

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

アミロイドーシスに関する調査研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 安東由喜雄

平成 29(2017) 年 3 月

目次

[] 総括研究報告

研究代表者 安東 由喜雄	1
--------------------	---

[] 分担研究報告書

1. FAP グループ	28
遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの全国疫学調査 安東由喜雄 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学	
2. SSA グループ	37
本邦における野生型 ATTR アミロイドーシスの実態と診療上の課題 池田修一 信州大学医学部附属病院 難病診療センター	
3. AL グループ	44
AL アミロイドーシスの全国疫学調査 島崎千尋 独立行政法人地域医療機能推進機構京都鞍馬口医療センター 血液内科	
4. AA グループ	49
反応性 AA アミロイドーシスに関する初めての全国疫学調査の結果と特徴 奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター 内科・リウマチ科	
5. DRA グループ	54
本邦透析患者における透析アミロイドーシスの実態とその解析 西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科	
6. CAA グループ	57
脳アミロイドアンギオパチーの診療ガイドライン作成および全国疫学調査 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）	

[] 研究成果の刊行に関する一覧表	62
[] アミロイドーシス診療ガイドライン 2017	77
[] 班構成員名簿	88

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

アミロイドーシスに関する調査研究

研究代表者 安東 由喜雄 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 教授

研究要旨

アミロイドーシスは諸臓器に蛋白質による難溶の線維状構造物であるアミロイドが沈着し、臓器機能障害を引き起こす「希少性」「原因不明」「効果的な治療方法未確立」「生活面への長期にわたる支障」の4要素全てを満たす難治性疾患群である。本研究の目的は、全国疫学調査や剖検症例の解析により本症の実態を明らかにすること、アミロイドーシスガイドラインの改定、追加を行い、啓発活動を展開することである。また、これらの情報を元に本疾患の早期診断や適切な加療に寄与すると考える。

全国疫学調査（二次調査）の結果で、各アミロイドーシス病型患者数および臨床的な特徴などが明らかとなった。また、「アミロイドーシス診療ガイドライン 2017」が完成し発行した。本ガイドラインをもとに適切な診療の実施を啓発する。

研究分担者

山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）教授	西 慎一	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科 腎・血液浄化センター 教授
池田修一	信州大学医学部内科学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 教授	畑 裕之	熊本大学大学院生命科学研究部生体情報解析学分野医療技術科学講座 教授
玉岡 晃	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 教授	小池春樹	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授
東海林幹夫	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 教授	島崎千尋	京都鞍馬口医療センター血液内科 副院長
高市憲明	虎の門病院腎センター内科 副院長	飯田真介	名古屋市立大学大学院医学研究科 生体総合医療学講座・腫瘍・免疫内科学分野 教授
山田俊幸	自治医科大学臨床検査医学 教授	植田光晴	熊本大学医学部附属病院神経内科 講師
内木宏延	福井大学医学部医学科病因病態医学講座分子病理学領域 教授		
重松 隆	公立大学法人 和歌山県立医科大学 腎臓内科学講座 教授		
奥田恭章	道後温泉病院リウマチセンター院長		

A. 研究目的

アミロイドーシスは諸臓器に蛋白質による難

溶の線維状構造物であるアミロイドが沈着し、臓器機能障害を引き起こす「希少性」「原因不明」「効果的な治療方法未確立」「生活面への長期にわたる支障」の4要素全てを満たす難治性疾患群である。本疾患群は36種類に上る原因蛋白質の種類等により各臨床病型に細分類される。効果的な治療法は各臨床病型により全く異なり、病初期に特に有効であるため、適切な早期診断を行うことが重要である。また、より高い治療効果が期待できる新規治療法の治験も多く複数実施中であり、今後の治療法は変革される可能性が高い。

本研究では、各アミロイドーシス病型患者を対象とした全国疫学調査を実施し、本症の実態解明および早期診断システムの基盤を確立する。また、アミロイドーシス診療ガイドラインの改定・追記を行う。

B. 研究方法

1. アミロイドーシス全国疫学調査

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（研究代表者 中村好一 自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門）」と協力し、全国疫学調査を実施する。対象診療科は、神経内科、消化器科、循環器科、脳神経外科、泌尿器科、リウマチ科、血液内科、腎臓内科とする。

2. ガイドラインの改定

クリニカルクエスチョンの追加を含めて、アミロイドーシス診療ガイドラインを改定する。

C. 結果

1. アミロイドーシス全国疫学調査

全国疫学調査の二次調査が終了し、各病型のワーキンググループで解析を行った。各アミロイドーシスの病型で、主として診療に関与している診

療科は異なっていた。各アミロイドーシス病型の解析結果は、各ワーキンググループ報告書に記載した。

2. 診療ガイドラインの改訂

診療ガイドラインの改訂を行い、新たにクリニカルクエスチョンを各病型で作成し追加した。発行したガイドラインの目次を添付した。

D. 考察

アミロイドーシスの各病型別に、全国疫学調査を実施した。全国の医療機関を対象にした疫学調査は、今回が初めてであり、本疾患の実態が明らかとなった。特に全国の患者数、主たる診療科の違い、初発症状、診断時の検査所見の特徴、治療法など本疾患の診療に重要な情報が得られた。次期の全国疫学調査時には今回得られた情報をもとに実施し、臨床情報や診断、治療法の実施に関する違いを検討する。

アミロイドーシス診療ガイドラインの改定では、最新の知見に関して言及すると共に、クリニカルクエスチョンも導入し、より臨床の場で役立つガイドラインになったと考えられる。アミロイドーシスに関する診断法や治療法の発展は目覚ましいため、数年おきの改定が必要と考えられる。

E. 結論

全国疫学調査の結果で、本邦における各アミロイドーシス患者の実態が明らかになった。改定されたアミロイドーシス診療ガイドラインを活用し、本症に対する診療の向上を目標に啓発を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

安東由喜雄

- 1) Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Motokawa H, Kinoshita Y, Suenaga G, Yanagisawa A, Toyoshima R, Misumi Y, Masuda T, Yamashita T, Ando Y: Rapid detection of wild-type and mutated transthyretins. *Ann Clin Biochem* 53: 508-510, 2016.
- 2) Misumi Y, Narita Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Obayashi K, Isono K, Inomata Y, Ando Y: Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 22: 656-664, 2016.
- 3) Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Nakamura E, Tasaki M, Suenaga G, Motokawa H, Toyoshima R, Kinoshita Y, Misumi Y, Yamashita T, Sakaguchi M, Westermark P, Mizuta H, Ando Y: Knee osteoarthritis associated with different kinds of amyloid deposits and the impact of aging on type of amyloid. *Amyloid* 23: 26-32, 2016.
- 4) Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Takami-Mori F, Takino H, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Ueda M, Ando Y, Inagaki H, Iida S: Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 95: 279-285, 2016.
- 5) Okumura K, Yamashita T, Masuda T, Misumi Y, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Yamashita S, Inomata Y, Ando Y: Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 23: 39-45, 2016.
- 6) Shimazaki C, Fuchida S, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y: Phase I study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. *Int J Hematol* 103: 79-85, 2016.
- 7) Ando Y, Sekijima Y., Obayashi K., Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda S: Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 15: 266-271, 2016.
- 8) Yoshimura Y, Kuwabara T, Shiraishi N, Kakizoe Y, Tasaki M, Obayashi K, Ando Y, Mukoyama M: Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy found with abnormal urinalysis at a general health checkup. *Nephrology (Carlton)* 21: 341-342, 2016.
- 9) Asakura K, Yanai S, Nakamura S, Kawaski K, Eizuka M, Ishida K, Sugai T, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Matsumoto T: Endoscopic findings of small-bowel lesions in familial amyloid polyneuropathy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 95: e2896, 2016.
- 10) Jono H, Su Y, Obayashi K, Tanaka Y, Ishiguro A, Nishimura H, Shinriki S, Ueda M, Ikeda K, Yamagata K, Ichihara K, Ando Y, Scientific Committee for the Asia-Pacific Federation of Clinical Biochemistry: Sources of variation of transthyretin in healthy subjects in east and southeast asia: Clinical and experimental

- evidence for the effect of alcohol on transthyretin metabolism. *Clin Chim Acta* 458: 5-11, 2016.
- 11) Yamashita T, Ueda M, Saga N, Nanto K, Tasaki M, Masuda T, Misumi Y, Oda S, Fujimoto A, Amano T, Takamatsu K, Yamashita S, Obayashi K, Matsui H, Ando Y: Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. *Amyloid* 23: 207-8, 2016.
 - 12) Suenaga G, Ikeda T, Komohara Y, Takamatsu K, Kakuma T, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Ito T, Senju S, Ando Y: Involvement of macrophages in the pathogenesis of familial amyloid polyneuropathy and efficacy of human iPS cell-derived macrophages in its treatment. *PLoS One* 11: e0163944, 2016.
 - 13) Hosoi A, Su Y, Torikai M, Jono H, Ishikawa D, Soejima K, Higuchi H, Guo J, Ueda M, Suenaga G, Motokawa H, Ikeda T, Senju S, Nakashima T, Ando Y: Novel antibody for the treatment of transthyretin amyloidosis. *J Biol Chem* 25: 25096-25105, 2016.
 - 14) Fukasawa K, Higashimoto Y, Motomiya Y, Uji Y, Ando Y: Influence of heparin molecular size on the induction of C-terminal unfolding in β 2-microglobulin. *Mol Biol Res Commun* 5: 225-232, 2016.
 - 15) Kasagi T, Nobata H, Suzuki K, Miura N, Banno S, Takami A, Yamashita T, Ando Y, Imai H: Light chain deposition disease diagnosed with laser micro-dissection, liquid chromatography, and tandem mass spectrometry of nodular glomerular lesions. *Intern Med* 56: 61-66, 2017.
 - 16) Huang G, Ueda M, Tasaki M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Tsuda Y, Nomura T, Obayashi K, Ando Y: Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation. *Amyloid*, 2017 (in press)
 - 17) Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H: A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*, 2017 (in press)
 - 18) Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Masuda T, Kinoshita Y, Tasaki M, Nagase T, Ando Y: Novel screening for transthyretin amyloidosis by using fat ultrasonography. *Ann Neurol*, 2017 (in press)
 - 19) Masuda T, Ueda M, Suenaga G, Misumi Y, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Inoue Y, Motokawa H, Matsumoto S, Mizukami M, Arimura A, Deguchi T, Nishio Y, Yamashita T, Inomata Y, Obayashi K, Ando Y. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy. *Neurology*, 2017 (in press)
 - 20) Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, Morita K, Komi M, Yuki H, Kidoh M, Hirata K, Funama Y, Yamamuro M, Ogawa H, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Yamashita Y. Cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 mapping to detect and quantify cardiac involvement in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Radiol*, 2017 (in press)
 - 21) Suenaga G, Ikeda T, Masuda T, Motokawa H, Yamashita T, Takamatsu K, Misumi Y, Ueda M, Matsui H, Senju S, Ando Y. Inflammatory state exists in familial amyloid polyneuropathy that may be triggered by mutated transthyretin. *Sci Rep*, 2017 (in press)

- 22) Inoue Y, Ueda M, Tasaki M, Takeshima A, Nagatoshi A, Masuda T, Misumi Y, Kosaka T, Nomura T, Mizukami M, Matsumoto S, Yamashita T, Takahashi H, Kakita A, Ando Y. Sushi repeat-containing protein 1: a novel disease-associated molecule in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*, 2017 (in press)

山田正仁

- 1) Umeda T, Ono K, Klein WL, Yamada M, Mori H, Tomiyama T: Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid β and tau oligomers. *Brain* 139:1568-1586, 2016.
- 2) Watanabe-Nakayama T, Ono K, Itami M, Takahashi R, Teplow DB, Yamada M. High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid β_{1-42} aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:5835-5840, 2016.
- 3) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.
- 4) Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, Samuraki M, Matsunari I, Ikeda T, Sakai K, Hamaguchi T, Ono K, Nakamura H, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* (in Press)

池田修一

- 1) Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K,

Mise K, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Fujii T, Ohashi K, Yazaki M, Ikeda S, Ubara Y: Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 26: 610-613, 2016.

- 2) Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda SI: Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 362: 266-271, 2016.
- 3) Kobayashi Y, Sekijima Y, Ogawa Y, Kondo Y, Miyazaki D, Ikeda SI: Extremely early onset hereditary ATTR amyloidosis with G47R (p.G67R) mutation. *Amyloid* 23: 205-206, 2016.
- 4) Minamisawa M, Koyama J, Sekijima Y, Ikeda S, Kozuka A, Ebisawa S, Miura T, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda: U. Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidoses. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17: 402-410, 2016.
- 5) Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, Koyama J, Yanagisawa S, Ikeda S: Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 23:58-63, 2016.
- 6) Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, Ezawa N, Yoshinaga T, Yamada M, Yahikozawa H, Watanabe M, Kametani F, Ikeda SI: Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients

- with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 87: 773-781, 2016.
- 7) Tachibana N, Ishii K, Ikeda S: Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds: radiology versus pathology. *Intern Med* 55: 1235-1236, 2016.
- 8) Ueno A, Katoh N, Aramaki O, Makuuchi M, Ikeda S: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement: a case report and analytical review of the literature. *Intern Med* 55: 1585-1590, 2016.
- 9) Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Tanaka T, Kokudo N, Higuchi K, Ikeda S: The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *The Journal of Pathology: Clinical Research* 2: 72-79, 2016.
- 10) 池田修一: 抗アミロイド薬の登場によりトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTR-FAP) の診断と治療は変わるか. *神経内科* 84 : 113-117, 2016.
- 11) 池田修一: 脳アミロイドアンギオパチー関連血管炎. *中外医学社*. 34: : 578-581, 2016.
- 12) 池田修一: 老人性全身性アミロイドーシスの臨床像,とくに手根管症候群との関連で加齢に伴う野生型トランスサイレチン由来のアミロイドーシス.アミロイドーシスの最新情報. 258: 688-692, 2016.
- 13) 池田修一: アミロイドーシスの最新情報. *医学のあゆみ*. 258: 599, 2016.
- 14) 鈴木彩子, 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー.田村晃, 辻貞俊, 松谷雅生, 塩川芳昭, 清水輝夫, 成田善孝 編集. *EBM* に基づく脳神経疾患の基本治療指針 .pp587-588 , 加比ユー社, 東京, 2016.
- 玉岡 晃
- 1) Yanagiha K, Ishii K, Tamaoka A: Acetylcholinesterase inhibitor treatment alleviated cognitive impairment caused by delayed encephalopathy due to carbon monoxide poisoning: Two case reports and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 96: e6125, 2017.
- 2) Terada M, Nakamagoe K, Obara N, Ogawa S, Sakamoto N, Sato T, Nohara S, Chiba S, Tamaoka A: Chronic Graft-versus-host Disease Presenting with Multiple Punctate Intracranial Lesions on Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Intern Med* 56(3): 363-368, 2017.
- 3) Tanokashira D, Mamada N, Yamamoto F, Taniguchi K, Tamaoka A, Lakshmana MK, Araki W: The neurotoxicity of amyloid β -protein oligomers is reversible in a primary neuron model. *Mol Brain* 10(1): 4, 2017.
- 4) Masuda T, Ishii K, Seto Y, Hosoya T, Tanaka R, Nakayama T, Iwasaki N, Shibata Y, Tamaoka A: Long-term accumulation of diphenylarsinic acid in the central nervous system of cynomolgus monkeys. *Arch Toxicol* Epub ahead of print, 2017.
- 5) Masuda T, Itoh J, Koide T, Tomidokoro Y, Takei Y, Ishii K, Tamaoka A: Transforming growth factor- β 1 in the cerebrospinal fluid of patients with distinct neurodegenerative diseases. *J Clin Neurosci* 35: 47-49, 2017.
- 6) Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S, Tamaoka A: A case of

- very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. *J Neurol Sci* 368: 165-167.
- 7) Shimizu M, Tozaka N, Ishii A, Mamada N, Terada M, Takuma H, Tamaoka A: Third nerve palsy due to local inflammation associated with vascular compression: A case series. *J Neurol Sci* 367:365-367, 2016.
- 8) Mamada N, Nakamagoe K, Shioya A, Furuta J, Sakai N, Ishii A, Tamaoka A: Adult-onset Krabbe disease presenting as acute hemiparesis and progressive demyelination detected by diffusion-weighted imaging. *J Neurol Sci* 367:326-328, 2016.
- 9) Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y, Yanagiha K, Hirabayashi T, Ishii A, Okune M, Inoue S, Sekine I, Tamaoka A, Fujimoto M: Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barré syndrome: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 46(9): 875-878, 2016.
- 10) Shiraiwa N, Hosaka T, Enomoto T, Hoshino S, Tamaoka A, Ohkoshi N: A case of complex partial seizure with reversible MRI abnormalities in the elderly. *Rinsho Shinkeigaku* 56(7): 472-476, 2016.
- 11) Nakamagoe K, Kadono K, Koganezawa T, Takiguchi M, Terada M, Yamamoto F, Moriyama T, Yanagiha K, Nohara S, Tozaka N, Miyake Z, Aizawa S, Furusho K, Tamaoka A: Vestibular Impairment in Frontotemporal Dementia Syndrome. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 6(2):194-204, 2016.
- 12) Oikawa T, Nonaka T, Terada M, Tamaoka A, Hisanaga S, Hasegawa M: α -Synuclein fibrils exhibit gain of toxic function, promoting tau aggregate and inhibiting microtubule assembly. *J Biol Chem* 291(29): 15046-15056, 2016.
- 13) 三宅善嗣、辻 浩史、藤本泰毅、玉岡 晃：レボドパが著効した開眼困難の69歳女性例。運動障害 26: 85-90, 2016.
- 14) Fumiko Yamamoto, Kiyotaka Nakamagoe, Kenji Yamada, Akiko Ishii, Junichi Furuta, Seiji Yamaguchi, Akira Tamaoka: A case of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. *J Neurol Sci* 368: 165-167, 2016.
- 15) Naomi Mamada, Kiyotaka Nakamagoe, Ayako Shioya, Junichi Furuta, Norio Sakai, Akiko Ishii, Akira Tamaoka: Adult-onset Krabbe disease presenting as acute hemiparesis and progressive demyelination detected by diffusionweighted imaging. *J Neurol Sci* 367: 326-328, 2016.
- 16) Nakamagoe K, Kadono K, Koganezawa T, Takiguchi M, Terada M, Yamamoto F, Moriyama T, Yanagiha K, Nohara S, Tozaka N, Miyake Z, Aizawa S, Furusho K, Tamaoka A: Vestibular Impairment in Frontotemporal Dementia Syndrome. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 6(2): 194-204, 2016.
- 17) Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T: Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1). *Mol Ther Methods Clin Dev* 3: 15058, 2016.
- 18) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Shirakura K, Kochi K, Shimazu R, and The Zonisamide PD Study Group: Randomized placebo-controlled

- trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Neurology and Clinical Neuroscience* 4:10-15, 2016.
- 19) Ishii K, Ishii K, Shioya A, Nemoto K, Tamaoka A: Decreased dopamine transporter and receptor ligand binding in Parkinsonism with diabetic uremic syndrome. *Ann Nucl Med* 30(4): 320-324, 2016.
- 20) 玉岡 晃：脂質異常症と認知症．*血压* 24: 35-39,2017.
- 21) 玉岡 晃：神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS）. *Brain & Nerve* 69(1): 17-23, 2017.
- 22) 玉岡 晃：発症前の病態と MCI . *Clinical Neuroscience* 34(9): 992-997, 2016.
- 23) 玉岡 晃：脂質異常症と認知症 . *Brain and Nerv* 68(7): 737-742, 2016.
- 24) 玉岡 晃：見逃し症例から学ぶ神経症状の診極め方 . *脳神経外科* 44(4): 329, 2016.
- 25) 玉岡 晃：Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) (スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症)、*精神科* 28: 411-417, 2016.
- 26) 玉岡 晃：アルツハイマー病の疫学と危険因子 . *医学のあゆみ* 257: 444-448, 2016.
- 27) 玉岡 晃：見逃し症例から学ぶ 神経症状の“診”極めかた、*Brain and Nerve* 68: 252, 2016.
- 28) 玉岡 晃：Alzheimer 病の臨床治験の現状 . *最新医学* 71 (3月増刊号) : 172-178(550-556), 2016.
- 29) 玉岡 晃：見逃し症例から学ぶ神経症状の診極めかた . *書評, 医学会新聞* 3164: 6-7,2016.
- 東海林幹夫
- 1) Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, and Tsuji S: A novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease. *Neurol Genet* 3: e138, 2017.
- 2) Miki Y, Yoshizawa T, Morohashi S, Seino Y, Kijima H, Shoji M, Mori A, Yamashita C, Hatano T, Hattori N, Wakabayashi K: Neuropathology of PARK14 is identical to idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord Epub ahead of print.*
- 3) Ueno Y, Nagaoka M, Nakamura T, Abe N, Nakata T, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M: Increases in plasma Aβ40 levels and the Aβ40/42 ratio in patients with diabetes mellitus and dementia . *Hiroasaki Medical J* 66: 110-119, 2016.
- 4) 東海林幹夫: 脳アミロイドーシスの画像診断 . *医学のあゆみ* 258: 710-716, 2016.
- 5) 東海林幹夫: 脳アミロイドーシス(2) Alzheimer 病 .*最新アミロイドーシスのすべて - 診療ガイドライン 2017 と Q&A (安東由喜雄監修, 植田光治編集)* 医歯薬出版株式会社, 東京, pp220-225, 2017.
- 高市憲明
- 1) 高市 憲明: 腎アミロイドーシス. *腎と透析* 80 巻増刊 全身疾患に伴う腎疾患 346-349, 2016.
- 2) 星野 純一, 乳原 善文, 高市 憲明: 透析アミロイドーシス診療ガイドライン. *腎と骨代謝* 29: 253-261, 2016.
- 3) Ueno T, Sumida K, Hoshino J, Suwabe T, Mise K, Hazue R, Hayami N, Hiramatsu R, Kawada M, Imafuku A, Hasegawa E, Sawa N, Takaichi K, Kinowaki K, Ohashi K, Fujii T, Nishida A, Ubara Y: AA-negative and Kappa-positive Amyloidosis

in a Patient with Rheumatoid Arthritis. Intern Med. 55(17): 2491-5. 2016.

- 4) Hoshino J, Kawada M, Imafuku A, Mise K, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Hayami N, Yamanouchi M, Suwabe T, Sawa N, Ubara Y, Takaichi K: A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis. Clin Exp Nephrol, 2016.[Epub ahead of print]

山田俊幸

- 1) Sato J, Okuda Y, Kuroda T, Yamada T: Detection of AA76, a common form of amyloid A protein, as a way of diagnosing AA amyloidosis. Ann Clin Lab Sci 46: 147-153, 2016.
- 2) Takase H, Tanaka M, Yamamoto A, Watanabe S, Takahashi S, Nadanaka S, Kitagawa H, Yamada T, Mukai T: Structural requirements of glycosaminoglycans for facilitating amyloid fibril formation of human serum amyloid A. Amyloid 23: 67-75, 2016.
- 3) 江橋正浩、老沼弘俊、日高裕介、鯉淵晴美、小谷和彦、山田俊幸. キャピラリー電気泳動システムにおける M 蛋白算定法. 臨床病理 64: 887-890, 2016.

内木宏延

- 1) Naiki H, Okoshi T, Ozawa D, Yamaguchi I, Hasegawa K: Molecular pathogenesis of human amyloidosis: Lessons from β_2 -microglobulin-related amyloidosis. Pathol Int 66: 193-201, 2016.
- 2) Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, Bellotti V, Naiki H: Multifaceted anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic effects of C-reactive protein

and serum amyloid P component in vitro. Sci Rep 6: 29077, 2016.

- 3) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M: Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial $A\beta$ deposition and meningeal amyloid angiopathy. Acta Neuropathol 132: 313-315, 2016.
- 4) So M, Hata Y, Naiki H, Goto Y: Heparin-induced amyloid fibrillation of β_2 -microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. Protein Sci 2017 in press.
- 5) 大越 忠和, 小澤 大作, 山口 格, 長谷川 一浩, 内木 宏延: アミロイドーシスの発症メカニズムについて. 病理と臨床 34: 454-459, 2016.
- 6) 小澤 大作, 大越 忠和, 長谷川 一浩, 内木 宏延: β_2 -ミクログロブリンアミロイド線維の形成機序. 腎と骨代謝 29: 199-206, 2016.
- 7) 大越 忠和, 内木 宏延: アミロイド線維の形成・沈着と臓器障害の分子機構. 医学のあゆみ 258: 615-620, 2016.

重松 隆

- 1) 美馬 亨, 中島悠里, 大矢昌樹, 重松隆: CKD-MBD 発症に重要な FGF23-Klotho シグナルの免疫系に果たす役割. 最新透析医療 先端技術との融合: 555-560, 2016.
- 2) 山本脩人, 田中佑典, 田村 涉, 山中慎太郎, 重松 隆: 骨・ミネラル代謝異常の管理. CKD: 144-154, 2016.
- 3) 重松 隆, 小岩文彦: 3.CKD-MBD の進歩と最

近の動向.日本透析医学会雑誌 49(2): 170-172, 2016.

- 4) Iwashita Y, Iwashita Y, Ito T, Shigematsu T : Treatment for CKD-MBD(Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder).Clin Calcium 26(2): 259-267, 2016.
- 5) 小岩文彦, 重松隆 : Dialysis therapy,2015 year in review 7. CKD-MBD 日本透析医学会雑誌 49(12): 781-783, 2016.
- 6) 根木茂雄, 小林 聡, 龍田浩一, 重松 隆 : 16 血液浄化の方法 (HD,HDF,CHDF など.腎と透析 第 80 巻増刊号 6(10): 606-609, 2016.
- 7) Negi S, Koreeda D, Kobayashi S, Shigematsu T : Renal replacement therapy for acute kidney injury. Renal Replacement Therapy 2: 31, 2016.
- 8) 美馬 亨, 中島悠里, 大矢昌樹, 池田高治, 龍田浩一, 小林聡, 山本脩人, 國本悟子, 井関景子, 玉置瑛一朗, 奥田浩二, 信貴勇佑, 北 浩光, 根木茂雄, 古川福実, 重松 隆 : 難治性膠原病における血液浄化療法.透析会誌 49(10): 661-668, 2016.

奥田恭章

- 1) Sato J, Okuda Y, Kuroda T, Yamada T: Detection of AA76, a common form of amyloid A protein, as a way of diagnosing AA amyloidosis. Ann Clin Lab Sci 46: 147-153, 2016.

西 慎一

- 1) Nishi S, Hoshino J, Yamamoto S, Fuji H, Goto S, Ubara Y, Motomiya Y, Morita H, Takaichi K, Yamagata K, Shigematsu T, Ueda M, Ando Y: A multicenter cross sectional study for dialysis related amyloidosis in Japan. Nephrology, 2017 (in press)
- 2) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S,

Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y: Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. Nephrol Dial Transplant 31: 595-602, 2016.

- 3) Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H: clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. Clin Exp Nephrol. 2016 [Epub ahead of print]

畑 裕之

- 1) Shimazaki C, Fuchida SI, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y: Phase 1 study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. International Journal of Hematology 103: 79-85, 2016.
- 2) Endo S, Amano M, Nishimura N, Ueno N, Ueno S, Yuki H, Fujiwara S, Wada N, Hirata S, Hata H, Mitsuya H, Okuno Y: Immunomodulatory drugs act as inhibitors of DNA methyltransferases and induce PU.1 up-regulation in myeloma cells. Biochem Biophys Res Commun 469: 236-242, 2016.
- 3) Fujiwara S, Mochinaga H, Nakata H, Ohshima K, Matsumoto M, Uchiba M, Mikami Y, Hata H, Okuno Y, Mitsuya H, Nosaka K: Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant type of multicentric Castleman disease with thrombotic microangiopathy, with anti-IL-6 receptor antibody and steroids. International Journal of Hematology 103: 718-723, 2016.

