

特集：ネフローゼ症候群

# アミロイド腎症と Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease (MIDD)

Nephrotic syndrome : Renal amyloidosis and monoclonal immunoglobulin deposition disease

今井 裕一 菅 憲広

Hirokazu IMAI and Norihiro SUGA

## はじめに

ネフローゼ症候群をきたす原因としてアミロイド腎症がある。さらに、AL 型全身性アミロイドーシスと関連が深い monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) でもネフローゼ症候群をきたすことがある。これら疾患について最新の診断と治療法を概説する。

## アミロイド腎症の頻度

厚生労働省の平成 24 年のデータでは、すべてのアミロイドーシスの特定疾患認定者は 1,804 人である。平成 20 年が 1,323 人であったので 5 年間で約 500 人増加している。ただし、年間新規発症数は不明である。

日本腎臓学会の腎生検レジストリーでは、アミロイド腎症の頻度は 1.4% 程度である。わが国では年間約 1 万人で腎生検が行われているので、アミロイド腎症の新規発症例は約 140 例と推測される。そのうち約半数の 60~70 例がネフローゼ症候群を呈している。その多くは AL 型アミロイドーシスであると予想される。さらに、日本透析医学会の平成 24 年の情報では、アミロイド腎症による透析患者総数は 462 例であり、新規透析導入患者数は 104 例であった。すなわち、上記の腎生検レジストリーと合わせて考えると、アミロイド腎症患者の約 75% (104/140) は末期腎不全に至っていることになる。

## 診断と分類

アミロイドーシスの確定診断には、生検組織でアミロイド線維を証明することが不可欠である。アミロイド線維は hematoxylin-eosin (HE) 染色で淡いピンク色に染まる無構造の細胞外沈着物である。また、Congo red 染色で赤橙色に染色され、偏光顕微鏡で緑色の偏光を示す。わが国では Congo red 染色の代用として direct fast scarlet (DFS) 染色が頻用されているが、国際的には Congo red が標準である。電顕では 8~15 nm の線維構造を呈する。アミロイド前駆蛋白として 21 種類知られている。これまで過マンガン酸カリウム処理で Congo red の発色がなくなる場合を AA 型、抵抗性の場合を AL 型として扱ってきたが、感度・特異度ともに劣ることから、国際的には推奨されていない<sup>1)</sup>。現在では、アミロイドの前駆蛋白に対する抗体を使用することによって分類することを原則としている。通常は、 $\kappa$  鎖、 $\lambda$  鎖 (AL 型の約 80%) で判定できることが多いが、これらで陰性の場合には light chain constant lesion 2 の可能性が指摘されている。一方、炎症性疾患が存在し SAA が上昇している場合は AA 型の可能性が高くなる。また、稀にトランスサイレチン型 (familial amyloid neuropathy : FAP) でアミロイド腎症が生じることもある<sup>2)</sup>。その他非常に稀であるが、フィブリノーゲン異常症なども報告されている<sup>3)</sup>。各種抗体を使用してもアミロイド前駆蛋白が判定できない場合には、沈着したアミロイド物質を顕微鏡下で収集して Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) 法で確定する方法もある<sup>4)</sup>。わが国では熊本大学医学部附属病院中央検査部アミロイドーシス診療体制構築事業 大林光念先生が精力的に行っている (図 1)。

