

[演題名] 記念講演

透析アミロイドーシス：一研究の始まりから将来一

[演者] 氏名：^{げじょうふみたけ}下条 文武

所属：新潟大学・学長（大学院教授第二内科）

透析アミロイドーシスという病態は透析治療が普及しはじめた 20 世紀末に初めて発見された新しいタイプのアミロイドーシスである。すなわち、本症は近代透析医療の進歩（光）によってもたらされた新疾患（影）である。

透析治療が普及した 1980 年代になり、フランスの Assenat らが、透析患者に頻発する手根管症候群の手術サンプルの滑膜にアミロイド沈着の存在を初めて明らかにした。当初、AA タイプのアミロイドーシスが想定されたがその詳細は不明であった。1985 年に私共はこのアミロイドの主要な構成成分を生化学的に β_2 -ミクログロブリン（以下 β_2 -m）であると同定することができた。以来 β_2 -m 由来のアミロイドーシスは、長期透析患者の増加とともに骨・関節滑膜を侵し、特異な骨・関節症を引き起こす透析合併症としてのアミロイドーシスであるとの疾患概念が明確された。その後の研究から、本症の発症要因には、①血中の β_2 -m 濃度が高い、②透析期間が長い、③年齢が高い、④透析膜の生体適合性が不良、あるいは β_2 -m 除去機能がない、⑤透析液の純度が低い、⑥アポリポ蛋白 E4 遺伝子を有することなどが臨床研究から次々に解明されてきた。また、アミロイド蛋白が AGE(advanced glycation end product)化現象を起こし、病態発症に関与することも明らかにされた。

治療対策としては、 β_2 -m を積極的に除去する各種の血液浄化法が検討されてきた。1990 年に欧州のグループは PAN(ポリアクリルニトリル)膜ダイアライザー治療が low-flux 膜よりも治療・予防効果があることを明らかにした。また、透析技術にも検討が加えられ、 β_2 -m を効率よく除去する目的で、直接血液灌流型の β_2 -m 吸着器（リクセル）が我国の KANEKA Co. Ltd., Osaka で開発され、わが国では普及した治療となった。最近、私共は病理組織学的に β_2 -m アミロイドが証明され、手根管開放術を受けており、骨嚢胞がある透析歴 10 年以上のリクセル治療 600 例についてアンケート調査をおこなった。その結果、患者評価では 90%が進行抑制うち 56%が有効、主治医評価では 99%が進行抑制うち 77%が病態の改善有益との回答を得た。

透析治療の影ともいえる透析アミロイドーシス治療は不十分ながらも進歩した。しかしながら、生体内での詳細なアミロイド線維形成のメカニズムはなお不明の部分が多い。その解明に向けてのわが国からの研究（「内木モデル」、「後藤研」、他）の発展と「アミロイドーシスに関する調査研究班」諸氏への期待を述べ、私の講演の責任を果たしたい。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて

1. 総論

[演者] 氏名：山田正仁

所属：金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学（神経内科学）

本調査研究班はアミロイドーシスの研究者が一堂に会するわが国唯一のフォーラムであり、アミロイドーシス各病型の調査研究と共に、アミロイドーシス全体に共通する課題（画的診断・治療法の開発、「伝播」の問題等）に取り組んでいる。研究班は本症に関する診療水準の向上を通じ社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療指針あるいはガイドラインの作成、提供がある。本症の診断および治療に関するガイドラインが普及することにより、診断が遅れがちな本症が、より早期に診断されやすくなり、本症患者が最適な治療を受けることができるチャンスが増えることが期待される。

現在、研究班で考慮している診療ガイドライン作成計画（案）は以下の通りである。

[1] 診療ガイドラインの対象：下記の病型をとりあげる。

1. AL アミロイドーシス
2. AA アミロイドーシス
3. FAP
4. 透析アミロイドーシス
5. 老人性全身性アミロイドーシス
6. 脳アミロイドーシス
 - (1) アルツハイマー病
 - (2) 脳アミロイドアンギオパチー

[2] 診療ガイドラインの構成：(1) 概説（病態、疫学、臨床症候、各種検査所見など）、(2) 診断基準、(3) 治療を骨子とし、治療に関しては、できる限り、根拠となる文献のエビデンスレベル、提言の推奨グレードを示す。

[3] 診療ガイドライン作成に向けての手順：2008年夏のワークショップにおいて、病型ごとのガイドライン原案を担当者からご呈示いただき、問題点を討議し、第1案を作成する。第1案について e-mail 上で、該当する病型を専門とする先生方の中で意見交換し、第2案を作成していただく（H20年度末）。その上で、全病型をまとめたガイドライン案を作成し、それについて班全体からご意見をおききし、最終案を作成する（H21年度末）。小冊子作成、ホームページ上の公開等を行う（H22年度）。

本ワークショップでは、ガイドライン作成にあたっての問題、方法等を含め議論していただき、その出発点としたい。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて

