AL アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植

塚田信弘

日本赤十字社医療センター血液内科

AL アミロイドーシスは極めて個人間の差の大きい疾患であり、年齢、障害されている臓器およびその重症度によって個々の症例の治療方針を検討しなければならない。治療の基本はメルファランとデキサメタゾンの併用療法である。適格基準を満たす症例では自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法 (HDM/ASCT) を行うことにより高い奏効および長期生存が得られる可能性があるが、他の治療法との比較で有効性に勝るというエビデンスは乏しい。

当院では心病変のバイオマーカーを重視し適応を慎重に判断して HDM/ASCT を行っている。当院で 2006 年から 2017 年に行った 63 例の 7 年生存率は 74% (観察期間中央値 46 か月) であり、移植後 100 日以内の死亡は 5 例 (8%) であった。心病変を有する症例では全生存率が有意に不良であり、HDM/ASCT の適応を考慮する上で重要な指標であると考えている。(日本造血細胞移植学会誌 7(3): 65-72, 2018.)

緒言

アミロイドーシスは繊維構造を持つアミロイド蛋白が全身諸臓器の細胞外に沈着し、臓器障害を来す難治性疾患である。このうち、異常形質細胞により産生されたモノクローナルな免疫グロブリン (M 蛋白) の軽鎖 (L 鎖) に由来するものを AL アミロイドーシス (amyloid light-chain amyloidosis, AL amyloidosis) と呼ぶ。多発性骨髄腫と診断される患者の約 10-15% に AL アミロイドーシスを合併するとされるが¹、本稿では多発性骨髄腫に合併しない、いわゆる原発性 AL アミロイドーシスの診断、治療、そして将来展望について解説する。

AL アミロイドーシスの病態と診断

AL アミロイドーシスにおけるアミロイド蛋白の沈着は腎臓 (46%)、心臓 (30%)、肝臓 (9%)、消化管 (7%)、末梢神経 (5%)、軟部組織 (3%) など多臓器にわたり、多彩な臨床症状を呈する²。沈着する軽鎖は λ 鎖であることが多く ($\lambda : \kappa = 4 : 1$)、単一臓器への沈着を示すものは約 1/4 に過ぎず、2 臓器 (36%) または 3 臓器以上 (39%) にわたることが多い。心臓に病変を有する症例では心室壁の肥厚による拡張障害や駆出率の低下、不整脈を呈する。腎臓に

病変を有する症例では蛋白尿が主体で、進行すると腎不全が進行し人工透析を要するようになる。肝臓の病変では肝腫大や血清 ALP の上昇が特徴的で、消化管の病変では下痢や便秘がみられる。心臓および自律神経系の病変により低血圧を来すことも多い。

近年、血清遊離軽鎖 (free light chain, FLC) の測定が保険収載され、AL アミロイドーシスの診断精度は格段に向上した。本検査により、従来は診断がつかなかった症例が AL アミロイドーシスと確定診断される例も少なくない。原因不明のネフローゼ症候群、心室壁の肥厚を伴う拡張障害や起立性低血圧を呈する症例において、FLC の異常を認める場合には AL アミロイドーシスが強く疑われる。骨髄検査によりクローナルな形質細胞を確認し、また組織におけるアミロイドの沈着を検索する。腎生検や心筋生検が困難な場合には腹壁脂肪組織生検が有用である。当院の検討では AL アミロイドーシスと診断された症例のうち 76% の症例で腹壁脂肪組織生検によりアミロイドの沈着が確認された。骨髄生検によってアミロイドの沈着が確認された症例と併せると、これら 2 つの生検を組み合わせたことによって 90% の症例でアミロイドの沈着が確認できたことになる³。肝生検は出血のリスクのため避けるべきであり、直腸生検は感染症のリスクのため当院では積極的には行っていない。

Submitted October 29, 2017; Accepted December 16, 2017; Published online, July 13, 2018. (Handling Editor: Yoshiki Akatsuka, Fujita Health University Hospital)

Key words: AL amyloidosis, melphalan, ASCT, cardiac, BNP

Correspondence: Nobuhiro Tsukada, Department of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22 Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo, 150-8935, Japan. E-mail: tsukada_nobuhiro@med.jrc.or.jp

dx.doi.org/10.7889/hct-17-019 © The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation.

