

ヒト乾燥硬膜の移植既往のある「脳アミロイド血管症」発症者が報告されたことへの対応について

1. はじめに

1) 品目について

ヒト乾燥硬膜は、主として脳外科手術の際に切除した硬膜を補充するために使用されていた医療用具であり（表 1）、日本では、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）の発症がみられたという症例が世界的に 50 例以上報告されたことから、世界保健機関（WHO）の医薬品等に関する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しないようにとの勧告がなされ、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。

表 1：原材料にヒト乾燥硬膜を使用した医療用具

販売名	リオファイライズド・デュラ	テウトプラスト デュラ
輸入販売業者	日本ビー・エス・エス株式会社	株式会社佐多商会
承認番号（承認日）※	48B輸第593号 (1973年7月23日)	60B輸第764号 (1985年8月6日)
年間販売数（当時）	約11,000個	約7,000～10,000個
製造業者名（国名）及び海外販売名	B.braun Melsungen（独国） LYODURA	Biodynamics International（独国） Tutoplast Dura

※ 旧薬事法下承認

2) 脳アミロイド血管症（Cerebral Amyloid Angiopathy : CAA）について

CAA は高齢者やアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）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。非遺伝性と遺伝性のものがあり、脳出血や脳梗塞を来す原因の1つとして知られている²⁾。通常高齢者に見られ、ポストン診断基準（表 2）では possible 及び probable CAA 関連脳出血の診断基準に 55 歳以上であることが含まれている³⁾。近年、幼少期における頭部外傷や脳外科手術、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）をきたすことが報告されている⁴⁾。2022 年に Gargi Banerjee らにより提案された iCAA の診断基準案（表 3）では発症年齢が 55 歳未満であること、曝露の可能性のある既往歴としてヒト死体由来中枢神経系組織（脳、髄膜、下垂体由来ホルモンなど）を使用する処置等又は脳神経外科的処置（脳、脊髄、後眼部など）が挙げられることが診断基準の1つとされている⁴⁾⁵⁾。

iCAA は 2015 年のアミロイド β ($A\beta$) 伝播に関する最初の病理学的記述及び 2018 年の実験的確認を契機に、 $A\beta$ seeds 伝播に起因すると認知されるようになった⁵⁾。iCAA の発症機序は未だ不明であるものの、ヒト死体由来中枢神経系組織からの $A\beta$ seeds の直接伝播によって引き

起こされる可能性が考えられており、脳の表層から髄膜、表層皮質血管に Aβ が優先的に沈着する可能性が示唆されている⁴⁾。一方、ヒト乾燥硬膜移植の既往のない症例においても CAA 発症の報告があり、脳外科手術歴がある症例の場合は Aβ seeds に汚染された手術器具を介した Aβ 伝播の可能性、頭部外傷歴はあるが脳外科手術歴のない症例の場合は、Intramural peri-arterial drainage (IPAD)や Glymphatic System といった Aβ 排泄機構の破綻による Aβ 蓄積の可能性が示されている⁴⁾。

表 2：CAA のポストン診断基準（改訂版）³⁾

Definite CAA
Full postmortem examination demonstrating:
Lobar, cortical, or cortical–subcortical hemorrhage
Severe CAA with vasculopathy
Absence of other diagnostic lesion
Probable CAA with supporting pathology
Clinical data and pathological tissue (evacuated hematoma or cortical biopsy) demonstrating:
Lobar, cortical, or cortical–subcortical hemorrhage (including ICH, CMB, or cSS)
Some degree of CAA in specimen
Absence of other diagnostic lesion
Probable CAA
Clinical data and MRI or CT demonstrating:
Multiple hemorrhages (ICH, CMB) restricted to lobar, cortical, or cortical–subcortical regions (cerebellar hemorrhage allowed), or single lobar, cortical, or cortical–subcortical hemorrhage and cSS (focal or disseminated)
Age ≥55 y
Absence of other cause of hemorrhage*
Possible CAA
Clinical data and MRI or CT demonstrating:
Single lobar, cortical, or cortical–subcortical ICH, CMB, or cSS (focal or disseminated)
Age ≥55 y
Absence of other cause of hemorrhage*

CAA indicates cerebral amyloid angiopathy; CMB, cerebral microbleed; cSS, cortical superficial siderosis; CT, computed tomography; ICH, intracerebral hemorrhage; and MRI, magnetic resonance imaging.

*Other causes of hemorrhage (differential diagnosis of lobar hemorrhages): antecedent head trauma, hemorrhagic transformation of an ischemic stroke, arteriovenous malformation, hemorrhagic tumor, warfarin therapy with international normalization ratio >3, and vasculitis.

