

はじめに

マラヴィカ・タンピ(アルツハイマー病協会):みなさん、こんにちは。「グローバルな洞察、地域への影響」へようこそ:アルツハイマー病治療におけるバイオマーカー統合のための実践的な道筋

この認定継続医学教育プログラムは、Decera Clinical Educationが提供し、Lillyからの教育助成金によって支援されています。

私は司会を務めるマラヴィカ・タンピです。アルツハイマー病協会のガイドライン開発ディレクターを務めております。

講師陣

本日ここにお集まりいただいた、国際色豊かな専門家講師陣をご紹介します。

- ・ 東京都健康長寿医療センター研究所の岩田淳博士。
- ・ スケーン大学病院およびルンド大学のセバスティアン・パルムクヴィスト博士。
- ・ 中国科学技術大学のシ・ジオン博士。
- ・ メドスター・ジョージタウン大学病院のスコット・ターナー博士。

本日は皆様お集まりいただき、ありがとうございました。

なお、講師陣はそれぞれの臨床経験に基づいた見解を述べさせていただきます。これからお聞きいただく議論は、アルツハイマー病協会の推奨事項を表すものではないことにご留意ください。

開示事項

こちらで当社の開示情報すべてをご覧ください。少しお時間をいただき、この情報に目をお通しください。

学習目標

本日の学習目標は以下のとおりです。

- ・ アルツハイマー病の迅速かつ正確な診断を向上させるための血液由来バイオマーカーの臨床的有用性に関する新たなエビデンスを評価する。
- ・ 個別化された治療経路を支援するために、血液由来バイオマーカー検査に適した患者を特定する
- ・ アルツハイマー病治療の全過程において、バイオマーカー検査に関するエビデンスに基づいた戦略と臨床ガイドラインを適用し、臨床上的意思決定と紹介を適切に行う

ADRDの検出と診断のための臨床パス

次にADRD(アルツハイマー病および関連認知症)の検出と診断のための臨床パスについてご説明します。

それでは、講師陣のプレゼンテーションをお聞きください。スコット・ターナー博士に、米国を拠点とした視点から、現在の臨床的検出および診断経路について簡潔に概説していただきます。スコット先生、お願いします。

レイモンド・スコット・ターナー博士(メドスター・ジョージタウン大学病院):ご紹介いただきありがとうございます。皆さん、本日はお越しいただきありがとうございます。アルツハイマー病を取り巻く世界は近年の進歩のおかげで、以前とは全く違うものになったと感じています。

アルツハイマー病協会 DETeCD-ADRD 臨床診療ガイドライン 2024

アルツハイマー病と診断されたら、まず何から始めれば良いでしょうか?これはアルツハイマー病やその他の高齢者の認知症に起因する認知機能障害が疑われる患者の評価に推奨される7つの主要要素について検討した、2024年に発表されたコンセンサス・パネル論文です。

最も重要なことの一つは、患者と介護者との間で、診断プロセスに関する共通の目標を設定することです。皆さんが同じ認識を持ち、医学的な問題の診断を求めていることを願っています。

まずは、もちろん病歴から始めましょう。病歴を、患者本人と介護者の両方から聴取することが大切です。両者の話に大きくない違いが見られることはよくあることです。よくあるケースとして、患者本人は「何も問題ない、ただの加齢だ、大丈夫」と言う一方で、介護者ははるかに多くのことを報告しているという状況があります。

精神科医はこれを否認と呼ぶかもしれませんが。神経科医はそれを病識欠如と呼ぶかもしれませんが。それは、自分自身の問題に対する認識不足のようなものです。より正確な病歴を聴取するためには、介護者と患者を別室に案内する必要がある場合もありますが、通常は一緒に行うことができます。

そして、病歴の一部として、認知機能、身体機能、行動にも焦点を当てるべきです。ここで言う行動とは、うつ病、不安、不眠症、場合によっては精神病、妄想、その他の行動変化などを指し、これらはアルツハイマー病の兆候や症状である可能性があります。

