

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
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 アミロイドーシスの全国疫学調査

研究分担者 島崎千尋 独立行政法人地域医療機能推進機構京都鞍馬口医療センター  
血液内科

共同研究者 畑 裕之<sup>1</sup>、飯田真介<sup>2</sup>、植田光晴<sup>3</sup>、関島良樹<sup>4</sup>、矢崎正英<sup>4</sup>、池田修一<sup>4</sup>  
福島若葉<sup>5</sup>、安東由喜雄<sup>3</sup>

<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部生態情報解析学、<sup>2</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学、<sup>3</sup>熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学、<sup>4</sup>信州大学医学部脳神経内科、リウマチ、膠原病内科、<sup>5</sup>大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

**研究要旨** アミロイドーシスの全国疫学調査を実施した。このうち、AL アミロイドーシスは一次調査で 1494 例が報告され、さらに二次調査で 741 例が集計された。男性にやや多く、年齢中央値は 65 歳、病変臓器は腎、心、消化管、自律神経の順に多く、臨床像は海外からの報告と同様であった。治療面では、自家末梢血幹細胞移植が積極的に実施され、bortezomib が 276 例と多くの症例で使用されていた。

### A. 研究目的

アミロイドーシスは前駆蛋白質の種類等により各病型に分類され、病態や予後、治療法などが異なっている。また、臨床スケールや重症度分類の作成のためにも本疾患に関する詳細な臨床情報や検査結果などを解析する必要がある。そこで、本邦の AL アミロイドーシスに関する全国疫学調査を実施した。

### B. 研究方法

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従い、全国の病院から病床数に応じて無作為に抽出された 4652 診療科（神経内科・消化器内科・循環器内科・脳神経外科・泌尿器科・リウマチ科・血液内科・腎臓内科）へ一次調査依頼票が送付された。抽出率は 99 床以下の一般病院 2.5%、100-199 床 5%、200-299 床 10%、300-399 床 20%、400-499 床 40%、500 床以上、大学病院、患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院）100%である。対象は 2012 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日に診療した症例とした。回答の得られた施設に二次調査依頼票を送付した。

（倫理面への配慮）

「疫学研究に関する倫理指針」にしたがって、情報の提供先である熊本大学での倫理委員会の承認を受けて実施された。二次調査は匿名化のために、カルテ番号は個人票に記入せず、「二次調査個人票の調査対象番号とカルテ番号対応表」を用いて実施した。データの解析を行った京都鞍馬口医療センターにおいても倫理委員会の承認をうけた。

### C. 研究結果

2321 診療科より回答が得られた（回答率 49.9%）、1494 例の症例が報告され、二次調査で 741 例が集積された。男性 436 例、女性 305 例、年齢の中央値は 65 歳（31-93 歳）であった。初発症状として頻度が高いものは、蛋白尿、腎機能障害、うっ血性心不全、起立性低血圧、下痢、不整脈などであり、臓器別では腎、心、消化管、自律神経、肝、末梢神経の順であった。これらの臨床像は従来の海外からの報告と同様であった。診断部位は消化管、骨髄、腎臓が多く、腹壁脂肪生検は 128 例にとどまった。治療面では、自家末梢血幹細胞移植が 126 例に

実施され、bortezomibが276例に使用されていた。

#### D. 考察

3年間に診療した症例としては比較的多くの症例が集積された。64%の症例が65歳以上であり、Mayo Clinicの症例(44%)と比較し高齢者が多かったが、これはMayo Clinicでは選択された症例が紹介されてきたことによると思われる。臨床症状は従来の海外からの報告と同様であった。腹壁脂肪生検はまだ本邦では広く普及していないこと、質量分析による診断例もまだ少ない現状であることが判明した。治療面では126例に自家末梢血幹細胞移植が実施されており、移植適応例には本邦でも積極的に実施されていることが窺えた。また、治療薬としてbortezomibが276例と多数の症例に使用されていた。ALアミロイドーシスに保険適応を有する薬剤はないが、近年複数の新規薬剤の有用性が報告されており今後診療面での改善が望まれる。

#### E. 結論

ALアミロイドーシスの全国疫学調査結果を報告した。Bortezomibが多くの症例で使用されていることが明らかになり、保険適応となることが期待された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shimazaki C, Fuchida S, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y: Phase I study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. *Int J Hematol* 103:79-85, 2016.
- 2) Kitazawa F, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Fuchida S, Okano A, Hatsuse M, Murakami S, Nakayama Y, Takara K, Shimazaki C: The interaction between oral melphalan and gastric antisecretory

drugs: Impact on clinical efficacy and toxicity.

*Mol Clin Oncol* 4:293-297, 2016.