- 4) Ozaki S, Hata H, Abe M, Saitoh T, Hanamura I, Yano H, Sunami K, Kosugi H, Sawamura M, Nakazato T, Masunari T, Mori M, Takagi T, Murakami H, Shimizu K: Reduced frequency treatment with bortezomib plus dexamethasone for elderly patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase 2 study of the Japanese Myeloma Study Group (JMSG-0902). *Ann Hematol* 95 (6): 921-929, 2016.
- 5) 杉本俊哉、田崎雅義、山下太郎、植田光晴、安東由喜雄、大林光念、奥野豊、畑 裕之: AL アミロイドーシスにおける質量分析を用いた沈着ペプチド解析. *臨床血液* (in press)
- 6) 河野 和、畑 裕之: 骨髄腫細胞表面抗原の臨床学的意義. *多発性骨髄腫学*, *日本臨床* 74 (5): 288-291, 2016.
- 7) 畑 裕之: 効果判定と微小残存病変 多発性骨髄腫学. *日本臨床* 74 (5): 553-556, 2016.
- anti-neurofascin 155 and anti-contactin 1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (in press).
- 4) Ohyama K, Koike H, Hashimoto R, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G: Intraepidermal nerve fibre density in POEMS (Crow-Fukase) syndrome and the correlation with sural nerve pathology. *J Neurol Sci* 365: 207-211, 2016.
- 5) Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, Shimizu J, Nagata E, Takizawa S, Chiba A, Yamasaki R, Kira JI, Sobue G, Ikewaki K: IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol* 301: 16-22, 2016.
- 6) Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group: Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 15: 1129-1137, 2016.
- 7) Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, Araki K, Kato T, Nakamura T, Koike H, Takashima H, Hashiguchi A, Kohno Y, Kurashige T, Kuriyama M, Takiyama Y, Tsuchiya M, Kitagawa N, Kawamoto M, Yoshimura H, Suto Y, Nakayasu H, Uehara N,
- 小池春樹
- 1) Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G: Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 87: 2220-2229, 2016.
- 2) Koike H, Nakamura T, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G: Alcoholic myelopathy and nutritional deficiency. *Intern Med* 56:105-108, 2017.
- 3) Koike H, Kadoya M, Kaida K, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira JI, Katsuno M, Sobue G: Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with

- Sugiyama H, Takahashi M, Kokubun N, Konno T, Katsuno M, Tanaka F, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G: Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 139: 3170-3186, 2016.
- 8) Noda T, Iijima M, Noda S, Maeshima S, Nakanishi H, Kimura S, Koike H, Ishigaki S, Iguchi Y, Katsuno M, Sobue G: Gene Expression Profile of Inflammatory Myopathy with Malignancy is Similar to that of Dermatomyositis rather than Polymyositis. *Intern Med* 55: 2571-2580, 2016.
- 9) Masuda M, Senda J, Watanabe H, Epifanio B, Tanaka Y, Imai K, Riku Y, Li Y, Nakamura R, Ito M, Ishigaki S, Atsuta N, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Naganawa S, Sobue G: Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17: 571-579, 2016.
- 10) Nakamura T, Suzuki M, Okada A, Suzuki J, Hasegawa S, Koike H, Hirayama M, Katsuno M, Sobue G: Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 31: 1417-1421, 2016.
- 11) Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kohara N, Hirata K, Nishiyama K, Yabe I, Kaida KI, Suzuki N, Nodera H, Tsuji S, Koike H, Kira JI, Hanaoka H, Kusunoki S, Kuwabara S; JET-GBS Group: A Prospective, Multicenter, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients with Guillain-Barré Syndrome (GBS): Protocol of Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS). *JMIR Res Protoc* 5: e210, 2016.
- 12) Yoshida T, Ueki Y, Suzuki T, Kawagashira Y, Koike H, Kusumoto S, Ida S, Oguri T, Omura M, Sobue G, Matsukawa N. Guillain-Barré syndrome after allogeneic bone marrow transplantation: Case report and literature review. *eNeurologicalSci* 4: 52-55, 2016.
- 13) Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Inagaki T, Suzuki K, Kondo N, Kawai K, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Hirakawa A, Koike H, Halievski K, Jordan CL, Katsuno M, Sobue G. Decreased peak expiratory flow associated with muscle fiber-type switching in spinal and bulbar muscular atrophy. *PLoS One* 11: e0168846, 2016.
- 14) Noda S, Koike H, Maeshima S, Nakanishi H, Iijima M, Matsuo K, Kimura S, Katsuno M, Sobue G: Transforming growth factor- β signaling is upregulated in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*.(in press).
- 15) Kawagashira Y, Koike H, Sobue G: Pathological abnormalities in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Pathology and Genetics of Peripheral Nerve Disorders*. (in press).
- 16) 小池 春樹: アミロイドニューロパチー. *自律神経*. 53: 12-16, 2016.
- 17) 小池 春樹: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症. *Modern Physician*. 36: 732-734, 2016.
- 18) 小池 春樹: 末梢神経性運動失調. *神経内科*. 85: 81-86, 2016.
- 19) 小池 春樹: Non-systemic Vasculitic Neuropathy. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 68: 233-241, 2016.
- 20) 小池 春樹: 家族性アミロイドポリニューロ

- パチー(FAP)の臨床病理像 高齢発症の孤発家系例を中心に. 神経内科 84: 118-124, 2016.
- 21) 小池 春樹, 池田 昇平, 高橋 美江, 川頭 祐一, 飯島 正博, 勝野 雅央, 祖父江 元: 葉酸欠乏性ニューロパチーの臨床と病理. *Peripheral Nerve 末梢神経* 27: 49-55, 2016.
 - 22) 川頭 祐一, 池田 昇平, 高橋 美江, 飯島 正博, 小池 春樹, 勝野 雅央, 祖父江 元 IgM Mタンパク血症を伴うニューロパチー. *Peripheral Nerve 末梢神経* 27: 74-80, 2016.
 - 23) 小池 春樹: アミロイドニューロパチー . 今日の治療指針 983-984, 2016.
 - 24) 小池 春樹: 血管炎性ニューロパチー . 今日の治療指針 942-943, 2017
- 島崎千尋
- 1) Shimazaki C, Fuchida S, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y: Phase I study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. *Int J Hematol* 103:79-85, 2016.
 - 2) Kitazawa F, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Fuchida S, Okano A, Hatsuse M, Murakami S, Nakayama Y, Takara K, Shimazaki C: The interaction between oral melphalan and gastric antisecretory drugs: Impact on clinical efficacy and toxicity. *Mol Clin Oncol* 4:293-297, 2016.
 - 3) 島崎千尋 : AL アミロイドーシス . 症候性骨髄腫の診断基準の改訂 多発性骨髄腫 Updating 8 症候性骨髄腫の新診断基準. 清水一之、安倍正博、島崎千尋、鈴木憲史、張高明 編. 医薬ジャーナル社、大阪 : pp127-133, 2016.
 - 4) 島崎千尋: 初期治療 多発性骨髄腫の診療指針 第4版 日本骨髄腫学会 編 . 文光堂、東京 : pp49-54, 2016.
 - 5) 島崎千尋: プロテアソーム阻害薬 : カルフィルゾミブ 副作用とその対策. 多発性骨髄腫治療の最新動向 多発性骨髄腫診療 PROGRESS. 赤司浩一 監修 . メディカルレビュー社、大阪 : pp73-79, 2016.
 - 6) 初瀬真弓、島崎千尋: 多発性骨髄腫およびアミロイドーシスに対する移植. 臨床編 c 疾患各論. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 神田善伸 編. 医薬ジャーナル社 大阪 : pp652-663, 2016.
 - 7) 淵田真一、島崎千尋: 見逃されている疾患 : AH アミロイドーシス. アミロイドーシスの最新情報 医学のあゆみ 池田修一 企画 . 医歯薬出版、東京 : pp667-670, 2016.
 - 8) 淵田真一、島崎千尋: 原発性アミロイドーシス (AL アミロイドーシス) . 特殊病型と類縁疾患の診断と治療. 多発性骨髄腫学 - 最新の診療と基礎研究 - . 日本臨牀 74: 540-545, 2016.
- 飯田真介
- 1) Watanabe T, Watanabe T1, Tobinai K, Matsumoto M, Suzuki K, Sunami K, Ishida T, Ando K, Chou T, Ozaki S, Taniwaki M, Uike N, Shibayama H, Hatake K, Izutsu K, Ishikawa T, Shumiya Y, Kashihara T, Iida S: A phase 1/2 study of carfilzomib in Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 172: 745-756, 2016.
 - 2) Suzuki K, Shinagawa A, Uchida T, Taniwaki M, Hirata H, Ishizawa K, Matsue K, Ogawa Y, Shimizu T, Otsuka M, Matsumoto M, Iida S,

- Terui Y, Matsumura I, Ikeda T, Takezako N, Ogaki Y, Midorikawa S, Houck V, Ervin-Haynes A, Chou T: Lenalidomide and low-dose dexamethasone in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase II study. *Cancer Sci* 107: 653-658, 2016.
- 3) Ichinohe T, Kuroda Y, Okamoto S, Matsue K, Iida S, Sunami K, Komeno T, Suzuki K, Ando K, Taniwaki M, Tobinai K, Chou T, Kaneko H, Iwasaki H, Uemura C, Tamakoshi H, Zaki MH, Doerr T, Hagiwara S: A multicenter phase 2 study of pomalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: the Japanese MM-011 trial. *Exp Hematol Oncol* 5: 11-19, 2016.
- 4) Iida S, Iida S, Ogiya D, Abe Y, Taniwaki M, Asou H, Maeda K, Uenaka K, Nagaoka S, Ishiki T, Conti I, Tobinai K: Dose-escalation study of tabalumab with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with multiple myeloma. *Cancer Sci* 107: 1281-1289, 2016.
- 5) Iida S, Tobinai K, Taniwaki M, Shumiya Y, Nakamura T, Chou T: Phase I dose escalation study of high dose carfilzomib monotherapy for Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Int J Hematol* 104: 596-604, 2016.
- 6) Iida S, Nagai H, Kinoshita G, Miyoshi M, Robbins M, Pandya D, Bleickardt E, Chou T: Elotuzumab with lenalidomide and dexamethasone for Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: phase I study. *Int J Hematol* 105: 326-334, 2017.
- 7) Iida S: Guest Editorial “Progress in Hematology” Mechanisms of action and resistance for multiple myeloma novel drug treatments. *Int J Hematol* 104: 271-272, 2016.
- 植田光晴
- 1) Inoue Y, Nakajima M, Uetani H, Hirai T, Ueda M, Kitajima M, Utsunomiya D, Watanabe M, Hashimoto M, Ikeda M, Yamashita Y, Ando Y: Diagnostic significance of cortical superficial siderosis for Alzheimer’s disease in patients with cognitive impairment. *AJNR Am J Neuroradiol* 37:223-227, 2016.
- 2) Masuda T, Obayashi K, Ueda M, Fujimoto A, Tasaki M, Misumi Y, Ueda A, Nakane T, Yamashita T, Ando Y: Therapeutic effects and prevention of recurrence of acquired idiopathic generalized anhidrosis via i.v. immunoglobulin treatment. *J Dermatol* 43:336-337, 2016.
- 3) Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Nakamura E, Tasaki M, Suenaga G, Motokawa H, Toyoshima R, Kinoshita Y, Misumi Y, Yamashita T, Sakaguchi M, Westermarck P, Mizuta H, Ando Y: Knee osteoarthritis associated with different kinds of amyloid deposits and the impact of aging on type of amyloid. *Amyloid* 23:26-32, 2016.
- 4) Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Takami-Mori F, Takino H, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Ueda M, Ando Y, Inagaki H, Iida S: Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 95:279-285, 2016.
- 5) Okumura K, Yamashita T, Masuda T, Misumi Y, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Yamashita S, Inomata Y, Ando Y: Long-term

- outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 23: 39-45, 2016.
- 6) Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda S: Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 362: 266-271, 2016.
- 7) Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Motokawa H, Kinoshita Y, Suenaga G, Yanagisawa A, Toyoshima R, Misumi Y, Masuda T, Yamashita T, Ando Y: Rapid detection of wild-type and mutated transthyretins. *Ann Clin Biochem* 53: 508-510, 2016.
- 8) Misumi Y, Narita Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Obayashi K, Isono K, Inomata Y, Ando Y: Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 22: 656-664, 2016.
- 9) Asakura, K, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki, K, Eizuka M, Ishida K, Sugai T, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Matsumoto T: Endoscopic findings of the small-bowel lesions in familial amyloid polyneuropathy: a case report. *Medicine*, 95: e2896, 2016.
- 10) Jono H, Su Y, Obayashi K, Tanaka Y, Ishiguro A, Nishimura H, Shinriki S, Ueda M, Ikeda K, Yamagata K, Ichihara K, Ando Y; Scientific Committee for the Asia-Pacific Federation of Clinical Biochemistry. Sources of variation of transthyretin in healthy subjects in East and Southeast Asia: Clinical and experimental evidence for the effect of alcohol on transthyretin metabolism. *Clin Chim Acta* 458:5-11, 2016.
- 11) Suenaga G, Ikeda T, Komohara Y, Takamatsu K, Kakuma T, Tasaki T, Misumi Y, Ueda M, Ito T, Senju S, Ando Y: Involvement of macrophages in the pathogenesis of familial amyloid polyneuropathy and efficacy of human iPS cell-derived macrophages in its treatment. *PLoS One* 11: e0163944, 2016.
- 12) Kikukawa Y, Hata H, Ueda M, Yamashita T, Nasu S, Ide K, Ueno S, Ando Y, Mitsuya H, Okuno Y: Successful treatment of amyloid light-chain amyloidosis in a Charcot-Marie-Tooth disease patient with lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone. *Intern Med* 55: 2707-2712, 2016.
- 13) Yamashita T, Ueda M, Saga N, Nanto K, Tasaki M, Masuda T, Misumi Y, Oda S, Fujimoto A, Amano T, Takamatsu K, Yamashita S, Obayashi K, Matsui H, Ando Y: Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. *Amyloid* 23:207-208, 2016.
- 14) Hosoi A, Su Y, Torikai M, Jono H, Ishikawa D, Soejima K, Higuchi H, Guo J, Ueda M, Suenaga G, Motokawa H, Ikeda T, Senju S, Nakashima T, Ando Y: Novel antibody for the treatment of transthyretin amyloidosis. *J Biol Chem* 291: 25096-25105, 2016.
- 15) Huang G, Ueda M, Tasaki M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Tsuda Y, Nomura T, Obayashi K, Ando Y: Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin

- amyloidosis with and without liver transplantation. *Amyloid*, 2017 (in press)
- 16) Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, Yuki H, Kidoh M, Morita K, Takashio D, Yamamuro M, Izumiya Y, Hirakawa K, Ishida T, Tsujita K, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Hata H, Yamashita Y: Identification and assessment of cardiac amyloidosis by myocardial strain analysis of cardiac magnetic resonance imaging. *Circ J*, 2017 (in press)
- 17) Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Masuda T, Kinoshita Y, Tasaki M, Nagase T, Ando Y: Novel screening for transthyretin amyloidosis by using fat ultrasonography. *Ann Neurol*, 2017 (in press)
- 18) Masuda T, Ueda M, Suenaga G, Misumi Y, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Inoue Y, Motokawa H, Matsumoto S, Mizukami M, Arimura A, Deguchi T, Nishio Y, Yamashita T, Inomata Y, Obayashi K, Ando Y: Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy. *Neurology*, 2017 (in press)
- 19) Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, Morita K, Komi M, Yuki H, Kidoh M, Hirata K, Funama Y, Yamamuro M, Ogawa H, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Yamashita Y: Cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 mapping to detect and quantify cardiac involvement in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Radiol*, 2017 (in press)
- 20) Suenaga G, Ikeda T, Masuda T, Motokawa H, Yamashita T, Takamatsu K, Misumi Y, Ueda M, Matsui H, Senju S, Ando Y: Inflammatory state exists in familial amyloid polyneuropathy that may be triggered by mutated transthyretin. *Sci Rep*, 2017 (in press)
- 21) Inoue Y, Ueda M, Tasaki M, Takeshima A, Nagatoshi A, Masuda T, Misumi Y, Kosaka T, Nomura T, Mizukami M, Matsumoto S, Yamashita T, Takahashi H, Kakita A, Ando Y: Sushi repeat-containing protein 1: a novel disease-associated molecule in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*, 2017 (in press)
- 22) Nagatoshi A, Ueda M, Ueda A, Tasaki M, Inoue Y, Ma M, Masuda T, Mizukami M, Matsumoto S, Kosaka T, Kawano T, Ito T, Ando Y: Serum amyloid P component: a novel potential player in vessel degeneration in CADASIL. *J Neurol Sci*, 2017 (in press)
- 23) Nishi S, Hoshino J, Yamamoto S, Fuji H, Goto S, Ubara Y, Motomiya Y, Morita H, Takaichi K, Yamagata K, Shigematsu T, Ueda M, Ando Y: A multicenter cross sectional study for dialysis related amyloidosis in Japan. *Nephrology*, 2017 (in press)
- 24) Matsumoto S, Ueda M, Yamashita T, Amano T, Misumi Y, Tasaki M, Masuda T, Mizukami M, Furuya H, Ando Y: A late-onset case of hereditary transthyretin amyloidosis with a novel compound heterozygous mutation. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 25) Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Misumi Y, Yamashita T, Ando Y: Identification of amyloid precursor protein from autopsy and biopsy specimens using LMD-LC-MS/MS: the experience at Kumamoto University. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 26) Izaki A, Obayashi K, Suenaga G, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Yanagisawa Y, Masuda T, Misumi Y, Ando Y: In vitro and in vivo

- assessment of novel derivatives for detecting various amyloid deposits. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 27) Nomura T, Yamashita T, Misumi Y, Ueda M, Masuda T, Tasaki M, Ando Y: A case with a novel variant transthyretin A36D presenting cardiac phenotype. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 28) Tsuda Y, Misumi Y, Ueda M, Tasaki M, Huang G, Masuda T, Suenaga G, Kinoshita Y, Obayashi K, Yamashita T, Ando Y: Iatrogenic systemic transthyretin amyloid deposits in a case with domino liver transplantation: an autopsy case study. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 29) Ando Y, Ueda M: Antibody therapy for transthyretin-related hereditary amyloid polyneuropathy: another therapeutic option. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 30) Obayashi K, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Masuda T, Misumi Y, Ando Y: Long-term effects of liver transplantation on small-fiber dysfunction in Japanese transthyretin (ATTR) V30M hereditary amyloidosis with polyneuropathy (FAP). *Amyloid*. 2017 (in press)
- 31) Watanabe T, Obayashi K, Misumi Y, Tasaki M, Shinriki S, Ando T, Akagami T, Ueda M, Yamashita T, Hirotsu S, Ando Y: Hereditary transthyretin amyloidosis associated with a transthyretin variant Thr59Arg. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 32) Mizukami M, Ueda M, Tasaki M, Misumi Y, Masuda T, Matsumoto S, Yamashita T, Ando Y: Clinicopathological and biochemical findings of late-onset hereditary transthyretin amyloidosis 16 years after liver transplantation: an autopsy case study. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 33) Misumi Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Masuda T, Obayashi K, Ando Y: Occurrence factors and clinical picture of iatrogenic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 34) Yanagisawa Y, Obayashi K, Tasaki M, Izaki A, Masuda T, Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Ando Y: Clinicopathological characteristics of a patient with ureteral amyloidosis. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 35) Yamashita T, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Misumi Y, Takamatsu K, Obayashi K, Ando Y: Establishment of a diagnostic center for amyloidosis in Japan by Kumamoto University. *Amyloid*. 2017 (in press)
- 36) 前谷勇太、上利大、野村栄一、植田光晴、安東由喜雄、山脇健盛 . 古典型脳表ヘモジデリン沈着症を呈した Val30Met ホモ接合体家族性アミロイドポリニューロパチーの 1 例 . 臨床神経, 56 : 430 - 434, 2016
- 37) 植田光晴、山下太郎、安東由喜雄 . アミロイドーシスの診断 . 安東由喜雄、植田光晴 編集 「最新 アミロイドーシスのすべて 診療ガイドライン 2017 と Q&A」 医歯薬出版株式会社 (東京) 2017, pp17-23.

2 . 学会発表

安東由喜雄

- 1) Ando Y : Antibody therapy for familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 2) Yamashita T, Ando Y: Establishment of a Diagnostic Center for Amyloidosis in Japan by Kumamoto University. XVth International

- Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 3) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y, Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
 - 4) Misumi Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Masuda T, Obayashi K, Ando Y, Occurrence factors and clinical picture of iatrogenic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
 - 5) Kinoshita Y, Misumi Y, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Obayashi K, Yamashita T, Ando Y, Multiple nodular pulmonary and subcutaneous amyloidosis associated with Sjögren syndrome. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
 - 6) Yamashita T, Ando Y: Hereditary transthyretin Y114C-related cerebral amyloid angiopathy. 4th Annual Meeting of the Japan Amyloidosis Research Society, Special Symposium: Central Nervous System Involvement in the Patients with ATTR Amyloidosis, Tokyo, Aug 19, 2016.
 - 7) Yamashita T, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Misumi M, Takamatsu K, Obayashi K, Ando Y: Amyloidosis Medical Practice Center in Japan by Kumamoto University. VI Advance and Research in TTR Amyloidosis, Vienna, Austria, Feb 24-25, 2017.
 - 8) 山下太郎, 安東由喜雄: ここまで治るようになった家族性アミロイドポリニューロパチー教育コース「ここまで治る! 神経疾患の新たな治療」. 第57回日本神経学会学術集会, 神戸, May 18-21, 2016.
 - 9) 山下太郎, 三隅園子, 増田曜章, 三隅洋平, 植田光晴, 高松孝太郎, 桑原聡, 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける末梢神経障害の軸索興奮性測定による解析. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
 - 10) 安東由喜雄: 熊本震災における神経内科力. 第57回日本神経学会, 神戸, May 18-21, 2016.
 - 11) 安東由喜雄: 抹消神経障害の鑑別と治療の最前線・FAPの治療戦略. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
 - 12) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y: Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
 - 13) 植田光晴, 井上泰輝, 山下太郎, 安東由喜雄: アミロイドアンギオパチーの病態と治療の展望. シンポジウム「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」. 第59回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
 - 14) 三隅洋平, 岡田匡充, 植田光晴, 山下太郎, 増田曜章, 田崎雅義, 安東由喜雄: 同一コドン内の二塩基置換による新規遺伝性トランスサイレチンアミドーシス ATTR Val28Ser (p.Val48Ser)の一症例. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 15) 安東由喜雄: アミロイドアンギオパチーの最

新の知見. 第 13 回早期認知症学会, 熊本,
Sep 17-18, 2016.

- 16) 植田光晴、安東由喜雄: トランスサイレチン
アミロイドーシス診断のポイントと治療最
前線. 第 20 回日本心不全学会学術集会, 札幌,
Oct 8, 2016.
- 17) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロ
パチーと自律神経障害. 第 59 回日本自律神
経学会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 18) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、
津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由
美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村
隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: 家
族性アミロイドポリニューロパチーにおけ
るアミロイド形成過程の解析. 第 69 回日本
自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 19) 三隅洋平、岡田匡充、植田光晴、山下太郎、
増田曜章、田崎雅義、安東由喜雄: 同一コド
ン内の二塩基置換による遺伝性トランスサ
イレチンアミロイドーシス ATTR Val28Ser の
臨床像解析. 第 69 回日本自律神経学会総会,
熊本, Nov 10-11, 2016.
- 20) 安東由喜雄: 臨床化学を通して我々は何をや
ってきたのか. 第 56 回日本臨床化学学会, 熊
本, Nov 2-4, 2016.
- 21) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、
津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由
美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村
隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: C 末
端側トランスサイレチンのアミロイド形成に
おける生化学的解析. 第 56 回日本臨床化学会
年次学術集会, 熊本, Nov 2-4, 2016.

山田正仁

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K,

Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y,
Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H,
Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H.
Possible iatrogenic transmission of cerebral
amyloid antipathy and subpial A β deposition via
cadaveric dura mater grafting. 5th International
CAA Conference, Boston, Sep 8-10, 2016.

池田修一

- 1) Naoki Ezawa, Yoshiki Sekijima, Masahide
Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Shu-ichi Ikeda:
Diagnosis of Hereditary ATTR Amyloidosis
using 11C-PIB-PET. The XV International
Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden.
Jul 3-7, 2016
- 2) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki
Sekijima, Toshihiko Ikegami, Shinichi Miyagawa,
Shu-ichi Ikeda: Clinicopathological
characterizations of transmitted transthyretin
amyloidosis after domino liver transplantation: a
single-center experience. The XV International
Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden.
Jul 3-7, 2016.
- 3) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki
Sekijima, Fuyuki Kametani, Naomi Hachiya,
Keiichi Higuchi, Shu-ichi Ikeda: The first
pathological and biochemical identification of
seed-lesions of transmitted transthyretin
amyloidosis after domino liver transplantation.
The XV International Symposium on
Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 4) Yuya Kobayashi, Yoshiki Sekijima, Yuka Ogawa,
Yasuhumi Kondo, Daigo Miyazaki, Shu-ichi
Ikeda: Extremely Early Onset Hereditary ATTR
Amyloidosis with p.G67R (G47R) Mutation. The

- XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 5) Yoshiki Sekijima, Michitaka Nakagawa, Kana Tojo, Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Jun koyama, Shu-ichi Ikeda: Carpal Tunnel Syndrome: The Most Common Initial Symptom of Systemic Wild-type ATTR (ATTRwt) Amyloidosis. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 6) N Katoh, Y Sekijima, M Matsuda, S-I Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for Japanese patients with systemic light chain(AL) amyloidosis: A retrospective single-center study. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 7) Masahide Yazaki, K ueno, N Katoh, T Yoshinaga, Y Sekijima, S Ichimata, M Kobayashi, H Kanno, S Ikeda: The first detailed postmortem pathological study of AH amyloidosis: The patient survived 17 years after the onset without any specific chemotherapies. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 8) Masahide Yazaki, T Yoshinaga, Y Sekijima, F Kametani, S Nishio, Y Kanizawa, S Ikeda: The first Ostertag type amyloidosis in Japan: A sporadic case of fibrinogen(A Fib) amyloidosis associated with a novel frame-shift variant. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 9) Akihiro Ueno, Nagaaki Katoh, Tsuneaki Yoshinaga, Osamu Aramaki, Masatoshi Makuuchi, Yoshiki sekijima, Shu-ichi Ikeda: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 10) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-Ichi Ikeda: Transthyretin-type Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis: Correlates between Clinical Findings and Amyloid-PET Imaging. 第 13 回国際人類遺伝学会, 京都, Apr 7, 2016.
 - 11) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: de novo amyloidosis (医原性 FAP) における生化学的解析とその臨床像. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 12) 大橋信彦, 小平農, 関島良樹, 森田洋, 池田修一: Val30Met TTR 型 FAP 患者に対する TTR 四量体安定化薬の長期的効果. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 13) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 11C-PIB-PET を用いた遺伝性 ATTR アミロイドーシス診断の試み. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 14) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-ichi Ikeda: Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis, 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 15) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 亀谷富由樹: Laser microdissection を用いたアミロイドーシス沈着病態解析への応用. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 16) 小平農, 森田洋, 大橋信彦, 池田修一: FAP における順行性感覚神経伝導検査 (near nerve

- 法)の有用性. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
- 17) 加藤修明, 関島良樹, 松田正之, 池田修一. AL アミロイドーシスに対する Bortezomib-dexamethasone 療法と high-dose melphalan 療法の成績比較 (A retrospective singlecenter study). 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, May 19, 2016.
- 18) 小林優也, 小川有香, 近藤恭史, 宮崎大吾, 関島良樹, 池田修一: 13歳で発症した遺伝性 ATTR アミロイドーシスの一例. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 19) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける 11C-PIB-PET の有効性. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 20) 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 江澤直樹, 吉長恒明, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシス長期生存例における脳アミロイドアンギオパチーの出現とその 11C-PIB-PET 所見の解析. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 21) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: ドミノ移植後アミロイドーシスの臨床病理学的検討 ー施設検討. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 22) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 宮原照良, 亀谷富由樹: 肝移植後 FAP 患の眼内アミロイド蛋白の laser microdissection (LMD)を用いた詳細な生化学的検討. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 23) 佐藤俊一, 関一二三, 池田修一: シャルコー関節により右大腿骨の骨頭粉碎骨折をきたした ATTR V30M 型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)43歳男性例. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 24) 亀谷富由樹, 吉長恒明, 鈴木彩子, 関島良樹, 矢崎正英, 池田修一: TTR アミロイド線維沈着部位のプロテオミクス解析. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 25) Nagaaki Katoh, Yoshiki Sekijima, Masayuki Matsuda, Shu-ichi Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for systemic light chain (AL) amyloidosis. 第78回日本血液学会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 26) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: ドミノ肝移植後レシipientにおける医原性アミロイドーシスの臨床生化学的検討. 第34回日本神経治療学会総会, 米子, Nov 5, 2016.
- 玉岡 晃
- 1) 遠坂直希, 中馬越清隆, 冨所康志, 石井賢二, 樋口真人, 島田 斉, 須藤哲也, 玉岡 晃: Posterior cortical atrophy を呈し分子イメージングや脳脊髄バイオマーカーにより Alzheimer 型認知症と診断した 63 歳女性例. 第220回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, Mar 4, 2017.
- 2) 玉岡 晃: 認知症: 診断と治療の最先端. 第2回流山地区脳卒中連携の会, 柏, Sep 13, 2016.
- 3) 玉岡 晃: 認知症の早期発見と対処法. 筑波大学公開講座, 北本, Sep 11, 2017.