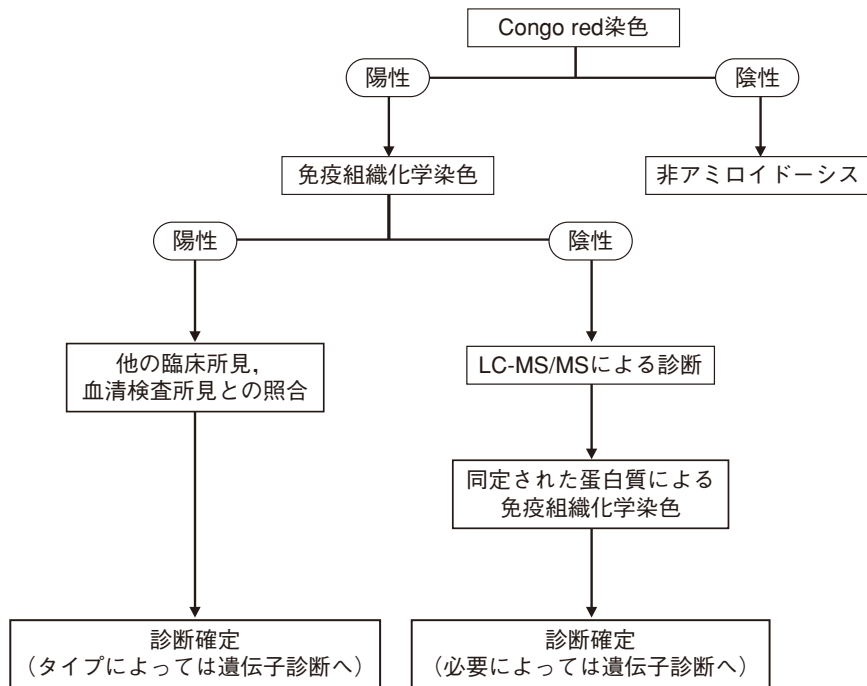


図 1 アミロイドーシス診断のアルゴリズム

### 全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスの鑑別

臓器への拡がりや2臓器以上に及ぶものを全身性と呼び、1臓器にとどまるものを限局性としている。腎生検によってアミロイド腎症の診断がなされる場合は、他の臓器への沈着も同時に生じていることが多く、全身性アミロイドーシスの可能性が高い。一方、他の臓器の生検でアミロイド沈着が最初に検出される場合もある。その際には、限局性アミロイドーシス(単一臓器への沈着)と全身性(2臓器以上の沈着)の鑑別が重要になる。限局性の場合、全身性に進行する頻度は約2%とされているので、ほとんどの患者では経過観察あるいは局所的な対応が主体となる。一方、全身性の場合には進行して臓器不全に至る頻度が高く治療が必要となる。限局性と全身性の鑑別には、thrombin-anti-thrombin complex (TAT)、plasmin- $\alpha 2$  plasmin inhibitor complex (PIC)が有用であることが報告されている<sup>5)</sup>。活動性の全身性アミロイドーシスでは、凝固が亢進し(TAT 4.2 ng/mL以上)、さらに線溶系も亢進した状態(PIC 1.4  $\mu$ g/mL以上)である。このような場合には腎生検では注意が必要である。また、AL型全身性アミロイドーシスでは多発性骨髄腫を合併することもあり、CRAB(calcium, renal lesion, anemia, bone lesion)の所見の有無をチェックすると同時に、骨髄穿刺での形質細胞数が10%以上では多発性骨髄腫と

診断される。

### 病 態

蛋白質は $\alpha$ らせん構造と $\beta$ シート構造で形成され、それぞれが緩やかに運動している。エネルギー状態が変化すると三次構造がほぐれ、 $\beta$ シート構造部分が凝集・重合して線維構造が形成される。アミロイドを形成しやすい $\beta$ シート構造(アミノ酸配列)をアミロイド前駆蛋白と呼び、現在21種類が知られている。

免疫グロブリンは、形質細胞内で14番染色体上にある重鎖遺伝子と2番染色体にある $\kappa$ 鎖遺伝子、22番染色体にある $\lambda$ 鎖遺伝子が転写され、重鎖、軽鎖はそれぞれ別のリボソームで合成されるが、その後、シャペロン蛋白によってGolgi装置に運ばれ重鎖と軽鎖が合体する。それに糖鎖が結合して細胞外に分泌される。通常、重鎖より軽鎖が数倍多く合成され、遊離の軽鎖が血中に分泌されている。これを遊離軽鎖(free light chain: FLC)と呼んでいる。最近FLCの測定が可能となり、 $\kappa$ 鎖、 $\lambda$ 鎖の偏りが検出できるようになった。また、治療の評価にも使用されている。多発性骨髄腫の検査および治療の評価に関して、わが国ではいまだに血清免疫電気泳動によるM蛋白の検出が基準となっている。しかし、国際的には免疫固定法によるM蛋白の検出が要求されている。わが国では保険適用はない。

