CQ 3

免疫グロブリン性(AL/AH)アミロイドーシス

[疫学・病態・診断]

CQ 3-1　AL/AH アミロイドーシスの病因・病態はどのように考えられているか？　128

CQ 3-2　AL/AH アミロイドーシスの患者数・有病率はどの程度か？　129

CQ 3-3　どのような症例で AL/AH アミロイドーシスを疑うべきか？　130

CQ 3-4　AL/AH アミロイドーシスをどのように診断するか？　131

CQ 3-5　限局性 AL アミロイドーシスと全身性 AL アミロイドーシスはどう異なるか？　132

CQ 3-6　AL アミロイドーシスで推奨される生検部位は？　133

CQ 3-7　AL アミロイドーシスの予後因子にはどのようなものがあるか？　134

CQ 3-8　AL アミロイドーシスにはどのような病期分類があるか？　135

CQ 3-9　AL アミロイドーシスにおける臓器障害の有無はどのように判定するか？　136

[治　療]

CQ 3-10　AL アミロイドーシスの治療目標は何か？　137

CQ 3-11　AL アミロイドーシスに対して抗 CD38 モノクローナル抗体は標準治療か？　138

CQ 3-12　AL アミロイドーシスに対して自家造血幹細胞移植は標準治療か？　139

CQ 3-13　自家造血幹細胞移植はどのような患者が適応になるか？　140

CQ 3-14　AL アミロイドーシスに対して抗 CD38 モノクローナル抗体と自家造血幹細胞移植以外に有効な治療はあるか？　141

CQ 3-15　血液学的効果はどのように判定するか？　143

CQ 3-16　臨床（臓器）効果はどのように判定するか？　144

CQ 3-17　AL 心アミロイドーシスに対してどのような治療が推奨されるか？　145

CQ 3-18　AH アミロイドーシスをどのように治療するか？　147

CQ 3-19　限局性 AL アミロイドーシスをどのように治療するか？　148

CQ 3-20　AL/AH アミロイドーシスの患者，家族にどのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か？　149

CQ3-1

【疫学・病態・診断】

AL/AH アミロイドーシスの病因・病態はどのように考えられているか？

ステートメント

◎AL/AH アミロイドーシスはどちらも B 細胞～形質細胞の増殖性疾患を背景として発症し，それぞれ免疫グロブリン軽鎖および重鎖を前駆蛋白とする．前駆蛋白の「適度な不安定性」がアミロイドーシス発症の病態に最も重要と考えられており，立体構造が解きほぐされる（unfolding される）ことができた軽鎖/重鎖のみが以降の立体構造の変化（misfolding）とそれに続く線維形成の過程へ進むことができる．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：C］

解説

本項では全身性アミロイドーシスを扱い，限局性 AL アミロイドーシスの病因・病態に関しては別項に譲る．

AL アミロイド線維の前駆蛋白となる免疫グロブリン軽鎖はモノクローナルな異常形質細胞により産生される．AL アミロイドーシスは多発性骨髄腫に続発して発症することもあるが，多くの場合は骨髄中の形質細胞の増加や異型性は骨髄腫に比較して軽度に留まり，多発性骨髄腫の診断基準を満たさない．そこで多発性骨髄腫と区別して，AL アミロイドーシスの背景病理は形質細胞異常症（plasma-cell dyscrasia）とよばれる[1]．Plasma-cell dyscrasia はアミロイドーシスを伴わない monoclonal gammopathy of undetermined significance（MGUS）の背景病理でもある．AL アミロイドーシスと MGUS を区別する形質細胞の表現型または遺伝的特徴は特定されていない[2]ことから，アミロイド形成性獲得の主因は産生する側（異常形質細胞）ではなくされた側（産生された免疫グロブリン軽鎖（M 蛋白）の特質）にあると考えられる．さまざまな要因が M 蛋白のアミロイド線維形成性に関与することが報告されているが，現在は免疫グロブリン軽鎖の「適度な不安定性」がアミロイド線維形成性獲得において最も重要と考えられている[3]．すなわち不安定性により軽鎖立体構造が解きほぐされる（unfolding される）ことができた軽鎖のみが以降の立体構造の変化（misfolding）とそれに続く線維形成の過程へ進むことができる．軽鎖の安定性を修飾する環境（pH 等）や共沈着物質（SAP 等），軽鎖と沈着対象組織との相互作用（沈着しやすい臓器を決定する因子）など，アミロイド線維形成と臓器への沈着に関わるこれ以降の過程の要因・病態に関しては他のアミロイド前駆蛋白と共通する．

AH アミロイドーシスは免疫グロブリン重鎖を前駆蛋白とし，AL と同様に B 細胞～形質細胞の増殖性疾患を背景とするが，これまでの報告は AHL と合わせて 50 例に満たないまれな疾患である[4]．病原性重鎖は多くの例で可変領域からなり，市販抗体に反応する定常領域構造を欠くため，免疫染色での診断が困難である[4]．ほぼ全例で腎障害を呈してその他の臓器障害に乏しいことが特徴的であるが末梢神経障害を前景とする例も報告されており[5]，今後診断される症例が増えるにつれて腎臓以外の障害臓器を伴うケースも増えることが予測される．

文献

1. Falk RH, Comenzo RL, et al. The systemic amyloidoses. N Engl J Med 1997；337：898-909.

2. Merlini G, Seldin DC, et al. Amyloidosis：pathogenesis and new therapeutic options. J Clin Oncol 2011；29：1924-1933.
3. Blancas-Mejia LM, Misra P, et al. Immunoglobulin light chain amyloid aggregation. Chem Commun（Camb）2018；54：10664-10674.
4. Nakagawa M, Yazaki M, et al. Development of diagnostic antibodies against immunoglobulin heavy chain variable region for heavy chain amyloidosis（AH amyloidosis）. Pathol Int 2021；71：245-254.
5. Ohashi N, Katoh N, et al. AH amyloid neuropathy：a novel clinical phenotype confirmed by histopathology and mass spectrometry. Amyloid 2022；29：141-142.

CQ3-2

【疫学・病態・診断】

AL/AH アミロイドーシスの患者数・有病率はどの程度か？

ステートメント

◎アミロイドーシスに関する調査研究班が実施した全国調査では，2012 年～2014 年に全国の 4,652 の医療機関で診療を受けた AL アミロイドーシス患者は 1,494 人であった．

［推奨の強さ：なし，エビデンスの強さ：B］

◎本邦のアミロイドーシス診断センターのデータから，AH アミロイドーシスの患者数は AL アミロイドーシス患者数の 1/40 程度と推測される．

［推奨の強さ：なし，エビデンスの強さ：C］

●解説

本邦において有病率（特定地域の「定点」における AL アミロイドーシスの全生存患者数）を網羅的に調査した臨床研究は見当たらなかった．アミロイドーシスに関する調査研究班が実施した全国調査[1]では，2012 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までの 3 年間に診療された AL アミロイドーシスの患者数が調査され，全国から無作為に抽出された 4,652 の総合病院へアンケート調査を行い，49.9％にあたる 2,321 施設から回答があり，1,494 人が同定された．ただし患者数の解釈にあたっては本調査は定点における調査ではないこと，全国の全施設を網羅した調査ではないことに注意が必要である．なお参考データとして，アミロイドーシスに関する調査研究班が行うアミロイドーシス病理診断コンサルテーション事業において，2023 年の 1 年間に診断された新規 AL アミロイドーシスの患者数は 581 名であった（アミロイドーシスに関する調査研究班 班会議資料）．治療法の進歩により新規に診断された患者の多くが長期生存可能となって累積している現在では，すくなくとも数千人以上の患者が存在していることが推測される．本邦における AH アミロイドーシスの正確な患者数/有病率は不明であるが，本邦のアミロイドーシス診断センターにおけるデータ[2]から，AH アミロイドーシスの患者数は AL アミロイドーシス患者数の 1/40 程度と推測される．

●文献

1. Shimazaki C, Hata H, et al. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. Intern Med 2018；57：181-187.
2. Abe R, Katoh N, et al. Distribution of amyloidosis subtypes based on tissue biopsy site- Consecutive analysis of 729 patients at a single amyloidosis center in Japan. Pathol Int 2021；71：70-79.

