

## 文献

1. 厚生労働省特定疾患調査研究班. 脳アミロイドーシスの診断基準. 難病の診断と治療指針 1 三訂版. 疾病対策研究会編集. 東京六法出版; 2005. pp280-282.
2. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 351-357.
3. 山口晴保(編). 認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント: 快 徹! 脳活性化リハビリテーションで新興を防ごう. 協同医書; 2005. pp 18-30.
4. Fukunishi I Hayabara T Hosokawa K. Epidemiological surveys of senile dementia in Japan. *Int J Soc Psychiatry*. 1991; 37: 51-56.
5. Shiba M, Shimogaito J, Kose A, Fujiuchi S, Nishiyama H, Yoshimasu F, et al. Prevalence of dementia in the rural village of Hanazono-mura, Japan. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 32-36.
6. Nakamura S, Shigeta M, Iwamoto M, Tsuno N, Niina R, Homma A, et al. Prevalence and predominance of Alzheimer type dementia in rural Japan. *Psychogeriatrics* 2003; 3: 97-103.
7. Ikeda M, Hokoishi N, Maki A, Nebu N, Tachibana K, Komori K, et al. Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. *Neurology* 2001; 57: 839-844.
8. Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y. Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 21-25.
9. Wakutani Y, Kusumi M, Wada K, Kawashima M, Ishizaki K, Mori M, et al. Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics* 2007; 7: 150-154.
10. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y, Doi K, Imamura K, Hayashi A, et al. Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 101-106.
11. 武藤 隆, 融 道男, 小片 寛, 巽 信夫, 庄田秀志, 山本雄士 他. 長野県における痴呆老人の疫学調査. *精神神経学雑誌* 1990; 92: 227-241.
12. 今井幸充, 本間 昭, 長谷川和夫, 平川由美子, 小坂敦二, 老川賢三 他. 神奈川県痴呆性高齢者の有病率. *老年精神医学* 1994; 5: 855-862.
13. Hatada K, Okazaki Y, Yoshitake K, Takada K, Nakane Y. Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. *Int Psychogeriatr* 1999; 11: 123-138.
14. 鈴木道雄, 福田 孜, 成瀬優知, 数川 悟, 飯田恭子, 石川 啓. 富山県における老人性痴呆実態調査からみた痴呆有病率の推移. *老年精神医学* 2003; 14: 1509-1518.
15. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 479-486.
16. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 96-109.
17. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82: 239-225.
18. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18 (4 Suppl): S1-2.
19. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiat* 1982; 140: 566-572.
20. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1447-1455.
21. 東海林幹夫. アルツハイマー病, 5. 臨床症状と臨床経過. 認知症テキストブック(日本認知症学会編), 中外医学社; 2008. pp234-248.
22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
23. 東京都福祉局. 高齢者の生活実態及び健康に関する調査. 専門調査報告書. 1995.
24. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, American Psychiatric Association, Washington DC, 1994.
25. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
26. 東海林幹夫, 桑野良三, 朝田隆, 今川正樹, 樋口進, 浦上克哉 他. アルツハイマー病診断・評価基準試案. *臨床神経学* 2005; 45: 128-137.
27. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
28. Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Irani SR, Smith AD. The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 170-180.
29. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 96-109.
30. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
31. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
32. 湯浅龍彦, 饗場郁子, 飛田宗重, 船川各, 西宮仁. 進行性核上性麻痺診断基準(神経臨床研究班)の sensitivity と specificity. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「神経変性疾患に関する調査研究班」2002 年度研究報告書. 2003. pp119-121.
33. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
34. 森松光紀, 根来清. 症候学とくに暫定的臨床診断基準による CBD 症例の全国施設調査. *臨床神経* 2002; 42: 1150- 1153.
35. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic

- diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5-22.
36. Tolnay M, Clavaguera F. Argyrophilic grain disease: a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology* 2004; 24: 269-283.
  37. Yamada M. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 2003; 23: 311-317.
  38. 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 他. 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. *老年精神医学雑誌* 1991; 2: 1339-1347.
  39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
  40. 標準失語症検査制作委員会. 標準失語症検査. 鳳鳴道書店; 1975. 改訂版. 新興医学出版社; 1997.
  41. WAB 失語症検査(日本語版)作成委員会. WAB 失語症検査 日本語版. 医学書院; 1986.
  42. 日本失語症学会高次動作性検査法制作小委員会. 改訂版標準高次動作性検査—失行症を中心として. 新興医学出版社; 1999.
  43. 日本高次機能障害学会編. 標準高次視知覚検査(Visual Perception Test for Agnosia: VPTA) 改訂版. 新興医学出版社; 2003.
  44. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
  45. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
  46. 日本版 WAIS-III 刊行委員会. 日本版 WAIS-III 成人知能検査. 日本文化科学社; 2006.
  47. 杉下守弘. 日本版ウェクスラー記憶検査法. 日本文化科学社; 2001
  48. 本間昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎, 長谷川一夫, Mhos RC. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成. *老年神経医学雑誌* 1992; 3: 645-655.
  49. 山下光, 博野伸次, 池尻義隆, 池田学, 今村徹, 下村辰雄, 他. Alzheimer's disease Assessment Scale 日本語版(ADAS-Jcog)の有用性の検討. *老年精神医学雑誌* 1998; 9: 187-194.
  50. 綿森淑子, 原寛美, 宮森孝史, 江藤文夫. 日本版リバーミード行動記憶試験(解説と資料). 千葉テストセンター; 2002.
  51. 若松直樹. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). 日本臨床増刊号. *痴呆症学* 1. 2003; 279-284.
  52. 小林祥泰. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). 日本臨床増刊号. *痴呆症学* 1. 2003; 344-349.
  53. 磯部千明. Disability Assessment for Dementia (DAD). 日本臨床増刊号. *痴呆症学* 1. 2003; 146-153.
  54. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: e1-26.
  55. Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, Robson J, Perry RH, Jaros E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain* 2009; 132: 195-203.
  56. Hua X, Leow AD, Parikshak N, Lee S, Chiang MC, Toga AW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: an MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *Neuroimage* 2008; 43: 458-469.
  57. Leow AD, Yanovsky I, Parikshak N, Hua X, Lee S, Toga AW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. a one-year follow up study using tensor-based morphometry correlating degenerative rates, biomarkers and cognition. *Neuroimage* 2009; 45: 645-655.
  58. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al.; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. 2009; 132(Pt 4): 1067-1077.
  59. Ishii K, Kanda T, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Shimada K, et al. Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 831-840.
  60. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-2127.
  61. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET-a meta-analysis. *Radiology* 2004; 231: 73-80.
  62. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008; 49: 390-398.
  63. Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, et al.  $\beta$ -amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2837-2844.
  64. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al.; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009; 132: 1355-1365.
  65. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Någren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 2009; 73: 754-760.
  66. Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A $\beta$ 1-40, and A $\beta$ 1-42(43) in Alzheimer's disease: a study in Japan. *Ann Neurol* 1998; 44: 17-26.
  67. Shoji M, Matsubara E, Murakami T, Manabe Y, Abe K, Kanai M, et al. Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 363-370.
  68. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
  69. Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at

- serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 50: 150-156.
70. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 605-613.
  71. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 403-413.
  72. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009; 302: 385-393.
  73. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 619-627.
  74. Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 768-778.
  75. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007; 39: 17-23.
  76. Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Wyse BW, et al. APOE genotype predicts when--not whether--one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet*. 1998; 19: 321-322.
  77. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針, 告示第1号. 2000.
  78. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
  79. National Institute for Health and Clinical Excellence: Quick reference guide, Dementia. 2006.
  80. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementia. 2nd edition. 2007.
  81. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-397.
  82. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forcica MA, Hopkins R Jr, Shekelle P, et al.: American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 370-378.
  83. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: S14-22.
  84. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ.; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
  85. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57-63.
  86. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 299-313.
  87. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al.; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
  88. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, et al. Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367: 1057-1065.
  89. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 459-469.
  90. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
  91. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382-1392.
  92. 痴呆疾患治療ガイドライン作成小委員会. 日本神経学会治療ガイドライン. 痴呆疾患治療ガイドライン 2002. *臨床神経学* 2002; 42: 786-833.
  93. 中村重信. 痴呆疾患治療ガイドラインに関する補遺. *臨床神経学* 2005; 45: 531-532.

## Ⅲ. 各論：[6] 脳アミロイドーシス

### (2) 脳アミロイドアンギオパチー

#### 1. 概 説

##### 【サマリー】

脳アミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy:CAA)は脳血管のアミロイド沈着症であり、脳血管障害(脳出血、白質脳症など)の原因となる。アミロイドβ蛋白(Aβ)が沈着するAβ型CAAは高齢者やAlzheimer病(AD)でしばしば認められる。CAAでは多発・再発性の脳葉型脳出血がみられ、血栓溶解療法、抗血小板・凝固薬の使用などが誘因となる。時にCAA関連炎症・血管炎がみられ免疫療法の対象となる。

##### 【本 文】

#### (1) CAAの概念と分類

CAAは、脳血管のアミロイド沈着症であり、高齢者やAD患者でしばしば認められ、脳血管障害(脳出血、白質脳症など)の原因となる<sup>1</sup>。

CAAはアミロイド蛋白の種類とそれに対応する臨床病型により表1のように分類される<sup>1</sup>。Aβ型CAAはADと同様にAβ沈着を特徴とする。高齢者やAD患者でみられるCAAは孤発性Aβ型である。

#### (2) CAAの疫学

孤発性CAAは加齢と共に増加し、60歳以上の10-50%にみられ<sup>1,2</sup>、90歳以上では74%に達する<sup>1</sup>。AD患者の80~90%にはCAAがみられる<sup>1,2</sup>。わが国のCAA関連脳出血の有病率は人口(≥55歳)10万対7.49人である<sup>3</sup>。

#### (3) CAAの病理

CAAは主に髄膜と皮質血管にみられ、後頭葉により高度で、大脳基底核、視床、脳幹、白質、脊髄には稀である<sup>1</sup>。CAAに関連し、血管壁の重複化、内膜の閉塞性変化・ヒアリン化、微小動脈瘤様拡張、フィブリノイド壊死などがみられ、脳出血(脳葉型大脳出血、小脳出血、皮質微小出血)、白質脳症、皮質小梗塞などの基盤となる<sup>1,2</sup>。

#### (4) 病歴および症候上の特徴

CAAは再発、多発する脳葉型の脳出血を特徴とし、意識障害、片麻痺、視野障害、失語などの高次脳機能障害、頭痛などを呈する<sup>1,2,4</sup>。出血の誘因として血栓溶解療法、抗血小板・凝固薬の使用、脳外科手術、頭部外傷などが報告されている。進行性の認知症がしばしばみられる<sup>5</sup>。時にCAAに関連して炎症や肉芽腫性血管炎がみられ、亜急性白質脳症を呈し、早期に生検診断すれば免疫療法で治療しうる<sup>6-13</sup>。