AL アミロイドーシスおよび多発性骨髄腫のいずれにおいても骨髄中にクローナルな形質細胞を認める。AL アミロイドーシスにおいては多くは形質細胞の割合は10%未満であるが、骨髄中の形質細胞の割合のみで両者の鑑別をすることは困難である。AL アミロイドーシスでは λ 型への偏りを認めることが多く、t (11;14) が55%の症例で認められる⁴。表面マーカーでは多発性骨髄腫と比べてCD20の発現がみられることが多く、CD56の発現の頻度は低いとされる⁵。AbrahamらはAL アミロイドーシスと多発性骨髄腫の形質細胞の遺伝子発現についての解析を報告した⁶。これらの報告から、2つの疾患はいずれも類似の染色体異常を有する形質細胞の異常によって発症する疾患ではあるが、細胞生物学的な差異により異なった臨床像を呈していると考えられる。また両者はその経過の中でオーバーラップする可能性があることも想定される。

AL アミロイドーシスに対する治療の現状

AL アミロイドーシスは極めて個人間の差の大きい疾患であり、年齢、障害されている臓器およびその重症度、またこれらによる全身状態によって個々の症例の治療方針を検討しなければならない。

Mayo Clinic の Dispenzieri らは2004年にN-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) ≥ 332 pg/mL、心筋トロポニンT (cTnT) ≥ 0.035 ng/mLを指標としてステージ1~3に分類した (Mayo AL Stage 2004)⁷。また2012年にはKumarらから、この分類に形質細胞およびM蛋白の評価として上昇している病的な遊離軽鎖 (free light chain, FLC) と上昇していない方のFLC差をdifference FLC (dFLC) としてリスク因子に含めた revised prognostic staging system (Mayo AL stage 2012) が報告された⁸。この報告ではdFLC ≥ 180 mg/L、cTnT ≥ 0.025 ng/mL、NT-proBNP $\geq 1,800$ pg/mLを各1点として、合計0~3点をそれぞれI~IV期に分類すると各病期の生存期間はI期94.1か月、II期40.3か月、III期14か月、IV期5.8か月であった。近年ではこの病期分類が予後予測および治療選択において最も頻用されている。

AL アミロイドーシスに対する治療の基本はメルファラン (melphalan, Mel) とデキサメタゾン (dexamethasone, Dex) の併用療法 (Mel/Dex) である。後述の適応基準を満たす症例では自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法 (high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation, HDM/ASCT) を行うことにより高い奏効および長期生存が得られる可能性がある⁹⁻¹⁴。

多発性骨髄腫に対する治療薬として保険承認されている bortezomib (Bor) や thalidomide (Thal) はAL アミロイドー

シスに対しては2017年10月現在保険適用となっていないが、欧米からはその有用性が報告されている。Cyclophosphamide (CPA)、Bor、Dexの組み合わせがMayo ClinicのグループからCyBorDとして¹⁵、ロンドンのNational amyloidosis centerからはCVD療法として¹⁶、有効性と安全性が報告されていることから、適格性を慎重に判断すれば有力な治療選択肢となる可能性がある。CTD (CPA, Thal, Dex) 療法は従来から英国において標準治療であったが、Vennerらはmatched pair analysisの結果を報告し、CVD療法によりCTD療法よりも高い奏効が得られる可能性を示している¹⁷。本邦においてもBorやThalの早期の保険収載が待たれている。

AL アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植

AL アミロイドーシスの治療としてのHDM/ASCTが他の治療法と比較して有効性に勝るというエビデンスは残念ながら存在しない。2007年にN Engl J Medに報告されたMel/DexとASCTの比較試験ではASCTの優位性は示されなかったが¹³、本試験に登録された症例では心病変のバイオマーカーによる重症度の評価がなされておらず、これが24%というASCT群の高いtreatment related mortality (TRM) に繋がった可能性がある。以下、HDM/ASCTについて、項目毎に解説する。

1. 移植適応の基準

自家移植の適応についてはMayo Clinicの基準¹⁸およびUK amyloidosis treatment trialの基準¹⁹が参考となる。またMayo Clinicからリスクに応じたMel投与量の調節 (100, 140, 200 mg/m²) が提唱されている²⁰。