- 4) Shioya A, Yoshimura Mori- M, Oya Y, Murata M, Hasegawa M, Tamaoka A, Murayama S, Saito Y: Abnormal splicing of tau transcripts influences neuropathology of myotonic dystrophy. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 21, 2016.
- 5) Tomidokoro Y, Koide T, Ishii K, Tamaoka A: Analysis of toxic Aβ conformer in human CSF. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 19, 2016.
- 6) Ishii K, Ishihara S, Koide T, Matsuura T, Adachi K, Nanba E, Tomidokoro Y, Tamaoka A: FMRP and FMR1 mRNA expression in FXTAS and other neurodegenerative disease brain. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 20, 2016.
- 7) 中馬越清隆、瀧口真央、小金澤禎史、角野虎太郎、藤宮 克、藤塚 捺、清水彩音、瀧口詩乃、玉岡 晃: アルツハイマー病における滑動性眼球運動. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18, 2016.
- 8) 玉岡 晃: 高齢者医療における認知症診療 . 第 6 回県西地区高齢者医療を考える会, 筑西, Apr 27, 2016.
- 9) 玉岡 晃: 高齢者医療における認知症診療 . 第 6 回県西地区高齢者医療を考える会, 筑西, Apr 27, 2016.
- 2) Orikasa M, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Nakamura T, Nakahata N, Shoji M: CSF and plasma biomarkers for diagnosing dementia in outpatient clinic. Alzheimer's Association International Conference, AAIC 2016, Toronto, Canada, July 24-28, 2016.
- 3) Kawarabayashi T, Narita S, Nakamura T, Wakasaya Y, Nakahata N, Shoji M: Early induction of phosphorylated tau in synapse from APP transgenic mice. Neuroscience 2016, the Society for Neuroscience, 46th Annual Meeting, San Diego, Nov 12-16, 2016.
- 4) Nakamura T, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Shoji Y: Plasma amyloid β levels are correlated with cognitive and motor functions. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸国際会議場, May 18, 2016 .

東海林幹夫

- 1) Nakamura T, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Nakahata N, Narita S, Shoji Y, Takahashi I, Nakaji S: Plasma Aβ levels are correlated with cognitive and motor functions in Iwaki Health Promotion Project. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Vancouver,

高市憲明

- 1) 川田真宏、星野 純一、今福 礼、平松里佳子、長谷川詠子、関根章成、山内真之、早見典子、諏訪部達也、澤 直樹、乳原善文、藤井丈士、高市憲明：原発性 AL アミロイドーシス 自家末梢血幹細胞移植併用大量メルフアン療法後再発例の検討. 第 59 回日本腎臓学会学術集会総会, 横浜, Jun 17, 2016.
- 2) 岩立堂佑、関根章成、星野純一、諏訪部達也、住田圭一、早見典子、上野智敏、小黒昌彦、水野裕基、國沢恭平、藪内純子、大島洋一、川田真宏、平松里佳子、長谷川詠子、澤 直樹、高市憲明、藤井丈士*、藤井晶子*、大橋健一*、和気 敦**、乳原善文、虎の門病院分院腎センター、同病理部*、同血液科**： IgD-λ 型 原発性 AL アミロイドーシスの 1 例. 第 46 回日本腎臓

- 学会東部学術大会, 東京, Oct 7-8, 2016.
- 3) 大島洋一、上野智敏、星野純一、関根章成、諏訪部達也、住田圭一、早見典子、小黒昌彦、水野裕基、國沢恭平、藪内純子、川田真宏、平松里佳子、長谷川詠子、澤 直樹、高市憲明、藤井丈士*、藤井晶子*、大橋健一*、乳原善文、虎の門病院腎センター、同病理部* : IL-6 シグナルが AA アミロイドーシス腎症の腎不全進展因子として考察しえた 1 例. 第 46 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, Oct 7-8, 2016.
 - 4) 田村直大、早見典子、國沢恭平、関根章成、水野裕基、小黒昌彦、藪内純子、大島洋一、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、澤直樹、高市憲明、藤井晶子*、大橋健一*、藤井丈士*、乳原善文、虎の門病院分院腎センター-内科リウマチ膠原病内科, 同病理部* : AA アミロイドーシスによる腎障害合併加圧病に対し infliximab による治療を 4 年継続しえた 1 例よりの考察. 第 46 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, Oct 7-8, 2016.
 - 5) 藤川莉那、上野智敏、関根章成、水野裕基、國沢恭平、川田真宏、山内真之、住田圭一、早見典子、諏訪部達也、長谷川詠子、星野純一、澤 直樹、高市憲明、大橋健一*、藤井丈士*、乳原善文、虎の門病院分院 腎センター-内科リウマチ膠原病内科、同病理部* : 関節リウマチ(RA)の経過中に発症したκ型 AL-アミロイドーシスに対し BD 療法とトリスルマブの併用療法が奏効した一例、第 46 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, Oct 7-8, 2016.
- 山田俊幸
- 1) 山田俊幸 : 実験医学的視点での AA アミロイドーシス. 第 60 回日本リウマチ学会学術集会, 横浜, Apr 22, 2015.
 - 2) 田中将史、沖野 希、高瀬ひろか、川上 徹、山田俊幸、向 高弘 : AA アミロイドーシスで沈着する SAA(1-76)ペプチドの線維形成能評価 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 3) Yamada T, Sato J: A simple test for AA amyloid. XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Jul 6, 2016.
- 内木宏延
- 1) 小澤 大作, 野村 寮, Patrizia P. Mangione, 長谷川 一浩, 大越 忠和, Riccardo Porcari, Vittorio Bellotti, 内木 宏延: C 反応性蛋白質と血清アミロイド P 成分の多面的シャペロン効果. 第 16 回日本蛋白質科学会年会, 福岡, Jun 7-9, 2016.
 - 2) Naiki H: Thioflavin T: Not an all-rounder, but a trustworthy friend for over 27 years. The XVth International Symposium on Amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
 - 3) Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, Bellotti V, Naiki H: Antiamyloidogenic and proamyloidogenic chaperone effects of C-reactive protein and serum amyloid P component. The XVth International Symposium on Amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
 - 4) 内木 宏延: アミロイド線維形成・細胞傷害の分子機構:β2-ミクログロブリンアミロイドーシスを中心に. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Sep 19, 2016 .
 - 5) 小澤 大作, 野村 寮, Patrizia P. Mangione, 長谷川 一浩, 大越 忠和, Riccardo Porcari, Vittorio Bellotti, 内木 宏延: C 反応性蛋白質と血清アミロイド P 成分のアミロイド線維形

成抑制および促進効果. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Sep 19, 2016 .

奥田恭章

重松 隆

- 1) akashi S, Masafumi F, Keitaro Y, Takashi A, Akifumi F, Hiroe T, Motoi O, Tadao A: THE EVALUATION STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY WITH ETELCALCETIDE (ONO-5163/AMG 416 : A NOVEL INTRAVENOUS CALCIMIMETIC) ON SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM (SHPT) FOR 52 WEEKS IN JAPANESE HEMODIALYSIS PATIENTS The 49th American Society of Nephrology (Kidney Week 2016), Chicago, America, Nov 15-20, 2016.
- 2) Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, Odani M, Akizawa T: Phase III study to evaluate the efficacy and safety of a novel intravenous calcimimetic, ono-5163 (etelcalcetide), compared with placebo in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. 53rd CONGRESS ERA-EDTA, Vienna, Austria, May 21-24, 2016.
- 3) 重松 隆、是枝大輔、根木茂雄: AKI 診療における血液浄化療法の適応とその管理. 第 58 回日本腎臓学会学術総会, 名古屋, Jun 17-19, 2016.
- 4) 根木茂雄、重松 隆: AKI に対する急性血液浄化療法. 第 61 回日本透析医学会学術集会, 大阪, Jun 9-12, 2016.
- 5) 根木茂雄: AKI に対する血液浄化 AKI に対する血液浄化「血液浄化量, および抗凝固剤に関して」. 第 59 回日本腎臓学会学術集会・総会, 横浜, Jun 17-19, 2016.

- 1) 奥田恭章: リウマチ性疾患と AA アミロイドーシス - AA アミロイドーシス成因論と消化管病変への対応. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, Apr 21-23, 2016.
- 2) 奥田恭章: 反応性 AA アミロイドーシスの疫学と病態解析・診断・治療の変遷. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会・学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 3) 奥田恭章: トシリズマブ (TCZ) による寛解継続投与中に妊娠し、TCZ 休薬後に再燃し、ステロイド不応にて妊娠中 TCZ 再投与を行い寛解・出産した AA アミロイドーシス合併若年性関節リウマチ carry over 症例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会・学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

西 慎一

- 1) 西 慎一: 透析アミロイド症の診断と治療. 神奈川透析アミロイドーシス講演会, 新横浜国際ホテル, 横浜, Feb 2, 2016.
- 2) Hideki Fujii, Kentaro Nakai, Keiji Kono, Shunsuke Goto, Ken Kitamura, Yuriko Yonekura, Shuhei Watanabe, Rie Awata, Mikiko Yoshikawa, Shinichi Nishi: Effect of Lanthanum Carbonate on Coronary Artery Calcification During the Early Period After The Initiation of Haemodialysis. The 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna, Austria (Poster), May 23, 2016.
- 3) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Iseki K, Masakane I: Significance of the Decreased Risk of Dialysis-Related Amyloidosis Now Proven by Results from Japanese Nationwide Surveys in 1998 and 2010. American Society of Nephrology, Kidney Week, Sandiego (Poster), Nov 5, 2016.

畑 裕之

- 1) 杉本俊哉、田崎雅義、藤井絵理、山下太郎、大林光念、遠藤慎也、西村直、奥野豊、藤原志保、和田奈緒子、満屋裕明、安東由喜雄、畑 裕之: AL アミロイドーシスの質量分析による沈着軽鎖ペプチド解析. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 2) 西村 直、遠藤慎也、藤井絵理、上野二菜、畑 裕之、満屋裕明、奥野 豊: AL アミロイドーシス患者における免疫グロブリン軽鎖遺伝子可変領域選択性. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 3) 藤井絵理、西村 直、遠藤慎也、和田奈緒子、藤原志保、菊川佳敬、満屋裕明、奥野 豊、畑 裕之: Bufalin は低酸素圧下で DNA 損傷を介し多発性骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導する. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 4) 杉本俊哉、田崎雅義、山下太郎、大林光念、藤井絵理、安東由喜雄、畑 裕之: Integrated analysis of Ig-light chains in AL-amyloid lesions by mass spectrometry. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.
- 5) 西村 直、遠藤慎也、藤井絵理、上野二菜、畑 裕之、奥野 豊: Preference usage of certain V regions in AL amyloidosis patients. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.
- 6) 藤原志保、遠藤慎也、田崎雅義、山下太郎、杉本俊哉、藤井絵理、大林光念、安東由喜雄、中田浩智、上野志貴子、福嶋博文、奥野 豊、畑 裕之: A case of amyloidosis by IGLL5 deposition. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.

小池春樹

- 1) 小池春樹. 自律神経不全に出会ったら . 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 21, 2016.
- 2) 小池春樹. 末梢神経疾患の病理所見 . 第 8 回日本神経学会 専門医育成教育セミナー, 船橋, Dec 11, 2016.
- 3) Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G: Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on Amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.

島崎千尋

- 1) 島崎千尋: AL アミロイドーシスの最新治療. アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩. 第 59 回日本腎臓学会, 横浜, Jun 9, 2016 .
- 2) 島崎千尋: AL アミロイドーシスの診断と治療. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 3) 北澤文章、淵田真一、伊勢文孝、角陽子、上田久美、国府孝敏、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、中山優子、高良恒史、島崎千尋: AL アミロイドーシス患者のワルファリン抗凝固活性に及ぼすレナリドミド / 低用量デキサメタゾン療法の影響. 第 14 回日本骨髄腫学会学術集会, 徳島, May 29, 2016 .
- 4) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、島崎千尋: 当院における心アミロイドーシス 41 例の後方視的検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016 .
- 5) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、島崎千尋: 当院における免疫グロブリン性アミロイドーシス 7 例に対する自家移植の成績. 第

38 回日本造血細胞移植学会総会, 名古屋 Mar 3-5, 2016.

飯田真介

- 1) Narita T, Iida S, et al.: Identification of circulating serum microRNAs as novel biomarkers predicting disease progression and sensitivity to bortezomib treatment in multiple myeloma. #Poster 4408, 58th Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, USA, Dec 5, 2016.
- 2) Yoshida, T, Iida S, et al.: Anti-myeloma activity of a syringolin analog: a dual 20S proteasome inhibitor of beta 2 and 5 subunits. #Poster 4473, 58th Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, USA, Dec 5, 2016.
- 3) Iida S: ISY-29 New era with various therapeutic drugs: How to optimize the treatment for multiple myeloma. The 14th. Annual Meeting of the Japanese Society of Medical Oncology Kobe, Jul 30, 2016.
- 4) 飯田真介: 染色体・ゲノム検査の骨髄腫患者への臨床展開 特別講演, 第 34 回日本染色体遺伝子検査学会総会, 静岡, Nov 19, 2016.

植田光晴

- 1) Ueda M, Masuda T, Ando Y: TTR-FAP case presentations and local situations. Pfizer, Asia-Pacific Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP) Advisory Board Meeting, Taipei, Taiwan, May 7, 2016.
- 2) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluve-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y: Role of C-terminal

portion of transthyretin on amyloid formation.

The XVth International Symposium on

Amyloidosis. Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.

- 3) 植田光晴、井上泰輝、山下太郎、安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの病態と治療の展望. シンポジウム「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」第 59 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
- 4) 植田光晴、安東由喜雄: TTR アミロイドーシスの治療法開発. シンポジウム「アミロイドゲネシスを標的とした治療法開発」, 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 5) 植田光晴、安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線. ランチョンセミナー, 第 20 回日本心不全学会学術集会, 札幌, Oct 8, 2016.
- 6) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y: Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 7) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: C 末端側トランスサイレチンのアミロイド形成における生化学的解析. 第 56 回日本臨床化学会 年次学術集会, 熊本, Dec 2-4, 2016.
- 8) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける

アミロイド形成過程の解析 .第 69 回日本自律
神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.

国内・外国の別: 外国
産業財産権の種類、番号: 特許、PCT/JP2016/067373
出願年月日: 2016/6/10

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

安東由喜雄

出願中: 新規なアミロイド線維生成抑制剤

発明者: 城野博史、有馬英俊、安東由喜雄、
本山敬一、東 大志

権利者 (出願人): 国立大学法人熊本大学

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシスの全国疫学調査

研究分担者 安東由喜雄 熊本大学 大学院生命科学研究部 神経内科学分野

共同研究者 池田修一¹、関島良樹^{2,3}、矢崎正英^{2,3}、山田正仁⁴、小池春樹⁵、植田光晴⁶

¹信州大学医学部附属病院 難病診療センター、²信州大学医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、³信州大学 バイオメディカル研究所、⁴金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)、⁵名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科、⁶熊本大学医学部附属病院 神経内科

研究要旨 本邦における遺伝性トランスサイレチン(TTR)アミロイドーシス(ATTRmアミロイドーシス)の実態を解明するため、全国疫学調査を実施した。各診療科4657施設を対象に一次調査をアンケート形式で実施し2348施設から回答が得られた(約50%の回収率)。一次調査の結果から国内のATTRmアミロイドーシス患者は約700名と推定された。詳細な臨床情報を調査するために二次調査を実施し、208例の回答が得られた。TTR変異型はVal30Met(ヘテロ変異)が最多で159例(76%)であった。その他にも22種のTTR遺伝子変異型が確認された。49例(23%)で明確な家族歴がなく、孤発例でも本症を念頭に診断を行う必要がある。

A. 研究目的

本邦におけるATTRmアミロイドーシス(旧病名:家族性アミロイドポリニューロパチー)の実態を解明し、本症の診療体制の構築や研究の実施に役立てる。

B. 研究方法

日本全国の医療機関を対象に、本症を診療する頻度の高い8診療科(神経内科、消化器科、循環器科、脳神経外科、泌尿器科、リウマチ科、血液内科、腎臓内科)でメディサイエンス社の有する全国医療施設データベースに登録された15,883件を対象にした。このうちの医療施設を階層化し無作為に抽出した。各階層での抽出率は以下の様に設定した。大学病院は100%、500床以上は100%、400~499床は40%、300~399床は20%、200~299床は10%、100~199床は5%、99床以下は2.5%、患者が集中すると想定される本症の専門施設を特別階層病院として100%とした。抽出された計4,657件を対象に一次調査としてアンケート形式で本症の患者数を調査した。次に一次調査で報告のあった患者391例を対象に二次調査を行い、詳

細な臨床情報を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、熊本大学研究倫理委員会の承認を得て実施した。また、患者個人が特定されないように匿名化して調査を実施した。

C. 研究結果

一次調査の回答は2,348件(50%)から得られ、391例の患者が報告された。診療科別で解析すると、神経内科から273例(70%)、循環器科から97例(25%)、消化器科から9例(2%)、脳神経外科から4例(1%)、血液内科から4例(1%)、リウマチ科から2例(0.5%)、腎臓内科から2例(0.5%)、泌尿器科から0例であった。二次調査で回答のあった症例のうち、TTR遺伝子解析を行っていない症例は除外した。また複数の医療機関や診療科で報告のあった重複症例も除外し、208例(53%)の臨床データを解析した。

TTR変異型はVal30Met(ヘテロ変異)を159例(77%)で認め最多であった。また、Val30Met(ホモ変異)も3例(1.5%)で認めた。Val30Met以外の

変異型 (non-Val30Met) を46例 (22%) で認めた。Val30Met以外の変異は22種が報告され、3例以上報告のあった変異型は、Asp38Ala (3例) Ser50Arg (5例) Ser50Ile (6例) Ile107Val (5例) Tyr114Cys (5例) であった。

50歳未満の若年発症例は、96例 (46%) 50歳以上の高齢発症例が91例 (44%) でほぼ同様の割合であった。Val30Met症例の平均発症年齢は 51 ± 13 歳、non-Val30Metの平均発症年齢は 47 ± 17 歳で有意差を認めなかった。性別は男性が124例 (60%) 女性が84例 (40%) で男性が多い傾向にあった。TTR変異型別で解析しても、Val30Metで男性93例 (58%) 女性66例 (42%) non-Val30Metで男性28例 (61%) 女性18例 (39%) と同等であった。

初発症状は、下肢の感覚障害が128例 (62%) と最も多かった。その他の初発症状として、上肢の感覚障害が30例 (14%) 起立性低血圧が28例 (14%) 下痢が42例 (20%) 便秘が35例 (17%) で認められた。

D. 考察

全国の医療機関を対象に複数の診療科で本症の疫学調査をはじめて実施した。一次調査の結果をもとに算出された本邦のATTRm アミロイドーシス患者数は約700名であり、想定していたより多くの患者がいることが判明した。本症の診療には神経内科が最も関与しており、次いで循環器内科からの報告が多かったが、今回の調査対象となった他の診療科からの報告は少なかった。二次調査の結果より、TTR変異型はVal30Metが最も多く77%を占めたが、その他にも多様な変異型が報告された。初発症状は、下肢の感覚障害が最も多かったが、起立性低血圧や消化管症状も多かった。50歳以上の高齢発症例や家族歴のない例も多く、診断時には注意が必要と考えられた。

E. 結論

全国疫学調査で推定される本症患者数は約700名であり、想定以上の患者が存在する可能性がある。神経内科と循環器科が主として本症の診療に従事している。高齢発症で家族歴のない患者の診断には注意する必要がある。本調査で得られた結果を元に、診療体制の確立や研究の推進を行う。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

安東由喜雄

- 1) Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Motokawa H, Kinoshita Y, Suenaga G, Yanagisawa A, Toyoshima R, Misumi Y, Masuda T, Yamashita T, Ando Y: Rapid detection of wild-type and mutated transthyretins. *Ann Clin Biochem* 53: 508-510, 2016.
- 2) Misumi Y, Narita Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Obayashi K, Isono K, Inomata Y, Ando Y: Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 22: 656-664, 2016.
- 3) Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Nakamura E, Tasaki M, Suenaga G, Motokawa H, Toyoshima R, Kinoshita Y, Misumi Y, Yamashita T, Sakaguchi M, Westermark P, Mizuta H, Ando Y: Knee osteoarthritis associated with different kinds of amyloid deposits and the impact of aging on type of amyloid. *Amyloid* 23: 26-32, 2016.
- 4) Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Takami-Mori F, Takino H, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Ueda M, Ando Y, Inagaki H, Iida S: Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 95: 279-285, 2016.
- 5) Okumura K, Yamashita T, Masuda T, Misumi Y, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Yamashita S, Inomata Y, Ando Y: Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 23:39-45, 2016.
- 6) Shimazaki C, Fuchida S, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y: Phase

- 1 study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. *Int J Hematol* 103: 79-85, 2016.
- 7) Ando Y, Sekijima Y., Obayashi K., Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda S: Effects of tafamidis treatment on transthyretin(TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy(TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met:A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 15: 266-271, 2016.
- 8) Yoshimura Y, Kuwabara T, Shiraishi N, Kakizoe Y, Tasaki M, Obayashi K, Ando Y, Mukoyama M: Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy found with abnormal urinalysis at a general health checkup. *Nephrology (Carlton)* 21: 341-342, 2016.
- 9) Asakura K, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki K, Eizuka M, Ishida K, Sugai T, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Matsumoto T: Endoscopic findings of small-bowel lesions in familial amyloid polyneuropathy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 95: e2896, 2016.
- 10) Jono H, Su Y, Obayashi K, Tanaka Y, Ishiguro A, Nishimura H, Shinriki S, Ueda M, Ikeda K, Yamagata K, Ichihara K, Ando Y, Scientific Committee for the Asia-Pacific Federation of Clinical Biochemistry: Sources of variation of transthyretin in healthy subjects in east and southeast asia: Clinical and experimental evidence for the effect of alcohol on transthyretin metabolism. *Clin Chim Acta* 458: 5-11, 2016.
- 11) Yamashita T, Ueda M, Saga N, Nanto K, Tasaki M, Masuda T, Misumi Y, Oda S, Fujimoto A, Amano T, Takamatsu K, Yamashita S, Obayashi K, Matsui H, Ando Y: Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. *Amyloid* 23: 207-8, 2016.
- 12) Suenaga G, Ikeda T, Komohara Y, Takamatsu K, Kakuma T, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Ito T, Senju S, Ando Y: Involvement of macrophages in the pathogenesis of familial amyloid polyneuropathy and efficacy of human iPS cell-derived macrophages in its treatment. *PLoS One* 11: e0163944, 2016.
- 13) Hosoi A, Su Y, Torikai M, Jono H, Ishikawa D, Soejima K, Higuchi H, Guo J, Ueda M, Suenaga G, Motokawa H, Ikeda T, Senju S, Nakashima T, Ando Y: Novel antibody for the treatment of transthyretin amyloidosis. *J Biol Chem* 25: 25096-25105, 2016.
- 14) Fukasawa K, Higashimoto Y, Motomiya Y, Uji Y, Ando Y: Influence of heparin molecular size on the induction of C- terminal unfolding in β 2-microglobulin. *Mol Biol Res Commun* 5: 225-232, 2016.
- 15) Kasagi T, Nobata H, Suzuki K, Miura N, Banno S, Takami A, Yamashita T, Ando Y, Imai H: Light chain deposition disease diagnosed with laser micro-dissection, liquid chromatography, and tandem mass spectrometry of nodular glomerular lesions. *Intern Med* 56: 61-66, 2017.
- 16) Huang G, Ueda M, Tasaki M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Tsuda Y, Nomura T, Obayashi K, Ando Y: Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation. *Amyloid*, 2017 (in press)
- 17) Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H: A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*, 2017 (in press)
- 18) Misumi Y, Ueda M, Yamashita T, Masuda T, Kinoshita Y, Tasaki M, Nagase T, Ando Y: Novel screening for transthyretin amyloidosis by using fat ultrasonography. *Ann Neurol*, 2017 (in press)
- 19) Masuda T, Ueda M, Suenaga G, Misumi Y, Tasaki M, Izaki A, Yanagisawa Y, Inoue Y, Motokawa H, Matsumoto S, Mizukami M, Arimura A, Deguchi T, Nishio Y, Yamashita T, Inomata Y, Obayashi K, Ando Y. Early skin denervation in hereditary and iatrogenic

- transthyretin amyloid neuropathy. *Neurology*, 2017 (in press)
- 20) Oda S, Utsunomiya D, Nakaura T, Morita K, Komi M, Yuki H, Kidoh M, Hirata K, Funama Y, Yamamuro M, Ogawa H, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Yamashita Y. Cardiovascular magnetic resonance myocardial T1 mapping to detect and quantify cardiac involvement in familial amyloid polyneuropathy. *Eur Radiol*, 2017 (in press)
 - 21) Suenaga G, Ikeda T, Masuda T, Motokawa H, Yamashita T, Takamatsu K, Misumi Y, Ueda M, Matsui H, Senju S, Ando Y. Inflammatory state exists in familial amyloid polyneuropathy that may be triggered by mutated transthyretin. *Sci Rep*, 2017 (in press)
 - 22) Inoue Y, Ueda M, Tasaki M, Takeshima A, Nagatoshi A, Masuda T, Misumi Y, Kosaka T, Nomura T, Mizukami M, Matsumoto S, Yamashita T, Takahashi H, Kakita A, Ando Y. Sushi repeat-containing protein 1: a novel disease-associated molecule in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*, 2017 (in press)
- 池田修一
- 1) Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Mise K, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Fujii T, Ohashi K, Yazaki M, Ikeda S, Ubara Y: Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 26: 610-613, 2016.
 - 2) Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda SI: Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 362: 266-271, 2016.
 - 3) Kobayashi Y, Sekijima Y, Ogawa Y, Kondo Y, Miyazaki D, Ikeda SI: Extremely early onset hereditary ATTR amyloidosis with G47R (p.G67R) mutation. *Amyloid* 23: 205-206, 2016.
 - 4) Minamisawa M, Koyama J, Sekijima Y, Ikeda S, Kozuka A, Ebisawa S, Miura T, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda S: Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17: 402-410, 2016.
 - 5) Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, Koyama J, Yanagisawa S, Ikeda S: Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 23:58-63, 2016.
 - 6) Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, Ezawa N, Yoshinaga T, Yamada M, Yahikozawa H, Watanabe M, Kametani F, Ikeda SI: Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 87: 773-781, 2016.
 - 7) Tachibana N, Ishii K, Ikeda S: Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds: radiology versus pathology. *Intern Med* 55: 1235-1236, 2016.
 - 8) Ueno A, Katoh N, Aramaki O, Makuuchi M, Ikeda S: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement: a case report and analytical review of the literature. *Intern Med* 55: 1585-1590, 2016.
 - 9) Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Tanaka T, Kokudo N, Higuchi K, Ikeda S: The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *The Journal of Pathology: Clinical Research* 2: 72-79, 2016.
 - 10) 池田修一: 抗アミロイド薬の登場によりトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTR-FAP) の診断と治療は変わるか. *神経内科* 84 : 113-117, 2016.
 - 11) 池田修一: 脳アミロイドアンギオパチー関連血管炎. *中外医学社*. 34: : 578-581, 2016.