CQ3-3

【疫学・病態・診断】

どのような症例で AL/AH アミロイドーシスを疑うべきか？

ステートメント

◎AL アミロイドーシスは，全身倦怠感，体重減少，浮腫などの非特異的症状が多いため，早期から本疾患を疑うのは困難である．これらの所見に巨舌や手根管症候群などを併発する症例は AL アミロイドーシスを強く疑う．また M 蛋白陽性や遊離軽鎖比の異常の症例は，AL アミロイドーシスを疑う．AH アミロイドーシスは，腎障害や蛋白尿を主徴とするが，身体所見から他の腎疾患との鑑別は困難である．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：該当なし］

◉解説

AL アミロイドーシスは，アミロイド蛋白が沈着する臓器に起因するさまざまな症候が出現するが，全身倦怠感や体重減少など非特異的な所見が多く，早期から鑑別にあげるのが困難である．しかし AL アミロイドーシスはしばしば進行性の多臓器不全をもたらすため，複数の臓器に症候があり，他の疾患では説明困難な病態がある場合には，本症を積極的に疑うべきである[1]．全身性アミロイドーシスの臓器障害は，神経，心臓，腎臓，消化管，肝臓，靱帯・骨・関節，脳，甲状腺，舌，唾液腺，皮膚，眼などに生じる可能性がある．以下は，頻度の高い症候であり，本症を鑑別として疑うべきものである．①心症候：心室拡張不全（進行期は収縮不全），不整脈，②神経症候：小径線維主体の末梢神経障害（四肢末梢優位，温痛覚障害＞触覚障害），自律神経障害による起立性低血圧や排尿障害，③腎症候：ネフローゼ症候群や腎不全，④手根管症候群など．これらの臨床症状を有し，血清および尿中に M 蛋白あるいは遊離軽鎖比の異常を認める場合は，AL アミロイドーシスを疑う．

AH アミロイドーシスは，腎障害，蛋白尿などを契機に診断されるが，頻度がまれでまとまった調査報告はなく，早期からの鑑別は非常に困難である．

◉文献

1. Palladini G, Merlini G. How I treat amyloidosis. Blood 2022；12；139：2918–2930.

CQ3-4

【疫学・病態・診断】

AL/AH アミロイドーシスをどのように診断するか？

ステートメント

◎AL/AH アミロイドーシスの確定診断は，アミロイド蛋白の組織沈着の証明によってなされる．生検組織のコンゴーレッド染色でアミロイド蛋白を検出し，アミロイド前駆蛋白に対する抗体パネルを用いた免疫組織化学染色により病型を決定する．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A］

◉解説

アミロイド蛋白は，コンゴーレッド染色で橙赤色に染まり，偏光顕微鏡下では緑色の複屈折を示す．過マンガン酸カリウム処理抵抗試験は，診断には推奨されない．アミロイド前駆蛋白に対する抗体パネルを用いた免疫組織化学染色により病型を決定する[1,2]．病理診断が困難な場合は，コンゴーレッド染色陽性部位をレーザーマイクロダイセクションで採取し，蛋白質を可溶化した後にトリプシン処理を行い，高速液体クロマトグラフィ質量解析を行う[3]．近年の質量分析器の精度向上に伴い，きわめて微量なアミロイド蛋白の解析が可能となっている．アミロイドーシスの病型診断は，アミロイドーシスに関する調査研究班のホームページ（http://amyloidosis-research-committee.jp/consultation/）から申し込みが可能である．

◉文献

1. Leung N, Nasr SH, et al. How I treat amyloidosis：the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. Blood 2012；120：3206-3213.
2. Schönland SO, Hegenbart U, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis：a systematic investigation of 117 patients. Blood 2012；119：488-493.
3. Vrana JA, Gamez JD, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry—based proteome analysis in clinical biopsy specimens. Blood 2009；114：4957-4959.

CQ3-5

【疫学・病態・診断】

限局性 AL アミロイドーシスと全身性 AL アミロイドーシスはどう異なるか？

ステートメント

◎限局性ALアミロイドーシスとは原則として単一臓器にのみアミロイド沈着を認めるアミロイドーシスである．アミロイド沈着臓器の近傍に存在する形質細胞が局所で異常軽鎖を産生すると考えられている．咽喉頭，肺，皮膚，尿路（尿管・膀胱），消化管が好発部位で，一般に生命予後は良好である．

［推奨の強さ：該当なし，エビデンスの強さ：B］

解説

限局性 AL アミロイドーシスとは原則として単一臓器にのみアミロイド沈着を認め，心臓，腎臓，肝臓，末梢および自律神経障害を含む複数臓器の障害を示唆する症状・検査値異常がないものをいう．アミロイドーシスの 7～12％にみられ，診断時年齢中央値は 58～59.5 歳と報告されている[1-3]．血中に異常軽鎖が存在し，全身諸臓器に沈着する全身性 AL アミロイドーシスとは異なり，限局性 AL アミロイドーシスでは，アミロイド沈着臓器の近傍に存在する形質細胞が局所で異常軽鎖を産生すると考えられている．全身諸臓器に起こりうるが，咽喉頭，肺，皮膚，尿路（尿管・膀胱），消化管が好発部位である．皮膚・消化管・肺などでは複数箇所にアミロイド沈着を認めることがある．また，シェーグレン症候群では多発性に複数の臓器にアミロイド沈着を認めることがある．限局性ALアミロイドーシスの生命予後は良好であるが，全身性 AL アミロイドーシスや悪性腫瘍との鑑別が問題となる．

臨床症状はさまざまでアミロイド沈着臓器によって異なる．咽喉頭アミロイドーシスでは嗄声や呼吸苦，尿路アミロイドーシスでは血尿や尿路感染症などが主な症状となる．アミロイド沈着はアミロイドーマとよばれる腫瘤を形成する場合もあるが，びまん性に沈着する場合もある．その発症機序はよくわかっておらず，全身性ALアミロイドーシスではみられない多核巨細胞がアミロイド沈着部位の近くに認められる[4]．また病理組織ではアミロイド沈着周囲の形質細胞の浸潤は認識することが困難なこともある．このため，形質細胞から産生されたアミロイド原性の軽鎖から周辺の巨細胞によってアミロイド線維が作られアミロイドが形成されるとともに，このアミロイド線維は形質細胞を傷害するという仮説がある[5]．

アミロイドーシスの診断は生検で得られた病理組織により下され，免疫染色や質量分析によって AL と確定される．その後，全身性の B 細胞性腫瘍や形質細胞異常症の有無の評価と全身性 AL アミロイドーシスの除外が行われる．限局性 AL アミロイドーシス診断のための検査としては，血清遊離軽鎖，血清・尿蛋白電気泳動，血清・尿免疫固定法，腹壁脂肪生検，骨髄生検，FDG-PET-CT 検査などが有用である．血清や尿中に M 蛋白が検出された場合や血清遊離軽鎖に異常を認める場合は全身性の可能性が示唆される．しかし，高齢者では一定の割合で意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症（MGUS）を認めるため，M 蛋白や血清遊離軽鎖の異常を認める場合は注意が必要である．

文献

1. Mahmood S, Bridoux F, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis：A long-term observational study. Lancet Haematol 2015；2：e241-250.

2. Kourelis TV, Kyle RA, et al. Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis the Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 2017；92：908-917.
3. Basset M, Hummedah K, et al. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis：Novel insights including prognostic factors for local progression. Am J Hematol 2020；95：1158-1169.
4. Olsen KE, Sletten K, et al. What is the role of giant cells in AL-amyloidosis? Amyloid 2009；6：89-97.
5. Westermark P. Localized AL amyloidosis：A suicidal neoplasm? Upsala J Med Sci 2012；117：244-250.

