

認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針

第1版 2021年3月31日

厚生労働省科学研究費 研究班

「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」

研究代表者

池内 健（新潟大学脳研究所・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・教授）

田中 稔久**（大阪大学医学系研究科・准教授/厚生労働省老健局認知症
施策・地域介護推進課認知症対策専門官）

小原 知之**（九州大学病院・講師）

井原 涼子***（東京大学医学系研究科・助教/東京都健康長寿医療センタ
ー・医長）

春日 健作（新潟大学脳研究所・助教）

森 康治**（大阪大学医学系研究科・助教）

*日本神経学会からの推薦， **日本老年精神医学会からの推薦， ***日本認知症学会からの推薦

研究協力者

伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター・部長）

中村 昭範（国立長寿医療研究センター・部長）

監修 日本認知症学会， 日本老年精神医学会， 日本神経学会

目次

1. はじめに	p3
2. 用語の説明	p3-4
3. 適正使用指針の目的	p4
4. バイオマーカー測定の意義	p4-5
5. バイオマーカー測定方法	p5-6
6. 検査依頼の適正化	p6
7. 腰椎穿刺の実施	p6
8. 臨床使用の適正化：適切な使用	p7
9. 臨床使用の適正化：軽度認知障害への対応	p7
10. 臨床使用の適正化：不適切な使用	p7-9
11. 検査結果開示の適正化	p9
12. 臨床研究や疾患修飾薬開発における使用	p10
13. 資金源及び利益相反（conflict of interest: COI）	p19
14. おわりに	p10-11
15. 参考文献	p11-14

1. はじめに

先端計測技術の進歩に伴い、認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの開発が進んでいることを背景に、バイオマーカーは認知症の診断精度を向上させるツール等として期待されている。測定系の精度管理や測定結果の解釈が不十分な場合、被検者に不正確な情報を提供する可能性があり、バイオマーカーは適正に使用される必要がある。厚生労働省科学研究費補助金「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」（研究代表者：池内 健）課題において、アルツハイマー病を中心とした認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用の普及を目的として本適正使用指針を策定した。策定にあたっては、本邦の認知症をとりまく医療現場を考慮しながら、実臨床での活用実態、国内外の臨床研究の成果ならびに海外のガイドライン、専門家の意見を参考とした。本適正使用指針が、わが国における認知症のバイオマーカーの適正使用の普及や研究開発を促進し、今後の認知症診療の向上につながることを期待する。

2. 用語の説明

アルツハイマー病

本適正指針で用いるアルツハイマー病（Alzheimer’s disease: AD）は、認知症を前提とする臨床診断を意味するものではなく、疾患を特徴付ける病理変化により定義される。以下の項目で示す用語で説明されるように、認知機能正常な状態（アルツハイマー病の前臨床期/プレクリニカル AD）、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）を経て、認知症を呈する状態（AD dementia）に至ると考えられる[1-3]。

アルツハイマー病による認知症（AD dementia）

アルツハイマー病の病理学的変化を背景とし、臨床的に認知症を発症した状態[1]。

軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）

客観的に裏付けられる持続的な軽度の認知障害を有するが、日常生活は自立している状態[2]。認知症を発症する前駆段階として注目されている。

アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）

アルツハイマー病を特徴付ける病理的变化を背景とし、臨床的に軽度認知障害を呈する状態[2]。

前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）

アルツハイマー病の病理学的変化を背景として何らかの症状を呈するが、認知症を発症する前駆状態[4]。NIA-AA 2011におけるプレクリニカル AD ステージ 3 とアルツハイマー病による軽度認知障害に対応する。

アルツハイマー病の前臨床期/プレクリニカル AD (preclinical AD)

アルツハイマー病の病理学的変化を有するが、臨床的に認知機能が正常な状態[3]。アルツハイマー病の病理学的変化の有無は分子イメージング（アミロイドおよびタウイメージング）もしくは体液バイオマーカーにより規定される。

