

アミロイドβ検査の概要

監　修

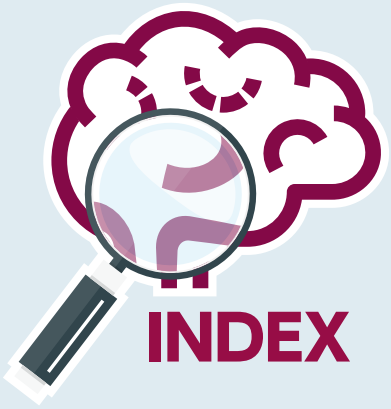
東京都健康長寿医療センター研究所
神経画像 /AI 診断システムチーム 専門部長

石井 賢二 先生

新潟大学 脳研究所
生命科学リソース研究センター 教授

池内 健 先生

LEQ1021AKE



INDEX

はじめに …… 3

アミロイドPET検査 …… 4

一般的な検査の流れ …… 5
臨床使用の適正化 …… 6
検査実施施設の適正化 …… 7
安全性 …… 7
読影に迷う境界領域症例 …… 8

脳脊髄液検査 …… 9

一般的な検査の流れ …… 9
検査依頼の適正化 …… 10
臨床使用の適正化 …… 11
安全性 …… 11
検査結果開示の適正化 …… 11

はじめに

【本資材の作成目的】

本資材は、抗アミロイドβ（Aβ）抗体薬の投与にあたってアミロイドβ検査について理解を深めるための資材です。

なお、レケンビ®点滴静注の電子添文では、投与にあたって以下のように明記されています。

> 5. **効能又は効果に関連する注意**（一部抜粋）
> 5.2 承認を受けた診断方法、例えばアミロイドPET、脳脊髄液（CSF）検査、又は同等の診断法によりアミロイドβ病理を示唆する所見が確認され、アルツハイマー病と診断された患者のみに本剤を使用すること。