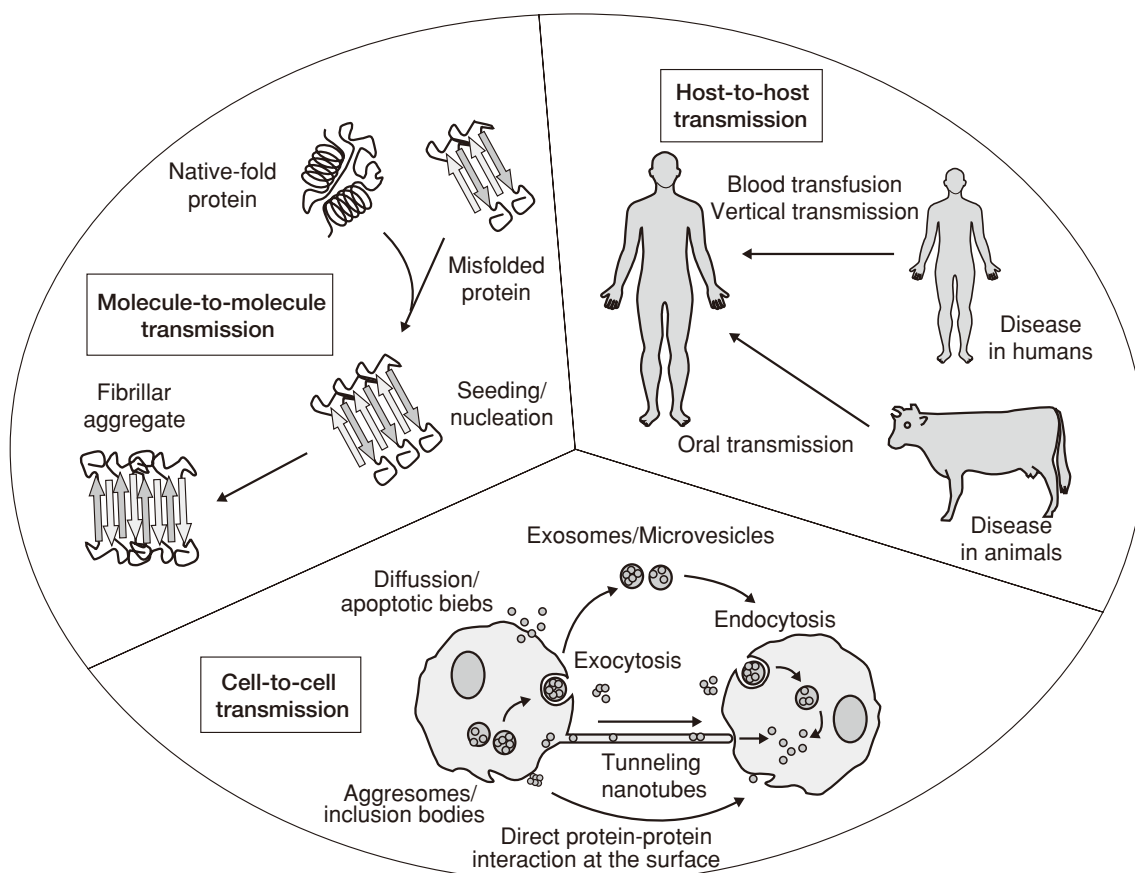


図 2 アミロイドの進展機序(文献7より引用)