2. 老人性全身性アミロイドーシス

[演 者] 氏名：○池田修一、東城加奈、鈴木彩子、矢崎正英、関島良樹

所属：信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

老人性全身性アミロイドーシス (Senile systemic amyloidosis: SSA)は旧名老人性心アミロイドーシス(Senile cardiac amyloidosis)と呼ばれており、高齢者に心アミロイドーシスを来す疾患として知られていた。本疾患のアミロイドは野生型 TTR 由来であり、また心臓以外に腎髄質、大血管へもアミロイド沈着を来すことから SSA と呼称されるようになった。SSA の頻度は欧米人の検索から 80 歳以上の剖検例の 22-25%に見出されるとされているが、生前診断される患者の数は少ない。人口の高齢化が急速に進む現在、本症患者の発生頻度も増えていると推測される。

循環器領域における超音波診断の普及により心アミロイドーシスの検出率も高まっている。高齢者において心アミロイドーシスを来す基礎疾患は SSA、家族性アミロイドーシス、原発性全身性アミロイドーシスの三者である。前二者のアミロイドは TTR であり、後一者のアミロイドは免疫グロブリン軽鎖(AL)由来である。心アミロイドが TTR 由来か AL 由来かで心病変の予後は大きく異なり、確定診断後の平均余命は前者が5年に対して後者は10ヶ月である。SSA を確定診断する要点は1) 組織アミロイドが TTR 免疫反応性であること、2) TTR 遺伝子の解析で変異がないことであり、この際血清 TTR の質量解析はスクリーニング法として有用である。

SSA の臨床像であるが、発症年齢に関して過去の報告では80歳以降の高齢者が強調されていたが、実際には60歳代から発症している。また心房細動、心不全等の心症状以外では手根管症候群を高率に伴う。手根管症候群で発症して数年後に心不全を呈することが多い。アミロイド沈着を確認する生検部位としてはカテーテル下の右室内膜心筋が最も確実であるが、より侵襲の少ない方法として腹壁の皮膚生検 (Punch biopsy of skin)が揚げられる。

治療については対症療法に終始することが多いが、TTR 分子を安定化させてアミロイド細線維への変換を防ぐ作用のある薬剤 diflunisal の効果が最近試され出した。

参考文献

1. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, Li C-Y, Edwards WD, Oloson LJ, Thibodeau SN. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 1996;171:395-400.
2. Westermark P, Bergstrom J, Solomon A, Murphy C, Sletten K. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003;10, Suppl 1:48-54.
3. Yamano M, Azuma A, Yazaki M, Ikeda S, Sawada T, Matsubara H. Early cardiac involvement in senile systemic amyloidosis: a case report. *Amyloid* 2008;15:54-59.

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて

3. 透析アミロイドーシス

[演者] 氏名：風間順一郎

所属：新潟大学医歯学総合病院集中治療部

透析アミロイドーシスは、 $\beta 2$ -ミクログロブリンを前駆蛋白とする $A\beta 2M$ アミロイドが全身に沈着するアミロイドーシスの一型である。慢性腎臓病 (CKD) 患者にのみ認められ、その中でも特に維持透析歴が 10 年を超える長期透析者に多い。全身性のアミロイドーシスに分類されているが、特に大関節周囲の滑膜への沈着が著しい。更に、単にアミロイドが沈着するだけではなくその周囲に単球/マクロファージ系の細胞が浸潤する盛んな炎症反応が惹起されることも特徴的である。最も頻発する症状は手根管症候群であるが、他に脊柱管狭窄症、炎症性骨吸収に伴う骨嚢胞、その進行形である破壊性関節症、更に消化管や循環器などにも多彩な症状を示し、しばしば致命的な経過に至る。ただし、生命予後に与える危機よりも、ADL の制限によるダメージが深刻であるケースの方が多い。最近、透析開始後 25 年以上の超長期透析者においては大腿骨頸部骨折の発症頻度が高いという疫学データが公表された。今のところ、この現象の原因として最も合理的に解釈しうるのは透析アミロイドーシスの介在と、それに伴う骨脆弱化/ADL の低下である。

透析アミロイドーシスを予防/治療するために、血液浄化療法としていくつかの治療アプローチが試みられている。具体的には透析膜の改良、透析液の清浄化、限外濾過量の増加などがこれに相当し、これらの普及によって昨今では透析アミロイドーシス新規発症の頻度は減っているのではないかという意見もしばしば聞かれる。中でも $\beta 2$ -ミクログロブリン吸着カラムによる血液吸着療法の効果は目覚ましく、患者の ADL 改善には確かに威力を発揮するかのように見受けられる。問題は、これらの予防/治療効果を定量的に示す物差しがないため、その結果を客観的にアピールすることが困難であるという点である。

このように透析アミロイドーシスは CKD 患者における重大な臨床的問題であり、しかもそれに対する予防/治療手段がないわけではない。したがって臨床ガイドラインを作成することに意義があることは確かであるが、それを阻む高い壁がある。診断の難しさである。今日、透析アミロイドーシスは自他覚症状のスコアリングに基づいてその有無を診断することが一般的である。このアプローチは特異性に問題があるばかりでなく、無症状の早期アミロイドーシス患者のスクリーニングには無力である。かといってアミロイド組織を確認するために無症状な患者にまで定期的な侵襲的検査を行うことも現実的ではない。この問題をいかにクリアするかが、透析アミロイドーシスの臨床ガイドラインを作成する上で最大の課題となるだろう。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて
4. AA アミロイドーシス