表1 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の分類(文献1を引用改変)

アミロイド蛋白	臨床病型
1. アミロイドβ蛋白(Aβ)	1. 孤発性 2. 遺伝性あるいは染色体異常に関連 a. APP 遺伝子変異に関連するもの(CAA と関連が深い点変異、遺伝子重複) : オランダ型 HCHWA ほか b. プレセニリン遺伝子変異に関連するもの(CAA と関連が深い点変異) c. ダウン症候群に関連するもの
2. シスタチンC(ACys)	アイスランド型 HCHWA (シスタチンC 遺伝子 <sup>68</sup> Leu→Gln 変異に伴う)
3. トランスサイレチン(ATTR)	遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスにおける髄膜脳血管へのアミロイド沈着(TTR 遺伝子変異に伴う)
4. ゲルゾリン(AGel)	遺伝性ゲルゾリン型アミロイドーシス(家族性アミロイドーシス、フィンランド型)にみられる髄膜脳血管へのアミロイド沈着(ゲルゾリン遺伝子変異に伴う)
5. プリオン蛋白(PrP) (AScr)	Alzheimer 病類似の経過を示すプリオン病 (PrP 遺伝子変異 Y145Stop、Y163Stop、Y226Stop)
6. ABri/ADan	1. 英国型家族性 CAA (家族性英国型認知症) (BRI 遺伝子の停止コドン変異に伴う) 2. ADan (家族性デンマーク型認知症) (BRI 遺伝子の decamer 重複に伴う)

APP: アミロイドβ前駆蛋白

HCHWA: アミロイドーシスに伴う遺伝性脳出血

## 2. 診断

### 【診断基準／診断ガイドライン】

CAA 関連脳出血の診断基準として Boston 診断基準(表 2-1)、さらに高血圧例を除外した『アミロイドーシスに関する調査研究班』による診断基準(表 2-2)がある。

表 2-1 脳アミロイドアンギオパチー(CAA) 関連脳出血に関するボストン診断基準<sup>16</sup>

#### 確定(definite CAA)

剖検による完全な脳の検索により以下の3点が証明される: 1. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、2. CAA 関連血管変化\*を伴う高度な CAA、3. 他の原因病変の欠如。

#### ほぼ確定(生検組織の陽性所見を伴う)(probable CAA with supporting pathology)

臨床データおよび病理組織(血腫吸引標本あるいは皮質生検)が以下の3点を示す: 1. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、2. 標本内に CAA、3. 他の原因病変の欠如。

#### 臨床的にほぼ確定(probable CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の3点を示す: 1. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下に限局する多発性出血(小脳出血を含む)、2. 年齢 55 歳以上、3. 他の出血の原因\*\*の欠如。

#### 疑い(possible CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の3点を示す: 1. 脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下の単発性出血、2. 年齢 55 歳以上、3. 他の出血の原因\*\*の欠如。

\*CAA 関連血管変化: フィブリノイド壊死を伴う微小動脈瘤形成など

\*\*他の出血の原因: ワーファリン過量(INR>3.0)、頭部外傷、虚血性脳血管障害、脳腫瘍、血管奇形、血管炎、血液疾患あるいは凝固異常

表 2-2 脳アミロイドアンギオパチー(CAA) 関連脳出血に関する  
「アミロイドーシスに関する調査研究班」による診断基準(2003)<sup>3</sup>

ボストン診断基準で除外すべき「\*\*他の出血の原因」に、「高血圧症(収縮期血圧 160mmHg 以上、または拡張期血圧 95mmHg 以上、または降圧剤内服歴があるのどれかにあてはまること)」を加え改変したもの

### 【解説】

CAA の確定診断は病理学的証明による。脳生検、血腫除去術等で得られた組織、あるいは剖検によって病理診断される。

頭部 CT や MRI では、CAA による脳出血は脳の脳葉に好発するが、高血圧性脳出血の好発部位である基底核領域、視床、橋には通常は起こらない<sup>1</sup>。しかし、脳葉型出血であれば CAA によるものであると必ずしもいえず、CAA 以外の原因の鑑別が重要であり、非定型的高血圧性脳出血、外傷性脳出血、全身出血傾向、脳動脈瘤・動静脈奇形による出血、腫瘍に伴う出血などを除外する<sup>1</sup>。CAA による脳出血は再発、多発しやすいため、新しい出血とともに古い出血がしばしばみられる。CAA では皮質に微小出血が散在することが多く、その検出に MRI gradient-echo 法(T2\*強調画像)が有用である<sup>14,15</sup>。また、白質脳症を示唆する側脳室周囲の深部白質の CT 上の低吸収域、MRI T2 強調あるいは FLAIR 画像上の高信号域がみられる場合がある<sup>1,2</sup>。

CAA の脳血流 SPECT や糖代謝 PET(保険適応外)における特徴は報告されていないが、アミロイド PET(保険適応外)では後頭葉優位の集積パターンが報告されている<sup>16</sup>。

AD では脳脊髄液中の Aβ<sub>42</sub> の低下やリン酸化タウの上昇が診断上有用である(保険適応外)。最近、CAA では Aβ<sub>42</sub> に加え Aβ<sub>40</sub> も低下していることが報告された<sup>17</sup>。遺伝性 CAA ではアミロイド(前駆体)蛋白遺伝子(表 1)に変異がみられる(保険適応外)。

