

アルツハイマー病に対する バイオマーカーの新しい動向

Emerging role of fluid biomarkers for Alzheimer's disease

いけうち たけし
池内 健
Takeshi IKEUCHI

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に対する抗アミロイド β (amyloid- β : A β) 抗体薬レカネマブが実臨床に導入され始め、わが国の認知症診療は新たなステージに突入した。従来の抗認知症薬と異なり、病気の原因に直接作用し、臨床症状の進行抑制を示したレカネマブは、認知症治療のマイルストーンとなった。認知症新薬の臨床実装は、認知症診断体系にも影響を及ぼしている。バイオマーカー検査により、背景病理を推測した認知症診断の重要性が増し、レカネマブ治療の要否を判断するための検査として、脳脊髄液 A β 検査とアミロイド PET 撮像が 2023 年 12 月に保険収載された。本稿では、アルツハイマー病に対するバイオマーカーの新しい動向について紹介する。

I. 認知症バイオマーカーの実用化

AD に対する脳脊髄液・血液バイオマーカー検査の実用化の状況を整理する。脳脊髄液リン酸化タウ (pT181) は、認知症の鑑別診断を目的として 2012 年に保険収載され、それ以降、豊富な臨床実績が蓄積されている。化学発光酵素免疫測定法ルミパルス[®]を用いた脳脊髄液 A β 42/40 測定は、2021 年に体外診断薬の承認を受け¹⁾、脳内 A β 蓄積を判定する検査として 2023 年 12 月に保険収載された²⁾。質量分析装置を用い A β 分子種を定量する血液アミロイドペプチド測定システムは、医療機器として製造販売承

認を受けている³⁾。さらに、HISCL[®]を用いた血液バイオマーカー A β 40、42 測定が 2022 年に体外診断薬承認を受けた⁴⁾。このように、バイオマーカーの認知症実臨床への応用が急速に進んでいる。

II. 新たな臨床検査:アミロイド β 検査

新薬レカネマブが臨床的効果を発揮するためには、治療の標的である A β が脳内に蓄積していることを治療前に確認する必要がある。この検査は「アミロイド β 検査」と呼ばれる。A β 蓄積を欠く人に抗 A β 抗体薬を投与しても、効果が期待できないばかりか、治療薬に関連した有害事象が生じるリスクがある。そのため、抗 A β 抗体薬の治療対象者をアミロイド β 検査により適切に選別する必要がある (図 1)。また、治療対象者に抗 A β 抗体薬を適時に届けるためには、アミロイド β 検査が実施可能な医療機関を全国で均てん化して整備する必要がある。

米国ではレカネマブの正式承認を受け、レカネマブ治療に対する適正使用指針が論文発表された⁵⁾。この指針では、アミロイド PET と脳脊髄液検査がアミロイド β 検査として推奨されている。血液バイオマーカーは、現時点ではレカネマブ投与のためのアミロイド β 検査として推奨されていない。レカネマブに対する本邦の最適使用推進ガイドラインにおいても、脳脊髄液検査とアミロイド PET をアミロイド β 検査として行うことが記載されている⁶⁾。

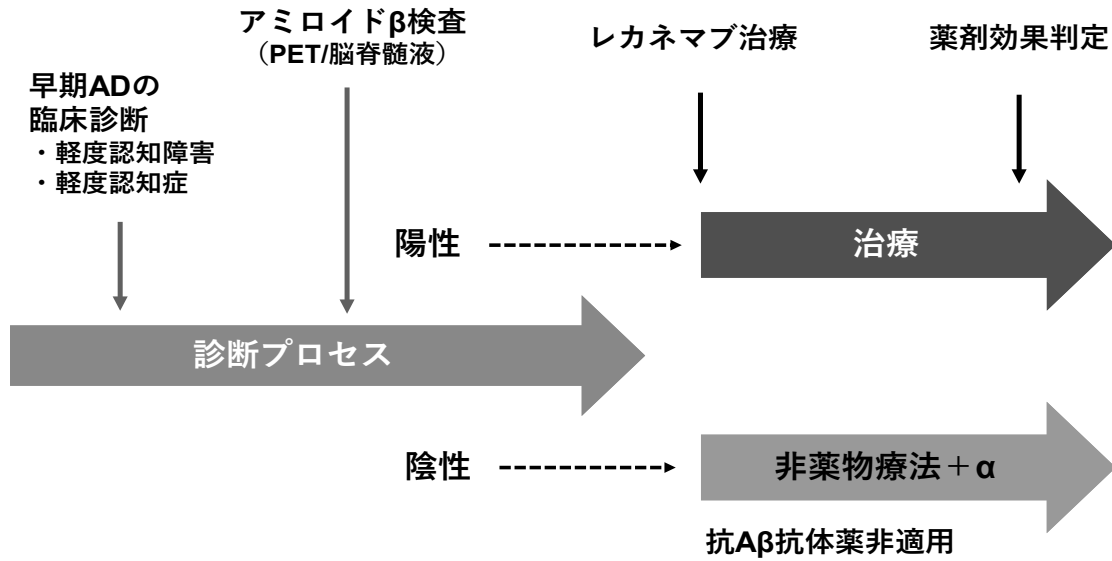


図1 レカネマブ投与対象者選別フロー

(著者作成)

