

原発性アミロイドーシスに対する自己末梢血幹細胞移植併用 melphalan 大量療法

河合 泰一¹⁾³⁾ 酒巻 一平²⁾ 根来 英樹³⁾ 大槻 希美³⁾ 森永 浩次³⁾
木下 圭一³⁾ 細野奈穂子³⁾ 岸 慎治³⁾ 山内 高弘³⁾ 浦崎 芳正³⁾
吉田 明³⁾ 岩崎 博道³⁾ 津谷 寛²⁾ 上田 孝典³⁾

原発性アミロイドーシス7例に対して自己末梢血幹細胞移植併用 melphalan 大量療法を実施した。顆粒球コロニー刺激因子の単独投与で必要な末梢血幹細胞の確保が可能で、7例中2例(29%)に血液学的寛解が得られた。心アミロイドーシスの存在した2例は移植後それぞれ42日目と159日目に治療関連死亡し、安全性確保の観点から本治療の対象外とする必要性が推測された。非寛解の4例にサルベージ治療が行われ3例に血液学的効果が得られた。Melphalan 大量療法またはサルベージ治療で血液学的効果の得られた5例中4例(80%)に臨床症状の改善または安定化が得られた。心アミロイドーシスを除外すれば melphalan 大量療法は安全に実施可能と推測されたが有効性には限界がある。心アミロイドーシス例や melphalan 大量療法の無効例には新規治療法を組み込んだ更なる臨床研究が必要である。

キーワード：原発性アミロイドーシス, Melphalan 大量療法, 自己末梢血幹細胞移植

はじめに

全身性アミロイドーシスは細胞間にアミロイド線維が沈着し進行性に多臓器障害を来す予後絶対不良の疾患群である。原発性アミロイドーシスは前駆蛋白が単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)軽鎖に由来する plasma-cell dyscrasia である¹⁾。

原発性アミロイドーシスによる臓器障害の増悪は plasma-cell dyscrasia を治療することで阻止可能と考えられてきたが、melphalan と prednisone の併用療法などに代表される経口化学療法の有用性は限られていた²⁾。近年 plasma-cell dyscrasia に対するキードラッグである melphalan の治療強度を十分高めることを目的に自己末梢血幹細胞移植併用 melphalan 大量療法 (melphalan 大量療法) が導入され、13%~43%の患者に血液学的寛解を得られることが示されてきた^{3)~5)}。血液学的寛解が得られた場合には臨床症状の進行が停止するだけでなく、その改善が見られることも希ではない⁶⁾。

Melphalan 大量療法は治療関連死亡が高率であり、最近になり dexamethasone と melphalan の併用療法に比較して有効性に差がないと報告されたものの⁷⁾、欧米では現時点における標準治療と考えられている。

Melphalan 大量療法の本邦における知見は十分に集積

されていない⁸⁾。我々は2001年より原発性アミロイドーシスに対して melphalan 大量療法を実施し、その安全性と有効性について検討したので若干の考案を加えて報告する。

対象と方法

2001年4月以降、M蛋白が陽性で組織学的にアミロイドーシスと確定診断された症例を対象とした。Southwest Oncology Group の基準により多発性骨髄腫と診断された症例は除外した。適格基準は心エコーによる駆出率 (Ejection fraction, EF) が50%以上、収縮期血圧が85mmHg以上、機能状態尺度 (Performance status, PS) が0~3であること⁹⁾、かつ治療方針について文書による同意が得られた患者とした。年齢は18歳から75歳を対象としたが、70歳以上の患者については主治医の判断により除外することも可能とした。

最初の5例については末梢血幹細胞採取前に VAD 療法 (vincristine 0.4mg/日, doxorubicin 9mg/m²/日, dexamethasone 40mg/日, 4日間連続投与) を2コース実施したが、6例目以降はプロトコールを変更し VAD 療法を省略した (後述)。

末梢血幹細胞は顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-

1) 福井大学医学部附属病院輸血部

2) 国立病院機構あわら病院内科

3) 福井大学医学部附属病院血液腫瘍内科

〔受付日：2007年11月15日，受理日：2008年3月11日〕

Table 1 Baseline patient characteristics at enrolment for high-dose melphalan therapy with autologous stem cell transplantation