アミロイド前駆蛋白が増加した状態で何らかのアミロイド線維のシード(種)が加わると、一気に線維形成が進行することが示されている<sup>6)</sup>。また、アミロイド線維が単核球、多核球に貪食された形で接触を介して伝搬する可能性も指摘されている。さらに、蛋白間での接触により、 $\alpha$ らせん構造が $\beta$ シート構造に変化して前駆蛋白が増加するメカニズム(プリオン型)も指摘されている(図2)<sup>7)</sup>。

### アミロイド線維の臓器親和性

アミロイド前駆蛋白の性質によって臓器への親和性が異なることが示唆されている<sup>8)</sup>。これは、アミロイド前駆蛋白のアミノ酸配列や結合する糖鎖の影響によるものと考えられている。腎臓、心臓、肝臓、脾臓などの臓器への沈着は患者ごとに異なる。このことによって臨床所見に大きな差が生じている。例えば、トランスサイレチンが関与するFAPでは心臓と神経が主病変となる。AL型では腎臓に沈着しやすい。

### アミロイド腎症の病理

アミロイド腎症は、①基底膜型(スピクラ形成)、②メサンギウム型(糸球体結節性病変)、③血管型(細動脈沈着)、④尿管間質型に分類できる(図3)。ネフローゼ症候群をきたしやすいのは①である。初回の腎生検で微小変化型と診断され、1年後の再生検でスピクラ形成、メサンギウム域へのアミロイド沈着を認め初めてアミロイド腎症と診断が確定する場合もある。基底膜型を呈する場合は蛋白尿あるいはネフローゼ症候群を呈するので、腎生検で発見されることが多い。一方、血管型では尿異常より腎機能低下が生じやすいので診断までに時間を要することがある。AA型、AL型で基底膜型、血管型と偏りがみられることも報告されている<sup>9)</sup>が、分布に偏りはないという反論もある<sup>10)</sup>。組織にすでに沈着したアミロイド線維がネフローゼ症候群の直接的な原因ではない可能性が指摘されている。その根拠として、1)治療によってネフローゼ症候群を脱し完全寛解に達している患者で腎生検を行っても、糸球体へのアミロイド沈着が消失していないこと、2)心機能に関しても、