- 12) 池田修一: 老人性全身性アミロイドーシスの臨床像, とくに手根管症候群との関連で加齢に伴う野生型トランスサイレチン由来のアミロイドーシス. アミロイドーシスの最新情報. 258: 688-692, 2016.
- 13) 池田修一: アミロイドーシスの最新情報. 医学のあゆみ. 258: 599, 2016.
- 14) 鈴木彩子, 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー. 田村晃, 辻貞俊, 松谷雅生, 塩川芳昭, 清水輝夫, 成田善孝 編集. EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 .pp587-588, 株式会社, 東京, 2016.
2. 学会発表
安東由喜雄
- 1) Ando Y : Antibody therapy for familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 2) Yamashita T, Ando Y: Establishment of a Diagnostic Center for Amyloidosis in Japan by Kumamoto University. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 3) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y, Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 4) Misumi Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Masuda T, Obayashi K, Ando Y, Occurrence factors and clinical picture of iatrogenic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 5) Kinoshita Y, Misumi Y, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Obayashi K, Yamashita T, Ando Y, Multiple nodular pulmonary and subcutaneous amyloidosis associated with Sjögren syndrome. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 6) Yamashita T, Ando Y: Hereditary transthyretin Y114C-related cerebral amyloid angiopathy. 4th Annual Meeting of the Japan Amyloidosis Research Society, Special Symposium: Central Nervous System Involvement in the Patients with ATTR Amyloidosis, Tokyo, Aug 19, 2016.
- 7) Yamashita T, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Misumi M, Takamatsu K, Obayashi K, Ando Y: Amyloidosis Medical Practice Center in Japan by Kumamoto University. VI Advance and Research in TTR Amyloidosis, Vienna, Austria, Feb 24-25, 2017.
- 8) 山下太郎, 安東由喜雄: ここまで治るようになった家族性アミロイドポリニューロパチー 教育コース 「ここまで治る! 神経疾患の新たな治療」. 第 57 回日本神経学会学術集会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 9) 山下太郎, 三澤園子, 増田曜章, 三隅洋平, 植田光晴, 高松孝太郎, 桑原聡, 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける末梢神経障害の軸索興奮性測定による解析. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 10) 安東由喜雄: 熊本震災における神経内科力. 第 57 回日本神経学会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 11) 安東由喜雄: 抹消神経障害の鑑別と治療の最前線・FAP の治療戦略. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 12) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y: Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 13) 植田光晴, 井上泰輝, 山下太郎, 安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの病態と治療の展望 . シンポジウム「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」. 第 59 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
- 14) 三隅洋平, 岡田匡充, 植田光晴, 山下太郎, 増田曜章, 田崎雅義, 安東由喜雄: 同一コード

- ン内の二塩基置換による新規遺伝性トランスサイレチンアミドーシス ATTR Val28Ser (p.Val48Ser)の一症例. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 15) 安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの最新の知見. 第13回早期認知症学会, 熊本, Sep 17-18, 2016.
- 16) 植田光晴、安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線. 第20回日本心不全学会学術集会, 札幌, Oct 8, 2016.
- 17) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーと自律神経障害. 第59回日本自律神経学会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 18) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド形成過程の解析. 第69回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 19) 三隅洋平、岡田匡充、植田光晴、山下太郎、増田曜章、田崎雅義、安東由喜雄: 同一コドン内の二塩基置換による遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス ATTR Val28Ser の臨床像解析. 第69回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 20) 安東由喜雄: 臨床化学を通して我々は何をやってきたのか. 第56回日本臨床化学会, 熊本, Nov 2-4, 2016.
- 21) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: C末端側トランスサイレチンのアミロイド形成における生化学的解析. 第56回日本臨床化学会 年次学術集会, 熊本, Nov 2-4, 2016.
- 池田修一
- 1) Naoki Ezawa, Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Shu-ichi Ikeda: Diagnosis of Hereditary ATTR Amyloidosis using ¹¹C-PIB-PET. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016
- 2) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Toshihiko Ikegami, Shinichi Miyagawa, Shu-ichi Ikeda: Clinicopathological characterizations of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation: a single-center experience. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 3) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Fuyuki Kametani, Naomi Hachiya, Keiichi Higuchi, Shu-ichi Ikeda: The first pathological and biochemical identification of seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 4) Yuya Kobayashi, Yoshiki Sekijima, Yuka Ogawa, Yasuhumi Kondo, Daigo Miyazaki, Shu-ichi Ikeda: Extremely Early Onset Hereditary ATTR Amyloidosis with p.G67R (G47R) Mutation. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 5) Yoshiki Sekijima, Michitaka Nakagawa, Kana Tojo, Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Jun Koyama, Shu-ichi Ikeda: Carpal Tunnel Syndrome: The Most Common Initial Symptom of Systemic Wild-type ATTR (ATTRwt) Amyloidosis. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 6) N Katoh, Y Sekijima, M Matsuda, S-I Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for Japanese patients with systemic light chain(AL) amyloidosis: A retrospective single-center study. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 7) Masahide Yazaki, K ueno, N Katoh, T Yoshinaga, Y Sekijima, S Ichimata, M Kobayashi, H Kanno, S Ikeda: The first detailed postmortem pathological study of AH amyloidosis: The patient survived 17 years after the onset without

- any specific chemotherapies. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 8) Masahide Yazaki, T Yoshinaga, Y Sekijima, F Kametani, S Nishio, Y Kanizawa, S Ikeda: The first Ostertag type amyloidosis in Japan: A sporadic case of fibrinogen(A Fib) amyloidosis associated with a novel frame-shift variant. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 9) Akihiro Ueno, Nagaaki Katoh, Tsuneaki Yoshinaga, Osamu Aramaki, Masatoshi Makuuchi, Yoshiki sekijima, Shu-ichi Ikeda: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
 - 10) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-Ichi Ikeda: Transthyretin-type Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis: Correlates between Clinical Findings and Amyloid-PET Imaging. 第 13 回国際人類遺伝学会, 京都, Apr 7, 2016.
 - 11) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: de novo amyloidosis (医原性 FAP) における生化学的解析とその臨床像. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 12) 大橋信彦, 小平農, 関島良樹, 森田洋, 池田修一: Val30Met TTR 型 FAP 患者に対する TTR 四量体安定化薬の長期的効果. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 13) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 11C-PIB-PET を用いた遺伝性 ATTR アミロイドーシス診断の試み. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 14) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-ichi Ikeda: Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis, 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 15) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 亀谷富由樹: Laser microdissection を用いたアミロイドーシス沈着病態解析への応用. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 16) 小平農, 森田洋, 大橋信彦, 池田修一: FAP における順行性感覚神経伝導検査 (near nerve 法) の有用性. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 17) 加藤修明, 関島良樹, 松田正之, 池田修一: AL アミロイドーシスに対する Bortezomib-dexamethasone 療法と high-dose melphalan 療法の成績比較 (A retrospective singlecenter study). 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, May 19, 2016.
 - 18) 小林優也, 小川有香, 近藤恭史, 宮崎大吾, 関島良樹, 池田修一: 13 歳で発症した遺伝性 ATTR アミロイドーシスの一例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 19) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける 11C-PIB-PET の有効性. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 20) 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 江澤直樹, 吉長恒明, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシス長期生存例における脳アミロイドアンジオパチーの出現とその 11C-PIB-PET 所見の解析. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 21) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: ドミノ移植後アミロイドーシスの臨床病理学的検討 ー施設検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 22) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 宮原照良, 亀谷富由樹: 肝移植後 FAP 患の眼内アミロイド蛋白の laser microdissection (LMD) を用いた詳細な生化学的検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 23) 佐藤俊一, 関一三, 池田修一: シャルコー関節により右大腿骨の骨頭粉碎骨折をきた

した ATTR V30M 型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)43 歳男性例 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 ,東京 ,Aug 19, 2016.

- 24) 亀谷富由樹 ,吉長恒明 ,鈴木彩子 ,関島良樹 ,矢崎正英 ,池田修一:TTR アミロイド線維沈着部位のプロテオミクス解析 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 ,東京 ,Aug 19, 2016
- 25) Nagaaki Katoh, Yoshiki Sekijima, Masayuki Matsuda, Shu-ichi Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for systemic light chain (AL) amyloidosis. 第 78 回日本血液学会学術集会 ,東京 , Aug 19, 2016.
- 26) 吉長恒明 ,矢崎正英 ,関島良樹 ,亀谷富由樹 ,池田修一: ドミノ肝移植後レシピエントにおける医原性アミロイドーシスの臨床生化学的検討 . 第 34 回日本神経治療学会総会 ,米子 , Nov 5, 2016.

山田正仁

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference, Boston, Sep 8-10, 2016.

小池春樹

- 1) 小池春樹. 自律神経不全に出会ったら . 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 21, 2016.
- 2) 小池春樹. 末梢神経疾患の病理所見 . 第 8 回日本神経学会 専門医育成教育セミナー, 船橋, Dec 11, 2016.
- 3) Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y,

Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G: Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on Amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.

植田光晴

- 1) Ueda M, Masuda T, Ando Y: TTR-FAP case presentations and local situations. Pfizer, Asia-Pacific Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP) Advisory Board Meeting, Taipei, Taiwan, May 7, 2016.
- 2) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y: Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. The XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 3) 植田光晴、井上泰輝、山下太郎、安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの病態と治療の展望 . シンポジウム「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」第 59 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
- 4) 植田光晴、安東由喜雄: TTR アミロイドーシスの治療法開発 . シンポジウム「アミロイドゲネシスを標的とした治療法開発」, 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 5) 植田光晴、安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線 . ランチョンセミナー, 第

20 回日本心不全学会学術集会, 札幌,
Oct 8, 2016.

- 6) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y:
Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 7) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄:C 末端側トランスサイレチンのアミロイド形成における生化学的解析. 第 56 回日本臨床化学会 年次学術集会, 熊本, Dec 2-4, 2016.
植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、

津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド形成過程の解析. 第 69 回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

出願中: 新規なアミロイド線維生成抑制剤

発明者: 城野博史、有馬英俊、安東由喜雄、
本山敬一、東大志

権利者 (出願人): 国立大学法人熊本大学

国内・外国の別: 外国

産業財産権の種類、番号: 特許、PCT/JP2016/067373

出願年月日: 2016/6/10

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

本邦における野生型 ATTR アミロイドーシスの実態と診療上の課題

研究分担者 池田修一 信州大学医学部附属病院 難病診療センター

共同研究者 関島良樹^{1,2}、矢崎正英^{1,2}、山田正仁³、小池春樹⁴、植田光晴⁵、安東由喜雄⁵

¹信州大学医学部 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科、²信州大学 パイオメディカル研究所、³金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）、⁴名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科、⁵熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

研究要旨 本邦における野生型 ATTR (ATTRwt) アミロイドーシスの患者数，臨床的特徴，診療上の課題を明らかにする目的で，本症の全国調査を実施した。調査を実施した 4629 診療科のうち 11 診療科から 51 名の本症患者が報告され，平均年齢は 76.5 歳 ± 8.7 歳で男性が 80.4% を占めた。平均発症年齢は 71.6 歳 ± 9.4 歳で，初発症状は心不全，不整脈・心伝導障害，手根管症候群が多かった。本邦で ATTRwt アミロイドーシスを診断可能な施設は限られており，本症に関する啓発と診断体制の整備が必要である。

A. 研究目的

本邦における野生型 ATTR (ATTRwt) アミロイドーシス(旧名:全身性老人性アミロイドーシス)の患者数，臨床的特徴，および診療上の課題を明らかにする。

B. 研究方法

日本全国の医療機関の 4629 診療科(神経内科，消化器科，循環器科，脳神経外科，泌尿器科，リウマチ科，血液内科，腎臓内科)を対象に ATTRwt アミロイドーシスに関する一次調査を実施した。一次調査で本症の診療経験ありと回答した施設に二次調査を実施し，本症患者の詳細な臨床情報を収集・解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は，熊本大学研究倫理委員会の承認を得て実施した。また，患者個人が特定されないように連結可能匿名化して調査を実施した。

C. 研究結果

一次調査および二次調査により，87名のATTRwt アミロイドーシス患者の情報が収集された。このうち，重複が3名，ATTRアミロイドの同定または TTR 遺伝子検査が実施されていない症例が33名存

在し，ATTRwtアミロイドーシスの確定診断例は51名であった。確定診断例は10施設11診療科から報告されており，神経内科が59%，循環器科が33%，その他の内科が8%であった。

ATTRwtアミロイドーシス患者の内訳は男性41名，女性9名で，平均年齢は76.5歳 ± 8.7歳。発症年齢は71.6歳 ± 9.4歳，診断時の年齢は73.6歳 ± 9.2歳であった。初発症状は心不全が68.6%，不整脈・心伝導障害が21.6%，手根管症候群が19.6%であった。生検組織のアミロイド陽性率は心筋が95.2%，消化管が54.5%，皮膚が50%，腹壁脂肪が30%であった。27例で^{99m}Tc-ピロリン酸心筋シンチグラフィが実施されており，25例(92.6%)で異常集積を認めた。

D. 考察

日本人剖検例の検討では，80歳以上の11.5%にATTRwtアミロイドーシスを認めると報告されており，本症は高齢者の common disease ではないかと考えられている。しかし，今回の全国調査で確認されたATTRwtアミロイドーシス患者数は予想に比べ少なく，確定診断可能な施設が限られている現状が明らかになった。今後は，本症の臨床像や診断アルゴリズムの啓発および診断体制の整

備が必要であると考えられた。

E. 結論

全国調査により 51 名の ATTRwt アミロイドーシス患者が確認された。本邦には未診断例が多いと考えられ、本症に関する啓発と診断体制の整備が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Mise K, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Fujii T, Ohashi K, Yazaki M, Ikeda S, Ubara Y: Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol* 26: 610-613, 2016.
- 2) Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda SI: Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. *J Neurol Sci* 362: 266-271, 2016.
- 3) Kobayashi Y, Sekijima Y, Ogawa Y, Kondo Y, Miyazaki D, Ikeda SI: Extremely early onset hereditary ATTR amyloidosis with G47R (p.G67R) mutation. *Amyloid* 23: 205-206, 2016.
- 4) Minamisawa M, Koyama J, Sekijima Y, Ikeda S, Kozuka A, Ebisawa S, Miura T, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda: U. Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidoses. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17: 402-410, 2016.
- 5) Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, Koyama J, Yanagisawa S, Ikeda S: Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid* 23:58-63, 2016.
- 6) Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, Ezawa N, Yoshinaga T, Yamada M, Yahikozawa H, Watanabe M, Kametani F, Ikeda SI: Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology* 87: 773-781, 2016.
- 7) Tachibana N, Ishii K, Ikeda S: Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds: radiology versus pathology. *Intern Med* 55: 1235-1236, 2016.
- 8) Ueno A, Katoh N, Aramaki O, Makuuchi M, Ikeda S: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement: a case report and analytical review of the literature. *Intern Med* 55: 1585-1590, 2016.
- 9) Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Tanaka T, Kokudo N, Higuchi K, Ikeda S: The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *The Journal of Pathology: Clinical Research* 2: 72-79, 2016.
- 10) 池田修一: 抗アミロイド薬の登場によりトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTR-FAP) の診断と治療は変わるか. *神経内科* 84 : 113-117, 2016.
- 11) 池田修一: 脳アミロイドアンギオパチー関連血管炎. *中外医学社*. 34: : 578-581, 2016.
- 12) 池田修一: 老人性全身性アミロイドーシスの臨床像, とくに手根管症候群との関連で加齢に伴う野生型トランスサイレチン由来のアミロイドーシス. *アミロイドーシスの最新情報*. 258: 688-692, 2016.
- 13) 池田修一: アミロイドーシスの最新情報. *医学のあゆみ*. 258: 599, 2016.
- 14) 鈴木彩子, 池田修一: 家族性アミロイドポリニューロパチー. 田村晃, 辻貞俊, 松谷雅生, 塩川芳昭, 清水輝夫, 成田善孝 編集. *EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針*. pp587-588,

メジカビル社，東京，2016.

2. 学会発表

池田修一

- 1) Naoki Ezawa, Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Shu-ichi Ikeda: Diagnosis of Hereditary ATTR Amyloidosis using 11C-PIB-PET. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016
- 2) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Toshihiko Ikegami, Shinichi Miyagawa, Shu-ichi Ikeda: Clinicopathological characterizations of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation: a single-center experience. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 3) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Fuyuki Kametani, Naomi Hachiya, Keiichi Higuchi, Shu-ichi Ikeda: The first pathological and biochemical identification of seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 4) Yuya Kobayashi, Yoshiki Sekijima, Yuka Ogawa, Yasuhumi Kondo, Daigo Miyazaki, Shu-ichi Ikeda: Extremely Early Onset Hereditary ATTR Amyloidosis with p.G67R (G47R) Mutation. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 5) Yoshiki Sekijima, Michitaka Nakagawa, Kana Tojo, Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Jun koyama, Shu-ichi Ikeda: Carpal Tunnel Syndrome: The Most Common Initial Symptom of Systemic Wild-type ATTR (ATTRwt) Amyloidosis. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 6) N Katoh, Y Sekijima, M Matsuda, S-I Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for Japanese patients with systemic light chain(AL) amyloidosis: A retrospective single-center study. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 7) Masahide Yazaki, K ueno, N Katoh, T Yoshinaga, Y Sekijima, S Ichimata, M Kobayashi, H Kanno, S Ikeda: The first detailed postmortem pathological study of AH amyloidosis: The patient survived 17 years after the onset without any specific chemotherapies. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 8) Masahide Yazaki, T Yoshinaga, Y Sekijima, F Kametani, S Nishio, Y Kanizawa, S Ikeda: The first Ostertag type amyloidosis in Japan: A sporadic case of fibrinogen(A Fib) amyloidosis associated with a novel frame-shift variant. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 9) Akihiro Ueno, Nagaaki Katoh, Tsuneaki Yoshinaga, Osamu Aramaki, Masatoshi Makuuchi, Yoshiki sekijima, Shu-ichi Ikeda: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 10) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-Ichi Ikeda: Transthyretin-type Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis: Correlates between Clinical Findings and Amyloid-PET Imaging. 第13回国際人類遺伝学会，京都，Apr 7,2016.
- 11) 吉長恒明，矢崎正英，関島良樹，亀谷富由樹，池田修一: de novo amyloidosis (医原性 FAP) における生化学的解析とその臨床像。第57回日本神経学会学術大会，神戸，May 19,2016.
- 12) 大橋信彦，小平農，関島良樹，森田洋，池田修一: Val30Met TTR 型 FAP 患者に対する TTR 四量体安定化薬の長期的効果。第57回日本神経学会学術大会，神戸，May 19,2016.
- 13) 江澤直樹，関島良樹，矢崎正英，小口和浩，池田修一:11C-PIB-PET を用いた遺伝性 ATTR

- アミロイドーシス診断の試み．第 57 回日本神経学会学術大会，神戸，May 19,2016.
- 14) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-ichi Ikeda: Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis, 第 57 回日本神経学会学術大会，神戸，May 20,2016.
- 15) 矢崎正英，吉長恒明，関島良樹，池田修一，亀谷富由樹: Laser microdissection を用いたアミロイドーシス沈着病態解析への応用 .第 57 回日本神経学会学術大会 ,神戸 ,May 20,2016.
- 16) 小平農，森田洋，大橋信彦，池田修一: FAP における順行性感覚神経伝導検査 (near nerve 法) の有用性 . 第 57 回日本神経学会学術大会，神戸，May 20,2016.
- 17) 加藤修明，関島良樹，松田正之，池田修一.AL アミロイドーシスに対する Bortezomib-dexamethasone 療法と high-dose melphalan 療法の成績比較 (A retrospective singlecenter study) . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会，東京，May 19,2016.
- 18) 小林優也，小川有香，近藤恭史，宮崎大吾，関島良樹，池田修一: 13 歳で発症した遺伝性 ATTR アミロイドーシスの一例 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 ,東京 ,Aug 19,2016.
- 19) 江澤直樹，関島良樹，矢崎正英，小口和浩，池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける 11C-PIB-PET の有効性 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 ,東京 ,Aug 19,2016.
- 20) 関島良樹，矢崎正英，小口和浩，江澤直樹，吉長恒明，池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシス長期生存例における脳アミロイドアンギオパチーの出現とその 11C-PIB-PET 所見の解析 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会，東京，Aug 19,2016.
- 21) 吉長恒明，矢崎正英，関島良樹，亀谷富由樹，池田修一: ドミノ移植後アミロイドーシスの臨床病理学的検討 一施設検討 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 ,東京 ,Aug 19,2016.
- 22) 矢崎正英，吉長恒明，関島良樹，池田修一，宮原照良，亀谷富由樹: 肝移植後 FAP 患の眼内アミロイド蛋白の laser microdissection (LMD)を用いた詳細な生化学的検討 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会，東京，Aug 19,2016.
- 23) 佐藤俊一，関一三三，池田修一: シャルコー関節により右大腿骨の骨頭粉碎骨折をきたした ATTR V30M 型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)43 歳男性例 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会 ,東京 ,Aug 19,2016.
- 24) 亀谷富由樹，吉長恒明，鈴木彩子，関島良樹，矢崎正英，池田修一: TTR アミロイド線維沈着部位のプロテオミクス解析 . 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会，東京，Aug 19, 2016
- 25) Nagaaki Katoh, Yoshiki Sekijima, Masayuki Matsuda, Shu-ichi Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for systemic light chain (AL) amyloidosis. 第 78 回日本血液学会学術集会，東京，Aug 19, 2016.
- 26) 吉長恒明，矢崎正英，関島良樹，亀谷富由樹，池田修一: ドミノ肝移植後レシピエントにおける医原性アミロイドーシスの臨床生化学的検討 . 第 34 回日本神経治療学会総会，米子，Nov 5, 2016.
- 山田正仁
- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference, Boston, Sep 8-10, 2016.
- 小池春樹
- 1) 小池春樹. 自律神経不全に出会ったら . 第 57 回日本神経学会学術大会，神戸，May 21, 2016.

- 2) 小池春樹. 末梢神経疾患の病理所見 . 第 8 回日本神経学会 専門医育成教育セミナー, 船橋, Dec 11, 2016.
- 3) Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G: Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on Amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.

安東由喜雄

- 1) Ando Y : Antibody therapy for familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 2) Yamashita T, Ando Y: Establishment of a Diagnostic Center for Amyloidosis in Japan by Kumamoto University. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 3) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y, Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 4) Misumi Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Masuda T, Obayashi K, Ando Y, Occurrence factors and clinical picture of iatrogenic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 5) Kinoshita Y, Misumi Y, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Obayashi K, Yamashita T, Ando Y, Multiple nodular pulmonary and subcutaneous amyloidosis associated with Sjögren syndrome. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 6) Yamashita T, Ando Y: Hereditary transthyretin Y114C-related cerebral amyloid angiopathy. 4th Annual Meeting of the Japan Amyloidosis Research Society, Special Symposium: Central Nervous System Involvement in the Patients with ATTR Amyloidosis, Tokyo, Aug 19, 2016.
- 7) Yamashita T, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Misumi M, Takamatsu K, Obayashi K, Ando Y: Amyloidosis Medical Practice Center in Japan by Kumamoto University. VI Advance and Research in TTR Amyloidosis, Vienna, Austria, Feb 24-25, 2017.
- 8) 山下太郎, 安東由喜雄: ここまで治るようになった家族性アミロイドポリニューロパチー 教育コース「ここまで治る! 神経疾患の新たな治療」. 第 57 回日本神経学会学術集会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 9) 山下太郎, 三澤園子, 増田曜章, 三隅洋平, 植田光晴, 高松孝太郎, 桑原聡, 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける末梢神経障害の軸索興奮性測定による解析. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 10) 安東由喜雄: 熊本震災における神経内科力. 第 57 回日本神経学会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 11) 安東由喜雄: 抹消神経障害の鑑別と治療の最前線・FAP の治療戦略. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 12) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y: Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 13) 植田光晴, 井上泰輝, 山下太郎, 安東由喜雄: アミロイドアンギオパチーの病態と治療の展望 . シンポジウム「アミロイドーシスと腎 : 診断と治療の進歩」. 第 59 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
- 14) 三隅洋平, 岡田匡充, 植田光晴, 山下太郎, 増田曜章, 田崎雅義, 安東由喜雄: 同一コード内の二塩基置換による新規遺伝性トランスサイレチンアミドーシス ATTR Val28Ser (p.Val48Ser) の一症例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

- 15) 安東由喜雄: アミロイドアンギオパチーの最新の知見. 第 13 回早期認知症学会, 熊本, Sep 17-18, 2016.
 - 16) 植田光晴、安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線. 第 20 回日本心不全学会学術集会, 札幌, Oct 8, 2016.
 - 17) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーと自律神経障害. 第 59 回日本自律神経学会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
 - 18) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド形成過程の解析. 第 69 回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
 - 19) 三隅洋平、岡田匡充、植田光晴、山下太郎、増田曜章、田崎雅義、安東由喜雄: 同一コドン内の二塩基置換による遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス ATTR Val28Ser の臨床像解析. 第 69 回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
 - 20) 安東由喜雄: 臨床化学を通して我々は何をやってきたのか. 第 56 回日本臨床化学学会, 熊本, Nov 2-4, 2016.
 - 21) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: C 末端側トランスサイレチンのアミロイド形成における生化学的解析. 第 56 回日本臨床化学学会 年次学術集会, 熊本, Nov 2-4, 2016.
- 植田光晴
- 1) Ueda M, Masuda T, Ando Y: TTR-FAP case presentations and local situations. Pfizer, Asia-Pacific Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP) Advisory Board Meeting, Taipei, Taiwan, May 7, 2016.
 - 2) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluve-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y: Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. The XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
 - 3) 植田光晴、井上泰輝、山下太郎、安東由喜雄: アミロイドアンギオパチーの病態と治療の展望. シンポジウム「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」第 59 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
 - 4) 植田光晴、安東由喜雄: TTR アミロイドーシスの治療法開発. シンポジウム「アミロイドゲネシスを標的とした治療法開発」, 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 5) 植田光晴、安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線. ランチョンセミナー, 第 20 回日本心不全学会学術集会, 札幌, Oct 8, 2016.
 - 6) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y: Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
 - 7) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: C 末端側トランスサイレチンのアミロイド形成における生化学的解析. 第 56 回日本臨床化学学会 年次学術集会, 熊本, Dec 2-4, 2016.
 - 8) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村

隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄：家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド形成過程の解析 .第 69 回日本自律神経学会総会，熊本，Nov 10-11, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

AL アミロイドーシスの全国疫学調査

研究分担者 島崎千尋 独立行政法人地域医療機能推進機構京都鞍馬口医療センター
血液内科

共同研究者 畑 裕之¹、飯田真介²、植田光晴³、関島良樹⁴、矢崎正英⁴、池田修一⁴
福島若葉⁵、安東由喜雄³

¹熊本大学大学院生命科学研究部生態情報解析学、²名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学、³熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学、⁴信州大学医学部脳神経内科、リウマチ、膠原病内科、⁵大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨 アミロイドーシスの全国疫学調査を実施した。このうち、AL アミロイドーシスは一次調査で 1494 例が報告され、さらに二次調査で 741 例が集計された。男性にやや多く、年齢中央値は 65 歳、病変臓器は腎、心、消化管、自律神経の順に多く、臨床像は海外からの報告と同様であった。治療面では、自家末梢血幹細胞移植が積極的に実施され、bortezomib が 276 例と多くの症例で使用されていた。

A. 研究目的

アミロイドーシスは前駆蛋白質の種類等により各病型に分類され、病態や予後、治療法などが異なっている。また、臨床スケールや重症度分類の作成のためにも本疾患に関する詳細な臨床情報や検査結果などを解析する必要がある。そこで、本邦の AL アミロイドーシスに関する全国疫学調査を実施した。

B. 研究方法

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従い、全国の病院から病床数に応じて無作為に抽出された 4652 診療科（神経内科・消化器内科・循環器内科・脳神経外科・泌尿器科・リウマチ科・血液内科・腎臓内科）へ一次調査依頼票が送付された。抽出率は 99 床以下の一般病院 2.5%、100-199 床 5%、200-299 床 10%、300-399 床 20%、400-499 床 40%、500 床以上、大学病院、患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院）100%である。対象は 2012 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日に診療した症例とした。回答の得られた施設に二次調査依頼票を送付した。

（倫理面への配慮）

「疫学研究に関する倫理指針」にしたがって、情報の提供先である熊本大学での倫理委員会の承認を受けて実施された。二次調査は匿名化のために、カルテ番号は個人票に記入せず、「二次調査個人票の調査対象番号とカルテ番号対応表」を用いて実施した。データの解析を行った京都鞍馬口医療センターにおいても倫理委員会の承認をうけた。

C. 研究結果

2321 診療科より回答が得られた（回答率 49.9%）、1494 例の症例が報告され、二次調査で 741 例が集積された。男性 436 例、女性 305 例、年齢の中央値は 65 歳（31-93 歳）であった。初発症状として頻度が高いものは、蛋白尿、腎機能障害、うっ血性心不全、起立性低血圧、下痢、不整脈などであり、臓器別では腎、心、消化管、自律神経、肝、末梢神経の順であった。これらの臨床像は従来の海外からの報告と同様であった。診断部位は消化管、骨髄、腎臓が多く、腹壁脂肪生検は 128 例にとどまった。治療面では、自家末梢血幹細胞移植が 126 例に

実施され、bortezomibが276例に使用されていた。

D. 考察

3年間に診療した症例としては比較的多くの症例が集積された。64%の症例が65歳以上であり、Mayo Clinicの症例(44%)と比較し高齢者が多かったが、これはMayo Clinicでは選択された症例が紹介されてきたことによると思われる。臨床症状は従来の海外からの報告と同様であった。腹壁脂肪生検はまだ本邦では広く普及していないこと、質量分析による診断例もまだ少ない現状であることが判明した。治療面では126例に自家末梢血幹細胞移植が実施されており、移植適応例には本邦でも積極的に実施されていることが窺えた。また、治療薬としてbortezomibが276例と多数の症例に使用されていた。ALアミロイドーシスに保険適応を有する薬剤はないが、近年複数の新規薬剤の有用性が報告されており今後診療面での改善が望まれる。

E. 結論

ALアミロイドーシスの全国疫学調査結果を報告した。Bortezomibが多くの症例で使用されていることが明らかになり、保険適応となることが期待された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shimazaki C, Fuchida S, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y: Phase I study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis. *Int J Hematol* 103:79-85, 2016.
- 2) Kitazawa F, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Fuchida S, Okano A, Hatsuse M, Murakami S, Nakayama Y, Takara K, Shimazaki C: The interaction between oral melphalan and gastric antisecretory

drugs: Impact on clinical efficacy and toxicity.