Ⅲ. 脳脊髄液バイオマーカー

認知症性疾患診療ガイドラインにおいて、脳脊髄液バイオマーカーは、ADを臨床診断する補助検査として有用であると明記されている⁷⁾。AD患者では、脳脊髄液Aβ42は低下し、リン酸化タウ、総タウが上昇する特徴的なパターンを示す。この変化はAD脳で生じる病理変化を反映している(図2)。脳脊髄液中のAβ42低下は、PET検査で可視化される脳内Aβ蓄積と強く相関する⁸⁾。アミロイドPETを参照(standard of truth)とした場合、脳脊髄液Aβ42とAβ42/40の判別精度が最も高く、リン酸化タウ、総タウがそれに続く⁹⁾。脳脊髄液リン酸化タウは、タウが神経細胞内で凝集して形成される神経原線維変化(NFT: neurofibrillary tangle)と相関し、ADに対して特異性が高いマーカーである(図2)。

脳脊髄液Aβ42あるいはAβ42/40比が正常範囲内であれば、認知機能低下の原因がADである可能性は低く、ADを除外診断する根拠となる。一方、Aβ42やAβ42/40が基準値よりも低下していれば、脳内にAβが蓄積していることが示唆され、ADの診断が支持される。脳脊髄液Aβ42単独よりもAβ42/40比の方が優れた診断能を有する¹⁰⁾。ただし、Aβ病理が混合病理として偶発的に併存していても、Aβ42やAβ42/40は低値となりうる点は注意を要する。リン酸化タウが正常値を超えていれば、

認知機能低下の原因がADであることを支持する。脳脊髄液総タウの上昇はADの診断を支持するが、Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) や脳炎等、他の疾患でも上昇するため、他の検査結果を含めて検討する等、注意深い鑑別診断が必要である。

Ⅳ. ルミパルス[®]による脳脊髄液Aβ測定

体外診断薬承認を取得し、2023年12月に保険収載された脳脊髄液Aβ40, 42測定法であるルミパルス[®]法について紹介する。ルミパルス[®]は全自動化学発光酵素免疫システム(CLEIA)を利用したアッセイ系である。Aβ40とAβ42の測定値からAβ42/40比を算出し、カットオフ値を基準に陰性/陽性を判定する。測定法は自動化され、30分以内の短時間でアッセイが可能である。また、アッセイ間や施設間の測定値のバラツキが最小限に抑えられている。

Nojimaらは、脳内Aβ蓄積を判別する脳脊髄液バイオマーカーをルミパルス[®]法により測定した結果を最近報告した¹⁾。ルミパルス[®]法を用い測定した脳脊髄液Aβ42/40比は、脳内Aβ蓄積陽性群において陰性群よりも有意に低下しており(図3A)、area under the curve (AUC) 0.87、感度81.9%、特異度81.9%で脳内Aβ蓄積を識別できることが示された(図3B)。脳脊髄液Aβ42単独のAUCは0.8で

