

Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Rio de Janeiro, Brazil, Nov 10-13, 2013.

8). Yamashita T, Onishi K, Okumura K, Oshima T, Inoue Y, Misumi Y, Suga T, Ueda A, Ueda M, Yamashita S, Maeda Y, Shinriki S, Obayashi K, Sakashita N, Takeya M, Ando Y: An Autopsy Case of Transthyretin Y114C-related Cerebral Amyloid Angiopathy after Liver Transplantation. American Academy of Neurology 65th Annual Meeting, March 16-23, 2013, San Diego.

9). Yamashita T, Okumura K, Oshima T, Misumi Y, Ueda M, Yamashita S, Maeda Y, Obayashi K, Ando Y: Transthyretin Y114C-related angitis in cerebral amyloid angiopathy after liver transplantation. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy (ISFAP) and the VIIIth International Symposium on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Rio de Janeiro, Brazil, Nov 11-13, 2013.

10). 安東由喜雄. アミロイドーシス診断、病態解析、治療の最新の知見. 第 212 回皮膚科学会熊本地方会, 熊本, Feb 23, 2014

11). 安東由喜雄. 遺伝性アミロイドーシスの病態解析と治療. 第 31 回日本神経治療学会, 東京, Nov 23, 2013

12). 安東由喜雄. 質量分析装置を用いた新たなアミロイドーシスの診断. 第 60 回日本臨床検査医学会, 神戸, Oct 31-Nov 3, 2013

13). 安東由喜雄: アミロイドーシスと organ microcirculation. 第 16 回 Organ Microcirculation Forum, 東京, Jun 13, 2013.

14). 安東由喜雄: アミロイドーシス研究の展望と課題. アミロイドーシス調査研究班夏のワークショップ, 別府, Jul 25, 2013.

15). 安東由喜雄: アミロイドーシス診断のピットフォール. 第 1 回アミロイドーシス研究会, 東京, Aug 30, 2013.

16). 植田光晴, Barbara Kluve-Beckerman, Juris J. Liepnieks, 水口峰之, 安東由喜雄, Merrill D. Benson. FAP の病態の鍵を握るトランスサイレチン断片化機構の解析. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, May 29-June 1, 2013.

17). 植田 光晴、Barbara Kluve-Beckerman、Juris J. Liepnieks、田崎 雅義、大林 光念、Merrill D. Benson、安東 由喜雄.FAP 病態の鍵を握るトランスサイレチン断片化機構の解明と検出、第 60 回 日本臨床検査医学会学術集会, 神戸, Oct 31-Nov 3, 2013.

18). 大林光念, 大嶋俊範, 田崎雅義, 山下太郎, 安東由喜雄: FAP 患者の胃内における Cajal 細胞、粘膜内小径線維の密度とアミロイド沈着パターンとの関連. 第 54 回日本神経学会学術集会, May 29-June 1, 2013, 東京

19). 三隅洋平, 大嶋俊範, 植田光晴, 大林光念, 山下太郎, 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーの心筋におけるアミロイド沈着の進展様式の解析. 第 54 回日本神経学会総会, May 29-Jun 1, 2013, 東京

20). 三隅洋平, 道鬼つかさ, 山下太郎, 大林光念, 神力悟, 田崎雅義, 大嶋俊範, 菅智宏, 平原智雄, 植田光晴, 渡邊聖樹, 山下賢, 前田寧, 安東由喜雄: 本邦初の家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP ATTR Ala45Asp) の 1 症例. 第 24 回日本末梢神経学会学術集会, Aug 23-24, 2013, 新潟

#### 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

## アミロイド心筋症を有する肝移植後 non-Val30Met FAP 患者に対する ジフルニサルの治療効果の検討

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 関島良樹<sup>1</sup>、東城加奈<sup>1</sup>、矢崎正英<sup>2</sup>、小山 潤<sup>3</sup>

<sup>1</sup>信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科、<sup>2</sup>加齢生物学講座、

<sup>3</sup>同循環器内科

**研究要旨** 家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する肝移植の有効性は確立しているが、移植前にアミロイド心筋症を有している non-Val30Met FAP 患者は移植後心筋症が進行し予後不良である。本研究では、アミロイド心筋症を有する肝移植後 non-Val30Met FAP 患者に対するジフルニサルの治療効果を検討した。肝移植前に明らかなアミロイド心筋症を認めた non-Val30Met FAP 患者 2 名にジフルニサル 500mg/day を投与し、移植前後の心機能を経時的に評価した。対照として、ジフルニサルの投与を受けていない同様の患者 2 名を評価し、ジフルニサル投与群と比較した。ジフルニサル非投与群の FAP 患者 2 名は肝移植後にアミロイド心筋症が急速に進行し移植後約 1 年で死亡した。一方、ジフルニサル投与群 FAP 患者では、平均 4.5 年間のジフルニサル投与により、心胸郭比、心筋壁厚、心収縮能、血漿 BNP が改善した。アミロイド心筋症を有する移植後 non-Val30Met FAP 患者に対しては、TTR 四量体安定化薬（ジフルニサルまたはタフファミジス）の投与を検討すべきである。

### A. 研究目的

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) に対する肝移植の有効性は確立しているが、移植後の野生型トランスサイレチン (TTR) 沈着による心アミロイドーシスの進行という重大な問題が指摘されている。特に移植前にアミロイド心筋症を有している non-Val30Met FAP 患者の予後は不良である。一方、TTR 四量体の安定化薬であるジフルニサルは、FAP における末梢神経障害の進行を抑制することが最近明らかとなった。今回の研究の目的は、アミロイド心筋症を有する肝移植後 non-Val30Met FAP 患者に対するジフルニサルの治療効果を明らかにすることである。

### B. 研究方法

肝移植前に明らかなアミロイド心筋症を認めた non-Val30Met FAP 患者 2 名 (31 歳男性, S50R (p.S70R) 変異 ; 41 歳男性, E42G (p.E62G) 変異) にジフルニサル 500mg/day を投与し、移植前後の心機能 (心胸郭比, 心筋壁厚, 心収縮能, 血

漿 BNP 濃度) を経時的に評価した。対照として、ジフルニサルの投与を受けていないアミロイド心筋症を有する肝移植後 non-Val30Met FAP 患者 2 名 (50 歳女性, V30L (p.V50L) 変異 ; 52 歳女性, V30L (p.V50L) 変異) の移植前後の心機能を評価し、ジフルニサル投与群と比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部医倫理委員会の承認を受けた後、全ての患者から文書でインフォームド・コンセントを取得し実施した。また、学会・論文発表の際は、患者を特定できないように匿名化した。

