

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 8 日現在

機関番号：21601
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010. 4. 1～2013. 3. 31
 課題番号：22590790
 研究課題名（和文） 心アミロイドーシスに対する ICD 併用自己末梢血管細胞移植の有用性の検討
 研究課題名（英文） Efficacy of Auto-PBSCT combined with ICD implantation in cardiac amyloidosis
 研究代表者：小川 一英(OGAWA KAZUEI)
 福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学講座 教授
 研究者番号：40423800

研究成果の概要（和文）：心アミロイドーシスは極めて予後不良の疾患であり、現在まで有効な治療法は確立されていない。本研究は心アミロイドーシス症例に、あらかじめ植え込み型除細動器(ICD)を植え込むことで心室性不整脈による早期死亡を予防した上で自己末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法を行い、その有用性を検討するものである。これまでに5例の心アミロイドーシス症例に自己末梢血幹細胞移植を行ったが3例が長期生存しており、この治療が有望な治療であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Cardiac amyloidosis is a disease having an extremely poor prognosis, and no effective treatments have been established to date. In the present study, after first implanting an implantable cardioverter-defibrillator to prevent early death associated with ventricular arrhythmia, we performed and investigated the usefulness of autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with cardiac amyloidosis. Three among the five patients with cardiac amyloidosis for whom we have thus far performed autologous peripheral blood stem cell transplantation have achieved long-term survival, suggesting the potential usefulness of this treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：致死性不整脈、再生医療

1. 研究開始当初の背景

心アミロイドーシスは極めて予後不良の疾患であり、生存期間中央値は約6か月とされ

ている。しかし現在まで確立された治療法は存在せず、生存期間延長に寄与する治療法の確立が求められている。

2. 研究の目的

近年、AL アミロイドーシスにおいては、自己末梢血幹細胞移植併用メルファラン大量療法の有効性が報告されている。しかし、心アミロイドーシス例では心室性不整脈による早期死亡が避けられないことより、移植によっても生存率の改善が得られていないのが現状である。そこで移植可能な心アミロイドーシス例に対し移植前後に積極的に ICD（植え込み型除細動器）植え込みを行い、不整脈死を予防することで生命予後や心機能の改善が得られるかどうかを検討することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

心アミロイドーシスの診断：心臓カテーテル検査から得られた心筋生検標本で、Congo red 染色と抗 AL 抗体にて心アミロイドーシスの確定診断を行う。さらに骨髓穿刺検査を行い、クローナルな形質細胞の増殖を確認（κ,λ 鎖染色等による）するか、血清又は尿中に M 蛋白もしくはベンスジョンズ蛋白の存在を確認する。

AL 型の心アミロイドーシスと確定診断された症例の中で、移植適応例に対しては ICD 植え込み後 G-CSF にて末血幹細胞採取を行う。移植適応基準は、骨髓中の形質細胞割合が 30% 以下、かつ溶骨病変のない心アミロイドーシス症例の中で以下の基準を満たす症例を対象とする。

①年齢 67 才以下②代償された心不全③左心室駆出率 40% 以上④収縮期血圧 90 mmHg 以上⑤胸水を認めない⑥酸素飽和度が酸素投与のない条件で 95% 以上⑦performance status 2 以下

ICD の適応基準は、①心室細動が臨床的に確認されている場合 ②持続性心室頻拍が認められる場合③失神の既往があり、EPS によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発された場合④非持続性心室頻拍を認め、EPS によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発された場合のいずれかとする。