バイオマーカー

バイオマーカーは生体内の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的かつ定量的に測定・評価される特性と定義される。使用目的により診断マーカー、予後マーカー、階層化マーカー、予測マーカー、代替マーカー等に分類される。

診断閾値(カットオフ値)

診断閾値は、バイオマーカー測定値を用いて、特定の疾患や病態が存在することを診断する検査の限界値のことを指し、カットオフ値とも呼ばれる。症例対照研究により、疾患・非疾患群の測定値の分布を調べ、最も高い診断効率を示す最適値が設定される。

3. 適正使用指針の目的

本適正使用指針は、認知症診療を向上させ研究開発を促進させるために、脳脊髄液・血液バイオマーカーの活用における適正使用を促すための資料を提供することを目的としている。

4. バイオマーカー測定の意義

アミロイド蓄積を反映する脳脊髄液アミロイド β 42 (A β 42) 低下とタウ蓄積を反映するリン酸化タウの上昇は、アルツハイマー病脳で認められる病理所見と相関することが明らかにされている[5-7]。リン酸化タウは 181 番目のアミノ酸であるスレオニンがリン酸化された p.T181 が主に測定されている。脳脊髄液中の総タウは神経細胞の損傷と神経変性の程度を反映する[8,9]。アルツハイマー病の脳脊髄液では A β 42 が低下し、リン酸化タウ、総タウが上昇するパターンを示す[10]。脳脊髄液 A β 42 は認知機能低下

の有無にかかわらず、脳内 A β の蓄積と相関し、アミロイド PET で検出される A β 沈着とよく相関する[11,12]。脳脊髄液 A β 42 は、アミロイド PET よりも早期のアルツハイマー病・病態を反映することが示唆されている[13]。アミロイド PET 検査を参照とした場合、脳脊髄液 A β 42 測定は感度 87.6%，特異度 86.2%，AUC (area under the curve) 0.90 で脳内アミロイド蓄積陽性/陰性を識別できる[14]。脳脊髄液総タウ/A β 42 あるいはリン酸化タウ/A β 42 の比率を算出すると感度 91.1～92.1%，特異度 86.3～89.8%，AUC 0.95～0.96 に識別精度が向上する[14]。認知症における鑑別診断においては、アルツハイマー病による認知症と診断できる感度/特異度は、脳脊髄液 A β 42 が 75%/71%，総タウ 75%/78%，リン酸化タウ 75%/77%であり、A β 42 と総タウを組み合わせると感度 96%，特異度 90%と良好な診断効率が得られることがメタ解析により示されている[15]。

最近、血液バイオマーカーの開発が進んでおり、有望な結果が報告されている。血漿中の A β 42/40 等の分子種比率が、アミロイド PET で検出される A β 蓄積と強く相関することが明らかにされている[16-18]。また、アルツハイマー病の早期診断マーカーとして、血漿中のリン酸化タウ p.T217, p.T181, p.T231 の有用性が報告されている[19,20]。

2018 年にバイオマーカーを基盤にアルツハイマー病・病態を理解する Research framework 基準が策定された[21]。Research framework 基準では、脳内病変を反映するバイオマーカーとして A (A β 蓄積)，T (タウ蓄積)，N (神経変性) が設定された。認知機能低下などの症状とは独立した観点から、アルツハイマー病の病態を AT(N)分類により階層化する試みである。A+群は A β 蓄積を認める連続した病態 (アルツハイマー病連続体) として理解され、認知機能障害を伴う A-群は非アルツハイマー病タイプの病態の存在が推察される。臨床症状を中心とした認知症診断を、生物学的な観点から再構成することで、的確な診断、予後予測、治療薬の選択に結びつける試みである。Research framework 基準の実臨床における有用性は証明されておらず、現時点では主に研究目的に用いられる。

5. バイオマーカー測定方法

脳脊髄液および血液中の微量分子や物質を測定する方法として、酵素免疫測定法 (ELISA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)，質量分析装置，蛍光ビーズ発光法，電気化学発光法などの測定技術が応用されている。現在、認知症の実臨床で保険