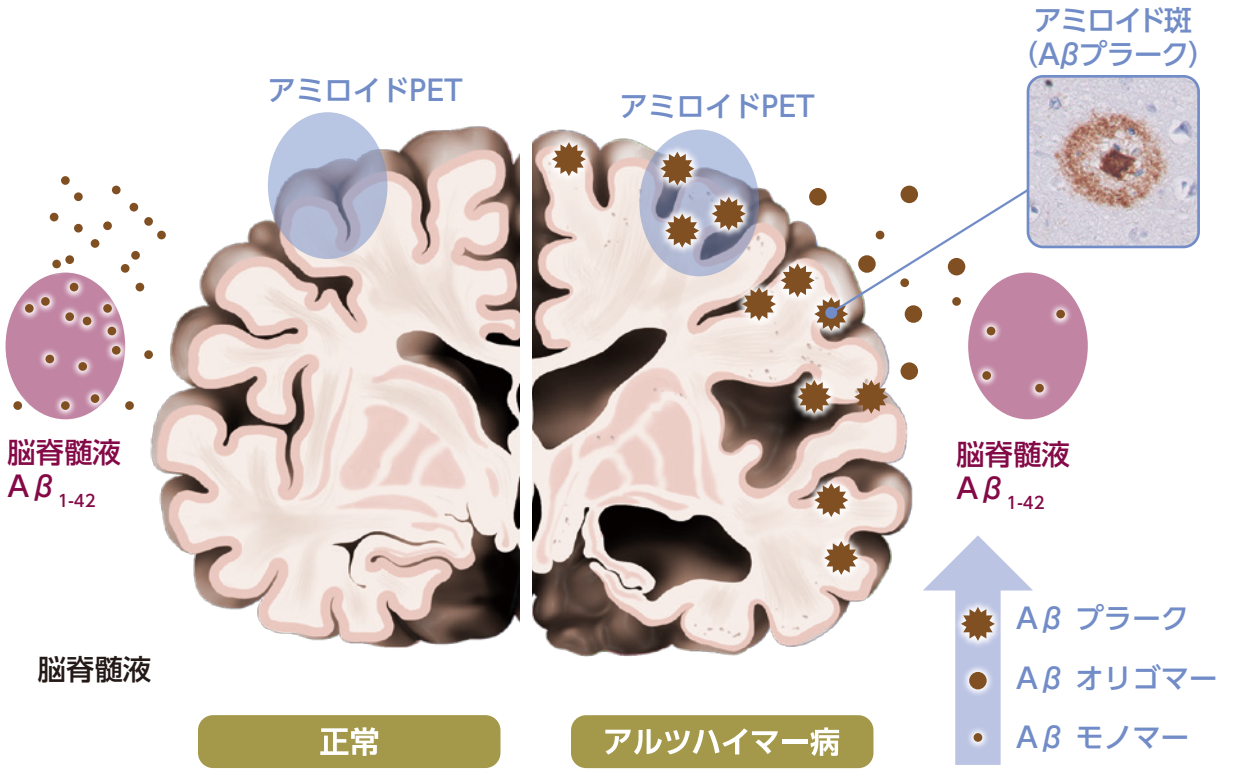
1）レケンビ®点滴静注2023年9月作成（第1版）電子添文（一部抜粋）

アルツハイマー病の種々のバイオマーカーは、病理変化に伴い経時的に変化していきます[2]。まず最上流にあるAβの蓄積が先行して出現した後、タウによる神経細胞機能障害が続き、脳萎縮を経て認知機能障害を認め、最終的に日常生活障害が認められます。

最初に出現する病理変化であるAβの蓄積は、臨床症状の発現の10～20年以上前から認められるとされており[2]、アルツハイマー病の早期診断に役立つと考えられます。

また、抗Aβ抗体薬による治療では、アミロイドβ検査によってAβ病理の有無を確認し、陽性であることが確認された場合にのみ投与が可能であるとされています[1]。アミロイドβ検査として、現在はアミロイドPET検査と脳脊髄液（CSF）検査が活用されています。

図1　アルツハイマー病で生じるAβ蓄積とアミロイドβ検査

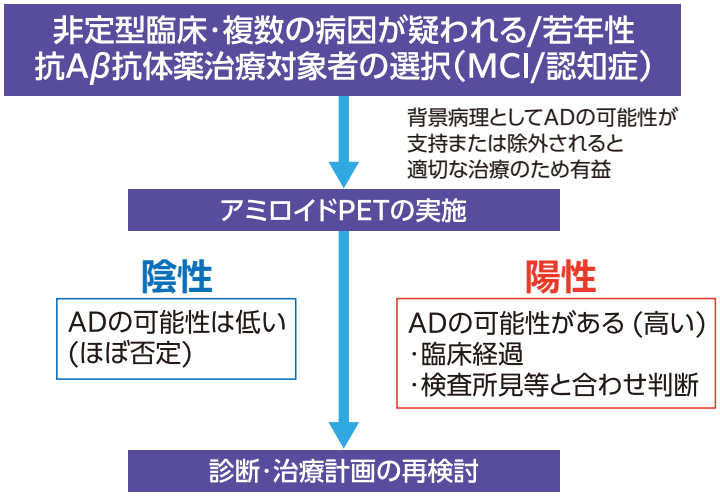


3）Pyun JM, et al.: Front Neurol 2023; 13:1028448 より 石井 賢二 先生 作成
Aβプラーク病理画像：4）Boon BDC, et al.: Acta Neuropathol 2020; 140(6): 811-830

1）レケンビ®点滴静注2023年9月作成（第1版）電子添文
2）Hampel H, et al.: Mol Psychiatry 2021; 26 (10) : 5481-5503
3）Pyun JM, et al.: Front Neurol 2023; 13:1028448
4）Boon BDC, et al.: Acta Neuropathol 2020; 140(6): 811-830

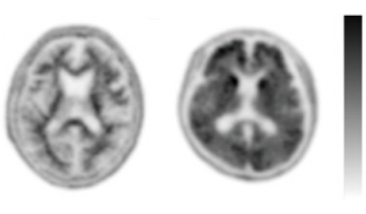
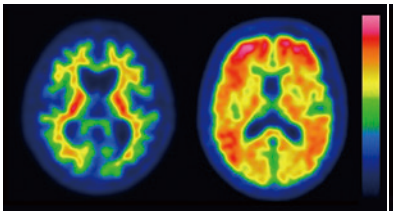
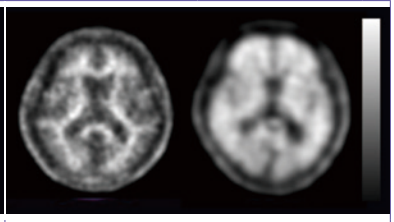
アミロイドPET検査