Patient	Age/Sex	Time to transplantation*1 (months)	Site of biopsy	Light chain isotype	PS	Organ symptom		Ccr (ml/min)	EF (%)	Prior therapy
						Predominant	Others			
1	48/M	55	duodenum, kidney	lambda	0	NS		84	68	VAD
2	54/F	12	duodenum, heart	kappa	1	CHF		62	51	VAD
3	65/M	12	kidney	kappa	0	NS	RI	57	65	VAD
4	63/F	18	kidney	lambda	0	NS		104	74	VAD
5	71/M	12	kidney	lambda	0	NS	RI	26	59	VAD
6	74/F	16	kidney, rectum	lambda	0	NS		131	74	—
7*2	73/F	12	kidney	lambda	0	NS	RI	21	62	—

*1: Months from diagnosis to transplantation.

*2: Cardiac amyloidosis proven by echocardiogram without symptoms

PS: performance status, NS: nephrotic syndrome, CHF: congestive heart failure, RI: renal insufficiency, Ccr: creatinine clearance, EF: ejection fraction, VAD: vincristine-doxorubicin-dexamethasone.

colony stimulating factor, G-CSF) 300 μ g/m²を5日間連続皮下注射し4日目と5日目、必要時には6日目にもCOBE SpectraTMを用いメーカー推奨のプロトコールにて採取した。CD34陽性細胞数は既報の通り定量し1 \times 10⁶個/kg以上の確保を目標とした⁹⁾。Melphalanを180mg/m²投与した2日後に末梢血幹細胞移植を行い好中球数が500/ μ l以上に回復するまで無菌室管理を実施した。血清クレアチニン値2.0mg/dl以上および70歳以上の患者についてはmelphalanを140mg/m²に減量したが、その他に主治医の判断による140mg/m²までの減量も可能とした。好中球生着は好中球数が500/ μ l以上となった初日、血小板生着は輸血せずに血小板数が20,000/ μ lに上昇した初日とした。Melphalan大量療法後100日目までに発生した有害事象はNational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0(日本語訳JCOG版)に従って記載した。

血液学的効果はmelphalan大量療法後3カ月目に判定した。免疫固定法によりM蛋白の消失が確認された場合を完全寛解(complete response, CR)、半定量が可能な場合に50%以上M蛋白ピークが減少したものを部分寛解(partial response, PR)、PRが得られなかった場合を無効(no response, NR)とした⁶⁾。経過中、免疫電気泳動法でM蛋白を検出した時点を再発とした。臨床症状は最終診察日の臓器障害を評価し記載した。

結 果

1. 対象症例の背景

対象7例の背景をTable 1に示す。年齢は48歳~74歳(中央値65歳)、男性3例と女性4例であった。確定診断からmelphalan大量療法までに要した期間の中央値は12カ月であった。受診の契機となった主たる臓器障害は6例が腎臓病変、1例が心臓病変であった。心アミロイドーシスは2例に見られた。症例2では失神

と浮腫といった臨床症状が存在し心筋生検にてアミロイドーシスが証明されていた。症例7では心臓に関連した臨床症状は見られなかったが、胸部レントゲン上の心胸郭比が63%で心エコーにより中隔壁厚と後壁厚がそれぞれ11.5mmと13mmであることから心アミロイドーシスの合併が確認された。

2. VAD療法

最初の5例はSezerらの報告に従い*in vivo*パーズング効果を期待して、まずVAD療法を2コース実施し末梢血幹細胞を採取した¹⁰⁾。VAD療法中に症例4では中心静脈カテーテル周囲の静脈血栓症を合併し、症例5では血清クレアチニン値が倍増した。これらの5例ではVAD療法に引き続き実施したmelphalan大量療法のCR率が20%と従来報告とほぼ同様であり、VAD療法の先行によりmelphalan大量療法の治療成績を改善させることは困難と推測された。以上の中間解析から6例目以降はVAD療法を省略した。

3. 造血幹細胞移植 (Table 2)

G-CSF単独動員で全例において1 \times 10⁶個/kg以上のCD34陽性細胞が採取され、G-CSF投与と体外循環に伴う重篤な有害事象は見られなかった。Melphalanの投与量について、症例1は当施設において最初の症例であり予期せぬ有害事象を懸念した主治医の判断で140mg/m²に減量され、症例5と症例7は血清クレアチニン値の上昇のため規定に従い140mg/m²に減量された。好中球および血小板の生着日の中央値はそれぞれ12日と14日であった。移植したCD34陽性細胞数と各症例において生着に要した日数には一定の傾向を認めず全例に速やかな生着を確認できた。治療中に全例において血小板輸血が必要であり血清クレアチニン値の上昇していた症例5と症例7では赤血球輸血も必要とした。

4. Melphalan大量療法の血液学的効果と有害事象
Melphalan大量療法後7例中2例(29%)において尿

Table 2 High-dose melphalan therapy and hematological response.