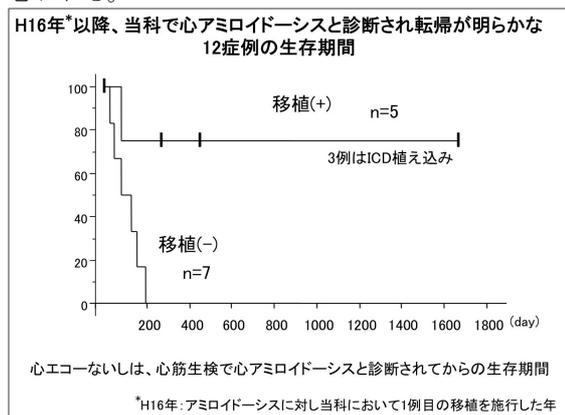
末梢血幹細胞の動員・採取は G-CSF 単独投与により行う。G-CSF (Filgrastim 400µg/m²) 連日投与し、投与開始 4 日目から、移植に必要な幹細胞が得られるまで連日アフエーシスを行う（最長 3 日間）。採取した末梢血幹細胞は、凍害保護液を用いて調整し凍結保存する。移植に必要な造血幹細胞数は、CD34 陽性細胞として 2.0×10⁶ cells/kg 以上とする。

十分量の幹細胞が採取された例に対し、メルファラン大量療法後に自己末梢血幹細胞移植を施行する。移植前に ICD 植え込みが行われなかった症例に対しても移植後に適応が生じれば ICD 植え込みを随時行う。さらに、治療前後に心エコー、ホルター心電図や BNP

などのバイオマーカー測定を経時的に行い造血幹細胞移植療法の効果を評価する。

4. 研究成果

我々はこれまで5例の心アミロイドーシス症例に移植療法を施行した。うち3例に移植前後にICD植え込みを行った。G-CSFによる末血幹細胞採取により全例で移植に十分量のCD34陽性細胞を心事故を起こすことなく採取できた。またメルファラン大量療法に伴う重篤な合併症もみられなかった。2例は心不全の増悪により死亡したが、移植後100日以内の死亡であり移植の効果を評価できなかった。生存している3例は、いずれも移植後に血液学的な奏効が得られており、一定の臓器効果が確認された。引き続き心機能やBNPなどのバイオマーカーをフォローアップ中である。生存している3例中2例にICDが植え込まれているが移植後にICDの作動は全く確認されておらず、致死性不整脈に対する本療法の有用性が示唆された。下図は過去当科において心症状を有する心アミロイドーシスと診断された症例で移植の有無による生存期間を比較したものである。移植未施行例の中には一部移植適応外の症例も含まれるため単純には比較できないが、心症状を有する心アミロイドーシスに対する造血幹細胞移植は生存期間を延長させた。近年、ボルテゾミブなどの新規薬剤がALアミロイドーシスに対しても使用されつつあり、その有用性が報告されている。今後、これらの新規薬剤と移植療法との有用性を比較する前向き試験が必要と思われる。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Ogawa K, Ikeda K, Furukawa M, Harada-Shirado K, Mashimo Y, Takahashi H, Matsumoto H, Kimura S, Shichishima-Nakamura A, Ohkawara H,