### C. 研究結果

ジフルニサルの投与を受けなかった FAP 患者 2 名は肝移植後にアミロイド心筋症が急速に進行し移植後約 1 年で死亡した。ジフルニサルを投与した FAP 患者のアミロイド心筋症は対照の 2 例に比べやや高度であったが、平均 4.5 年間のジフルニサル投与により、心胸郭比、心筋壁厚、心収縮能、血

漿BNPは改善した。

#### D. 考察

ジフルニサル投与群の経過が良好であった理由として、患者の年齢が対照に比較して若年であったことがあげられるが、1) 術前の心筋へのアミロイド沈着量が多いこと、2) 男性であること、が移植後アミロイド心筋症の予後不良因子であることを考え合わせると、ジフルニサルが肝移植後のアミロイド心筋症の進行を抑制した可能性が高いと考えられた。

#### E. 結論

1. ジフルニサルは、アミロイド心筋症を有する肝移植後 non-Val30Met FAP 患者の移植後の心筋症の進行を抑制する可能性が示唆された。
2. アミロイド心筋症を有する移植後 FAP 患者に対しては、TTR 四量体安定化薬（ジフルニサルまたはタファミジス）の投与を検討すべきである。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tanaka K, Sekijima Y, Yoshida K, Tamai M, Kosho T, Sakurai A, Wakui K, Ikeda SI, Fukushima Y. Follow-up nationwide survey on predictive genetic testing for late-onset hereditary neurological diseases in Japan. *J Hum Genet* 58: 560-563, 2013
- 2) Nakagawa M, Sekijima Y, Tojo K, Ikeda SI. High prevalence of ATTR amyloidosis in endomyocardial biopsy-proven cardiac amyloidosis patients. *Amyloid* 20: 138-40, 2013
- 3) Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Ikeda S. Steady turnover of amyloid fibril proteins in gastric mucosa after liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 20: 156-163, 2013
- 4) Kobayashi A, Uhara H, Kido K, Sekijima Y, Tojo

K, Ikeda S, Okuyama R. Bullous formation in a patient with familial amyloid polyneuropathy type I. *Int J Dermatol* 52: 1398-400, 2013

- 5) Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Lozza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda S, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck PJ; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 310: 2658-2667, 2013.
  - 6) Takanashi T, Matsuda M, Yazaki M, Yamazaki H, Nawata M, Katagiri Y, Ikeda S. Synovial deposition of wild-type transthyretin-derived amyloid in knee joint osteoarthritis patients. *Amyloid* 20:151-155, 2013.
  - 7) 田中敬子, 関島良樹, 吉田邦広, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 池田修一, 福嶋義光: 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部における遺伝性神経筋疾患の発症前診断の現状. *臨床神経学* 53:196-204, 2013
  - 8) 関島良樹, 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー. *医学のあゆみ* 247: 515-520, 2013
- ##### 2. 学会発表
- 1) 池田修一他: 家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)に対する肝移植 50 例の予後の検討. 第 54 回日本神経学会学術大会、東京、H25.5.29-6.1、2013.
  - 2) 矢崎正英、池田修一、矢彦沢裕之、渡辺正秀: 生体肝移植後 15 年で死亡した家族性アミロイドポリニューロパチー患者のアミロイド沈着動態. 第 31 回日本肝移植研究会、熊本、H25.7.4-5、2013.
  - 3) 関島良樹、中川道隆、東城加奈、池田修一: 心筋生検組織のアミロイド分析からみた心アミロイドーシスの基礎疾患の検討. 第 1 回日本アミロイドーシス研究会学術大会、東京、H25.8.30、2013.
  - 4) 矢崎正英、加藤修明、池田修一、矢彦沢裕之、

- 渡辺正秀、亀谷富由樹：生体肝移植長期経過（15年）後死亡した家族性アミロイドポリニューロパチー患者の一例－病理組織像とアミロイド蛋白の解析。第1回日本アミロイドーシス研究会学術大会、東京、H25.8.30、2013.
- 5) Ikeda S: Key note lecture. Endemic and non-endemic areas of FAP in Japan. Late and early onset cases. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Rio de janeiro Brazil, 2013. Nov 10-13.
- 6) Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Sekijima Y, Kametani F, Ikeda S: Steady amyloid turn-over after liver transplantation in FAP patients. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Rio de janeiro Brazil, 2013. Nov 10-13.
- 7) Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Koike H, Sobue G, Ikeda S: Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in late-onset ATTR Val30Met FAP. IXth International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Rio de janeiro Brazil, 2013. Nov 10-13.
- 8) 池田修一：ランチョンセミナー 神経アミロイドーシスの治療の進歩：FAP と CAA を中心に。第31回日本神経治療学会総会、東京、H25.11.21-23、2013.
- 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 分担研究報告書

## FAP *ATTR* Val30Met の末梢神経病変の超微形態学的検討

研究分担者 小池春樹 名古屋大学神経内科  
共同研究者 高橋美江, 大山健, 橋本里奈, 川頭祐一, 飯島正博, 祖父江元  
名古屋大学神経内科

**研究要旨** FAP *ATTR* Val30Met は従来、集積地との関連で報告され、若年（20-40 歳）で発症し、高度な自律神経症状と解離性感覚障害をきたすことが知られてきた。これに対して近年、50 歳以上の高齢で発症する FAP *ATTR* Val30Met が全国で散在性に報告され、病初期の自律神経症状が軽度で、解離性感覚障害を呈さない症例が多いことが明らかになっている。集積地例と非集積地例で異なるニューロパチーの病像を呈する原因は明らかになっていない。今回、集積地の若年発症例 5 例と非集積地の高齢発症例 34 例の生検腓腹神経病理所見を電子顕微鏡を用いて比較検討した。臨床症状と一致して若年群では小径線維優位の脱落を認めたのに対し、高齢群では脱落した神経線維の選択性を認めない傾向があった。若年群ではアミロイドに隣接したシュワン細胞の基底膜および細胞膜は不明瞭になり、無髄線維の脱落を認めたが、有髄線維は髄鞘・軸索ともに保たれる傾向があり、小径線維優位の神経線維脱落に矛盾しない所見であった。高齢群のアミロイドに隣接した部位では、シュワン細胞および無髄線維は比較的保たれていたが、血管内皮細胞の連続性の消失と有髄線維の脱髄が目立った。以上の所見から、集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例では神経障害の機序が異なる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

FAP *ATTR* Val30Met は従来、集積地との関連で報告され、若年（20-40 歳）で発症し、高度な自律神経症状と解離性感覚障害をきたすことが知られてきた。これに対して近年、50 歳以上の高齢で発症する FAP *ATTR* Val30Met が全国で散在性に報告され、従来型の集積地の若年発症例とは異なり、病初期の自律神経症状が軽度で、解離性感覚障害を呈さない症例が多いことが明らかになった。集積地例と非集積地例で異なるニューロパチーの病像を呈する原因は明らかになっていない。今回、集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例の末梢神経病変を電子顕微鏡を用いて比較検討したので報告する。