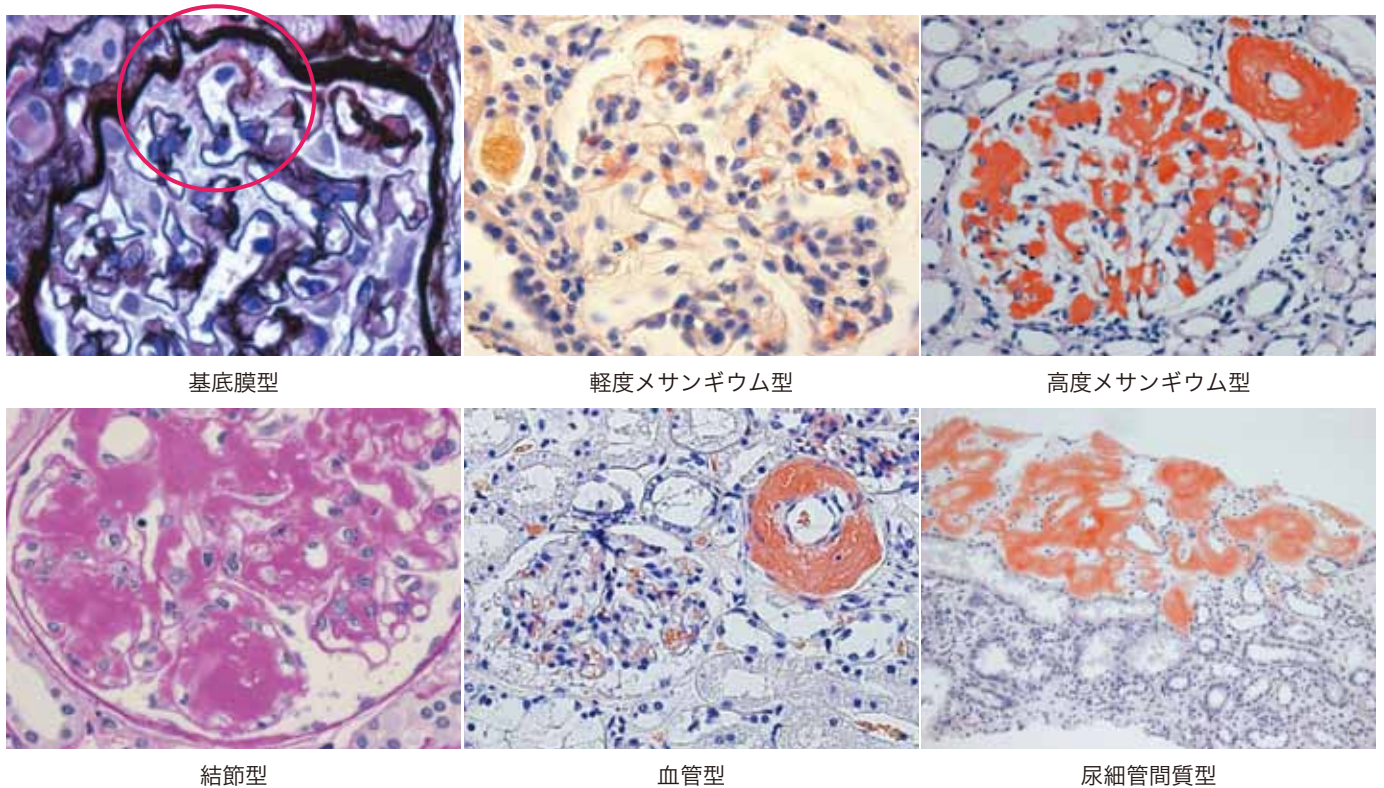


図 3 アミロイド腎症の病理傷害パターン

アミロイド沈着が存在しているにもかかわらず、治療に反応して急激に改善すること、などが報告されている。以上のことから、低・中分子量のアミロイド前駆蛋白が細胞毒性を有している可能性が指摘されている<sup>11,12)</sup>。すでに組織に沈着したアミロイドが消失するには、細胞増殖の回転速度、分解酵素量、前駆蛋白尿量などで規定されている。消化管では比較的早く沈着したアミロイドが消失するが、糸球体の場合は数年かかるとされている。しかし、腎に沈着したアミロイドの消失に関する詳細なデータはない。

## 治療法

### 1. AL 型アミロイドーシス

①デキサメタゾン(Dex)：デキサメタゾンはステロイド骨格の9位にフッ素が結合している。このことによって、ステロイド受容体との結合がコルチゾールの約10倍増強している。さらに骨髄腫細胞のアポトーシスを誘導する作用もある。通常、経口40mg/日、4日間連続投与し、その後休薬し、1カ月に1クールを施行する。

②メルファラン+デキサメタゾン(MDex)：数年前までは、DNAのアルキル化剤であるメルファランとプレドニンによるMP療法が多発性骨髄腫治療の主流であった。しか

し、現在ではメルファランとデキサメタゾンのMDex(あるいはMelDex)に変更されている。それに準じて、MDexがAL型全身性アミロイドーシスの基本的治療になっている。完全寛解率は33%であり、67%の血液学的奏効と48%の臓器効果を認め、効果発現までは4.5カ月以内とされている<sup>13)</sup>。

③高用量のメルファラン+自家造血幹細胞移植療法(自家移植療法)：寛解状態に達すると平均生存期間が54カ月となるが、治療関連死が30%ほどあり、適応症例が限定される<sup>14)</sup>。

④MDexと自家移植療法との無作為比較試験(RCT)：両群とも生存期間の中央値は56.9カ月とほぼ変わらなかった。その結果、MDexはUK amyloid治療ガイドラインにおいて自家移植療法の適応のない患者に対する第一選択治療として推奨されている<sup>15)</sup>。