Patient	Melphalan (mg/m ²)	CD34 (×10 ⁶ cells/kg)	Engraftment (days)		Transfusion (units)		Response	Post transplantation
			Neutrophil	Platelet	RBC	Platelet		
1	140	8.1	11	13	0	30	NR	salvage therapy
2	180	1.1	10	17	0	100	NE	died on day 42
3	180	2.3	12	20	0	50	CR	no treatment
4	180	1.6	12	14	0	40	NR	salvage therapy
5	140	1.8	11	15	6	60	NR	salvage therapy
6	180	2.0	12	36	0	10	NR	salvage therapy
7	140	1.8	13	14	6	180	CR	died on day 159

RBC: red blood cells, NR: no response, NE: not evaluable, CR: complete response

Table 3 Toxicities of high-dose melphalan therapy.

Toxicity	Grade > 2	Grade ≤ 2
Anorexia	3	4
Diarrhea	3	3
Hepatic *1	2	3
CHF	2	0
Mood alteration	2	0
Renal *2	1	3
FN	1	0
Stomatitis	0	6

*1: Elevation in liver enzyme or bilirubin.

*2: Elevation in serum creatinine concentration.

CHF: congestive heart failure, FN: febrile neutropenia

中 Bence-Jones 蛋白の消失を認め、CR と判定された (Table 2).

治療関連死亡は2例(29%)に発生し、うち1例(14%)は移植後100日以内の早期死亡であった。死亡したのは心アミロイドーシスの2例であり (Table 2)、心病変が存在しない症例の死亡は見られなかった。症例2では melphalan 大量療法後に初診時から存在していた心不全が増悪し、移植後42日目に死亡した。症例7では melphalan 大量療法後に心不全を発症し全身状態の悪化をきたして、移植後159日目に死亡した。心不全症状を除く他の有害事象はすべて対症療法により軽快した (Table 3)。

5. サルベージ治療による血液学的効果

Melphalan 大量療法によってCRを得られなかった5例中、早期死亡した症例2を除いた4例に対してサルベージ治療が実施された (Table 2, 4)。症例1は実子をドナーとする同種ミニ移植にてCRが得られた¹¹⁾。症例4は再度 melphalan 大量療法を実施したがCRを得られなかったため thalidomide が投与されCRと判定された。症例5および症例6は thalidomide が投与され、それぞれPRとNRと判定された。

6. 最終観察日までの血液学的効果と臨床症状 (Table 4)

2007年11月1日時点における観察期間は42日~2,044日 (中央値347日)であった。Melphalan 大量療法とサ

ルベージ治療の追加によって得られた血液学的効果 (overall hematological response) はCR 4例, PR 1例, NR 1例, 早期死亡による評価不能1例であった。Melphalan 大量療法によりCRの得られた症例3は1,305日間、再発を認めていない。サルベージ治療でCRが得られた症例1と症例4ではそれぞれ2,044日と1,119日間、再発を認めていない。Overall hematological response がCR またはPR と判定された5例中4例(80%)において臨床症状の改善または安定化が見られた。症例4では持続的なCRが得られたにもかかわらず一日尿蛋白量は不変であった。CRを得られたすべての症例に臨床症状の改善が見られるとは限らないと報告されており、本例は糖尿病性腎症を合併した可能性も推測された。

考 案

我々の経験ではG-CSF単独動員による末梢血幹細胞の採取により melphalan 大量療法を完遂でき、そのCR率は29%、治療関連早期死亡率は14%であった。この成績はCR率が最大40%程度および治療関連死亡率が20%程度と報告されている欧米における成績と、症例数が少ないため直接の比較は困難であるがほぼ同等と考えられる¹²⁾。