### B. 研究方法

遺伝子診断で FAP *ATTR* Val30Met と確定した 39 例の生検腓腹神経病理所見を検討した。5 例（男性 3 例、女性 2 例）は集積地出身であり、生検時年齢は  $36.2 \pm 4.6$  (mean  $\pm$  SD) 歳であったのに対

し、34 例（男性 31 例、女性 3 例）は集積地と関連がなく、生検時年齢は  $67.2 \pm 7.1$  歳であった。発症から生検までの期間は集積地例（若年群）が  $2.4 \pm 2.1$  年、非集積地例（高齢群）が  $2.8 \pm 1.8$  年であり有意差は認めなかった。

（倫理面への配慮）

問題なし。

### C. 研究結果

アミロイドの沈着量は高齢群より若年群で高度であったが、大径有髄線維密度は若年群で  $1305 \pm 1063$  本/mm<sup>3</sup>、高齢群で  $312 \pm 339$  本/mm<sup>3</sup> であり、若年群に比して高齢群で有意な減少を認めた ( $p < 0.05$ )。小径有髄線維密度は若年群が  $761 \pm 677$  本/mm<sup>3</sup>、高齢群が  $710 \pm 689$  本/mm<sup>3</sup> であった。無髄線維密度は若年群が  $1573 \pm 1528$  本/mm<sup>3</sup>、高齢群が  $6356 \pm 5594$  本/mm<sup>3</sup> であり、若年群で有意な減少を認めた ( $p < 0.05$ )。全体としては、臨床症状と一致して若年群では小径線維優位の脱落を認めたのに対し、高齢群では脱落した神経線維の選

択性を認めない傾向があった。神経ときほぐしでは、両群とも軸索変性ニューロパチーを示唆する所見を認めた。アミロイド線維は高齢群では短く、網の目状であり、若年群とは異なる形態を呈した。若年群ではアミロイドに隣接したシュワン細胞の基底膜および細胞膜は不明瞭になり、無髄線維の脱落を認めたが、有髄線維は髄鞘・軸索ともに保たれる傾向があり、小径線維優位の神経線維脱落に矛盾しない所見であった。高齢群のアミロイドに隣接した部位では、シュワン細胞および無髄線維は比較的保たれていたが、血管内皮細胞の連続性の消失と有髄線維の脱髄が目立った。

#### D. 考察

以上の所見から、若年群のシュワン細胞が高齢群のものよりアミロイド沈着に対して脆弱であることが小径線維優位の神経線維脱落と関連していると考えられた。また、高齢群の神経線維脱落には blood nerve barrier の破綻などのアミロイド沈着以外の因子が関与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

集積地の若年発症例と非集積地の高齢発症例では神経障害の機序が異な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) Koike H, Sobue G: Paraneoplastic neuropathy. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Editors: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. Elsevier, 115: 713-726, 2013.
- 2) Koike H, Watanabe H, Sobue G: The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 98-106, 2013.
- 3) Koike H, Yoshida H, Ito T, Ohyama K, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Sobue G: Demyelinating neuropathy and autoimmune

hemolytic anemia in a patient with pancreatic cancer. *Intern Med* 52: 1737-1740, 2013.

- 4) Koike H, Sobue G: Clinicopathological features of neuropathy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 17: 683-685, 2013.
- 5) Koike H, Sobue G: The wide range of clinicopathological features in immune-mediated autonomic neuropathies. *Clin Exp Neuroimmunol* 4: 46-59, 2013.
- 6) Koike H, Sobue G: What is the prototype of familial amyloid polyneuropathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.
- 7) Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Taguchi J, Abe T, Sako K, Tsuji Y, Nakagawa M, Kanda F, Takeda F, Sugawara M, Toyoshima I, Asano N, Sobue G: Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 136: 2563-2578, 2013.
- 8) Ohyama K, Koike H, Iijima M, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Satou A, Nakamura S, Sobue G: IgG4-related neuropathy: a case report. *JAMA Neurol* 70: 502-505, 2013.
- 9) Okada A, Koike H, Nakamura T, Watanabe H, Sobue G: Slowly progressive folate-deficiency myelopathy: Report of a case. *J Neurol Sci* 336: 273-275, 2013.
- 10) Ohyama K, Koike H, Masuda M, Sone J, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Watanabe H, Sobue G: Autonomic manifestations in acute sensory ataxic neuropathy: a case report. *Auton Neurosci* 179: 155-158, 2013.
- 11) Nakanishi H, Koike H, Matsuo K, Tanaka F, Noda T, Fujikake A, Kimura S, Katsuno M, Doyu M, Watanabe H, Sobue G: Demographic features of Japanese patients with sporadic inclusion body myositis: a single-center referral experience. *Intern Med* 52: 333-337, 2013.
- 12) Ohyama K, Yasui K, Hasegawa Y, Morozumi S, Koike H, Sobue G: Differential recovery in cardiac and vasomotor sympathetic functional markers in a