当院では心病変のバイオマーカーを重視しながら、若年例では長期的な予後も検討して、有効性がTRMのリスクを上回ると考えられる症例に対しては積極的にHDM/ASCTを行っている。当院におけるHDM/ASCTの適応基準をTable 1に示した。欧米では心臓のバイオマーカーとして血清で測定可能なNT-proBNPが頻用されるが、当院では腎機能の影響を受けにくい血漿BNP値も用いている。これらの項目はあくまで基準であり、実際には基準にあてはまらない場合でも個々の症例で適応を慎重に検討することになる。Mayo clinicからの最近のレビュー²¹ではよりシンプルな適応基準が示されており参考となる (Table 2)。

今後、Borを含む新規薬剤が使用可能となった場合、寛解導入療法後の奏効率の改善が期待されるが、生存率の改善に寄与するか否かは明らかにされていない。しかし、新規薬剤により高い奏効が得られた症例では、合併症のリスクを考慮してHDM/ASCTを回避するという選択肢が増え

Table 1. AL アミロイドーシスに対する ASCT の適応基準 (日本赤十字社医療センター)

1. ECOG PS 0 または 1
2. NYHA クラス 2 以下
3. 2 臓器までの障害
4. 70 歳以下 (65 歳以上では慎重に検討)
5. クレアチニンクリアランス ≥ 50 mL/min
6. 心エコーによる心室中隔壁厚 (IVST) が ≤ 15 mm
7. 血漿 BNP 値 < 600 pg/mL
8. cTnT < 0.03 ng/mL
9. 総ビリルビン < 3.0 mg/dL
10. アミロイド沈着に伴う自律神経障害を有しない
11. アミロイド沈着に伴う消化管出血を認めない

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NYHA, New York Heart Association; IVST, interventricular septum thickness; BNP, brain natriuretic peptide; cTnT, cardiac troponin T

るかもしれない。一方で、適切な症例を選択することにより後述のように高い生存率が期待できることから、HDM/ASCT を行うべき症例を早期に見極め、タイミングを逸さないことも重要である。

2. 移植前の寛解導入療法について

HDM/ASCT 前の寛解導入療法を行う必要があるか否かについてはコンセンサスが得られていない。Mayo clinic の Kourelis らは移植非適応の症例も含めた AL アミロイドーシス 1,255 例を、CRAB (hypercalcemia, renal toxicity, anemia, bone region) 症状を伴う症例 (AL-CRAB, 100 例, 8%), CRAB 症状を伴わず骨髄中の形質細胞 $> 10\%$ の症例 (AL-PCMM (plasma cell myeloma), 476 例, 38%), 骨髄中の形質細胞割合が $\leq 10\%$ の症例 (AL only, 679 例, 54%) にわけて全生存率を後方視的に解析した結果を報告した²²。この報告では CRAB 症状を有しなくても骨髄中の形質細胞が $> 10\%$ (AL-PCMM) であれば $\leq 10\%$ の症例 (AL only) に比して生存率が不良であり、AL-PCMM の群は AL-CRAB と同様に扱うべきだと結論づけている。また同じ Mayo clinic の Hwa らは HDM/ASCT を受けた 415 例について、移植前の寛解導入療法を行わない場合、寛解導入療法としてステロイドのみを投与した場合、化学療法を行った場合に比べて奏効および全生存率を解析した結果を報告した²³。この報告では、骨髄中の形質細胞が $\leq 10\%$ の群では寛解導入療法を行った場合と行わなかった場合で奏効、全生存率ともに差を認めなかった。一方で形質細胞が $> 10\%$ の群では寛解導入療法を行った群で高い奏効を認め、これらの中でも Mayo AL stage 2012 で III および IV の症例については寛解導入療法を行った群で生存率が良好であった。

Table 2. HDM/ASCT における症例の適格基準 (Mayo Clinic)

必要条件
生理的な年齢が 70 歳以下
クレアチニンクリアランスが > 30 mL/min
cTnT < 0.06 ng/mL
収縮期血圧 ≥ 90 mmHg
NYHA Class I / II

(文献 21 より引用, 改変)

3. 自家末梢血幹細胞採取

自家末梢血幹細胞採取では心毒性の点から CPA を用いた採取は推奨されず、G-CSF 単独による採取を行うことが一般的である。Mel 投与歴は幹細胞採取効率に影響を与える可能性があるため、必要に応じて plerixafor を併用する。