次に、高血圧、糖尿病、高コレステロール、家族歴、外傷性脳損傷、うつ病の既往歴などの危険因子、社会歴について検討します。

次に、試験に移ります。検査では、正式な認知機能評価、つまり検済済みの認知機能テストを受けていただきます。もちろん、MMSEやMoCA、SLUMSのような検査が理想的ですが、これらは5分から10分程度かかる場合があります。5分や10分の時間が取れない場合もあると思うので、いくつかの代替案をご紹介します。一つは、わずか2、3分で済む簡単な認知機能検査を行うことです。別の対処法は、認知機能検査のためだけに別の予約を設定することです。

もう一つの解決策としては、診療所にいる医療従事者であれば誰でも認知機能評価を行うことができるようにします。必ずしもその診療所の医師(MDまたはDO)がこれを行う必要はありません。

次に診断に移ります。この患者は正常な加齢の過程にあり、認知機能も正常でしょうか？この患者には、主観的な記憶障害や軽度認知障害(認知機能が低下しており、以前よりも悪化し、年齢や学歴から予想される水準よりも低い状態にあるものの、自立性や日常生活機能は維持されている)が見られますか？あるいは現在、自立性や機能が損なわれていますか？それは認知症の範疇に入りつつあります。軽度、中等度、重度の段階があります。

次に、認知症の原因となりうるもの、つまり病理学的根拠について見ていきましょう。言うまでもなく、最も頻繁に見られる病態はアルツハイマー病です。他にもあります。ここで、後ほどお話する血液検査が、診断や認知機能低下の病理学的根拠の特定に役立つことになります。

認知機能障害が疑われる患者の評価：一次医療環境

これは、プライマリケアの現場における推奨フローチャートです。これについてはあまり時間をかけません。血液検査の最新技術や、それらが診療現場での診断や患者の評価にどのように役立っているかと言った点に基づき、現在改訂作業が進められている最中だからです。

当然ながら、診断評価は、病歴聴取、身体診察、認知機能評価、そして基本的な血液検査から始まります。これらには、CBC、生化学検査、TSH、ビタミンB12が含まれ、必要に応じてその他の検査も追加されます。例えば何らかのリスク要因や上記の既往歴がある場合はHIVや梅毒の検査も含まれるでしょう。

認知機能評価に自信がない場合、あるいは特殊なケースや難しいケース、または評価に法的問題や給付金に関する問題が絡んでいる場合は、神経心理学者に相談することをお勧めします。

ご自身の自信の度合いや、これまでにどれだけの評価を行ってきたかによって、認知症専門医に相談することもあるでしょう。もし自信があまりでしたら、検査を続行して脳のMRI検査を実施することもできます。MRIはCTよりも好ましいですが、構造的変化を調べるための神経画像検査では、認知症の他の原因、特に脳卒中、腫瘍、その他の認知機能低下の原因を調べることもあります。

認知機能障害が疑われる患者の評価：認知症専門医の診療環境

患者が認知症専門医を受診した場合、血液検査に加えて検討される可能性のある他の検査もあります。もちろん、それらはこれらのフローシートの次期バージョンに組み込まれる予定です。認知症専門医は、他の血液検査や脳脊髄液検査を追加したい場合があり、前頭側頭型認知症とアルツハイマー病を区別するためにグルコースPETスキャンを検討したり、脳脊髄液中のタンパク質(Aβ40/42、タウリン酸化タウなど)を調べるために脊髄穿刺を検討したりするかもしれません。

また、認知機能低下の原因を探り、それがアルツハイマー病であるかどうかを確認するために、アミロイドPETスキャンも検討されることがあります。また、患者のスクリーニングを行うべきかどうか、髄液検査やアミロイドPET検査に進むべきかどうかを判断するために、血液検査を取り入れる可能性もあります。

もちろん、専門医はさらなる認知機能評価が必要な場合、神経心理学者に相談することもあります。神経心理学者は、患者の年齢や学歴に応じた基準値を用いた標準化された一連の認知テストを実施し、患者と3〜4時間かけて認知能力に関する報告書を作成します。

アルツハイマー病の常染色体優性変異が疑われるごく少数の患者については、世界中に約200の家系が確認されており、これらはいずれもAPP、プレセニリン1、またはプレセニリン2のいずれかに変異を有しています。こうした患者については、遺伝カウンセラーに相談し、遺伝子検査について話し合うことが考えられます。