- patient with acute autonomic sensory and motor neuropathy. *Intern Med* 52: 497-502, 2013.
- 13) Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Koike H, Kitagawa K, Ogi Y, Jono H, Su Y, Suenaga G, Oshima T, Misumi Y, Yoshida M, Yamashita T, Sobue G, Ando Y: Effect of age and sex differences on wild-type transthyretin amyloid formation in familial amyloidotic polyneuropathy: a proteomic approach. *Int J Cardiol* 170: 69-74, 2013.
- 14) Suga N, Katsuno M, Koike H, Banno H, Suzuki K, Hashizume A, Mano T, Iijima M, Kawagashira Y, Hirayama M, Nakamura T, Watanabe H, Tanaka F, Sobue G: Schwann cell involvement in the peripheral neuropathy of spinocerebellar ataxia type 3. *Neuropathol Appl Neurobiol* doi: 10.1111/nan.12055, 2013.
- 15) Kawagashira Y, Koike H, Sobue G: Pathological abnormalities in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. In: *Pathology and Genetics of Peripheral Nerve Disorders*. Editors: Vallat JM, Weis J. Wiley-Blackwell, in press.
- 16) Yokoi S, Kawagashira Y, Ohyama K, Iijima M, Koike H, Watanabe H, Tatematsu A, Nakamura S, Sobue G: Mononeuritis multiplex with tumefactive cellular infiltration in a patient with reactive lymphoid hyperplasia with increased immunoglobulin G4-positive cells. *Hum Pathol*, in press.
- 17) Riku Y, Ikenaka K, Koike H, Niimi Y, Senda J, Hashimoto R, Kawagashira Y, Tomita M, Iijima M, Sobue G: Cutaneous arteritis associated with peripheral neuropathy: two case reports. *J Dermatol*, in press.
- 18) Tamburin S, Borg K, Caro XJ, Jann S, Clark AJ, Magrinelli F, Sobue G, Werhagen L, Zanette G, Koike H, Späth PJ, Vincent A, Goebel A: Immunoglobulin G for the Treatment of Chronic Pain: Report of an Expert Workshop. *Pain Med*, in press.
- 19) Sone J, Kitagawa N, Sugawara E, Iguchi M, Nakamura R, Koike H, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi T, Chiba S, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G: Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.
- 20) 小池 春樹, 祖父江 元: シェーグレン症候群と末梢神経障害. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 65: 1333-1342, 2013.
- 21) 小池 春樹, 祖父江 元: 急性自律性感覚性ニューロパチー. *Peripheral Nerve* 24: 14-22, 2013.
- 22) 小池 春樹, 祖父江 元: 家族性アミロイドポリニューロパチー. *日本臨床 別冊血液症候群第2版 III* 625-629, 2013.
- 23) 小池 春樹, 祖父江 元: 急性自律神経ニューロパチー. *神経内科* 78: 209-216, 2013.
- 24) 小池 春樹, 祖父江 元: ANCA 関連血管炎の神経障害. *日本臨床* 71 巻増刊1 血管炎 338-340, 2013.
- 25) 小池 春樹, 祖父江 元: いかに治療すべきかしびれの臨床と治療 末梢神経障害を中心に. *現代医学* 60: 125-128, 2013.
- 26) 小池 春樹, 祖父江 元: 特発性自律神経ニューロパチー. *今日の神経疾患治療指針 第2版* 医学書院 908-911, 2013.
- 27) 小池 春樹, 祖父江 元: ビタミンB1欠乏. *今日の神経疾患治療指針 第2版* 医学書院 755-757, 2013.
- 28) 飯島 正博, 小池 春樹, 祖父江 元: 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー. *日本医師会雑誌* 142: S224-S225, 2013.
- 29) 橋本 里奈, 小池 春樹, 大山 健, 川頭 祐一, 飯島 正博, 祖父江 元: Crow-Fukase 症候群の臨床病理. *Peripheral Nerve* 24: 71-79, 2013.
- 30) 飯島 正博, 小池 春樹, 祖父江 元: 神経疾患治療ノート 多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy、MMN). *Clinical Neuroscience* 31: 852-854, 2013.
- 31) 山田 恵, 田中 優司, 木村 暁夫, 香村 彰宏, 林 祐一, 保住 功, 小池 春樹, 祖父江 元, 犬塚 貴: 変形性脊椎症を有する高齢者に発症した nonsystemic vasculitic neuropathy の1例. *日本老年医学会雑誌* 50: 400-403, 2013.
- 32) 飯島 正博, 小池 春樹, 祖父江 元: CIDP (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) の治療戦略. *日本臨床* 71: 855-860, 2013.

33) 川頭 祐一, 飯島 正博, 小池 春樹, 祖父江 元: 抗 MAG 抗体陽性 IgM-MGUS ニューロパチーのリツキシマブによる新規治療の可能性.

*Annual Review 神経* 2013 : 223-229, 2013.

34) 飯島 正博, 小池 春樹, 祖父江 元: Guillain-Barre 症候群の亜型「純粋感覚型」. *神経内科* 78 : 50-56, 2013.

35) 飯島正博, 小池 春樹, 祖父江 元: 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP), 多巣性運動ニューロパチー (MMN) とパラプロテイン血症を伴うニューロパチー. *免疫性神経疾患ハンドブック* 南光堂 2013 : 146-167.

## 2. 学会発表

1) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Sobue G: The significance of folate deficiency in peripheral neuropathy. 2013 PNS

Biennial Meeting, St. Malo, France, June 29-July 3, 2013.

2) Ohyama K, Koike H, Iijima M, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Satou A, Nakamura S, Sobue G: Clinicopathological features of IgG4-related neuropathy. 2013 PNS Biennial Meeting, St. Malo, France, June 29-July 3, 2013.

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 (申請中を含む)

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

## 全身性免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス (AL) に対する自己末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法 (HDM/SCT) の 12 年の治療成果

研究分担者 加藤修明 信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

共同研究者 松田正之、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** 全身性免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス（以下 AL）には従来有効な治療法がなく、非常に予後不良の疾患であった。そのような中、本邦で先駆的となる AL に対する自己末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法（以下 HDM/SCT）が、2001 年当科において開始された。本治療がどのように AL 患者の診療に貢献したかを評価するため、今回 12 年におよぶ当科での HDM/SCT の安全性、血液学および組織学的な有効性、および長期効果を検討した。その結果、当科の HDM/SCT は Boston や Mayo Clinic といった世界主要施設の成績と同等の効果と安全性を備えており、また AL 患者の長期予後を著明に改善させて、本邦における AL を治療可能な疾患とすることに大きく貢献したと考えられた。さらに組織学的有効性の評価において、治療により消化管アミロイド沈着量を減少させ得ることを AL アミロイドーシスにおいて初めて示した。本治療開始後初期の患者群と後期の患者群間の比較では、後期群においてより良い生存率と高い再寛解導入率を認めており、本治療と新規治療法との適切な組み合わせによって近年さらに治療成績が向上している傾向が示された。

### A. 研究目的

全身性免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス（以下 AL）はアミロイドーシスの中で最も頻度の高い重要な病型であるが、従来有効な治療法がなく、無治療での平均余命は 1.5 年と非常に予後不良の疾患であった。そのような中、2001 年当科において本邦では先駆的となる AL に対する自己末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法（以下 HDM/SCT）が開始された。本治療がどのように AL 患者の診療に貢献したかを評価するため、今回 12 年におよぶ当科での HDM/SCT の安全性、血液学および組織学的な有効性、および長期効果を検討した。

### B. 研究方法

2001 年 9 月から 2013 年 10 月までの 12 年間に、当科において HDM/SCT を受けた全患者 31 名の経過を後方視的に解析した。安全性は治療関連死亡率 (TRM) を、血液学的有効性は完全寛解 (CR) 導入率を、それぞれ海外主要施設のデータと比較して評価した。長期効果は生存率曲線

(Kaplan-Meier 法) を用いて評価した。また、組織学的有効性（治療により実際に組織アミロイド沈着量が改善したかどうか）は、消化管粘膜におけるアミロイド沈着量の変化を用いて評価した。また HDM/SCT 施行における患者管理技術の進歩や新たな 2nd line 治療法の有効性を評価するため、初期 5 年間に治療を受けた患者群（前期群）と、それ以降に治療を受けた患者群（後期群）で、生存率曲線、TRM、および再寛解導入率を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は CR の有無等のデータのみを患者名と結び付けせずに抽出して解析し、患者を特定できる情報を排除することにより倫理面へ配慮した。

