認知症に関する脳脊髄液･血液バイオマーカー、*APOE* 検査の適正使用指針

第 1 版　2021 年 3 月 31 日
第 2 版　2023 年 9 月 30 日

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、*APOE* 検査の適正使用指針」
作成委員会

代表者：
池内 健（新潟大学脳研究所・教授）

作成委員：
山田 正仁（国家公務員共済組合連合会 九段坂病院・院長、東京医科歯科大学・特命教授）
田中 稔久（三重大学医学部・教授）
小原 知之（九州大学病院・講師）
井原 涼子（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・講師）
関島 良樹（信州大学医学部・教授）
古庄 知己（信州大学医学部・教授）

研究協力者
伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター・理事長補佐）
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、日本精神神経学会、日本老年医学会、日本神経治療学会

改訂の履歴

初版（2021 年 3 月 31 日）

厚生労働省科学研究費 研究班（研究代表者 池内 健）

・「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」

・ 追補 1「機器特異的な適正使用基準 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」

日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本神経学会監修

改訂第 2 版における変更点

1. 指針の名称を「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、*APOE* 検査の適正使用指針」に変更し、対応する記載の変更・追加を行った。
2. 作成委員を追加し、認知症関連 6 学会（日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本神経学会、日本精神神経学会、日本老年医学会、日本神経治療学会）の監修のもと、適正使用指針を改訂した。
3. アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の薬事承認に伴い、本適正使用指針の内容を変更した。
4. *APOE* 遺伝型検査の適正使用指針を追補 2 として作成した。
5. 最新の文献を追加する等、最新の知見に基づいて指針を改訂した。

目次

1. はじめに	p4
2. 用語の説明	p4-5
3. 適正使用指針の目的	p5-6
4. バイオマーカー測定の意義	p6
5. バイオマーカー測定方法	p7
6. 検査依頼の適正化	p7-8
7. 腰椎穿刺の実施	p9
8. 臨床使用の適正化：適切な使用	p9
9. 臨床使用の適正化：不適切な使用	p9
10. 検査結果開示の適正化	p9-10
11. 血液バイオマーカーの適正使用	p10-11
12. 臨床研究や疾患修飾薬開発における使用	p11-12
13. 資金源及び利益相反（conflict of interest: COI）	p12
14. おわりに	p12
15. 参考文献	p13-16
追補１．機器特異的な適正使用基準	p1-3
追補２．*APOE* 遺伝学的検査の適正使用指針	p1-4

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おり、認知症の診断精度を向上させるツール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、被験者に不正確な情報を提供する可能性があり、バイオマーカーの適正な使用が求められる。本適正使用指針は、厚生労働省科学研究費「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おける脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用の普及を目的に策定した。策定にあたっては、本邦の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。初版策定後、アルツハイマー病に対する疾患修飾薬が薬事承認されるなど、認知症に対するバイオマーカーを取り巻く状況に変化が生じたため指針を改訂した。また疾患修飾薬使用の意思決定において、重要な役割を担う *APOE* 遺伝学的検査に関する適正使用指針を追補 2 としてまとめた。本適正指針が、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の発展の端緒となり、今後の適正使用指針の改訂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。次に示す用語で説明するように、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て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かつ進行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）

アルツハイマー病の病理的変化を背景とし、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

バイオマーカーは通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的かつ定量的に測定され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、代替マーカーなどに分類される。

診断閾値（カットオフ）

診断閾値（カットオフ）は、バイオマーカー測定値を用いて特定の疾患や病態があると診断する検査の限界値で、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、最適な値に設定される。

疾患修飾薬

疾患修飾薬とは、疾患の原因となっている病態生理学的な変化を標的とし、疾患の発症や進行を抑制する薬剤のことをいう。しばしば症状改善薬と対比的に用いられる。

アミロイドβ検査

脳内アミロイドβ蓄積の有無を判定するために実施される脳脊髄液アミロイドβ測定やアミロイド PET 検査のこと。抗アミロイドβ抗体薬の治療対象者を選別するために実施される事前検査としての役割を有する。