Mol Clin Oncol 4:293-297, 2016.

- 3) 島崎千尋: ALアミロイドーシス. 症候性骨髄腫の診断基準の改訂 多発性骨髄腫 Updating 8 症候性骨髄腫の新診断基準. 清水一之、安倍正博、島崎千尋、鈴木憲史、張高明 編. 医薬ジャーナル社、大阪: pp127-133, 2016.
- 4) 島崎千尋: 初期治療 多発性骨髄腫の診療指針 第4版 日本骨髄腫学会 編. 文光堂、東京: pp49-54, 2016.
- 5) 島崎千尋: プロテアソーム阻害薬: カルフィルゾミブ 副作用とその対策. 多発性骨髄腫治療の最新動向 多発性骨髄腫診療 PROGRESS. 赤司浩一 監修. メディカルレビュー社、大阪: pp73-79, 2016.
- 6) 初瀬真弓、島崎千尋: 多発性骨髄腫およびアミロイドーシスに対する移植. 臨床編 c 疾患各論. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 神田善伸 編. 医薬ジャーナル社 大阪: pp652-663, 2016.
- 7) 淵田真一、島崎千尋: 見逃されている疾患: AHアミロイドーシス. アミロイドーシスの最新情報 医学のあゆみ 池田修一 企画. 医歯薬出版、東京: pp667-670, 2016.
- 8) 淵田真一、島崎千尋: 原発性アミロイドーシス(ALアミロイドーシス). 特殊病型と類縁疾患の診断と治療. 多発性骨髄腫学 - 最新の診療と基礎研究 -. *日本臨牀* 74:540-545, 2016.

2. 学会発表

島崎千尋

- 1) 島崎千尋: ALアミロイドーシスの最新治療. アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩. 第59回日本腎臓学会, 横浜, Jun 9, 2016.
- 2) 島崎千尋: ALアミロイドーシスの診断と治

療. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

- 3) 北澤文章、淵田真一、伊勢文孝、角陽子、上田久美、国府孝敏、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、中山優子、高良恒史、島崎千尋: AL アミロイドーシス患者のワルファリン抗凝固活性に及ぼすレナリドミド / 低用量デキサメタゾン療法の影響. 第 14 回日本骨髄腫学会学術集会, 徳島, May 29, 2016 .
- 4) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、島崎千尋: 当院における心アミロイドーシス 41 例の後方視的検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016 .
- 5) 淵田真一、岡野晃、初瀬真弓、村頭智、島崎千尋: 当院における免疫グロブリン性アミロイドーシス 7 例に対する自家移植の成績. 第 38 回日本造血細胞移植学会総会, 名古屋 Mar 3-5, 2016.

池田修一

- 1) Naoki Ezawa, Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Shu-ichi Ikeda: Diagnosis of Hereditary ATTR Amyloidosis using ¹¹C-PIB-PET. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016
- 2) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Toshihiko Ikegami, Shinichi Miyagawa, Shu-ichi Ikeda: Clinicopathological characterizations of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation: a single-center experience. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 3) Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Yoshiki Sekijima, Fuyuki Kametani, Naomi Hachiya, Keiichi Higuchi, Shu-ichi Ikeda: The first pathological and biochemical identification of seed-lesions of transmitted transthyretin

amyloidosis after domino liver transplantation.

The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.

- 4) Yuya Kobayashi, Yoshiki Sekijima, Yuka Ogawa, Yasuhumi Kondo, Daigo Miyazaki, Shu-ichi Ikeda: Extremely Early Onset Hereditary ATTR Amyloidosis with p.G67R (G47R) Mutation. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 5) Yoshiki Sekijima, Michitaka Nakagawa, Kana Tojo, Tsuneaki Yoshinaga, Masahide Yazaki, Jun Koyama, Shu-ichi Ikeda: Carpal Tunnel Syndrome: The Most Common Initial Symptom of Systemic Wild-type ATTR (ATTRwt) Amyloidosis. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 6) N Katoh, Y Sekijima, M Matsuda, S-I Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for Japanese patients with systemic light chain(AL) amyloidosis: A retrospective single-center study. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 7) Masahide Yazaki, K ueno, N Katoh, T Yoshinaga, Y Sekijima, S Ichimata, M Kobayashi, H Kanno, S Ikeda: The first detailed postmortem pathological study of AH amyloidosis: The patient survived 17 years after the onset without any specific chemotherapies. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 8) Masahide Yazaki, T Yoshinaga, Y Sekijima, F Kametani, S Nishio, Y Kanizawa, S Ikeda: The first Ostertag type amyloidosis in Japan: A sporadic case of fibrinogen(A Fib) amyloidosis associated with a novel frame-shift variant. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 9) Akihiro Ueno, Nagaaki Katoh, Tsuneaki Yoshinaga, Osamu Aramaki, Masatoshi Makuuchi, Yoshiki sekijima, Shu-ichi Ikeda: Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis

- patients with dominant hepatic involvement. The XV International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Sweden. Jul 3-7, 2016.
- 10) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-Ichi Ikeda: Transthyretin-type Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis: Correlates between Clinical Findings and Amyloid-PET Imaging. 第 13 回国際人類遺伝学会, 京都, Apr 7, 2016.
 - 11) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: de novo amyloidosis (医原性 FAP) における生化学的解析とその臨床像. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 12) 大橋信彦, 小平農, 関島良樹, 森田洋, 池田修一: Val30Met TTR 型 FAP 患者に対する TTR 四量体安定化薬の長期的効果. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 13) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 11C-PIB-PET を用いた遺伝性 ATTR アミロイドーシス診断の試み. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 19, 2016.
 - 14) Yoshiki Sekijima, Masahide Yazaki, Kazuhiro Oguchi, Tsuneaki Yoshinaga, Shu-ichi Ikeda: Cerebral Amyloid Angiopathy in Post-transplant Patients with Hereditary ATTR Amyloidosis, 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 15) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 亀谷富由樹: Laser microdissection を用いたアミロイドーシス沈着病態解析への応用. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 16) 小平農, 森田洋, 大橋信彦, 池田修一: FAP における順行性感覚神経伝導検査 (near nerve 法) の有用性. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 20, 2016.
 - 17) 加藤修明, 関島良樹, 松田正之, 池田修一: AL アミロイドーシスに対する Bortezomib-dexamethasone 療法と high-dose melphalan 療法の成績比較 (A retrospective singlecenter study). 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, May 19, 2016.
 - 18) 小林優也, 小川有香, 近藤恭史, 宮崎大吾, 関島良樹, 池田修一: 13 歳で発症した遺伝性 ATTR アミロイドーシスの一例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 19) 江澤直樹, 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシスにおける 11C-PIB-PET の有効性. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 20) 関島良樹, 矢崎正英, 小口和浩, 江澤直樹, 吉長恒明, 池田修一: 遺伝性 ATTR アミロイドーシス長期生存例における脳アミロイドアンジオパチーの出現とその 11C-PIB-PET 所見の解析. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 21) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: ドミノ移植後アミロイドーシスの臨床病理学的検討 - 施設検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 22) 矢崎正英, 吉長恒明, 関島良樹, 池田修一, 宮原照良, 亀谷富由樹: 肝移植後 FAP 患の眼内アミロイド蛋白の laser microdissection (LMD) を用いた詳細な生化学的検討. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 23) 佐藤俊一, 関一三三, 池田修一: シャルコー関節により右大腿骨の骨頭粉碎骨折をきたした ATTR V30M 型家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) 43 歳男性例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 24) 亀谷富由樹, 吉長恒明, 鈴木彩子, 関島良樹, 矢崎正英, 池田修一: TTR アミロイド線維沈着部位のプロテオミクス解析. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
 - 25) Nagaaki Katoh, Yoshiki Sekijima, Masayuki Matsuda, Shu-ichi Ikeda: Bortezomib-dexamethasone versus high-dose melphalan for systemic light chain (AL) amyloidosis. 第 78 回日本血液学会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

- 26) 吉長恒明, 矢崎正英, 関島良樹, 亀谷富由樹, 池田修一: ドミノ肝移植後レシピエントにおける医原性アミロイドーシスの臨床生化学的検討. 第 34 回日本神経治療学会総会, 米子, Nov 5, 2016.

畑 裕之

- 1) 杉本俊哉、田崎雅義、藤井絵理、山下太郎、大林光念、遠藤慎也、西村直、奥野豊、藤原志保、和田奈緒子、満屋裕明、安東由喜雄、畑 裕之: AL アミロイドーシスの質量分析による沈着軽鎖ペプチド解析. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 2) 西村 直、遠藤慎也、藤井絵理、上野二菜、畑 裕之、満屋裕明、奥野 豊: AL アミロイドーシス患者における免疫グロブリン軽鎖遺伝子可変領域選択性. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 3) 藤井絵理、西村 直、遠藤慎也、和田奈緒子、藤原志保、菊川佳敬、満屋裕明、奥野 豊、畑 裕之: Bufalin は低酸素圧下で DNA 損傷を介し多発性骨髄腫細胞にアポトーシスを誘導する. 第 41 回日本骨髄腫学会, 徳島, May 28-29, 2016.
- 4) 杉本俊哉、田崎雅義、山下太郎、大林光念、藤井絵理、安東由喜雄、畑 裕之: Integrated analysis of Ig-light chains in AL-amyloid lesions by mass spectrometry. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.
- 5) 西村 直、遠藤慎也、藤井絵理、上野二菜、畑 裕之、奥野 豊: Preference usage of certain V regions in AL amyloidosis patients. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.
- 6) 藤原志保、遠藤慎也、田崎雅義、山下太郎、杉本俊哉、藤井絵理、大林光念、安東由喜雄、中田浩智、上野志貴子、福嶋博文、奥野 豊、

畑 裕之: A case of amyloidosis by IGLL5 deposition. 第 78 回日本血液学会学術総会, 横浜, Oct 13-15, 2016.

飯田真介

- 1) Narita T, Iida S, et al.: Identification of circulating serum microRNAs as novel biomarkers predicting disease progression and sensitivity to bortezomib treatment in multiple myeloma. #Poster 4408, 58th Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, USA, Dec 5, 2016.
- 2) Yoshida, T, Iida S, et al.: Anti-myeloma activity of a syringolin analog: a dual 20S proteasome inhibitor of beta 2 and 5 subunits. #Poster 4473, 58th Annual Meeting of American Society of Hematology, San Diego, USA, Dec 5, 2016.
- 3) Iida S: ISY-29 New era with various therapeutic drugs: How to optimize the treatment for multiple myeloma. The 14th. Annual Meeting of the Japanese Society of Medical Oncology Kobe, Jul 30, 2016.
- 4) 飯田真介: 染色体・ゲノム検査の骨髄腫患者への臨床展開 特別講演, 第 34 回日本染色体遺伝子検査学会総会, 静岡, Nov 19, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

反応性 AA アミロイドーシスに関する初めての全国疫学調査の結果と特徴

研究分担者 奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター 内科・リウマチ科

共同研究者 山田俊幸¹、植田光晴²、安東由喜雄²

¹自治医科大学医学部臨床検査医学、²熊本大学大学院 生命科学研究部 神経内科学分野

研究要旨 [目的]反応性 AA アミロイドーシス（以下 AA アミロイドーシス）は、何らかの慢性炎症性疾患を原疾患として発症する。原疾患は、国によりかなり異なるが、日本では昔は結核を中心とする難治性感染症が、現在では、関節リウマチ（以下 RA）を中心にリウマチ性疾患が多いとされているが、詳細な全国疫学調査はこれまで行われたことがない。今回、アミロイドーシスに関する調査研究班において、初めての疫学調査を行い、本邦における AA アミロイドーシスの臨床実体を調査した。[方法] 全国医療機関（8 診療科）へアンケートを実施し、回答が得られた 199 例について AA アミロイドーシスの原疾患を含む臨床背景、診断方法、臨床症状、検査所見、治療法とその効果をまとめ、頻度や特徴を調査した。[結果と考察] 原疾患と頻度は、約 2/3 はリウマチ性疾患であったが、続いて原因不明 10.1%、悪性腫瘍 7.0%であったのは特徴的であった。炎症性腸疾患、感染症、キャスルマン病も頻度は 4-4.5% であり、重要な基礎疾患と思われる。初発症状として腎不全またはネフローゼが 46.2%と最も多く、下痢等消化器症状が 35.6%と続いた。心症状も 14.6%に認められ、初期症状として心不全、不整脈が認められた症例では AA アミロイドーシスを鑑別する必要があると考えられる。診断は消化管生検が多く用いられ、特に上部消化管生検が多く、近年の厚労省 AA 研究グループによる啓蒙活動が浸透している可能性が高い。腎生検は 22.1%に行われ消化管生検より少なく、患者の腎機能悪化、体位の維持困難などで、消化管生検で代用された可能性が高い。心筋生検が、AA アミロイドーシスにおいても 5.5%に行われていることは注目される。組織診断は、約 60%は AA 免疫組織染色で確認されているが他は過マンガン酸処理による消失による診断が想定され、特異度の高い免疫組織染色普及が重要である。診断時症状においては、51.3%に蛋白尿を認め、中等度から高度腎不全は 46.2%であった。また、39.7%に重篤な消化器症状を認めた。腎障害及び消化管障害は AA アミロイドーシスの重要な 2 大症状であることがあらためて確認された。一方、10.1%に伝導障害を、11.6%に心不全を認めたことから、AA アミロイドーシスにおいても心症状の重要性が確認された。治療においては、生物学的製剤が 48.2%に使用されていた。生物学的製剤の使用例中約 7 割で抗 IL-6 レセプター抗体（トシリズマブ、TCZ）が用いられ、95.5%で有効であった。RA やリウマチ性疾患のみでなく、腎細胞癌、原因不明、FMF ですべて有効であったのが特徴的であった。抗 TNF 製剤も生物学的製剤使用例中約 3 割に投与され、74.1%で有効であった。生物学的製剤使用例においては、TCZ の使用頻度が高く、有効性も高く、幅広い疾患に用いられており、特徴的であった。検査では、SAA 値や CRN 値上昇が予想通り認められたが、BNP 値の上昇、心エコーでの E/E' 上昇（拡張能障害）granular sparkling も心罹患者例で認められ、AA アミロイドーシスにおいても心罹患に注意すべきである。[結論] 今回のアンケート調査から、原疾患は RA 及びリウマチ性疾患がもっとも高頻度であるが原因不明例や悪性腫瘍例も多いなど特徴的な原疾患の分布が明らかとなった。AA タイプでは、腎及び消化管症状が重要であるが、心症状も早期からの症状として重要であることが明らかとなった。治療においては TCZ の高い有効性と幅広い疾患への有用性が明らかとなった。

A. 研究目的

反応性AAアミロイドーシス(以下AAアミロイドーシス)は、何らかの慢性炎症性疾患を原疾患として発症する。原疾患は、それぞれの国によりかなり異なるが、日本では昔は結核を代表とする難治性感染症が、現在では、関節リウマチ(以下RA)を中心にリウマチ性疾患が多いとされているが、詳細な全国疫学調査は本邦でこれまで行われたことがない。今回、厚生省難治性疾患政策研究事業のアミロイドーシスに関する調査研究班において、初めての疫学調査を行った。調査結果から本邦でのAAアミロイドーシス全体の臨床実体が初めて明らかとなったので報告を行う。

B. 研究方法

全国医療機関(8診療科)へ各アミロイドーシス病型別アンケートを実施して、一次調査対象4629件中2341件(回収率50.6%)から回答があり、症例なしの1499件を除き、842件が二次調査対象となった。二次調査を行ったところ、回答なしの473件を除く369件(回収率43.8%、症例数2328例)の回答が得られた。AAアミロイドーシスは、一次調査回答440例、二次調査回答209例で二次調査回収率は46.8%であった。このうち重複例を除いた199例を調査対象とした。なお、アンケートで2012年1月1日から2014年10月31日の2年10カ月の間に診療した症例を対象とした。各原疾患を含む臨床背景、診断方法、臨床症状、検査所見、治療法とその効果についての記載をまとめ、頻度やその特徴を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、介入試験ではなく、アンケートによる後ろ向き研究であり、また、個人名の記載はなく、倫理的問題はない。

C. 研究結果

1. 性と発症年齢

記載例より男48例(24.5%)、女148例(85.3%)であり、男女比は、ほぼ1:3であった。発症年齢は、平均63.1±13.3歳、中央値65歳(55-73 IQR, 範囲22-90)であった。

2. 原疾患と頻度(表1)

RA 120例(60.3%)、その他のリウマチ性疾患13例(6.5%)と約2/3はリウマチ性疾患であるが、続いて、不明20例(10.1%)、悪性腫瘍14例(7.0%)、炎症性腸疾患9例(4.5%)、感染症とキャスルマン病各8例(4.0%)、自己炎症性疾患4例(2%)、その他3例であった。

3. 初発症状(表2)

腎不全またはネフローゼが、92例(46.2%)と最も多く、ついで、下痢等消化器症状が71例(35.6%)

であった。心症状(心不全、不整脈)も、29例(14.6%)に認められた。

4. 生検臓器と病理診断(表3)

消化管生検(132例(66.3%))が最も多く行われ、上部及び下部消化管22例(11.1%)、上部消化管のみ89例(44.7%)、下部消化管のみ21例(10.6%)と上部消化管生検が高頻度に行われた。腎生検は、44例(22.1%)に行われていた。心筋生検も11例(5.5%)に施行されていた。腹壁脂肪生検は、8例(4.0%)に行われたのみであった。AA免疫組織染色は、120例(60.3%)に行われ、質量分析(LC-MS/MS)による確認は8例(4.0%)に行われていた(全例、免疫組織AA陽性)。

5. 診断時症状(表4)

蛋白尿は、102例(51.3%)に認め、高度蛋白尿も37例(18.6%)に認めた。また、中等度から高度腎不全は、92例(46.2%)であった。人工透析を要した例も15例(7.5%)に認められた。一方、重篤な消化器症状は79例(39.7%)に認め、それぞれ、頻回の下痢64例(32.2%)、麻痺性イレウス6例(3.0%)、下血9例(4.5%)であった。心症状では、NYHA Ⅱ度以上の心不全を23例(11.6%)に、伝導障害を20例(10.1%)に生じていた。他に甲状腺機能低下を23例(11.6%)に認めた。

6. 主な検査所見(表5)

中央値でCRP 1.41mg/dl, SAA 59.85 µg/ml, と炎症反応上昇を認め、CRN 1.14mg/dl, Alb 3.1, mg/dl, BNP 304pg/mlと腎機能低下、低アルブミン血症、心不全を認めた。尿蛋白の測定症例では中央値2.0g/日であった。心エコー施行例でE/E'を計測した63例では中央値12.33と拡張障害が認められ、11例ではgranular sparkling sign陽性であった。

7. 治療

生物学的製剤(Bio)が、96例(48.2%)に使用されてい

た(表6)。Bio投与例中、トシリズマブ(TCZ) 66例(68.8%)、エタネルセプト(ETN) 15例(15.6%)、インフリキシマブ(IFX) 8例(8.3%)、アバタセプト(ABT) 4例(4.2%)、アダリムマブ(ADA) 及びゴリムマブ(GLM) それぞれ2例であった。Bioの治療効果ありは、76例(88.4%)、治療効果なし 2例(2.1%)、不明 8.3%であった。TCZは、66例中63例(95.5%)で有効であった。RA51例、他のリウマチ性疾患 4例、キャスルマン症候群 6例、腎細胞癌 2例、原因不明 2例、家族性地中海熱(FMF) 1例に使用され、腎細胞癌、原因不明、FMFではすべて有効であった。抗TNF製剤は、27例に投与され、20例(74.1%)が有効であった。RA21例、他のリウマチ性疾患 3例、クローン病 3例に投与された。なお、トシリズマブと抗TNF製剤の有効性の比較では、有意にトシリズマブが有効であった($\chi^2=7.273, p=0.007$)。ABTは、4例のRAに投与され、3例に有効であった。免疫抑制剤・調整剤(IS+DMARDs)は、63例(31.7%)に投与され、IS剤中メトトレキサート(MTX) 29例(46.0%)、タクロリムス(TAC)13例(20.6%)、サラゾスルファピリジン(SASPEN) 8例(12.7%)、プシラミンとミゾリピンがそれぞれ3例(4.8%)、アザチオプリンとシクロスポリン各2例(3.2%)であった。サイクロフォスファミド及びオーラノフィン各1例(1.6%)であった。IS治療効果ありは、39例、治療効果なしは7例(11.1%)、不明17例(27.0%)であった。ステロイド(CS)使用は、102例であった。CS使用者中効果あり 68例(66.7%)、効果なし 9例(8.8%)、不明 25例(24.5%)であった。その他の治療として、トルバプタンやARB等の心不全治療 5例、コルヒチン 3例、オクトレオチド、血漿交換、腎移植が各1例に行われていた。

D. 考察

原疾患と頻度は、約 2/3 はリウマチ性疾患であるが、続いて原因不明 20例(10.1%)、悪性腫瘍 14例(7.0%)であったのは特徴的であった。炎症性腸疾患、感染症、キャスルマン病も頻度は4-4.5%であり、重要な基礎疾患と思われる。

初発症状として腎不全またはネフローゼが、92例(46.2%)と最も多く、下痢等消化器症状が、71例(35.6%)と続いた。心症状も 29例(14.6%)に認められたのは、心不全、不整脈が認められた

症例では特に原疾患を有する症例は初期症状として AA アミロイドーシスを鑑別する必要があると考えられる(消化管、腎症状なし 9例あり)。

診断に消化管生検が多く用いられ、特に、下部ではなく、上部消化管生検が多いのは、近年の厚労省 AA 研究グループによる啓蒙活動が普及している可能性が高い。腎生検は、患者の腎機能悪化、体位の維持困難(進行期 RA では難しい)などで、消化管生検で代用された可能性が高い。腹壁脂肪生検はあまり行われておらず、感度も低いと考えられた。心筋生検は、AA においても 5.5%に行われていることは注目される。組織染色では、約 60%は AA 免疫組織染色で確認されているが他は過マンガン酸処理による消失による診断が想定され、特異性の高い AA 免疫組織染色が推奨される。

診断時症状においては、102例(51.3%)に蛋白尿を認め、中等度から高度腎不全は、92例(46.2%)であった。また、79例(39.7%)に重篤な消化器症状を認めた。腎障害及び消化管障害は AA の重要な 2 大症状であることがあらためて確認された。一方、20例(10.1%)に伝導障害を、23例(11.6%)に心不全を認めたことから、AA においても心症状の重要性が確認された。

治療においては、Bioは、使用例中約 7割で TCZ が用いられ、66例中 63例(95.5%)が有効であった。RA やリウマチ性疾患のみでなく、腎細胞癌、原因不明、FMF ですべて有効であったのが特徴的である。抗 TNF 製剤は約 3割に投与され、20例(74.1%)が有効であった。TCZ の使用頻度が高く、有効性も高く、幅広い疾患に用いられているのは特徴的であった。治療対象疾患はやや異なるが TCZ は TNF 製剤と比較して有効性は有意に優れていた。IS+DMARDs は、約 60%で有効であったと考えられるが、無効例は Bio 製剤に移行あるいは併用療法となった可能性が高い。CS は、経口からパルス療法まで幅広く使用されていた。しかし、長期の有用性には副作用などの問題が懸念される。

検査では、SAA 値や CRN 値の上昇、アルブミン値の低下などが予想通り認められたが、BNP 値の上昇、心エコーでの E/E' 上昇(拡張能障害)、granular sparkling が 11例に認められ、AA アミロイドーシスにおいても心障害には注意が必要と考えられた。

E. 結論

今回のアンケート調査から、原疾患では RA 及びリウマチ性疾患がもっとも高頻度であったが、原因不明例や悪性腫瘍例も多いなど特徴的な原疾患の分布が明らかとなった。AA タイプでは、腎及び消化管症状が重要であるが、心症状も早期からの症状として重要であることが明らかとなった。治療においては TCZ の高い有効性と幅広い疾患への有用性が認められた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato J, Okuda Y, Kuroda T, Yamada T: Detection of AA76, a common form of amyloid A protein, as a way of diagnosing AA amyloidosis. Ann Clin Lab Sci 46: 147-153, 2016.

2. 学会発表

奥田恭章

- 1) 奥田恭章: リウマチ性疾患と AA アミロイドーシス - AA アミロイドーシス成因論と消化管病変への対応. 第 58 会日本リウマチ学会総会・学術集会, 横浜, Apr 21-23, 2016.
- 2) 奥田恭章: 反応性 AA アミロイドーシスの疫学と病態解析・診断・治療の変遷. 第 4 回日

本アミロイドーシス研究会・学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

- 3) 奥田恭章: トシリズマブ (TCZ) による寛解継続投与中に妊娠し、TCZ 休薬後に再燃し、ステロイド不応にて妊娠中 TCZ 再投与を行い寛解・出産した AA アミロイドーシス合併若年性関節リウマチ carry over 症例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会・学術集会, 東京, Aug 19, 2016.