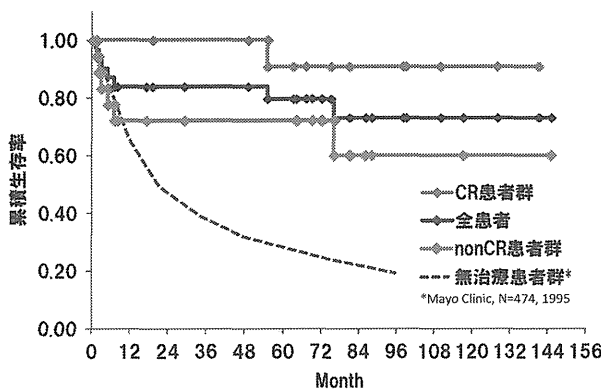
### C. 研究結果

TRM は 9.7% であり、既報告（全体 4~39%、Boston 大学 13%、Mayo Clinic 10%）と比較して同等かそれ以下の死亡率であって、当科 HDM/SCT は十分に安全であると考えられた。CR 導入率は

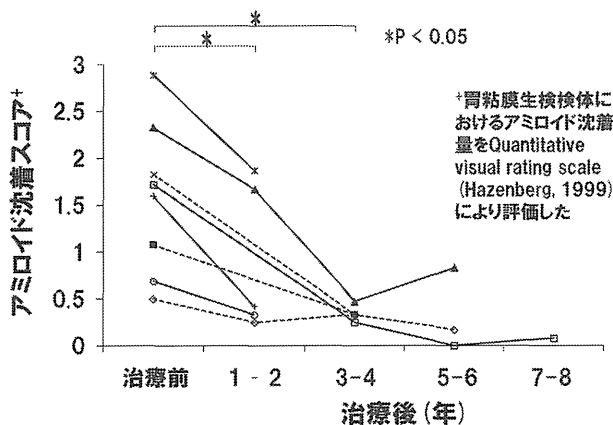
41.9%であり、Boston大学からの報告(40%, N=312, 2004年)やMayo Clinicからの報告(39%, N=434, 2010年)と同等であって、当科HDM/SCTの有効性は十分に高いと考えられた(下表)。

報告者	年	施設	N	TRM (%)	CR率 (%)
Skinner	2004	Boston	312	13	40
Gertz	2010	Mayo	434	10	39
Katoh	2013	Shinshu	31	9.7	41.9

長期効果に関しては、現在も77.4%の患者が生存しておりMedian survivalは計測不能で、本治療はAL患者の予後を大幅に改善したと考えられた(下図)。



消化管アミロイド沈着量は血清中遊離軽鎖(FLC)の減少と相関して、治療により有意に減少していた(下図)。



前期群と後期群との比較では、有意差はないものの後方でやや生存率が良い傾向を認めた。

D. 考察

後期群で生存率が良い要因を検討したところ、

TRMは両群で同等であり、当初から患者選択と治療管理は適切であったと考えられた。一方で追加治療によりCR導入を得られた患者の割合が後期群で多い傾向を認め、メルファラン-デキサメサゾン(MDex)療法やベルケイド-デキサメサゾン(BDex)療法などの有効な2nd line治療法の発達、近年の当科AL患者生存率の改善に寄与していることが推察された。

E. 結論

当科のHDM/SCTは世界標準の効果と安全性を備えており、本邦におけるALを治療可能な疾患とした。また、実際に臓器アミロイド沈着量を減少させながら長期予後を著明に改善し、AL患者診療に大きく貢献したと考えられた。また新規2nd line治療法との適切な組み合わせによって、近年さらに治療成績が向上する傾向を認めている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Poshusta TL, Katoh N, Gertz MA, Dispenzieri A, Ramirez-Alvarado M: Thermal stability threshold for amyloid formation in light chain amyloidosis. Int J Mol Sci 14:22604-22617, 2013.

2. 学会発表

- 1) 加藤修明、松田正之、池田修一：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。第110回日本内科学会総会・講演会。東京国際フォーラム。2013年(H25年)4月14日。
- 2) 加藤修明、矢崎正英、松田正之、池田修一：消化管限局性ALアミロイドーシスの臨床像。第1回日本アミロイドーシス研究会。KKRホテル東京。2013年(H25年)8月30日。
- 3) 加藤修明、松嶋聡、松田正之、池田修一：経時的肝生検によって自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法後に肝アミロイド沈着の退縮が証明された一例。第1回日本アミロイドーシス研究

会. KKR ホテル東京. 2013 年(H25 年)8 月 30 日.  
4) 上野晃弘、吉長恒明、加藤修明、松田正之、池田修一、幕内雅敏：肝障害を主徴とした全身性 AL アミロイドーシス(いわゆる原発性肝アミロイドーシス)に対して待機的化学療法施行を目的に生体部分肝移植を先行させた一例. 第 1 回 日本アミロイドーシス研究会. KKR ホテル東京. 2013 年(H25 年)8 月 30 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

## AL アミロイドーシスに対す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の最近の成績

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<sup>1</sup>、板垣充弘<sup>1</sup>、大地哲朗<sup>1</sup>、許鴻平<sup>1</sup>、今中亮太<sup>1</sup>、岡谷健史<sup>1</sup>、  
岡田武規<sup>2</sup>、岩戸康治<sup>3</sup>、許泰一<sup>1</sup>

広島赤十字・原爆病院 <sup>1</sup>血液内科、<sup>2</sup>循環器内科、<sup>3</sup>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、全身状態の悪化した症例や、心アミロイドーシスを合併した症例、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ず血液学的寛解が得られる症例は限られている。しかし、近年の造血幹細胞移植の支持療法の進歩によってボストン大学の基準や英国アミロイド治療ガイドラインの基準に当てはまらない厳しい状況の症例でも移植可能な状況になってきている。また、移植後の維持療法もしくは再燃後療法として、多発性骨髄腫の新規薬剤であるボルテゾミブやレナリドミドが使用されるようになって、自家末梢血幹細胞移植にて血液学的完全寛解（CR）が得られなかったとしても長期予後を期待できるようになってきている。

### A. 研究目的

ALアミロイドーシスの治療として、多発性骨髄腫の新規治療薬でもあるボルテゾミブやレナリドミドなどの新規薬剤が使用されるようになってきている。メルファラン大量療法を用いた自家末梢血幹細胞移植後に病状が再燃した場合の再治療としてや、治療後血液学的部分寛解（PR）であった症例に対しての維持療法としても使用されている。これらの新規治療薬による治療の改善がどの程度かを把握するため、当院における最近のメルファラン大量療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の成績と、自家末梢血幹細胞移植後の新規薬剤の使用状況について検討した。