CQ3-6

【疫学・病態・診断】

AL アミロイドーシスで推奨される生検部位は？

ステートメント

◎浸潤が疑われる臓器からの生検は第一選択ではない．腹壁脂肪生検は簡便かつ低侵襲なためスクリーニング検査として有用であり，推奨する．その他の生検部位としては口唇唾液腺，胃・十二指腸，皮膚を推奨する．上記生検にてアミロイドが証明されない場合には，骨髄や浸潤臓器からの生検で診断を試みる．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A］

◉解説

アミロイドーシスの診断には組織生検が必須だが，出血リスクが懸念される場合は，必ずしも浸潤臓器の生検は推奨されない．腹壁脂肪組織からの生検は簡便かつ低侵襲で診断感度が高く，AL アミロイドーシスの診断におけるスクリーニング検査として推奨される[1]．口唇唾液腺[2]，胃・十二指腸[3]，皮膚[4]の生検もアミロイド検出率の高さ（70～80％以上）や比較的低侵襲である点から有用であり，推奨される．また AL アミロイドーシスでは，多発性骨髄腫との鑑別目的で骨髄穿刺が行われるが，骨髄生検標本も診断に有用である．骨髄生検と腹壁脂肪生検標本を組み合わせた診断では感度 85.4％との報告もある[5]．これらで診断が得られない場合は，生検による出血リスクを配慮しながら浸潤臓器の生検を検討する．

◉文献

1. van Gameren II, Hazenberg BP, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. Arthritis Rheumatism 2006；54：2015-2021.
2. Suzuki T, Kusumoto S, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis：a retrospective analysis. Ann Hematol 2016；95：279-285.
3. Shimazaki C, Hata H, et al. Nationwide survey of 741 patients with systemic amyloid light-chain amyloidosis in Japan. Intern Med 2018；57：181-187.
4. Takashio S, Izumiya Y, et al. Diagnostic and prognostic value of subcutaneous tissue biopsy in patients with cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 2012；110：1507-1511.
5. Gerz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis：2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2014；89：1132-1140.

CQ3-7

【疫学・病態・診断】

AL アミロイドーシスの予後因子にはどのようなものがあるか？

ステートメント

◎AL アミロイドーシスの予後因子は心アミロイドーシスの重症度を反映した NT-ProBNP（BNP），心筋トロポニン T やアミロイド原因蛋白である遊離軽鎖量を反映した dFLC が重要である．t（11；14）や 1q21 増幅といった単クローン性形質細胞の染色体異常が一部化学療法の治療反応性を規定することが報告されている．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

◉解説

AL アミロイドーシスの予後因子は臓器障害に伴う因子と単クローン性形質細胞側の因子が存在する．臓器障害に伴う因子としては以前より心アミロイドーシス所見の有無が予後規定因子であることが報告されてきた．なかでも心筋障害の進行を反映する心筋トロポニン T 上昇[1]や心不全の重症度を反映する NT-ProBNP[1]あるいは BNP 高値[2]を有する症例が予後不良であることが複数のグループより報告されている．

単クローン性形質細胞側の予後因子としては形質細胞が産生するアミロイド原因蛋白の血清遊離軽鎖の差（dFLC）[1]や骨髄中の単クローン性形質細胞比率[3]があげられる．さらに，骨髄中の単クローン性形質細胞の細胞遺伝学的解析結果と化学療法に対する治療反応性との関連が報告されている．AL アミロイドーシス症例の 40～50％で認められる t（11；14）はボルテゾミブを含む化学療法に対する有効性の低下が報告され[4]，1q21 増幅を有する症例ではメルファラン＋デキサメタゾン療法に対する抵抗性が示唆されている[5]．

しかしながら，上記予後因子はいずれも初回治療にダラツムマブが投与されていない時代に解析された研究がもととなっており，初期治療内容の変化に伴い予後因子は今後変化する可能性がある．

◉文献

1. Kumar S, Dispenzieri A, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012；30：989-995.
2. Lilleness B, Ruberg FL, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. Blood 2019；133：215-223.
3. Kourelis TV, Kumar SK, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis J Clin Oncol 2013；31：4319-4324.
4. Bochtler T, Hegenbart U, et al. Translocation t（11；14）is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. J Clin Oncol 2015；33：1371-1378.
5. Bochtler T, Hegenbart U, et al. Gain of chromosome 1q21 is an independent adverse prognostic factor in light chain amyloidosis patients treated with melphalan/dexamethasone. Amyloid 2014；21：9-17.

CQ3-8

【疫学・病態・診断】

AL アミロイドーシスにはどのような病期分類があるか？

ステートメント

◎AL アミロイドーシスの病期分類は心筋トロポニン T と NT-ProBNP の心アミロイドーシスマーカーを用いて Stage Ⅰ，Ⅱ，ⅢA，ⅢB に分類する Mayo 2004 with European modification 分類と心筋トロポニン T，NT-ProBNP に dFLC を加えた 3 項目によって Stage Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳに分類する Mayo 2012 分類が通常用いられる．腎アミロイドーシスについては尿蛋白量と eGFR を用いた病期分類が使用される．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A］

◉解説

Mayo Clinic により心筋トロポニン T≧0.035 ng/mL，NT-ProBNP≧332 ng/L をいずれも満たさない症例を Stage Ⅰ，片方満たす症例を Stage Ⅱ，両方を満たす症例を Stage Ⅲと分類する Mayo 2004 分類，通称“Cardiac Stage”が提唱された[1]．Stage Ⅰ，Stage Ⅱ，Stage Ⅲのそれぞれの生存期間中央値は 26.4 カ月，10.5 カ月，3.5 カ月であった．しかしながら，Stage Ⅲ症例の予後に幅があることが指摘されてきた．近年は Stage Ⅲ症例のなかで NT-proBNP が 332 ng/L 以上 8,500 ng/L 未満のものを Stage ⅢA，8,500 ng/L 以上のものを Stage ⅢB と細分化した Mayo 2004 with European modification がよく用いられている[2]．

心筋トロポニン T，NT-ProBNP に加えて血清遊離軽鎖の差（dFLC）の 3 項目で病期分類を行う Mayo 2012 分類もよく用いられている[3]．心筋トロポニン T≧0.025 ng/mL，NT-ProBNP≧1,800 pg/mL，あるいは dFLC≧180 mg/L を満たす場合にそれぞれ 1 点ずつを付与し，点数に応じて（0 点：Stage Ⅰ～3 点：Stage Ⅳ）で病期分類を行う．Stage Ⅰ，Stage Ⅱ，Stage Ⅲ，Stage Ⅳのそれぞれの生存期間中央値は 94.1 カ月，40.3 カ月，14 カ月，5.8 カ月と Stage Ⅳはきわめて予後不良な一群であることが明らかとなった．

腎病変は生命予後には関連しないが透析への移行率は尿蛋白量と eGFR より，尿蛋白≦5 g/24 h かつ eGFR≧50 mL/min per 1.73 m^2（Stage Ⅰ），尿蛋白≦5 g/24 h または eGFR≧50 mL/min per 1.73 m^2（Stage Ⅱ），尿蛋白＞5 g/24 h かつ eGFR＜50 mL/min per 1.73 m^2（Stage Ⅲ）の 3 群に層別化される[4]．

◉文献

1. Dispenzieri A, Gertz M, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide：a staging system for primary systemic amyloidosis. J Clin Oncol 2004；22：3751-3757.
2. Palladini G, Sachchithanantham S, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood 2015；126：612-615.
3. Kumar S, Dispenzieri A, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012；30：989-995.
4. Palladini G, Hegenbart U, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood 2014；124：2325-2332.