山田俊幸

- 1) 山田俊幸: 実験医学的視点での AA アミロイドーシス. 第 60 回日本リウマチ学会学術集会, 横浜, Apr 22, 2015.
- 2) 田中将史、沖野 希、高瀬ひろか、川上 徹、山田俊幸、向 高弘: AA アミロイドーシスで沈着する SAA(1-76)ペプチドの線維形成能評価. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 3) Yamada T, Sato J: A simple test for AA amyloid. XVth International Symposium on Amyloidosis. Uppsala, Jul 6, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. AAアミロイドーシスの原疾患

原疾患	症例数 (%)
関節リウマチ	120 (60.3)
その他のリウマチ性疾患	13 (6.5)
不明	
悪性腫瘍	14 (7.0)
炎症性腸疾患	9 (4.5)
感染症	8 (4.0)
キャスルマン病	8 (4.0)
自己炎症性疾患	4 (2.0)
その他	3 (1.5)

表2. AAアミロイドーシスの初発症状

初発症状	症例数 (%)
腎不全またはネフローゼ	92 (46.2)
下痢	58 (29.1)
心不全	23 (11.6)
体重減少	11 (5.5)
蛋白漏出性胃腸症	7 (3.5)
不整脈	6 (3.0)
便秘	6 (3.0)
その他	28 (14.1)

表3. 生検部位とその頻度

生検部位	症例数 (%)
消化管	132 (66.3)
-上部及び下部消化管-	22 (11.1)
-上部消化管のみ-	89 (44.7)
-下部消化管のみ-	21 (10.6)
腎臓	44 (22.1)
心筋	11 (5.5)
腹壁脂肪	8 (4.0)
その他	6 (3.0)

表4. 主な診断時臨床症状

臨床症状	症例数 (%)
中等度から高度腎不全	92 (46.2)
中等度から高度蛋白尿	61 (30.7)
頻回の下痢	64 (32.2)
下血	9 (4.5)
麻痺性イレウス	7 (3.5)
心不全	23 (11.6)
不整脈及び伝導障害	20 (10.1)
甲状腺機能低下	23 (11.6)

表5. 主な臨床検査データ

検査項目	値 (median,IQR)
CRP(mg/dl)	1.41 (0.21-4.60)
SAA(µg/dl)	59.9 (30.7-212.9)
CRN(mg/dl)	1.1 (0.7-2.3)
Albumin(mg/dl)	3.1 (2.2-3.7)
BNP(pg/ml, n=60)	304.0 (121.2-693.2)
1日尿蛋白量(g/day, n=63)	2.0 (0.7-4.7)
UCG E/E' (n=63)	12.3 (9.9-17.1)
Granular sparkling(n=83)	11/83 (13.3%)

表6. 生物学的製剤治療と有効率

生物学製剤	使用及び有効症例数
抗IL-6受容体抗体製剤	
● トシリズマブ	66(63,95.5%)
抗TNF製剤	27 (20,74.1%)
● エタネルセプト	15
● インフリキシマブ	8
● アダリムマブ	2
● ゴリムマブ	2
T細胞共刺激阻害製剤	
● アバタセプト	4(3,75%)

抗IL-6受容体抗体 versus 抗TNF製剤有効性比較 $X^2=7.273, p=0.007$

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

本邦透析患者における透析アミロイドーシスの実態とその解析

研究分担者 西 慎一、神戸大学大学院医学研究科腎臓内科

共同研究者 重松 隆¹、高市憲明²、本宮善恢³、山縣邦弘⁴、乳原善文⁵、星野純一⁵、
山本 卓⁶、森田弘之⁷

和歌山県立医科大学腎臓内科学講座¹、虎の門病院腎センター²、

医療法人翠悠会³、筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学⁴、

虎の門病院腎センターリウマチ膠原病科⁵、新潟大学大学院医歯学総合研究科腎

医学医療センター⁶、森田シャントアミロイド治療クリニック⁷

研究要旨 透析アミロイドーシス (DRA)は、透析期間が増加するにつれ発症が増加する。日本透析医学会の統計データを基に、近年約 10 年間に於いて DRA の代表的症状である手根管症候群 (CTS)手術既往歴を疫学的に調査分析した。その結果、CTS 手術既往歴は 2010 年に対して 1998 年における透析期間などを調節したオッズ比が 2.22 (CI: 1.68-2.95)と高いことが判明した。同じ透析期間でも近年 CTS 発症率が低下していることが推測された。その背景に透析技術の進歩、特に透析液清浄化の向上があるのではないかと推測された。また、DRA は CTS 以外にも多種の骨関節症状を呈する。これらが複合的に発症すると患者の QOL は悪化することが判明した。DRA 重症度として、骨関節症状を複合的に組み合わせスコア化して評価することが有用と考えられた。

A. 研究目的

透析アミロイドーシス (DRA)は多種の骨関節症状を呈する。その中で手根管症候群 (CTS)の有病率が最も高い。透析療法の環境はここ 20 年進歩している。その中で CTS の有病率が低下しているか検討した。また、その他の骨関節症状を含めて、DRA の骨関節症状の重症度評価法を検討した。

B. 研究方法

日本透析医学会の全国統計調査データを用い、1999 年及び 2010 年の CTS に対する手根管解放術既往歴の頻度を比較検討した。また、手根管解放術既往歴に寄与する関連因子を多変量解析で評価した。更に DRA 重症度に関しては各骨関節症状をスコアリング化して総合評価を求めた。

(倫理面への配慮)

日本透析医学会の全国統計調査データは、各透析施設においてデータ収集に関する任意同意を患者向けに掲示している。また、解析においては

連結不可能な匿名化データとして解析している。虎ノ門病院のデータは院内倫理委員会の許可修得後、同様に匿名化データとして解析に供している。

C. 研究結果

本邦の 166,237 人の透析患者を対象とするコホート研究で、多変量解析で求めた手根管解放術既往歴に寄与する有意な臨床因子は、透析歴、年齢、女性、低アルブミン、糖尿病歴であった (Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, et al. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis: results from the Japanese society for dialysis therapy. Am J Nephrol. 39:449-458, 2014)。透析歴が 5 年増すと既往歴は倍化することが判明した。

透析患者における手根管解放術既往歴に関する、202,726 人の本邦の透析患者を対象とする横断的な研究を 1998 年と 2010 年に行い手根管解放術既往歴の頻度を比較した。この疫学的調査では、2010 年に対して 1998 年の透析期間などを調節し

たオッズ比が 2.22 (CI: 1.68-2.95)と高いことが判明した (論文発表 1)。多関節痛、CTS、ばね指、破壊性脊椎関節症などと透析患者の QOL/ADL を SF36-V2 で評価したところ、これらの症状の組み合わせたとスコアが高くなると、QOL/ADL の低下がみられた (Hoshino J, Kawada M, Imafuku A et al. A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis. Clin Exp Nephrol. 2016 [Epub ahead of print])。

D. 考察

DRAの代表的症状であるCTSは、非透析患者でも認められる疾患である。ただし、透析患者においては、透析歴とともに発症頻度が増すことが確認されたことから、透析による何らかの発症誘因因子があることが推測された。透析状態による酸化ストレスなどもその誘因の一つと考えられる。

近年になりDRAの手術既往歴が減少傾向にある背景要因は、この疫学調査からは導き出せなかった。2000年以降、全国の透析施設でエンドトキシン除去フィルターが普及し、透析液清浄化が普及した。透析環境の改善が、酸化ストレスを軽減しDRA発症を抑制している可能性が推定された。

DRAはCTS以外にも多種の骨関節病変がみられることが特徴である。これらが複合的に発症すると患者のQOL/ADLは悪化する。DRAの骨関節症状を複合的に組み合わせて重症化スコアを作成することには妥当性があると考えられた。

E. 結論

DRA の代表的症状である CTS の発症は近年低下していると推測された。また、DRA の骨関節症状を複合的に組み合わせた、重症度スコアの作成が有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishi S, Hoshino J, Yamamoto S, Fuji H, Goto S, Ubara Y, Motomiya Y, Morita H, Takaichi K, Yamagata K, Shigematsu T, Ueda M, Ando Y: A

multicenter cross sectional study for dialysis related amyloidosis in Japan. Nephrology, 2017 (in press)

- 2) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y: Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010. Nephrol Dial Transplant 31:595-602, 2016.
- 3) Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H: clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study. Clin Exp Nephrol. 2016 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

西 慎一

- 1) 西 慎一: 透析アミロイド症の診断と治療. 神奈川透析アミロイドーシス講演会, 新横浜国際ホテル, 横浜, Feb 2, 2016.
- 2) Hideki Fujii, Kentaro Nakai, Keiji Kono, Shunsuke Goto, Ken Kitamura, Yuriko Yonekura, Shuhei Watanabe, Rie Awata, Mikiko Yoshikawa, Shinichi Nishi: Effect of Lanthanum Carbonate on Coronary Artery Calcification During the Early Period After The Initiation of Haemodialysis. The 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna, Austria (Poster), May 23, 2016.
- 3) Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Iseki K, Masakane I: Significance of the Decreased Risk of Dialysis-Related Amyloidosis Now Proven by Results from Japanese Nationwide Surveys in 1998 and 2010. American Society of Nephrology, Kidney Week, Sandiego (Poster), Nov 5, 2016.

高市憲明

- 1) 川田真宏、星野 純一、今福 礼、平松里佳子、長谷川詠子、関根章成、山内真之、早見典子、諏訪部達也、澤 直樹、乳原善文、藤井丈士、高市憲明: 原発性 AL アミロイドーシス 自家末梢血幹細胞移植併用大量メルファラン療法後再発例の検討. 第 59 回日本腎臓学会学術集会総会, 横浜, Jun 17, 2016.

- 2) 岩立堂佑、関根章成、星野純一、諏訪部達也、住田圭一、早見典子、上野智敏、小黑昌彦、水野裕基、國沢恭平、藪内純子、大島洋一、川田真宏、平松里佳子、長谷川詠子、澤 直樹、高市憲明、藤井丈士*、藤井晶子*、大橋健一*、和氣 敦**、乳原善文、虎の門病院分院腎センター、同病理部*、同血液科**：IgD-λ 型原発性 AL アミロイドーシスの 1 例。第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，Oct 7-8，2016。
- 3) 大島洋一、上野智敏、星野純一、関根章成、諏訪部達也、住田圭一、早見典子、小黑昌彦、水野裕基、國沢恭平、藪内純子、川田真宏、平松里佳子、長谷川詠子、澤 直樹、高市憲明、藤井丈士*、藤井晶子*、大橋健一*、乳原善文、虎の門病院腎センター、同病理部*：IL-6 シグナルが AA アミロイドーシス腎症の腎不全進展因子として考察しえた 1 例。第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，Oct 7-8，2016。
- 4) 田村直大、早見典子、國沢恭平、関根章成、水野裕基、小黑昌彦、藪内純子、大島洋一、平松里佳子、山内真之、長谷川詠子、澤直樹、高市憲明、藤井晶子*、大橋健一*、藤井丈士*、乳原善文、虎の門病院分院腎センター-内科リウマチ膠原病内科，同病理部*：AA アミロイドーシスによる腎障害合併加齢病に対し infliximab による治療を 4 年継続しえた 1 例よりの考察。第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，Oct 7-8，2016。
- 5) 藤川莉那、上野智敏、関根章成、水野裕基、國沢恭平、川田真宏、山内真之、住田圭一、早見典子、諏訪部達也、長谷川詠子、星野純一、澤 直樹、高市憲明、大橋健一*、藤井丈士*、乳原善文、虎の門病院分院腎センター-内科リウマチ膠原病内科、同病理部*：関節リウマチ(RA)の経過中に発症した κ 型 AL-アミロイドーシスに対し BD 療法とトリス マブ の併用療法が奏効した一例、第 46 回日本腎臓学会東部学術大会，東京，Oct 7-8，2016。
- 1) Takashi S, Masafumi F, Keitaro Y, Takashi A, Akifumi F, Hiroe T, Motoi O, Tadao A: THE EVALUATION STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY WITH ETELCALCETIDE (ONO-5163/AMG 416 : A NOVEL INTRAVENOUS CALCIMIMETIC) ON SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM (SHPT) FOR 52 WEEKS IN JAPANESE HEMODIALYSIS PATIENTS The 49th American Society of Nephrology (Kidney Week 2016), Chicago, America, Nov 15-20,2016.
- 2) Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, Odani M, Akizawa T: Phase III study to evaluate the efficacy and safety of a novel intravenous calcimimetic, ono-5163 (etelcalcetide), compared with placebo in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. 53rd CONGRESS ERA-EDTA, Vienna, Austria, May 21-24, 2016.
- 3) 重松 隆、是枝大輔、根木茂雄: AKI 診療における血液浄化療法の適応とその管理。第 58 回日本腎臓学会学術総会，名古屋，Jun 17-19，2016。
- 4) 根木茂雄、重松 隆: AKI に対する急性血液浄化療法。第 61 回日本透析医学会学術集会，大阪，Jun 9-12，2016。
- 5) 根木茂雄: AKI に対する血液浄化 AKI に対する血液浄化「血液浄化量、および抗凝固剤に関して」。第 59 回日本腎臓学会学術集会・総会，横浜，Jun 17-19，2016。
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし
- 重松 隆

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
アミロイドーシスに関する調査研究班 分担研究報告書

脳アミロイドアンギオパチーの診療ガイドライン作成および 全国疫学調査

研究分担者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）

共同研究者 東海林幹夫¹、玉岡晃²、坂井健二³、植田光晴⁴、安東由喜雄⁴

¹弘前大学大学院医学系研究科脳神経内科学、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、³金沢大学附属病院神経内科、⁴熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

研究要旨 わが国におけるアミロイドーシスの患者数や臨床的特徴については不明な点が多く残されている。本研究では脳アミロイドアンギオパチーに関する診療ガイドラインを作成すること、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎について全国疫学調査を行い、これらのわが国における臨床像を明らかにすることが目的である。2012 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日の間に CAA 関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎と診断された症例について、一次調査および二次調査を行って、各症例の臨床疫学特性について個人票によって後ろ向きに情報を収集した。CAA 関連脳出血では 480 例、CAA 関連炎症・血管炎では 14 例の個人票による情報収集を行い、現在結果の解析を行っている。

A. 研究目的

アミロイドーシスは通常可溶性である蛋白質が様々な原因によりアミロイドと呼ばれる不溶性の線維状構造物に変性し、細胞外に沈着する疾患群である。現在までに 31 種類の蛋白質がアミロイド前駆蛋白として同定されている。アミロイドーシスはアミロイド前駆蛋白により病型分類され、アミロイドが沈着する臓器によって症状が異なる。アミロイドーシスに対する治療はアミロイドーシスの各病型により異なっており、アミロイドの原因蛋白の同定と諸臓器の障害の程度を判定することが必要である。

アミロイドーシスのうち、アミロイド化した蛋白質が脳や髄膜の血管に沈着した状態が脳アミロイドアンギオパチー（CAA）であり、脳出血や脳梗塞、炎症・血管炎（CAA 関連炎症）の原因となる。CAA は加齢とともに有病率が増加することがわかっており、高齢化が促進しているわが国において有効な治療法の開発は急務である。

わが国におけるアミロイドーシスの患者数や臨床的特徴については不明な点が多く残されている。

本研究では CAA に関する診療ガイドラインの作成を行う。また、全国疫学調査を行って、CAA 関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎のわが国における特徴を明らかにする。

B. 研究方法

これまでに CAA に関連して報告された文献を収集・検討し、診療ガイドラインを作成する。

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野が事務局を務めている「アミロイドーシスに関する調査研究班」が行っているアミロイドーシスに関する後ろ向きの全国疫学調査について、2012 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日の間に CAA 関連脳出血および CAA 関連炎症・血管炎と診断された症例について、全国の施設を対象として一次調査が行われた。一次調査の結果に基づき、2015 年 10 月に二次調査が行われ、個人票を用いて各症例の情報を収集した。収集された個人票に記載された項目を解析、評価する。

（倫理面への配慮）

脳アミロイドアンギオパチーの全国疫学調査については、熊本大学および金沢大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

2010年に作成されたアミロイドーシスの診療ガイドラインを基に、新たな文献を追加し、診療ガイドラインの改定を行った。

全国疫学調査の一次調査では、CAA関連脳出血1344例、CAA関連炎症・血管炎では60例の情報が寄せられ、その後に行われた二次調査ではCAA関連脳出血については480例（回収率35.7%）、CAA関連炎症・血管炎については14例（回収率23.3%）の個人票による情報を収集した。

D. 考察

わが国におけるCAAの状況について、2004年に行われた全国疫学調査の結果では、一次調査でCAA関連脳出血が794例見いだされ、pathologically supported CAA関連脳出血41例と臨床的疑いの262例についての情報が収集された。それらの検討結果では、CAA関連脳出血発症の平均年齢は73.2歳で、女性に有意に多い結果であった。35.3ヶ月の経過観察において、31.7%の症例で再出血が認められたと報告されている。今回の全国調査で得られた結果について、今後検討を行っていく予定である。

E. 結論

CAAに関する診療ガイドラインを作成した。CAA関連脳出血およびCAA関連炎症・血管炎の全国疫学調査については、現在解析を行っているところである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umeda T, Ono K, Klein WL, Yamada M, Mori H, Tomiyama T: Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid β and tau oligomers. *Brain* 139:1568-1586, 2016.

- 2) Watanabe-Nakayama T, Ono K, Itami M, Takahashi R, Teplow DB, Yamada M. High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid β_{1-42} aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:5835-5840, 2016.
- 3) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.
- 4) Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, Samuraki M, Matsunari I, Ikeda T, Sakai K, Hamaguchi T, Ono K, Nakamura H, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* (In Press)

2. 学会発表

山田正仁

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference, Boston, Sep 8-10, 2016.

玉岡 晃

- 1) 遠坂直希、中馬越清隆、富所康志、石井賢二、樋口真人、島田 斉、須藤哲也、玉岡 晃：Posterior cortical atrophy を呈し分子イメージングや脳脊髄バイオマーカーにより Alzheimer 型認知症と診断した 63 歳女性例。第 220 回日本神経学会関東・甲信越地方会，東京，Mar 4, 2017.
- 2) 玉岡 晃：認知症：診断と治療の最先端。第

- 2 回流山地区脳卒中連携の会, 柏, Sep 13, 2016.
- 3) 玉岡 晃: 認知症の早期発見と対処法 . 筑波大学公開講座, 北本, Sep 11, 2017 .
 - 4) Shioya A, Yoshimura Mori- M, Oya Y, Murata M, Hasegawa M, Tamaoka A, Murayama S, Saito Y: Abnormal splicing of tau transcripts influences neuropathology of myotonic dystrophy. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 21, 2016.
 - 5) Tomidokoro Y, Koide T, Ishii K, Tamaoka A: Analysis of toxic Abeta conformer in human CSF. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 19, 2016.
 - 6) Ishii K, Ishihara S, Koide T, Matsuura T, Adachi K, Nanba E, Tomidokoro Y, Tamaoka A: FMRP and FMR1 mRNA expression in FXTAS and other neurodegenerative disease brain. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kobe, Japan, May 20, 2016.
 - 7) 中馬越清隆、瀧口真央、小金澤禎史、角野虎太郎、藤宮 克、藤塚 捺、清水彩音、瀧口詩乃、玉岡 晃: アルツハイマー病における滑動性眼球運動. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18, 2016.
 - 8) 玉岡 晃: 高齢者医療における認知症診療 . 第 6 回県西地区高齢者医療を考える会, 筑西, Apr 27, 2016.
 - 9) 玉岡 晃: 高齢者医療における認知症診療 . 第 6 回県西地区高齢者医療を考える会, 筑西, Apr 27, 2016.

東海林幹夫

- 1) Nakamura T, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Nakahata N, Narita S, Shoji Y, Takahashi I, Nakaji S: Plasma A β levels are correlated with cognitive and motor functions in Iwaki Health Promotion Project. 68th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Vancouver, Apr 15-21, 2016.
- 2) Orikasa M, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Nakamura T, Nakahata N, Shoji M: CSF and plasma biomarkers for diagnosing dementia in outpatient clinic. Alzheimer's Association

International Conference, AAIC 2016, Toronto, Canada, July 24-28, 2016.

- 3) Kawarabayashi T, Narita S, Nakamura T, Wakasaya Y, Nakahata N, Shoji M: Early induction of phosphorylated tau in synapse from APP transgenic mice. Neuroscience 2016, the Society for Neuroscience, 46th Annual Meeting, San Diego, Nov 12-16, 2016.
- 4) Nakamura T, Kawarabayashi T, Wakasaya Y, Shoji Y: Plasma amyloid β levels are correlated with cognitive and motor functions. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸国際会議場, May 18, 2016 .

安東由喜雄

- 1) Ando Y : Antibody therapy for familial amyloid polyneuropathy. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 2) Yamashita T, Ando Y: Establishment of a Diagnostic Center for Amyloidosis in Japan by Kumamoto University. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 3) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Tasaki M, Suenaga G, Matsumoto S, Mizukami M, Masuda T, Yamashita T, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD, Ando Y, Role of C-terminal portion of transthyretin on amyloid formation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 4) Misumi Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Masuda T, Obayashi K, Ando Y, Occurrence factors and clinical picture of iatrogenic transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 5) Kinoshita Y, Misumi Y, Ueda M, Tasaki M,

- Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Obayashi K, Yamashita T, Ando Y: Multiple nodular pulmonary and subcutaneous amyloidosis associated with Sjögren syndrome. XVth International Symposium on amyloidosis, Uppsala, Sweden, Jul 3-7, 2016.
- 6) Yamashita T, Ando Y: Hereditary transthyretin Y114C-related cerebral amyloid angiopathy. 4th Annual Meeting of the Japan Amyloidosis Research Society, Special Symposium: Central Nervous System Involvement in the Patients with ATTR Amyloidosis, Tokyo, Aug 19, 2016.
- 7) Yamashita T, Ueda M, Tasaki M, Masuda T, Misumi M, Takamatsu K, Obayashi K, Ando Y: Amyloidosis Medical Practice Center in Japan by Kumamoto University. VI Advance and Research in TTR Amyloidosis, Vienna, Austria, Feb 24-25, 2017.
- 8) 山下太郎, 安東由喜雄: ここまで治るようになった家族性アミロイドポリニューロパチー 教育コース「ここまで治る! 神経疾患の新たな治療」. 第 57 回日本神経学会学術集会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 9) 山下太郎, 三澤園子, 増田曜章, 三隅洋平, 植田光晴, 高松孝太郎, 桑原聡, 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける末梢神経障害の軸索興奮性測定による解析. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 10) 安東由喜雄: 熊本震災における神経内科力. 第 57 回日本神経学会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 11) 安東由喜雄: 抹消神経障害の鑑別と治療の最前線・FAP の治療戦略. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 12) Ueda M, Mizuguchi M, Misumi Y, Masuda T, Tasaki M, Suenaga G, Inoue Y, Tsuda Y, Nomura T, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Yamashita T, Ando Y: Amyloid formation of C-terminal portion of transthyretin. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, May 18-21, 2016.
- 13) 植田光晴, 井上泰輝, 山下太郎, 安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの病態と治療の展望. シンポジウム「アミロイドーシスと腎: 診断と治療の進歩」. 第 59 回日本腎臓学会学術集会, 横浜, Jul 17-19, 2016.
- 14) 三隅洋平, 岡田匡充, 植田光晴, 山下太郎, 増田曜章, 田崎雅義, 安東由喜雄: 同一コード内の二塩基置換による新規遺伝性トランスサイレチンアミドーシス ATTR Val28Ser (p.Val48Ser) の一症例. 第 4 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, Aug 19, 2016.
- 15) 安東由喜雄: アミロイドアングリオパチーの最新の知見. 第 13 回早期認知症学会, 熊本, Sep 17-18, 2016.
- 16) 植田光晴, 安東由喜雄: トランスサイレチンアミロイドーシス診断のポイントと治療最前線. 第 20 回日本心不全学会学術集会, 札幌, Oct 8, 2016.
- 17) 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーと自律神経障害. 第 59 回日本自律神経学会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 18) 植田光晴, 水口峰之, 三隅洋平, 増田曜章, 津田幸元, 田崎雅義, 松本紗也加, 水上真由美, 末永元輝, 井上泰輝, 木下祐美子, 野村隼也, 山下太郎, 大林光念, 安東由喜雄: 家族性アミロイドポリニューロパチーにおけるアミロイド形成過程の解析. 第 69 回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.
- 19) 三隅洋平, 岡田匡充, 植田光晴, 山下太郎,

増田曜章、田崎雅義、安東由喜雄：同一コード内の二塩基置換による遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス ATTR Val28Ser の臨床像解析. 第 69 回日本自律神経学会総会, 熊本, Nov 10-11, 2016.

