
脳アミロイドアンギオパチー ：最近のトピックス

Cerebral amyloid angiopathy: recent topics

金沢大学附属病院脳神経内科／講師

坂井 健二*

はじめに

脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) は髄膜および脳内の血管壁 (主に中、小型動脈) にアミロイドの沈着を認める疾患である。CAAは沈着したアミロイド蛋白によって病型分類され、孤発性および遺伝性のCAAがある¹⁾。最も多いのは加齢によって増加し、アミロイドβ蛋白 (Aβ) の沈着がみられる孤発性Aβ型CAAである¹⁾。一方、脳外科手術歴などがあり、若年発症するAβ型CAAの知見が蓄積されてきている²⁾。

CAAの診断は病理学的になされていたが、MRIやpositron emission tomography (PET) といった画像診断の進歩に伴い、組織学的な評価を行うことなくCAAを臨床診断することが可能となってきた^{3,4)}。また、CAAの臨床症状として脳葉型の脳出血がよく知られていたが、脳梗塞や認知機能障害、一過性神経症状 (transient focal neurological episodes: TFNEs または amyloid spells) や炎症・血管炎 (CAA関連炎症・血管炎) など、様々な病態を生じることが明らかとなってきた。本稿では、孤発性Aβ型CAAについて概説する。

疫学

孤発性Aβ型CAAはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に関連して生じることが多いが、ADを伴わないこともある。わが国におけるCAA関連脳出血の検討では、脳出血の有病率は年齢とともに上昇し、女性に多い^{5,6)}。2015年にわが国で行われた全国疫学調査では、CAA関連脳出血とCAA関連炎症の

推定患者数はそれぞれ5,900人 (95%信頼区間4,800-7,100)、170人 (95%信頼区間110-220) であり、推定の有病率はそれぞれ4.64人/10万人と0.13人/10万人であった⁶⁾。

病因および病態

孤発性Aβ型CAAの原因について、血管壁に沈着するAβは主に神経細胞より産生されと考えられているが¹⁾、Aβが血管壁へ沈着する機序の詳細は未だに不明である。神経細胞においてAβがアミロイド前駆蛋白より切り出され、脳間質液とともにAβが排出される過程で血管壁に沈着すると考えられている。脳間質液の排出経路として、動脈壁内の血管平滑筋の基底膜周囲を通して排出されるintramural periarterial drainage (IPAD) と動脈の血管周囲腔から脳実質内へ入り、静脈の血管周囲腔に向かってアクアポリン4が関与し排出されるglymphatic systemが明らかにされている⁷⁻⁹⁾。なお、IPADからのAβの排出にapolipoprotein Eが大きく関与しているとの報告がある¹⁰⁾。

獲得性CAA

近年、異常プリオン蛋白と同様に、Aβがヒトからヒトで伝播するとの知見が蓄積されている。ヒト屍体由来硬膜を移植された症例¹¹⁾、成長ホルモンを投与された症例¹²⁾、過去に脳外科手術歴がある症例などで¹³⁾、若年発症のCAAやCAA関連脳出血を生じることが報告されている。孤発性Aβ型CAAは55歳未満の若年者で生じることが少なく、移植された硬

* Kenji Sakai: Senior Lecturer, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital

膜などや手術器具に付着していた A β が伝播した、または手術操作に伴って IPAD や glymphatic system といった脳間質液排出機構が障害され、A β が脳実質内や髄膜血管に蓄積したと推定されている²⁾。

病理学的所見

A β の沈着は髄膜および大脳皮質、小脳皮質の血管に生じる。視床や大脳基底核、脳幹や白質では極めて稀である。大脳皮質では後頭葉において最も高頻度にみられ、前頭葉、側頭葉と続き、頭頂葉の血管が最も侵されにくい。なお、A β の沈着は中、小型の動脈のほかに、静脈や毛細血管にも生じる。

CAA は血管平滑筋の外側基底膜へアミロイドが沈着することで始まり、平滑筋細胞の変性を生じ、最終的に中膜全体がアミロイド線維で置換される。アミロイドの沈着により障害された血管は double

barrel appearance (血管壁の二層化)、フィブリノイド壊死、微小動脈瘤などを示し (図 1A)、微小動脈瘤形成やフィブリノイド壊死は出血の原因となる。