記載されている検査は、サンドイッチ ELISA によるリン酸化タウ p.T181 と総タウの測定である。認知症の診断を目的にリン酸化タウが測定され、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断目的に総タウの測定が測定される。また、2020 年にアミロイド β ペプチドを測定する検査として、質量分析装置を用いた血液中のアミロイド β ペプチド測定システム[16]が体液検査用機器として製造販売承認を受け、バイオマーカーの測定が臨床により近いものとなりつつある。現状、利用できる（承認された）バイオマーカー測定方法を追補 1 にとりまとめた。上記以外にも研究を目的とした脳脊髄液・血液バイオマーカーの測定が研究室レベルで実施されているが、同一測定システムを用いても、施設間差や測定キットのロットの違いにより測定値が変動する等の課題がある[22]。

6. 検査依頼の適正化

脳脊髄液・血液バイオマーカー検査は、認知症に関する十分な知識と経験をもつ専門医師が患者を診察し、認知機能状態を把握した上で、検査の目的と有用性を判断して依頼する必要がある。そのため、バイオマーカー検査に関しては認知症の関連学会の専門医等の医師によって依頼されることが望ましい。

臨床検体の取扱う際には以下の点に留意する[23]。脳脊髄液を採取する際には、ガラスやポリスチレンの容器は吸着が生じやすいため、ポリプロピレン製の採取容器を用いることが推奨される。検体採取後は速やかに測定を行う。採取後直ぐに測定できない場合は、密閉の上、凍結保存する（ -80°C が望ましい）。保存検体の凍結融解は最小限に抑える。検体の採取と取扱いを適正に実施しないと、検査結果の正しい解釈ができないばかりか、誤診につながる可能性があることに留意が必要である。

7. 腰椎穿刺の実施

脳脊髄液を採取するために行われる腰椎穿刺は、基本的な医療技術の一つであり、適切な手順を踏めば比較的安全な手技である[24]。腰椎穿刺を実施する際には検査の目的、手技の内容、生じうる合併症について説明を行い、被検者もしくは家族など代諾者から同意を得るように務める。合併症のリスクを減らすために、抗凝固薬などの内服薬や穿刺部位の感染巣の有無を確認する。頭蓋内病変、意識障害、瞳孔固定・散大、視神経乳頭浮腫等の脳ヘルニアの徴候は、腰椎穿刺の禁忌である。腰椎穿刺の合併症として頻度が高いものは腰椎穿刺後頭痛（PLPH: post-lumber puncture headache）で

ある[25,26]。非外傷性穿刺針の使用により、腰椎穿刺後の頭痛の頻度が軽減することが報告されている[27]。

8. 臨床使用の適正化:適切な使用

認知症の診断は、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」[28]（日本神経学会監修，日本精神神経学会，日本認知症学会，日本老年精神医学会，日本老年学会，日本神経治療学会協力）に基づいた評価法と手順により実施されるべきである。同ガイドラインにおいては、認知症の診断について以下のように記載されている。

認知症の臨床診断は、病歴聴取と身体的および神経学的診察が重要であり、認知症の有無、重症度を包括的に把握するように努める。認知機能検査、形態画像検査（CTまたはMRI）、脳機能画像検査、血液・脳脊髄液検査などを行い、認知症の病型診断を行う。この過程で、治療可能な認知症を見逃さないように努め、せん妄、うつ病、薬剤誘発性認知機能障害等を除外する。

脳脊髄液・血液バイオマーカー検査は、臨床的に認知機能障害があり、その背景病理を加味して認知症の病型を診断する、あるいは除外することが、診療上有益と考えられる場合に実施が考慮される。

9. 臨床使用の適正化:軽度認知障害(MCI)への対応

軽度認知障害に対して、保険収載された薬剤を含め有効性を示すエビデンスがある治療法は確立されていない。そのため軽度認知障害に対して脳脊髄液・血液バイオマーカーを測定する診療上の有用性は、現時点では限定的である。一方で、アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の効果が期待される病期にプロドローマルADが含まれることが予測される。疾患修飾薬が上市された際には、軽度認知障害において、薬剤効果が期待できる対象者を背景病理の有無により選別するためにバイオマーカー検査を実施する意義は大きい。米国の脳脊髄液バイオマーカー適正使用ガイドラインでは、原因が特定されていない進行性の軽度認知障害に対する脳脊髄液バイオマーカーの使用は適正とされている[14]。

