厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（総括）研究報告書

脳アミロイド血管症発症とヒト乾燥硬膜移植との因果関係の調査手法の確立のための研究

研究代表者：齊藤　延人（国立大学法人東京大学・医学部附属病院・教授）

研究要旨
ヒト乾燥硬膜移植と医原性脳アミロイド血管症（iatrogenic Cerebral Amyloid Angiopathy：iCAA）発症との因果関係を評価するための調査手法の確立を目的として実施した。近年、幼少期の脳神経外科手術時にヒト乾燥硬膜移植を受けた患者において、数十年後に iCAA を発症する症例が報告されているが、その発症頻度やリスクは不明である。本研究では、国内外の文献調査を行うとともに、Japan Neurosurgical Database（JND）を用いた症例対照研究の可能性について検討した。その結果、iCAA は稀な病態であり、大規模症例集積が必要である一方、乾燥硬膜移植歴を正確に把握することが困難であるなど、疫学的調査上の課題が明らかとなった。現時点では直ちに全国規模調査を行うには情報が不足しているため、少数施設を対象とした予備調査の必要性が示された。

A. 研究目的

研究の目的：ヒト乾燥硬膜は、主として脳神経外科手術の際に切開・切除した硬膜を形成するために使用されていた医療材料であり、日本では 1973 年に承認され、1983 年から 1997 年までの間に 20 万人以上が移植を受けたと推定されている 1)。1997 年 3 月、ヒト乾燥硬膜移植患者において、伝達性海綿状脳症であるクロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease：CJD）の発症がみられた症例が世界的に 50 例以上報告されたことから、世界保健機関（WHO）の伝達性海綿状脳症専門家会合において、ヒト乾燥硬膜を使用停止の勧告がなされ、日本においても使用停止及び回収を命じる緊急命令が発出された。

脳アミロイド血管症（Cerebral Amyloid Angiopathy：CAA）は、通常、高齢者やアルツハイマー病の患者においてみられる脳血管へのアミロイド沈着症であるが、近年、幼少期における脳神経外科手術、ヒト乾燥硬膜移植後、30～40 年の潜伏期間を経て医原性脳アミロイド血管症（iatrogenic Cerebral Amyloid Angiopathy：iCAA）が発症するとの報告がなされており 2)、CJD のプリオンと同様アミロイド β タンパクが伝播することによる疾病であることが判明しつつある。

2025 年 3 月、医療機関より医薬品医療機器総合機構（PMDA）に対し、幼少期のヒト乾燥硬膜移植が原因と思われる CAA による脳出血例を経験した旨の報告があり、PMDA では、ヒト乾燥硬膜移植と CAA の発症に関連した文献調査等を行うとともに、同年 5 月に専門協議を開催し因果関係等について議論し、現時点で確認できるエビデンスからは因果関係は判断できないと結論付けた 3)。また、本結論は同年 7 月に開催された薬事審議会医療機器・再生医療等製品安全対策部会に報告されている 4)。

上述したヒト乾燥硬膜移植患者における CJD の発症について、国は損害賠償請求訴訟に 2002 年 3 月に和解しており、今般のヒト乾燥硬膜移植患者と CAA の発症の因果関係があれば、CJD と同様の問題になる可能性がある。また、ヒト乾燥硬膜を移植した患者や医療機関等に対して早急に注意喚起等が必要である。このため、これらの因果関係について速やかに調査し、必要に応じて行政的措置を講ずる必要があると考える。

しかし、ヒト乾燥硬膜移植者の追跡は実施されておらず、同集団における CAA の発症率を調査することは不可能である。適切な母集団の中で、CAA を発症した症例からヒト乾燥硬膜の移植歴を有する者と適切な対照の者における発症率を調査する場合、適切な対照群の設定等、因果関係の評価にあたり科学的に妥当な調査方法を慎重に検討する必要がある。このため、本研究では、行政的措置を講ずることが可能な程度のヒト乾燥硬膜移植と CAA の発症の因果関係を調査できる調査方法を確立することを目的とする。

1) Nakamura Y, et al. Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan. Neurology 53 218-220, 1999
2) 古塚 建伍 ほか：硬膜移植が発症に関連したと考えられた若年性脳アミロイドアンギオパチーの 1 例. 臨床神経 64: 736-741, 2024
3) https://www.pmda.go.jp/files/000276324.pdf
4) 令和 7 年度第 1 回薬事審議会医療機器・再生医療等製品安全対策部会　議事次第｜厚生労働省