### B. 研究方法

2006年1月より2012年6月までに当院で自家末梢血幹細胞移植術を施行したALアミロイドーシス症例を対象とし後方視的に解析した。観察期間は2006年1月から2013年11月30日とした。メルファラン投与量は100mgまたは

70mg/m<sup>2</sup>/day（day-3, day-2）とし、全身状態又は腎機能障害の程度で減量とした。メルファラン投与日にはデキサメタゾン 39.6mg/dayを投与した。移植後好中球減少期は無菌室管理とし、G-CSF製剤を白血球数 1,000/μLとなるまで投与した。治療後の生存日数及び、新規治療薬の使用状況及び治療に伴う合併症について検討した。

（倫理面への配慮）

メルファラン大量療法を用いた自家末梢血幹細胞移植を施行した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。治療同意については当院での所定の説明同意書を用いている。治療状況及び治療経過について、そのデータをプライバシーに配慮して報告する事に対しても、当院受診時または治療開始時に同意を得ている。

### C. 研究結果

対象患者は 23 症例で男性 15 例、女性 8 例であった。年齢中央値は 57 歳 (35 歳～74 歳) であり、65 歳以上の症例が 9 例であった。当院にてメルファラン大量療法を用いた自家末梢血幹細胞移植を施行された症例の 4 割近くがボストン大学の基準や英国アミロイド治療ガイドラインの基準に当てはまらない厳しい状況の移植症例であった。移植前治療は、自家移植を施行されていた症例が 1 例、MD 療法を施行されていた症例が 1 例含まれていた。自家末梢血幹細胞採取は、G-CSF 単独が 21 例で、メルファラン使用が 1 例、シクロフォスファミド使用が 1 例であった。幹細胞採取で 2 回目の移植分まで採取出来た症例は 3 症例であった。3 割近くの症例で採取 CD34 陽性細胞数は  $2.0 \times 10^6$  個/患者 kg 以下であったが生着不全はなく、好中球生着日数の中央値は移植後 12 日目であった。移植後に血液学的寛解 (CR) 症例が 13 例 (56.5%)、血液学的部分寛解 (PR) 症例が 8 例 (34.7%) であり、2 例が評価出来ていなかった。移植後観察期間中央値は 1205 日 (80 日～2836 日) であり、現在 17 例が生存している。移植後 100 日以内の死亡症例は 1 例のみで原疾患の増悪であった。自家末梢血移植後の死亡症例 6 例のうち 5 例が初診時での PS が 3 以上であった。移植後に新規薬剤が用いられたのは、移植後 PR であったため維持療法として使用したのが 3 例、移植後に多発性骨髄腫へ移行したから使用したのが 2 例、血清軽鎖の増加から使用したのが 2 例、臓器障害が進行して使用したのが 2 例であった。その後、1 例に再度の自家末梢血幹細胞移植が施行された。移植後合併症としては、メルファラン大量療法後の痙攣が 2 例、溶血性貧血が 1 例、狭心症が 1 例、糖尿病が 3 例、2 次発癌が 1 例 (尿管癌、移植後 4 年目に発症) であった。

## E. 結論

AL アミロイドーシスに対してメルファラン大量療法を用いた自家末梢血幹細胞移植後に血液学的 PR もしくは再燃した症例でも、ボルテゾミブやレナリドミドなどの新規薬剤を用いた維持療法、再燃後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。自家移植後も可能な限り CR の状態を維持し、または CR の状態に持っていくために、今後も移植前治療を考えるべきなのか、又は移植後維持療法にどの薬剤を使っていくのかを工夫していく必要がある。

## 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

1) 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 (Ⅲ)

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

<sup>1</sup>社会保険京都病院血液内科、<sup>2</sup>札幌医科大学第一内科、<sup>3</sup>国立病院機構西群馬病院血液内科、<sup>4</sup>日本赤十字医療センター血液内科、<sup>5</sup>金沢大学血液内科、<sup>6</sup>愛知医科大学腎臓・膠原病内科、<sup>7</sup>広島赤十字原爆病院血液内科、<sup>8</sup>徳島大学血液内科、<sup>9</sup>九州大学血液腫瘍内科、<sup>10</sup>熊本大学血液内科、<sup>11</sup>名古屋市立大学血液・化学療法内科、<sup>12</sup>群馬大学保健学科、<sup>13</sup>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。第 I 相試験レベル 1 でボルテゾミブ用量 1.0mg/m<sup>2</sup> の安全性が確認された。

### 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 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する。

### 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<sup>2</sup> の 4 回 (d1, 4, 8, 11) /3 週間で開始し、安全性が確認できれば 1.3 mg/m<sup>2</sup> へ増量する臨床第 I/II 相試験とした。MEL は 8 mg/m<sup>2</sup> 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。

第I相試験用量レベル1では8例登録され、1例が不適格、1例が投与後不適格例であることが判明し脱落例として除外された。適格症例は6例で、年齢中央値は57歳（44～65歳）、5例が自家末梢血幹細胞移植後の再発例、障害臓器数は中央値2（1～3）、障害臓器は腎5例、消化管4例、心2例、肝1例であった。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、さらに3例が追加され、計6例中grade 3以上の非血液毒性は1例のみであり、用量レベル1の安全性が確認された。ボルテゾミブの投与方法は静脈内投与とされていたが、皮下投与で重篤な末梢神経障害の頻度が低下することが報告され、すでに臨床の現場では多くが皮下投与で行われることから2013年11月に用量レベル2以降は原則皮下投与で行うことにプロトコールが改訂された。

現在、用量レベル2の登録が進行中である。

### 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、 $1.6\text{mg/m}^2$ 、週1回あるいは $1.3\text{mg/m}^2$ 、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。

### 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。BORの投与量 $1.0\text{mg/m}^2$ の週2回投与の安全性が確認された。

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、島崎千尋。アミロイドーシスの病態と治療の基本。腎アミロイドーシスの新展開。

*Nephrology Frontier*. 12:39-43, 2013.

## 2. 学会発表

- 1) 島崎千尋. AL アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植. 第35回日本造血細胞移植学会総会. 金沢. 2013.3.9.
- 2) 島崎千尋. 全身性 AL アミロイドーシスの治療—最近の進歩—. 第1回日本アミロイドーシス研究会学術集会. 東京. 2013.8.30.
- 3) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、島崎千尋. 初発 AL アミロイドーシスに対する melphalan/dexamethasone (MDex) 療法後の二次治療に関する検討. 第1回日本アミロイドーシス研究会学術集会. 東京. 2013.8.30.

- 4) Fuchida S, Okano A, Hatsuse M, Murakami S, Haruyama H, Shimazaki C. Retrospective analysis of treatment for newly diagnosed AL amyloidosis. 第75回日本血液学会学術集会. 札幌. 2013.10.13.