10. 臨床使用の適正化:不適切な使用

以下の目的や対象者に対して、実臨床を目的としたバイオマーカー検査を実施することは不適切と考える。

・アルツハイマー病を含む認知症の発症前診断や発症予測を目的に無症候者を対象に行う検査。

(理由) 無症候者の10~25%はアルツハイマー病を示唆する脳脊髄液バイオマーカーが陽性になる[11,30]。バイオマーカー所見により脳内病理の存在を推察することはできても、将来の発症や発症時期を予測することはできず、発症を食い止める予防法も確立していない。

・自覚的な物忘れ等を訴えるが、客観的には認知機能障害を認めない場合。

(理由) 自覚的な物忘れ (subjective cognitive impairment) を訴える無症候者に対するバイオマーカー測定が、将来の発症予測に有用であるというエビデンスは構築されておらず、実臨床上の有益性は証明されていない。

・遺伝性認知症の家系員に対して遺伝要因の保因状態を推定するための使用。

(理由) 遺伝要因の保因者であっても、脳病理が出現する前ではバイオマーカーが陰性を示すことがある。バイオマーカーの所見により、遺伝要因の保因状態を確実に把握することはできない。

・無症候の *APOE* ε4 保因者に対して脳内アミロイド蓄積を予測する目的

(理由) *APOE* ε4 保因者は、無症候者における脳アミロイド蓄積の高リスク者と考えられる。しかしながら、バイオマーカーの所見により脳内病理の存在を予測できても、*APOE* ε4 保因者の将来の発症や発症時期を予測することは難しい[30]。

・認知症と診断されている方の重症度の判定。

(理由) 認知症の重要度の判定は臨床的評価により行う。重症度を規定するバイオマーカーは確立していない。

・腰椎穿刺を実施する際に、合併症が生じるリスクが高い場合や過度な身体的負担が予想される場合。

(理由) 腰椎穿刺の実施と脳脊髄液バイオマーカー所見を把握することのリスク・ベネフィットを考慮する必要がある。

・抗認知症薬 (保険収載されているドネペジル塩酸塩, ガラントミン臭化水素酸塩, リバチグミン, メマンチン塩酸塩) の効果を判定するための使用

(理由) 症候改善薬である抗認知症薬の効果判定は、臨床的な観察により行う。症候改善薬の抗認知症効果を反映するバイオマーカーは確立していない。

・医療以外の目的（雇用時の健康診断や保険契約目的など）

（理由）医療以外の目的で、将来の発症リスクをバイオマーカーにより類推することは、倫理的な理由等により適切でない。

・バイオマーカーの結果の解釈の検討を十分に行わず、適切な結果の開示が行えない場合

（理由）認知症に関する十分な知識と経験をもつ専門医師が患者を診察した上で、認知機能状態を把握しバイオマーカー検査を実施する必要がある。

11. 検査結果開示の適正化

バイオマーカー検査は疾患の診断や背景病理の推定など多彩な病態判断に用いられる。目的とする病態を100%正しく判別できる検査はほとんどなく、種々の要因により偽陽性や偽陰性が含まれる。検査の診断特性は感度と特異度という2つの指標を考慮する。感度が高い検査は目的疾患を見逃すこと（偽陰性）が少なく、特異度が高い検査は偽陽性が少ない。定量的検査においては、適切な診断閾値（カットオフ値）が設定される[32]。バイオマーカー検査の結果を解釈するには、検査の特性を理解する必要がある。特にカットオフ値周辺の測定値は、偽陽性、偽陰性の可能性があることを考慮する必要がある。