B. 研究方法

①疫学的調査手法の課題整理、②iCAA 関連文献の調査、③調査計画書骨子の作成、の 3 項目について検討を行った。

まず、CAA 関連脳内出血（CAA-ICH）と非 CAA 脳内出血（non-CAA-ICH）を比較する症例対照研究を基本設計として検討した。症例収集には、脳神経外科症例を大規模に登録している Japan Neurosurgical Database（JND）の利用可能性を評価した。また、乾燥硬膜移植歴がデータベースに登録されていないため、1983～1997 年の脳神経外科手術歴を代替指標とする方法や、患者・家族への聞き取り調査の可能性について検討した。さらに、iCAA の診断基準や病態に関する国内外文献を調査し、調査参加施設向け説明資料の作成方針を整理した。加えて、本格調査前に少数施設で予備調査を実施する案についても検討した。

C. 研究結果・D. 考察

項目１：疫学的調査手法の課題の整理・検討

（担当者：研究代表者　齊藤 延人、研究分担者　康永 秀生（統計担当）、研究分担者　庄野 直之）

先行研究から、以下の 2 点が示唆される。

①　脳内出血（intracerebral hemorrhage: ICH）のうち約 10%が CAA に関連する。(Yakushiji, Y., Tanaka, J., Wilson, D., Charidimou, A., Noguchi, T., Kawashima, M., ... & Werring, D. J. (2020). Proportion of intracerebral haemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy in the East and West: comparison between single hospital centres in Japan and the United Kingdom. Journal of the neurological sciences, 416, 117037.)

②　ICH のうち約 0.1%が医原性 CAA（idiopathic CAA : iCAA）（すなわち、CAA かつヒト乾燥硬膜移植歴あり）に関連する。(非公開のデータより)

②に示されるように、ICH に占める iCAA 関連の割合は極めて小さい。そのため、本研究では多数の ICH 症例の収集が必要となり、データソースとして脳神経外科手術症例を中心としたデータベースである Japan Neurosurgical Database（以下、JND）を用いることが妥当と判断した。

調査設計としては、JND から CAA-ICH 症例と non-CAA-ICH 症例を抽出し（年齢、性別、施設でマッチング）、「ヒト乾燥硬膜移植歴あり」の割合を比較することが望ましいと考えられた。なお、本来は CAA-ICH の対照群として一般集団を用いることが理想的であるが、JND には一般集団のデータが含まれないため、non-CAA-ICH を対照群とすることは現実的な代替案と考えられた。

本調査を実施するにあたり重要な課題として、「ヒト乾燥硬膜移植歴あり」に関する情報が JND には直接的には収載されていない点が挙げられる。このため、患者本人や家族へのアンケート調査等により当該情報を収集する必要があるが、ヒト乾燥硬膜移植は約 30～40 年前に行われていた医療行為であり、正確な情報の把握は困難である。したがって、実施可能性および科学的妥当性を踏まえ、「ヒト乾燥硬膜移植歴あり」を示唆する近似的定義を複数設定し検討する必要がある（例：1983～1997 年に脳外科手術歴あり）。

また、サンプルサイズ設計については以下の理由から困難である。

・本調査における「ヒト乾燥硬膜移植歴あり」の定義が確立しておらず、①および②からは CAA に占める割合は約 1%と推定されるものの、定義によりその値は変動しうる。

・non-CAA-ICH におけるヒト乾燥硬膜移植歴を有する症例の割合に関する基礎データが存在せず、比較の前提条件が不明である。

以上のように科学的に適切な評価が得られるよう調査を実施する上での課題を整理し、その対応を検討した。

課題の整理及び検討は、対面（又はオンライン）による会合を開催し、議論した。

項目２：脳アミロイド血管症等の文献調査及び調査参加医療機関への説明資料の作成

（担当者：研究代表者　齊藤 延人、研究分担者　庄野 直之）

iCAA に関する論文、特にその発症原因に関する文献を網羅的に調査した。iCAA に関する論文が増加する一方、iCAA の診断基準案は関係学会においてコンセンサスを得ておらず、学会ガイドラインに掲載されるなど確立した診断基準にはなっていないため、文献調査において収集した最新の知見や iCAA の説明を含めた脳アミロイド血管症に関する資料を、令和８年度以降に予定している調査に参加する医療機関向けに作成する。また、項目１の検討に資する疫学的調査手法に関する文献についても調査し、項目１の担当と連携した。