CAA 関連脳出血の診断基準として Boston 診断基準(表 2-1)がある<sup>18</sup>。わが国では高血圧性脳出血が多いため<sup>19</sup>、2003 年から研究班が行った CAA 関連脳出血の全国調査では Boston 基準の除外項目である「他の出血の原因」に高血圧を含め、より特異度の高い診断基準を使用した(表 2-2)<sup>3</sup>。高血圧は CAA と共存しうるが、高血圧のみでも CAA 類似の脳葉型出血を来すことがあることに留意すべきである。

### 3. 治療

#### 【推奨文】

1. CAA 関連脳出血に対し血腫吸引術等の外科的処置を行った場合に、保存的療法よりも予後がよいという科学的根拠はない。
2. MRI で皮質・皮質下微小出血が多数みられた場合、CAA の可能性を考慮する。脳葉型出血の既往がありアポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子ε2 を有する患者では、脳出血再発のリスクが高く、このような症例に血栓溶解療法や抗凝固療法を行うと、さらに脳出血のリスクを上げる可能性があり勧められない(グレード C2)。
3. CAA 関連血管炎あるいは炎症では免疫抑制薬投与を考慮する(グレード C1)。

#### 【解説(エビデンス)】

CAA 自体の治療の報告はないが、CAA 関連病態の治療について報告がある。

##### (1) CAA 関連脳出血に対する外科的処置

CAA 関連脳出血に対する外科的処置の報告<sup>4,20-26</sup>は、何れも症例報告や横断研究の域を出ない(エビデンスレベル V)。術後 2 日以内の経過については、82 例中死亡が 2 例、再出血が 5 例である。手術後の長期経過、予後については手術例と非手術例との間で比較した報告はない。

##### (2) 血栓溶解療法・抗凝固療法中の脳出血

血栓溶解療法中の脳出血の報告は症例報告や横断研究の域を出ていない(エビデンスレベル V)<sup>27-32</sup>。これらの中で、組織学的検討が行われた症例 10 例のうち 7 例が CAA 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 V)<sup>33</sup>。

CAA 患者における抗凝固療法については<sup>34,35</sup>、ワルファリン内服中に脳出血を起こした 65 歳以上の 59 例中 41 例(69%)が CAA であった(エビデンスレベル V)<sup>35</sup>。また、CAA の出血の危険因子とされているアポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子ε2 を持つことは、ワルファリン内服中の脳出血の有意な危険因子であり(OR 3.8、95% CI 1.0 to 14.6)(エビデンスレベル IVb)<sup>35</sup>、病理学的な検索が可能であった 11 例中 7 例に CAA を認めた(エビデンスレベル V)<sup>35</sup>。

##### (3) CAA 関連血管炎あるいは炎症に対する治療

主に亜急性白質脳症の病像を呈する CAA 関連血管炎あるいは炎症について、副腎皮質ステロイドやシクロフォスファミドといった免疫抑制薬が有効であった症例が多数報告されている(エビデンスレベル V)<sup>7-13</sup>。



## 文献

1. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 2000; 20: 8-22.
2. Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman ML, van Duinen SG, Roos RA, Frosch MP, Greenberg SM. The cerebral  $\beta$ -amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. *Brain Pathol* 2006; 16: 30-39.
3. 廣畑美枝, 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチーの疫学と病態. *医学のあゆみ* 2009; 229: 409-414.
4. Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S-I, Tamaoka A, Kuzuhara S, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 823-829.
5. Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M. Vascular variant of Alzheimer's disease characterized by severe plaque-like  $\beta$  protein angiopathy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 163-168.
6. Yamada M, Itoh Y, Shintaku M, et al. Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1996; 27: 1155-1162.
7. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 2004; 55: 250-256.
8. Harkness KA, Coles A, Pohl U, Xuereb JH, Baron JC, Lennox GG. Rapidly reversible dementia in cerebral amyloid inflammatory vasculopathy. *Eur J Neurol* 2004; 11: 59-62.
9. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007; 68: 1411-1416.
10. Oh U, Gupta R, Krakauer JW, Khandji AG, Chin SS, Elkind MS. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004; 62: 494-497.
11. Riemer G, Lamszus K, Zschaber R, Freitag HJ, Eggert C, Pfeiffer G. Isolated angitis of the central nervous system: lack of inflammation after long-term treatment. *Neurology* 1999; 52: 196-199.
12. Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, Mazanti I, Gray F, Mikol J, et al. A $\beta$ -related angitis: primary angitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005; 128: 500-515.
13. Machida K, Tojo K, Naito KS, Gono T, Nakata Y, Ikeda S. Cortical petechial hemorrhage, subarachnoid hemorrhage and corticosteroid-responsive leukoencephalopathy in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2008; 15: 60-64.
14. Lee SH, Kim SM, Kim N, Yoon BW, Roh JK. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci* 2007; 258: 111-114.
15. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58: 459-462.
16. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007; 62: 229-234.
17. Verbeck MM, Kremer BPH, Rikkert MO, Van Dornburg PH, Skehan ME, Greenberg SM. Cerebral fluid amyloid  $\beta_{40}$  is decreased in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2009; 66: 245-249.
18. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537-539.
19. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 1993; 116: 135-141.
20. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 49-1982. A 63-year-old man with recurrent intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1982; 307: 1507-1514.
21. Greene GM, Godersky JC, Biller J, Hart MN, Adams HP Jr. Surgical experience with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1990; 21: 1545-1549.
22. Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, Yamashita K, Ito H. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999; 30: 29-33.
23. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Cerebral amyloid angiopathy causing intracranial hemorrhage. *Ann Neurol* 1984; 16: 321-329.
24. Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, Villemure JG, Pokrupa R. Surgical considerations in cerebral amyloid angiopathy. *Neurosurgery* 1991; 29: 712-718.
25. Matkovic Z, Davis S, Gonzales M, Kalnins R, Masters CL. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1991; 22: 456-461.
26. Torack RM. Congophilic angiopathy complicated by surgery and massive hemorrhage. A light and electron microscopic study. *Am J Pathol* 1975; 81: 349-366.
27. Kase CS, O'Neal AM, Fisher M, Girgis GN, Ordia JI. Intracranial hemorrhage after use of tissue plasminogen activator for coronary thrombolysis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 17-21.
28. Leblanc R, Haddad G, Robitaille Y. Cerebral hemorrhage from amyloid angiopathy and coronary thrombolysis. *Neurosurgery* 1992; 31: 586-590.
29. Pendlebury WW, Iole ED, Tracy RP, Dill BA. Intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy and t-PA treatment. *Ann Neurol* 1991; 29: 210-213.
30. Ramsay DA, Penswick JL, Robertson DM. Fatal streptokinase-induced intracerebral haemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 336-341.
31. Sloan MA, Price TR, Petito CK, Randall AM, Solomon RE, Terrin ML. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology* 1995; 45: 649-658.
32. Wijndicks EF, Jack CR Jr. Intracerebral hemorrhage after fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Stroke* 1993; 24: 554-557.
33. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004; 3: 484-492.
34. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-1996. Cerebral hemorrhage in a 69-year-old woman receiving warfarin. *N Engl J Med* 1996; 335: 189-196.
35. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55: 947-951.