脳脊髄液・血液バイオマーカーの結果開示を患者や家族等に説明する者は、検査依頼と同様に認知症の関連学会の専門医等であることが望ましい。検査結果の有用性と限界を説明し、心理的・社会的影響について配慮する。検査結果に応じて、適切な助言を提供するとともに、必要に応じて継続した診療を行うことが望まれる。

脳脊髄液 A β 42 あるいは A β 42/ A β 40 が基準範囲内であれば、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性は低いと判断される。一方、A β 42、A β 42/ A β 40 が基準値よりも低下している場合、脳内アミロイド蓄積陽性が示唆され、アルツハイマー病の診断を支持する [11]。認知機能障害の原因の判断は、バイオマーカーの結果のみで判断することなく、病歴、臨床症状や他の臨床画像検査とあわせて行うべきである。脳脊髄液リン酸化タウが基準値よりも高値であれば、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性が高い。脳脊髄液総タウの上昇はアルツハイマー病の診断を支持するが、クロイツフェルト・ヤコブ病や脳炎などでも上昇するため、注意深い鑑別診断が必要である。

12. 臨床研究や疾患修飾薬等を用いた治験における使用

臨床研究や疾患修飾薬の治験では、脳脊髄液・血液バイオマーカーの測定により、被験者を階層化することが行われている。例えば、治療の標的となる脳内病理の存在を確認し、適切な被験者を選別することがアルツハイマー病を対象とした治験において行われている。また、分子標的薬を用いた治験では、薬剤効果を評価する項目として脳脊髄液・血液バイオマーカーが用いられることがある。バイオマーカー測定を治験に導入することで、組み入れ対象の適正化や鋭敏な薬効評価などが期待できる。

臨床研究においては、脳脊髄液・血液バイオマーカーによりアルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）、アルツハイマー病の発症前段階（preclinical AD）、前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）等の区分を行い、早期病態の探索、バイオマーカー開発、発症予測因子の解明などが行われている。脳脊髄液・血液バイオマーカーを臨床研究や治験に用いる際には、適切なインフォームドコンセントを取得する。結果を開示する場合には、心理的・社会的な影響に配慮することが求められる。特に無症候者に対して結果を開示する場合、丁寧に説明する必要がある。

13. 資金源および利益相反(conflict of interest: COI)

本適正指針は厚生労働省科学研究費補助金「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」（代表者：池内 健）の支援を受けて作成した。また指針の作成にあたっては、適切なCOIマネジメントを行った。COI申告は以下の基準で申告した。役員報酬など（100万円）、株式など（100万円以上、あるいは当該全株式の5パーセント以上）、特許権使用料（100万円以上）、講演料など（50万円以上）、原稿料など（50万円以上）、受託研究費、共同研究費など（200万円以上）、奨学（奨励）寄付金など（200万円以上）、寄付講座への所属、旅行・贈答品などの提供（5万円以上）。COIとして申告された企業等を以下に示す。

エーザイ株式会社、大日本住友製薬株式会社、株式会社リコー

14. おわりに

国内外のエビデンスを収集・分析し脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針を作成することで、臨床現場における認知症バイオマーカーの効率的な活用が促進されることが期待される。認知症者を取り巻く環境は多様であり、本指針は臨床医家の

診療の裁量を制限するものではない。測定技術や臨床研究の進歩に伴い、認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカー検査の開発は日進月歩である。疾患修飾薬が実用化した際に、治療介入対象者を選別する診断体系の構築を見据え、A β 42等のバイオマーカー測定やアミロイドイメージング撮像が、今後保険収載される可能性も考えられる。そのため、関連する指針やガイドラインとの整合性も考慮しながら[28,33]、本適正使用指針も適時な改訂が必要である。血液バイオマーカーの汎用性を考慮すれば、より一層のエビデンス蓄積を進めるとともに、適正使用のための講習会等を行った上で、非専門医が活用できる枠組みも今後検討すべきと思われる。脳脊髄液・血液バイオマーカーが認知症診療に組み入れられることで、どのような医療経済的効果をもたらすかについての検討も望まれる。