[演 者] 氏名：吉崎和幸

所属：大阪大学先端科学イノベーションセンター

AA アミロイドーシスガイドライン作成のための原案

文責： 大阪大学 吉崎和幸

1. AA アミロイドーシスの疾患概要

- (1) AA アミロイドーシスとは
- (2) 病因
- (3) 診断基準、診断の進め方
- (4) AA アミロイドーシスの基本疾患
- (5) 鑑別診断
- (6) 疫学
- (7) 臨床症状・検査所見
- (8) 病理所見
- (9) 生命予後と死因

2. AA アミロイドーシスの治療

- (1) 自然経過
- (2) 重症度分類
- (3) 日常生活指導
- (4) 薬物療法（非生物製剤）

- (5) 薬物療法（生物製剤）

- (6) 効果判定

3. 病態別治療指針

- (1) 基本疾患毎の治療指針

- (i) 関節リウマチ
- (ii) 若年性関節炎
- (iii) クローン病
- (iv) キャッスルマン病
- (v) 結核、癩

- (2) 障害部位毎の治療指針

- (i) 腎障害（透析導入方針を含む）
- (ii) 消化管障害
- (iii) 甲状腺障害
- (iv) その他

重点項目等のサマリーの標示

1. 診断ガイドライン。2. 症状及びその頻度。3. 異常検査所見とその発現頻度。4. 病理所見の特徴。5. 発症原疾患。6. 経過観察ガイドライン。7. 腎症観察ガイドライン。8. 透析導入ガイドライン。9. 具体の透析治療法。10. 消化器症状観察ガイドライン。11. アミロイドーシスの予後。12. 患者説明の留意点。13. 主な治療薬とその作用機序。14. 主な治療薬とその用法・用量。15. 具体的な処方例（非生物製剤）。16. 具体的な処方例（生物製剤）。17. 腎症増悪抑制治療（薬物療法、生活指導）。18. 消化器症状改善治療（薬物療法、生活指導）。19. 治療効果判定法。

（治療の場合は推奨 A,B,C,D を添記する）

[演題名] シンポジウムII アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて
5. ALアミロイドーシス

[演者] 氏名：島崎千尋

所属：京都府立医科大学血液・腫瘍内科

ALアミロイドーシスは異常形質細胞より産生されるM蛋白の軽鎖由来のアミロイドが全身の諸臓器に沈着し機能不全を引き起こす疾患であり、多発性骨髄腫などに合併するものと明らかな基礎疾患が見つからない原発性とに大別される。

アミロイドの沈着は心臓・肝臓・腎臓・消化管・末梢神経におよび、その臨床症状は多彩である。初期には全身倦怠感・体重減少・浮腫・貧血など非特異的症状を呈し診断に苦慮することもまれではないが、経過中にうっ血性心不全・蛋白尿・吸収不良症候群・末梢神経障害・起立性低血圧・手根管症候群・肝腫大・巨舌・皮下出血などを呈する。

検査所見ではそれらの臓器の機能障害に加えて血中M蛋白・尿中Bence Jones蛋白がみられる。本症の診断にはALアミロイドの沈着を組織学的に証明すること、免疫グロブリン異常をきたす他の疾患、特に多発性骨髄腫を除外することが重要である。組織学的検索では腎臓・消化管・腹壁脂肪が生検部位として選択されることが多く、免疫組織学的手法により免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイドであることを証明する。微量のM蛋白の検出には血清Free light chain (FLC)の測定が有用である。

本症の治療の基本理念はM蛋白を産生する異常形質細胞を排除することにある。自家末梢血幹細胞移植についてはrisk-adapted approachを用いることにより安全に実施できるようになった。しかし、その有用性についてはランダム化試験で証明されていない。大量化学療法の実施が困難なpoor riskの症例ではmelphalan+dexamethasoneなどの化学療法が実施される。しかし、現時点でエビデンスレベルの高い治療法はない。

ALアミロイドーシスの診断基準として当研究班によるものが難病情報センターより、また診断と治療に関するガイドラインが英国血液学標準化委員会(2004)より公表されている。さらに臓器病変の定義と治療効果判定基準が第10回アミロイドおよびアミロイドーシスに関する国際シンポジウム(2005)で発表されている。本邦におけるガイドライン作成上の問題として、1)本邦における本症の実態が明らかでないこと、2)免疫組織学的診断が統一されていないこと、3)FLCの測定が保険適応となっていないこと、4)エビデンスレベルの高い治療法がないこと、があげられる。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて

6. FAP

[演 者] 氏名：安東由喜雄

所属：熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学

FAP はわが国においては、ゲルソリンおよびトランスサイレチン(TTR)遺伝子の変異によるものタイプが認められているが、日常診療で前者による FAP は患者フォーカスが限定されており本タイプに遭遇する可能性はきわめて低いいため、TTR 型 FAP に限定して論じる。