CQ3-9

【疫学・病態・診断】

ALアミロイドーシスにおける臓器障害の有無はどのように判定するか？

ステートメント

◎心臓アミロイドーシスでは，心臓超音波検査所見で左室壁・中隔壁が 12 mm 以上の肥厚を伴う．血清マーカーとして NT-pro BNP，心筋トロポニン T の上昇などが臓器障害の進行度の指標となり予後と相関する．肝臓アミロイドーシスは，肝腫大（肝縦径＞15 cm）や血清 ALP 値の上昇（施設基準値上限の 1.5 倍以上）にて診断される．腎臓アミロイドーシスは，アルブミン主体の 0.5 g/日以上の尿蛋白を認める．血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランス値，24 時間蓄尿による尿蛋白量などが臓器障害や治療効果判定の指標になる．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：A］

解説

心臓アミロイドーシスでは，高血圧をはじめとした他の心肥大をきたす要因がない状況下で心臓超音波検査所見にて左室壁・中隔壁が 12 mm 以上の肥厚を伴うことが臓器障害の定義である[1]．その他の心臓超音波検査所見では，心室拡張能障害，心室のエコー輝度亢進，左室基部の longitudinal strain の低下などを認める[2]．血清マーカーとして NT-proBNP（あるいは BNP），心筋トロポニン T 値などが予後指標となる[3,4]．心電図では，低電位，心房細動，刺激伝導系障害（房室ブロック，脚ブロック，心室内伝導障害），胸部誘導 QS パターン（V1-3）などを認める．ただこれらの異常所見は心臓アミロイドーシスに特異的なものではないことに注意する必要がある．心臓 MRI も有用な検査であり，ガドリニウム造影による心室内膜下のびまん性遅延造影は特徴的である．また造影前後の心筋・心腔血液の T1 と血液ヘマトクリットにより算出される ECV（extracellular volume）は，アミロイド沈着を強く反映して高値になる[4]．

①肝臓アミロイドーシスでは，肝生検は推奨されず，肝腫大（肝縦径＞15 cm）や血清 ALP 値の上昇（施設基準値上限の 1.5 倍以上）にて診断される[1,2]．しかし，肝臓アミロイドーシスに特異的な画像所見はない．②腎臓アミロイドーシスは，糸球体へのアミロイド沈着が主体であり，アルブミン主体の 0.5 g/日以上の尿蛋白を認める[1]．臓器効果判定としては，尿蛋白量（24 時間蓄尿）や血清クレアチニンおよびクレアチニンクリアランス値が指標として用いられる[5]．③末梢神経アミロイドーシスに関しては，対称性下肢知覚（手袋靴下型）・運動末梢神経障害あるいは直接的臓器浸潤と無関係な胃内容排出障害，排尿障害を認める[1]．また，神経伝導検査にて軸索型の異常を認める[5]．

文献

1. Gertz MA, Comenzo R, 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. Am J Hematol 2005；79：319-328.
2. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis：where are we today? J Intern Med 2015；278：126-144.
3. Kumar S, Dispenzieri A, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol 2012；30：989-995.
4. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. Blood 2022；139：2918-2930.
5. Comenzo RL, Reece D, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in sys-

temic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012；26：2317-2325.

CQ3-10
【治　療】

AL アミロイドーシスの治療目標は何か？

ステートメント

◎AL アミロイドーシスの治療目標は臓器機能の改善・温存と生存期間の延長にある．このためアミロイド蛋白の供給源である血清遊離軽鎖（FLC）を早急に低下させることが重要で，すくなくとも血液学的最良部分奏効（VGPR），できれば完全奏効（CR）を達成することが治療目標となる．また，心アミロイドーシスの場合は CQ3-16 で示す心臓の臓器効果の達成が目標となる．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

◉解説

AL アミロイドーシスの治療目標は可能なかぎり早期に深い持続性の血液学的奏効を得ることにより臓器障害の進行および死亡を最小限にとどめることにある．通常血液学的奏効に引き続き数カ月遅れて臓器（臨床）効果がみられる．血液学的奏効が深いほど臓器効果を達成する可能性が高く，完全奏効（CR）が得られた症例の 66～79％にすくなくとも 1 臓器の臓器効果がみられ，予後が良好である[1,2]．2012 年に改訂された治療効果判定基準では，血液学的奏効基準に新たに最良部分奏効（VGPR：dFLC［involved FLC と uninvolved FLC の差］＜40 mg/L）が設定され，VGPR 達成例の 3 年全生存割合（OS）は 80～90％であり，すくなくとも達成すべき治療目標である[3,4]．さらに stage Ⅲの心アミロイドーシス症例では，心臓の臓器効果が得られたのはすべて VGPR 以上の達成例であった[5]．すなわち，臓器機能の改善を得るためには血液学的効果として VGPR は最低限の治療目標である．

また，AL アミロイドーシスは心アミロイドーシスの有無およびその改善が予後に大きく影響し，CQ3-16 で示す臓器効果の達成が有意に生存に影響することから，これを治療目標とする[3,4]．治療効果はサイクルごとに評価し，効果不十分（治療前の dFLC＞400 mg/L かつ治療後 1 カ月で PR 未満，治療後 3 カ月で VGPR に到達しない場合[6]）であれば早期に治療方法を変更する．

◉文献

1. Cibeira MT, Sanchorawala V, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation：long-term results in a series of 421 patients. Blood 2011；118：4346-4352.
2. Skinner M, Sanchorawala V, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis：an 8-year study. Ann Intern Med 2004；140：85-93.
3. Comenzo RL, Reece D, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012；26：2317-2325.
4. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers：impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012；30：4541-4549.
5. Wechalekar AD, Schonland SO, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage Ⅲ AL amyloidosis. Blood 2013；121：3420-3427.
6. Ravichandran S, Mahmood S, et al. A UK consensus algorithm for early treatment modification in newly diagnosed systemic light-chain amyloidosis. Br J Haematol 2022；198：328-332.

CQ3-11

【治　療】

ALアミロイドーシスに対して抗CD38モノクローナル抗体は標準治療か？

ステートメント

◎未治療の全身性ALアミロイドーシス症例に対して抗CD38モノクローナル抗体であるダラツムマブをボルテゾミブ，シクロホスファミド，デキサメタゾンに上乗せすると（D-BCD療法），血液学的CR率，6カ月時点の臓器奏効率を有意に向上させる．未治療の全身性ALアミロイドーシス症例に対してD-BCD療法は現時点の標準治療に位置づけられる．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：A］

◉解説

未治療の全身性ALアミロイドーシス症例に対してボルテゾミブ，シクロホスファミド，デキサメタゾン（BCD）療法と抗CD38モノクローナル抗体であるダラツムマブをBCD療法に上乗せしたD-BCD療法を比較した第Ⅲ相試験（ANDROMEDA試験）では主要評価項目である血液学的完全奏効（CR）率がBCD療法（18.1%）と比較してD-BCD療法群（53.3%）で有意に高いことが報告された[1]．さらにD-BCD療法群で治療開始6カ月時点の心臓（41.5%），腎臓（53.8%）に対する臓器奏効率もBCD療法と比較して有意に高いことも確認されている．無増悪生存期間中央値は約11カ月の観察期間中央値の時点で両群ともに未到達であるものの，無増悪生存期間はD-BCD療法群がBCD療法群と比較して有意に長い傾向にあった（HR：0.58（95% CI，0.36-0.93），$p=0.02$）．また，Cardiac Stage Ⅰ，Ⅱ，ⅢAいずれの病期においてもD-BCD療法群がBCD療法群よりも良好な血液学的奏効率，臓器奏効率，無イベント生存率が確認された[2]．

一方でANDROMEDA試験からはPS-3以上，eGFR＜20 mL/min/1.73 m^2以下，NT-ProBNP 8,500 ng/L以上の症例（Cardiac Stage ⅢB）は除外されており，全身状態不良な症例や臓器障害が高度な症例に対するD-BCD療法の施行時は注意を要する．

◉文献

1. Kastritis E, Palladini G, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med 2021；385：46-58.
2. Minnema MC, Dispenzieri A, et al. Outcomes by cardiac stage in patients with newly diagnosed AL amyloidosis：Phase 3 ANDROMEDA trial. JACC CardioOncol 2022；4：474-487.