⑤ボルテゾミブ：20Sプロテアソーム阻害薬であり、M蛋白などの異常蛋白処理の阻害による細胞傷害だけでなく、ユビキチン化されたI $\kappa$ B $\alpha$ の分解を抑制することによりNF- $\kappa$ B活性を阻害し、さまざまな作用を発揮する。ボルテゾミブが多発性骨髄腫に有効であることがわかり、多発性骨髄腫の第一選択薬になってきている。ただし、この薬剤は非常に高価(3mgで164,934円)であること、血液専

門医のいる施設での使用という制約がある。アミロイドーシスに対してははまだ保険適用外であるが、わが国でボルテゾミブ+メルファラン+デキサメタゾン(BMDex)の臨床試験中である。副作用として、末梢神経障害があるが、さらに brain natriuretic peptide(BNP), あるいは N terminal-proBNP(NT-proBNP)が上昇している患者では心毒性に注意が必要である。

⑥自家移植療法+BDex 療法：最近の RCT では、12 カ月での完全寛解率は約 70 %であった。抵抗性+進行性は 14 %程度であった。自家移植療法単独群では 12 カ月の完全寛解率は 35.7 %, 抵抗性+進行性は 31.4 %であり、自家移植療法前に BDex 療法を行う方法が有意に優れていた<sup>16)</sup>。

## 2. AA 型アミロイドーシス

炎症が持続すると血清 SAA が高値となり、AA 型アミロイドーシスを合併する。その原因として関節リウマチが多かったが、2000 年以降生物学的製剤の出現で大幅に減少してきている。炎症性サイトカインのなかでも特に、IL-6 のシグナルを抑制するトシリズマブが AA 型アミロイド沈着を消失させる可能性が指摘されている<sup>17,18)</sup>。

## 3. トランスサイレチン型アミロイドーシス

トランスサイレチンは、4 量体を形成しプレアルブミンとも呼ばれている。血漿中のチロキシンの約 10 %, トリヨードチロニンの約 30 %が結合する糖蛋白質である。遺伝子異常により不安定化したトランスサイレチンは解離しやすく、異常な  $\beta$  シート構造が重合しアミロイド線維を形成する。この 4 量体の解離を抑制してトランスサイレチンを安定化する薬剤として、タファミジスメグルミンが市販されている<sup>19)</sup>。さらに、異常なトランスサイレチン産生を抑制するために RNA interference(RNAi)法も臨床研究中被る<sup>20)</sup>。

## Monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)

### 1. 定義

免疫グロブリンあるいは免疫グロブリンの一部が組織に沈着し、アミロイド線維を形成していないものを指す。

### 2. MIDD の診断と頻度

尿異常があり腎生検で診断されることが多いが、免疫グロブリンの単クローン性の沈着を証明するためには、軽鎖( $\kappa$  鎖,  $\lambda$  鎖)の偏り、あるいは欠損の有無を検討することは必須である。軽鎖の異常沈着パターンから MIDD を疑うきっかけになる。軽鎖をルーチンにチェックしていないと

見逃すことになる。軽鎖に偏りがみられた場合、次に重鎖のサブクラスの偏り(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2)の評価が重要になる。MIDD の頻度に関して、米国からは、4,000 例中で 20 例<sup>21)</sup>、10,000 例中 64 例<sup>22)</sup>、日本からの成績<sup>23)</sup>でも 4,800 例中 16 例であり、世界的に腎生検 200 例に 1 例(約 0.5 %)の頻度である。日本全国で 1 年間に施行される腎生検数は約 1 万例であるので、わが国では年間 50 例前後の新規発症があると予想される。

## 3. 腎病理組織

### 1) 光顕所見

メサンギウム増殖性腎炎型、膜性増殖性腎炎型、膜性腎症型、結節性病変型がある。特に、結節性病変を呈し Congo red 染色が陰性の場合には可能性が高い。最近注目されている疾患として、MIDD の膜性腎症型がある<sup>24~26)</sup>。蛍光抗体法で軽鎖をチェックしていないと通常膜性腎症と誤診される可能性がある。すなわち、膜性腎症の診断を下す際には軽鎖の偏りをチェックして膜性腎症型(MIDD with membranous features)を除外する必要がある。