アミロイドPET検査は、陽電子放出断層撮影法（PET）によって脳におけるAβプラークの密度を推定することで、Aβフィブリルの沈着を検出・可視化する検査です。検査結果は陽性or陰性の定性で判断し、臨床経過や他の検査所見と合わせて診断を行います。
現在承認されている^{18}F標識のアミロイドPET製剤は、3製剤あります（**表1**）。



石井 賢二 先生 ご提供

表1 アミロイドPET製剤の概要

	Florbetapir (^{18}F) 注射液[1]	Flutemetamol (^{18}F)注射液[2]	Florbetaben (^{18}F) 注射液[3]
有効成分	フロルベタピル (^{18}F)	フルテメタモル (^{18}F)	フロルベタベン (^{18}F)
合成装置	放射性医薬品合成設備MPS200Aβ（住友重機械工業株式会社）[4]	放射性医薬品合成設備FASTlab（フルテメタモル合成用） 放射性医薬品合成設備FASTlab2（フルテメタモル合成用） （GEヘルスケア・ジャパン株式会社）[5]	放射性医薬品自動合成装置 Synthera+ ([^{18}F]FBB合成用)（株式会社CMI）
デリバリー医薬品	アミヴィッド®静注（PDRファーマ株式会社）	ビザミル®静注（日本メジフィジックス株式会社）	–
用法及び用量	フロルベタピル (^{18}F) として370MBqを静脈内投与し、投与30分後から50分後までに撮像を開始する。撮像時間は10分間とする。	通常、本剤1バイアル（120～370MBq）を静脈内投与し、投与後60～120分に撮像を開始する。	[^{18}F]FBB注射剤を静脈内投与してから45分から110分後までに撮像を開始する。撮像時間は15～20分間とする。（一部抜粋）
読影時の表示方法	白黒（モノクロスケール）	カラー（推奨カラースケールは、Sokoloff、Rainbow、Spectrum）[6]	白黒（モノクロスケール）
典型画像（例）	 陰性　陽性	 陰性　陽性	 陰性　陽性

1) アミヴィッド®静注2023年8月改訂（第3版）電子添文　2) ビザミル®静注2023年8月改訂（第2版）電子添文
3) 放射性医薬品自動合成装置 Synthera+ ([^{18}F]FBB合成用) 2021年7月（第2版）電子添文
4) 放射性医薬品合成設備MPS200Aβ 2017年8月改訂（第4版）電子添文
5) 放射性医薬品合成設備FASTlab（フルテメタモル合成用）、放射性医薬品合成設備FASTlab2（フルテメタモル合成用）2023年10月作成（第1版）電子添文
6) 日本メジフィジックス株式会社：ビザミル®静注読影のポイント
https://www.nmp.co.jp/member/vizamyl/inpre/page01.html（2023年10月30日閲覧）
より作成
画像提供：石井 賢二 先生

各製品情報や使用については、各製品電子添文をご参照または各製造販売業者にご確認ください。

一般的な検査の流れ

図2 アミロイドPET検査のフロー

検査前（診察室）
- 問診票の記入
- 更衣、説明、診察
- 身長、体重、血圧測定

↓

投与（投与室）
- 静脈確保
- アミロイドPET製剤投与
- 抜針

↓

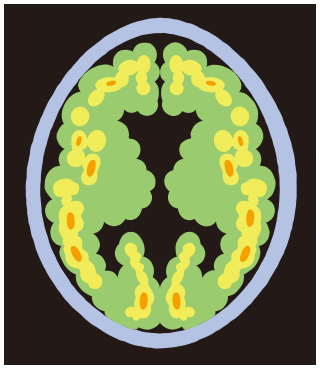
待機（待機室）
- アミロイドPET製剤により待機時間は異なる
- 待機後トイレ、移動