TTR の遺伝子変異は、これまでの研究で、世界で現在までに 110 種類認められており、約 90 種類が FAP を引き起こすことが知られている。その中で FAP ATTR V30M は日本、ポルトガル、スウェーデンの三大フォーカスに加えて、世界各地に患者の存在が認められるようになり患者数も多いことから、患者の phenotype も最大公約的な提示が可能である。一般に FAP ATTR V30M は、感覚優位型のポリニューロパチー、自律神経障害、臓器障害の三大症状に集約することができ、初発症状は、感覚障害や自律神経障害による症状であることが多い。しかし、同じ本遺伝子変異型であっても、心・腎障害(特に心症状)を主に呈する患者、運動優位型ポリニューロパチーを呈するタイプ、眼アミロイドーシスが選考するタイプなどがあるため注意を要する。また地域差も無視できず、熊本や長野の FAP 集積地に属さない高齢の男性 FAP 患者は孤発例が少なくないため、注意を要する。スウェーデンの FAP ATTR V30M 患者では、浸透率は数パーセントであることが知られているが、わが国の患者の正確な浸透率は不明である。

Non-FAP ATTR V30M 型の FAP 患者では多くの報告で数例以内の臨床症状が記載されているのみであるため、こうした報告によって genotype と phenotype を云々するのは極めて危険である。例えば、FAP ATTR Y114C 患者は、長崎で発見された患者群では、oculo-leptomeningeal タイプの FAP で、高率にアミロイドアングリオパチーを呈するが、大阪で発見された本タイプの FAP 患者は心臓型に分類されるものであり、オランダに発見された本タイプは、眼アミロイドーシスの症状も乏しく、ポリニューロパチー型に近い。このように non ATTR V30M タイプの FAP においては、現時点で個々の genotype による臨床症状を規定するのは危険で症例の蓄積を待たなければならない。

FAP の診断に関しては、以前は末梢神経生検が不可欠であったが、消化管、腹壁脂肪吸引、皮膚や口腔内生検による病理診断が普及してきた。また real time PCR 法などの DNA 診断に加えて、プロテインチップを含む質量分析装置による血清診断が迅速かつ簡便に行われるようになった。したがってそうした事項を具体的に診断基準の中に盛り込んでいくことが望ましい。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイドーシス診療ガイドライン作成に向けて
7. 脳アミロイドーシス (1)アルツハイマー病

[演者] 氏名：東海林幹夫

所属：弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座

我が国では従来、主にアメリカ精神医学会の診断基準 (DSM-IV) あるいは NINCDS-ADRDA work group の診断基準に準拠してアルツハイマー病の臨床診断が行われてきた。このうち、NINCDS-ADRDA work group の診断基準は記憶障害の進行観察期間を 12 か月と改訂されて、1986 年に The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) の臨床診断基準として採用され、剖検所見との対応など様々な検討がなされている。本邦では 1995 年に厚生省特定疾患研究、アミロイドーシス研究班によってアルツハイマー病の診断基準が初めて作成されたが一般的な使用には至らず、主に欧米の診断基準が使用されてきた。

治療のためのガイドラインは本邦では 2002 年に日本神経学会から認知症疾患治療ガイドラインとして公表された。2005 年には非定形抗精神病薬の使用による死亡率の増加に対する注意が追加されている。欧米では 2001 年にアメリカ神経学会 (AAN) によってこれまでの診断、治療と早期診断に関する文献が system review され、ガイドラインとして発表されたが、ここ数年のうちにヨーロッパ (EFNS, 2007)、英国 (NICE, 2006)、米国精神医学会 (APA, 2007) など各国でも診療ガイドラインが続々と発表されている。

本講演では、これらの診断と治療に関する最近のガイドラインを紹介すると共に、脳アミロイドに関する薬物療法と非薬物療法における最近の大規模研究を review し、その evidence level と問題点について検討する。

[演題名] シンポジウムⅡ アミロイド診療ガイドライン作成に向けて
8. 脳アミロイドーシス (2)脳アミロイアンギオパチー

[演者] 氏名：浜口 毅、山田正仁

所属：金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の確定診断は、病理学的検索によって脳血管へのアミロイド沈着を確認することであり、現在も診断の多くを手術組織や生検・剖検などの病理学的検索に依存している。しかし、脳生検は侵襲が大きく、全ての患者に行えるわけではなく、CAAの臨床診断を困難なものにしている。

現在、CAA関連脳内出血の臨床診断に使用されている診断基準としては、Boston Criteria for Diagnosis of CAA-Related Hemorrhageが挙げられる。脳葉型出血39例による検討によると、この診断基準でのprobable CAAの特異度は100%であったが、感度は44.8%と低かった。この感度が低い原因として、CAAでしばしば見られる微小出血の検出に有用なgradient-echo MRIが行われていなかったことが挙げられており、今後gradient-echo MRIによる微小出血の検討も加えると更に感度が上がる可能性がある。