Melphalan 大量療法による有害事象について問題となったのは欧米の報告同様に心アミロイドーシスを有する症例であり¹³⁾、腎アミロイドーシス例については今回の限られた症例数の範囲内では安全に実施できた⁵⁾。我々は心アミロイドーシス例における除外基準として Boston グループのEFと収縮期血圧を採用していたが⁶⁾、この基準を満たしていた2例ともに治療関連死亡した。心アミロイドーシスの主要病態が心収縮力低下よりも拡張障害にあることからEF値は患者選択基準に適切でないことが推測された。今後どのような程度の心臓病変を有する症例を melphalan 大量療法から除外していくか新たな基準が必要であると考えられるが、現時点では施設間のコンセンサスは得られていない。N-terminal pro-brain natriuretic peptide 値により心エコー上の異常

Table 4 Overall hematological response to high-dose melphalan with or without salvage therapy, disease status and survival

Patient	Salvage therapy	Overall hematological response	Survival *1		Symptom on final visit
			Status	Days	
1	RIST	CR	alive	2,044	remission of NS
2	—	NE	dead	42	exacerbation of CHF
3	—	CR	alive	1,305	stable Cr level (~ 1.3 mg/dl)
4	tandem melphalan + thalidomide	CR	alive	1,119	no improvement of proteinuria
5	thalidomide	PR	alive	347	stable Cr level (~ 2.5 mg/dl)
6	thalidomide	NR	alive	336	proteinuria decreased by 46%
7	—	CR	dead	159	proteinuria decreased by 80%

*1: Time from day 0 to final observation.

RIST: reduced intensity allogeneic stem cell transplantation, CR: complete hematological response, NE: not evaluable, PR: partial response, NR: no response, NS: nephrotic syndrome, CHF: congestive heart failure, Cr: creatinine.

所見がない患者でも心アミロイドーシスによる臓器障害の程度を推測できる可能性が示唆されており有用なバイオマーカーと期待されるが¹⁴⁾, melphalan 大量療法から除外すべき患者のカットオフ値が検討されておらず今後の課題である。今回の経験からは心アミロイドーシスの臨床症状が存在する症例と臨床症状は存在しないが最近提唱された定義¹⁵⁾により心アミロイドーシスと診断される症例を除外することが妥当と思われる。我々はこの様な症例に対し、多発性骨髄腫において melphalan 大量療法に匹敵する奏効率が証明され心毒性が低いと期待される melphalan, prednisone, thalidomide の3剤併用療法¹⁶⁾を2007年より選択している。

Melphalan 大量療法による CR 率は満足すべきものではないが、サルベージ療法の追加により治療成績を向上しうることが示唆された。現時点のサルベージ治療としてタンデム移植¹⁷⁾, thalidomide (誘導体) と化学療法剤の併用¹⁸⁾¹⁹⁾, 同種(ミニ)移植¹¹⁾²⁰⁾などが考慮される。G-CSF 単独動員によりタンデム移植が可能な 2×10^6 個/kg 以上の CD34 陽性細胞が回収できたのは7例中3例のみであり (Table 2), 全例に実施可能ではないと予想される。Thalidomide はネフローゼ症候群併例に血栓症のリスクが増加すると懸念されるものの、3例中2例に反応がみられたことから有力な選択肢と考えられる (Table 4)。

最近、治療の血液学的効果判定について国際的な基準が提唱された¹⁵⁾。CR の判定には免疫固定法による M 蛋白の陰性化を確認することに加えて、より高感度なフリーライトチェーンの定量が求められている。この基準ではアミロイド罹患臓器の診断と治療の臨床効果判定についても定義されており、今後我々の臨床研究もこれに沿った形に改変していくことが必要と考えられる。

文 献

1) Falk RH, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amylo-

idoses. *N Engl J Med*, 337: 898—909, 1997.

