1 節　AL アミロイドーシス、*稀少疾患/難病の診断・治療と製品開発*、pp. 873-877、技術情報協会、東京、2012

2. 学会発表

1) 森本麻衣、北野将康、藤田計行、日野拓郎、西岡亜紀、関口昌弘、東直人、角田慎一郎、松田正之、植田光晴、佐野統：老人性全身性 transthyretin (TTR)心アミロイドーシスを合併した全身性強皮症の 1 例. 第 56 回日本リウマチ学会総会（東京）2012. 4. 28

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　（難治性疾患等克服研究事業（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 アミロイドーシス患者に対する Bortezomib による維持療法の検討

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や Bortezomib（ベルケイド）＋Dexamethason 療法（BD 療法)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、多臓器にアミロイドーシスが進展した症例では、十分な治療量の薬剤が投与でき血液学的寛解が得られる症例は限られている。今回我々は前治療にて血液学的効果が CR に入らず、Bortezomib を使用した維持療法の施行に承諾頂けた患者に対して、biweekly BD 療法を維持療法として施行した。7 症例に Bortezomib を使用した維持療法が施行され、6 症例で継続され、1 症例は増悪傾向を認めた。4 症例は継続投与可能で、1 症例は患者事由、1 症例は全身状態の悪化により中止となった。6 症例は free light chain 定量の維持が出来ており、その中でも 40mg/L 以下を維持できた症例は 2 症例であった。AL アミロイドーシス患者に対して初期治療効果が CR に入らなかった症例でも、biweekly BD 療法のような強化療法又は維持療法を施行し free light chain 定量の維持を行うことにより、長期の予後を期待出来る可能性がある。

A. 研究目的

自家末梢血幹細胞移植を用いた Melphalan 大量療法または Bortezomib + Dexamethasone (BD)療法を施行した AL アミロイドーシス患者で血液学的治療効果が PR までであった患者を対象として、biweekly BD 療法を維持療法として施行しその有効性について検討する。

B. 研究方法

2009 年 3 月より 2011 年 12 月までに当院にて Bortezomib を AL アミロイドーシスの治療として使用した症例を対象とし、観察期間を 2012 年 12 月までとした。対象症例のうち、前治療にて血液学的効果が CR に入らず、Bortezomib を使用した維持療法の施行に承諾頂けた患者に対して、biweekly BD 療法を維持療法として施行した。Bortezomib の投与量は 1.0mg or 1.3mg/m2/day (day1, day15)とし 28 日を 1course とした。Bortezomib 投与日には Dexamethasone 20mg/day を投与した。投与困難な場合は、Bortezomib を 1 週間延期とし、それでも困難な場合は更に 1 週延期とした。体液貯留にて投与困難な場合は Dexamethasone を 6.6mg に減量した。心機能障害を合併している患者に対しては、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。

C. 研究結果

対象患者は 14 症例、前治療で CR となった症例は 3 症例であった。CR に入らなかった 11 症例中 7 症例に対して biweekly Bortezomib + Dexamethasone 療法を維持療法として施行した。こ

のうち心機能障害を合併している患者は5症例であった。7症例中Bortezomibを使用した維持療法を継続したのは6症例であり、1症例は増悪傾向を認めたためLenalidemaideを使用した治療に変更した。6症例中現在も投与継続しているのは4症例で、1症例は患者事由、1症例は全身状態の悪化により中止となった。7症例中free light chain定量が維持療法前と比べて50%以上増加した症例は全身状態の悪化した1症例のみで、6症例はfree light chain定量の維持が出来ており、40mg/L以下を維持できた症例は2症例であった。Amyloidosisの臓器評価にてprogressionとなったのは全身状態の悪化した1症例のみであった。Bortezomibによる維持療法を施行しなかった4症例のうち、まったく維持療法を行わなかった2症例で治療後1年でのfree light chain定量での増加を認め、自家移植を行った1症例とLenalidemaideを使用した1症例についてはfree light chain定量の維持が出来ていた。

E. 結論

AL アミロイドーシス患者に対して初期治療効果がPRであった症例でも、その後強化療法又は維持療法を施行することにより長期の予後を期待出来る可能性がある。biweekly Bortezomib + Dexamethasone療法は月2回の外来通院治療で心機能障害のある症例でも十分に施行できたが、より病勢を進行させない強化・維持療法の検討が今後も必要である。

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

1) 片山雄太、麻奥英毅: Bortezomib and Dexamethasone in patients with AL amyloidosis: A single center experience. 第74回日本血液学会学術集会, 京都, 2012年10月20日.