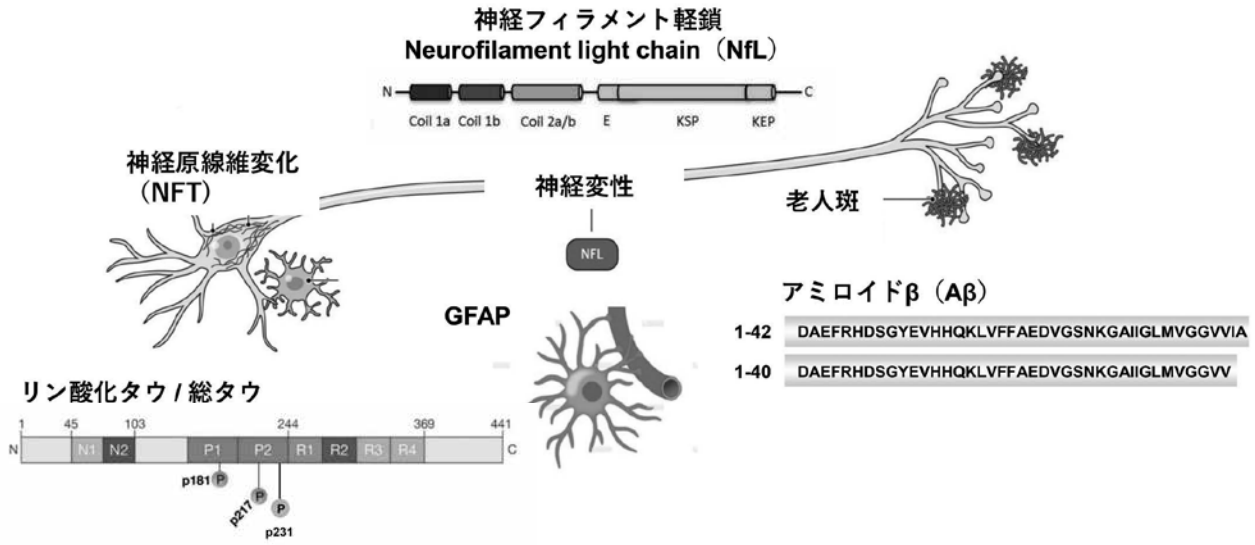


図2 認知症に対する脳脊髄液バイオマーカーとして測定される主な分子種

(著者作成)

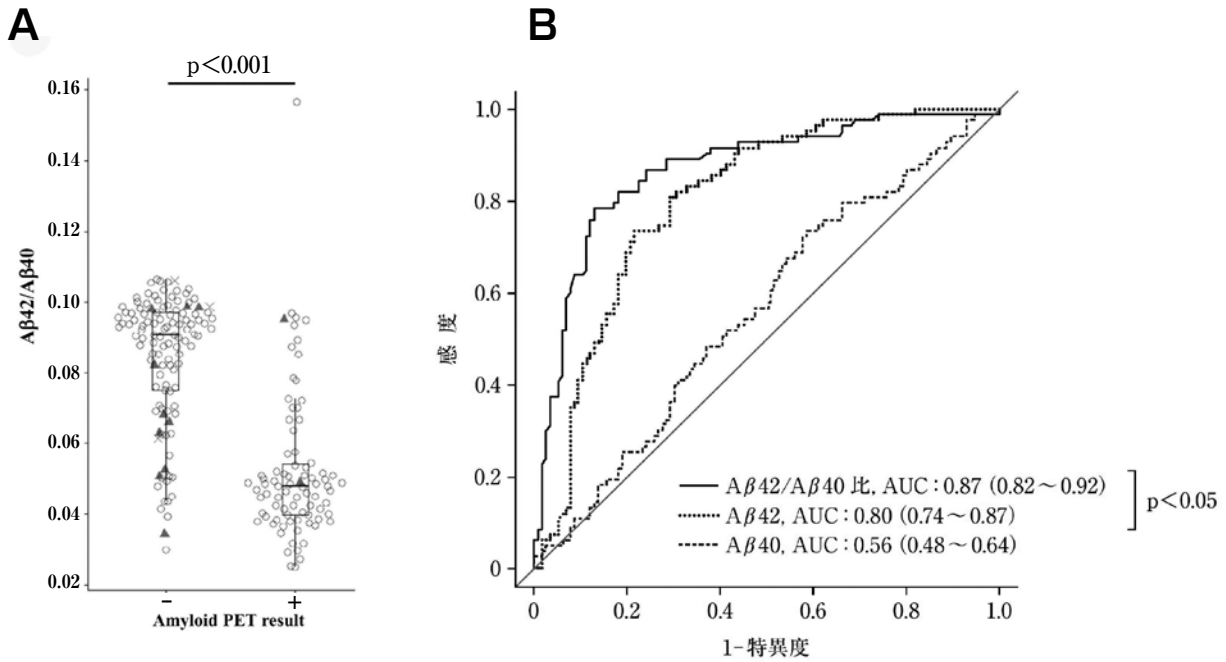


図3 ルミパルス®による診断性能 (文献¹⁾ から引用改変)

A. Aβ陽性群と陰性群の脳脊髄液Aβ42/40比

B. ROC分析による脳脊髄液バイオマーカーによる脳内Aβ判別性能

あり、Aβ42/40比の方が優れた識別能を示した。一方で、アミロイドPETと脳脊髄液Aβ42/40比の結果が不一致を示す例が36/199(18%)存在していた。

V. 血液バイオマーカー

血漿中のAβ42/40比率は、アミロイドPETで検出される脳内Aβ蓄積と有意に相関する^{3,11)}。また、血漿中のリン酸化タウpT205、pT181、pT217、pT231が、ADの早期診断マーカーとなるという報告が相次いでいる¹²⁾。特にpT217は、脳内Aβ蓄