CQ3-12
【治　療】

ALアミロイドーシスに対して自家造血幹細胞移植は標準治療か？

ステートメント

◎自家造血幹細胞移植はALアミロイドーシスの標準治療である．移植適応となる症例では寛解導入療法後の奏効を評価したうえで自家造血幹細胞移植を考慮すべきである．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B］

●解説

メルファラン・デキサメタゾン（Mel/Dex）療法と自家造血幹細胞移植（autologous stem-cell transplantation：ASCT）を比較したランダム化試験では，ASCT（OS中央値22カ月）に比べMD療法（OS中央値57カ月）のほうが有意に予後良好であった[1]．しかしながらこの試験では移植後早期死亡率が24%ときわめて高かった．国内および海外からの報告では移植後早期死亡率は約10%であり，非専門施設でのASCTの高い死亡率が成績に影響を与えた可能性がある[2-6]．Mayo Clinicの移植関連死亡率（TRM）に関する報告では1996～2002のコホートで14.5%であったTRMが2010～2016のコホートでは2.4%にまで低下している[3]．移植症例と非移植症例を比較したケース・コントロール研究では移植症例（4年OS 71%）の方が非移植症例（4年OS 41%）よりも予後良好であった[5]．

ASCTを行う場合の大量メルファランは通常200 mg/m^{2}を投与する．リスクが高いと考えられる症例での投与基準については各施設から提唱されているものが複数あるが，現時点では明確な基準は存在しない[2,7]．海外からの報告ではメルファランを200 mg/m^{2}で投与した群は140 mg/m^{2}あるいは100 mg/m^{2}へ減量した群に比べて，有意にCR率が高く（42.8% vs 24.2%，$p<0.001$），またOSも良好であった（8.4年 vs 3.8年，$p<0.0001$）[2]．奏効率の高さからは減量は極力行わない方がよいと推測されるが，投与量を比較した前向き臨床試験は存在しない．

ASCTは迅速な奏効が得られる治療法として次項（CQ3-13）の適格基準を満たす症例に対して診断後早期に行うことが推奨されてきた．一方で迅速かつ高い奏効が得られる治療法として前項（CQ3-11）にも記載されているD-BCD療法が行われるようになり，ASCTの位置づけは変化しつつある．EHA（European Hematology Association）とISA（International Society of Amyloidosis）のワーキンググループのガイドライン[8]では，D-BCD療法などの寛解導入療法によって血液学的完全奏効が得られた症例においてはASCTを血液学的再発まで延期することが提案されている．

以上より，2024年の時点では適応となる症例に対してはASCTを考慮するが，寛解導入療法後の奏効によってASCTを行う時期を症例ごとに検討することが望ましい．

●文献

1. Jaccard A, Moreau P, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2007；357：1083-1093.
2. Cibeira MT, Sanchorawala V, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation：long-term results in a series of 421 patients. Blood 2011；118：4346-4352.
3. Sidiqi MH, Aljama MA, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis：decreased early mortality over time. J Clin Oncol 2018；36：1323-1329.

4. Fuchida S, Kawamura K, et al. Retrospective analysis of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis：A study from the Multiple Myeloma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Transplant Cell Ther 2022；28：76–82.
5. Dispenzieri A, Kyle RA, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation：a case–control study. Blood 2004；103：3960–3963.
6. D'Souza A, Dispenzieri A, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis：a center for International Blood and Marrow Transplantation Research Study. J Clin Oncol 2015；33：3741–3749.
7. Perfetti V, Siena S, et al. Long–term results of a risk–adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary（AL）amyloidosis. Haematologica 2006；91：1635–1643.
8. Sanchorawala V, Boccadoro M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis：EHA–ISA working group guidelines. Amyloid 2022；29：1–7.

CQ3-13

【治　療】

自家造血幹細胞移植はどのような患者が適応になるか？

ステートメント

◎自家造血幹細胞移植の適応は各施設により異なるが，重篤な心不全がなければ移植適応となる可能性がある．診断後早期に移植適応について専門施設と連携することが望ましい．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

解説

前項（CQ3–12）のとおりメルファラン・デキサメタゾン（MD）療法と自家造血幹細胞移植（ASCT）を比較したランダム化試験では，ASCT（OS 中央値 22 カ月）に比べ MD 療法（OS 中央値 57 カ月）のほうが有意に予後良好であった[1]．しかしながらこの試験では移植後早期死亡率が 24％ときわめて高く，非専門施設での ASCT の高い死亡率が成績に影響を与えた可能性がある．また，この臨床試験の適応基準は Performance status（PS）が 2 以下であったが，この適応基準が不十分であった可能性も指摘されている．

専門施設での近年の移植後早期死亡率は約 5％まで低下しているが[2,3]，この理由として適切な症例選択がなされるようになったことや移植前後の全身管理が向上したことがあげられる．専門施設によって適応基準は若干異なるもののおおむね共通した基準としては，①70 歳以下，②左室駆出率 40％以上，③NT–proBNP 5,000 pg/mL 以下，④総ビリルビン 2 mg/dL 以下，⑤臥位での収縮期血圧 90 mmHg 以上，⑥Ccr 30 mL/min 以上，⑦ECOG PS 0～2，⑧New York Heart Association（NYHA）class Ⅰ または Ⅱ，があげられる[4]．非代償性の心不全，コントロール不良の胸水貯留，また凝固第 X 因子欠乏や消化管アミロイドーシスに伴う出血を認める症例は適応としない．ASCT を行う場合の大量メルファランはリスクが高い症例では投与量の減量を行うが，移植適応基準と同様に減量基準は各施設により異なる[5,6]．

上記は患者背景による適応基準であるが，初期治療に対する反応性も移植適応および移植を行う時期を決定するうえで重要である．D–BCD 療法により迅速に血液学的奏効が得られるようになったこと

から，移植関連合併症を回避する目的で寛解導入療法後に完全奏効を含む高い奏効が得られた場合にはASCTを行う時期を遅らせることも提案されている[7]．

ASCTの適応および行う時期の判断は予後に影響しうることから，移植適応と考えられる症例については早めに専門施設と連携することが推奨される．

◉文献

1. Jaccard A, Moreau P, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2007；357：1083-1093.
2. Sidiqi MH, Aljama MA, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis：decreased early mortality over time. J Clin Oncol 2018；36：1323-1329.
3. Fuchida S, Kawamura K, et al. Retrospective analysis of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis：A study from the Multiple Myeloma Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Transplant Cell Ther 2022；28：76-82.
4. Varga C, Comenzo RL. High-dose melphalan and stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis in the era of anti-plasma cell therapy：a comprehensive review. Bone Marrow Transplant 2019；54：508-518.
5. Perfetti V, Siena S, et al. Long-term results of risk-adapted approach to melphalan conditioning in autologous peripheral blood stem cell transplantation for primary（AL）amyloidosis. Haematologica 2006；91：1635-1643.
6. Cibeira MT, Sanchorawala V, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation：long-term results in a series of 421 patients. Blood 2011；118：4346-4352.
7. Sanchorawala V, Boccadoro M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis：EHA-ISA working group guidelines. Amyloid 2022；29：1-7.