そして、病歴、診察、すべてのバイオマーカー検査を総合的に判断して、正常な主観的認知障害、軽度認知障害、または認知症のいずれかの診断を下し、その上で病理学的根拠を明らかにします。例えば、アルツハイマー病の病理学的変化により、患者が軽度の認知障害であると判断される場合があります。脳脊髄液検査、血液検査、またはアミロイドPETスキャンの結果からアルツハイマー病の病理が示唆される場合、あるいはレビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、血管性認知症など、別の診断が下される場合もあります。

従来型および新たなアルツハイマー病(AD)バイオマーカー

先ほども申し上げたように、近年登場したバイオマーカー、特に血液検査は、まさに全く新しい世界となっています。最初のバイオマーカーは、実際には画像診断、つまりCTスキャンとMRIでした。これらはさらに高度なものとなり、例えば体積測定、定量的MRI、あるいは機能的MRIなどを用いることもできます。

次にPETスキャンですが、グルコースの取り込みを調べるリガンドを用いたフルオロデオキシグルコースPETスキャンがあり、これは20～30年前から利用可能です。さらに最近では、アミロイドPETやタウPETといった検査法が登場し、生きた患者の体内でアルツハイマー病の病理学的マーカーを観察できるようになりました。

また、脊髄液中のタンパク質、具体的にはA β 、タウ、リン酸化タウ-181、217などを調べました。

最近では、血液検査が急速に普及しています。そのことについては、パルムクヴィスト博士からさらに詳しくお聞きになるでしょう。これらには、A β 40/42比、リン酸化タウ181、217、神経変性を調べるためのニューロフィラメント軽鎖(NfL)、脳のグリア増殖症や炎症を調べるためのGFAP(グリア線維性酸性タンパク質)などが含まれます。そしてもちろん、比率も重要です。

FDAが最初に承認した血漿検査は、P-tau217とA β 42の比率であり、これは2025年に承認されました。そして2番目はP-tau181で、これも2025年に承認されました。

また、多くのデジタルバイオマーカーも登場しつつありますが、今日は時間が無いのでそれらについては詳しくお話ししません。

ADバイオマーカーの変化の軌跡

これらのバイオマーカーをすべて時系列や時間枠にプロットしたものが、メイヨー・クリニックのクリフ・ジャックにちなんで名付けられた、いわゆるジャック曲線です。これらは、バイオマーカーが年齢に応じて異常値を示すようになる場合です。最初に異常が見られるのはアミロイドです。アミロイドPET検査で検出されるように、A β 42は脳脊髄液と血漿中では減少し、脳実質内では沈着したアミロイドとして増加します。

これは最初に異常を示すバイオマーカーであるため、アミロイドがリン酸化タウ凝集体(脳脊髄液、血漿、タウPET画像で検出可能なタングルなど)を含む他の病理を引き起こすというアミロイドカスケード仮説を提唱しました。これにより神経細胞が死滅し、ニューログランニンやニューロフィラメント軽鎖などのタンパク質が脊髄液、そして血液中に漏れ出します。

これらすべてが最終的にシナプスの喪失、神経伝達物質の喪失、ニューロンの喪失につながり、これはMRIスキャンで萎縮として測定でき、そして最終的にはこれらすべてが認知機能と身体機能の低下につながります。

また、これらのバイオマーカーは、臨床的な兆候や症状が現れる10年から20年も前から異常値を示し始めていることも判明しました。

AA-SNMMIによるアミロイドおよびタウPETの適正使用基準

これが典型的なアミロイドPETスキャンの画像です。FDAが承認しているバイオマーカーであるアミロイドリガンドバイオマーカーは3種類あります。これらは、ここに示されているように、フルテメタモール、フロルベタベン、およびフロルベタビルです。上の画像は、アミロイドPET検査で陰性であったものです。

こちらのネガティブ画像では、白質路に非特異的な取り込みが見られます。大白質接合部が消失すると、皮質にもリガンドの取り込みが生じていることを意味し、これはアミロイドPET検査で陽性反応を示します。また、陽性アミロイドPETスキャンでは、トレーサーが頭蓋骨まで取り込まれていることも確認できます。これが、アミロイドPET検査で陰性結果と陽性結果を見分ける方法です。慣例として、フルテメタモールは赤色で、他の2つは黒と白です。