積およびタウ蓄積と有意に相関し、高い判別能を示すことから、AD 診断マーカーとして実用化が進められている¹³⁾。A β 、リン酸化タウ以外では、神経フィラメント軽鎖 (neurofilament light chain: NfL) や GFAP (glial fibrillary acidic protein) が、認知症の血液バイオマーカーとして注目されている (図 2)¹⁴⁾。血漿中 NfL と GFAP は AD 病態を特異的に反映するマーカーではなく、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。

血液バイオマーカーの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 で示される脳内 A β 蓄積の予測精度に、血液バイオマーカーは及んでいない。脳内 A β 陽性群と陰性群の血漿中 A β 42/40 比の変化量は 10 ~ 15% であり、脳脊髄液 (40 ~ 50%) と比較して著しく小さい¹⁵⁾。そのため、脳内 A β 蓄積の判別を行う上で、血液バイオマーカー検査の頑強性が不足している。何らかの測定バイアスが生じた場合、血液バイオマーカーは偽陰性や偽陽性が生じやすい。また、血漿 A β 測定値は、異なるアッセイ法での相関が低いことが報告されている。そのため、血液バイオマーカーの結果単独で、臨床診断や脳内 A β 蓄積の判定を行うことは、現時点では推奨されない。血液バイオマーカーを実用化するには、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等、より一層のデータ蓄積が必要である。また、加齢や併存疾患 (腎機能低下、心血管疾患、脳血管疾患など) 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実用化を進めていく上で重要である。

血液バイオマーカーは、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、将来的には期待される。スクリーニング目的で用いる際には、偽陰性を最小限に抑えることが重要であり、高い陰性的中率 (Negative predictive value: NPV) が求められる。また、スクリーニングによる絞り込み効果を発揮させるためには、一定以上の陽性的中率 (Positive predictive value: PPV) も必要である。そのため、二段階のカットオフ値を設定し、高い NPV と PPV を実現しようとする試みが行われている¹⁶⁾。血液バイオマーカーの結果が陰性であっても、臨床的に AD を強く疑う場合には、追加検査を行うなどの配慮が

必要である。スクリーニング検査として実用化するためには、検査前および検査プロトコルを標準化し、実臨床で採取した臨床サンプルを用いた臨床研究により検査の頑強性を向上させる必要がある。

おわりに

認知機能低下がある方に対して、バイオマーカーにより背景病理を推定し、適切な診断、治療、ケアにつなげる重要性が認知症診療の中で拡大している。認知症診療においてバイオマーカーの活用を考慮する場面は、今後増えることが予想される。しかしながら、認知症のバイオマーカーは万能ではなく、検査の限界をふまえて活用されなければならない。臨床現場においてバイオマーカーを適正に実施するための指針が公開されており、ご参照いただきたい¹⁷⁾。

文 献

- 1) Nojima H, Ito S, Kushida A, et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers measured by LUMIPULSE[®] system. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9:1898-1909. Licence: CC BY 4.0 DEED. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)
- 2) 池内健. Alzheimer 病の疾患修飾療法: バイオマーカーによる対象者評価と効能評価. *脳神経内科.* 2023;99(8):232-236.
- 3) Yamashita K, Miura M, Watanabe S, et al. Fully automated and highly specific plasma β -amyloid immunoassay predict β -amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy. *Alzheimer Res Ther.* 2022;14(1):86.
- 4) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature.* 2018;554:249-254.
- 5) Cummings J, Apostolova I, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):362-377.
- 6) レカネマブ最適使用推進ガイドライン (厚生労働省). <https://www.pmda.go.jp/files/000265887.pdf>. (引用日 2024 年 4 月 12 日)
- 7) 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会. 認知症疾患ガイドライン 2017. 医学書院. 2017.
- 8) Kasuga K, Kikuchi M, Tsukie T, et al. Different AT(N) profiles and clinical progression classified by two different N markers using total tau and neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. *BMJ Neurol Open.* 2022;4(2):e000321.

- 9) 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*. 2018;14(11):1505-1521.
- 10) Bouwman FH, Frisoni GB, Johnson SC, et al. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: From rationale to ratios. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022;14(1):e12314.
- 11) 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*. 2022;14(1):195.
- 12) Gonzalez-Ortiz F, Kac PR, Brum WS, et al. Plasma phospho-tau in Alzheimer's disease: towards diagnostic and therapeutic trial applications. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):18.
- 13) Telser J, Risch L, Saely CH, et al. P-tau217 in Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta*. 2022;531:100-111.
- 14) Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):66-77.
- 15) Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2022;18(12):2669-2686.
- 16) Brum WS, Cullen NC, Janelidze S, et al. A two-step workflow based plasma p-tau217 to screen for amyloid β positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases. *Nature Aging*. 2023;3(9):1079-1090.
- 17) 厚生労働省科学研究費研究班. 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正資料指針. 2021年3月31日.
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/pdf/dementia_biomarker.pdf. (引用日2024年4月12日)