説明資料の作成は、対面（又はオンライン）による会合を開催し、議論した。

項目３：調査計画書骨子のとりまとめ

（担当者：研究代表者　齊藤 延人、研究分担者　康永 秀生（統計担当）、研究分担者　庄野 直之）

項目１や項目２で検討したように、現時点では調査を適切に実行にあたって不可欠な情報が不足している。

現時点では、non-CAA-ICH におけるヒト乾燥硬膜移植歴を有する症例の頻度を明らかにする研究の蓄積を待つことが望ましい。あるいは、少数施設を対象とした予備的調査を実施し、複数の定義に基づいてヒト乾燥硬膜移植歴の有無を評価し、CAA-ICH および non-CAA-ICH におけるその割合を把握し、本格的調査の実施可能性を検討することが現実的である。

以上、項目１や項目２における検討結果を踏まえ、令和８年度以降に実施する調査の計画書の骨子と調査を実施する際の留意点をまとめるとともに、当該調査を実施した場合の限界についても考察した。

（倫理面への配慮）

まだ研究デザインの検討段階なので、令和 7 年度には倫理的な課題は発生していない。令和８年度のカルテ調査等に向けて、倫理審査の準備を行った。

E. 結論

本研究では、ヒト乾燥硬膜移植と iCAA との関連を検証するための疫学調査上の主要課題が整理された。現時点では大規模調査に必要な情報が不足しているが、今後は、研究知見の蓄積を待ちながら、少数施設による予備調査を進め、本格的疫学研究の実現可能性を検討することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特記事項なし

2. 学会発表

特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

（資料）iCAA 文献レビュー

はじめに

- 本資料は厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業事業）研究課題名：『脳アミロイド血管症発症とヒト乾燥硬膜移植との因果関係の調査手法の確立のための研究（25CA2049)』研究代表者：齊藤　延人（国立大学法人東京大学・医学部附属病院・脳神経外科学教授）の関連資料として、脳アミロイドアンギオパチー（CAA: Cerebral Amyloid Angiopathy）に関する一般的事項を概説するものである。

1. 用語・概念整理

- 基本概念
    - 脳アミロイドアンギオパチーは主に高齢者にみられるAβ沈着性脳血管障害で、皮質下出血、皮質微小出血、認知機能低下などを来すことで知られている。–
    - なかでも**医原性**CAAは、硬膜移植などの医療処置で医原性に体外由来Aβに曝露された後、数十年の潜伏期を経て発症する「獲得性・伝播性」のCAAと定義されている。[1]
- 関連する他の「医原性・伝播性蛋白病(プリオン病)」
    - ヒト乾燥硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病（dura mater graft-associated CJD)。[1]
    - 成長ホルモン製剤由来CJDなどのプリオン病。

これらの知見を背景に、Aβについても「プリオン様伝播」が議論されている。[1]

2. 典型的な原因医療行為・リスク因子

- 原因医療処置
    - ヒト乾燥硬膜移植（特に1970-1990年代に多用された医療材料）が、医原性Aβ伝播の主要な原因として報告されている。[1]
    - 幼少期から成人期の脳外科手術歴、特に硬膜形成術に伴う硬膜移植が契機となる症例が多い。[1]
- 潜伏期間
    - 幼少期の硬膜移植から数十年（20-40年以上）の潜伏期間を経て、対側大脳半球などにAβ沈着・CAAが出現した症例が報告されている。[1]

3. 病理・画像学的特徴

- 病理学的特徴
    - 皮質・皮質下血管壁へのAβ沈着が主体で、典型的CAAと同様の形態を示すが、若年でも年齢に比して高度な沈着を示すことが多い。[1]
    - 硬膜移植部位から遠隔の部位（対側大脳半球など）にまでAβ沈着が認められ、体液性経路などを介した蛋白伝播が推測されている。[1]
- 画像所見

- MRI T2*強調像・SWI での多発性皮質・皮質下微小出血や、陳旧性皮質下出血がしばしばみられる（一般的な CAA の特徴）。—
- 一部症例でアミロイド PET（PiB-PET など）により、脳表面から深部白質にかけて広範な Aβ 集積が確認され、伝播パターンの可視化が報告されている。[2][1]