[V] 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
Morinaga A, Ono K, Ikeda T, Ikeda Y, Shima K, Noguchi-Shinohara M, Samuraki M, Yanase D, Yoshita M, Iwasa K, Mastunari I, Yamada M	A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic.	Dement Geriatr Cogn Disord	30	285-292	2010
Ikeda T, Ono K, Elashoff D, Condron MM, Noguchi-Shinohara M, Yoshita M, Teplow DB, Yamada M	Cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients promotes amyloid $\beta$ -protein oligomerization.	J Alzheimers Dis	21	81-86	2010
Hamaguchi T, Ono K, Yamada M	Curcumin and Alzheimer's disease.	CNS Neurosci Ther	16	285-297	2010
Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda S, Tamaoka A, Kuzuhara S, Shoji M, Ando Y, Tokuda T, Yamada M	Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy.	Eur J Neurol	17	823-829	2010
Morinaga A, Hasegawa K, Nomura R, Ookoshi T, Ozawa D, Goto Y, Yamada M, Naiki H	Critical role of interfaces and agitation on the nucleation of A $\beta$ amyloid fibrils at low concentrations of A $\beta$ monomers.	Biochim Biophys Acta	1804	986-995	2010
Ono K, Yamada M	Low-n oligomers as therapeutic targets of Alzheimer's disease.	J Neurochem			In press
山田正仁	アルツハイマー病—診断と治療の進歩	日本医師会雑誌	139	866-868	2010
山田正仁	A $\beta$ 免疫療法の臨床試験	Dementia Japan	24	122-128	2010
山田正仁	アルツハイマー病(AD)への新たな挑戦—AD 治療薬登場後の 10 年と今後—	Prog Med	30	2069-2070	2010
小野賢二郎、山田正仁	A $\beta$ 凝集阻害薬	Prog Med	30	2149-2152	2010
小野賢二郎、山田正仁	アルツハイマー病患者の脳脊髄液は $\beta$ アミロイド線維形成を促進する	老年期認知症研究誌	16	115-117	2010

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
小野賢二郎、山田正仁	A $\beta$ 凝集の分子機構と治療	Pharma Medica	28	51-54	2010
吉田光宏、山田正仁	脳アミロイドアンギオパチー	分子脳血管病	9	190-197	2010
吉田光宏、山田正仁	アルツハイマー病以外の認知症をどう見分けるか	成人病と生活習慣病	40	176-184	2010
吉田光宏、山田正仁	Lewy 小体型認知症 2)検査所見と診断	神経内科	72 (Suppl 6)	342-348	2010
石田千穂、山田正仁	脳アミロイドアンギオパチー	Clinical Neuroscience	28	683-685	2010
篠原もえ子、山田正仁	アルツハイマー病の脳脊髄液検査	Clinical Neuroscience	28	1023-1025	2010
柳瀬大亮、山田正仁	認知症の診断と治療 ①アルツハイマー病	からだの科学	265	57-60	2010
池田篤平、山田正仁	アルツハイマー病の危険因子	BRAIN and NERVE	62	679-690	2010
小野賢二郎、山田正仁	アルツハイマー病の予防	認知症の最新医療			In press
廣畑美枝、山田正仁	脳アミロイドアンギオパチー：疫学と臨床像	神経内科			In press
Tojo K, Tsuchiya-Suzuki A, Sekijima Y, Morita H, Sumita N, Ikeda S	Upper limb neuropathy such as carpal tunnel syndrome as an initial manifestation of ATTR Val30Met familial amyloid polyneuropathy.	Amyloid	17	32-35	2010
Chambers JK, Kuribayashi H, Ikeda S, Une Y	Distribution of neprilysin and deposit patterns of A $\beta$ subtypes in the brains of aged squirrel monkeys (Saimiri sciureus).	Amyloid	17	75-82	2010
Chambers JK, Kanda T, Shirai A, Higuchi K, Ikeda S, Une Y	Senile systemic amyloidosis in an aged savannah monkey (cercopithecus aethiops) with tenosynovial degeneration.	J Vet Med Sci	72	657-659	2010