3. 適正使用指針の目的

本適正使用指針は、認知症および軽度認知障害の診療を向上させるために、脳脊髄液・血液バイオマーカーおよび *APOE* 遺伝学的検査の臨床利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β42 (Aβ42) 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 pT181 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 Aβ42 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 Aβ42 は認知機能低下の有無にかかわらず脳内 Aβ の蓄積と相関し、アミロイド PET で検出される Aβ 沈着とよく相関する[11,12]。脳脊髄液 Aβ42 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 Aβ42 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/ Aβ42 あるいはリン酸化タウ/ Aβ42 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 Aβ42 が 75%/71%、総タウ 75%/78%、リン酸化タウ 75%/77%であり、Aβ42 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]。

2018 年にバイオマーカーを中心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[16]。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（Aβ 蓄積）、T（タウ蓄積）、N（神経変性）を設定し、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 Aβ 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ている。

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収載されている検査は、全自動型免疫アッセイ測定法ルミパルス®によるリン酸化タウ pT181 と総タウの測定である。リン酸化タウは、認知症の鑑別診断を目的に測定が実施でき、総タウの測定はクロイツフェルト・ヤコブ病の診断目的に実施できる。同測定法（ルミパルス®）による脳脊髄液 Aβ42/40 測定は、脳内アミロイド蓄積の判定を効能とした体外診断用医薬品承認を最近受けた[17]。また、質量分析装置を用いた血液中のアミロイドペプチド測定システム[18]が体液検査用器具として製造販売承認を受け*、全自動型免疫アッセイ測定法（HISCL）による血漿中 Aβ40, 42 分子種測定が脳内アミロイド有無の判定を効能として体外診断用医薬品承認を受けている[19]。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。

*本システムの適正使用基準を追補 1 として作成した。

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。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べきである。

臨床検体の取扱う際には以下の点に留意する[20, 21]。脳脊髄液サンプルの採取する際には、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い、やむを得ない場合には密閉の上、凍結保存（-80°C が望ましい）する。保存検体の凍結融解は最小

限に抑える。検体のサンプリング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

認知症者から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[22]。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である[23,24]。無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[25]。

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」[26]（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次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を除外する。」

脳脊髄液バイオマーカーは、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。

AD に対する抗アミロイドβ抗体薬レカネマブとドナネマブが、第 3 相試験において有意な臨床効果を示したことが報告された[27,28]。有効性と安全性の観点から、レカネマブは厚生労働省において最近、薬事承認を受けた。抗アミロイドβ抗体薬は脳内アミロイドを治療標的としていることから、脳脊髄液バイオマーカーもしくはアミロイド PET によるアミロイドβ検査により、脳内アミロイド陽性所見を確認する必要

がある。AD による MCI または軽度認知症が臨床的に疑われ、抗アミロイドβ抗体薬の対象となるか否かの判断のためにアミロイドβ検査を実施することは適切である。脳脊髄液検査においては、Aβ42/40 により脳内アミロイド蓄積の有無を判定する。これらの検査を保険診療として実施する際には、治療薬および検査薬の添付文書ならびに最適使用推進ガイドラインを参照し、適切に実施する。

9. 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
・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
・認知症の重症度の判定
・脳脊髄液を採取するために実施する腰椎穿刺の際に、合併症が生じるリスクが高い方や過度な身体的負担が予想される場合
・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
・無症状の *APOE* ε4 保持者に対して脳内アミロイド蓄積を予測する目的
・保険収載されているアルツハイマー型認知症に対する症状改善薬（ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン、メマンチン塩酸塩）の効果を判定するための使用
・医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）
・バイオマーカーの結果の解釈を十分に行わず、適切な結果の開示が行えない場合

10. 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[29]。バイオマーカー検査の結果を解釈するには、検査の分析妥当性と臨床的妥当性を理解する必要がある。バイオマーカーの結果のみで臨床診断を行うこと