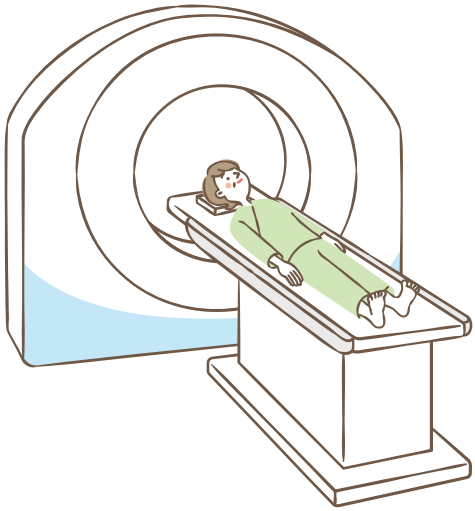
↓

撮像（PETカメラ室）
- 位置合わせ
- CT
- アミロイドPET撮像

↓

検査後
- 更衣
- 退室





石井 賢二 先生 ご提供

臨床使用の適正化[7)]

● 臨床使用の適正化（1）：適切な使用

（1）臨床症状が非定型的であり、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例（例えば、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別を必要とする場合）
具体的には、米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会による新しいアルツハイマー病診断基準（NIA-AA 2011）にもとづく臨床的疑診（possible AD dementia）の基準を満たす、臨床経過が非典型的な場合や、病因が混在する場合である。このような症例はアミロイドPETを行わないと臨床的確定診断のために長い経過観察が必要となり、その間に不必要な検査や不適切な治療が繰り返される可能性がある。

（2）発症年齢が非定型的（65歳未満の発症）であるため、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例のうち、単純CTまたはMRIで血管性認知症の可能性を否定できる症例。若年で発症する認知症は社会的影響が大きく、かつ急速に進行するため、早期に正確な診断を得る意義が大きい。若年層では健常者におけるアミロイド陽性所見の割合が低いので、アミロイドPETの所見は陰性のみならず陽性であっても診断に有用な根拠となる。

（3）軽度認知障害（MCI）または軽度認知症があり、背景としてアルツハイマー病が疑われるが、疾患修飾薬※治療のために確定診断を要する症例。アミロイドPET検査が陽性であれば、アルツハイマー病によるMCIまたは認知症の可能性が高いと判断されるが、陰性であればアルツハイマー病が認知機能障害の原因である可能性は低く、アルツハイマー病に特有な病態を標的とした治療の対象にはならないと判断される。

● 臨床使用の適正化（2）：不適切な使用

（1）進行した重度の認知症症例

（2）症状・経過が典型的であり、アルツハイマー病の臨床的診断が明らかであるが*、疾患修飾薬※治療の対象であるかどうかの判定目的ではなく、診断の確認のみを目的とする場合
*具体的には、アメリカ精神医学会の診断基準（DSM-5）、NINCDS-ADRDA work groupによる診断基準（NINCDS-ADRDA）、あるいはNIA-AA 2011診断基準において臨床的確診（probable AD）と診断される場合

（3）無症候者に対するアルツハイマー病の発症前診断

（4）認知症の家族歴を有していたり、アポリポ蛋白E遺伝子（*APOE*）ε4アリルの保有者であったりするというだけの理由

（5）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

（6）アルツハイマー病の重症度の判定

（7）医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）

（8）検査結果のもたらす心理的・社会的影響について配慮ができない場合

7）日本核医学会ほか監修：アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン改訂 第3版 2023;p11-13

※現在承認されている薬剤では、アルツハイマー病における疾患修飾効果は検証されておりません。

検査実施施設の適正化[8)]