- Hashimoto Y, Asahi K, Noji H, Ohto H, Takeishi Y: A long-term remission of renal amyloidosis with nephrotic syndrome after autologous peripheral blood stem-cell transplantation. *Fukushima J Med Sci* 56 (2), 151-156, 2010
2. Nakazato K, Naganuma W, Ogawa K, Yaoita H, Mizuno S, Nakamura T, Maruyama Y: Attenuation of ischemic myocardial injury and dysfunction by cardiac fibroblast-derived factor(s). *Fukushima J Med Sci* 56 (1), 1-16, 2010
 3. Ogawa K, Noji H, Furukawa M, Harada-Shirado K, Mashimo Y, Takahashi H, Matsumoto H, Kimura S, Shichishima-Nakamura A, Ohkawara H, Ikeda K, Ohto H, Takeishi Y: Hematopoietic stem cell transplantation in the department of hematology, Fukushima Medical University. *Fukushima J Med Sci* 56 (2), 107-114, 2010
 4. Shikama Y, XiaoMin F, Shichishima T, Ono T, Noji H, Ikeda K, Ogawa K, Takeishi Y, Kimura J: Impairment of FOS mRNA induction by a translation inhibitor puromycin in granulocytes from myelodysplastic syndrome patients. *Br J Haematol* 154 (4), 525-527, 2011
 5. Harada K, Ikeda K, Matsumoto H, Furukawa M, Takahashi H, Ohkawara H, Noji H, Tasaki K, Abe M, Ogawa K, Takeishi Y: A Japanese case of chronic lymphocytic leukemia with t(1;6). *Exp Hematol Oncol* 1 (1), 28, 2012
 6. Ngoma A, Ikeda K, Hashimoto Y, Mochizuki K, Takahashi H, Sano H, Matsumoto H, Noji H, Saito S, Kikuta A, Ogawa K, Ohtsuka M, Abe M, Nollet K, Ohto H: Impaired regulatory T cell reconstitution in patients with acute graft-versus-host disease and cytomegalovirus infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol* 95 (1), 86-94, 2012
 7. Hu H, Shikama Y, Shichishima T, Ikeda K, Akutsu K, Ono T, Kimura H, Ogawa K, Noji H, Takeishi Y, Kimura J: Maturity-dependent fractionation of neutrophil progenitors: A new method to examine in vivo expression profiles of differentiation-regulating genes. *Exp Hematol* 40 (8), 675-681, 2012
- [学会発表] (計 17 件)
1. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010.9.24-9.26, 横浜)
Feng X, Shikama Y, Shichishima T, Noji H, Ogawa K, Takeishi Y: Impaired c-fos induction by emetin in granulocytes from myelodysplastic syndrome patients. *臨床血液* 51 (9), 1113, 2010
 2. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010.9.24-9.26, 横浜)
古川未希, 野地秀義, 七島 勉, 原田佳代, 眞下由美子, 高橋裕志, 松本勇人, 木村哲, 七島晶子, 大河原浩, 小川一英, 竹石恭知: 血液学のおよびクローン性寛解に至った発作性夜間ヘモグロビン尿症の 2 症例. *臨床血液* 51 (9), 1118, 2010
 3. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010.9.24-9.26, 横浜)
Ogawa K, Kimura S, Furukawa M, Harada K, Mashimo Y, Takahashi H, Matsumoto H, Shichishima-Nakamura A, Ohkawara H, Noji H, Shichishima T, Ohto H, Takeishi Y: Analysis of autologous PBSCT in four patients with cardiac amyloidosis. *臨床血液* 51 (9), 1175, 2010
 4. 第 72 回 日本血液学会学術集会 (2010.9.24-9.26, 横浜)
木村 哲, 野地秀義, 七島 勉, 大河原浩, 古川未希, 原田佳代, 眞下由美子, 高橋裕志, 松本勇人, 七島晶子, 小川一英, 竹石恭知: 急性骨髄性白血病へ移行した骨髄異形成症候群を合併した発作性夜間ヘモグロビン尿症の一例. *臨床血液* 51 (9), 1228, 2010
 5. 第 33 回 日本造血細胞移植学会総会 (2011.3.9-3.10, 松山)
松本勇人, 古川未希, 原田佳代, 眞下由美子, 高橋裕志, 木村 哲, 七島晶子, 大河原浩, 野地秀義, 小川一英, 大戸 齊, 竹石恭知: 自家末梢血幹細胞移植後にサイトメガロウイルス感染が原因と考えられた血球貪食症候群の 2 例
 6. 第 33 回 日本造血細胞移植学会総会 (2011.3.9-3.10, 松山)
澤原由美子, 鈴木里枝, 新田文都, 鈴木浩美, 遠藤裕子, 小川一英: Management of Oral Care for the patient with Hematoropoie Stem Cell Transplantation-Cooperate with a dentist and a dental hygienist.
 7. 73 回 日本血液学会学術集会 (2011.10.14-10.16, 名古屋)
Ikeda K, Mason P, Ogawa K, Takeishi Y, Bessler M: MPN-like hematopoiesis and a clonal advantage of an HSC caused by 3' UTR-truncated Hmga2 cDNA in mice. *臨床血液* 52 (9-suppl), 1070, 2011