心機能低下や低アルブミン血症を有する症例では G-CSF 投与により体液貯留を来しやすいため注意が必要である。また自律神経障害による低血圧を伴う症例では採取中に血圧低下による症状を認めやすく、脱血速度にも注意を払う必要がある。AL アミロイドーシスにおける幹細胞採取では致死例が約 2% とも報告されており²¹、多発性骨髄腫における幹細胞採取とは異なった慎重な対応を要する症例が存在することに留意すべきである。

4. HDM/ASCT の成績

症例数が少なく、症例間の個人差が大きい AL アミロイドーシスにおいては、ASCT の成績も対象とする症例によって大きく異なる。言い換えると、特に重症度の高い心臓病変を有する症例を多く含む報告では成績が不良となる傾向にある。最も症例数が多い Boston University の 421 例の報告では生存期間中央値は 6.3 年であった⁹、TRM は 11.4% に認められたが、直近の 5 年間の 124 例に限定すると TRM は 5.6% に改善していた。同様に年代による TRM の低下は Mayo Clinic から報告されており¹⁰、この理由として支持療法の向上や患者選択がより適格になされるようになったことが想定されている。

筆者らは当院で 2006 年から 2013 年に行った 40 例 (心臓病変 43%, 腎臓病変 70%, 神経病変 10%, 肝臓病変 10%) の HDM/ASCT の成績を報告した¹⁴。4 年生存率は 74% (観察期間中央値 42 か月) であり (Figure 1), 移植後 100 日以内の死亡は 4 例 (10%) であった。移植前の BNP 値が 600 pg/mL 以上の症例では全生存率が有意に不良であり、ASCT の適応を考慮する上で重要な指標であると考えている。血液学的寛解は評価可能であった 33 例中 17 例 (52%) で得られた。2017 年 2 月にアップデートした 63 例の生存曲線では、7 年生存率は 74% (観察期間中央値 46 か月) であった。心臓および腎臓の臓器効果を認めた代表的な 1 例

Figure 1. 日本赤十字社医療センターにおいてAL アミロイドーシスに対して自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法を行った40例. 2006年から2013年12月までに自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法(HDM/ASCT)を行った40例の全生存率を示す. 生存例の観察期間中央値は42か月で4年生存率は74%であった。

Figure 2. 心臓および腎臓の臓器効果を認めた代表的な1例の経過. 心臓および腎臓に病変を有する40代女性の経過を示す. Mel/Dex療法1コース後にG-CSF単独で自家末梢血幹細胞採取を行い, Mel 200 mg/m²の前処置でHDM/ASCTを行った. HDM/ASCT後早期は一過性の低アルブミン血症の悪化を認めたが, 維持療法としてMel/DexとMP療法を繰り返し行うことで徐々に低アルブミン血症の改善を認めている(本症例は他県に居住しているため, 当院でのMel/Dex療法と地元でのMP療法を交互に行った). 心エコー上もHDM/ASCT後1年で心室中隔壁厚が14 mmから7 mmに改善した。

の経過を提示した (Figure 2)。

ASCTによる臓器効果 (organ response, OR) は45~53%に得られるとされる^{9,13}。当センターの解析では, ASCT前血清アルブミン3 g/dL未満であった18例中13例 (72%)で12か月後に血清アルブミン>3 g/dLに改善がみられた (Figure 3A, 青線)。血漿BNP値については, ASCT前BNP

≥100 pg/mLかつ12か月観察可能であった11例のうち6例 (55%)でBNP値の≥30%の低下が認められた (Figure 3B, 青線)。7年生存率は74% (観察期間中央値46か月)であった。NT-proBNPはBNPより腎機能の影響を受けやすいが, 概ね高い相関を示し, NT-proBNP値はBNP値の約10倍を示すことが多い。

Figure 3. AL アミロイドーシスに対する自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法の臓器効果. (A) 移植前後の血清アルブミン値の推移 (青, 改善; 黄, 不変; 赤, 悪化). ASCT 前の血清アルブミンが 3 g/dL 未満であった 18 例中 13 例 (72%) で 12 か月後に血清アルブミン >3 g/dL に改善がみられた. (B) 移植前後の血漿 BNP 値の推移 (青, 改善; 黄, 不変; 赤, 悪化). ASCT 前の BNP ≥ 100 pg/mL かつ 12 か月観察可能であった 11 例のうち 7 例 (64%) で BNP 値の $\geq 30\%$ の低下が認められた.