アミロイドPET薬剤製造、アミロイドPET撮像、読影のそれぞれにおいて、準拠する基準やプロトコール、必要な認証やトレーニングが定められています。

表2　薬剤製造・撮像・読影の基準など

	準拠する基準、必要な認証・トレーニングなど	備考
アミロイドPET薬剤製造	日本核医学会『院内製造PET薬剤基準』 日本核医学会『分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準 I.製造基準』 日本核医学会『診療用PET薬剤製造施設認証』	PET薬剤は半減期が短いため無菌試験の結果が判明する前に患者に投与することから、無菌性の確保にはとくに注意を払う必要がある。
アミロイドPET撮像	日本核医学会『アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の標準的プロトコール』 日本核医学会『PET撮像施設認証』	PET画像は、PET薬剤投与後撮像までの待機時間によって放射能の分布が変わり、また、撮像に用いるPET装置と撮像パラメータによって画質が変わる。アミロイドPET薬剤は、チューブやシリンジに吸着しやすい薬剤や、安易な希釈が禁じられている薬剤があるので、当該PET薬剤または合成装置の販売等に責任を持つ企業が提供する情報を把握して、薬剤の性質を熟知したうえで取り扱う。 また、患者や職員等の放射線防護と汚染の防止のため、関係法令と医療機関が定める規則等を遵守し、放射線安全に努める。
読影	企業ごとの読影トレーニング 日本核医学会『アミロイドPET読影講習』	適正な読影のために、日本核医学会の核医学専門医またはPET核医学認定医の資格を有する医師が、当該PET薬剤または合成装置の販売等に責任を持つ企業が実施する読影トレーニングを受け、さらに日本核医学会が実施する当該PET薬剤についての「アミロイドPET読影講習」を修了したうえで、読影を行う必要がある。

8) 日本核医学会ほか監修：アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン改訂 第3版 2023;p10, 11より 石井 賢二 先生 作成

安全性

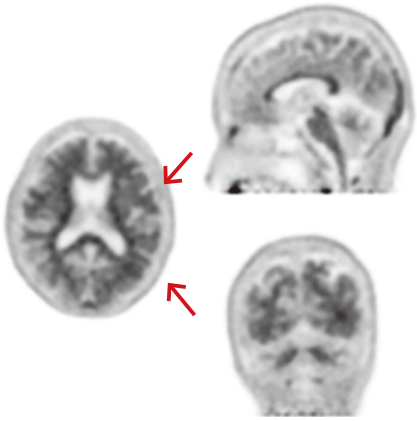
PET製剤によりアナフィラキシーを起こすことがまれにありますので[2)]、投与前は問診を十分に行ってください。投与後も十分に観察し、顔面潮紅、呼吸困難および胸部圧迫感などの症状が認められた場合には適切な処置を行ってください。また、安心して検査を受けていただくためにも、PET検査による被ばくの影響と検査のベネフィットについて十分説明する必要があります。PET検査1回で受ける全身被ばく線量（実効線量）は4.8～8.1mSvであり[1-3)]、一方がん死亡のリスクに影響することが明らかになっている実効線量は100mSv以上と報告されています[9)]。また、PET製剤（^{18}F）の半減期は約110分と短く[10)]、約2時間ごとに体内で約半分になり、次第に減少していきます。

読影に迷う境界領域症例

アミロイドPET検査は基本的に二分判定で診断を行いますが、陽性と陰性の中間のリスクを持つ境界領域の症例がみられる場合があります。
陽性・陰性の判定が困難な境界領域症例では、各薬剤の読影のルールに忠実に従って判定を行い、陽性/陰性の中間的な集積なのか、画質の問題かを見極めます。その上で、境界領域症例と判断される場合は、経過を観察し、必要に応じて（1年以上空けて）再検査を考慮しましょう。

図3 境界領域症例①

● Florbetapir (^{18}F) で撮像した80歳代女性の画像

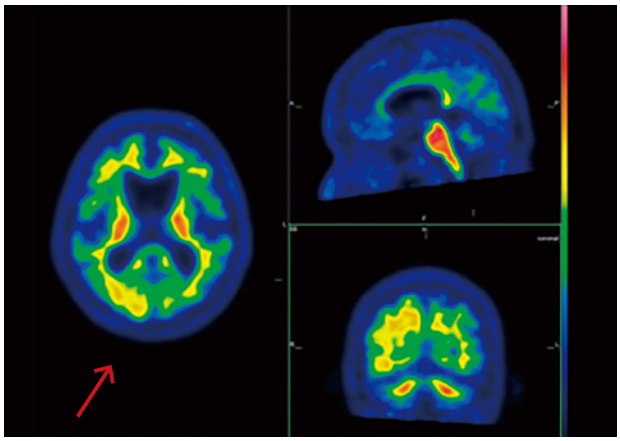


Florbetapir (^{18}F)