アミロイド沈着の検出には Congo Red 染色や Thioflavin S 染色が必要である。Congo Red 染色では赤染し、偏光顕微鏡下にてアップルグリーン色を示す。特異抗体を使用した免疫染色により、沈着している蛋白の同定が可能である (図 1B-D)。A β 型とトランスサイレチン (transthyretin: TTR) 型の両者の CAA が合併していた遺伝性 TTR 型アミロイドーシス (ATTRv アミロイドーシス) の症例では、A β と TTR が髄膜血管に独立して沈着していたことが報告されている (図 2A-C)¹⁴⁾。

CAA は臨床症状を伴わない場合においても単球・マクロファージ系細胞の増加がみられ、炎症反応を随伴することがある¹⁵⁾。また、血管壁の破壊を伴わ

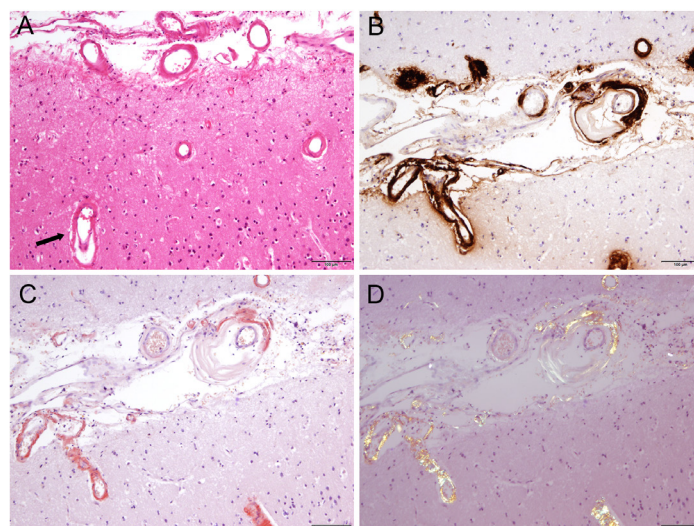


図 1 CAA 病理

孤発性 A β 型脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の組織写真 (A-D)。

(A) 髄膜や大脳皮質の動脈に生じた CAA。血管壁の肥厚に加えて、血管壁の splitting を認める (矢印)。(B) 血管壁に A β の沈着を認める。(C, D) Congo Red 染色では沈着したアミロイドは赤染し、偏光にてアップルグリーン色となる。(A) HE 染色、(B) 抗 A β 抗体による免疫染色、(C, D) Congo Red 染色。Bar = 100 μ m (A-D)。

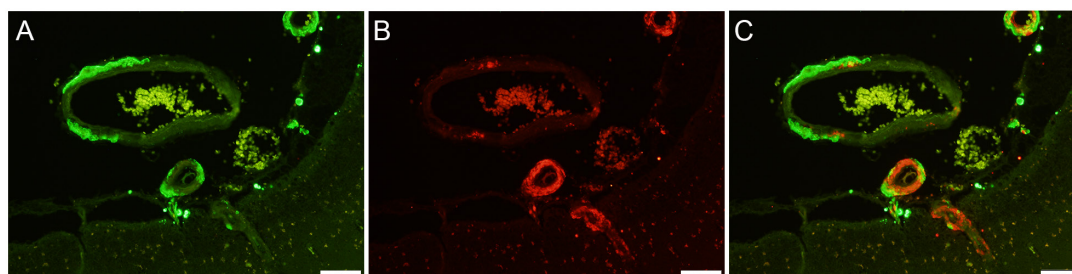


図 2 ATTRv アミロイドーシスにおける A β 型と TTR 型 CAA

A β 型と transthyretin (TTR) 型脳アミロイドアンギオパチー (CAA) が同時に認められた遺伝性 TTR 型アミロイドーシス (ATTRv アミロイドーシス) 症例の髄膜血管の免疫蛍光二重染色写真。クモ膜下腔の動脈壁に沈着したアミロイドは TTR (A, 緑色) または A β (B, 赤色) に対する抗体で染色され、両者は血管壁で概ね共存していない (C)。(A-C) 抗 TTR 抗体と抗 A β 抗体を用いた免疫蛍光二重染色、Bar = 100 μ m (A-C)。

ずに多核巨細胞の出現を伴うリンパ球浸潤を血管周囲に認めることもある（狭義のCAA関連炎症）¹⁶⁾。肉芽腫性血管炎を生じた場合は、 $A\beta$ の沈着を伴うCAAに加え、著明な浮腫、リンパ球、マクロファージや多核巨細胞の浸潤を主体とした炎症性変化、血管壁の破壊、マクロファージや多核巨細胞による $A\beta$ の貪食像が認められる（アミロイド β 関連血管炎, amyloid- β -related angiitis: ABRA）（図3A-D）¹⁷⁻¹⁹⁾。