右下にあるのはタウPET画像ですが、臨床現場では通常タウPET画像は得られません。これらは主に研究目的で使用されます。上段はタウPET検査で陰性、下段はタウPET検査で陽性を示した画像です。現在までにFDAの承認を受けたタウPETリガンドは1種類のみです。

2018 NIA-AA 研究フレームワーク:AT(N)分類スキーム

2018年、バイオマーカーは、いわゆるAT(N)分類スキームに従って分類されました。Aはアミロイドを表し、凝集したA β を示しています。脳脊髄液または血漿中のA β 濃度、あるいはアミロイドPET画像検査によって測定されます。Tはタウタンパク質または神経原線維変化であり、主に脳脊髄液およびタウPETで測定されるリン酸化タウです。そしてNは神経変性を意味し、神経細胞が死滅する際にタンパク質が脳脊髄液、そして血漿へと漏れ出すことを指します。これは、総タウタンパク質だけでなく、神経フィラメント軽鎖も含まれる可能性があります。これは、MRIによる脳容積の減少やPETスキャンによるグルコース取り込みの異常によって測定できます。

このスライドの左下にある典型的なアルツハイマー病の進行過程は、アミロイド陽性から始まり、次にタウ陽性、そして神経変性へと進むことを示しています。そして私たちは、この型にはまらない多くの患者を発見しました。これらは、非アミロイド病理または非アルツハイマー病理の疑いと呼ばれます。

これらのうちいくつかは主にタウ病理であり、PART (Primary age-related tauopathy / 原発性加齢関連タウオパチー) と呼ばれています。それらの多くは、加齢に伴う脳の老化で凝集する別のタンパク質であるTDP43の凝集体を持っています。それらはアミロイド陰性でタウ陰性であるにもかかわらず、TDP43凝集体によって認知機能が低下しています。これらは、LATE型、すなわち辺縁系優位型の加齢性TDP43脳症と呼ばれています。

2024 NIA-AA バイオマーカー分類

2024年に、この分類は更新されました。現在、タウタンパク質または神経原線維変化にはT1とT2という2つのカテゴリーがあり、T1は診断基準とみなされています。これらは脳脊髄液中に加え、血漿中にも主にp-tau217として見られ、これがアミロイドPET検査が陽性であることを示す最良の指標となっています。

これらはT1期診断のバイオマーカーです。T2は病期分類に役立ちます。例えば、血漿中の微小管結合領域であるタウ-243や、タウPETイメージングなどが挙げられます。神経変性は神経フィラメント軽鎖として、炎症はGFAPとして依然として存在しています。今回、パーキンソン病やレビー小体型認知症で見られるα-シヌクレインやレビー小体などの併存病理、画像検査で確認される血管の変化、白質の変化や脳卒中、明らかな脳卒中やラクナ梗塞など、画像検査で確認される可能性のある病理学的変化を追加しました。特に高齢者においては、アルツハイマー病の病理に加えて、他の病理が併発しているケースをよく見かけます。

2024 NIA-AA バイオマーカー分類

これは2024年のレビュー論文です。上段には、臨床病期であるステージ0、ステージI、ステージII、ステージIII、ステージIVが記載されています。

ステージIは無症状のAプラスTマイナスで、その後、初期のMCI、MCI、認知症へと進みます。左側には病理学的段階が示されています。A、B、C、D から始めます。タウ PET 陽性となり、タウが脳全体に広がっていく様子を見ていきます。

典型的な進行状況は黄色の矢印で示されています。併存疾患が多い場合、曲線は右にシフトし、アルツハイマー病のバイオマーカーから予想されるよりも臨床的にずっと悪い状態になります。APOE2遺伝子や地中海式ダイエット、運動など、回復力を高める要因を持っている場合、あなたは回復力があり、アルツハイマー病のバイオマーカーから予想されるよりも良い状態に見えるでしょう。

ADの診断と治療におけるBBMの有用性に関する現在のエビデンス

それでは、ここからはパルムクヴィスト博士にお話をお願いいたします。

マラヴィカ・タンピ: スコット先生、ありがとうございます。パルムクヴィスト先生、お願いします。

セバスティアン・パルムクヴィスト博士 (マルモルド大学): 大変包括的な概要説明をありがとうございました。それでは、血液由来バイオマーカーに関するより詳細なスライドをご覧ください。

リン酸化タウ (P-Tau) は何を測定するのか?