表 3 : iCAA の診断基準案⁴⁾

Table 1 Proposed diagnostic criteria for iatrogenic cerebral amyloid angiopathy ¹⁾ .	
医原性脳アミロイド血管症 (CAA) の診断基準案	
1.	発症年齢 A. 55 歳未満 (修正 Boston 基準における「possible」あるいは「probable」の年齢閾値未満) 注: 年齢のみで診断を除外することはできない。55 歳以上であっても他の基準 (以下に詳述) を満たす場合には診断を考慮するべきである。
2.	曝露の可能性のある既往歴; 以下の 1 項目以上 A. 死体ヒト中枢神経系組織 (脳, 髄膜, 下垂体由来ホルモンなど) を使用する処置または治療 B. 脳神経外科的処置 (脳, 脊髄, 後眼部など) 注: 上記以外による曝露の可能性があり, 他のすべての基準を満たす場合, 診断を考慮することができる
3.	CAA の診断に一致する臨床的および画像的特徴 A. 臨床的特徴: 来院時または経過中に以下の 1 項目以上を満たす 1) 脳内出血または円蓋部くも膜下出血 (単発または多発) 2) 一過性局所神経症候 (amyloid spells) 3) 焦点発作 (二次性全般化の有無に関わらない) 4) 他の原因に起因しない認知機能障害 (脳卒中を含む) B. 画像的特徴: 以下の 1 項目以上を満たす 1) CT: a) 脳葉出血 b) 円蓋部くも膜下出血 2) MRI (血液組成の変化に鋭敏なシークエンス; T ₂ *強調 MRI, SWI) : a) 脳出血部位から離れた, 脳葉優位の脳微小出血 b) 皮質脳表ヘモジデリン沈着 (限局性あるいはびまん性)
4.	中枢神経系における脳アミロイド β (A β) 蓄積の証拠 A. アミロイド PET 検査陽性 (ただしこれは血管内 A β 沈着に特異的でない) B. 髄液中の A β -42, A β -40 の低下 C. 脳生検で血管内 A β 沈着が確認され, かつ顕著な炎症所見がない 注: アミロイド PET 検査で陽性であっても使用するトレーサーによっては必ずしも A β の蓄積を特異的に示すとは限らない。髄液中の A β 測定値, 脳生検所見, 非 A β CAA の遺伝子検査 (詳細は後述) のいずれかを行うことが望ましい。 著明な炎症があれば, CAA 関連炎症またはアミロイド β 関連血管炎の可能性がある。
5.	遺伝学的要因の除外 A. APP の重複 (21 トリソミーを含む) B. APP, PSEN1, PSEN2 の変異 中枢神経系への A β 沈着が他の方法 (髄液中の A β 測定, 脳生検) で確認されない場合は, 非 A β CAA を引き起こす変異 (CST3, TTR, GSN, PRNP, ITM2B) の次世代シーケンシングを考慮する。 診断: Probable: 2, 3, 4, 5 を満たす Possible: 1, 2, 3 を満たす

3) AD について

AD は A β とリン酸化タウが脳内に蓄積し、認知機能低下を来す進行性の神経変性疾患である。CAA は AD とは独立して認知機能に影響を及ぼす。CAA の 20~30% が脳出血発症前に情報処理速度の低下や遂行機能の低下などの認知機能障害を呈しており、一般住民を対象とした臨床病理学的研究では、CAA は認知症群で高頻度に認められ、特に重度の CAA で認知症の頻度が高いことが報告されている。CAA による認知機能障害の病態生理学的機序は十分に解明されていないが、慢性脳低灌流、血管反応性の低下、微小出血、微小梗塞や白質病変などを背景とした CAA 自体による神経変性の関与が指摘されている⁶⁾。

2. 経緯

2025年3月、脳神経外科医師より、幼少期のヒト硬膜移植が原因と思われるCAAにより脳出血例を経験した旨、及び関連する近年の研究報告²⁾⁴⁾⁵⁾についての報告が機構にあった。これを受け、文献等の調査を行った。

3. 機構における調査結果

1) CAAに関連する文献調査

iCAAの診断基準案(表3)にて診断基準の1つとされている、発症年齢が55歳未満、曝露の可能性がある既往歴として「A. 死体ヒト中枢神経系組織(脳、髄膜、下垂体由来ホルモンなど)を使用する処置または治療」又は「B. 脳神経外科的処置(脳、脊髄、後眼部など)」のいずれかの条件を満たすCAAの報告例について、2. 経緯に記載した近年の研究報告²⁾⁴⁾⁵⁾(引用文献を含む)及び後述する厚生労働省指定研究(55歳未満で発症した早期発症・非遺伝性CAAの文献調査)の参考文献を基に調査した。

文献調査の結果、該当するCAA症例は54例(うち国内症例9例)確認された^{2)4)5)7)~34)}。そのうち、ヒト乾燥硬膜移植後、CAAを発症した症例は23例(うち国内症例は4例)確認され、CAAと思われる初期症状発症年齢は25~71歳、硬膜移植からCAAと思われる初期症状発症までの期間は25~49年であった(不明を除く)^{4)5)8)10)13)14)16)22)~28)32)~34)}。また、ヒト乾燥硬膜移植の既往が確認されていない脳神経外科手術の既往がある症例は25例(うち国内症例は5例)確認され、CAAと思われる初期症状発症年齢は29~84歳、術後CAAと思われる初期症状発症までの期間は28~46年であった(不明を除く)(詳細は別添1参照)²⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾²⁹⁾³⁴⁾。

2) 厚生労働省指定研究班における早期発症・非遺伝性CAAに関する調査結果

本邦では、1996年に英国からウシ海綿状脳症で汚染された牛肉の摂取によってヒトへ感染したと考えられる変異型CJDが報告されたことを契機として、1999年度に厚生労働省「遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」のサーベイランス委員会が設置され、2010年度からは厚生労働省・指定研究班「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」(以下「本研究班」という。)がプリオン病のサーベイランスと感染予防を任務として調査研究を実施している。

本研究班において、硬膜移植部位(中枢・末梢)の別も含めて調査した結果を2つ紹介する。

2022年度の分担研究「早期発症・非遺伝性脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の発症機序」において、早期発症・非遺伝性CAAの発症機序を解明する目的で、2022年9月末までに文献報告⁵⁾¹²⁾¹⁸⁾³⁴⁾のあった早期発症(27~53歳)非遺伝性CAA33例について検討された(症例の内訳は図1参照)。26例は小児期に中枢神経系疾患(主に外傷性脳損傷)に罹患し、その内21例は脳外科手術を受け、さらにその内7例はヒト乾燥硬膜移植を受けていた。7例は小児期に中枢神経疾患の病歴はないものの、その内5例は小児期に血管

腫等の非中枢神経病変に対するヒト乾燥硬膜を用いた塞栓術（うち 4 例）や心臓手術での硬膜移植（うち 1 例）を受けていた。また、脳外科手術又は硬膜使用歴がある 26 例において、脳外科手術/硬膜使用（0～17 歳時）から CAA 発症（37～51 歳時）までの期間は 25～47 年であった³⁵⁾。