CAAに関連した臨床症状と検査所見

脳出血と微小出血

脳出血では皮質・皮質下を含む脳葉型出血、皮質微小出血、限局性クモ膜下出血（脳表ヘモジデリン沈着）を示す（図4A, B）。出血部位に応じた臨床症状を示し、CAA関連脳出血に特徴的な症候はない。脳葉型脳出血の出血部位について、わが国における

全国調査では前頭葉が最も多い結果であったが、大脳皮質の容積を考慮した場合、頭頂葉は容積に比して出血頻度が高く、後頭葉は出血頻度が低い結果であった⁶⁾。

微小出血はMRIのgradient echo（GE）法/T2*強調画像、磁化率強調画像（susceptibility-weighted image: SWI）で円形または類円形の低信号として描出され、大脳皮質に認められる（図4A）。細動脈硬化などの他の原因による微小出血は大脳基底核や視床、橋底部などに多く、分布が異なることで鑑別可能である。

脳表ヘモジデリン沈着と一過性神経症状(transient focal neurological episodes: TFNEsまたはamyloid spells)

脳表ヘモジデリン沈着のうち、大脳皮質の一部に限局して認められるものはcortical superficial siderosis（cSS）と呼ばれている。限局性に生じたク

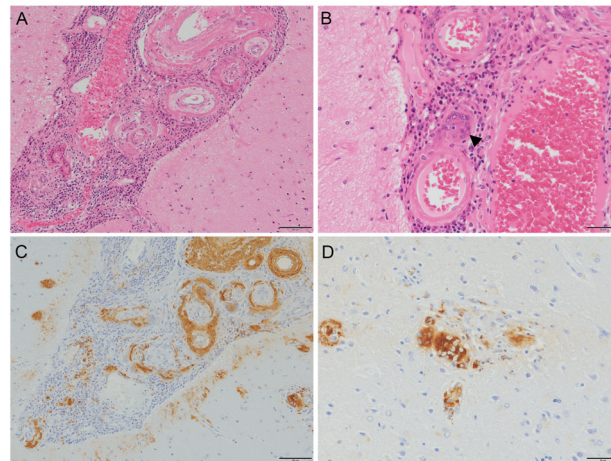


図3 ABRAの病理

アミロイド β 関連血管炎（amyloid- β -related angiitis: ABRA）の脳生検所見。

（A）髄膜血管の壁肥厚、splitting（double barrel appearance）、閉塞に加え、血管周囲に多数のリンパ球の浸潤が認められる。血管壁の破壊を伴う貫壁性の炎症細胞浸潤もみられる。近傍の大脳皮質にはグリオシスがみられる。（B）血管周囲には多核巨細胞がみられる（矢頭）。（C, D）抗 $A\beta$ 抗体による免疫染色ではアミロイドが陽性となっており、一部の多核巨細胞の胞体は抗 $A\beta$ 抗体で染色されている（D）。（A, B）HE染色、（C, D）抗 $A\beta$ 抗体による免疫染色。Bars = 100 μ m（A, C）、50 μ m（B, D）。

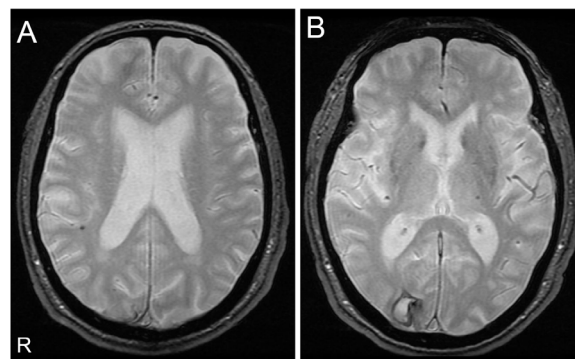


図4 CAAの画像

孤発性 $A\beta$ 型脳アミロイドアンギオパチーの頭部MRIのT2*強調画像（A, B）。

右側頭葉皮質の微小出血（A）、右後頭葉の皮質下出血と脳表のヘモジデリン沈着を認める（B）。

モ膜下出血後にヘモジデリンが沈着した状態を反映していると考えられており、GE法/T2*強調画像やSWIで脳回に沿った脳表の低信号として認められる(図5A)。

cSSは微小出血が比較的少数の症例で見られることが多く、CAA関連の微小出血とcSSでは発症機序が異なる可能性がある。しかし、cSSも微小出血と同様に症候性脳出血の予測因子となり得る²⁰⁾。cSSはTFNEsの原因となり、再発性かつ一過性の異常感覚や筋力低下、視覚障害がみられ、数秒から数分間持続する。出血やヘモジデリン沈着に伴う大脳皮質の一時的な機能低下(cortical spreading depression: CSD)が原因と考えられている²¹⁾。一過性脳虚血発作や片頭痛の前兆症状、てんかんと鑑別が重要となる。特に一過性脳虚血発作の診断で抗血小板薬等を投与された場合、CAA関連脳出血が誘発される可能性があり注意が必要である²²⁾。