ここではまず基本から始めたいと思います。p-tauが実際に測定しているものは何でしょうか? p-tauは、市販され、規制当局の承認を受けている血液由来バイオマーカーの中で最も一般的なものです。

タウとp-tauは細胞内の輸送システムである微小管の構成要素であり、おそらく脳内のベータアミロイドプラークの蓄積によって引き起こされ、タウの過剰リン酸化と分泌が見られます。その過剰リン酸化はタウタンパク質の様々な部位で起こり得るものであり、それはp-tauに続く異なる数字によって示されています。それはp-tau181、p-tau217、またはp-tau231のいずれかである可能性があります。両者には若干異なる特性があり、それについては後ほど説明します。

P-tauは、私たちが脳脊髄液中で測定し始めてから30年近くになる物質です。私たちが脳脊髄液中で測定しているバージョン、そして市販されている唯一のバージョンはp-tau181です。

p-tauは、アルツハイマー病におけるベータアミロイド病理とタウタンパク質凝集病理の両方と独立して関連しています。これらは統計的な関連性です。P-tauはどちらの病理も測定しているわけではなく、別の何かを測定しているが、これらの病理と関連しています。

特に病気の初期段階では、p-tau217またはp-tau全般は、ベータアミロイドプラークと非常に強く関連しています。病状が進行するにつれて、脳内のタウタンパク質の凝集病理との関連性はますます強くなります。

AD バイオマーカーの変化の軌跡

スコットが示したスライドに戻りますが、血液由来バイオマーカーの観点から、いくつかの点を強調しておきたいと思います。ご覧のとおり、時間経過で見ると、血漿の変化は脳脊髄液の変化とほぼ同時に見られます。おそらく、対応する脳脊髄液バイオマーカーの方が若干感度が高いと言えるでしょう。

様々なp-tau217分析物の増加に関して言えば、おそらくp-tau231の増加が最も早く見られ、続いてp-tau181とp-tau217の両方の増加が見られます。病状が進行するにつれて、p-tau217の増加が継続的に見られます。p-tau231とp-tau181はどちらも、疾患の進行過程のかなり早い段階で安定化し、プラトーに達する傾向があります。

P-tau217はP-Tau分析対象物の中で最も有望である

脳脊髄液またはアミロイドPETを用いて測定したアルツハイマー病の病理を特定するという点で、これらはどのように比較できるのでしょうか？

以下に、これまでで最大規模の様々なp-tau181アッセイのメタアナリシスと、様々なp-tau217アッセイおよび231アッセイを統合した結果を示します。ご覧のとおり、識別精度を示すAUCでは、p-tau217で最高の識別精度が見られます。

パフォーマンスが向上した理由は、p-tau217の増加率によって説明できます。

以下に、同一集団において異なるp-tauアッセイを比較した直接比較研究を紹介します。ご覧のとおり、p-tau217が明らかに勝者であり、AD患者と非AD患者を比較すると、約500%から600%の増加が見られます。

p-tau181については、同じものはなく、規制当局の認可すら受けていません。P-tau181は、このスライドの下部、またはフォレストプロットにあります。

血漿中のAβ42/Aβ40比はどうでしょうか？

血漿中のAβ42/40はどうでしょうか？これは強調しておくべき点です。というのも、アンケートで、単独の血液検査として最も支持されたのがこれだったことに気づいたからです。私の知る限り、承認されている単独のAβ42/40アッセイは1つだけですが、臨床医に報告されるp-tauアッセイに組み込まれていることがよくあります。

Aβ 42/40は、臨床医にとっては少し扱いが難しいです。なぜなら、p-tau217で見られる500%から600%の増加とは対照的に、ここでは約10%から20%程度のごくわずかな減少しか見られないからです。20%というのは、おそらく過大評価でしょう。通常は10%から15%の減少です。そのわずかな差は、末梢に存在するベータアミロイドがアルツハイマー病患者と非アルツハイマー病患者のコントラストを薄めてしまうためです。