### 2) 蛍光抗体法

①Light chain deposition disease(LCDD)： $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$  鎖が沈着せず、 $\kappa$  鎖あるいは $\lambda$  鎖のいずれかが糸球体に沈着している場合で、Congo red 染色陰性のときに診断する。多くは結節性病変に一致しているが、ときにメサンギウムパターンもある<sup>22)</sup>。また、糸球体基底膜だけではなく尿細管基底膜に沈着することもある。そのような場合には尿細管性アシドーシスを合併する。

②Light and heavy chain deposition disease(LHCDD)：例えば、IgG1- $\lambda$  の沈着とか、IgG3- $\kappa$  の沈着とか、単クローン性の免疫グロブリンの沈着がみられる<sup>23)</sup>。軽鎖の偏りの異常から、重鎖のサブクラスを検討して診断が確定する。多くはメサンギウム増殖性腎炎の像を呈するので、proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits という表現もある<sup>27)</sup>。

③Heavy chain deposition disease(HCDD)：軽鎖( $\kappa$  鎖,  $\lambda$  鎖)が陰性で重鎖が陽性の場合に診断可能である。 $\gamma$  鎖が多い<sup>28)</sup>が、 $\alpha$  鎖の報告<sup>29)</sup>もある。病態としては、重鎖の CH1 部分が欠損するために軽鎖と結合できない遊離の重鎖が糸球体に沈着する<sup>30)</sup>。膜性増殖性腎炎型あるいは結節性病変型を呈することが多い。遊離した軽鎖が長期にわたり存在すると、アミロイド線維を形成することもある<sup>31)</sup>。