15. 参考文献

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 263-269, 2011
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 270-279, 2011
3. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 280-292, 2011
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13:614-29, 2014
5. Stroyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 60:652-6, 2003
6. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 73:1193-9, 2009
7. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 129:3035-41, 2006

8. Arai H, Terajima M, Miura M, et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38:649-52, 1995
9. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2:605-13, 2003
10. Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 6:131-144, 2010
11. Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement* 14:1077-1087, 2018
12. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol* 71:1282-9, 2014
13. Mattsson N, Insel PS, Donohue M, et al. Independent information from cerebrospinal fluid amyloid- β and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. *Brain* 138:772-83, 2015
14. Shaw LM, Arias J, Blennow K, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14:1505-1521, 2018
15. Kang JH, Korecka M, Toledo JB, et al. Clinical utility and analytical challenges in measurement of cerebrospinal fluid amyloid- β (1-42) and τ proteins as Alzheimer disease biomarkers. *Clin Chem* 59:903-16, 2013
16. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 554:249-254, 2018
17. Zetterberg H, Burnham SC. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. *Mol Brain* 12:26, 2019
18. Bendlin BB, Zetterberg H. Screening with a high-precision blood-based assay for Alzheimer disease. *Neurology* 93:737-738, 2019
19. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA* 324:772-781, 2020

20. Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med* 26:398-407, 2020
21. Jack Jr, CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 14:535-562, 2018
22. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimer Dement* 9:251-261, 2013
23. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement* 8:65-73, 2012
24. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst)* 8:111-126, 2017
25. Leibold RA, Yealy DM, Coppola M, et al. Post-dural-puncture headache: characteristics, management, and prevention. *Ann Emerg Med* 22:1863-70, 1993
26. Evans RW. Complications of lumbar puncture. *Neurol Clin.* 16:83-105, 1998
27. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391:1197-1204, 2018
28. 認知症性疾患疾患ガイドライン 2017. 日本神経学会監修. 「認知症性疾患ガイドライン」作成委員会編. 東京. 医学書院
29. Toledo JB, Zetterberg H, van Harten AC, et al. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in cognitively normal subjects. *Brain* 138:2701-2705, 2015
30. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 67:308-316, 2010
31. Bartlett JW, Frost C, Mattsson N, et al. Determining cut-points for Alzheimer's disease biomarkers: statistical issues, methods and challenges. *Biomark Med* 6:391-400, 2012
32. 臨床検査のガイドライン JSLM 2018 検査値アプローチ/症候/疾患. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会.

33. アミロイド PET イメージングの適正使用ガイドライン. 改訂第 2 版 (2017) . 日本核医学会, 日本認知症学会, 日本神経学会編

末梢血中アミロイドβ測定システム（島津製作所）の適正使用基準

1. 全般的注意事項

- 本測定システムの結果のみでアルツハイマー病の臨床診断や鑑別をしてはならない
 - アルツハイマー病の診断は、認知症の診療を行う医師が、病歴や神経学的診察に加え、神経心理学的検査や画像検査等を用いて総合的に行うものであり、本測定システムの結果はその際の補助的な情報のひとつとして用いるべきである。また、本システムの測定結果の解釈および患者や家族等への説明においては、認知症の診療を専門とする医師によって行われるべきである。
 - 患者や家族等への説明にあたっては、本結果のもたらし得る心理的、社会的影響について配慮するべきである。
 - アミロイドβの異常蓄積は、レビー小体型認知症や他のタイプの認知症でも生じることがあるため、認知症タイプの鑑別も総合的に行う必要がある。また、必要に応じて経過観察を行う。
 - また、アミロイドβの異常蓄積は、認知機能に異常のない高齢者にも生じることがあることも注意が必要である。