Table 3. AL アミロイドーシスに対する HDM/ASCT の各時期・過程におけるリスクと注意点

時期・過程	合併症	注意すべき点
幹細胞動員・採取	体液貯留	最大で 50% の症例にみられるとされる。利尿剤を適切に使用し、また G-CSF が誘因になりうることから、G-CSF の投与を 2 分割するなどの工夫を検討する。
	致死率	幹細胞動員中の死亡例は約 2% とされる。多くは体液貯留とそれに伴う心不全が原因となる。
治療関連毒性	体液貯留	頻度の高い合併症であり、特に重篤な低アルブミン血症を呈する症例で起こりやすい。低血圧を誘発するため利尿剤の過剰な投与は避けるべきである。
	低血圧	血管内脱水、自律神経障害、また薬剤性で起こり得る。過剰な利尿剤の投与を回避し、難治性の浮腫を伴う重篤な低アルブミン血症に対してはアルブミン製剤の補充を行う。ミドドリンの投与が有効なことがある。
	消化管出血	最大で 17% にみられるとされ、致死率の高い合併症である。アミロイドーシスによる血管病変とメルファランによる粘膜障害によると考えられる。
	嘔気、嘔吐および粘膜炎	Mel 200/m ² で頻度が高いとされる。低血圧や血管内脱水も背景要因となる。
	敗血症および多臓器不全	心臓に次いで頻度の高い致死性の合併症である。早期の広域スペクトラムの抗菌薬治療が重要となる。
	不整脈および突然死	心病変が軽度と判断されている症例においても頻度の高い合併症であり、心室細動は致死率が高い。低血圧、体液および電解質のバランス異常が誘因となり得る。
	稀であるが注意すべき合併症	血液透析を要する腎不全に至った場合、低血圧や不整脈のために管理が困難となることがある。脾破裂や肝破裂が報告されている。
移植後回復期	体液貯留および感染症	移植後の回復期においても体液貯留は注意すべき点である。利尿剤の過剰な投与や低血圧を避けるため、軽度の浮腫は観察可能である。帯状疱疹やニューモシスチス肺炎を合併することがあるため、適切な予防を行う。

(文献 21 より引用改変)

5. AL アミロイドーシスに対する HDM/ASCT を行う上で注意すべき点

心病変の有無および重症度が治療関連死亡および生存率に最も影響を与えることは複数の報告で示されており⁹⁻¹⁴, 移植適応は厳密に判断する必要がある。腎機能障害を有する症例では Mel 投与量の減量を検討する。AL アミロイドーシスではネフローゼ症候群による低アルブミン血症をしばしば合併するが、血清アルブミン値が ≤ 2 g/dL の重篤な低アルブミン血症を有する症例についての検討が最近報告された²⁴。Boston University からのこの報告では、 ≤ 2 g/dL の症例では対照群に比して血液透析を要する急性腎障害の発症リスクが高いことが示されており注意を要する

(25% vs. 5%, $P=0.05$)。

2016 年の Sher らの総説に AL アミロイドーシスに対する HDM/ASCT の各時期・過程におけるリスクと注意点がまとめられており参考となる (Table 3)²¹。

当院で 2011 年から 2014 年に HDM/ASCT を行った 27 例について看護の面からの解析を報告している²⁵。この解析では生着前後に体液貯留を来す症例が多いこと、また血圧の変動が大きく、ときに低血圧に伴う失神を起こす症例が存在することが示された。AL アミロイドーシスに対する HDM/ASCT の看護を行う上で重要な知見であると考えている。

AL アミロイドーシスに対する治療の展望

Borの有効性が報告されていることから、同じプロテアソーム阻害剤であり内服薬でもあるixazomibの有効性が期待されている。BorやHDM/ASCTを含む治療に抵抗性となったALアミロイドーシス27例を対象とした第I/II相臨床試験における有効性および安全性が報告された²⁶。現在、国際共同第III相臨床試験が進行中である(NCT01659658)。またProthena社が開発中のアミロイド蛋白に対するモノクローナル抗体(NEOD001)も既治療のALアミロイドーシス27例に対する第I/II相臨床試験における有効性および安全性が報告された²⁷。現在、第III相臨床試験が進行中である(NCT02312206)。両薬剤ともに本邦でも臨床試験が行われることが計画されており、ALアミロイドーシスに対する画期的な治療薬となる可能性を秘めている。