特定の cohorts 内では、左側のパネルを見ると、非常に精度の高い質量分析法によるAβ42/40アッセイの結果が示されているため、その差はかなり良好に見えるかもしれません。集団間では、そのレベルにかなり大きな違いが見られます。なぜなら、ベータアミロイドは、検体の取り扱い方、使用するチューブの種類、さらには検体を採取する時間帯などにも非常に敏感だからです。そのため、単独のバイオマーカーとしては信頼性が著しく低下します。

p-tau217と組み合わせれば、ある程度の補助的な効果を発揮することもあるが、単独で使用するには一般的に信頼性に欠けます。

FDA承認およびCEマーク取得済みのLumipulseにおける血漿と脳脊髄液のカットオフ値

規制当局の認可を受けた血液検査と脳脊髄液検査の両方が利用可能になった今、両者を比較してみるのには興味深いです。

ここでは、アミロイドPETを標準真値または参照標準として使用し、規制当局が承認したLumipulse CSF Aβ 42/40と規制当局が承認したカットポイントを直接比較し、Lumipulseアッセイを使用したFDA承認の血漿p-tau217からA-β 42、および血漿p-tau217のみに対する欧州の対応する規制承認であるCEマークと規制当局が承認したカットポイントと比較する研究を紹介します。

二次医療機関で診察を受ける場合、血液検査は実際には脳脊髄液検査よりもわずかに精度が高く、あるいはアミロイドPETとの相関性が高いと言えるでしょう。これは、血漿よりも脳脊髄液を用いた場合の方が偽陽性率が高いことが原因です。

プライマリケアにおいては、状況は少し異なります。例えば、血漿中のA-β42は、少なくともこの研究では、測定がやや難しいようですが、これは管理の行き届いていない環境であるプライマリケアにおける分析状況によるものかもしれません。しかし、p-tau217は非常に似た結果を示します。

これはどういう意味でしょう？これは、血液検査の方が髄液検査よりも正確な場合があるということでしょうか？

ゴールドスタンダードは存在せず、補完的な参照基準のみが存在する

いいえ、そうは思いません。ここで強調したいのは、CSF Aβ 42/40、血漿 p-tau217、アミロイドPETは、いずれもAD病理の異なる側面を測定するものであり、どれか一つが他のPETよりも優れているということはないということです。

これは、時間の経過とともに蓄積された不溶性の線維状Aβを測定するものです。つまり、脳内で何が起きているかを測定したのです。次に、CSF Aβ 42/40は、現在何が起きているのか、そして可溶性Aβ種で何が起きているのかを測定します。

P-tau217やその他のp-tau種は、現在起きていることを測定しますが、病理の別の側面も測定します。前のスライドで、CSF Aβ 42/40のパフォーマンスが低いのは、いわゆるジャック曲線や曲線の増加が始まる部分で見られたように、感度が高いことが原因であると考えられます。

これは血液検査を導入する際に非常に重要な点です。なぜなら、多くの臨床医は当初、血液検査の結果をよりよく理解するために、すべての患者に対して髄液検査またはPET検査によるフォローアップを行いたいと考えているからです。ここで強調しておきたいのは、髄液検査やPET検査の結果が血液検査の結果と一致しないからといって、必ずしも髄液検査やPET検査が血液検査よりも正確であるとは限らないということです。

最後に、専門的なケア環境下で認知機能障害のある患者におけるアルツハイマー病の病理を検出するための血液由来バイオマーカーに関する、アルツハイマー病協会の臨床診療ガイドラインからの最新情報をお伝えしたいと思います。

私は、この分野に長年取り組んできた専門の臨床医や方法論者からなるパネルの一員です。

1つのカットオフ値を用いた血液検査の性能

最初の段階では、委員会と協会は、血液検査が感度と特異度が少なくとも90%に達した場合に、AD病理の確定診断検査として使用することを推奨し、また、血液検査が感度90%以上かつ特異度75%以上に達した場合に、トリアージ検査として使用することを推奨しました。

メタ分析の最初の段階では、それまで発表されていた方法に従い、単一のカットオフポイントのみを使用したところ、いくつかの検査はトリアージ検査の閾値に達しました。しかし市販されている検査では、単一のカットオフ値を使用した場合、確認検査の閾値に達したものは一つもありませんでした。

更新作業中(2026年冬頃予定)