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
Kodaira M, Morita H, Shimojima Y, Ikeda S	Electrophysiological features of familial amyloid polyneuropathy in endemic area.	Amyloid	18	10-18	2011
Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, Ikeda S	Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study.	Eur J Neurol			In press
Katoh N, Matsuda M, Tsuchiya-Suzuki A, Ikeda S	Regression of gastroduodenal amyloid deposition in systemic AL amyloidosis after intensive chemotherapies.	Brit J Haematol			In press
池田修一	アミロイドーシス	内科	105	1301-1306	2010
Qian J, Yan J, Ge F, Zhang B, Fu X, Tomozawa H, Sawashita J, Mori M, Higuchi K.	Mouse senile amyloid fibrils deposited in skeletal muscle exhibit amyloidosis-enhancing activity.	PLoS Pathogens	6	e1000914	2010
Zhang P, Fu X, Sawashita J, Yao J, Zhang B, Qian J, Tomozawa H, Mori M, Ando Y, Naiki H, Higuchi K.	Mouse model to study human A $\beta$ 2M amyloidosis: Generation of a transgenic mouse with excessive expression of human $\beta$ 2-microglobulin.	Amyloid	17	50-62	2010
銭 金澤、弘瀬雅教、王 耀勇、張 蓓茹、付 笑影、澤下仁子、張 鵬堯、友澤 寛、森 政之、中井 彰、樋口京一	マウス老化アミロイドーシスにおける熱ストレス反応の役割：HSF1 ノックアウトマウスを用いた解析	基礎老化研究	34	23-26	2010
Matsumoto L, Takuma H, Tamaoka A, Kurisaki H, Date H, Tsuji S, Iwata A	CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease.	PLoS One	5	e15522	2010
Tomidokoro Y, Tamaoka A, Holton JL, Lashley T, Frangione B, Revesz T, Rostagno A, Ghiso J	Pyroglutamate formation at the N-termini of ABri molecules in familial British dementia is not restricted to the central nervous system.	Hirosaki Igaku	61 (Suppl)	S262-S269	2010

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
Tokuda T, Qureshi MM, Ardah MT, Varghese S, Shehab SA, Kasai T, Ishigami N, Tamaoka A, Nakagawa M, El-Agnaf OM	Detection of elevated levels of $\alpha$ -synuclein oligomers in CSF from patients with Parkinson disease.	Neurology	75	1766-1722	2010
Araki W, Kametani F, Oda A, Tamaoka A	MEK inhibitors suppress $\beta$ -amyloid production by altering the level of a $\beta$ -C-terminal fragment of amyloid precursor protein in neuronal cells.	FEBS Lett	584	3410-3414	2010
Ishii K, Hosaka A, Adachi K, Nanba E, Tamaoka A	A Japanese case of fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS).	Intern Med	49	1205-1208	2010
Tamaoka A, Arai M, Tonkawa M, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Takuma H, Tsuji H, Ishii A, Watanabe M, Takahashi Y, Goto J, Tsuji S, Akiyama H	TDP-43 M337V mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis in Japan.	Intern Med	49	331-34	2010
Oda A, Tamaoka A, Araki W	Oxidative stress up-regulates presenilin 1 in lipid rafts in neuronal cells.	J Neurosci Res	85	1137-1145	2010
辻 浩史、長谷川成人、玉岡 晃	ALS の病態-TDP-43 の観点から	医学のあゆみ	235	231-235	2010
玉岡 晃	MCI 段階を含む早期 AD に対する薬物介入-いつから薬物投与を開始すべきか-	Prog Med	30	47-51	2010
玉岡 晃	嗅覚と神経疾患-アルツハイマー病-	Clinical Neuroscience	28	1296-1299	2010
玉岡 晃	アルツハイマー病の薬物治療の原則と実際	Clinical Neuroscience	28	1037-1039	2010
玉岡 晃	アルツハイマー病・認知症	薬局	61	868-873	2010