8. 第 73 回 日本血液学会学術集会 (2011.10.14-10.16, 名古屋)
Kako S, Kanamori H, Kobayashi N, Shigematsu A, Nannya Y, Nakamae M, Shigeno K, Suzukawa K, Takeuchi M, Tsuzuki M, Usuki K, Hatanaka K, Ogawa K, Mitani K, Nawa Y, Mizuno I, Kanda Y: Outcome after first relapse in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. 臨床血液 52 (9-suppl), 1078, 2011
 9. 第 73 回 日本血液学会学術集会 (2011.10.14-10.16, 名古屋)
Akagi T, Murai K, Shimosegawa K, Ishizawa K, Sugawara T, Yokoyama H, Noji H, Ogawa K, Tajima K, Miyashita Y, Ooba K, Sakamoto J, Kubo K, Harigae H, Ishida Y: Phase II Study of Dasatinib safety and efficacy for CP-CML at Tohoku. 臨床血液 52 (9-suppl), 1089, 2011
 10. 第 73 回 日本血液学会学術集会 (2011.10.14-10.16, 名古屋)
Takahashi H, Shichishima T, Noji H, Ogawa K, Takeishi Y: PNH-type cells by flow cytometric methods with a monoclonal antibody and FLAER in BMFS patients. 臨床血液 52 (9-suppl), 1233, 2011
 11. 第 60 回 日本輸血・細胞治療学会総会 (2012.5.25-5.27, 郡山)
池田和彦, ンゴマ アライン, 斎藤俊一, 小川一英, 菊田 敦, ノレット ケネス, 大戸 斉: 造血幹細胞移植後における制御性 T 細胞の動態に関する検討. 日本輸血細胞治療学会誌 58 (2), 268, 2012
 12. 第 52 回 日本リンパ網内系学会総会 (2012.6.14-6.16, 福島)
原田佳代, 池田和彦, 松本勇人, 高橋裕志, 七島晶子, 大河原浩, 野地秀義, 田崎和洋, 小川一英, 阿部正文, 竹石恭知: IRF4 に関連した染色体転座 T(1;6)を有した慢性リンパ性白血病の一例
 13. 第 74 回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
Ikeda K, Harada K, Ogawa K, Mason P, Bessler M, Takeishi Y: Expression of let-7 micro RNAs in transgenic Δ Hmga2 mice. 臨床血液 53 (9), 1041, 2012
 14. 第 74 回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
Ikeda K, Mashimo Y, Ngoma A, Matsumoto H, Hashimoto Y, Kikuta A, Ogawa K, Abe M, Ohto H, Takeishi Y: Kinetics of regulatory T cell after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 臨床血液 53 (9), 1050, 2012
 15. 第 74 回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
Noji H, Hamanaka S, Yamaguchi K, Ogawa K, Murai K, Kimura H, Mita M, Suzuki I, Kohno K, Kimura S, Saitoh Y, Hatta S, Michishita Y, Kanbayashi H, Ishida Y, Harigae H, Sawada K, Takeishi Y, Shichishima T: Morphologic and cytogenetic examinations with bone marrow cells in PNH patients. 臨床血液 53 (9), 1076, 2012
 16. 第 74 回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
Feng X, Shikama Y, Noji H, Shichishima T, Ikeda K, Ogawa K, Takeishi Y, Kimura J: Mechanism of impaired FOS mRNA induction by emetine in myelodysplastic syndrome granulocytes. 臨床血液 53 (9), 1159, 2012
 17. 第 74 回 日本血液学会学術集会 (2012.10.19-10.21, 京都)
Harada K, Ikeda K, Minemura H, Tanino Y, Hashimoto Y, Munakata M, Abe M, Ogawa K, Takeishi Y: Multicentric Castleman's disease in the familial autoimmune endocrine disorders. 臨床血液 53 (9), 1229, 2012
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
小川 一英 (OGAWA KAZUEI)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40423800
 - (2) 研究分担者
鈴木 均 (SUZUKI HITOSHI)
福島県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 10347213
竹石 恭知 (TAKEISHI YASUCHIKA)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40272067
高野 真澄 (TAKANO MASUMI)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 60398344