治療に関しては、CAA自体を改善したとする報告はないが、CAA関連脳出血に対する外科的処置については、CAA関連脳出血に対し外科的処置を行った8例では、手術2日以内に1例が再出血したが、3年以上再出血がなかった例も2例存在したという報告（エビデンスレベルV）や、手術を受けた37例中20例（54%）の術後1ヶ月以降の機能予後が良好で、死亡例は4例（11%）であったとする報告（エビデンスレベルV）がある一方で、急性期に血腫吸引術を行い、予後不良であった例の報告（エビデンスレベルV）もある。また、血栓溶解療法後に脳出血を来し、組織学的検討が行われた症例10例のうち、CAAは7例であり、同年代でのCAA症例の割合に比較して高率であった（エビデンスレベルIVb）という報告もあり、MRI上の皮質微小出血などによりCAAが疑われる患者への血栓溶解療法や抗凝固療法は、CAA関連脳内出血のリスクを考慮すべきである。CAA関連血管炎あるいは炎症については、副腎皮質ステロイドあるいはシクロフォスファミドの有効性が報告されている（エビデンスレベルV）。

平成 20 年度 AA アミロイドーシス分科会
プログラム

日時 平成 21 年 1 月 29 日 (木) 12:00-12:30

場所 KKR ホテル東京 (竹橋) 11 階 孔雀の間
千代田区大手町 1-4-1

議題

1. AA アミロイドーシスの診療ガイドラインについて
2. AA アミロイドーシス臨床研究会について

以上

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
アミロイドーシスに関する調査研究班

平成 20 年度 研究報告会
プログラム・抄録集

日 時：平成 21 年 1 月 29 日（木） 13：00－17：00
1 月 30 日（金） 9：00－15：00

場 所：KKR ホテル東京 11 階 孔雀の間
東京都千代田区大手町 1-4-1
TEL 03-3287-2921（代表）

アミロイドーシスに関する調査研究班

研究代表者 山田正仁

事務局：金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

TEL：076-265-2293、FAX：076-234-4253

E-mail：amyloid@med.kanazawa-u.ac.jp

連絡事項

- ・発表時間は1演題につき発表10分、討論5分です（時間厳守）。
- ・○印は演者です（演者は研究分担者、研究協力者の先生でもなくても結構です）。
- ・太字は、発表演題を中心となって推進した、研究分担者および研究協力者です。
- ・発表は全て、Power Point ファイルを Windows PC プロジェクターで投影して行います。
- ・研究分担者会議：1月30日（金）昼食時

研究分担者の先生方は「11階鳳凰の間」にお集まり下さい。

意見交換会

日時：1月29日（木）17:30～

場所：KKR ホテル東京 11階 白鳥の間

会費：5,000円

1月29日(木)

13:00 挨拶 研究代表者 山田正仁

13:10 挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課

I. 透析アミロイドーシス (13:15~14:00) 座長 高市憲明

1. 透析アミロイドーシスの発症・進展における血漿リポリン脂質の臨床的意義 13:15
内木宏延¹⁾、○高橋直生²⁾、木村秀樹²⁾、大越忠和¹⁾、長谷川一浩¹⁾、吉田治義²⁾
福井大学医学部病因病態医学講座・分子病理学領域¹⁾、福井大学医学部病態制御
医学講座・腎臓病態内科学領域²⁾
2. ヒト β_2 -microglobulin トランスジェニックマウスのアミロイドーシス:自然発症及び
アミロイド線維投与による発症促進 13:30
樋口京一¹⁾、○張 鵬堯¹⁾、付 笑影¹⁾、澤下仁子¹⁾、銭 金澤¹⁾、森 政之¹⁾、
内木宏延²⁾、安東由喜雄³⁾
信州大学医学系研究科・加齢生物学¹⁾、福井大学医学部病因病態医学講座・分子
病理学領域²⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学分野³⁾
3. 透析アミロイドによる腰椎症を来した CAPD 症例の検討 13:45
高市憲明、○早見典子、乳原善文、鮎澤信宏、村岡和彦
虎の門病院腎センター

II. 老人性全身性アミロイドーシス及びアミロイドーシス全般
(14:00~15:00) 座長 樋口京一

4. 手根管症候群患者における老人性全身性アミロイドーシスの疫学研究 14:00
○関島良樹¹⁾、内山繁晴²⁾、東城加奈³⁾、佐野健司⁴⁾、星井嘉信⁵⁾、加藤博之²⁾、
池田修一³⁾
信州大学病院遺伝子診療部¹⁾、同 整形外科²⁾、同 医学部内科学(脳神経内科、
リウマチ・膠原病内科)³⁾、同 臨床検査部⁴⁾、山口大学大学院医学系研究科情報
解析医学系病理形態学分野⁵⁾
5. アミロイドーシス特有の病理像を認識するプローブの開発 (3) 14:15
○工藤幸司¹⁾、森雅憲^{1,2)}、岡村信行²⁾、谷内一彦²⁾、古本祥三³⁾、星井嘉信⁴⁾、
石原得博⁴⁾、宇田裕史⁵⁾、佐伯修⁵⁾、奥田恭章⁶⁾、中村正⁷⁾、坂井勇仁⁸⁾、
和田庸子⁸⁾、中野正明⁸⁾、吉崎和幸⁹⁾、山田正仁¹⁰⁾
東北大学未来医工学治療開発センター¹⁾、東北大学医学系研究科機能薬理学分野²⁾、
東北大学加齢医学研究所³⁾、山口大学医学系研究科情報解析医学系学域病理形態
分野(病理学第一講座)⁴⁾、堺温心会病院内科⁵⁾、道後温泉病院リウマチセンター