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
Sakurai-Chin C, Ubara Y, Suwabe T, Hoshino J, Yonaha T, Hasegawa E, Sumida K, Hiramatsu R, Yamanouchi M, Hayami N, Yamauchi J, Tominaga N, Sawa N, Takemoto F, Masuoka K, Takaichi K, Oohashi K	AL amyloidosis with IgD-lambda monoclonal gammopathy and lambda-type Bence-Jones protein: successful treatment by autologous stem cell transplantation.	Clin Exp Nephrol	14	506-510	2010
Kotani K, Satoh N, Yamada T	Bezafibrate and serum amyloid A-low-density lipoprotein complex in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertriglyceridemia.	Eur J Intern Med	21	e10	2010
山田俊幸	M 蛋白検出法とその問題点	臨床病理	58	397-400	2010
山田俊幸	臨床検査への応用の可能性 SAA	臨床検査	54	395-400	2010
山田俊幸	全身性アミロイドーシス	検査と技術	38	343-347	2010
Yagi H, Ozawa D, Sakurai K, Kawakami T, Kuyama H, Nishimura O, Shimanouchi T, Kuboi R, Naiki H, Goto Y	Laser-induced propagation and destruction of amyloid $\beta$ fibrils.	J Biol Chem	285	19660-19667	2010
Chatani E, Ohnishi R, Konuma T, Sakurai K, Naiki H, Goto Y	Pre-steady-state kinetic analysis of the elongation of amyloid fibrils of $\beta$ 2-microglobulin with tryptophan mutagenesis.	J Mol Biol	400	1057-1066	2010
Yamamoto K, Yagi H, Lee YH, Kardos J, Hagihara Y, Naiki H, Goto Y	The amyloid fibrils of the constant domain of immunoglobulin light chain.	FEBS Lett	584	3348-3353	2010
Yoshimura Y, Sakurai K, Lee YH, Ikegami T, Chatani E, Naiki H, Goto Y	Direct observation of minimum-sized amyloid fibrils using solution NMR spectroscopy.	Protein Sci	19	2347-2355	2010
Konuma T, Chatani E, Yagi M, Sakurai K, Ikegami T, Naiki H, Goto Y	Kinetic intermediates of $\beta$ 2-microglobulin fibril elongation probed by pulse-labeling H/D exchange combined with NMR analysis.	J Mol Biol	405	851-862	2011

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
Ozawa D, Hasegawa K, Lee YH, Sakurai K, Yanagi K, Ookoshi T, Goto Y, Naiki H	Inhibition of $\beta$ 2-microglobulin amyloid fibril formation by $\alpha$ 2-macroglobulin.	J Biol Chem			In press
内木宏延、長谷川一浩、小野賢二郎、山田正仁	アミロイド線維形成の重合核依存性重合モデルと線維形成阻害薬の探索	薬学雑誌	130	503-509	2010
Miura N, Uemura Y, Suzuki N, Suga N, Maeda K, Yamaguchi S, Kitagawa W, Yamada H, Nishikawa K, Imai H	An IgA-lambda-type monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with membranous features in patient with chronic hepatitis C viral infection and rectal cancer.	Clin Exp Nephrol	14	90-93	2010
三浦直人、今井裕一	血液疾患で生じる急性腎不全	日内会誌	99	957-963	2010
Shiga K, Mizutani R, Isayama R, Shimazaki C, Tokuda T, Nakagawa M	Amyloid myopathy: a therapeutic trial for the rare and underdiagnosed myopathy with bortezomib.	J Neurol	257	2091-2093	2010
島崎千尋、村上博和、澤村守夫、松田正之、木下朝博、畑 裕之、杉浦 勇、津下圭太郎、名倉英一、小杉浩史、伊藤淳治、清水一之	単クローン性 $\gamma$ グロブリン血症における血清遊離軽鎖測定 of 臨床的有用性	臨床血液	51	245-252	2010
淵田真一、島崎千尋	Free light chain をマーカーとした新たな骨髄腫臨床の展望	血液フロンティア	20	1041-1047	2010
島崎千尋	血清遊離軽鎖測定導入による多発性骨髄腫診療の進歩	臨床血液	51	1491-1498	2010
Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K	Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease.	Blood	116	3627-3634	2010
Yoshizaki K	Pathogenic role of IL-6 combined with TNF- $\alpha$ or IL-1 in induction of acute phase protein SAA and CRP in chronic inflammatory disease.	Adv Exp Med Biol	691	141-150	2011



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
Wakasaya Y, Kawarabayashi T, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Takamura A, Kurata T, Murakami T, Abe K, Yamada K, Wakabayashi K, Sasaki A, Westaway D, Hyslop PS, Matsubara E, Shoji M	Factors responsible for neurofibrillary tangles and neuronal cell losses in tauopathy.	J Neurosci Res	89	576-584	2011
Seino Y, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Takamura A, Nakahata N, Watanabe M, Yamamoto-Watanabe Y, Matsubara E, Westaway D, Davis P, St.George-Hyslop P, Shoji M	Amyloid $\beta$ accelerates phosphorylation of tau and neurofibrillary tangle formation in an amyloid precursor protein and tau double-transgenic mouse model.	J Neurosci Res	88	3547-3554	2010
Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Okamoto K, Fujita Y, Jackson M, Ikeda M, Nakazato Y, Ikeda Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M	A Japanese ALS6 family with mutation R521C in the FUS/TLS gene: a clinical, pathological and genetic report.	J Neurol Sci	296	59-63	2010
Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Jackson M, Akimoto H, Sugimoto K, Yasujima M, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Harigaya Y, Lyndon AR, Shoji M	Quantification of cystatin C in cerebrospinal fluid from various neurological disorders and correlation with G73A polymorphism in CST3.	Brain Res	1361	140-145	2010
Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Hikichi M, Ikeda Y, Jackson M, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Kannari K, Shoji M	Prevalence of autosomal dominant cerebellar ataxia in Aomori, the northernmost prefecture of Honshu, Japan.	Intern Med	49	2409-2414	2010