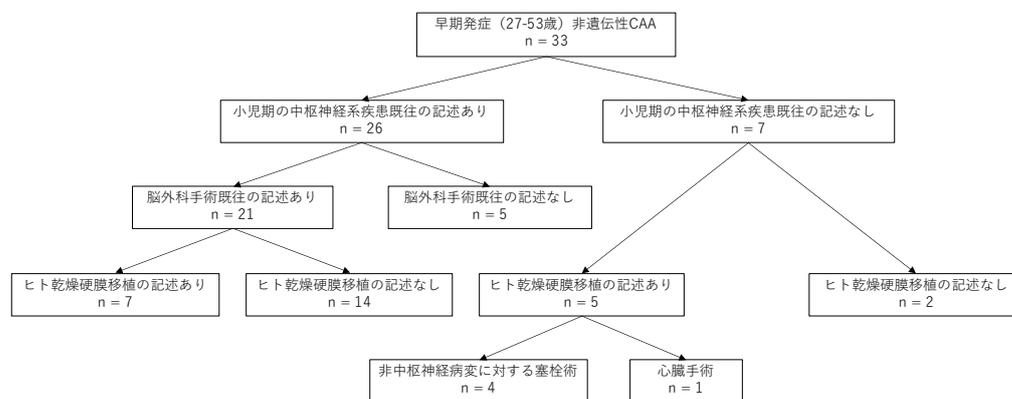


図 1：文献 15 における症例の内訳（機構にて図を作成）

さらに、2023 年度の分担研究にて、ヒトにおける Aβ 伝播の機序を解明する目的で、2023 年 12 月までに文献報告^{8)10)11)13)14)16)20)~25)}のあった小児期（半数以上は 1972～1987 年）に医療行為でヒト乾燥硬膜が使用され、55 歳未満で非遺伝性 CAA を発症した 16 例について、硬膜移植部位との関連に着目して検討された。硬膜の使用部位は 11 例が中枢神経系（頭部外傷 7 例、腫瘍 2 例、その他 2 例に対する脳外科手術）、5 例が末梢（血管腫等に対する塞栓術 4 例、大血管転位症手術 1 例）であったが、CAA の初発症状は、中枢神経系硬膜使用 11 例では脳葉型脳内出血（Intracerebral Hemorrhage : ICH）10 例、けいれん発作 1 例、末梢硬膜使用 5 例では ICH 3 例、けいれん発作 1 例、一過性局所神経症状 1 例であり、硬膜使用を伴う医療行為を受けた年齢や CAA 発症年齢、硬膜使用から CAA 発症までの期間について両者間に有意差を認めなかった。中枢神経系における硬膜移植部位と ICH の初発部位を比較すると、部位が一致あるいは重複している例が 4 例、不一致 6 例、不明 1 例であり、硬膜移植部位と CAA 関連 ICH 部位との関連は明らかではなかった³⁶⁾。

3) AD 型の病理所見について

文献調査の結果、幼少期にヒト乾燥硬膜による脳神経外科的処置を受けてから 30～40 年後に CAA を発症した患者において、50 歳未満の症例では稀である AD 型の病理所見（大脳皮質実質の Aβ、タウ神経原線維変化）を認めた症例が 2 例確認された⁵⁾²²⁾。

なお、ヒト乾燥硬膜移植患者におけるCAAについて、現時点ではヒト乾燥硬膜の承認をもつ製造販売業者が存在しないことから、医薬品医療機器等法に基づく企業からの不具合報告や研究報告等は報告されておらず、2. 経緯に記載した報告以外に医薬関係者からの報告もない。

4. 海外での状況について

海外規制当局の公表情報等を確認した結果、ヒト乾燥硬膜によるiCAA発症に対する安全対策措置を取っている又は検討中の情報は確認できなかった。

5. 専門協議について

機構における調査を踏まえ、下記の専門委員に依頼し（表4）、2025年5月2日に専門協議を実施した。脳神経関連学会におけるCAA/iCAAに関する認識（これまでに議論・検討されてきた事象か否か）、ヒト乾燥硬膜との因果関係、注意喚起の必要性（対象患者や内容）等についてご意見を伺った。専門協議における主な議論は以下のとおりである。

- 2022年に提案されたiCAAの診断基準案⁴⁾⁵⁾は、一部の研究者の提案にとどまるものであり、専門委員が所属している各学会においてコンセンサスを得たものではない。また、ヒト乾燥硬膜移植歴がある患者でiCAAを発症した症例報告が、近年、増加しているとの認識はあるが、学術集会やシンポジウム等にて広く議論・認知されている状況にはない。
- ヒト乾燥硬膜移植によるiCAAの発症については、機構による文献調査や厚生労働科学研究班の分担研究による文献調査により現状入手できている症例からでは、外科手術によるAβseedsの伝播やAβ排出機構障害の影響といった他の要因の可能性も考えられた。加えて、非遺伝性と記載されている文献においてどのような遺伝子検査が実施されているか不明であり、遺伝性の可能性を否定しきれない。このような状況から、因果関係を評価できる程のエビデンスはない。
- また、輸血によるAβseedsの伝播についても今回収集された文献からは輸血との関連性を検討できる記載はなく、エビデンスはない。
- CAAとADの関係については、ADはCAAと併発することやCAA後の血管認知症発症等が知られている。一方で、ADの発症はAβだけではなくタウタンパクの影響も大きいことから、CAAが原因でADになるという議論は現時点ではなされていない。また、CAAの発症そのものが重篤であるので、その後のADの発症リスクの検討は、さほど重要とは言えない。
- 因果関係を評価できる程のエビデンスがない現状において、注意喚起の必要性を議論することは困難と考える。そのため、因果関係を調査する方法としては、例えば、日本脳神経外科学会のデータベース（Japan Neurosurgical Database：JND）を利用した調査や、厚生労働省・指定研究班の分担研究等において文献調査ではなく疫学的に調査を行う方法が考えられる。