- 3) 島崎千尋: ALアミロイドーシス. 症候性骨髄腫の診断基準の改訂 多発性骨髄腫 Updating 8 症候性骨髄腫の新診断基準. 清水一之、安倍正博、島崎千尋、鈴木憲史、張高明 編. 医薬ジャーナル社、大阪: pp127-133, 2016.
- 4) 島崎千尋: 初期治療 多発性骨髄腫の診療指針 第4版 日本骨髄腫学会 編. 文光堂、東京: pp49-54, 2016.
- 5) 島崎千尋: プロテアソーム阻害薬: カルフィルゾミブ 副作用とその対策. 多発性骨髄腫治療の最新動向 多発性骨髄腫診療 PROGRESS. 赤司浩一 監修. メディカルレビュー社、大阪: pp73-79, 2016.
- 6) 初瀬真弓、島崎千尋: 多発性骨髄腫およびアミロイドーシスに対する移植. 臨床編 c 疾患各論. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 神田善伸 編. 医薬ジャーナル社 大阪: pp652-663, 2016.
- 7) 淵田真一、島崎千尋: 見逃されている疾患: AHアミロイドーシス. アミロイドーシスの最新情報 医学のあゆみ 池田修一 企画. 医歯薬出版、東京: pp667-670, 2016.
- 8) 淵田真一、島崎千尋: 原発性アミロイドーシス(ALアミロイドーシス). 特殊病型と類縁疾患の診断と治療. 多発性骨髄腫学 - 最新の診療と基礎研究 -. *日本臨牀* 74:540-545, 2016.

##### 2. 学会発表

###### 島崎千尋

- 1) 島崎千尋: ALアミロイドーシスの最新治療. アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩. 第59回日本腎臓学会, 横浜, Jun 9, 2016.
- 2) 島崎千尋: ALアミロイドーシスの診断と治

療. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

- 3) 北澤文章、淵田真一、伊勢文孝、角陽子、上田久美、国府孝敏、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、中山優子、高良恒史、島崎千尋: AL アミロイドーシス患者のワルファリン抗凝固活性に及ぼすレナリドミド/低用量デキサメタゾン療法の影響. 第14回日本骨髄腫学会学術集会, 徳島, May 29, 2016 .
- 4) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、島崎千尋: 当院における心アミロイドーシス41例の後方視的検討. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016 .
- 5) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、島崎千尋: 当院における免疫グロブリン性アミロイドーシス7例に対する自家移植の成績. 第38回日本造血細胞移植学会総会, 名古屋 Mar 3-5, 2016.

#### 池田修一

- 1) Naoki Ezawa, Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Shu-ichi Ikeda: Diagnosis of Hereditary ATTR Amyloidosis using <sup>11</sup>C-PIB-PET. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016
- 2) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Toshihiko Ikegami, Shinichi Miyagawa, Shu-ichi Ikeda: Clinicopathological characterizations of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation: a single-center experience. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 3) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Fuyuki Kametani, Naomi Hachiya, Keiichi Higuchi, Shu-ichi Ikeda: The first pathological and biochemical identification of seed-lesions of transmitted transthyretin

amyloidosis after domino liver transplantation.

The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.

- 4) Yuya Kobayashi, Yoshiki Sekijima, Yuka Ogawa, Yasuhumi Kondo, Daigo Miyazaki, Shu-ichi Ikeda: Extremely Early Onset Hereditary ATTR Amyloidosis with p.G67R (G47R) Mutation. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 5) Yoshiki Sekijima, Michitaka Nakagawa, Kana Tojo, Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Jun Koyama, Shu-ichi Ikeda: Carpal Tunnel Syndrome: The Most Common Initial Symptom of Systemic Wild-type ATTR (ATTRwt) Amyloidosis. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 6) N Katoh, Y Sekijima, M Matsuda, S-I Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for Japanese patients with systemic light chain(AL) amyloidosis: A retrospective single-center study. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 7) Masahide Yazaki, K ueno, N Katoh, T Yoshinaga, Y Sekijima, S Ichimata, M Kobayashi, H Kanno, S Ikeda: The first detailed postmortem pathological study of AH amyloidosis: The patient survived 17 years after the onset without any specific chemotherapies. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 8) Masahide Yazaki, T Yoshinaga, Y Sekijima, F Kametani, S Nishio, Y Kanizawa, S Ikeda: The first Ostertag type amyloidosis in Japan: A sporadic case of fibrinogen(A Fib) amyloidosis associated with a novel frame-shift variant. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 9) Akihiro Ueno, Nagaaki Katoh, Tsuneaki Yoshinaga, Osamu Aramaki, Masatoshi Makuuchi, Yoshiki sekijima, Shu-ichi Ikeda: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis

- patients with dominant hepatic involvement. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 10) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-Ichi Ikeda: Transthyretin-type Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis: Correlates between Clinical Findings and Amyloid-PET Imaging. 第 13 回国際人類遺伝学会, 京都, Apr 7, 2016.
  - 11) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: de novo amyloidosis (医原性 FAP) における生化学的解析とその臨床像. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
  - 12) 大橋信彦, 小平農, 関島良樹, 森田洋, 池田修一: Val30Met TTR 型 FAP 患者に対する TTR 四量体安定化薬の長期的効果. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
  - 13) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 11C-PIB-PET を用いた遺伝性 ATTR アミロイドーシス診断の試み. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
  - 14) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-ichi Ikeda: Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis, 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
  - 15) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 亀谷富由樹: Laser microdissection を用いたアミロイドーシス沈着病態解析への応用. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
  - 16) 小平農, 森田洋, 大橋信彦, 池田修一: FAP における順行性感覚神経伝導検査 (near nerve 法) の有用性. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
  - 17) 加藤修明, 関島良樹, 松田正之, 池田修一: AL アミロイドーシスに対する Bortezomib-dexamethasone 療法と high-dose melphalan 療法の成績比較 (A retrospective singlecenter study). 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, May 19, 2016.
  - 18) 小林優也, 小川有香, 近藤恭史, 宮崎大吾, 関島良樹, 池田修一: 13 歳で発症した遺伝性 ATTR アミロイドーシスの一例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
  - 19) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける 11C-PIB-PET の有効性. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
  - 20) 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 江澤直樹, 吉長恒明, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシス長期生存例における脳アミロイドアンギオパチーの出現とその 11C-PIB-PET 所見の解析. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
  - 21) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: ドミノ移植後アミロイドーシスの臨床病理学的検討 - 施設検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
  - 22) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 宮原照良, 亀谷富由樹: 肝移植後 FAP 患の眼内アミロイド蛋白の laser microdissection (LMD) を用いた詳細な生化学的検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
  - 23) 佐藤俊一, 関一三三, 池田修一: シャルコー関節により右大腿骨の骨頭粉碎骨折をきたした ATTR V30M 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 43 歳男性例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
  - 24) 亀谷富由樹, 吉長恒明, 鈴木彩子, 関島良樹, 矢崎正英, 池田修一: TTR アミロイド線維沈着部位のプロテオミクス解析. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
  - 25) Nagaaki Katoh, Yoshiki Sekijima, Masayuki Matsuda, Shu-ichi Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for systemic light chain (AL) amyloidosis. 第 78 回日本血液学会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

- 26) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: ドミノ肝移植後レシピエントにおける医原性アミロイドーシスの臨床生化学的検討. 第 34 回日本神経治療学会総会, 米子, Nov 5, 2016.

#### 畑 裕之

- 1) 杉本俊哉、田崎雅義、藤井絵理、山下太郎、大林光念、遠藤慎也、西村直、奥野豊、藤原志保、和田奈緒子、満屋裕明、安東由喜雄、畑 裕之: AL アミロイドーシスの質量分析による沈着軽鎖ペプチド解析. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 2) 西村 直、遠藤慎也、藤井絵理、上野二菜、畑 裕之、満屋裕明、奥野 豊: AL アミロイドーシス患者における免疫グロブリン軽鎖遺伝子可変領域選択性. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 3) 藤井絵理、西村 直、遠藤慎也、和田奈緒子、藤原志保、菊川佳敬、満屋裕明、奥野 豊、畑 裕之: Bufalin は低酸素圧下で DNA 損傷を介し多発性骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導する. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 4) 杉本俊哉、田崎雅義、山下太郎、大林光念、藤井絵理、安東由喜雄、畑 裕之: Integrated analysis of Ig-light chains in AL-amyloid lesions by mass spectrometry. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.
- 5) 西村 直、遠藤慎也、藤井絵理、上野二菜、畑 裕之、奥野 豊: Preference usage of certain V regions in AL amyloidosis patients. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.
- 6) 藤原志保、遠藤慎也、田崎雅義、山下太郎、杉本俊哉、藤井絵理、大林光念、安東由喜雄、中田浩智、上野志貴子、福嶋博文、奥野 豊、

畑 裕之: A case of amyloidosis by IGLL5 deposition. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.

#### 飯田真介

- 1) Narita T, Iida S, et al.: Identification of circulating serum microRNAs as novel biomarkers predicting disease progression and sensitivity to bortezomib treatment in multiple myeloma. #Poster 4408, 58<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, USA, Dec 5, 2016.
- 2) Yoshida, T, Iida S, et al.: Anti-myeloma activity of a syringolin analog: a dual 20S proteasome inhibitor of beta 2 and 5 subunits. #Poster 4473, 58<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, USA, Dec 5, 2016.
- 3) Iida S: ISY-29 New era with various therapeutic drugs: How to optimize the treatment for multiple myeloma. The 14<sup>th</sup>. Annual Meeting of the Japanese Society of Medical Oncology Kobe, Jul 30, 2016.
- 4) 飯田真介: 染色体・ゲノム検査の骨髄腫患者への臨床展開 特別講演, 第 34 回日本染色体遺伝子検査学会総会, 静岡, Nov 19, 2016.

#### 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