## 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

## 末期腎不全に至った全身性 AL アミロイドーシスにおける free light chain の除去と生命予後

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<sup>1</sup>、西村名帆子、鈴木啓介、若松 亮、野畑宏信、三浦直人<sup>1</sup>名古屋市立西部医療センター 腎臓・透析内科

**研究要旨** 進行して末期腎不全に至り透析療法が必要となった全身性 AL アミロイドーシス患者では、治療法が限定されている。適切な透析療法に関する報告も見当たらない。6例の全身性 AL アミロイドーシス患者(男性3名、女性3名)において、各種透析膜 (PMMA 膜、PEPA 膜、PS 膜)を使用し、透析条件として HD, HDF で free light chain (FLC)の除去率を検討した。その後、最も除去率のよい条件で、血液透析療法を継続し4年間の生命予後を検討した。HD での FLC 除去率は PMMA 膜(32.2±7.1%), PEPA 膜 (25.7±15.9%), PS 膜(24.3±15.7%)で有意差はなかった。HDF での除去率は、PS 膜が(57.5±17.0%)で、有意に PEPA membrane (38.2±14.5%, p=0.03)より優れていた。この結果を受け、6名の血液透析患者で PS 膜 HDF を継続した。3例は透析導入後7ヶ月、24ヶ月、35ヶ月に敗血症で死亡した。残りの3例の4年生存率は50%である。これまで国際雑誌に掲載されている717例をまとめると、1年、2年、4年、5年生存率はそれぞれ、70%、45%、25%、20%である。透析導入に至った患者の治療法の1つとして PS 膜を使用した HDF は予後改善に有望である。

### A. 研究目的

日本透析医学会の平成24年のデータでは、アミロイド腎症による透析患者総数は462名であり、新規透析導入患者数は104名である。その多くは、全身性 AL アミロイドーシス (以下 AL)とされている。AL 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が施行されてきているが、臓器障害が軽微なものに限定されている。進行して末期腎不全に至り透析が必要となった患者では、治療法が限定されているうえに、適切な透析療法に関する情報や生命予後に関する報告も見当たらない。

### B. 研究方法

6例の全身性 AL アミロイドーシス患者 (男性3名、女性3名)において、各種透析膜 (PMMA 膜、PEPA 膜、PS 膜)を使用し、透析条件として HD, HDF で free light chain (FLC)の除去率を検討した。その後、最も除去率のよい条件で、血液透析療法を継続し、4年後の生命予後を評価した。

(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行っている。今回の治療的研究は、当大学倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

HD での FLC 除去率は PMMA 膜 (32.2 ± 7.1%), PEPA 膜 (25.7 ± 15.9%), PS 膜 (24.3 ± 15.7%) で有意差はなかった。HDF での除去率は、PS 膜が (57.5 ± 17.0%) で、有意に PEPA membrane (38.2 ± 14.5%, p=0.03) より優れていた。PMMA 膜では、目詰まりのため HDF を継続できなかった。この結果を受け、6名の血液透析患者で PS 膜 HDF を継続した。

3例で、透析導入後7ヶ月、24ヶ月、35ヶ月に敗血症で死亡した。残りの3例は、種々の合併症を抱えているが、透析導入後、48ヶ月、58ヶ月、61ヶ月が経過している。4年生存率は50%であった。

#### D. 考察

透析導入になった全身性アミロイドーシス患者の生存率に関して、これまで国際雑誌に掲載されている717例をまとめると、1年、2年、4年、5年生存率はそれぞれ、70%、45%、25%、20%である。透析条件の詳細な記載はないが、これらのほとんどはHDである。今回の検討では、PS膜を使用したHDFが、最もFLCの除去率が優れていたこと、この透析条件を継続した結果、4年で50%の生存率であった。今回の検討は、症例数が6例と少なく制約があるが、透析導入に至った患者の治療法の1つとしてPS膜を使用したHDFは予後改善に有望である。

#### E. 結論

透析導入に至った患者の治療法の1つとしてPS膜を使用したHDFは予後改善に有望である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ronco P, Debiec H, Imai H. Circulating Antipodocyte Antibodies in Membranous Nephropathy: Pathophysiologic and Clinical Relevance. *Am J Kidney Dis.* 62: 16-19, 2013
- 2) Yoshino M, Miura N, Ohnishi T, Suzuki K, Kitagawa W, Nishikawa K, Imai H. Clinicopathological Analysis of Glomerulopathy with Fibronectin Deposits (GFND): A Case of Sporadic, Elderly-Onset GFND with Codeposition of IgA, C1q, and Fibrinogen. *Intern Med.* 52: 1715-1720, 2013
- 3) Nobata H, Tominaga Y, Imai H, Uchida. Hypocalcemia immediately after renal transplantation. *Clinical Transplant* 27: E644-648, 2013
- 4) Ogasawara N, Kitagawa W, Obayashi K, Itoh Y, Noda H, Funaki Y, Yokoi T, Sasaki M, Imai H, Kasugai K. Solitary amyloidosis of the sigmoid colon

featuring submucosal tumor caused hematochezia. *Intern Med.* 52: 2523-2527, 2013

5) Maeda K, Kikuchi S, Miura N, Suzuki K, Kitagawa W, Morita H, Banno S, Imai H. Glomerular tip adhesions predict the progression of IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 14: 272-281, 2013

6) Nishimura N, Banno S, Kimura Y, Maeda S, Kobayashi M, Kawai K, Suga N, Suzuki K, Miura N, Yokoi T, Imai H. Fat embolism syndrome: an autopsy-proven case involving a patient on dialysis and systemic scleroderma. *Clin Med Insights Case Rep.* 20: 7-12, 2014

7) Suzuki K, Miura N, Imai H. Estimated glomerular filtration rate and daily amount of urinary protein predict the clinical remission rate of tonsillectomy plus steroid pulse therapy for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* On line first

8) 野畑宏信、今井裕一 二次性アミロイドーシス (AA アミロイドーシス) 新領域別症候群シリーズ No 23 血液症候群 (第2版) III:620-624, 2013

##### 2. 学会発表

- 1) Miura N, Suzuki K, Nishimura N, Kitagawa W, Imai: An Estimation of Clinical Remission Rate in Tonsillectomy Puls Steroid Pulse (TSP) for IgA Nephropathy. World Congress of Nephrology, Hong Kong, China, May, 2013

#### 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 アミロイドーシスにおける骨髄形質細胞のクローン表現型・ 細胞比率が及ぼす臨床的多様性の検討

研究協力者 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 宮崎寛至、井上純子、新垣清登、飯塚聡介、阿部有、関根理恵子  
塚田信弘 同上