左前頭葉と側頭葉にわずかな集積疑いがありますが、少量集積であり、陽性と判断するには集積が乏しい結果となっています。

図4 境界領域症例②

● Flutemetamol (^{18}F) で撮像した90歳代男性の画像

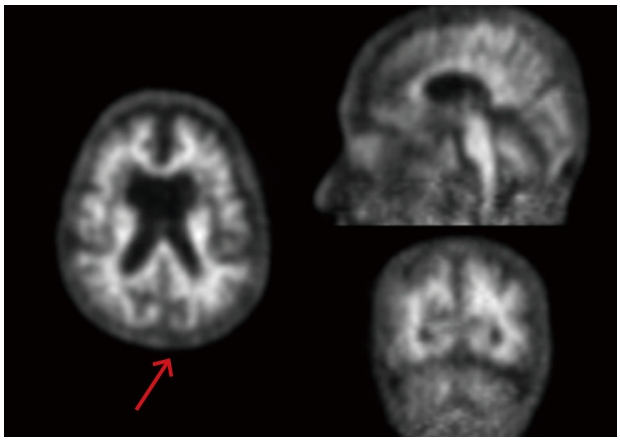


Flutemetamol (^{18}F)

右後頭葉にわずかな集積疑いを認めるものの、少量集積であり、陽性と判断するには集積が乏しい結果となっています。

図5 境界領域症例③

● Florbetaben (^{18}F) で撮像した80歳代男性の画像



Florbetaben (^{18}F)

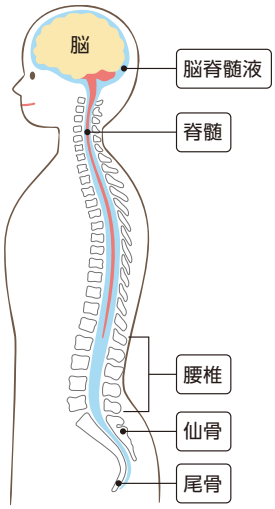
左後部帯状回にわずかな集積疑いがありますが、少量集積であり、陽性と判断するには集積が乏しい結果となっています。

石井 賢二 先生 ご提供

1) アミヴィッド®静注2023年8月改訂（第3版）電子添文
2) ビザミル®静注2023年8月改訂（第2版）電子添文
3) 放射性医薬品自動合成装置 Synthera+（[^{18}F]FBB合成用）2021年7月（第2版）電子添文
4) 放射性医薬品合成設備MPS200Aβ 2017年8月改訂（第4版）電子添文
5) 放射性医薬品合成設備FASTlab（フルテメタモル合成用）、放射性医薬品合成設備FASTlab2（フルテメタモル合成用）2023年10月作成（第1版）電子添文
6) 日本メジフィジックス株式会社：ビザミル®静注読影のポイント
https://www.nmp.co.jp/member/vizamyl/inpre/page01.html（2023年10月30日閲覧）
7) 日本核医学会ほか監修：アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン改訂 第3版 2023;p11-13
8) 日本核医学会ほか監修：アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン改訂 第3版 2023;p10, 11
9) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構：放射線被ばくの早見図
https://www.meti.go.jp/earthquake/nuclear/kinkyu/hinanshiji/2015/pdf/20150417_01b.pdf（2023年10月30日閲覧）
10) 日本核医学会ほか：核医学専門医がわかりやすく解説 PET検査Q&A 改訂4版 2015;p3

脳脊髄液検査

脳脊髄液（CSF）検査における$A\beta_{42}$の低下は脳内Aβの蓄積と相関し、アミロイドPET検査で検出されるAβ沈着ともよく相関することが報告されています[1)]。
アミロイドPET検査を参照とした場合、CSF検査による$A\beta_{42}$測定は感度87.6%、特異度86.2%、AUC0.90で脳内アミロイド蓄積陽性/陰性を識別できるとされています[1)]。