CQ3-14

【治　療】

ALアミロイドーシスに対して抗CD38モノクローナル抗体と自家造血幹細胞移植以外に有効な治療はあるか？

ステートメント

◎ボルテゾミブを含む併用療法や，メルファラン・デキサメタゾン（MD）療法も治療選択肢となる．救援療法として，免疫調節薬やプロテアソーム阻害薬などの多発性骨髄腫に準じた治療，ベンダムスチンも用いられる．新規薬剤として，抗アミロイドモノクローナル抗体，BCL-2阻害薬，二重特異性抗体やCAR-T細胞療法などの治療開発が進行中である．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B］

◉解説

移植適応および非適応症例いずれにおいても，寛解導入療法として現在の標準治療はダラツムマブをボルテゾミブ，シクロホスファミド，デキサメタゾン（BCD）に上乗せしたD-BCD療法である．しかし何らかの理由でダラツムマブが使用できない場合は，BCD療法が推奨される（ただしダラツムマブを併用しないBCD療法単独での導入は本邦では適応外使用となる）．欧州施設においてBCD療法を受けた230例の後方視的解析では43％がVGPR以上を達成した[1]．メルファラン，デキサメタゾン（MD）療法にボルテゾミブを上乗せしたBMD療法は，本邦で第Ⅰ相試験の結果が報告され安全性と有効性が

示されている[2]．移植非適応症例を対象としBMD療法とMD療法を比較した第Ⅲ相試験では，BMD療法群の血液学的奏効が有意に良好で（79% vs 52%，$p=0.002$），全生存割合の改善および死亡割合の減少を認めた（HR 0.5；95% CI，0.27-0.90）[3]．MD療法は長らく自家移植非適応症例の標準治療として使用されており[4]，ボルテゾミブが使用できない場合に治療選択肢となる（ただしBMD療法はALアミロイドーシスに対して本邦では適応外使用となる）．

救援療法としては，多発性骨髄腫治療薬である免疫調節薬や各種プロテアソーム阻害薬，ベンダムスチンの有効性を示す報告がある[5]（本邦ではALアミロイドーシスに対して未承認）．従来の治療は，腫瘍性形質細胞の減少による免疫グロブリン軽鎖の産生抑制を介した治療戦略であったが，近年アミロイド原生軽鎖凝集体を標的としたモノクローナル抗体（NEOD001［birtamimab］およびCAEL-101）の開発が進められており，マクロファージによるアミロイド蛋白の貪食を介した臓器奏効の改善効果についても臨床試験で検証中である[6,7]．また，再発・難治例に対しては，t（11；14）陽性例に対するBCL-2阻害薬（ベネトクラクス）[8]，B-cell maturation antigen（BCMA）を標的としたキメラ抗原受容体T（CAR-T）細胞療法[9]や二重特異性抗体[10]などの有用性も検討されている（本邦ではALアミロイドーシスに対していずれも未承認）．

◉文献

1. Palladini G, Sachchithanantham S, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood 2015；126：612-615.
2. Shimazaki C, Fuchida S, et al. Phase 1 study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. Int J Hematol 2016；103：79-85.
3. Kastritis E, Leleu X, et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. J Clin Oncol 2020；38：3252-3260.
4. Jaccard A, Moreau P, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2007；357：1083-1093.
5. Wechalekar AD, Cibeira MT, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis：EHA-ISA working group. Amyloid 2022；30：3-17.
6. Edwards CV, Rao N, et al. Phase 1 a/b study of monoclonal antibody CAEL-101 (11-1F4) in patients with AL amyloidosis. Blood 2021；138：2632-2641.
7. Gertz MA, Landau H, et al. First-in-human phase Ⅰ/Ⅱ study of NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction. J Clin Oncol 2016；34：1097-103.
8. Sidiqi MH, Al Saleh AS, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11；14) AL amyloidosis. Blood Cancer J 2020；10：55.
9. Kfir-Erenfeld S, Asherie N, et al. Feasibility of a novel academic BCMA-CART (HBI0101) for the treatment of relapsed and refractory AL amyloidosis. Clin Cancer Res 2022；28：5156-5166.
10. Chakraborty R, Bhutani D, et al. Safety and efficacy of teclistamab in systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Blood Cancer J 2023；13：172.

CQ3-15
【治　療】

血液学的効果はどのように判定するか？

ステートメント

◎血液学的効果（hematological response）判定は，血清および尿の免疫固定法の結果および血清遊離軽鎖（FLC）の値および比に基づき，完全奏効（CR），最良部分奏効（VGPR），部分奏効（PR），治療無奏効（NR），増悪（progression）の５段階に分けて行う．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

◉解説

治療効果判定の国際的なコンセンサスは2004年の国際アミロイドーシス学会のエキスパートパネル[1]を皮切りに検討が進められており，2012年に発表された基準は生命予後と相関することが示されている[2,3]．この基準では，血液学的効果（hematological response）の判定は，血清および尿の免疫固定法の結果および血清遊離軽鎖（フリーライトチェーン，free light chain：FLC）の値および比に基づき，以下の5段階に分けて行う．なおCR判定については，FLC比が正常化していない場合，uninvolved FLCの値がinvolved FLCを超えている必要がある[4]．

①血清および尿の免疫固定法陰性，かつFLCのκ/λ比が正常の場合は「完全奏効（complete response：CR）」

②dFLC（difference between involved and uninvolved free light chainの略であり，involved FLCとuninvolved FLCの差の絶対値）が<40 mg/Lの場合は「最良部分奏効（very good partial response：VGPR）」

③dFLCの減少率が>50%である場合は，「部分奏効（partial response：PR）」

④上記のいずれにも該当しない場合は「治療無奏効（no response：NR）」

⑤以下のいずれかを満たす場合は「増悪（progression）」

・CRからの増悪では，M蛋白の検出またはinvolved FLCの異常の出現（軽鎖は2倍以上の増加が必須）

・PRからの増悪では，血清M蛋白が50%以上増加して0.5 g/dLを超えた場合，または尿中M蛋白が50%以上増加して200 mg/日を超えた場合，またはinvolved FLCが50%以上増加して100 mg/Lを超えた場合．

なお15%程度の症例では初診時に正常FLCあるいはdFLC<40 mg/dL以下であり，そのような場合には多発性骨髄腫の治療効果判定の適用を検討する[3]．

◉文献

1. Gertz MA, Comenzo R, 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 2005；79：319-328.
2. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers：impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012；30：4541-4549.

3. Comenzo RL, Reece D, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012；26：2317-2325.
4. Palladini G, Schönland SO, et al. Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain（AL）amyloidosis. Amyloid 2021；28：1-2.

CQ3-16

【治　療】

臨床（臓器）効果はどのように判定するか？

ステートメント

◎臓器効果（organ response）の判定は，心臓に関してはNT-proBNPとNYHA classの改善，腎臓に関しては尿蛋白量とeGFRの改善，肝臓に関してはALPと肝サイズの改善，神経に関しては神経伝導検査の改善に基づいて行う．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

◉解説

臓器効果（organ response）の判定基準は以下のとおりである．

心臓に関しては，ベースラインのNT-proBNPが≧650 ng/Lであり，NT-proBNPの減少率が＞30%かつ減少量が＞300 ng/Lである場合，あるいはベースラインのNYHA classが≧3であり，かつ≧2段階のNYHA classの改善がある場合，心臓の臓器効果（cardiac response）ありと判定され，生命予後と有意に相関する[1]．ただし，腎障害例ではNT-proBNPによる評価は困難である．

腎臓に関しては，≧25%のeGFR減少で定義される腎臓の臓器障害進行（renal progression）がなく，かつ≧30%あるいは0.5 g未満への1日尿蛋白量の減少が得られた場合，腎臓の臓器効果（renal response）ありと判定され，腎予後renal survival（将来の透析導入の有無）と有意に相関する[2]．

肝臓に関しては，ベースラインのALPが施設正常上限値の＞1.5倍あり〔すなわち肝臓の臓器障害（hepatic involvement）があり〕，かつ＞50%のALP減少が得られた場合，あるいは画像検査（シンチグラフィ，CT，超音波など）で右鎖骨中線上頭尾方向において＞2 cmの肝臓のサイズの減少が得られた場合，肝臓の臓器効果（hepatic response）ありと判定される[3,4]．

神経に関しては，神経伝導検査において伝導速度の改善が得られた場合，神経の臓器効果（nervous system response）ありと判定される[3,4]（どの程度の伝導速度の改善をもって有意とするかは定義されていない）．

上記以外の臓器（たとえば消化管など）に関するorgan response判定基準のコンセンサスは得られていない．

◉文献

1. Palladini G, Dispenzieri A, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers：impact on survival outcomes. J Clin Oncol 2012；30：4541-4549.
2. Palladini G, Hegenbart U, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood 2014；124：2325-32.