2) 片山雄太、麻奥英毅: High dose Melphalan associated Encephalopathy in patients with AL Amyloidosis. 第52回日本血液学会中国四国地方会, 島根, 2013年3月23日

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　（難治性疾患等克服研究事業（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の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（Ⅱ）

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神経内科学分野

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ALアミロイドーシス治療における安全性と有用性を検証するための臨床試験を開始した。第I相試験の進捗状況を報告知る。

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≦2mg/dl、血清ALT、AST正常上限の2.5倍以下、血清AlP正常上限の3倍以下、血清直接ビリルビン≦2mg/dl、白血球≧3000/μl（好中球≧2000/μl）、血小板≧75000/μl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の心毒性を考慮しNT-proBNP 332pg/ml（BNP 50pg/ml)以上の症例、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。

第Ⅰ相部分の主要評価項目は安全性（第1サイクルのDLT発現状況と推奨用量の決定）、第Ⅱ相部分の主要評価項目は治療開始6ヶ月後の血液学的奏効率、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、2011年9月に先進医療会議で先進医療としての承認を得、現在全国9施設で第I相試験が進行中である。2012年5月に肺合併症に関する適格基準と帯状疱疹の予防に関しプロトコールを一部変更した。

現在までに登録された適格症例は4例、年齢は55～60歳、3例が自家末梢血幹細胞移植後の再発例、障害臓器数は1例が3、3例が2であった。最初の3例のうち1例にgrade 3の非血液毒性（帯状疱疹）を認めたため、用量レベル1でさらに3例追加となった。2例が登録され、このうち1例でgrade 3の非血液毒性（低血圧、胸水、Cr上昇）を認めた。本例は登録基準の解釈の相違による不適格症例（NT-proBNP 1718pg/ml）であることが判明したため登録例から除外された。

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 1.3 mg/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が海外で第 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。また、不適格例となった症例より、潜在的心不全患者に対する BOR の投与は慎重であるべきことが示唆された。

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) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、春山春枝、島崎千尋。レナリドミド・デキサメタゾン療法が有効であったアミロイドーシス合併多発性骨髄腫。*臨床血液* 53:1937-1939, 2012.

2) Miyamura M, Terasaki F, Ishibashi K, Shimazaki C, Kimura F, Kuwabara H, Tsuji

M,Shibayama Y, Sekijima Y, Tojo K, Ishizuka N. Two siblings diagnosed to have transthyretin-related familial amyloid cardiomyopathy around the same time at different hospitals. Intern Med 51:465-469, 2012.

2. 学会発表

1) Fuchida S, Okano A, Hatsuse M, Murakami S, Hauyama H, Shimazaki C. Retrospective clinical analysis of AL amyloidosis:a single institutional experience.第 74 回日本血液学会学術集会、京都。2012.10.19,

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　（難治性疾患等克服研究事業（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

当院で行った全身性 AL アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植 35 例の検討

研究分担者　鈴木憲史　日本赤十字社医療センター　血液内科
共同研究者　塚田信弘、宮崎寛至、阿部有、関根理恵子、中川靖章
日本赤十字社医療センター　血液内科

研究要旨　全身性 AL アミロイドーシスは異常形質細胞によって産生されたモノクローナルな免疫グロブリン（M 蛋白）の軽鎖（L 鎖）に由来するアミロイドが全身諸臓器の細胞外に沈着し、嘔気生涯を来す難治性疾患である。沈着する臓器は心臓、腎臓、肝臓、消化管、末梢神経など多岐にわたり、多彩な臨床症状を呈する。心臓への沈着が進行すると心不全や致死性の不整脈による突然死の原因となり、腎臓への沈着はネフローゼ症候群から末期腎不全へと進行する。消化管への沈着では吐下血などがみられ、末梢神経への沈着により難治性の起立性低血圧を来すこともある。本疾患に対する治療として確立されたものはなく、M 蛋白を産生する異常形質細胞に対する治療として MD（メルファラン・デキサメタゾン）療法、ボルテゾミブを用いた治療、レナリドミドやサリドマイドなどの免疫調節薬を用いた治療が行われるが、いずれも NCCN（National Comprehensive Cancer Network）のガイドラインではカテゴリー2A にとどまる。一方、同じカテゴリー2A ではあるが適格性を有する症例に対しては自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法（ASCT）により高い奏効率と生存率の改善が得られること報告されている。しかし本治療はその治療関連死亡率の高さから厳密に適格症例の選択を行い、慎重な全身管理を行うことが重要である。当院は国内でも有数の全身性 AL アミロイドーシスに対する ASCT を実施している施設であり、これまでに行われてきた ASCT を後方視的に解析することは、より安全かつ有効な治療法の確立に繋がると考えられる。

A. 研究目的

全身性 AL アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植（ASCT）の安全性および有効性を高めるために、当院でこれまでに行った 35 例を後方視的に解析した。