- 調査を行うに当たっての課題として、日本脳神経外科学会の JND が専門協議において例として挙げられたが、外科系のデータベースであることから、CAA を診断する可能性のある内科系の医師も利用できる枠組みである必要があるとの意見であった。また、JND を利用する場合は、CAA について調査が可能になるよう新しく研究課題を立ち上げ、データベースの改修が必要となる点が挙げられた。
- CJD が疑われる患者については「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(平成 10 年法律第 114 号) に基づき届出義務があるが、CAA は届出対象となっていない。そのため、調査を行うに当たっては、関連学会に対して調査の目的と必要性を十分に共有した上で、関連学会に所属する医師が CAA を適切に報告・登録できるよう、あわせて検討する必要があるとの意見であった。

表 4：専門協議 専門委員一覧

氏名	所属	所属学会
齊藤 延人	東京大学医学部 脳神経外科 教授	日本脳神経外科学会理事長 日本脳卒中学会幹事
下濱 俊	慈誠会・練馬高野台病院 特任院長	日本神経学会監事
豊田 一則	国立循環器病研究センター 副院長	日本脳卒中学会理事 日本神経学会理事
吉村 紳一	兵庫医科大学 脳神経外科学講座 主任教授	日本脳卒中学会評議員 日本脳神経血管内治療学会理事

6. まとめ

機構における調査に基づいて実施された専門協議においては、現時点の情報ではヒト乾燥硬膜移植と CAA の因果関係についてはエビデンスが十分ではなく、判断できないという結論であった。専門協議を踏まえ、機構は以下のとおりに考える。

- CAA 発症者に対するヒト乾燥硬膜の使用履歴等の疫学的な調査を行い、エビデンスを集積したうえで因果関係を評価する必要がある。
- 因果関係を評価できるエビデンスを得られた場合、注意喚起を行う対象や方法を検討する必要がある。

文献

- 1) Nakamura Y, et al. Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan. *Neurology* 53 218-220, 1999
- 2) 竹谷 俊輔 ほか：幼少期の頭部外傷術後に医原性脳アミロイドアンギオパチーを発症し皮質下出血を繰り返した 1 例と本邦発症例の文献考察. *脳神経外科速報* vol.35 no.1 e20250501f, 2025
- 3) Greenberg SM, et al. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 49: 491-497, 2018
- 4) 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
- 5) Banerjee G, et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: an emerging clinical phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 93: 693-700, 2022
- 6) 伊井 裕一郎 ほか：脳アミロイド血管症. *神経治療* 39: 187-191, 2022
- 7) Ehling R et al. Recurrent intracerebral haemorrhage after coitus: a case report of sporadic cerebral amyloid angiopathy in a younger patient. *Eur J Neurol* 19(3):e29-31, 2012
- 8) Herve D et al. Fatal Abeta cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years. *Acta neuropathologica* 135(5):801-03, 2018
- 9) Jaunmuktane Z et al. Evidence of amyloid-beta cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. *Acta neuropathologica* 135(5):671-79, 2018
- 10) Banerjee G et al. Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Annals of neurology* 85(2):284-90, 2019
- 11) Giaccone G et al. Iatrogenic early onset cerebral amyloid angiopathy 30 years after cerebral trauma with neurosurgery: vascular amyloid deposits are made up of both Abeta40 and Abeta42. *Acta neuropathologica communications* 7(1):70, 2019
- 12) Hamaguchi T et al. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *Journal of the neurological sciences* 399:3-5, 2019
- 13) Caroppo P et al. Cerebral amyloid angiopathy in a 51-yearold patient with embolization by dura mater extract and surgery for nasopharyngeal angiofibroma at age 17. *Amyloid* 28(2):142-43, 2021
- 14) Raposo N et al. Amyloid- β transmission through cardiac surgery using cadaveric dura mater patch. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 91(4):440-41, 2020
- 15) Tachiyama K et al. Infant critical head injury could be a remote cause of middle-aged cerebral amyloid angiopathy. *Interdisciplinary Neurosurgery* 22, 2020
- 16) Yoshiki K et al. Follow-up study of a patient with early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood cadaveric dural graft. *Acta Neurochir (Wien)* 163(5):1451-55, 2021
- 17) Michiels L et al. The Role of Amyloid PET in Diagnosing Possible Transmissible Cerebral Amyloid Angiopathy in Young Adults with a History of Neurosurgery: A Case Series. *Cerebrovascular*