- 2) Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med*, 336: 1202—1207, 1997.
- 3) Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, et al: Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis: a report on 21 patients. *Br J Haematol*, 101: 766—769, 1998.
- 4) Comenzo RL, Vosburgh E, Falk RH, et al: Dose-intensive melphalan with blood stem-cell support for the treatment of AL (amyloid light-chain) amyloidosis: survival and responses in 25 patients. *Blood*, 91: 3662—3670, 1998.
- 5) Gertz MA, Lacy MQ, Gastineau DA, et al: Blood stem cell transplantation as therapy for primary systemic amyloidosis (AL). *Bone Marrow Transplant*, 26: 963—969, 2000.
- 6) Dember LM, Sanchowala V, Seldin DC, et al: Effect of dose-intensive intravenous melphalan and autologous blood stem-cell transplantation on AL amyloidosis-associated renal disease. *Ann Intern Med*, 134: 746—753, 2001.
- 7) Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*, 357: 1083—1093, 2007.
- 8) Shimojima Y, Matsuda M, Ishii W, et al: High-dose melphalan followed by autologous stem cell support in primary systemic AL amyloidosis with multiple organ involvement. *Intern Med*, 44: 484—489, 2005.
- 9) Kishi S, Wano Y, Misaki H, et al: Peripheral blood stem cell collection and transplantation using the Haemonetics Multi Component System. *Transfus Sci*, 20: 21—27, 1999.
- 10) Sezer O, Schmid P, Shweigert M, et al: Rapid reversal of

- nephrotic syndrome due to primary systemic AL amyloidosis after VAD and subsequent high-dose chemotherapy with autologous stem cell support. *Bone Marrow Transplant*, 23: 967—969, 1999.
- 11) Kawai Y, Kinoshita K, Arai H, et al: Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for systemic primary amyloidosis refractory to high-dose melphalan. *Eur J Haematol*, 72: 448—450, 2004.
 - 12) Comenzo RL, Gertz MA: Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*, 99: 4276—4282, 2002.
 - 13) Saba N, Sutton D, Ross H, et al: High treatment-related mortality in cardiac amyloid patients undergoing autologous stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*, 24: 853—855, 1999.
 - 14) Palladini G, Campana C, Klersy C, et al: Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*, 107: 2440—2445, 2003.
 - 15) Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al: Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*, 79: 319—328, 2005.
 - 16) Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al: Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet*, 367: 825—831, 2006.
 - 17) Santhorawala V, Wright DG, Quillen K, et al: Tandem cycles of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation increases the response rate in AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*, 40: 607, 2007.
 - 18) Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al: The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood*, 105: 2949—2951, 2005.
 - 19) Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al: Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*, 109: 457—464, 2007.
 - 20) Schonland SO, Lokhorst H, Buzyn A, et al: Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light-chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 107: 2578—2584, 2006.

HIGH-DOSE MELPHALAN WITH AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION FOR THE TREATMENT OF AMYLOID LIGHT-CHAIN AMYLOIDOSIS

*Yasukazu Kawai*¹⁾³⁾, *Ippei Sakamaki*²⁾, *Eiju Negoro*³⁾, *Nozomi Ootsuki*³⁾, *Kouji Morinaga*³⁾, *Keiichi Kinoshita*³⁾, *Naoko Hosono*³⁾, *Shinji Kishi*³⁾, *Takahiro Yamauchi*³⁾, *Yoshimasa Urasaki*³⁾, *Akira Yoshida*³⁾, *Hiromichi Iwasaki*³⁾, *Hiroshi Tsutani*²⁾ and *Takanori Ueda*³⁾

¹⁾Transfusion Center, University of Fukui Hospital

²⁾Internal Medicine, National Hospital Organization Awara National Hospital

³⁾Department of Hematology and Oncology, University of Fukui Hospital

Abstract:

Seven patients with amyloid light-chain (AL) amyloidosis underwent high-dose melphalan therapy and autologous stem cell transplantation in our department. Mobilization with granulocyte colony-stimulating factor alone enabled a sufficient harvest of CD34-positive stem cells, and these agents were well-tolerated. Two of seven patients (29%) evaluated 3 month's post transplantation showed complete resolution of plasma-cell dyscrasia. Two patients with cardiac involvement died on days 42 and 159, respectively, suggesting that they might not have been suitable candidates for high-dose melphalan therapy. Three of four patients who underwent additional salvage therapies, including allogeneic stem cell transplantation, tandem high-dose melphalan therapy and thalidomide, showed a hematological response. In four of five patients (80%) who showed hematological response with high-dose melphalan or salvage therapies, organ dysfunction was resolved or stabilized. Our experience indicates that high-dose melphalan therapy appears to be feasible when patients with cardiac amyloidosis are excluded. However, new therapeutic modalities should be further investigated to improve therapeutic efficacy and safety for those who have cardiac involvement, or fail to respond to high-dose melphalan therapy.

Keywords:

primary amyloidosis, high-dose melphalan therapy, autologous stem cell transplantation