なく、必要に応じて他の検査を追加し、包括的に鑑別診断を行うように務める。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の患者や家族等への説明は、検査依頼と同様に認知症の関連学会の専門医等が実施する。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 Aβ42/Aβ40 もしくは Aβ42/リン酸化タウが正常範囲内であれば、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、Aβ42/Aβ40、Aβ42/リン酸化タウ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が、他の認知症や認知機能正常高齢者でも認めることがある[11]。そのため、認知機能障害の原因の判断は、臨床症状や他の臨床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。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、注意が必要である。

11. 血液バイオマーカーの適正使用

認知症に対する血液バイオマーカーの開発が進んでおり，臨床応用に向けて有望な結果が蓄積されているが、脳脊髄液バイオマーカーやアミロイド PET で示されているアミロイド蓄積を予測する精度には及んでおらず[30,31]、米国における抗アミロイドβ 抗体薬の適正使用指針においても、治療適応診断のための使用は推奨されていない[32]。そのため血液バイオマーカーを実用化するには、より一層のデータの蓄積と多様な集団における血液バイオマーカーの性能を検証する研究が必要である。

血漿中の Aβ42/40 等の比率は、アミロイド PET で検出される Aβ 蓄積と有意に相関する[18,33,34]。また、血漿中のリン酸化タウ pT205、pT181、pT217、pT231 が、アルツハイマー病の早期診断マーカーとして有用であることが報告されている[35-37]。特に pT217 は、AD 診断における有用性が数多くの臨床研究により報告されている[36]。Aβ、リン酸化タウ以外では、神経フィラメント軽鎖（neurofilament light chain）や GFAP (glial fibrillary acidic protein)が、血液バイオマーカーとして有用であることが

報告されているが[38]、これらのマーカーはアルツハイマー病・病態に特異的ではなく、他の神経変性疾患や外傷性脳損傷においても変動することに注意を要する。

脳内アミロイド陽性者と陰性者の血漿中 Aβ 分子種比率の変化量は、脳脊髄液と比較して小さいことから、脳内アミロイド蓄積の判別に関する検査の頑強性について課題がある[39]。従って、血液バイオマーカーの結果単独で、脳内アミロイドβ蓄積の判定や臨床診断を行ってはならない。

血液バイオマーカーは、将来的には疾患修飾薬投与の事前検査として行われる脳脊髄液検査や PET 検査のスクリーニング検査としての役割が期待される。その際には、血液バイオマーカーは認知症関連学会の専門医が実施すべきであり、必要に応じて他の検査を組み合わせ、脳内 Aβ 蓄積の判定や臨床診断を行う。血液バイオマーカー測定が偽陰性を示す可能性を考慮し、担当医が臨床的にアルツハイマー病を強く疑う場合には、血液バイオマーカーの結果が陰性であっても、脳脊髄液検査や PET 検査を追加して精査することを考慮する。実用化に向けては、検査前および検査プロトコルを標準化し、実臨床環境下での試料を用いた臨床研究を行い、検査の頑強性を向上させる必要がある[21,40]。また、併存疾患（腎機能低下、心血管疾患、脳血管疾患など）や加齢の影響など潜在的な交絡因子を明らかにしていくことも、血液バイオマーカーの検査結果を正しく解釈する上で重要となる[41]。

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を用いた治験では、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（プレクリニカル 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、十分な配慮が求められる。

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「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。

富士レビオ株式会社、エーザイ株式会社、島津製作所

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。疾患修飾薬の実用化を見据え、脳脊髄液・血液バイオマーカー検査やアミロイド PET 検査により治療介入対象者を効率的に選別する診断体系を構築することが望まれる。そのため、関連する適正使用ガイドラインとの整合性も考慮しながら[26,42]、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、より一層のデータ蓄積により頑強なエビデンスを構築し、実用化に向けた準備を進めるべきである。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. Strozyk 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. 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

17. Nojima H, Ito S, Kushida A, et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers measured by LUMIPULSE® system. Ann Clin Transl Neurol 9:1898-1909, 2022

18. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease. Nature 554:249-254, 2018

19. Yamashita K, Miura M, Watanabe S, et al. Fully automated and highly specific plasma β-amyloid immunoassays predict β-amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy. Alzheimers Res Ther 14:86, 2022.