大脳白質病変や脳梗塞と認知機能障害

皮質の小梗塞や、深部白質の循環障害によると考えられる白質脳症がみられることがあり、AD病変の影響を除外した場合でもCAAは認知機能障害、特に認知スピードの低下に影響することが報告されている²³⁾。また、CAAはADによる認知機能の低下を

助長すると考えられる²⁴⁾。

MRIで認められる半卵円中心における血管周囲腔の拡大(centrum semiovale-enlarged perivascular space: CSO-EPVS)や後頭部優位の大脳白質病変はCAAとの関連が報告されている²⁵⁾。

CAA 関連炎症・血管炎

臨床的に急性または亜急性の認知機能障害や行動異常を認めることが多く、頭痛や痙攣発作も比較的高頻度でみられる。発熱を認めることは稀で、嚥下障害、視野障害、単麻痺や片麻痺、小脳失調、半側空間無視といった巣症状は約半数で認められる⁶⁾。

臨床検査所見では、全身性の炎症所見の頻度は低く、脳脊髄液検査で細胞数増多を認めるのは約半数であった²⁶⁾。脳脊髄液中の抗Aβ抗体の抗体価の上昇やmatrix metalloproteinaseなどの炎症マーカーの上昇が報告されている^{27,28)}。画像所見では著明な浮腫、MRIのT2強調画像やfluid attenuated inversion recovery (FLAIR)画像での白質の高信号(図5B)、髄膜や大脳皮質の造影効果が見られることがあるが(図5C)、頻度は高くない²⁹⁾。以上の所見に加えて、GE法/T2*強調画像やSWI法といった撮像により大脳皮質および皮質下の出血所見がみられることが重要である(図5A)。

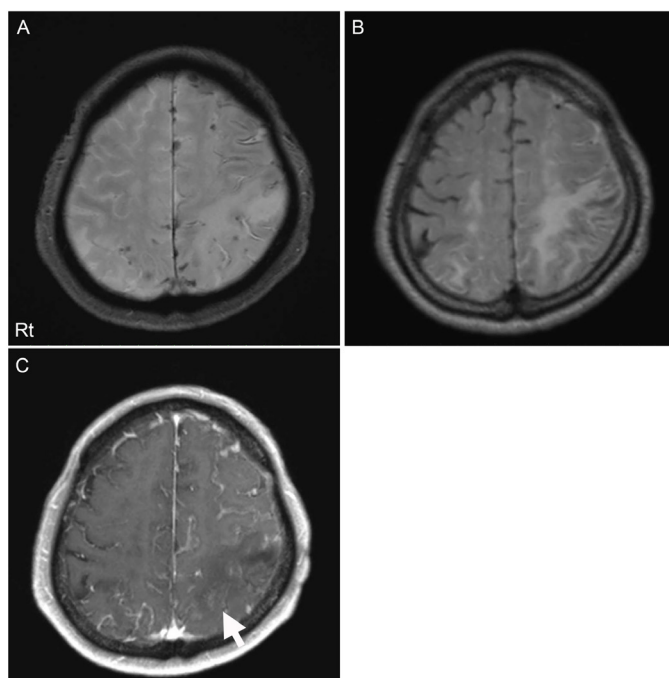


図5 ABRAの画像

アミロイドβ関連血管炎(amyloid-β-related angiitis: ABRA)症例の画像所見(図3と同一症例)。(A)頭部MRIのT2*強調画像では左前頭葉や両側頭頂葉で脳表ヘモジデリン沈着や微小出血の散在がみられる。(B)FLAIR画像で左優位の両側前頭頭頂葉や後頭側頭葉で灰白質の腫脹、広範囲の白質の高信号がみられる。(C)ガドリニウムを用いた造影MRIでは左前頭葉や両側頭頂葉の髄膜の造影効果がみられ、左頭頂葉皮質の一部でも造影効果を認める(矢印)。