**研究要旨** AL アミロイドーシスは異常形質細胞(amyloidogenic plasma cell)が単クローン性に増殖することに始まるが、その表現型は患者に共通する単一のものではなく、臨床症状もさまざまである。CD20 陰性クローン性形質細胞群では Alb が低く、また、骨髄形質細胞割合が 10%以上の症例では  $\beta$ 2-MG が高くヘモグロビンが低い。これらは病態が悪い傾向が示唆された。CD20 陽性例や double clone 症例では心臓や腎臓に比べて、消化管沈着に多い傾向（約 2 倍）であった。これら病態の多様性は、異常形質細胞の違いに由来している可能性がある。

### A. 研究目的

AL アミロイドーシスは、異常形質細胞(amyloidogenic plasma cell)が単クローン性に増殖することに始まるが、表現型は患者に共通する単一のものではなく、臨床症状もさまざまである。これら病態の多様性は、異常形質細胞の表現型の違いに由来しているものだと考えている。異常形質細胞は、多くの場合 CD19<sup>-</sup>,CD56<sup>+/+</sup>,CD20<sup>-</sup>の単クローン性の表現型を示し single クローンとして存在するが、一部の患者で CD20 を発現している場合や、double クローンとして存在している場合がある。single クローンと double クローン、CD56 の発現または CD20 の発現の有無により、検査値や沈着臓器、予後に相違は生じるのかについて検討を行った。また、初診時の骨髄形質細胞が 10%以上と未満の患者においても相違は生じるのか検討を行った。

### B. 研究方法

2006 年から 2013 年 10 月までに当院で加療した AL アミロイドーシスの患者のうち、骨髄液についてフローサイトメトリーの結果でクロナリティーが証明できた 104 例を解析の対象とした（図 1）。表面マーカーの発現は CD19<sup>-</sup>,CD56<sup>+/+</sup>,CD20<sup>+/+</sup>の各群で、臨床的に比較検討した。比較項目は初診

時における  $\beta$ 2 マイクログロブリン( $\beta$ 2-MG)、総タンパク量(TP)、アルブミン(Alb)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、ヘモグロビン(Hb)、血小板数(Plt)、骨髄形質細胞割合(%）、Free Light Chain の  $\kappa$  (FLC  $\kappa$ )、 $\lambda$  (FLC  $\lambda$ )、 $\kappa/\lambda$  比とした。沈着臓器は主に臨床症状を出している沈着臓器一つに絞り、心臓、腎臓、消化管、その他と分類した。予後については Kaplan-Meier 法で Overall Survival(OS)を検討した。

CD38 標識抗体を用いたゲーティングで形質細胞を同定し、CD19, CD20, CD56 の発現を解析し、それらの発現の有無による各種臨床データの比較を行った。また全生存期間は Kaplan-Meier 法により解析した。

（倫理面への配慮）

本研究で得られるデータは、日常診療上得られるものであり、倫理面の問題はない。

### C. 研究結果

104 例のうち、CD20 陽性 26 例(25%)、CD20 陰性 78 例(75%)において、Alb の中央値はそれぞれ 3.85g/dL、3.45g/dL で CD20 陰性が有意に低かった ( $p=0.011$ )。骨髄形質細胞割合  $\geq 10\%$  が 15 例(14%)、 $< 10\%$  が 89 例(86%)において、 $\beta$ 2-MG の中央値はそれぞれ 2.6mg/L、2.3mg/L で  $\geq 10\%$  が有意に高く

( $p=0.04$ )、Hb は 10.9g/dL、13.1g/dL で有意に低かった( $p<0.001$ )。single クローン 85 例(82%)、double クローン 19 例(18%)、また、CD56 陽性 50 例(48%)、CD56 陰性 35 例(34%)であったが、これら single/double クローン、CD56 発現の有無においては臨床検査項目に有意な差はみられなかった。沈着臓器は各分類において、心臓(30-50%)、腎臓(30-40%)、消化管(10-26%)の順であり、臓器沈着の特徴的な偏りは見られなかった。OS については、どの分類においても有意差は見られなかった。

#### D. 考察

AL amyloidosis で CD20 陽性となるのは病理標本では 42% との報告があるが、今回の研究ではフローサイトメトリのためか約 25% とやや低かった

・CD20 陰性例で今回は有意にアルブミンが低かったが、同様の報告は見当たらない。CD56 の発現率は約 50% とされており、今回の研究の 48% とほぼ同等であった。CD56 陽性と陰性ともに認める double clone の症例の検討はほとんどされていない

AL amyloidosis 症例における異常形質細胞の表面マーカーからは予後や沈着臓器に有意な臨床的意義を認めなかったが、CD20 陽性例や double clone 症例では心臓や腎臓に比べて、消化管沈着に多い傾向 (約 2 倍) (図 2) であった。

#### E. 結論

CD20 クローン性形質細胞群では A1b が低く、また、骨髄形質細胞割合が 10% 以上の症例では  $\beta$  2-MG が高く Hb が低い。これらは病態が悪い傾向が示唆された。AL アミロイドーシスの原因でもあり、臨床の多様性を生み出していると考えられる amyloidogenic plasma cell を理解することは、根本的な治療のために今後も必要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) S Yoshizawa, JH Ohyashiki, M Ohyashiki, T Umezu, K Suzuki, A Inagaki, S Iida and K Ohyashiki: Downregulated plasma miR-92a levels have clinical impact on multiple myeloma and related disorders.

Blood Cancer Journal (2012) 2, e53, published online 20 Jan. 2012

2) 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

3) K Suzuki: Current therapeutic strategy for Multiple myeloma. Jpn J Clin Oncol 43:116-124, 2013

4) 鈴木 憲史: アミロイドーシス。今日の処方改訂第 5 版 P519-522 南江堂 2013

5) 鈴木 憲史: AL アミロイドーシスの気づき・啓蒙。 Medical Practice 30 ; 12 : 2165, 2013

6) 鈴木 憲史、日下 さやか: 週刊 医学のあゆみ 平成 23 年 7 月 23 日 P343~344

AL アミロイドーシスの診断・治療の進歩

7) Ogawa Y, Suzuki K, Hotta T et al: Phase 1/2 study of bortezomib -melphalan-Prednisolone for previously untreated Japanese patients with multiple myeloma. Cancer Science, doi:10.1111/cas.12172,2013

8) Nakagawa Y, Suzuki K, Masaoka T et al: Prospective randomized study of cefepime, panipenem, or meropenem monotherapy for patients with hematological disorders and febrile neutropenia. J Infect Chemother 19:103-111, 2013.

9) 小倉美津妃、関根理恵子、西山小百合、阿部有、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

K Suzuki: Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma and AL Amyloidosis with Focus on Improvement of Renal Lesion 6<sup>th</sup> Annual World Cancer Congress-2013 Xian ,China 23/May/2013

#### 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