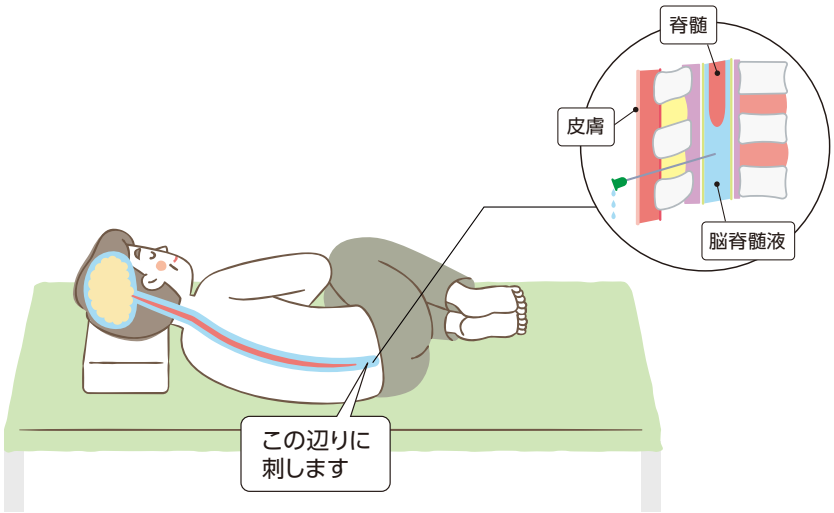


一般的な検査の流れ

背部から、腰部（L3/L4またはL4/L5の腰椎間を目安に）のくも膜下腔に穿刺針を穿刺し、CSFを採取します。

図6　CSF検査における腰椎穿刺のフロー

検査可否の確認	• 適応条件の確認 • 禁忌事項の確認
↓	
同意取得	• 検査の説明 • 同意取得（インフォームドコンセント）
↓	
穿刺と採取	• 側臥位（座位も可※） • L3/L4またはL4/L5の腰椎間から穿刺[2)] • チューブにCSFを採取、抜針
↓	
検査後の観察	• 処置後、1～2時間程度安静を保ち観察[2)]



※座位での腰椎穿刺について
腰椎穿刺は側臥位で行う施設が多いですが、座位で行うことも可能です。座位では、穿刺がずれにくく手技が安定しやすいこと、CSFが排出されやすく細い針でも採取できることがメリットです。

池内 健 先生 ご提供

検査依頼の適正化[1)]

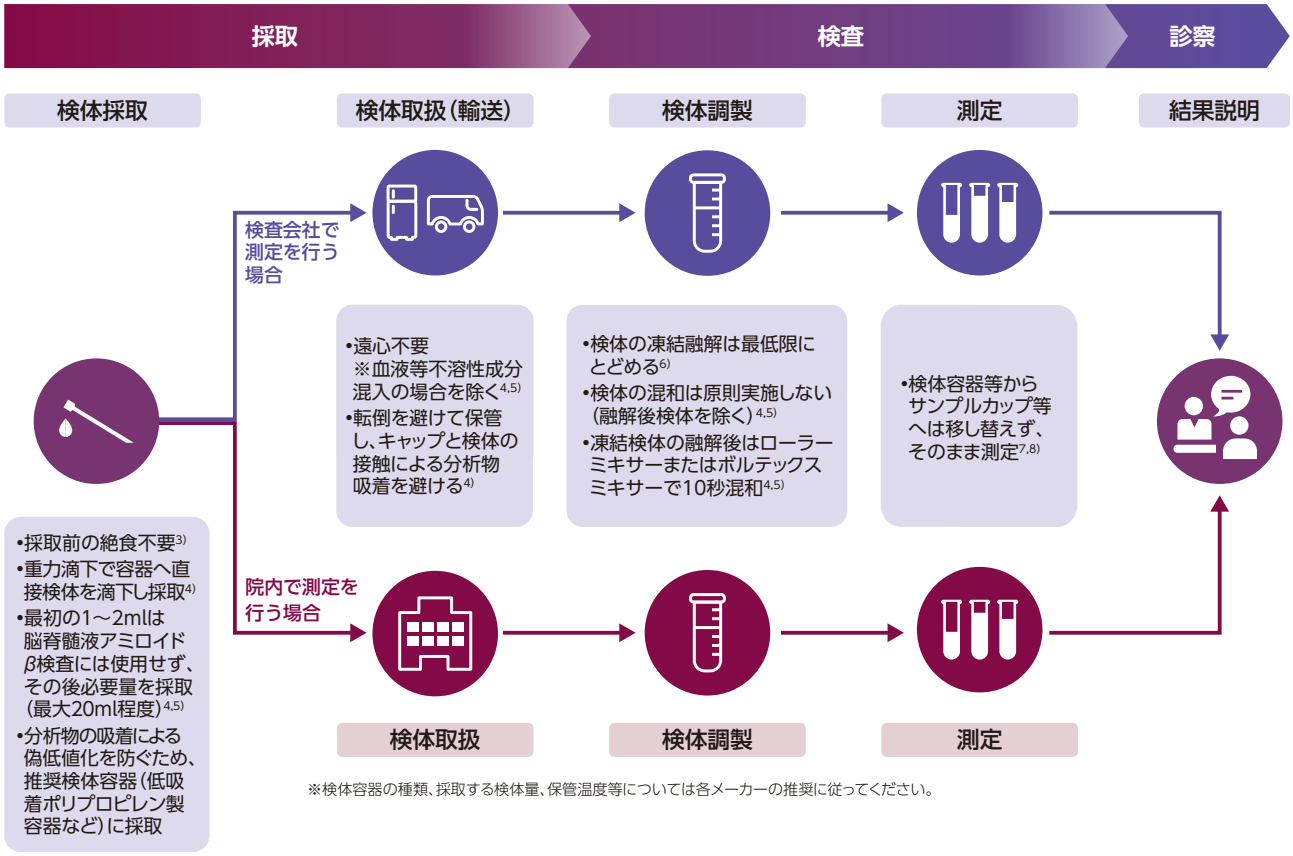
CSF検査は、認知症に関する十分な知識と経験をもつ専門医師が患者を診察し、認知機能状態を把握した上で、検査の目的と有用性を判断して依頼する必要があるため、認知症の関連学会の専門医等の医師によって依頼することが望ましいとされています。