- 20) 安東由喜雄: 臨床化学を通して我々は何をやってきたのか. 第 56 回日本臨床化学会, 熊本, Nov 2-4, 2016.
- 21) 植田光晴、水口峰之、三隅洋平、増田曜章、津田幸元、田崎雅義、松本紗也加、水上真由美、末永元輝、井上泰輝、木下祐美子、野村隼也、山下太郎、大林光念、安東由喜雄: C 末端側トランスサイレチンのアミロイド形成に

おける生化学的解析. 第 56 回日本臨床化学会年次学術集会, 熊本, Nov 2-4, 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧

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
Nishi S, Hoshino J, Yamamoto S, Fuji H, Goto S, Ubara Y, Motomiya Y, Morita H, Takaichi K, Yamagata K, Shigematsu T, Ueda M, Ando Y	A multicenter cross sectional study for dialysis related amyloidosis in Japan	Nephrology			in press
Tasaki M, Ueda M, Obayashi K, Motokawa H, Kinoshita Y, Suenaga G, Yanagisawa A, Toyoshima R, Misumi Y, Masuda T, Yamashita T, Ando Y	Rapid detection of wild-type and mutated transthyretins	Ann Clin Biochem	53	508-510	2016
Misumi Y, Narita Y, Oshima T, Ueda M, Yamashita T, Tasaki M, Obayashi K, Isono K, Inomata Y, Ando Y	Recipient aging accelerates acquired transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation	Liver Transpl	22	656-664	2016
Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, Nakamura E, Tasaki M, Suenaga G, Motokawa H, Toyoshima R, Kinoshita Y, Misumi Y, Yamashita T, Sakaguchi M, Westermarck P, Mizuta H, Ando Y	Knee osteoarthritis associated with different kinds of amyloid deposits and the impact of aging on type of amyloid	Amyloi	23	26-32	2016
Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, Takami-Mori F, Takino H, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Ueda M, Ando Y, Inagaki H, Iida S	Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis	Ann Hematol	95	279-285	2016
Okumura K, Yamashita T, Masuda T, Misumi Y, Ueda A, Ueda M, Obayashi K, Jono H, Yamashita S, Inomata Y, Ando Y	Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation	Amyloid	23	39-45	2016
Shimazaki C, Fuchida S, Suzuki K, Ishida T, Imai H, Sawamura M, Takamatsu H, Abe M, Miyamoto T, Hata H, Yamada M, Ando Y	Phase 1 study of bortezomib in combination with melphalan and dexamethasone in Japanese patients with relapsed AL amyloidosis	Int J Hematol	103	79-85	2016
Yoshimura Y, Kuwabara T, Shiraishi N, Kakizoe Y, Tasaki M, Obayashi K, Ando Y, Mukoyama M	Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy found with abnormal urinalysis at a general health checkup	Nephrology (Carlton)	21	341-342	2016
Asakura K, Yanai S, Nakamura S, Kawaski K, Eizuka M, Ishida K, Sugai T, Ueda M, Yamashita T, Ando Y, Matsumoto T	Endoscopic findings of small-bowel lesions in familial amyloid polyneuropathy: A case report	Medicine (Baltimore)	95	e2896	2016
Jono H, Su Y, Obayashi K,	Sources of variation of transthyretin	Clin Chim	458	5-11	2016

研究成果の刊行に関する一覧

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
Tanaka Y, Ishiguro A, Nishimura H, Shinriki S, Ueda M, Ikeda K, Yamagata K, Ichihara K, Ando Y, Scientific Committee for the Asia-Pacific Federation of Clinical Biochemistry.	in healthy subjects in east and southeast asia: Clinical and experimental evidence for the effect of alcohol on transthyretin metabolism	Acta			
Yamashita T, Ueda M, Saga N, Nanto K, Tasaki M, Masuda T, Misumi Y, Oda S, Fujimoto A, Amano T, Takamatsu K, Yamashita S, Obayashi K, Matsui H, Ando Y	Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D	Amyloid	23	207-208	2016
Suenaga G, Ikeda T, Komohara Y, Takamatsu K, Kakuma T, Tasaki M, Misumi Y, Ueda M, Ito T, Senju S, Ando Y	Involvement of macrophages in the pathogenesis of familial amyloid polyneuropathy and efficacy of human iPS cell-derived macrophages in its treatment	PLoS One	11	e0163944	2016
Hosoi A, Su Y, Torikai M, Jono H, Ishikawa D, Soejima K, Higuchi H, Guo J, Ueda M, Suenaga G, Motokawa H, Ikeda T, Senju S, Nakashima T, Ando Y	Novel antibody for the treatment of transthyretin amyloidosis	J Biol Chem	25	25096 - 25105	2016
Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda SI, Katsuno M, Sobue G	Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy	Neurology	87	2220-2229	2016
Fukasawa K, Higashimoto Y, Motomiya Y, Uji Y, Ando Y	Influence of heparin molecular size on the induction of C- terminal unfolding in β 2-microglobulin	Mol Biol Res Commun	5	225-232	2016
Nishi S, Muso E, Shimizu A, Sugiyama H, Yokoyama H, Ando Y, Goto S, Fujii H	A clinical evaluation of renal amyloidosis in the Japan renal biopsy registry: a cross-sectional study	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of print	in press
Huang G, Ueda M, Tasaki M, Yamashita T, Misumi Y, Masuda T, Suenaga G, Inoue Y, Kinoshita Y, Matsumoto S, Mizukami M, Tsuda Y, Nomura T, Obayashi K, Ando Y	Clinicopathological and biochemical findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation	Amyloid			in press
Kasagi T, Nobata H, Suzuki K, Miura N, Banno S, Takami A, Yamashita T, Ando Y, Imai H	Light chain deposition disease diagnosed with laser micro-dissection, liquid chromatography, and tandem mass spectrometry of nodular glomerular lesions	Intern Med	56	61-66	2017
Misumi Y, Ueda M,	Novel screening for transthyretin	Ann Neurol			in press

研究成果の刊行に関する一覧

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
Yamashita T, Masuda T, Kinoshita Y, Tasaki M, Nagase T, Ando Y	amyloidosis by using fat ultrasonography				
Umeda T, Ono K, Klein WL, Yamada M, Mori H, Tomiyama T	Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid β and tau oligomers	Brain	139	1568-1586	2016
Watanabe-Nakayama T, Ono K, Itami M, Takahashi R, T eplow DB, Yamada M	High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid β_{1-42} aggregates	Proc Natl Acad Sci USA	113	5835-5840	2016
Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, Samuraki M, Matsunari I, Ikeda T, Sakai K, Hamaguchi T, Ono K, Nakamura H, Yamada M	Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and CSF biomarkers in Alzheimer's disease	J Alzheimers Dis			in press
Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, Yamashita T, Ueda M, Misumi Y, Morita H, Machii K, Ohta M, Takata A, Ikeda SI	Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study	J Neurol Sci	362	266-271	2016
Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Mise K, Hayami N, Sawa N, Takaichi K, Fujii T, Ohashi K, Yazaki M, Ikeda S, Ubara Y	Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever	Mod Rheumatol	26	610-613	2016
Kobayashi Y, Sekijima Y, Ogawa Y, Kondo Y, Miyazaki D, Ikeda SI	Extremely early onset hereditary ATTR amyloidosis with G47R (p.G67R) mutation	Amyloid	23	205-206	2016
Minamisawa M, Koyama J, Sekijima Y, Ikeda S, Kozuka A, Ebisawa S, Miura T, Motoki H, Okada A, Izawa A, Ikeda U	Comparison of the standard and speckle tracking echocardiographic features of wild-type and mutated transthyretin cardiac amyloidoses	Eur Heart J Cardiovasc Imaging	17	402-410	2016
Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, Koyama J, Yanagisawa S, Ikeda S	Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis	Amyloid	23	58-63	2016
Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, Ezawa N, Yoshinaga T, Yamada M, Yahikozawa H, Watanabe M, Kametani F, Ikeda SI	Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis	Neurology	87	773-781	2016
Tachibana N, Ishii K, Ikeda S	Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds: radiology versus pathology	Intern Med	55	1235-1236	2016

研究成果の刊行に関する一覧

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
Ueno A, Katoh N, Aramaki O, Makuuchi M, Ikeda S	Liver transplantation is a potential treatment option for systemic light chain amyloidosis patients with dominant hepatic involvement: a case report and analytical review of the literature	Intern Med	55	1585-1590	2016
Yoshinaga T, Yazaki M, Sekijima Y, Kametani F, Miyashita K, Hachiya N, Tanaka T, Kokudo N, Higuchi K, Ikeda S	The pathological and biochemical identification of possible seed-lesions of transmitted transthyretin amyloidosis after domino liver transplantation	The Journal of Pathology: Clinical Research	2	72-79	2016
池田修一	抗アミロイド薬の登場によりトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー (ATTR-FAP) の診断と治療は変わるか	神経内科	84	113-117	2016
池田修一	脳アミロイドアンギオパチー関連血管炎	中外医学社	34	578-581	2016
池田修一	老人性全身性アミロイドーシスの臨床像、とくに手根管症候群との関連で-加齢に伴う野生型トランスサイレチン由来のアミロイドーシス	アミロイドーシスの最新情報	258	688-692	2016
池田修一	アミロイドーシスの最新情報	医学のあゆみ	258	599	2016
Yanagiha K, Ishii K, Tamaoka A	Acetylcholinesterase inhibitor treatment alleviated cognitive impairment caused by delayed encephalopathy due to carbon monoxide poisoning: Two case reports and a review of the literature	Medicine (Baltimore)	96(8)	e6125	2017
Terada M, Nakamagoe K, Obara N, Ogawa S, Sakamoto N, Sato T, Nohara S, Chiba S, Tamaoka A	Chronic Graft-versus-host Disease Presenting with Multiple Punctate Intracranial Lesions on Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging	Intern Med	56(3)	363-368	2017
Tanokashira D, Mamada N, Yamamoto F, Taniguchi K, Tamaoka A, Lakshmana MK, Araki W	The neurotoxicity of amyloid β -protein oligomers is reversible in a primary neuron model	Mol Brain	10(1)	4	2017
玉岡 晃	神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS)	Brain Nerve	69(1)	17-23	2017
Masuda T, Ishii K, Seto Y, Hosoya T, Tanaka R,	Long-term accumulation of diphenylarsinic acid in the central	Arch Toxicol			2017

研究成果の刊行に関する一覧

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
Nakayama T, Iwasaki N, Shibata Y, Tamaoka A	nervous system of cynomolgus monkeys	doi:10.1007/s00204-016-1928-z.			
Masuda T, Itoh J, Koide T, Tomidokoro Y, Takei Y, Ishii K, Tamaoka A	Transforming growth factor- β 1 in the cerebrospinal fluid of patients with distinct neurodegenerative diseases	J Neurol Sci.	35	47-49	2017
Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S, Tamaoka A	A case of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations	J Neurol Sci.	368	165-7	2016
Shimizu M, Tozaka N, Ishii A, Mamada N, Terada M, Takuma H, Tamaoka A	Third nerve palsy due to local inflammation associated with vascular compression: A case series	J Neurol Sci.	367	365-7	2016
Mamada N, Nakamagoe K, Shioya A, Furuta J, Sakai N, Ishii A, Tamaoka A	Adult-onset Krabbe disease presenting as acute hemiparesis and progressive demyelination detected by diffusion-weighted imaging	J Neurol Sci.	367	326-8	2016
Tamaoka A	Dyslipidemia and Dementia	Brain Nerve	68(7)	737-42	2016
Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y, Yanagiha K, Hirabayashi T, Ishii A, Okune M, Inoue S, Sekine I, Tamaoka A, Fujimoto M	Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barré syndrome: a case report	Jpn J Clin Oncol.	46(9)	875-8	2016
Shiraiwa N, Hosaka T, Enomoto T, Hoshino S, Tamaoka A, Ohkoshi N	A case of complex partial seizure with reversible MRI abnormalities in the elderly	Rinsho Shinkeigaku	56(7)	472-6	2016
Nakamagoe K, Kadono K, Koganezawa T, Takiguchi M, Terada M, Yamamoto F, Moriyama T, Yanagiha K, Nohara S, Tozaka N, Miyake Z, Aizawa S, Furusho K, Tamaoka A	Vestibular Impairment in Frontotemporal Dementia Syndrome	Dement Geriatr Cogn Dis Extra.	6(2)	194-204	2016
Oikawa T, Nonaka T, Terada M, Tamaoka A, Hisanaga S, Hasegawa M	α -Synuclein fibrils exhibit gain of toxic function, promoting tau aggregation and inhibiting microtubule assembly	J Biol Chem	291(29)	15046-56	2016
三宅善嗣、辻 浩史、藤本泰毅、玉岡 晃	レボドバが著効した開眼困難の69歳女性例	運動障害	26(2)	85-90	2016
Tomono T, Hirai Y, Okada H, Adachi K, Ishii A, Shimada T, Onodera M, Tamaoka A, Okada T	Ultracentrifugation-free chromatography-mediated large-scale purification of recombinant adeno-associated virus serotype 1 (rAAV1)	Mol Ther Methods Clin Dev.	3	1015058	2016
Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Shirakura K, Kochi K, Shimazu R, and The Zonisamide PD	Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease	Neurology and Clinical Neuroscience	4(1)	10-15	2016
Ishii K, Ishii K, Shioya A,	Decreased dopamine transporter	Ann Nucl Med.	30(4)	320-4	2016

研究成果の刊行に関する一覧

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
Nemoto K, Tamaoka A	and receptor ligand binding in Parkinsonism with diabetic uremic syndrome				
玉岡 晃	脂質異常症と認知症	血圧	24(2)	35-39	2017
玉岡 晃	発症前の病態と MCI	Clinical Neuroscience	34(9)	992-994	2016
玉岡 晃	脂質異常症と認知症	Brain and Nerv	68(7)	737-742,	2016
玉岡 晃	見逃し症例から学ぶ神経症状の診極め方	脳神経外科	44(4)	329	2016
玉岡 晃	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) (スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症)	精神科	28(5)	411-414	2016
玉岡 晃	アルツハイマー病の疫学と危険因子	医学のあゆみ	257(5)	444-448	2016
玉岡 晃	見逃し症例から学ぶ 神経症状の“診”極めかた	Brain and Nerve	68(3)	252	2016
玉岡 晃	Alzheimer 病の臨床治験の現状	最新医学	71 (3 月増刊号)	172-178 (550-556)	2016
玉岡 晃	書評:見逃し症例から学ぶ神経症状の診極めかた	医学会新聞	3164	6-7	2016
Harigaya Y, Matsukawa T, Fujita Y, Mizushima K, Ishiura H, Mitsui J, Morishita S, Shoji M, Ikeda Y, and Tsuji S	A novel GBE1 mutation in a Japanese family with adult polyglucosan body disease	Neurol Genet	3(2)	e138	2017
Miki Y, Yoshizawa T, Morohashi S, Seino Y, Kijima H, Shoji M, Mori A, Yamashita C, Hatano T, Hattori N, Wakabayashi K	Neuropathology of PARK14 is identical to idiopathic Parkinson's disease	Mov Disord		Epub ahead of print	2017
Ueno Y, Nagaoka M, Nakamura T, Abe N, Nakata T, Wakasaya Y, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M	Increases in plasma Aβ40 levels and the Aβ40/42 ratio in patients with diabetes mellitus and dementia	Hirosaki Medical J	66	110-119	2016
東海林幹夫	脳アミロイドーシスの画像診断	医学のあゆみ	256(8)	710-716	2016
東海林幹夫、森 啓	常染色体優性遺伝性アルツハイマー病と DIAN 研究	医学のあゆみ	257(5)	437-443	2016
東海林幹夫	MCI とプレクリニカル AD	老年精神医学雑誌	27	616-623	2016
東海林幹夫	遺伝性アルツハイマー病	Clinical Neuroscience	34(9)	975-977	2016
東海林幹夫	Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)	神経治療			in press
瓦林 毅、東海林幹夫	遺伝が関与する認知症 –主な認知症と遺伝子との関連についてレビー小体型認知症	認知症の最新治療			in press

研究成果の刊行に関する一覧

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
若佐谷保仁、東海林幹夫	結核性髄膜炎のトピックス	Mebio	33(3)	24-30	2016
高市憲明	腎アミロイドーシス	腎と透析、増刊 全身疾患に伴う腎疾患	80	346-349	2016
星野純一、乳原善文、高市憲明	透析アミロイドーシス診療ガイドライン	腎と骨代謝	29	253-261	2016
Ueno T, Sumida K, Hoshino J, Suwabe T, Mise K, Hazue R, Hayami N, Hiramatsu R, Kawada M, Imafuku A, Hasegawa E, Sawa N, Takaichi K, Kinowaki K, Ohashi K, Fujii T, Nishida A, Ubara Y	AA-negative and Kappa-positive Amyloidosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis.	Intern Med	55	2491-5	2016
Hoshino J, Kawada M, Imafuku A, Mise K, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Hayami N, Yamanouchi M, Suwabe T, Sawa N, Ubara Y, Takaichi K	A clinical staging score to measure the severity of dialysis-related amyloidosis.	Clin Exp Nephrol		Epub ahead of print	2016
Sato J, Okuda Y, Kuroda T, Yamada T	Detection of AA76, a common form of amyloid A protein, as a way of diagnosing AA amyloidosis..	Ann Clin Lab Sci	46	147-153	2016
Takase H, Tanaka M, Yamamoto A, Watanabe S, Takahashi S, Nadanaka S, Kitagawa H, Yamada T, Mukai T	Structural requirements of glycosaminoglycans for facilitating amyloid fibril formation of human serum amyloid A.	Amyloid	23	67-75	2016
江橋正浩、老沼弘俊、日高裕介、鯉淵晴美、小谷和彦、山田俊幸	キャピラリー電気泳動システムにおける M 蛋白算定法	臨床病理	64	887-890	2016
Naiki H, Okoshi T, Ozawa D, Yamaguchi I, Hasegawa K	Molecular pathogenesis of human amyloidosis: Lessons from β 2-microglobulin-related amyloidosis	Pathol Int	66(4)	193-201	2016
Ozawa D, Nomura R, Mangione PP, Hasegawa K, Okoshi T, Porcari R, Bellotti V, Naiki H	Multifaceted anti-amyloidogenic and pro-amyloidogenic effects of C-reactive protein and serum amyloid P component <i>in vitro</i>	Sci Rep	6	29077	2016
Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M	Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy	Acta Neuropathol	132	313-315	2016
So M, Hata Y, Naiki H, Goto Y	Heparin-induced amyloid fibrillation of β 2-microglobulin explained by solubility and a	Protein Sci			in press

研究成果の刊行に関する一覧

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
	supersaturation-dependent conformational phase diagram				
大越忠和、小澤大作、山口 格、長谷川一浩、内木宏延	アミロイドーシスの発症メカニズムについて	病理と臨床	34(5)	454-459	2016
小澤大作、大越忠和、長谷川一浩、内木宏延	β2-ミクログロブリンアミロイド線維の形成機序	腎と骨代謝	29(3)	199-206	2016
大越忠和、内木宏延	アミロイド線維の形成・沈着と臓器障害の分子機構	医学のあゆみ	258(6)	615-620	2016
大矢昌樹、屋代 充、重松 隆	続発性骨粗鬆症(3)CKD患者における骨病-評価法と骨粗鬆症治療薬	腎と骨代謝	30(2)	137-143	2016
Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y	Significance of the decreased risk of dialysis-related amyloidosis now proven by results from Japanese nationwide surveys in 1998 and 2010	Nephrol Dial Transplant	S31	595-602	2016
Endo S, Amano M, Nishimura N, Ueno N, Ueno S, Yuki H, Fujiwara S, Wada N, Hirata S, Hata H, Mitsuya H, Okuno Y	Immunomodulatory drugs act as inhibitors of DNA methyltransferases and induce PU.1 up-regulation in myeloma cells	Biochem Biophys Res Commun	469	236-242	2016
Fujiwara S, Mochinaga H, Nakata H, Ohshima K, Matsumoto M, Uchiba M, Mikami Y, Hata H, Okuno Y, Mitsuya H, Nosaka K	Successful treatment of TAFRO syndrome, a variant type of multicentric Castleman disease with thrombotic microangiopathy, with anti-IL-6 receptor antibody and steroids	International Journal of Hematology	103	718-723	2013
Ozaki S, Hata H, Abe M, Saitoh T, Hanamura I, Yano H, Sunami K, Kosugi H, Sawamura M, Nakazato T, Masunari T, Mori M, Takagi T, Murakami H, Shimizu K	Reduced frequency treatment with bortezomib plus dexamethasone for elderly patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase 2 study of the Japanese Myeloma Study Group (JMSG-0902)	Ann Hematol	95	921-929	2016
杉本俊哉、田崎雅義、山下太郎、植田光晴、安東由喜雄、大林光念、奥野豊、畑 裕之	ALアミロイドーシスにおける質量分析を用いた沈着ペプチド解析	臨床血液 (in press)			2016
Koike H, Kadoya M, Kaida K, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira JI, Katsuno M, Sobue G	Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin 155 and anti-contactin 1 antibodies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry			in press
Koike H, Nakamura T, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G	Alcoholic myelopathy and nutritional deficiency.	Intern Med	56	105-108	2017
Ohyama K, Koike H, Hashimoto R, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G	Intraepidermal nerve fibre density in POEMS (Crow-Fukase) syndrome and the correlation with sural nerve pathology.	J Neurol Sci	365	207-211	2016

研究成果の刊行に関する一覧

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
Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, Shimizu J, Nagata E, Takizawa S, Chiba A, Yamasaki R, Kira JI, Sobue G, Ikewaki K	IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay.	J Neuroimmunol	301	16-22	2016
Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group	Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Lancet Neurol	15	1129-1137	2016
Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, Araki K, Kato T, Nakamura T, Koike H, Takashima H, Hashiguchi A, Kohno Y, Kurashige T, Kuriyama M, Takiyama Y, Tsuchiya M, Kitagawa N, Kawamoto M, Yoshimura H, Suto Y, Nakayasu H, Uehara N, Sugiyama H, Takahashi M, Kokubun N, Konno T, Katsuno M, Tanaka F, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G	Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease.	Brain	139	3170-3186	2016
Noda T, Iijima M, Noda S, Maeshima S, Nakanishi H, Kimura S, Koike H, Ishigaki S, Iguchi Y, Katsuno M, Sobue G	Gene Expression Profile of Inflammatory Myopathy with Malignancy is Similar to that of Dermatomyositis rather than Polymyositis	Intern Med	55	2571-2580	2016
Masuda M, Senda J, Watanabe H, Epifanio B, Tanaka Y, Imai K, Riku Y, Li Y, Nakamura R, Ito M, Ishigaki S, Atsuta N, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Naganawa S, Sobue G	Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	17	571-579	2016
Nakamura T, Suzuki M, Okada A, Suzuki J, Hasegawa S, Koike H, Hirayama M, Katsuno M, Sobue G	Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease	Mov Disord	31	1417-1421	2016

研究成果の刊行に関する一覧

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
Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kohara N, Hirata K, Nishiyama K, Yabe I, Kaida KI, Suzuki N, Nodera H, Tsuji S, Koike H, Kira JI, Hanaoka H, Kusunoki S, Kuwabara S; JET-GBS Group	A Prospective, Multicenter, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients with Guillain-Barré Syndrome (GBS): Protocol of Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS)	JMIR Res Protoc	5	e210	2016
Yoshida T, Ueki Y, Suzuki T, Kawagashira Y, Koike H, Kusumoto S, Ida S, Oguri T, Omura M, Sobue G, Matsukawa N	Guillain-Barré syndrome after allogeneic bone marrow transplantation: Case report and literature review	eNeurological Sci	4	52-55	2016
Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Inagaki T, Suzuki K, Kondo N, Kawai K, Noda S, Nakanishi H, Banno H, Hirakawa A, Koike H, Halievski K, Jordan CL, Katsuno M, Sobue G	Decreased peak expiratory flow associated with muscle fiber-type switching in spinal and bulbar muscular atrophy	PLoS One	11	e0168846	2016
Noda S, Koike H, Maeshima S, Nakanishi H, Iijima M, Matsuo K, Kimura S, Katsuno M, Sobue G	Transforming growth factor- β signaling is upregulated in sporadic inclusion body myositis	Muscle Nerve			in press
小池春樹	アミロイドニューロパチー	自律神経	53	12-16	2016
小池春樹	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	Modern Physician	36	732-734	2016
小池春樹	末梢神経性運動失調.	神経内科	85	81-86	2016
小池春樹	Non-systemic Vasculitic Neuropathy	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	68	233-241	2016
小池春樹	家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の臨床病理像 高齢発症の孤発家系例を中心に	神経内科	84	118-124	2016
小池春樹、池田昇平、高橋美江、川頭祐一、飯島正博、勝野雅央、祖父江 元	葉酸欠乏性ニューロパチーの臨床と病理	Peripheral Nerve 末梢神経	27	74-80	2016
川頭祐一、池田昇平、高橋美江、飯島正博、小池春樹、勝野雅央、祖父江 元	IgM M タンパク血症を伴うニューロパチー	Peripheral Nerve 末梢神経	27	74-80	2016
Kitazawa F, Kado Y, Ueda K, Kokufu T, Fuchida S, Okano A, Hatsuse M, Murakami S, Nakayama Y,	The interaction between oral melphalan and gastric antisecretory drugs: Impact on clinical efficacy and toxicity	Mol Clin Oncol	4	293-297	2016

研究成果の刊行に関する一覧

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
Takara K, Shimazaki C					
初瀬真弓、淵田真一、岡野 晃、村頭 智、島崎千尋	びまん性骨硬化を示し劇症型に移行した IgH/CCND1 陽性多発性骨髄腫	臨床血液	57	483-487	2016
Watanabe T1, Tobinai K, Matsumoto M, Suzuki K, Sunami K, Ishida T, Ando K, Chou T, Ozaki S, Taniwaki M, Uike N, Shibayama H, Hatake K, Izutsu K, Ishikawa T, Shumiya Y, Kashihara T, Iida S	A phase 1/2 study of carfilzomib in Japanese patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma	Br J Haematol	172	745-756	2016
Suzuki K, Shinagawa A, Uchida T, Taniwaki M, Hirata H, Ishizawa K, Matsue K, Ogawa Y, Shimizu T, Otsuka M, Matsumoto M, Iida S, Terui Y, Matsumura I, Ikeda T, Takezako N, Ogaki Y, Midorikawa S, Houck V, Ervin-Haynes A, Chou T	Lenalidomide and low-dose dexamethasone in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase II study	Cancer Sci	107	653-658	2016
Ichinohe T, Kuroda Y, Okamoto S, Matsue K, Iida S, Sunami K, Komeno T, Suzuki K, Ando K, Taniwaki M, Tobinai K, Chou T, Kaneko H, Iwasaki H, Uemura C, Tamakoshi H, Zaki MH, Doerr T, Hagiwara S	A multicenter phase 2 study of pomalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: the Japanese MM-011 trial	Exp Hematol Oncol	5	11-19	2016
Iida S, Ogiya D, Abe Y, Taniwaki M, Asou H, Maeda K, Uenaka K, Nagaoka S, Ishiki T, Conti I, Tobinai K	Dose-escalation study of tabalumab with bortezomib and dexamethasone in Japanese patients with multiple myeloma	Cancer Sci	107	1281-1289	2016
Iida S, Tobinai K, Taniwaki M, Shumiya Y, Nakamura T, Chou T	Phase I dose escalation study of high dose carfilzomib monotherapy for Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma	Int J Hematol	104	596-604	2016
Iida S, Nagai H, Kinoshita G, Miyoshi M, Robbins M, Pandya D, Bleickardt E, Chou T	Elotuzumab with lenalidomide and dexamethasone for Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: phase 1 study	Int J Hematol	105	326-334	2017
Iida S	Guest Editorial “Progress in Hematology” Mechanisms of action and resistance for multiple myeloma novel drug treatments	Int J Hematol	104	271-272	2016

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
安東由喜雄	アミロイドーシスの分類	安東由喜雄 植田光晴	最新 アミロイドーシスのすべて -診療ガイドライン2017とQ&A	医歯薬出版株式会社	東京	2017	2-8
植田光晴、 山下太郎、 安東由喜雄	アミロイドーシスの診断	安東由喜雄 植田光晴	最新 アミロイドーシスのすべて -診療ガイドライン2017とQ&A	医歯薬出版株式会社	東京	2017	17-23
山下太郎、 植田光晴、 安東由喜雄	遺伝性 ATTR アミロイドーシス/トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー	安東由喜雄 植田光晴	最新 アミロイドーシスのすべて -診療ガイドライン2017とQ&A	医歯薬出版株式会社	東京	2017	32-52
坂井健二、 山田正仁	脳出血の病理と脳アミロイドアンギオパチー	豊田一則、 高橋 淳	脳出血・くも膜下出血診療読本	中外医学社	東京	2016	2-21
濱口 毅、 山田正仁	脳アミロイドアンギオパチーの診断、治療はどのように行いますか？	伊藤義彰	神経内科 Clinical Questions & Pearls 脳血管障害	中外医学社	東京	2016	254-260
鈴木彩子、 池田修一	家族性アミロイドポリニューロパチー	田村 晃、 辻 貞俊、 松谷雅生、 塩川芳昭、 清水輝夫、 成田善孝	EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針	株式会社 メジカ・ユース社	東京	2016	587-588
玉岡 晃	Alzheimer 病 .イヤーノート TOPICS 2017-2018	岡庭 豊、 荒瀬康司、 三角和雄編集	内科・外科疾患 第7版	MEDIC MEDIA	東京	2017	429-433
玉岡 晃	抗てんかん薬、パーキンソン病 / 症候群治療薬、脳循環代謝改善薬、筋弛緩薬、自律神経作用薬、抗めまい薬、片頭痛治療薬、その他の神経系用薬	高久史磨、 矢崎義雄監修、 北原光夫、 上野文昭、 越前宏俊編集	治療薬マニュアル 2017	医学書院	東京	2017	279-428
玉岡 晃	認知症治療薬	福井次矢監修、 小松康宏、 渡邊裕司編集	Pocket Drugs 2017	医学書院	東京	2017	89-90