内科⁶⁾、熊本リウマチセンターリウマチ膠原病内科⁷⁾、新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座(第2内科)⁸⁾、大阪大学先端科学イノベーションセンター⁹⁾、金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)¹⁰⁾

6. アミロイドーシス発症への血清アミロイドP成分の関与に関する研究 14:30
○竹本恵子¹⁾、盧山¹⁾、張鵬堯²⁾、HENNY WATI¹⁾、川上佳紀¹⁾、瓦林毅³⁾、松原悦朗³⁾、東海林幹夫³⁾、樋口京一²⁾、前田秀一郎¹⁾
山梨大学大学院医学工学総合研究部生化学¹⁾、信州大学大学院医系研究科加齢生物学分野²⁾、弘前大学脳神経内科学³⁾
7. マウス apoA-II の部分ペプチドを用いたアミロイド線維形成機構と伝播の解析 14:45
○澤下仁子¹⁾、張蓓茹¹⁾、王耀勇¹⁾、銭金澤¹⁾、森政之¹⁾、樋口京一¹⁾
信州大学大学院医学系研究科加齢生物学分野¹⁾

Coffee Break 15:00~15:15

Ⅲ. AA アミロイドーシス (15:15~16:15) Part 1 座長 山田俊幸

8. 牛アミロイド投与によるウサギAAアミロイドーシスモデルの開発 15:15
○松井高峯¹⁾、村上智亮¹⁾、渡邊謙一¹⁾、古林与志安¹⁾、堀内雅之²⁾
帯広畜産大学基礎獣医学部門病態獣医学分野¹⁾、動物医薬品検査所²⁾
9. AAアミロイドーシスの病因・診断に関する研究 15:30
○山田俊幸¹⁾、佐藤純司¹⁾、奥田恭章²⁾
自治医科大学臨床検査医学¹⁾、道後温泉病院リウマチセンター²⁾
10. AAアミロイドーシスにおける疾患感受性の検討 -ageing を中心に- 15:45
○奥田恭章¹⁾、山田俊幸²⁾
道後温泉病院リウマチセンター内科¹⁾、自治医科大学臨床検査医学²⁾
11. 関節リウマチ患者の死因とAAアミロイドーシス：剖検情報による解析 16:00
寺井千尋¹⁾、○北浜真理子¹⁾、金子裕隆¹⁾、桜井正¹⁾、小関由美¹⁾、森口正人²⁾
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター¹⁾、自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学第1講座²⁾

IV. AA アミロイドーシス (16:15~17:00) Part 2 座長 吉崎和幸

12. ヒト化抗 IL-6 受容体抗体 (アクテムラ) 治療開始後 3 ヶ月で大腸アミロイド繊維の沈着が消失した反応性 AA アミロイドーシスの 1 症例 16:15
 田中敏郎¹⁾、○萩原圭祐¹⁾、西田純幸¹⁾、嶋良仁¹⁾、吉崎和幸²⁾
 大阪大学医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学¹⁾、大阪大学先端科学イノベーションセンター²⁾
13. 関節リウマチによる反応性アミロイドーシスに対する生物学的製剤の治療効果 - 第二報 - 16:30
 西 慎一¹⁾、○和田庸子²⁾、黒田 毅²⁾、下条文武²⁾、中野正明³⁾
 新潟大学歯学総合病院血液浄化療法部¹⁾、新潟大学大学院歯学総合研究科腎臓病内科学分野²⁾、新潟大学医学部保健学科³⁾
14. AAアミロイドーシスのトシリズマブによる治療研究 16:45
 3. AAアミロイドーシスの臨床研究の経過報告
 ○吉崎和幸¹⁾、山田正仁²⁾、池田修一³⁾、今井裕一⁴⁾、奥田恭章⁵⁾、工藤幸司⁶⁾、黒田 毅⁷⁾、河野裕夫⁸⁾、高市憲明⁹⁾、中里雅光¹⁰⁾、山田俊幸¹¹⁾、江口勝美¹²⁾、寺井千尋¹³⁾、中村 正¹⁴⁾、養田清次¹⁵⁾、田中敏郎¹⁶⁾、稲田進一¹⁷⁾、公文義雄¹⁸⁾、小関由美¹⁹⁾、佐伯 修²⁰⁾、佐伯行彦²¹⁾、田村裕昭²²⁾、中野正明²³⁾、松原 司²⁴⁾、森口正人²⁵⁾、山名征三²⁶⁾
 大阪大学先端科学イノベーションセンター¹⁾、金沢大学²⁾、信州大学³⁾、愛知医科大学⁴⁾、道後温泉病院⁵⁾、東北大学⁶⁾、新潟大学⁷⁾、山口大学⁸⁾、虎ノ門病院⁹⁾、宮崎大学¹⁰⁾、自治医科大学¹¹⁾、長崎大学¹²⁾、自治医科大学¹³⁾、熊本リウマチセンター¹⁴⁾、自治医科大学¹⁵⁾、大阪大学¹⁶⁾、都立大塚病院¹⁷⁾、高知大学¹⁸⁾、東京女子医科大学¹⁹⁾、堺温心会病院²⁰⁾、国立病院機構大阪南医療センター²¹⁾、勤医協中央病院²²⁾、新潟大学²³⁾、松原メイフラワー病院²⁴⁾、自治医科大学²⁵⁾、東広島記念病院²⁶⁾