CAAの診断

CAA関連脳出血の臨床診断基準としては Boston criteriaが最も広く利用されており、その改訂版も提案されている^{3,4)}。ただし、確定診断には病理学的診断が必要である。MRIのGE法/T2*強調画像あるいはSWI法による皮質微小出血やcSSの検出はCAAの臨床診断に非常に有用である(図4A, B, 図5A)。また、Pittsburgh Compound-B (PIB) などのアミロイドに結合するトレーサーを用いたPETはCAAを検出するが、CAAアミロイドに特異的ではないため、老人斑アミロイドとの区別ができない。

CAA関連炎症でも臨床診断基準が提唱されているが、現時点ではコンセンサスが得られて広く利用されているものではなく^{26,30)}、確定診断には脳生検などによる病理学的検索が必要である(図3A-D)。

CAAに関する治療と予後

CAAの治療について、現時点で血管壁へのアミロイドの蓄積を予防したり、蓄積したアミロイドを除去したり、障害された血管壁の破裂や閉塞を予防したりできる治療法はない。Aβに対する抗体を用いた免疫療法の臨床試験が行われたが、有効性は証明されなかった³¹⁾。

皮質型の脳出血を生じた場合には多くの症例では保存的治療で経過をみる事が可能である。ただし、適切な降圧療法を行うことが推奨される¹⁾。また、抗血栓療法や抗凝固療法はCAAによる脳出血を助長する可能性があるため、CAAが疑われる例ではそれらを避けるべきとされている。しかし、虚血性心疾患や脳卒中発症のリスクが高い場合もあり、そのような場合には短期間の抗血栓療法に左心耳閉鎖術などの別の方法を勧める報告がなされている²⁰⁾。

脳葉型脳内出血の予後について、わが国における検討では、97.1%で脳出血の手術後における再出血を認めなかった。また、脳出血の再発については平均35.3ヶ月の観察期間内で31.7%に認められ、平均して11.3ヶ月後にみられた。最初の出血から1ヶ月後における死亡率は12.2%で、12ヶ月後では19.5%と報告されている⁵⁾。

CAA関連炎症に対して副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の使用により改善したとの報告がなされている³²⁻³⁴⁾。しかしながら、治療に反応しない症例や死亡例の報告もあり、炎症やそれに付随した脳浮腫、CAAによる血流障害からくる多発性脳梗塞といった不可逆的な変化が中枢神経系に生じたためと考えられる¹⁸⁾。

ADを対象としたAβに対する免疫治療とCAA

1999年にADの動物モデルに対するAβ42の能動免疫により、脳実質へのAβの沈着が阻害および除去されたことがはじめて報告された³⁵⁾。その後、ADにおける能動免疫や受動免疫による治療薬の開発が行われたが、多くの臨床試験では認知機能の改善が認められなかったため中止されている³⁶⁾。その後、2021年に米国のFDA (Food and Drug Administration) がADに対する治療薬として抗Aβ抗体医薬であるaducanumabを認可し、同様の治療法がわが国においても臨床応用されつつある状況となっている。

Aβに対する能動免疫治療 (AN1792) が行われた症例の病理所見では、脳実質からのAβの除去とCAAの増加が報告され^{37, 38)}、IPADからAβが除去される過程で血管壁に沈着したと考えられている³⁹⁾。また、Aβに対する免疫治療での副作用として、髄膜脳炎⁴⁰⁾、脳実質の浮腫や脳溝の液体成分の貯留 (amyloid related imaging abnormality-edema/effusion: ARIA-E)、微小出血や脳表へモジデリン沈着 (amyloid related imaging abnormality-hemorrhage: ARIA-H) を生じることが報告されている^{41,42)}。抗Aβ抗体の投与に伴うCAAの増加によって血管透過性の亢進や血管壁の脆弱化が生じ、浮腫や出血を生じると推定されている⁴¹⁾。

おわりに

孤発性Aβ型CAAについて概説した。CAAが関連した一部の病態に対しては有効な治療法が報告されてきてはいるが、血管壁に沈着したAβの除去といったCAAに対する根本的な治療法については未だに確立されていない。また、ADにおけるAβに対する免疫治療により、CAAに関連していると考えられるアミロイド関連画像異常 (amyloid-related imaging abnormalities; ARIA) という新たな病態が明らかとなった。抗Aβ抗体医薬の臨床での使用が進むことにより今後問題となっていく可能性がある。脳外科手術などに伴う獲得性CAAの知見も蓄積されてきており、CAAについての病態解明や診断・治療に関する研究の進展が待たれる。

文献

- 1) Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *J Stroke*. 2015;17:17-30.
- 2) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;168:85-95.