4. 臨床像・診断のポイント

- 臨床症状
  - 反復性皮質下脳出血、一過性局在性神経学的エピソード（TFNE）、認知症、てんかん発作など、散在性・多発性病変に由来する症候。[2]
  - 若年ないし「年齢の割に早期・重度」の CAA 像を呈する点が医原性を疑う手がかりになる。[1]
- 診断のポイント
  - 既存の「Boston 診断基準」は CAA 全般に用いられるが、医原性 CAA では、若年発症、多発皮質微小出血および葉性出血、アミロイド PET 陽性、他の原因（高血圧性出血等）の除外が重視される。—
  - 何よりも、過去のヒト乾燥硬膜移植や脳外科手術歴の詳細な聴取が重要である。[1]
- 鑑別
  - 高血圧性脳出血、もやもや病、静脈奇形などの血管病変。
  - 自己免疫性・炎症性血管障害（例：CAA 関連炎症）ではステロイド反応性白質病変を呈しうる。[3]

5. CAA 関連炎症・炎症性病態との関係

- CAA 関連炎症（CAA-related inflammation, CAA-ri）
  - Aβ 沈着血管周囲に炎症細胞浸潤や血管炎を伴い、亜急性の認知機能低下、てんかん、頭痛などで発症する病態。[4][3]
  - MRI で非対称性白質病変や浮腫を示し、ステロイドで改善する例が多い。[3]
- 医原性との関連
  - 医原性 CAA 症例においても、長年蓄積した Aβ に対して免疫応答が生じ、CAA-ri 様の炎症性変化を伴う可能性が議論されている（具体的報告は各症例報告・レビューを参照）。[4][3][1]

6. 伝播メカニズムに関する仮説

- プリオン様伝播仮説
  - 乾燥硬膜中に混入した Aβ 凝集体が「種（シード）」として患者脳内に移植され、そこから拡散・増殖して CAA を形成すると考えられている。[1]
  - 本来プリオン病で知られていた「異常蛋白質の伝播現象」が、アルツハイマー病関連蛋白（Aβ・タウ）にも適用される可能性を示す重要な知見とされる。[1]

- 画像・病理学による証拠

    - 移植部位から対側へのアミロイド病変の広がり、タウ蛋白の空間的拡散などが画像で追跡され、伝播を支持する所見が報告されている。[1]

7. 疫学・予防

- 疫学

    - 症例数は多くないものの、過去にヒト乾燥硬膜を用いた手術を受けた人口規模を考えると、潜在的な症例は一定数存在する可能性があると推定されている（詳細は個々のレビュー論文参照）。[5][1]

- 予防策

    - 一部の CJD が異常プリオン蛋白に汚染されたヒト乾燥硬膜が原因と判明したことから、1997 年以降、ヒト乾燥硬膜の使用は禁止・大幅制限されている。[1]

    - 現在は合成硬膜や動物由来材料に切り替えられており、同様の医原性リスクは大きく低減したと考えられる。[1]

8. 治療・管理・今後の課題

- 治療

    - 非炎症性の医原性 CAA 自体には、通常の CAA 同様、根本的な Aβ 除去療法は確立しておらず、再出血予防（降圧管理、抗血栓薬の慎重な適応など）が中心となる。–

    - CAA 関連炎症を呈する場合は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制療法が有効なことがあり、早期診断が重要である。[4][3]

- 研究課題

    - どの程度の Aβ 暴露量で発症リスクが生じるか、潜伏期間の個人差、遺伝的素因（APOE など）との関連、Aβ とタウの相互作用などは未解明であり、症例集積・前向き研究が必要とされている。[5][2][1]

    - さらに、アルツハイマー病に対する Aβ 標的療法（抗 Aβ 抗体、ワクチンなど）が CAA を増悪させうることが報告されており、医原性・治療誘発性の蛋白伝播・血管障害の理解が臨床的にも重要になっている。-

参考文献

1. 新潟大学脳研究所. (2024). 硬膜移植後に発症した脳アミロイドアンギオパチーの新病態. 新潟大学脳研究所コラム.

2. 木村和美. (2004). 副腎皮質ステロイドが奏功した脳アミロイドアンギオパチー関連白質脳症の 1 例. 臨床神経学, 52(8), 585-593.

3. 伊藤益美ほか. (2010). 脳アミロイドアンギオパチーによる多発性皮質微小梗塞が認知症の発症に関与した 1 剖検例. 臨床神経学, 50(9), 651-657.

4. 臨床神経学会. (2020). 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の診断と治療. 臨床神経学, 60(3).

5. 石川ら. (2021). ATTR 脳アミロイドアンギオパチーの自然史・病態解明と治療法開発. 科学研究費補助金研究課題 19K07959 成果報告書. KAKEN.