3. Gertz MA, Comenzo R, 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 2005；79：319–328.
4. Comenzo RL, Reece D, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012；26：2317–2325.

CQ 3-17

【治　療】

AL 心アミロイドーシスに対してどのような治療が推奨されるか？

ステートメント

◎基本的な治療方針は，他の病型の心アミロイドーシスと大きくかわりはない．AL では，原疾患に対する化学療法の副作用や腎機能障害・出血傾向などの併存症が問題になるため，心不全管理や不整脈・伝導障害の治療についてより一層細心の注意を払う必要がある．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：B］

解説

AL 心アミロイドーシスは心肥大，心不全，心房細動，房室ブロックなどを示すが，他の病型と比べ進行が速く重篤化しやすい．その理由として，AL の場合，アミロイド線維沈着による構造的・機械的な障害のほかに，前駆蛋白である FLC による心筋細胞への直接傷害（毒性）が病態に寄与していることが指摘されている[1–3]．

他の病型と変わりなく，減塩あるいは利尿薬を用いた循環体液量の管理が中心である．AL では，併存症として腎アミロイドーシスを呈し腎機能が損なわれ，利尿薬の反応性が悪化し，心不全管理が困難になる場合もある．

AL アミロイドーシスは極端な低血圧をきたしやすく，その原因として自律神経障害のほかに，心臓の低拍出の可能性が指摘されており，進行した AL 心アミロイドーシスでは収縮期血圧＜100 mmHg は予後不良因子とされる[4]．血圧降下作用のある薬剤を減量・中止し昇圧を図るが，必要に応じて昇圧剤を使用する場合もある．

AL 心アミロイドーシスにおける心房細動の有病率は報告によってさまざまだが，56％にまで及ぶ可能性があり[5]，ATTR と同様に抗凝固療法や脈拍の管理が重要になる．AL においても，血栓症リスクスコアとは関係なく，心房細動を認めた場合，すべからく抗凝固療法を開始する．特に AL は血栓リスクが最も高い病型と考えられており[6]，洞調律でも心内血栓が発生する可能性が指摘されている．AL の併存症として，後天的第 X 因子欠乏症や消化管アミロイドーシスから消化管出血を来した場合，心房細動に対する抗凝固療法の可否の判断は難しい[7]．輸血を必要とする消化管出血や凝固異常（第 X 因子＜50 IU/DL）は一般的に抗凝固療法の禁忌とされているが，本症に対するエビデンスはなく，予防困難例では左心耳閉鎖術も検討を要する．著しい拡張障害を呈す AL では，心拍数低下により過度な低心拍出を来す可能性があり，心房細動の rate control に難渋する場合がある．β ブロッカーは一般的に忍容性が高くないと考えられ，本症に対する使用は慎重を要する．これまで AL に対して禁忌とされてきたジゴキシンに関して，使用の見直しを検討した報告もある[8]．AL に対して Ca 拮抗薬ベラパミル，ジル

チアゼムは，原則使用しない．

ALと新たに診断された患者の90日以内死亡の約1/3が心臓由来の突然死と報告されており，徐脈性不整脈や伝導障害の関与が指摘されている[9,10]．恒久的ペースメーカー植込みの将来的リスクを層別化し，予見的に評価する検討がなされている[11]．心アミロイドーシスにおいて，恒久的ペースメーカー植込み術は通常通りの適応で実施されているが，進行したAL心アミロイドーシス症例の突然死に対して予防的使用も提案されている．致死的不整脈に対するICDの有用性については明確なエビデンスはなく，症例ごと適応を検討する必要があるが，一部の報告ではAL心アミロイドーシスについて適切なICDショックが高率に観察されたとしている[12]．

原疾患に対する標準的な化学療法[13]には，ステロイド，プロテアソーム阻害薬，アルキル化剤などの容量負荷あるいは心障害を副作用として来しうる薬剤が含まれており，治療前・治療中の心不全増悪・がん治療関連心機能障害発症のリスク評価と対策が重要となる[14]．事実，化学療法開始後，一時的な心不全の増悪をよく経験するため，初回投与はなるべく入院下で心機能をモニタリングできる環境で実施し，十分な利尿薬による除水やプロテアソーム阻害薬の減量などを行い[15]，化学療法を安全に実施・継続できる条件を整える．化学療法の治療効果判定に心臓MRIを用いることで，心臓に沈着したアミロイド線維の退縮をECVの低下として確認することができる[16]．

◉文献

1. Palladini G, Lavatelli F, et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. Blood 2006；107：3854-3858.
2. Rapezzi C, Merlini G, et al. Systemic cardiac amyloidoses：disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation 2009；120：1203-1212.
3. Ikura H, Endo J, et al. Molecular mechanism of pathogenesis and treatment strategies for AL amyloidosis. Int J Mol Sci 2022；23：6336.
4. Wechalekar AD, Schonland SO, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage Ⅲ AL amyloidosis. Blood 2013；121：3420-3427.
5. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, et al. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol EP 2020；6：351-361.
6. Feng D, Syed IS, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. Circulation 2009；119：2490-2497.
7. Nicol M, Siguret V, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis：a review. ESC Heart Fail 2022；9：11-20.
8. Donnelly JP, Sperry BW, et al. Digoxin use in cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 2020；133：134-138.
9. Sayed RH, Rogers D, et al. A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. Eur Heart J 2015；36：1098-1105.
10. Chamarthi B, Dubrey SW, et al. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. Am J Cardiol 1997；80：1242-1245.
11. Porcari A, Rossi M, et al. Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. Eur J Heart Fail 2022；24：1227-1236.
12. Lin G, Dispenzieri A, et al. Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Electrophysiol 2013；24：793-798.
13. Kastritis E, Palladini G, et al. ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med 2021；385：46-58.
14. Lyon AR, López-Fernández T, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association（EHA）, the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology（ESTRO）and the International Cardio-Oncology Society（IC-OS）. Eur Heart J 2022；43：4229-4361.
15. Nuvolone M, Basset M, et al. A safety review of drug treatments for patients with systemic immunoglobulin light chain（AL）amyloidosis. Expert Opin Drug Saf 2021；20：411-426.
16. Martinez-Naharro A, Patel R, et al. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide

treatment. Eur Heart J 2022；43：4722-4735.

CQ3-18
【治　療】

AH アミロイドーシスをどのように治療するか？

ステートメント

◎AH アミロイドーシスは M 蛋白重鎖を由来とし，重鎖及び軽鎖両方に由来とするものを AHL アミロイドーシスとよぶ．まれな疾患であり，治療に関するエビデンスはない．自家移植や化学療法で予後良好とされるが，近年新規薬剤の有効例が報告され，AL アミロイドーシスに準じた治療を行うことを推奨する．

［推奨の強さ：2，エビデンスレベルの強さ：C］

◉解説

異常形質細胞から産生されたモノクローナルな免疫グロブリン（M 蛋白）重鎖（H 鎖）由来のアミロイドーシスを AH アミロイドーシス，H 鎖及び L 鎖両方を由来とするアミロイドーシスを AHL アミロイドーシスとよぶ．AH/AHL アミロイドーシスはきわめてまれな病態であり，免疫グロブリン性腎アミロイドーシスの7.3%と報告されている[1]．この報告は診断にレーザーマイクロダイセクションで組織からアミロイド蛋白を抽出し，高速液体クロマトグラフィタンデム質量分析（LMD/MS）が実施された施設からの報告であり，免疫組織化学的診断が困難なこともあり本症の報告は数十例にとどまる．Nasr らの 16 例の報告は腎生検で腎アミロイドーシスと診断された症例を解析したもので，本症の特徴として，心病変が少ないこと，多くは完全型 M 蛋白を認め，腹壁脂肪生検や骨髄生検での検出率は低いこと，血尿の頻度が高いことをあげている[1]．近年，AH あるいは AHL 心アミロイドーシスの報告も散見され，腎以外の病変としては心アミロイドーシスが多い[2,3]．本症の治療について，Nasr らは患者背景を合わせた 16 例の AL アミロイドーシスとの比較で予後良好で，1 例を除き全例で化学療法や自家移植が行われ腎奏効率は 92%と報告している[1]．近年，症例報告であるが自家移植のほかダラツムマブやボルテゾミブ，BCD（ボルテゾミブ，シクロホスファミド，テキサメタゾン）療法など新規薬剤の有効例が報告され，AH アミロイドーシスの治療は AL アミロイドーシスに準じて行われてきた[4-7]．AL アミロイドーシスにおいては D-BCD 療法の有用性が確立されており，AH アミロイドーシスにおけるエビデンスはないが，AL アミロイドーシスに準じて治療することが推奨される[8]．