また、検査結果の正しい解釈と誤診回避のため、臨床検体を取扱う際には以下の点に留意してください。

- CSF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、ポリプロピレン等、検査会社が指定した採取容器を用いることが推奨されています。
- 検体採取後は速やかに出検してください。

その他、以下のようなポイントも取扱いの上で重要であるとされています。

図7 CSFの取扱いに関するポイント



※検体容器の種類、採取する検体量、保管温度等については各メーカーの推奨に従ってください。

監修・提供：池内 健 先生、富士レビオ株式会社

1) 日本認知症学会ほか監修：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2版 2023;p6-10
2) 高木康編著：新訂版看護に生かす検査マニュアル第2版（サイオ出版）2018;p121-122
3) Darrow JA, et al.: J Appl Lab Med 2021; 6 (2) : 397-408
4) Hansson O, et al.: Alzheimers Dement (Amst) 2020; 12 (1) : e12137
5) Lachno DR, et al.: J Alzheimers Dis 2015; 45 (2) : 527-542
6) Schoonenboom NS, et al.: Clin Chem 2005; 51 (1) : 189-195
7) Vanderstichele HM, et al.: J Alzheimers Dis 2016; 53 (3) : 1121-1132
8) Toombs J, et al.: Alzheimers Res Ther 2014; 6 (1) : 5

臨床使用の適正化[1)]

『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2版』において、次の患者はCSF検査が不適切であると定義されています。

● 臨床使用の適正化：不適切な使用

(1) 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

(2) 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

(3) 認知症の重症度の判定

(4) 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

(5) 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

(6) 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

(7) 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

(8) 医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）

(9) 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

1) 日本認知症学会ほか監修：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2版 2023;p6-10

安全性

● 侵襲性[1)]

腰椎穿刺は基本的な医療技術の1つであり、適切な手順を踏めば比較的安全な手技ですが、患者によっては腰椎穿刺に不安を感じることがあるかもしれません。検査の目的、手技の内容、生じうる合併症についてわかりやすく説明を行い、被検者もしくは家族など代諾者から同意を得て実施します。

● 合併症[1)]

頻度が高いものは、腰椎穿刺後頭痛です。『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2版』では、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こととしており、頭蓋内病変、意識障害、瞳孔固定・散大、視神経乳頭浮腫などの脳ヘルニアの徴候は腰椎穿刺の禁忌としています。

検査結果開示の適正化[1)]

$A\beta_{42}/A\beta_{40}$が基準値よりも低下している場合に、脳内アミロイド蓄積陽性が示唆されます。しかし、検査結果が100%正しいわけではないため、特にカットオフ値周辺では、偽陽性・偽陰性の可能性を考慮する必要があります。

また、結果について患者・家族に説明する際は以下のことに注意する必要があります。

- 認知症の関連学会の専門医等が説明を実施します。
- 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します。
- 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ます。

エーザイ株式会社　　バイオジェン・ジャパン株式会社

LEQ1021AKE
2023年12月作成