- diseases (Basel,Switzerland) 50(3):356-60, 2021
- 18) Oblak JP et al. Preceding head trauma in four cases of sporadic cerebral amyloid angiopathy - case report series. *Stroke Cerebrovasc Dis* 31:106260, 2022
 - 19) Purrcker JC et al. Cerebral amyloid angiopathy--an underdiagnosed entity in younger adults with lobar intracerebral hemorrhage? *Amyloid* 20(1):45-7, 2013
 - 20) Kellie JF et al. Amyloid- β (A β)-Related Cerebral Amyloid Angiopathy Causing Lobar Hemorrhage Decades After Childhood Neurosurgery. *Stroke* 53:e369-e374, 2022
 - 21) Jaunmuktane Z et al. Alzheimer's disease neuropathological change three decades after iatrogenic amyloid- β transmission. *Acta Neuropathol* 142:211-215, 2021
 - 22) Milani R et al. Spontaneous intracerebral haemorrhage associated with early-onset cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease neuropathological changes five decades after cadaveric dura mater graft. *Acta Neuropathol Commun* 11:30, 2023
 - 23) 朴 穂貞 ほか：屍体硬膜を用いた幼少期の頭部外傷術後に若年性脳アミロイドアンギオパチーによる皮質下出血を来した 1 例. *脳卒中* 45:161-166, 2023
 - 24) Storti B et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: An illustrative case of a newly introduced disease. *Eur J Neurol* 30:3397-3399, 2023
 - 25) Fandier-Hofler S et al. Intracerebral haemorrhage caused by Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy in a patient with a history of neurosurgery 35 years earlier. *Lancet* 402:411, 2023
 - 26) Carla Vera-C´aceres, MD et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: Two case reports to explore clinical heterogeneity and pathological patterns. *J Stroke Cerebrovasc Dis* Jan;34(1): 107969, 2025
 - 27) Hatakeyama Y et al. A case of cerebral amyloid angiopathy with ipsilateral tau and contralateral amyloid PET uptake related to cadaveric dura mater implanted in childhood. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2024
 - 28) Larysa Panteleienko et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy in older adults. *Eur J Neurol* 31(6):e16278, 2024
 - 29) Nakayama Y et al. Cerebral amyloid angiopathy in a young man with a history of traumatic brain injury: a case report and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 159(1):15-18, 2017
 - 30) Wong MP et al. Cerebral amyloid angiopathy and spontaneous intracerebral haemorrhage. Report of a sporadic case in a young Chinese. *Clin Neurol Neurosurg* 93(2):133-6, 1991
 - 31) Campbell DM et al. Intracerebral hemorrhage caused by cerebral amyloid angiopathy in a 53-year-old man. *J Neurol* 255(4):597-8, 2008
 - 32) Muller C. Case report of iatrogenic cerebral amyloid angiopathy after exposure to Lyodura: an Australian perspective. *Front Neurosci* 17:1185267, 2023
 - 33) Sharma R et al. WHEN THE ANSWER IS HIDING IN THE MEDICAL RECORDS: IATROGENIC CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY. 10.1136/bmjno-2024-ANZAN.125
 - 34) Yamada M et al. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019

- 35) 山田 正仁 ほか：早期発症・非遺伝性脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の発症機序. 厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業） プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究. 令和4年度 総括・分担研究報告書 P91-94
- 36) 山田 正仁 ほか：硬膜関連脳アミロイドアンギオパチー（dCAA）：ヒト屍体由来硬膜の使用部位と dCAA の発症時期・病像との関連. 厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業） プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究. 令和5年度 総括・分担研究報告書 P87-90

別添1：個別症例リスト

文献		ICH					ヒト乾燥硬膜移植								神経外科手術（ヒト乾燥硬膜移植除く）					発生場所*		
文献No	調査結果文献No	文献名	症例No	発症年齢(歳)	性別	主な症状	部位	回数	移植有無	移植年齢(歳)	移植年代	移植から発症までの期間(年)	移植製品	移植背景	手術内容	移植部位	既往歴	手術年齢(歳)	手術から発症までの期間(年)		手術背景・内容	
1	7	Ehling R et al. Recurrent intracerebral haemorrhage after coitus: a case report of sporadic cerebral amyloid angiopathy in a younger patient. Eur J Neurol 19(3):e29-31, 2012	1	38	男	ICH	左側頭葉後部脳室内→左前頭皮質→右前頭葉→右側頭部	4	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	あり	不明	不明	小児期の外傷性脳損傷に対する破骨細胞頭蓋切開術	外国
2	8	Herve D et al. Fatal Abeta cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years. Acta neuropathologica 135(5):801-03, 2018	2	46	女	ICH	左視床、後頭葉	7	あり	2	1972	44	不明	2mの高さからの落下による重度の脳挫傷	硬膜下血腫及び出血性脳組織の除去、死体硬膜修復	-	-	-	-	-	-	外国
3	9	Jaunmuktane Z et al. Evidence of amyloid-beta cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. Acta neuropathologica 135(5):671-79, 2018	3	33	女	ICH	-	2	なし	-	-	-	-	-	-	-	あり	3	30	1歳で重度の脳損傷を起こし、3歳(チタン同種移植片)、7歳(白金同種移植片)および8歳(腸骨自家移植片)で複数の頭蓋形成術を必要とした。	外国	
			4	31	男	ICH	頭頂後頭葉	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	あり	1	30	脳腫瘍(髄膜腫)で1歳で手術を受けた。11歳の時、肝出血を止めるために腹腔内手術を必要とする事故に巻き込まれたが、頭部外傷や術後の神経学的合併症は報告されなかった。	外国
			5	36	女	ICH	左前頭葉→右前頭葉	2	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	あり	0	36	アーノルド-キアリ奇形、二分脊椎、水頭症で生まれ、生後1年目に頸椎椎弓切除術、脊髄髄膜瘤の修復、脳室短縮術を受けた。	外国
			6	57	女	ICH	左視床、脳室	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	あり	20	37	17歳で脊髄空洞症と診断され、20歳で神経外科を受けた。その後、患者は40歳時に右島領域に及ぶ動脈奇形と診断され、最初に放射線手術を受け、2年後に血管内コイル形成術を受けた。	外国
4	10	Banerjee G et al. Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. Annals of neurology 85(2):284-90, 2019	7	48	男	ICH てんかん発作 認知障害	左前頭葉	1	あり	11	1980	37	不明	脈絡叢乳頭腫	後頭蓋窩切除、死体硬膜修復	後頭蓋窩	-	-	-	-	-	外国
			8	27	男	ICH てんかん発作 認知障害	左前頭葉3回→左前頭葉→右頭頂部→左後頭部、右前頭部	6	あり	2	1981	25	不明	左耳下腺海綿状血管腫	左耳下腺海綿状血管腫の部分切除、死体硬膜および"gelform"塞栓を用いた外頭動脈塞栓術	左外頭動脈	-	-	-	-	-	外国
			9	34	女	ICH てんかん発作	左頭頂後頭部→左上頭頂部	2	あり	0	1982	34	不明	頭蓋骨骨折の進行(生後4週に左頭頂部頭蓋骨骨折による重大な頭部損傷あり)	頭蓋骨切除術、死体硬膜修復	左頭頂部	-	-	-	-	-	外国
5	11	Giaccone G et al. Iatrogenic early onset cerebral amyloid angiopathy 30 years after cerebral trauma with neurosurgery: vascular amyloid deposits are made up of both Abeta40 and Abeta42. Acta neuropathologica communications 7(1):70, 2019	10	29	男	ICH	右頭頂葉、後頭葉→左頭頂葉、後頭葉→右前頭葉、頭頂葉→左頭頂葉、左後頭葉	4	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	1	28	1歳時に、患者は自動車事故による外傷性脳損傷を受けた。CTスキャンでは、右前頭葉、側頭葉、頭頂葉および後頭葉の腫脹が明らかとなり、骨折は下方にあった。3か月後、患者は骨境界と硬膜の再建を適して不安定骨折のための神経外科手術を受けた(イタリアのポローニャ、1986年12月)。20年後、患者は頭蓋形成術を受けた(イタリアのミラノ、2007年1月)。	外国	
		Hamaguchi T et al. Cerebral hemorrhagic stroke associated with	11	30	男	ICH cSAH てんかん発作 認知障害	左前頭葉	2	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	0	30	4か月時に左硬膜下血腫および右硬膜下水腫のための排泄手術歴、1982年に7か月時に硬膜下腹膜シャント手術。	国内	