## 4. 治療

多発性骨髄腫に準じて行う。アミロイド腎症の項目を参照



## おわりに

ネフローゼ症候群をきたす疾患として、アミロイド腎症について概説した。頻度は 1.4%程度と低いが、腎臓専門医にとっては鑑別疾患として重要である。AL 型全身性アミロイドーシスがほとんどであるが、免疫グロブリン異常症に関連する monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD) も約 0.5%存在する。腎組織での軽鎖の検討は、MIDD を発見するためには必須項目である。治療としては、アミロイド腎症に関して、最近有望な薬剤が市販され予後の改善が期待されている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Bély M. Histochemical differential diagnosis and polarization optical analysis of amyloid and amyloidosis. *Sci World J* 2006 ; 6 : 154-168.
- Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1337-1346.
- Picken MM, Linke RP. Nephrotic syndrome due to an amyloidogenic mutation in fibrinogen A alpha chain. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1681-1685.
- Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009 ; 114 : 4957-4959.
- Suga N, Miura N, Kitagawa W, Morita H, Banno S, Imai H. Differential diagnosis of localized and systemic amyloidosis based on coagulation and fibrinolysis parameters. *Amyloid* 2012 ; 19 : 61-65.
- Chatani E, Yagi H, Naiki H, Goto Y. Polymorphism of  $\beta 2$ -microglobulin amyloid fibrils manifested by ultrasonication-enhanced fibril formation in trifluoroethanol. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 22827-22837.
- Moreno-Gonzalez I, Soto C. Misfolded protein aggregates : mechanisms, structures and potential for disease transmission. *Semin Cell Dev Biol* 2011 ; 22 : 482-487.
- Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3458-3471.
- Nishi S, Alchi B, Imai N, Gejyo F. New advances in renal amyloidosis. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 93-101.
- Hopfer H, Wiech T, Mihatsch MJ. Renal amyloidosis revisited : amyloid distribution, dynamics and biochemical type. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2877-2884.
- Laganowsky A, Liu C, Sawaya MR, Whitelegge JP, Park J, Zhao M, Pensalfini A, Soriaga AB, Landau M, Teng PK, Cascio D, Glabe C, Eisenberg D. Atomic view of a toxic amyloid small oligomer. *Science* 2012 ; 335 : 1228-1231.
- Sirangelo I, Irace G, Balestrieri ML. Amyloid toxicity and platelet-activating factor signaling. *J Cell Physiol* 2013 ; 228 : 1143-1148.
- Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, Cavallero G, Rustichelli R, Virga G, Merlini G. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004 ; 103 : 2936-2938.
- Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, Anderson JJ, O'Hara C, Finn KT, Libbey CA, Wiesman J, Quillen K, Swan N, Wright DG. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with amyloidosis : An 8-year study. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 85-93.
- Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD. Perspectives in treatment of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2008 ; 140 : 365-377.
- Huang X, Wang Q, Chen W, Zeng C, Chen Z, Gong D, Zhang H, Liu Z. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis : a randomized controlled trial. *BMC Med* 2014 ; 12 : 2.
- Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 2997-3000.
- Ueno T, Takeda K, Nagata M. Remission of proteinuria and preservation of renal function in patients with renal AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 633-639.
- Said G, Gripton S, Kirkpatrick P. Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov* 2012 ; 11 : 185-186.
- Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, Perez J, Chiesa J, Warrington S, Tranter E, Munisamy M, Falzone R, Harrop J, Cehelsky J, Bettencourt BR, Geissler M, Butler JS, Sehgal A, Meyers RE, Chen Q, Borland T, Hutabarat RM, Clausen VA, Alvarez R, Fitzgerald K, Gamba-Vitalo C, Nochur SV, Vaishnav AK, Sah DW, Gollob JA, Suhr OB. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 819-829.
- Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG, Shappell S, Fogo AB. Monoclonal gammopathy : significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 87-95.
- Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, D'Agati VD, Leung N. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease : a report of 64 patients from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 231-239.
- Masai R, Wakui H, Togashi M, Maki N, Ohtani H, Komatsuda A, Sawada K. Clinicopathological features and prognosis in

- immunoglobulin light and heavy chain deposition disease. *Clin Nephrol* 2009 ; 71 : 9-20.
24. Komatsuda A, Masai R, Ohtani H, Togashi M, Maki N, Sawada K, Wakui H. Monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3888-3894.
25. de Seigneux S, Bindi P, Debiec H, Alyanakian MA, Aymard B, Callard P, Ronco P, Aucouturier P. Immunoglobulin deposition disease with a membranous pattern and a circulating monoclonal immunoglobulin G with charge-dependent aggregation properties. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 117-121.
26. Ito A, Miura N, Kimura Y, Maeda S, Suzuki K, Kitagawa W, Morita H, Banno S, Imai H. Myeloperoxidase anti-cytoplasmic antibody related crescentic glomerulonephritis in a patient with IgG3 $\lambda$  monoclonal immunoglobulin deposition disease with membranous features. *Intern Med* 2012 ; 51 : 2393-2397.
27. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2055-2064.
28. Oe Y, Soma J, Sato H, Ito S. Heavy chain deposition disease : an overview. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 : 771-778.
29. Alexander MP, Nasr SH, Watson DC, Méndez GP, Rennke HG. Renal crescentic alpha heavy chain deposition disease : a report of 3 cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 621-625.
30. Moulin B, Deret S, Mariette X, Kourilsky O, Imai H, Dupouet L, Marcellin L, Kolb I, Aucouturier P, Brouet JC, Ronco PM, Mougnot B. Nodular glomerulosclerosis with deposition of monoclonal immunoglobulin heavy chains lacking C(H)1. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 519-528.
31. Komatsuda A, Maki N, Wakui H, Ohtani H, Hatakeyama T, Yasuda T, Nakamoto Y, Imai H, Sawada K. Development of systemic lambda-light chain amyloidosis in a patient with gamma-heavy chain deposition disease during long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 434-437.