20. 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

21. Verberk IMW, Misdorp EO, Koelewijn J, et al. Characterization of pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: Results from the Standardization of Alzheimer's Blood Biomarkers (SABB) working group. Alzheimers Dement 18:1484-1497, 2022

22. 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

23. Leibold RA, Yealy DM, Coppola M, et al. Post-dural-puncture headache: characteristics, management, and prevention. Ann Emerg Med 22:1863-70, 1993

24. Evans RW. Complications of lumbar puncture. Neurol Clin. 16:83-105, 1998

25. 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

26. 認知症疾患ガイドライン 2017. 日本神経学会監修. 「認知症疾患ガイドライン」作成委員会編. 東京. 医学書院

27. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med 388:9-21, 2023

28. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. JAMA 330:512-527, 2023

29. 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.

30. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, et al. Blood biomarkers for Alzheimer’s disease in clinical practice and trials. Nat Aging 3:506-519, 2023

31. Zetterberg H, Burnham SC. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease. Mol Brain 12:26, 2019

32. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: Appropriate use recommendations. J Prev Alzheimers Dis 10:362-377, 2023

33. Bendlin BB, Zetterberg H. Screening with a high-precision blood-based assay for Alzheimer disease. Neurology 93:737-738, 2019

34. Brand AL, Lawler PE, Bollinger JG, et al. The performance of plasma amyloid beta measurements in identifying amyloid plaques in Alzheimer's disease: a literature review. Alzheimers Res Ther 14:195, 2022

35. 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

36. 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

37. Montoliu-Gaya L, Benedet AL, Tissot C, et al. Mass spectrometric simultaneous quantification of tau species in plasma shows differential associations with amyloid and tau pathologies. Nat Aging 3:661-669, 2023

38. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. Lancet Neurol 21:66-77, 2022

39. Rabe C, Bittner T, Jethwa A, et al. Clinical performance and robustness evaluation of plasma amyloid-$\beta_{42/40}$ prescreening. Alzheimers Dement 19:1393-1402, 2023

40. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 18:2669-2686, 2022.

41. Mielke MM, Dage JL, Frank RD, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. Nat Med 28:1398-1405, 2022

42. 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 3 版（2023）．日本核医学会，日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会，日本老年医学会、日本老年精神医学会監修．https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/syounin_01.pdf（2023 年 9 月 29 日アクセス）

追補１　機器特異的な適正使用基準

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（$A\beta_{1\text{-}42}$, $A\beta_{1\text{-}40}$, $APP_{669\text{-}711}$）を測定し、その相対比（$APP_{669\text{-}711}/A\beta_{1\text{-}42}$, $A\beta_{1\text{-}40}/A\beta_{1\text{-}42}$）、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する報告はあるが [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]。実際の計算式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 Aβ 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±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）

追補２．*APOE* 遺伝学的検査の適正使用指針

1. はじめに

APOE はアルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）の発症リスクに関与する感受性遺伝子*である。アポリポタンパク E をコードする *APOE* は、112 番目と 158 番目のアミノ酸をコードする２つの一塩基置換（rs429358, rs7412）の組み合わせにより３つの遺伝型（ε2, ε3, ε4）が規定される [1]。AD に対する疾患修飾薬の登場に伴い、遺伝学的リスクとしての *APOE* という従来の考え方に加え、*APOE* 情報を生かして抗アミロイドβ抗体薬の副作用を適切に管理し、実臨床に活用しようとする薬理遺伝学的な臨床的意義が生じている。

*感受性遺伝子：単独で病気の発症につながることはないものの、特定の病気のリスクを高める影響力を持った遺伝子のこと

2. 遺伝的リスクとしての *APOE* 遺伝型

APOE 遺伝型の頻度は日本人健常者では ε3*3 が 75.7%と最も頻度が高く、続いて ε3*4（14.6%）、ε2*4（0.8%）、ε4*4（0.5%）、ε2*2（0.2%）の順となる。一方、AD 患者では ε4 の頻度が健常人に比して高く，ε2 の頻度が低いことから，ε4 は AD のリスク因子，ε2 は防御因子として作用すると考えられている [2,3]。*APOE* 遺伝型 ε3 ホモ接合体（健常者で最も多い遺伝型）と比較して、ε4 ヘテロ接合体は２～４倍、ε4 ホモ接合体は 10～15 倍程度 AD 発症リスクが上昇する [4]。