6	12	cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. Journal of the neurological sciences 399:3-5, 2019	12	30	男	ICH	右頭頂葉→脳葉8回	9	不明	-	-	-	-	-	-	あり	1	29	3か月前で、彼の母親は彼を腕に抱えて倒れ、彼は床に頭を打ち、硬膜下ヒゲロームに罹った。1980年、右頭頂部頭蓋骨折の増大のため、16か月後に脳神経外科を施行した。	国内		
7	13	Caroppo P et al. Cerebral amyloid angiopathy in a 51-yearold patient with embolization by dura mater extract and surgery for nasopharyngeal angiofibroma at age 17. Amyloid 28(2):142-43, 2021	13	51	男	ICH	左頭頂後頭葉	1	あり	17	1986	34	不明	鼻咽頭血管繊維腫	切除術、死体硬膜による術前塞栓	鼻咽頭血管	-	-	-	-	外国	
8	14	Reposo N et al. Amyloid-β transmission through cardiac surgery using cadaveric dura mater patch. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 91(4):440-41, 2020	14	34	男	ICH 認知障害	左前頭葉→左頭頂葉→右前頭葉	3	あり	2	1980	32	不明	大血管転位症	死体硬膜による心房欠損修復	心房	-	-	-	-	外国	
9	15	Tachiyama K et al. Infant critical head injury could be a remote cause of middle-aged cerebral amyloid angiopathy. Interdisciplinary Neurosurgery 2020;22	15	37	男	ICH てんかん発作 認知障害	左前頭葉	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	0	37	9か月前でTBIによる左頭頂葉の硬膜下血腫を罹患し、開頭術と血腫の除去を行った。	国内	
10	16	Yoshiki K et al. Follow-up study of a patient with early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood cadaveric dural graft. Acta Neurochir (Wien) 163(5):1451-55, 2021	16	34	男	ICH てんかん発作	右後頭葉→2回→右後頭葉→左後頭葉→右前頭葉	6	あり	0	1980	34	Lyodura	右頭頂硬膜外血腫	血腫除去、死体硬膜修復	右頭頂部	-	-	-	-	国内	
11	17	Michiels L et al. The Role of Amyloid PET in Diagnosing Possible Transmissible Cerebral Amyloid Angiopathy in Young Adults with a History of Neurosurgery: A Case Series. Cerebrovascular diseases (Basel,Switzerland) 50(3):356-60, 2021	17	32	男	ICH	右頭頂葉	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	0	32	3か月前で左視床下部に自然発生的な非外傷性脳出血を呈し、脳室内への進展を伴う先天性髄膜脳腫に対する試験的脳手術を受けた。	外国	
			18	47	男	認知障害	-	0	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	あり	1	46	1歳時に神経外科的介入を必要とする乳児期の頭部外傷後の前頭葉症候群と診断された。	外国
			19	32	男	ラクナ梗塞	-	0	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	あり	0	32	新生児期に腰仙部髄膜脊髄腫に対する手術を受けた。	外国
12	5	Banerjee G et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: an emerging clinical phenomenon. J Neurol Neurosurg Psychiatry 93: 693-700, 2022	20	30代	男	ICH 認知障害	右頭頂葉	1	あり	不明	1984	-	不明	先天性右側耳介後動脈奇形(AVM)	塞栓術(1984年に凍結乾燥硬膜使用、1987、1988年にポリビニルアルコール粒子使用)	不明	-	-	-	-	外国	
			21	40代	女	ICH cSAH	左前頭葉→左前頭葉	2	あり	不明	1980 1981	-	不明	右眼窩に及び拡大する先天性血管腫	塞栓術(1980、1981年に凍結乾燥硬膜使用、1982年に塞栓術(塞栓材料不明)及び切除)	不明	-	-	-	-	外国	
			22	40代	男	ICH RPCD 運動失調 ミオクローヌス	左尾状核	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	あり	不明	不明	1976年に後頭蓋窩髄芽腫の切除を受けた。術後全脳および脊椎放射線療法を受け、2年後に水頭症のために脳室腹腔シャントを必要とした。その後、組織え型(死体ではない)成長ホルモンによる治療を受け(1980年代)、軽度の学習困難が認められたが、そうでなければ完全に回復した。7歳時、ムンプス髄膜炎を発生し、これに伴って不調な間に心筋停止となった。その後、44歳の急性ICH(左尾状核を含む)に罹患し、軽度の残存右側脱力のみで良好な回復を示した。脳出血または認知障害の家族歴はなかった。	外国
13	18	Oblak JP et al. Preceding head trauma in four cases of sporadic cerebral amyloid angiopathy - case report series. Stroke Cerebrovasc Dis 31:106260, 2022	23	44	不明	ICH てんかん発作	右頭頂葉→左前頭葉→右前頭葉、頭頂葉→右頭頂葉、後頭葉→左前頭葉→左前頭葉、頭頂葉→右前側頭頭頂葉→右頭頂葉→右側頭葉→左頭頂葉	10	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	8	36	8歳時に交通事故による頭蓋骨折を伴う外傷性脳損傷を罹患した。	外国	
			24	45	不明	ICH	右前頭葉→左前頭葉→右後頭側頭葉	3	不明	-	-	-	-	-	-	-	-	あり	7	38	7歳時、そりに乗っているときに頭を機にぶつけ、骨合成材料を使用する手術が必要となった。	外国