利益相反の開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文献

- Bahlis NJ, Lazarus, HM. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant.* 2006; **38**: 7-15.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003; **349**: 583-596.
- Miyazaki K, Kawai S, Suzuki K. Abdominal subcutaneous fat pad aspiration and bone marrow examination for the diagnosis of AL amyloidosis: the reliability of immunohistochemistry. *Int J Hematol.* 2015; **102**: 289-295.
- Hayman SR, Bailey RJ, Jalal SM, et al. Translocations involving the immunoglobulin heavy-chain locus are possible early genetic events in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2001; **98**: 2266-2268.
- Deshmukh M, Elderfield K, Rahemtula A, Naresh KN. Immunophenotype of neoplastic plasma cells in AL amyloidosis. *J Clin Pathol.* 2009; **62**: 724-730.
- Abraham RS, Ballman KV, Dispenzieri A, et al. Functional gene expression analysis of clonal plasma cells identifies a unique molecular profile for light chain amyloidosis. *Blood.* 2005; **105**: 794-803.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, 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.
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, 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.
- Cibeira MT, Sanchowala V, Seldin DC, 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.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Trends in day 100 and 2-year survival after auto-SCT for AL amyloidosis: outcomes before and after 2006. *Bone Marrow Transplant.* 2011; **46**: 970-975.
- Cohen AD, Zhou P, Chou J, et al. Risk-adapted autologous stem cell transplantation with adjuvant dexamethasone + / - thalidomide for systemic light-chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2007; **139**: 224-233.
- Cordes S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Ten-year survival after autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Cancer.* 2012; **118**: 6105-6109.
- Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007; **357**: 1083-1093.
- Tsukada N, Ikeda M, Shingaki S, et al. High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for systemic light-chain amyloidosis: A single institution retrospective analysis of 40 cases. *Int J Hematol.* 2016; **103**: 299-305.
- Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2012; **119**: 4391-4394.
- Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood.* 2012; **119**: 4387-4390.
- Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia.* 2014; **28**: 2304-2310.
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA, et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol.* 2001; **19**: 3350-3356.
- Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2008; **140**: 365-377.
- Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2002; **99**: 4276-4282.
- Sher T, Dispenzieri A, Gertz MA. Evolution of hematopoietic cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; **22**: 796-801.
- Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, 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.
- Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, et al. Induction therapy pre-

- autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. *Am J Hematol.* 2016; **91**: 984–988.
24. Lee SY, Meehan RS, Seldin DC, et al. Effect of severe hypoalbuminemia on toxicity of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016; **51**: 1318–1322.
25. Fukumoto M, Tanabe S, Kawashima S, et al. Retrospective analysis of nursing interventions and supportive care for the patients with AL amyloidosis receiving high-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; **22**: s447-s448 (abstract).
26. Santhorawala V, Palladini G, Kukreti V, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Blood.* 2017; **130**: 597–605.
27. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, 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**: 1097–1103.

High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for systemic light-chain amyloidosis

Nobuhiro Tsukada

Department of Hematology, Japanese Red Cross Medical Center

Abstract

High-dose melphalan and autologous stem cell transplantation (HDM/ASCT) is an effective treatment option for patients with AL amyloidosis. However, due to multi-organ involvement in this disease, HDM/ASCT is feasible in a minority of patients. Sixty-three patients received HDM/ASCT in our institution between 2006 and 2017. Of those, 51 patients are alive after a median follow-up of 46 months, and the 7-year estimated overall survival rate was 74%. Five patient died ≤ 100 days post-HDM/ASCT. Survival rate is significantly worse in patients with cardiac involvement. To maximize the benefit and minimize toxicity, careful patient selection and experienced management are important, especially for patients with cardiac involvement. In this review, evolution of HDM/ASCT and novel treatment strategies are discussed. (Journal of Hematopoietic Cell Transplantation 7 (3): 65-72, 2018.)