B. 研究方法

各予後因子毎の生存率をカプランマイヤー法で解析し、生存率に関連する予後因子を単変量解析および多変量解析により検討した。

（倫理面への配慮）
患者名は匿名化して解析を行った。

C. 研究結果

移植時年齢中央値54歳（39～70歳）、男15例・女20例。主要沈着臓器は心臓13例、腎臓19例、その他（肝臓、気管支、神経、各1例）。Melphalan投与量中央値128mg/m^2（50～200mg/m^2）、移植CD34陽性細胞数中央値2.67 (1.17～11.26) x 10^6/kg。移植前の血清アルブミン値および血漿BNP値の中央値は3.35（1.6～4.8）g/dL、104.15（2.5～1,430）pg/mL。35例中28例が生存中（観察期間中央値15ヶ月）で、2年および4年の全生存率はそれぞれ84.6%、66.6%であった。単変量解析では、主病変が心臓、血漿BNP値600pg/mL以上、左室駆出率が有意な因子として抽出された(図１)。多変量解析では有意な因子は抽出されなかった。心臓を主要沈着臓器とする13例の4年生存率は46.2%で、心臓以外の22例（92.9%）と比して有意に生存率が不良であった。ASCT後1年のフォローが可能であった23例において、平均21%の血清アルブミンの増加がみられた

が、血漿BNPの改善は一部の症例のみで認められた。ASCT前後で血清遊離軽鎖（FLC; free light chain）のフォローが可能であった7例において、5例で速やかなFLCの低下が認められた。心臓以外を主要沈着臓器とする症例では生存率は良好であり、臨床症状の改善や血清アルブミン値の改善が認められた。

D. 考察

心臓を主病変とする症例は有意に生存率が低く、移植適応の詳細な検討および Melphalan の投与量の調節を含む全身管理が重要と考えられた。血清 FLC は効果判定に有効であると考えられた。

E. 結論

全身性 AL アミロイドーシスに対する ASCT は、適格症例を厳密に選択し、慎重な全身管理を行うことで、有効性の高い治療法であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. K Suzuki: Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. Clin Exp Nephrol. 16:659-671, 2012
2. 小倉美津妃、関根理恵子、西山小百合、阿部有、飯塚浩光、日下さやか、中川靖章、鈴木憲史：大量メルファラン併用自家末梢血幹細胞移植を施行した心アミロイドーシス９例の臨床的検討　臨床血液５３：７１０－７１５，２０１２

2. 学会発表

1. 塚田信弘、宮崎寛至、阿部有、関根理恵子、中川靖章、鈴木憲史: 当院で行った全身性 AL アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植30 例の検討. 第 37 回日本骨髄腫学会学術集会, 京都, 7 月 7-8 日, 2012 年.
2. Tsukada N, Miyazaki K, Abe Y, Sekine R, Nakagawa Y, Suzuki K: High dose melphalan and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis –single institute analysis of 35 cases-. BMT tandem meetings, Salt Lake City, UT, USA, Feb. 13-17, 2013.
3. 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、鈴木憲史：　６年間で経験した７５例の全身性 AL アミロイドーシスにおける臨床的検討　日内会誌 101, 314, 2012

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

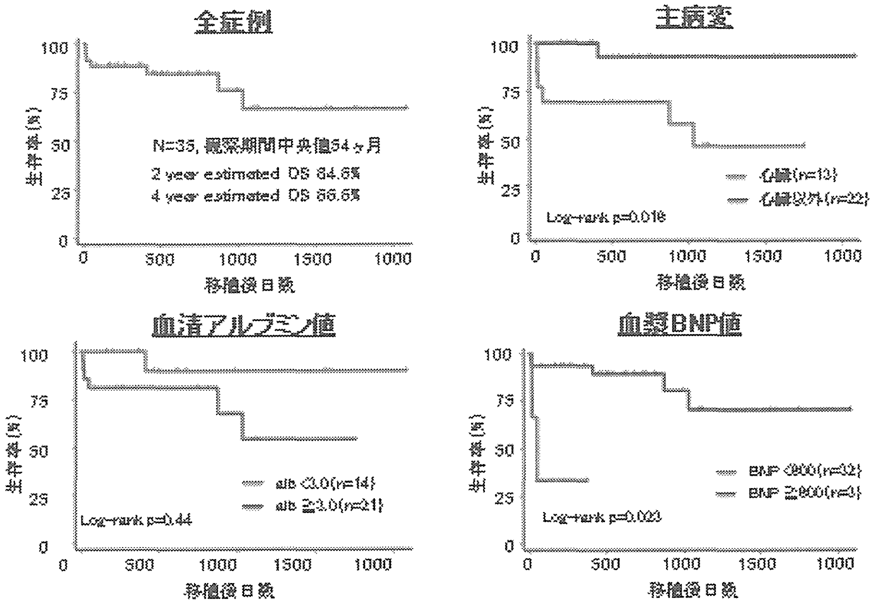



図１　自家末梢血幹細胞移植療法後の予後に影響を及ぼす因子