					25	38	不明	ICH	右頭頂葉→右頭頂後頭葉→右前頭葉	3	不明	-	-	-	-	-	-	-	不明	-	-	幼児期にトラクターから落ち頭を打った。脳震盪のため入院し、1年後に外傷性脳損傷関連のてんかんと診断された。	外国		
					26	45	不明	ICH	左頭頂葉→左前頭葉→右頭頂葉	3	不明	-	-	-	-	-	-	-	不明	-	-	幼児期に自転車から落ち脳震盪により意識を失い入院した。	外国		
14	19	Purrcker JC et al. Cerebral amyloid angiopathy--an underdiagnosed entity in younger adults with lobar intracerebral hemorrhage? Amyloid 20(1):45-7, 2013			27	37	男	ICH てんかん発作	左前頭葉→脳葉→左後頭葉→右側頭葉→左前頭頂後頭葉→右前頭葉→右前頭葉→鎌付近→左後頭葉	9	不明	-	-	-	-	-	-	-	不明	-	-	子供時代に外傷性脳損傷を罹患したが、持続的な神経学的欠損はない。	外国		
					28	42	男	ICH	右頭頂葉→右前頭葉→左側頭葉→不明	4	不明	-	-	-	-	-	-	-	不明	-	-	2歳時に頭部穿通傷を罹患したが、症状は残っていない。	外国		
15	20	Kellie JF et al. Amyloid- β ($A\beta$)-Related Cerebral Amyloid Angiopathy Causing Lobar Hemorrhage Decades After Childhood Neurosurgery. Stroke 53:e369-e374, 2022			29	39	男	ICH	左側頭葉	1	なし	-	-	-	-	-	-	-	あり	10	29	10歳時に右側頭葉状膠細胞腫の切除を受け、難治性てんかんの長い病歴を持っていた。19歳の自動車事故後に外傷性右側頭頂硬膜下血腫を発生し、外科的除去を必要とした。	外国		
					30	37	男	cSAH ICH	脳葉→左側頭葉	2	あり	4	-	33	Lyodura	自動車事故による頭蓋骨骨折後の細菌性髄膜炎	死体硬膜修復	両前頭葉	-	-	-	-	-		外国
					31	36	男	ICH	左前頭葉	1	あり	2	-	34	Lyodura	-	閉鎖を伴う後頭蓋高除圧術	後頭蓋窩	あり	0	36	生後すぐに胸部脊髄空洞症、脊髄保留、H型キアリ奇形、先天性水頭症を伴う二分脊椎に対する両側脳室腹膜シャントで管理した。	外国		
16	21	Jaunmuktane Z et al. Alzheimer's disease neuropathological change three decades after iatrogenic amyloid- β transmission. Acta Neuropathol 142:211-215, 2021			32	44	男	認知障害 運動失調 ミオクローヌス ICH	尾状核	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	4	40	4歳時に髄芽腫を切除された。	外国		
					33	39	男	ICH	不明	1	あり	4	-	35	不明	多発性血管腫 (顔面)	ヒト乾燥硬膜による塞栓	顔面	あり	3	36	3歳時に耳後部 (塞栓剤不明)、8歳時に顔面 (ポリビニルアルコール粒子)、9歳時に耳後部 (アイヴォロン) の多発性血管腫に対する塞栓術を受けた。	外国		
					34	45	女	SAH	-	-	あり	6	-	39	不明	顔面血管腫	ヒト乾燥硬膜を含む複数の塞栓	顔面	-	-	-	-		外国	
17	22	Milani R et al. Spontaneous intracerebral haemorrhage associated with early-onset cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease neuropathological changes five decades after cadaveric dura mater graft. Acta Neuropathol Commun 11:30, 2023			35	51	女	ICH	左前頭葉、側頭葉→左前頭葉	2	あり	2	-	49	不明	くも膜嚢胞	くも膜嚢胞除去、死体硬膜修復	-	-	-	-	-	-		外国
18	23	朴 穂貞 ほか：硬膜移植を用いた幼少期の頭部外傷後に若年性脳アミロイドアンギオパチーによる皮質下出血を来した1例。脳卒中 45:161-166, 2023			36	37	男	ICH	左側頭葉、頭頂葉	1	あり	1	-	36	Lyodura	高所からの転落に伴う左急性硬膜下血腫	血腫除去、死体硬膜修復	左頭頂部	-	-	-	-	-		国内
19	24	Storti B et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: An illustrative case of a newly introduced disease. Eur J Neurol 30:3397-3399, 2023			37	47	男	ICH	右前頭葉→左頭頂後頭葉	2	あり	11	1987	36	不明	小脳血管芽腫	小脳血管芽腫の除去	-	-	-	-	-	-		外国
20	25	Fandier-Hoffer S et al. Intracerebral haemorrhage caused by iatrogenic cerebral amyloid angiopathy in a patient with a history of neurosurgery 35 years earlier. Lancet 402:411, 2023			38	40	男	ICH	左後頭葉→左右前頭葉2回	3	あり	5	-	35	不明	外傷性脳損傷	神経外科手術	-	-	-	-	-	-		外国
21	4	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			39	42	男	ICH	左頭頂葉→左前頭葉→左前頭葉→左前頭葉→右側頭葉、右後頭葉	5	あり	6	-	36	Lyodura	交通外傷による左急性硬膜下血腫	血腫除去、死体硬膜修復	左側頭部	-	-	-	-	-		国内
22	26	Carla Vera-Caceres, MD et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: Two case reports to explore clinical heterogeneity and pathological patterns. J Stroke Cerebrovasc Dis Jan;34(1): 107969, 2025			40	43	男	ICH SAH	右前頭葉→部位不明	2	あり	0	-	43	不明	左後頭頂頭頂蓋骨骨折を伴う外傷性脳損傷	死体硬膜修復	-	-	-	-	-	-		外国
					41	41	男	ICH SAH	左前頭頂頭頂葉	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	不明	不明	3歳時に左前頭頂型外傷性脳損傷の既往があり、1983年に異物除去のための神経外科的介入を必要とした。	外国		
					42	46	男	ICH SAH	皮質-皮質下接合部→右前頭頂頭頂葉→左側頭葉	3	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	不明	不明	1989年に二次性脊髄空洞症を伴うアーノルド・キアリ奇形の外科治療を受けた。	外国		
23	27	Yuki Hatakeyama et al. A case of cerebral amyloid angiopathy with ipsilateral tau and contralateral amyloid PET uptake related to cadaveric dura mater implanted in childhood. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2024			43	39	男	ICH	左壁	1	あり	1	-	38	Lyodura	左側頭葉のクモ膜嚢胞	クモ膜嚢胞手術、死体硬膜修復	左側頭葉	-	-	-	-	-		国内