AD は多因子疾患であり、複数の遺伝要因と環境要因が発症に関与する。*APOE* により得られる情報は発症リスクに関する確率であり、単一遺伝子性疾患における遺伝学的検査のような診断的な意義は乏しい [5]。*APOE* ε4 を保持していても AD を発症しないことは珍しいことではなく、また AD 患者の約半数は *APOE* ε4 を保持しない。AD の診断や発症予測に対する *APOE* 遺伝型検査の精度は十分でないため，国内外のガイドラインでは、実臨床における AD 診断や発症予測を目的とした *APOE* 遺伝学的検査は推奨されていない [6,7]。

3. *APOE* 検査

本邦では *APOE* 遺伝学的検査は主に研究目的に実施されており、実臨床への応用が可能な体外診断医薬品承認を受けた *APOE* 遺伝学的検査は整備されていない。*APOE* ε4 保持者を対象とした本邦を含むグローバル治験の中で *APOE* 遺伝型の開示が行われる等 [8]、一部の治験で *APOE* 検査の結果が治験参加者に開示されている。保険外診療や Direct-to-Consumer（DTC）検査として *APOE* 検査がわが国で提供されているが、その検査には認知症や遺伝医療の専門家が関与していることは少なく、十分な情報提供

や検査後のサポートが行われるとは言い難い状況である。*APOE* 検査に対する自己決定が、不十分な情報に基づいて行われている懸念がある。

4. 抗アミロイドβ抗体薬とアミロイド関連画像異常（ARIA）

抗アミロイドβ抗体薬の有害事象であるアミロイド関連画像異常（ARIA: amyloid-related imaging abnormalities）と *APOE* 遺伝型の関連が注目されている[11]。抗アミロイドβ抗体薬レカネマブ、ドナネマブを用いた第 3 相試験における ARIA は、浮腫（E: edema）・出血（H: hemorrhage）ともε4 ホモ接合体、ε4 ヘテロ接合体、非ε4 保持者の順で発生頻度が高かった[12,13]。特にε4 ホモ接合体は、症候性 ARIA が生じる可能性が他の遺伝型と比べて相対的に高いことから、ARIA のリスクをふまえて抗アミロイドβ抗体薬を適正に使用する、いわば薬理遺伝学的な観点から *APOE* 遺伝型を調べる臨床的意義が示唆されている[11,12]。レカネマブの適正使用指針（海外）においては，投与候補者には事前に *APOE* 遺伝型の検査を実施することが推奨されている[14]。

レカネマブの正式承認時に発表された添付文書（レーベル）の中で、FDA は「枠付き警告」として ARIA に関する注意喚起を行った[15]。ARIA は治療初期に発現し、多くは無症状であるが、重篤で生命を脅かす事象がまれに発生するとし、特に *APOE* ε4 ホモ接合体について言及されている。AD の約 15%を占めるε4 ホモ接合体 AD 患者は、症候性 ARIA の発生率が高い。まれながらも重篤な ARIA を発生する可能性があるため、治療開始前に *APOE* ε4 の有無を検査し、ARIA 発症のリスクについて患者およびご家族と話し合うべきと記載された。

5. *APOE* 検査の適正使用

APOE 遺伝学的検査を行う際には、検査の分析妥当性、臨床的妥当性を事前に確認する。研究目的で *APOE* 検査を行う際には、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和 5 年 3 月 27 日一部改正）を遵守し[16]、インフォームドコンセントを取得した上で実施する。被検者への結果開示については、被検者にとってのメリット、デメリットを吟味した上で、研究計画の作成段階で開示の有無を明示しておく。開示希望の有無を *APOE* 検査実施前に確認し、認知症もしくは臨床遺伝の専門医が結果の開示を行うことが望ましい。結果を開示する際には心理的影響に配慮し、必要に応じて継続的な支援を行う。*APOE* 遺伝型を知ることを目的に、遺伝子自体ではなく、その産物である ApoE タンパクアイソフォーム解析を行う場合にも、遺伝学的検査と同様に適正な検査を行う必要がある。