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
玉岡 晃	パーキンソン病	樋口輝彦、 市川宏伸、 神庭重信、 朝田 隆、 中込和幸編 集	今日の精神 疾患地治療 指針(第2版)	医学書院	東京	2016	418-421
玉岡 晃	認知症	門脇 孝、 小室一成、 宮地良樹監 修	診療ガイド ライン UP-TO-DAT E 2016-2017	メディカル ビュー社	東京	2016	504-512
玉岡 晃	認知症治療薬	福井次夫監 修、 小松康宏、 渡邊裕司、 編集	Pocket Drugs 2016	医学書院	東京	2016	88-89
東海林幹夫	脳アミロイドーシス(2) Alzheimer 病	安東由喜雄、 植田光晴	最新アミロ イドーシス のすべて - 診療ガイド ライン 2017 と Q&A	医歯薬出版 株式会社	東京	2017	220-225
東海林幹夫	生化学的検査	平山恵造	臨床神経内 科学改訂6版	南山堂	東京	2016	846-859
東海林幹夫	認知症疾患	江藤文夫、 飯島 節	神経内科学 テキスト	南山堂	東京	2017	320-340
東海林幹夫	アルツハイマー型認知 症		JMEDJ 治療 法便覧 2016 ～私の治療 ～	日本医事新 報社	東京		in press
東海林幹夫	最新精神・神経遺伝医 学研究と遺伝カウンセ リング		遺伝子医学 Mook	株式会社メ ディカル ドウ	大阪		in press
瓦林毅、 東海林幹夫	前頭側頭型認知症の診 断と治療	荒木信夫、 丸木雄一	経内科外来 シリーズ/ もの忘れ外 来	メジカルビ ュー社	東京	2016	192-204
若佐谷保 仁、東海林 幹夫	好気性運動負荷試験と 阻血下前腕運動負荷試 験	阿部康二	ポケット版 神経内科検 査点・処置マ ニュアル	新興医学出 版社	東京	2016	127-130

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
重松隆	透析アミロイドーシスの発症予防に HDF は推奨されるか	安東由喜雄、 植田光晴	最新 アミロイドーシスのすべて-診療ガイドライン 2017 と Q&A	医歯薬出版株式会社	東京	2016	199-200
奥田恭章	アミロイドーシスの治療 慢性炎症性疾患と反応性 AA アミロイドーシス - 基礎疾患と治療法	池田修一	医学の歩み	医歯薬出版株式会社	東京	2016	653-659
的場謙一郎、奥田恭章	膠原病と腎障害 [各論] 関節リウマチ.	山田 明	腎と透析	東京医学社	東京	2016	348-352
奥田恭章	アミロイドーシス最新診療ガイドラインと Q&A AA アミロイドーシス	植田光晴	最新 アミロイドーシスのすべて-診療ガイドライン 2017 と Q&A	医歯薬出版株式会社	東京	2017	167-173
西 慎一	透析アミロイドーシス	安東由喜雄	アミロイドーシス診療のすべて 診療ガイドライン 2017 と Q&A	医歯薬出版株式会社	東京	2017	186-195
河野 和、 畑 裕之	骨髄腫細胞表面抗原の臨床学的意義	谷脇雅史	多発性骨髄腫学	日本臨床社	東京	2016	288-291
畑 裕之	効果判定と微小残存病変	谷脇雅史	多発性骨髄腫学	日本臨床社	東京	2016	553-556
Kawagashira Y, Koike H, Sobue G	Pathological abnormalities in anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy.	Vallat JM, Weis J	Pathology and Genetics of Peripheral Nerve Disorders	Wiley-Blackwell	NJ, USA	in press	
小池春樹	アミロイドニューロパチー	福井次矢、 高木 誠、 小室一成	今日の治療指針 2016	医学書院	東京	2016	983-984
小池春樹	血管炎性ニューロパチー	福井次矢、 高木誠、 小室一成	今日の治療指針 2017	医学書院	東京	2016	942-943

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
島崎千尋	AL アミロイドーシス	清水一之、 安倍正博、 島崎千尋、 鈴木憲史、 張 高明	多発性骨髄 腫 Updating 8 症候性骨髄 腫の新・診断 基準	医薬ジャー ナル社	大阪	2016	127-133
島崎千尋	初期治療	日本骨髄腫 学会	多発性骨髄 腫の診療指 針	文光堂	東京	2016	49-54
島崎千尋	プロテアソーム阻害 薬：カルフィルゾミブ 副作用とその対策	赤司浩一	多発性骨髄 腫治療の最 新動向 多 発性骨髄腫 診療 PROGRESS	メディカル レビュー社	大阪	2016	73-79
初瀬真弓、 島崎千尋	多発性骨髄腫およびア ミロイドーシスに対す る移植	神田善伸	みんなに役 立つ造血幹 細胞移植の 基礎と臨床	医薬ジャー ナル社	大阪	2016	652-663
淵田真一、 島崎千尋	見逃されている疾患： AH アミロイドーシス	池田修一	アミロイド ーシスの最 新情報	医歯薬出版	東京	2016	667-670
淵田真一、 島崎千尋	原発性アミロイドーシ ス(AL アミロイドーシ ス)	谷脇雅史	多発性骨髄 腫学 - 最新 の診療と基 礎研究 - .	日本臨牀	東京	2016	540-545
飯田真介	多発性骨髄腫/形質細 胞白血病	谷脇雅史 横田昇平 黒田純也	造血器腫瘍 アトラス 改訂第5版	日本医事新 報社	東京	2016	551-559
飯田真介	多発性骨髄腫患者に対 する治療アルゴリズム	日本骨髄腫 学会	多発性骨髄 腫の診療指 針	文光堂	東京	2016	41-45
飯田真介	多発性骨髄腫関連ガイ ドライン	赤司浩一	多発性骨髄 腫診療 PROGRESS	メディカル レビュー社	東京/ 大阪	2016	49-53

最新

アミロイドーシスのすべて

—診療ガイドライン2017とQ&A

安東 由喜雄 監修 植田 光晴 編集

医歯薬出版株式会社

This book is originally published in Japanese
under the title of :

SAISHIN AMIROIDOSHISU-NO SUBETE
(Amyloidosis—state of the art 2017)

Supervising Editor :

ANDO, Yukio
Chairman & Professor
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences,
Kumamoto University

Editor :

UEDA, Mitsuharu
Associate Professor
Department of Neurology, Amyloidosis Center,
Kumamoto University Hospital

© 2017 1 st ed.

ISHIYAKU PUBLISHERS, INC.
7-10, Honkomagome 1 chome, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8612, Japan

アミロイドロジストの「道しるべ」として

2016年7月、スウェーデン、ウプサラにおいて世界アミロイドーシス学会が開催されたが、前回2014年、インディアナポリスで行われた同学会の2倍の演題が集まった。私が初めて世界アミロイドーシス学会に参加した1987年の箱根の学会では、参加者はわずか200人弱であったと記憶しているが、今回の学会ではその3倍の600人を超える研究者、臨床医が世界から集まっている。かつては3~4年に一度開かれていたこの学会が、今は2年に一回になり、2019年からは試みに毎年開いてみようということになった。それだけこの分野の研究の進歩はすさまじく、かつて対症療法以外なかった本疾患にいくつもの根治療法を見据えた治療法が提示される時代になってきた。

一方でアミロイドーシスは、その発症、進展に老化との関連が明らかになっているが、超高齢化社会の到来とともに患者数は多くのタイプのアミロイドーシスで増えており、そうした面からも一段と関心の高い疾患になってきている。ひと昔前は「疑わなければ診断がつかない病氣」として位置づけられていたこの病氣も、次第に鑑別疾患の一つにリストアップされるようになってきている。

このたび、アミロイドーシス診療ガイドラインの解説書として、診断基準の改定と、Q & Aをまとめた書籍を出版することになった。前述のごとく本症の診断法・病態解析・治療研究の進歩は目覚ましく、少なくとも数年に一度最新版を出さなければ、アミロイドーシス患者を適切な診断・治療に導くことができない状況になってきた。

アミロイドーシスの診療に関するガイドライン解説書は、同じく医歯薬出版から2011年に出版（山田正仁編）されているが、本書では実際に診療・研究にあたるわが国の一線のアミロイドロジストが実臨床の現場で必要と思われる知識、最新の知見について、Q & Aの形でわかりやすく解説している。

本書を、アミロイドーシス診断・治療の「道しるべ」として活用していただけることを切に願っている。

2017年3月

熊本大学大学院生命科学研究部
神経内科学分野教授

安東由喜雄

監 修

安東由喜雄 ● 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

編 集

植田光晴 ● 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

執筆者一覧 (五十音順)

麻奥英毅 ● 広島赤十字・原爆病院

安倍正博 ● 徳島大学大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野

安東由喜雄 ● 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

飯田真介 ● 名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

池田修一 ● 信州大学医学部附属病院 難病診療センター

石田禎夫 ● 日本赤十字社医療センター血液内科

泉家康宏 ● 熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学

今井裕一 ● 愛知医科大学腎臓・リウマチ膠原病内科

植田光晴 ● 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

江澤直樹 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

大越忠和 ● 福井大学医学部医学科病因病態医学講座 分子病理学領域

奥田恭章 ● 道後温泉病院リウマチセンター

加藤修明 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

喜多島 出 ● 虎の門病院分院整形外科

黒田 毅 ● 新潟大学保健管理センター

小山 潤 ● 信州大学医学部循環器内科

坂井健二 ● 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学 (神経内科学)

佐藤充人 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

重松 隆 ● 和歌山県立医科大学腎臓内科学

島崎千尋 ● JCHO 京都鞍馬口医療センター血液内科

東海林幹夫 ● 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

鈴木彩子 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

鈴木憲史 ● 日本赤十字社医療センター血液内科

関島良樹 ● 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

田崎雅義 ● 熊本大学大学院生命科学研究部

玉岡 晃 ● 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

寺井千尋 ● 自治医科大学附属さいたま医療センター リウマチ膠原病科

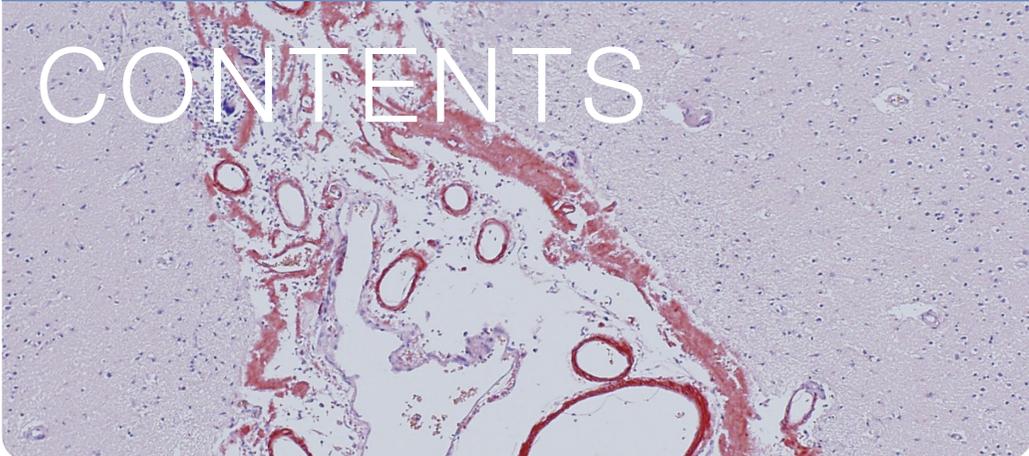
照屋健太 ● 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野

堂浦克美 ● 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野

戸谷治仁 ● 名古屋市立大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

内木宏延●福井大学医学部医学科病因病態医学講座 分子病理学領域
中村 正●桜十字病院（熊本）リウマチ膠原病内科
西 慎一●神戸大学大学院医学研究科腎臓内科，腎・血液浄化センター
畑 裕之●熊本大学大学院生命科学研究部先端生命医療科学部門 生体情報解析学分野
樋口京一●信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系加齢生物学
星野純一●虎の門病院腎センター
右田清志●福島県立医科大学リウマチ膠原病内科学
三隅洋平●熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学
宮原照良●信州大学医学部眼科
森田弘之●森田シャントアミロイド治療クリニック
矢崎正英●信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門
柳澤哲大●人吉医療センター整形外科
山下太郎●熊本大学医学部附属病院神経内科 神経難病診療体制構築事業
山田俊幸●自治医科大学臨床検査医学
山田正仁●金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）
山室 恵●鹿児島徳洲会病院循環器内科
山本 卓●新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部
吉長恒明●信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

CONTENTS



第 I 章 アミロイドーシス診療の基礎知識

- 1 アミロイドーシスの分類**…………… 安東由喜雄 ● 2
 - ・全身性アミロイドーシス / 2
 - ・限局性アミロイドーシス / 5
 - ・動物におけるアミロイドーシス / 7
 - ・アミロイド類似の構造を示す細胞内封入体 / 7
- 2 アミロイドーシスの発症機構と病理**…………… 大越忠和 内木宏延 ● 9
 - ・アミロイド線維の構造 / 9
 - ・重合核依存性重合モデルによるアミロイド線維形成機構 / 10
 - ・アミロイド線維形成・沈着の分子機構 / 11
 - ・アミロイド線維沈着による臓器障害機序 / 14
- 3 アミロイドーシスの診断**…………… 植田光晴 山下太郎 安東由喜雄 ● 17
 - ・アミロイドーシスを疑う / 17
 - ・アミロイドーシスを示唆する検査所見をチェックする / 18
 - ・生検でアミロイド沈着を確認する / 20
 - ・アミロイド前駆蛋白質およびアミロイドーシス病型を同定する / 20
- 4 アミロイドーシスの最新治療**…………… 関島良樹 ● 24
 - ・ATTR アミロイドーシス / 25
 - ・AL アミロドーシス / 26
 - ・AA アミロイドーシス / 27

1 遺伝性 ATTR アミロイドーシス／トランスサイレチン型家族性 アミロイドポリニューロパチー…………… 山下太郎 植田光晴 安東由喜雄 ● 32

CQ 1

【病態・診断関連】

- CQ 1-1 どのような症例で遺伝性 ATTR アミロイドーシスを疑うべきか？／ 53
- CQ 1-2 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの診断に有用な検査は何か？／ 55
- CQ 1-3 生検部位はどこがよいか？／ 57
- CQ 1-4 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの発症年齢は出身地により異なるか？／ 58
- CQ 1-5 TTR 変異型と FAP の症候に関連はあるか？／ 59
- CQ 1-6 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの臓器障害を評価するために必要な検査法は何か？／ 62
- CQ 1-7 at risk の患者家族に対する遺伝子検査はどのように行われるべきか？／ 64
- CQ 1-8 TTR 遺伝子変異を有する未発症者に対する診療やケアはどのようにするべきか？／ 66

【治療関連】

- CQ 1-9 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの治療に肝移植は推奨されるか？／ 67
 - ① V30M (p.V50M) 型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されるか？
 - ② 非 V30M (p.V50M) 型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されるか？
 - ③ 心臓型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されるか？
 - ④ 眼髄膜型遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対して肝移植は推奨されるか？
- CQ 1-10 肝移植後の遺伝性 ATTR アミロイドーシスに対する診療はどのようにするべきか？／ 71
- CQ 1-11 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの治療に TTR 四量体安定化剤
(タファミジス, ジフルニサル) は推奨されるか？／ 73
- CQ 1-12 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの心症候に対するペースメーカー植え込み術は
どのタイミングで行うべきか？／ 75
- CQ 1-13 遺伝性 ATTR アミロイドーシスによる心不全に対してどのような治療が推奨されるか？／ 76
- CQ 1-14 遺伝性 ATTR アミロイドーシスの眼症候に対する手術療法は推奨されるか？／ 77

2 老人性全身性アミロイドーシス…………… 池田修一 ● 80

CQ 2

【病態・診断関連】

- CQ 2-1 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの病名表記はどのようにすべきか？／ 87
- CQ 2-2 どのような症例で野生型トランスサイレチンアミロイドーシスを疑うべきか？／ 88
- CQ 2-3 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの発症に年齢は関連があるか？／ 89
- CQ 2-4 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの診断に有用な検査は何か？／ 90
- CQ 2-5 心臓生検は推奨されるか(代替の生検部位は)？／ 91
- CQ 2-6 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの診断にトランスサイレチン遺伝子検査は必要か？／ 93
- CQ 2-7 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの発症に性差はあるか？／ 94
- CQ 2-8 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの病態に重要な臓器障害は何か？／ 95

- CQ 2-9** 心臓と手根管症候群以外に注意すべき症候はあるか？／ 96
- CQ 2-10** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの臓器障害を評価するために必要な検査法は何か？／ 97
- 【治療関連】**
- CQ 2-11** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療に利尿薬投与は推奨されるか？／ 98
- CQ 2-12** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にβブロッカー投与は推奨されるか？／ 100
- CQ 2-13** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にCa拮抗薬投与は推奨されるか？／ 102
- CQ 2-14** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にRA系阻害薬投与は推奨されるか？／ 104
- CQ 2-15** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの治療にTTR四量体安定化剤（タファミジス，ジフルニサル）は推奨されるか？／ 106
- CQ 2-16** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの心症候に対するペースメーカー植え込み術はどのタイミングで行うべきか？／ 107
- CQ 2-17** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの心症候に対する植え込み型徐細動器はどのタイミングで行うべきか？／ 108
- CQ 2-18** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの手根管症候群に対して、どのような治療法が推奨されるか？／ 109
- CQ 2-19** 野生型トランスサイレチンアミロイドーシスの神経症候に対して、どのような治療法が推奨されるか？／ 110
- CQ 2-20** 新たな治療法の開発はあるのか？／ 111
- CQ 2-21** 患者・家族をサポートする制度・団体にはどのようなものがあるか？／ 112

3 ALアミロイドーシス島崎千尋 ● 113

CQ 3

【診断関連】

- CQ 3-1** AHアミロイドーシスとはどのような病気か？／ 133
- CQ 3-2** 限局性ALアミロイドーシスと全身性ALアミロイドーシスはどう異なるか？／ 134
- CQ 3-3** 心・肝・腎などの主要臓器のアミロイドーシス診断にはどのような検査が有効か？／ 135
- CQ 3-4** 浸潤臓器以外で組織診断を行うにはどの部位がよいか？／ 137
- CQ 3-5** 免疫組織学的診断はどのように行うか？／ 138
- CQ 3-6** 質量分析（LC-MS/MS）とはどのような方法か？／ 139
- CQ 3-7** M蛋白の検出には血清遊離軽鎖の測定のみで十分か？／ 140

【予後因子関連】

- CQ 3-8** 予後因子にはどのようなものがあるか？／ 142
- CQ 3-9** どのような病期分類があるか？／ 143
- CQ 3-10** 腎アミロイドーシスの病期分類はあるか？／ 144

【治療関連】

- CQ 3-11** 血液学的効果はどのように判定するか？／ 145
- CQ 3-12** 臨床（臓器）効果はどのように判定するか？／ 146
- CQ 3-13** ALアミロイドーシスの治療目標はどこにあるか？／ 147
- CQ 3-14** 自家造血幹細胞移植は標準治療か？／ 148
- CQ 3-15** 自家造血幹細胞移植はどのような患者が適応になるか？／ 150

CQ 3-16 移植非適応患者ではどのような治療が推奨されるか？ / 151

CQ 3-17 AL アミロイドーシスにおいて新規薬剤は有効か？ / 152

CQ 3-18 Immunotherapy とはどのような治療法か？ / 154

CQ 3-19 AL アミロイドーシスにおいて臓器移植は有効か？ / 156

【その他】

CQ 3-20 AL アミロイドーシスの早期発見はどのようにすればよいか？ / 157

CQ 3-21 AL アミロイドーシスの治療においてどのような点に注意すべきか？ / 159

【病理】

CQ 3-22 コンゴレッド染色液の作り置きは可能か？ / 161

CQ 3-23 過マンガン酸カリウム法はアミロイドーシスの病型診断に有効か？ / 162

CQ 3-24 市販の抗体はアミロイドーシス (AL, AA, ATTR, A β 2M など) の免疫組織化学的病型診断に有効か？ / 163

CQ 3-25 病型診断のコンサルテーションはどの施設に依頼すればよいか？ / 164

CQ 3-26 質量分析(LC-MS/MS)を用いた最新の解析法はアミロイドーシスの病型診断に有効か？ / 165

4 AA アミロイドーシス……………奥田恭章 ● 167

CQ 4

【診断関連】

CQ 4-1 AA アミロイドーシスの診断に消化管粘膜生検は推奨されるか？ / 175

CQ 4-2 AA アミロイドーシスの病理診断にコンゴレッド染色、抗 AA 抗体染色は推奨されるか？ / 176

【予防関連】

CQ 4-3 AA アミロイドーシスの新規発症は減少しているのか？ / 177

CQ 4-4 慢性炎症性疾患の経過中、AA アミロイドーシスの発症予防のために定期的な血中 SAA, CRP 濃度測定は推奨されるか？ / 178

CQ 4-5 慢性炎症性疾患の治療中において AA アミロイドーシス発症リスクを評価するために、SAA1 遺伝子多型の解析は推奨されるか？ / 179

【治療関連】

CQ 4-6 AA アミロイドーシス合併関節リウマチ患者の治療に副腎皮質ステロイド剤は推奨されるか？ / 180

CQ 4-7 AA アミロイドーシス合併リウマチ性疾患の患者において生物学的製剤の治療は推奨できるか？ / 182

CQ 4-8 AA アミロイドーシスによる高度腎機能障害を有するリウマチ性疾患患者および透析導入患者において、治療目的で生物学的製剤の導入は推奨されるか？ / 183

CQ 4-9 AA アミロイドーシス合併関節リウマチ患者では血液透析と腹膜透析のどちらを選択すべきか？ / 184

CQ 4-10 AA アミロイドーシスの腎移植は推奨されるか？ / 185

5 透析アミロイドーシス……………西 慎一 ● 186

CQ 5

【診断関連】

CQ 5-1 透析アミロイドーシスの診断に血中 β 2 ミクログロブリン (β 2MG) 測定は推奨されるか？ / 197

CQ 5-2 透析アミロイドーシスのスクリーニングに骨関節 X 線撮影は推奨されるか？ / 198

【予防関連】

- CQ 5-3** 透析アミロイドーシスの発症予防に HDF は推奨されるか？／ 199
CQ 5-4 透析アミロイドーシスの発症に血中 β 2MG クリアランスは関与するのか？／ 201
CQ 5-5 透析アミロイドーシスの発症に慢性炎症は関与するのか？／ 202

【治療関連】

- CQ 5-6** 透析アミロイドーシスの治療に β 2MG 吸着カラムは推奨されるか？／ 203
CQ 5-7 透析アミロイドーシス手根管症候群の治療に内視鏡的手根管開放術は推奨されるか？／ 204
CQ 5-8 破壊性脊椎関節症の手術適応はどのように決定するのか？／ 205

6

脳アミロイドーシス (1)

脳アミロイドアンギオパチー …………… 坂井健二 山田正仁 玉岡 晃 ● 206

CQ 6

- CQ 6-1** 脳アミロイドアンギオパチーの診断に MRI は推奨されるか？／ 215
CQ 6-2 脳アミロイドアンギオパチーの診断に PET は推奨されるか？／ 216
CQ 6-3 脳アミロイドアンギオパチーの診断に脳脊髄液バイオマーカーの測定は推奨されるか？／ 217
CQ 6-4 脳アミロイドアンギオパチーに関連する脳出血では外科的治療が推奨されるか？／ 218
CQ 6-5 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症・血管炎ではどのような治療が推奨されるか？／ 219

7

脳アミロイドーシス (2)

Alzheimer 病 …………… 東海林幹夫 ● 220

- ・疾患概念／ 220
- ・疫学／ 220
- ・臨床症候の特徴／ 220
- ・診断／ 221
- ・治療／ 223

8

プリオン病のアミロイドーシス …………… 照屋健太 堂浦克美 ● 226

- ・プリオン病の定義と分類／ 226
- ・プリオン病の一般的臨床経過／ 228
- ・プリオン蛋白質の化学的特徴／ 230
- ・異常型プリオン蛋白質の試験管内増幅反応／ 231
- ・プリオン病におけるアミロイドーシス／ 232
- ・プリオン病治療の現状と国際的なネットワーク／ 232
- ・新たなプリオン病と二次感染の懸念／ 233

9

動物のアミロイドーシス …………… 樋口京一 ● 237

- ・反応性 (AA) アミロイドーシス／ 237
- ・マウス老化 (AApoAII) アミロイドーシス／ 240
- ・TTR その他のアミロイドーシス／ 241

本書に使用するエビデンスレベル，推奨グレード

本書では，Minds より示された『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』¹によるエビデンスレベル，推奨グレードを使用する。

■ エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー/RCT のメタアナリシス
- II 1 つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IVa 分析疫学的研究（コホート研究）
- IVb 分析疫学的研究（症例対照研究，横断研究）
- V 記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
- VI 患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

■ 推奨グレード

- A 強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり，行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが，行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく，行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる

文献

1. 福井次矢，吉田雅博，山口直人（編）．Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007．医学書院；2007．

平成 28 年度アミロイドーシスに関する調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	安東由喜雄	熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野	教 授
研究分担者	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）	教 授
	池田 修一	信州大学医学部附属病院難病診療センター	特 任 教 授
	玉岡 晃	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	教 授
	東海林幹夫	弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学	教 授
	高市 憲明	虎の門病院 腎センター	副 院 長
	山田 俊幸	自治医科大学 臨床検査医学	教 授
	内木 宏延	福井大学医学部医学科病因病態医学講座 分子病理学領域	教 授
	重松 隆	公立大学法人 和歌山県立医科大学 腎臓内科学講座	教 授
	奥田 恭章	道後温泉病院 リウマチセンター・内科	院 長
	西 慎一	神戸大学大学院医学研究科腎臓内科・免疫内科分野 腎臓内科部門	教 授
	畑 裕之	熊本大学大学院生命科学研究部生体情報解析学	教 授
	小池 春樹	名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科	准 教 授
	島崎 千尋	独立行政法人地域医療機能推進機構 京都鞍馬口医療センター 血液内科	副 院 長
	飯田 真介	名古屋市立大学大学院医学研究科 生体総合医療学講座・腫瘍・免疫 内科学分野	教 授
	植田 光晴	熊本大学医学部附属病院神経内科	講 師
研究協力者	石田 禎夫	日本赤十字社医療センター 血液内科	部 長
	瓦林 毅	弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学	准 教 授
	中村 琢洋	弘前大学医学部附属病院 神経内科	助 手
	山縣 邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学	教 授
	針谷 康夫	前橋赤十字病院 神経内科	部 長
	池田 将樹	群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学	准 教 授

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	寺井 千尋	自治医科大学附属さいたま医療センター リウマチ膠原病科	教 授
	鈴木 憲史	日本赤十字社医療センター 血液内科	骨髄腫アミロ イドーシスセ ンター長
	乳原 善文	虎の門病院腎センター リウマチ膠原病科	部 長
	黒田 毅	新潟大学 保健管理センター	准 教 授
	山本 卓	新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科	助 教
	小野賢二郎	昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門	教 授
	濱口 毅	金沢大学附属病院 神経内科	講 師
	坂井 健二	金沢大学附属病院 神経内科	助 教
	樋口 京一	信州大学大学院医学系研究科加齢生物学教室	教 授
	関島 良樹	信州大学医学部内科学 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科	准 教 授
	矢崎 正英	信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門	准 教 授
	祖父江 元	名古屋大学大学院医学系研究科 神経変性・認知症研究部	特 任 教 授
	川頭 祐一	名古屋大学医学部附属病院 神経内科	助 教
	森田 弘之	森田シャントアミロイド治療クリニック	院 長
	今井 裕一	愛知医科大学 腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室	教 授
	本宮 善恢	医療法人翠悠会(社団)	理 事 長
	麻奥 英毅	広島赤十字・原爆病院 血液内科	部 長
	星井 嘉信	山口大学医学部附属病院病理診断科	病 理 診 断 科 長・診療教授 (准教授)
	坂下 直実	徳島大学大学院医歯薬学研究部 病態病理学分野	教 授
	安倍 正博	徳島大学大学院医歯薬学研究部 血液・内分泌代謝内科学分野	教 授
	右田 清志	独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター	病 因 解 析 研 究 部 長
	中村 正	くまもと森都総合病院	診 療 部 長

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	星野 純一	虎の門病院分院腎センター	医 長
	河村 俊治	東京女子医科大学東医療センター・病理診断科	講 師
	佐野 元昭	慶應義塾大学医学部循環器内科	准 教 授
	山下 太郎	熊本大学医学部附属病院神経内科 神経難病診療体制構築事業	特 任 教 授
	三隅 洋平	熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野	診 療 講 師