24	2	竹谷 俊輔 ほか：幼少期の頭部外傷後に医原性脳アミロイドアンギオパチーを発症し皮質下出血を繰り返した1例と本邦発症例の文献考察. 脳神経外科速報 vol.35 no.1 e20250501f, 2025	44	40	男	ICH	左側頭葉→右前頭葉、側頭葉	2	不明	-	-	-	-	-	-	あり	3	37	3歳時に電動ノコギリによる左側頭頂部の開放型頭蓋骨骨折・急性硬膜下血腫に対して開頭手術。	国内	
25	28	Larysa Panteleienko et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy in older adults. Eur J Neurol 31(6):e16278, 2024	45	71	女	TFNE SAH	-	0	あり	35	1983	36	不明	キアリ1型奇形	大後頭孔減圧術 死体硬膜修復	-	-	-	-	-	外国
			46	73	男	AD ICH	左後頭葉	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	43	30	43歳時(1987年)に外傷性硬膜下血腫に対する左開頭術実施。	外国
			47	69	女	複視	-	0	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	36	33	36歳時(1984年)に左頸形脊髄腰腫の亜全摘術実施。	外国
			48	71	男	TFNE 認知障害	-	0	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	36	35	36歳時(1989年)に椎間板ヘルニア(L4/L5)手術実施(死体硬膜の使用は、この期間中に治療病院で硬膜切開術を必要とする手術のためにルーチンであったが、手術記録は入手できなかった)。	外国
			49	84	男	持続性複視	-	0	不明	-	-	-	-	-	-	-	あり	50	34	50歳時(1986年)に椎間板ヘルニア手術実施(この期間中、治療病院では死体硬膜の使用がルーチンであったが、手術記録は入手できなかった)。	外国
26	29	Nakayama Y et al. Cerebral amyloid angiopathy in a young man with a history of traumatic brain injury: a case report and review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 159(1):15-18, 2017	50	32	男	ICH	左後頭葉→左前頭葉	2	不明	-	-	-	-	-	-	あり	1	31	1歳時に椅子から落下したことにより左前頭葉の硬膜下血腫を罹患し、開頭術と血腫除去術を受けた。	国内	
27	30	Wong MP et al. Cerebral amyloid angiopathy and spontaneous intracerebral haemorrhage. Report of a sporadic case in a young Chinese. Clin Neurol Neurosurg 93(2):133-6, 1991	51	49	男	ICH	左頭頂後頭葉	1	不明	-	-	-	-	-	-	不明	-	-	-	外国	
28	31	Campbell DM et al. Intracerebral hemorrhage caused by cerebral amyloid angiopathy in a 53-year-old man. J Neurol 255(4):597-8, 2008	52	53	男	ICH	右頭頂葉、脳室内	1	不明	-	-	-	-	-	-	-	不明	-	-	-	外国
29	32	Muller C et al. Case report of iatrogenic cerebral amyloid angiopathy after exposure to Lyodura: an Australian perspective. Front Neurosci 5:17:1185267, 2023	53	56	女	ICH てんかん発作	右前頭葉→左内側前頭葉、頭頂葉	2	あり	不明	1985 1986	33	Lyodura	不明	死体硬膜修復	頭頭部接合部	-	-	-	-	外国
30	33	Sharma R et al. WHEN THE ANSWER IS HIDING IN THE MEDICALRECORDS:IATROGENIC CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY. 10.1136/bmjno-2024-ANZAN.125	54	40	女	ICH	脳葉→左前頭葉	2	あり	1	1982	39	Lyodura	頭頂部の硬膜断裂	死体硬膜修復	頭頂部	-	-	-	-	外国

*文献著者の所属機関で判断