- 3) Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston Criteria. *Neurology*. 2001;56:537-9.
- 4) Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:124-37.
- 5) Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17:823-9.
- 6) Sakai K, Ueda M, Fukushima W, et al. Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan. *Eur J Neurol*. 2019;26:1487-93.
- 7) Weller RO, Djuanda E, Yow HY, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol*. 2009;117:1-14.
- 8) Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4:147ra111.
- 9) Albargothy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periaxonal basement membrane pathways. *Acta Neuropathol*. 2018;136:139-52.
- 10) Sakai K, Boche D, Carare R, et al. Abeta immunotherapy for Alzheimer's disease: effects on apoE and cerebral vasculopathy. *Acta Neuropathol*. 2014;128:777-89.
- 11) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;132:313-5.
- 12) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al. Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*. 2015;525:247-50.
- 13) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, et al. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci*. 2019;399:3-5.
- 14) Sakai K, Asakawa M, Takahashi R, et al. Coexistence of transthyretin- and A β -type cerebral amyloid angiopathy in a patient with hereditary transthyretin V30M amyloidosis. *J Neurol Sci*. 2017;381:144-6.
- 15) Yamada M, Itoh Y, Shintaku M, et al. Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*. 1996;27:1155-62.
- 16) Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, Brown RD Jr, Christianson T, Giannini C. A β -related angiitis: Comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. *Neurology*. 2013;81:1596-603.
- 17) Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, et al. Abeta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2005;128:500-15.
- 18) Sakai K, Hayashi S, Sanpei K, Yamada M, Takahashi H. Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neuropathology*. 2012;32:551-6.
- 19) Sakai K, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation and dementia. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2021;12:101-6.
- 20) Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Veluw SJ. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke*. 2021;16:356-69.
- 21) Smith EE, Charidimou A, Ayata C, Werring DJ, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurologic episodes. *Neurology*. 2021;97:231-8.
- 22) Sanchez-Caro JM, de Lorenzo Martínez de Ubago I, de Celis Ruiz E, et al. Transient focal neurological events in cerebral amyloid angiopathy and the long-term risk of intracerebral hemorrhage and death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79:38-47.
- 23) Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011;69:320-7.
- 24) Boyle PA, Yu L, Nag S, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015;85:1930-6.

- 25) Bown CW, Carare RO, Schrag MS, Jefferson AL. Physiology and clinical relevance of enlarged perivascular spaces in the aging brain. *Neurology*. 2022;98:107-17.
- 26) Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;82:20-6.
- 27) Piazza F, Greenberg SM, Savoiardo M, et al. Anti-amyloid beta autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol*. 2013;73:449-58.
- 28) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Acta Neurol Scand*. 2021;143:450-7.
- 29) Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: a systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke*. 2018;13:257-67.
- 30) Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurology*. 2016;73:197-202.
- 31) Leurent C, Goodman JA, Zhang Y, et al. Immunotherapy with ponezumab for probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6:795-806.
- 32) Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology*. 2007;68:1411-6.
- 33) Regenhardt RW, Thon JM, Das AS, et al. Association between immunosuppressive treatment and outcomes of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *JAMA Neurol*. 2020;77:1261-1269.
- 34) Antolini L, DiFrancesco JC, Zedde M, et al. Spontaneous ARIA-like events in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a multicenter prospective longitudinal cohort study. *Neurology*. 2021;97:e1809-e22.
- 35) Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999;400:173-7.
- 36) Usman MB, Bhardwaj S, Roychoudhury S, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: current scenario and future perspectives. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8:534-51.
- 37) Boche D, Zotova E, Weller RO, et al. Consequence of Abeta immunization on the vasculature of human Alzheimer's disease brain. *Brain*. 2008;131:3299-310.
- 38) Nicoll JAR, Buckland GR, Harrison CH, et al. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- β immunization in Alzheimer's disease. *Brain*. 2019;142:2113-26.
- 39) Boche D, Denham N, Holmes C, Nicoll JA. Neuropathology after active Abeta42 immunotherapy: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *Acta Neuropathol*. 2010;120:369-84.
- 40) Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med*. 2003;9:448-52.
- 41) Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2012;11:241-9.
- 42) Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2022;79:13-21.

この論文は、2022 年 1 月 29 日（土）第 23 回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。