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
Watanabe M, Adachi Y, Jackson M, Yamamoto-Watanabe Y, Wakasaya Y, Shirahama I, Takamura A, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M	An unusual case of elderly-onset cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL) with multiple cerebrovascular risk factors.	J Stroke Cerebrovasc Dis			In press
Shoji M	Plasma antibodies to A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 in patients with Alzheimer's disease and normal controls.	Hirosaki Med J	61 (suppl)	S135-S141	2010
Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E	Dissociation of A $\beta$ from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates A $\beta$ 42 assembly.	J Neurosci Res			In press
Shoji M	Biomarkers of the dementia.	Int J Alzheimers Dis			In press
東海林幹夫	アルツハイマー病の薬物療法	Brain and Nerve	62	777-785	2010
東海林幹夫	診断のための生化学検査	神経内科	72 (Suppl 6)	284-289	2010
東海林幹夫	認知症のバイオマーカー	医学のあゆみ	235	639-646	2010
東海林幹夫	AD 診療ガイドラインー本邦と海外との比較ー	Prog Med	30	2127-2131	2010
東海林幹夫	シナプスの病態 アルツハイマー病	Clinical Neuroscience	28	892-894	2010
東海林幹夫	アルツハイマー病の自然経過	Clinical Neuroscience	28	1008-1010	2010
東海林幹夫	アルツハイマー病の診断：治療における新たな展開	老年期認知症研究会誌	17	39-41	2010

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
東海林幹夫	アルツハイマー病の生化学マーカーとしての Aβ—この 10 年とこれから—	老年精神医学雑誌	21 (Suppl 1)	49-55	2010
東海林幹夫	Pre-MCI と preclinical AD Preclinical AD とバイオマーカー	Cognition and Dementia	10	33-40	2011
瓦林 毅、東海林幹夫	血管因子からみた認知症 Up To Date 生活習慣病とアルツハイマー型認知症	分子脳血管病	9	154-159	2010
瓦林 毅、東海林幹夫	認知症の治療の進歩	神経治療学	27	493-498	2010
倉田智子、林 健、宮崎一徳、森本展年、太田康之、武久 康、永井真貴子、瓦林 毅、神谷達司、東海林幹夫、阿部康二	PA と PSP の重要な鑑別点	老年期認知症研究会誌	16	125-131	2010
東海林幹夫	よく見かける認知症疾患、アルツハイマー病：症候と検査所見のポイント	Clinical Neuroscience			In press
東海林幹夫	アルツハイマー病の治療戦略の新展開 6-アルツハイマー病治療薬の副作用対策。—消化器症状および多剤併用療法における注意点—	Cognition and Dementia			In press
東海林幹夫	認知症の診断と治療	室蘭医師会雑誌			In press
Ando Y	FAP is a candidate disease in patients with undetermined polyneuropathy.	Intern Med	49	1841-1842	2010
Asahina A, Yokoyama T, Ueda M, Ando Y, Ohshima N, Saito I, Tadokoro E, Hasegawa K	Hereditary gelsolin amyloidosis: a new Japanese case with cutis laxa as a diagnostic clue.	Acta Derm Venereol			In press
Obayashi K, Hörnsten R, Wiklund U, Karlsson M, Okamoto S, Ando Y, Suhr OB	Blood pressure overshoot after tilt reversal in patients with familial amyloidotic polyneuropathy.	Hypertension Res	34	133-138	2011

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
Asahina M, Akaogi Y, Misawa S, Kanai K, Ando Y, Sakakibara R, Arai K, Hattori T, Kuwabara S	Sensorimotor manifestations without autonomic symptoms in two siblings with TTR Val107 familial amyloid polyneuropathy.	Clin Neurol Neurosurg			In press
Araki S, Ando Y	Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy.	Proc Jpn Acad Ser B	86	694-706	2010
Anan I, Kiuru-Enari S, Obayashi K, Ranløv PJ, Ando Y	Investigation of AGE, their receptor and NF- $\kappa$ B activation and apoptosis in patients with ATTR and Gelsolin amyloidosis.	Histol Histopathol	25	691-699	2010
Arima H, Yamashita S, Mori Y, Hayashi Y, Motoyama K, Hattori K, Takeuchi T, Jono H, Ando Y, Hirayama F, Uekama K	In vitro and in vivo gene delivery mediated by lactosylated dendrimer/ $\alpha$ -Cyclodextrin conjugates (G2) into hepatocytes.	J Control Release	146	106-117	2010
Hara R, Kawaji T, Ando E, Ohya Y, Ando Y, Tanihara H	Impact of liver transplantation on transthyretin-related ocular amyloidosis in Japanese patients.	Arch Ophthalmol	128	206-210	2010
Kawaji T, Ando Y, Hara R, Tanihara H	Novel therapy for transthyretin-related ocular amyloidosis: a pilot study of retinal laser photocoagulation.	Ophthalmology	17	552-555	2010
Kawaji T, Ando Y, Ando E, Sandgren O, Suhr OB	Transthyretin-related vitreous amyloidosis in different endemic areas.	Amyloid	17	105-108	2010
Kono S, Manabe Y, Tanaka T, Fujii D, Sakai Y, Narai H, Omori N, Ueda M, Ando Y, Abe K	A case of familial amyloid polyneuropathy due to Phe33Val TTR with vitreous involvement as the initial manifestation.	Intern Med	49	1213-1216	2010
Tasaki M, Ueda M, Ochiai S, Tanabe Y, Murata S, Misumi Y, Su Y, Sun X, Shinriki S, Jono H, Shono M, Obayashi K, Ando Y	Transmission of circulating cell-free AA amyloid oligomers in exosomes vectors via a prion-like mechanism.	Biochem Biophys Res Commun	400	559-562	2010
Sueyoshi T, Ueda M, Jono H, Irie H, Sei A, Ide J, Ando Y, Mizuta H	Wild-type transthyretin-derived amyloidosis in various ligaments and tendons.	Hum Pathol			In press