1月30日(金)

V. 脳アミロイドーシス (9:00~10:00) Part 1 座長 東海林幹夫

15. CAA 関連血管炎のステロイド治療後の病理組織像 9:00
○町田香津子¹⁾、鈴木彩子¹⁾、内藤康介¹⁾、佐野健司²⁾、池田修一¹⁾
信州大学医学部内科学(脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)¹⁾、
同臨床検査医学²⁾
16. 典型的老人斑を欠くアルツハイマー病アイオワ変異家系脳に蓄積した A β の可溶性による比較検討 9:15
玉岡 晃¹⁾、○富所康志¹⁾、Jorge Ghiso²⁾
筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻神経病態医学分野(臨床医学系神経内科)¹⁾、Department of Pathology, New York University School of Medicine²⁾
17. 弘前大学脳神経内科におけるもの忘れ外来の確立と脳脊髄液診断 9:30
○東海林幹夫、若佐谷保仁、清野祐輔、渡辺光法、瓦林毅、松原悦朗
弘前大学大学院医学研究科附属脳神経血管病態研究施設脳神経内科学講座
18. レビー小体型認知症およびアルツハイマー病における脳脊髄液 α シヌクレイン、アミロイド β_{1-42} 、タウ蛋白の検討 9:45
山田正仁¹⁾、○篠原もえ子¹⁾、徳田隆彦²⁾、吉田光宏¹⁾、笠井高士²⁾、
小野賢二郎¹⁾、中川正法²⁾
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)¹⁾、京都府立医科大学附属脳・血管系老化研究センター神経内科・老年内科²⁾

Coffee Break 10:00~10:15

VI. 脳アミロイドーシス (10:15~11:30) Part 2 座長 玉岡 晃

19. アンジオテンシン受容体拮抗薬のアミロイド β 産生への影響の比較 10:15
水澤英洋、○三條伸夫、金海峰、渡邊睦房
東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
20. 抗パーキンソン病薬の β アミロイド蛋白及び α シヌクレイン蛋白凝集抑制作用 10:30
山田正仁¹⁾、○廣畑美枝¹⁾、小野賢二郎¹⁾、長谷川一浩²⁾、内木宏延²⁾
金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科)¹⁾、福井大学医学部病因病態医学講座・分子病理学領域²⁾
21. lipid rafts における蛋白凝集体の蓄積について 10:45
東海林幹夫、○瓦林毅、若佐谷保仁、清野祐輔、渡辺光法、松原悦朗
弘前大学大学院医学研究科附属脳神経血管病態研究施設脳神経内科学講座

22. 酸化ストレスによる脂質ラフトのプレセニン1発現増加 11:00
 玉岡 晃¹⁾、○織田彰子^{1) 2)}、荒木 亘²⁾
 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻神経病態医学分野（臨床医学系神経内科）¹⁾、国立精神・神経センター神経研究所²⁾
23. BRI 関連蛋白の機能解析に関する研究 11:15
 中里雅光、○塩見一剛、京楽 格
 宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野

VII. FAP (11:30~12:00)

座長 安東由喜雄

24. シクロデキストリン誘導体を用いた FAP のアミロイド線維形成抑制効果 11:30
 — 新たな治療戦略の展開 —
 安東由喜雄¹⁾、○城野博史¹⁾、安野貴幸²⁾、本山敬一²⁾、三隅洋平³⁾、
 大林光念¹⁾、植田光晴¹⁾、堀端洋子¹⁾、有馬英俊²⁾
 熊本大学大学院医学薬学研究部・病態情報解析学分野¹⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部・製剤設計学分野²⁾、熊本大学大学院医学薬学研究部・神経内科学分野³⁾
25. 2 剖検例の病理組織学的所見からみた家族性アミロイドポリニューロパチー 11:45
 (FAP) 患者に対する肝移植の長期効果
 安東由喜雄¹⁾、○大林光念¹⁾、植田光晴¹⁾、城野博史¹⁾、堀端洋子¹⁾、
 三隅洋平²⁾、山下太郎²⁾
 熊本大学大学院病態情報解析学¹⁾、熊本大学大学院神経内科学²⁾