◉文献

1. Nasr SH, Said SM, et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. Kidney Int 2013；83：463-470.
2. Otaka Y, Nakazato Y, et al. Cardiac involvement in heavy and light chain amyloidosis：A case report and literature review. Medicine（Baltimore）2019；98：e17999.
3. Sekulic M, Sekulic SP, et al. Heavy and light chain（AHL）-type cardiac amyloidosis：first histopathologic-proven case illustrating involvement of the heart. Virchows Arch 2020；477：733-738.
4. Safadi S, Saad A, et al. Disappearance of immunoglobulins from persistent renal amyloid deposits following

stem cell transplantation for heavy-and light-chain amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 2015；30：1151-1155.
5. Hassoun Y, Kharfan-Dabaja MA, et al. Bortezomib plus dexamethasone results in a late organ response in primary heavy-chain amyloidosis without a hematologic response. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2015；8：138-139.
6. Wu HT, Wen YB, et al. Underlying IgM heavy chain amyloidosis in treatment-refractory IgA nephropathy：A case report. World J Clin Cases 2019；7：3055-3061.
7. Chaulagain CP, Herlitz LC, et al. How we manage systemic immunoglobulin heavy chain amyloidosis（AH amyloidosis）and immunoglobulin heavy-and-light-chain amyloidosis（AH/AL Amyloidosis）. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020；20：e826-e831.
8. Kastritis E, Palladini G, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. N Engl J Med 2021；385：46-58.

CQ3-19

【治　療】

限局性 AL アミロイドーシスをどのように治療するか？

ステートメント

◎限局性 AL アミロイドーシスの生命予後は良好で，通常は無治療経過観察となる．症状のコントロールを目的とした治療としては外科的切除がもっとも一般的である．そのほか，放射線治療やステロイド投与が検討されることがある．限局性 AL アミロイドーシスの症状は多彩であり，部位別に治療を検討されることが多い．

［推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：B］

解説

限局性 AL アミロイドーシスの生命予後は良好で，通常は無治療経過観察となる．治療が必要な症例における治療の目的は症状のコントロールとなる．しかし半分～4 分の 3 の患者で治療を要し，約 70％の患者で治療によって症状が改善したと報告されている[1-3]．アミロイド沈着の拡がり（1 カ所または複数カ所），切除可能病変かどうかによって，治療法の選択が行われる．

Mayo Clinic からの 413 例の限局性 AL アミロイドーシスの報告では，外科的切除が 61％に行われ，28％の症例で経過観察・支持療法が行われていた[2]．

外科的切除はもっとも一般的な治療法で，沈着したアミロイドとアミロイド原性の形質細胞との両方を取り除くことができる唯一の治癒を期待できる治療法である．

他の治療法はアミロイド原性の形質細胞を標的とし，アミロイド線維の産生を改善することを目的とした治療となる．これには放射線治療，全身または局所のステロイドホルモン投与が含まれる．放射線治療は外科的切除で治癒しない局所進行例において病勢を安定させる可能性があるが，沈着したアミロイド自体には効果がない．ステロイド治療に関しては用法用量や投与期間に関する明確なエビデンスはない．ジメチルスホキシド（DMSO）やコルヒチンの局所投与も有効性に関してエビデンスに乏しい．限局性 AL アミロイドーシスでは局所の形質細胞は burn-out した状態でほとんど認められず，全身化学療法の適応はないと考えられる．

限局性 AL アミロイドーシスの症状は多彩であり，部位別に治療を検討されることが多い[4]．

①消化管限局性 AL アミロイドーシスでは，まれに制御困難な消化管出血や腸閉塞をきたす症例があり，その場合は，中心静脈栄養・経管栄養，輸血療法，外科的切除を必要とする場合もある．
②尿路限局性 AL アミロイドーシスでは，水腎症をきたした場合腎瘻造設や尿路再建のための手術が必要となる症例も存在する．膀胱病変等で尿閉や排尿障害をきたす場合には尿道カテーテル留置が必要となる．
③呼吸器限局性 AL アミロイドーシスでは，症状が高度である場合には外科的切除が第一選択となる．気管・気管支病変では，まれに肺炎を繰り返し呼吸不全をきたす症例もあり，限局性 AL アミロイドーシスの他の病型と比し予後はかならずしも良好とはいえない．
④眼・眼付属器限局性 AL アミロイドーシスでは，視機能に支障をきたす場合には外科的切除も考慮するが，切除後の再発もあり慎重に検討する．

◉文献

1. Mahmood S, Bridoux F, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis：A long-term observational study. Lancet Haematol 2015；2：e241-50.
2. Kourelis TV, Kyle RA, et al. Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis the Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 2017；92：908-17.
3. Basset M, Hummedah K, et al. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis：Novel insights including prognostic factors for local progression. Am J Hematol 2020；95：1158-69.
4. 加藤修明：限局性アミロイドーシスとアミロイドーマ．医学のあゆみ 2016；258：695-702.

CQ 3-20
【治　療】

AL/AH アミロイドーシスの患者，家族にどのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か？

ステートメント

◎指定難病医療費助成制度等による社会的サポートの提供や，患者や家族自身が疾患理解を深め，臓器保護のための生活習慣を獲得できるように支援を行うべきである．また，心アミロイドーシス患者においては心不全緩和ケアに関するニーズ評価も行う必要がある．

［推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：C］

◉解説

免疫グロブリン性アミロイドーシスは指定難病であり，一定の臓器機能障害がある場合は認定を受けることで医療費が助成される．したがって指定難病医療費助成制度[1]について案内し，社会的サポートを行っていくことが必要である．

また，初発原発性 AL アミロイドーシスに対する D-BCD（ダラツムマブ，ボルテゾミブ，シクロホスファミド，デキサメタゾン）療法の有効性を検討した ANDROMEDA 試験において，D-BCD 療法 6 カ月時点で cardiac response rate は 41.5%，renal response は 53.0% とコントロール群に比べより速やかな治療効果が示された[2]．ただし，ダラツムマブベースの治療により臓器治療効果が得られるまでの期間が短縮されたとはいえ，化学療法開始後も臓器治療効果が得られるまでは時間がかかる．したがって，診断時から長期にわたって障害臓器保護に努める生活習慣（心保護のため過度な運動は控えること

や塩分・水分制限）を獲得する必要があることを患者・家族に伝えておく必要がある．加えて，治療開始後に速やかに自覚症状が改善しないことに不安を覚え治療に前向きに取り組むことができなくなることを防ぐために，臓器治療効果が得られるまでには時間がかかるという疾患特性を患者・家族に理解していただき，精神的サポートを行いながら治療を継続していくことが重要であると考える．

一方で，診断時にすでに進行した心アミロイドーシス患者における予後は依然不良であり，心不全としての緩和ケアニーズの評価や ACP（Advance Care Planning）がより重要となる[3]．心不全緩和ケアに関しては HEPT（Heart Failure Palliative Care Training course）も参考にされたい[4]．

◉文献/Web

1. 難病情報センターホームページ　http://www.nanbyou.or.jp/
2. Kastritis E, Palladini G, et al. ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. New Engl J Med 2021；385：46-58.
3. 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン．2021 年改訂版 循環器疾患における緩和ケアについての提言
   http://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Anzai.pdf
4. 心不全緩和ケアトレーニングコース HEPT　http://hept.main.jp