抗アミロイドβ抗体薬が上市され、*APOE* 遺伝学的検査が保険診療で実施可能となった時には、ARIA 発症リスクについて患者および家族と話し合うことを目的に *APOE* 遺伝学的検査を行うことは適切である。その際には、精度と信頼性が担保された

APOE 検査を実施すべきである。一方、AD 診断や発症予測を目的とした *APOE* 遺伝学的検査を実臨床で行うことは不適切である。また、健常人を対象に *APOE* 検査を実臨床で行うことは不適切である。

APOE 遺伝学的検査前には、検査の意義と得られる結果の意味について十分な説明を行う。*APOE* 遺伝型は生涯変化せず、血縁者で共有される遺伝情報という側面もある。血縁者への影響を不安に思われる場合には、遺伝カウンセリングを提供するなどの配慮が必要となる。自施設で遺伝カウンセリングが実施できない場合は、実施可能な施設との連携体制を構築することが望ましい。*APOE* ε4 ホモ接合体者の子供は、ε4 アレルを一つ以上保持する高リスク者となる。*APOE* ε4 を保持する易罹患性に関する正しい理解を促すとともに、AD 発症に関与する環境因子のリスク低減を促すなどの助言を提供する等の配慮が求められる [17]。また、*APOE* ε4 保持者に対して、遺伝情報の保護と差別防止への配慮も必要である。

6. おわりに

認知症診療における *APOE* 検査の臨床的有用性が示唆されており、*APOE* 遺伝学的検査を実臨床で実施できる適正な検査体制整備が必要とされている。また、社会における *APOE* に関する正しい理解を普及させる努力も必要となる。今後、新規薬剤の開発や体外診断医薬品としての製造販売承認や保険収載など、*APOE* 検査に関する医療環境や科学的根拠に変化が生じた場合、本指針を適時に改訂する。

7. 文献

1. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. Nat Rev Neurol 15:501-518, 2019
2. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 278:1349-56, 1997
3. van der Lee SJ, Wolters FJ, Ikram MK et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. Lancet Neurol 17:434-444, 2018
4. Miyashita A Kikuchi M, Hara N et al. Genetics of Alzheimer's disease: an East Asian perspective. J Hum Genet 68:115-124, 2023
5. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン 2022 年 3 月改訂 https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf.（2023 年 9 月 29 日アクセス）
6. 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会・編. 認知症性疾患ガイドライン 2017. 東京：医学書院；2017

7. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genet Med13:597-605, 2011
8. Walsh T, Duff L, Riviere ME, et al. Outreach, Screening, and Randomization of APOE ε4 Carriers into an Alzheimer's Prevention Trial: A global Perspective from the API Generation Program. J Prev Alzheimers Dis 10:453-463, 2023
9. Thambisetty M, Howard R. Lecanemab and APOE genotyping in clinical practice-navigating uncharted terrain. JAMA Neurol 80:431-432, 2023
10. Blasco D, Roberts JS. Implications of emerging uses of genetic testing for Alzheimer's disease. J Prev Alzheimers Dis 3:359-361, 2023
11. Hampel H Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. Brain (in press)
12. van Dyck CH Swanson CJ, Aisen P,et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. New Engl J Med 388:9-21, 2023
13. Sims JR Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial.JAMA 2023;330:512-527
14. Cummings J Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: Appropriate use recommendations. J Prev Alzheimers Dis 3:362-377, 2023
15. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s001lbl.pdf（2023 年 9 月 29 日アクセス）
16. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 5 年 3 月 27 日一部改訂）https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf（2023 年 9 月 29 日アクセス）
17. WHO ガイドライン『認知機能低下および認知症のリスク低減』 邦訳検討委員会 https://www.jri.co.jp/MediaLibrary/file/column/opinion/detail/20200410_theme_t22.pdf （2023 年 9 月 29 日アクセス）