12:00~13:00 昼食

アミロイドーシスに関する調査研究 研究分担者会議
 (11 階 鳳凰の間)

VIII. AL アミロイドーシス (13:00~14:00) Part 1 座長 池田修一

26. AL アミロイドーシスに対する治療法の基礎的研究—AL アミロイドーシスを含む 13:00
 MGUS での NF-κB 活性の強度と生存安定性について—
 ○河野道生、○大津山賢一郎
 山口大学医学系研究科・細胞シグナル解析学
27. 全身性 AL アミロイドーシス・老人性全身性アミロイドーシス共存例におけるそれ 13:15
 ぞれのアミロイドの分布について
 ○星井嘉信¹⁾、崔 丹¹⁾、河野裕夫¹⁾、池田栄二¹⁾、品川俊人²⁾、津嘉山朝達³⁾
 山口大学大学院医学系研究科情報解析医学系病理形態学分野（病理学第一講座）¹⁾、
 川崎市立井田病院検査科病理²⁾、倉敷中央病院病理検査科³⁾

28. AL アミロイドーシスの診断における線溶系マーカーの有用性と、病態形成における uPA の関与の可能性 13:30
 畑 裕之¹⁾、○内場光浩²⁾
 熊本大学医学部附属病院血液内科¹⁾、熊本大学医学部輸血細胞治療部²⁾
29. 原発性(AL)アミロイドーシスの治療前後における遊離軽鎖の解析 13:45
 今井裕一、○菅憲広¹⁾、北川渡、三浦直人、山田晴生
 愛知医科大学 腎臓・膠原病内科

IX. AL アミロイドーシス (14:00~15:00) Part 2 座長 島崎千尋

30. 本邦における全身性ALアミロイドーシスの臨床像:当科における160例の臨床的検討 14:00
 ○松田正之¹⁾、加藤修明¹⁾、吉田拓弘¹⁾、田澤浩一¹⁾、五野貴久¹⁾、下島恭弘¹⁾、石井亘¹⁾、小山潤²⁾、星井嘉信³⁾、池田修一¹⁾
 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科¹⁾、同循環器内科²⁾、山口大学医学部病理学教室³⁾
31. 全身性ALアミロイドーシスに対する治療法の検討 14:15
 高市憲明、○星野純一¹⁾、竹本文美、乳原善文
 虎の門病院 腎センター
32. ALアミロイドーシスに対する自家造血幹細胞移植療法の総括 14:30
 ○麻奥英毅¹⁾、片山雄太²⁾、名越久朗²⁾
 広島赤十字・原爆病院・検査部¹⁾、同第四内科²⁾
33. 原発性ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブ・メルファラン・デキサメタゾン療法安全性と有用性に関する研究 14:45
 ○島崎千尋¹⁾、麻奥英毅²⁾、安倍正博³⁾、石田禎夫⁴⁾、今井裕一⁵⁾、奥村廣和⁶⁾、澤村守夫⁷⁾、鈴木憲史⁸⁾、松田正之⁹⁾、村上博和¹⁰⁾、畑 裕之¹¹⁾、原田直樹¹²⁾、山田正仁¹³⁾
 京都府立医科大学血液・腫瘍内科¹⁾、広島赤十字原爆病院血液内科²⁾、徳島大学血液内科³⁾、札幌医科大学第一内科⁴⁾、愛知医科大学腎臓・膠原病内科⁵⁾、金沢大学血液内科⁶⁾、国立病院機構西群馬病院血液内科⁷⁾、日本赤十字医療センター血液内科⁸⁾、信州大学神経内科・リウマチ膠原病内科⁹⁾、群馬大学保健学科検査技術科¹⁰⁾、熊本大学血液内科¹¹⁾、九州大学血液腫瘍内科¹²⁾、金沢大学神経内科¹³⁾

15:00 終了挨拶 研究代表者 山田正仁

[IV] 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chen WP, Samuraki M, Yanase D, Shima K, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Nishimura S, Yamada M, Matsunari I	Effect of sample size for normal database on diagnostic performance of brain FDG PET for the detection of Alzheimer's disease using automated image analysis.	Nucl Med Commun	29	270-276	2008
Matsumoto Y, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Yamada M	Cerebrospinal fluid/serum IgG index is correlated with medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease.	Dement Geriatr Cogn Disord	25	144-147	2008
Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, Morinaga A, Machiya T, Nozaki I, Shibata-Hamaguchi A, Furukawa Y, Yanase D, Ishida C, Sakajiri K, Yamada M	Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic focus.	J Neurol Sci	270	133-140	2008
Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, Kasai T, Ono K, Nakagawa M, El-Agnaf OMA, Yamada M	CSF α -synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease.	Brain Res	1251	1-6	2009
Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M	Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008.	Emerg Infect Dis	15	265-271	2009
Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H	Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes.	Neuropathology		In press	2009
Yamada M	Editorial: Anti-amyloidogenic/protein-misfolding therapies in amyloidosis and other protein-misfolding disorders.	Curr Pharm Design	14	3203-3204	2008