- 使用に当たっては本測定システムの添付文書に記載された留意事項も参照すること

2. 測定結果の解釈について

- 本システムによる測定値の意義
 - 本測定システムは、末梢血中に存在する3種類のアミロイドβ関連ペプチド($A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}$, $APP_{669-711}$)を測定し、その相対比($APP_{669-711}/A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$)、及び、それらを数学的に組み合わせた Composite biomarker(参考資料 1)の値を提示するものである。
 - 末梢血中のアミロイドβ関連ペプチド比が、脳内アミロイドβ異常蓄積の有無と関連があると報告はあるが¹、その関連性について直接的な証明はなされておらず、またそのメカニズムについても不明である。従って、本測定システムの結果でアミロイドβの脳内異常蓄積の有無を確定することはできない。より信頼性の高い情報を得たい場合は、アミロイド PET 検査、もしくは、脳脊髄液検査を行う必要がある。
 - 本システムの測定値が、アルツハイマー病に伴う他の脳病変(タウ病変や神経変性病変)と関連するエビデンスはないため、重症度の判定や進行予測に用いることはできない。

●本システムによる Composite biomarker 測定値の解釈において参考となる情報、及び注

意事項

- ▶ 日本、及びオーストラリアの臨床研究のサンプルを用いて行われた研究¹(参考資料 2)の結果から考えられる Composite biomarker の参考値は以下の通りである。

参考値の考え方(PIB-PET, SUVR=1.4 を SOT とした場合)	参考値
PIB-PET が陰性の確率が高い参考値(偽陰性率<10%と期待)	0.166 以下
PIB-PET が陽性の確率が高い参考値(偽陽性率<10%と期待)	0.704 以上
参考境界値*	0.376

*境界値周辺では PIB-PET 陽性群と陰性群のオーバーラップがあることに注意

- ▶ 上記の情報は限定的なデータにおける評価結果であり、あくまで参考情報であることに留意すること。今後のデータの蓄積に伴い再評価が行われ、参考値が変更されることがある。
- ▶ 本システムによる測定データは、血液の採取、処理、保存方法の影響を受けるため、検体採取の際には製造販売業者が指定する作業手順を遵守すること。

参考資料

- 1: Composite biomarker の計算法: $APP_{669-711}/A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$ それぞれの値を長寿医療研究センターのデータ(後述)を元に標準化して z-score を求め、それらの z-score を平均したものを Composite biomarker 値とした¹。実際の計算法は以下の通りである。

$$\text{Composite biomarker} = \{[(5.241 \times APP_{669-711}/A\beta_{1-42}) - 4.056] + [(0.232 \times A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}) - 5.733]\} / 2$$

- 2: 対象は国立長寿医療研究センター(NCGG)の臨床研究参加者 121 名(認知機能正常高齢者 62 名、軽度認知障害 30 名、アルツハイマー型認知症 29 名)、及び、オーストラリアのコホート研究(AIBL)参加者 111 名(認知機能正常高齢者 63 名、軽度認知障害 33 名、アルツハイマー型認知症 15 名)。Pittsburgh compound-B (PIB)を用いたアミロイド PET 検査の半定量解析(Cutoff SUVR=1.4)により A β 陽性/陰性に分類した結果を Standard of Truth (SOT)とした場合に、血液バイオマーカー値が PET の判定と一致するパフォーマンスを検証した。その結果、Composite biomarker がいずれのデータセットにおいてもバイオマーカー性能が最も高く、境界値を 0.376 とした場合、SOT に対する正診率は NCGG、及び AIBL のデータセットでそれぞれ 87.6%、87.4%であった¹。また、上記対象者(全 232 名)の Composite biomarker 値の分布は、PIB-PET 陰性群で -0.378 ± 0.643 (平均 \pm SD)、陽性群で 0.972 ± 0.501 であった。

参考文献

1. Nakamura A, Kaneko N, et al., High performance plasma amyloid- β biomarkers for alzheimer's disease. Nature. 2018;554:249-254

●末梢血中アミロイドβ測定システム（島津製作所）の適正使用基準作成
ワーキンググループ構成メンバー

池内 健	新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター
石井 一成	近畿大学 医学部 放射線医学教室
石井 賢二	東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム
石井 伸弥	広島大学大学院医系科学研究科 共生社会医学講座
伊藤 健吾(座長)	国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
鈴木 啓介	国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
戸田 彩乃	国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター

(アイウエオ順)