現在、更新作業を進めております。私たちは引き続き、客観的に認知機能障害が確認された専門医療機関の患者を対象に研究を進めていきますが、今後は市販の検査に重点を置き、1カットオフと2カットオフの両方のアプローチを検討していきます。2カットオフのアプローチは、検査が確定診断の段階に達するのに役立つ可能性があり、また、規制当局の承認を受けている比率も考慮に入れていきます。とはいえ、現時点では恐らくブランドにとらわれない推奨事項を採用する段階にあるでしょう。

2つの臨床的役割:AD病理の確定と除外

また、検査を使用して診断を確定または除外するさまざまなシナリオにも焦点を当て、さまざまな事前検査または有病率の設定で検査がどのように機能するかを確認します。たとえば、典型的な臨床表現型でADの疑いが非常に高い場合、有病率または事前検査確率が約75%の場合、または平均的な専門医療環境では通常約50%の場合、または若年者および/または典型的な症状で35%まで低下する場合などです。

本日はお時間をいただきありがとうございました。それでは、マラヴィカさんにバトンタッチしたいと思います。

アルツハイマー病協会による、プライマリケアにおけるアルツハイマー病病理診断のためのBBMの使用に関する意思決定支援ツール

マラヴィカ・タンピ:ありがとうございました、パルムクヴィスト博士。アルツハイマー病協会が、プライマリケアにおけるアルツハイマー病の病理診断においてBBMを使用するための意思決定支援ツールを開発したことも付け加えておきたいと思います。これは今日中に公開されるはずです。ALZProについてご興味があれば、後ほど詳しい情報をお伝えしますが、まずはプライマリケアの現場と、そうした現場向けのリソースについてご説明します。

次はシ・ジオン博士に中国からのBBMデータを発表していただきます。皆さん、ありがとうございます。

シ・ジオン博士(中国科学技術大学):ありがとうございます。ここに来られて嬉しいです。

中国における進化するBBMベースの診断ワークフローに注目

本日は、中国におけるBBMの利用状況の進化に焦点を当てて発表いたします。

中国CLEAR-AD試験におけるBBMの直接比較

私たちは、臨床医がアルツハイマー病に対するBBMの使用においてどれが最適かを選択できるよう、直接比較を行いました。

本研究は、BBMによるアルツハイマー病の診断性能を厳密に検証するものであります。重要な点は、血漿中のp-tau217またはp-tau217/Aβ42比のいずれかをを用いた複数の検査プラットフォームにおいて、Aβ PET陽性の特定において一貫して高い同等の精度が実証されたことです。

左側の図に示すように、p-tau217単独のAUC曲線は、Aβ PETの状態を予測する上で優れた能力を示しています。右側には、AD患者と健常者、およびMCIのさまざまなサブグループなど、主要な臨床グループ間で高い識別性能が示されています。これらの研究結果は、アルツハイマー病の診断をより身近で、より低侵襲なものにするための重要な一歩となります。

BBM検査の臨床応用における課題

科学的な側面は非常に有望であり、特に先ほどBBMの開発について述べたように、BBMを実装する上での現実的な課題を認識しなければなりません。これらは大きく3つの分野に分類できます。

- ・ 診療;
- ・ 診断;および
- ・ 治療

実際には、より多くの実世界データと、これらの検査の適切な使用方法に関する医療従事者へのより良い教育が必要です。

診断においては、明確な解釈ガイドラインが必要であり、PET検査や脳脊髄液検査の有効な代替手段として血液検査への信頼を築く必要があります。

治療に関しては、規制の枠組みはまだ整備途上にあり、特定の治療法に適した患者を効果的に層別化するためのツールが不足しています。

最終的に、重要な課題は、結果を正確に解釈し、患者に効果的に伝える方法です。

プラズマP-tau217デュアルカットオフモデルの潜在的な応用

これらの課題に対処するため、我々は血漿p-tau217に基づくデュアルカットオフモデルを用いた実用的な2段階診断ワークフローを提案します。それは、認知機能障害の症状を呈する患者から始まります。血漿中のリン酸化タウ(p-タウ)濃度を簡便に測定します。その後、得られた結果はリスク層別化モデルに入力され、潜在的なAβ病理の確率が判定されます。

これにより、3つの可能性のある経路が考えられます。可能性の高い患者については、臨床的にアルツハイマー病の疑いがあると診断し、特定の治療法を検討することができます。可能性の低い患者の場合、セバステアンが先に説明したように、ADの可能性を除外して他の原因を調査することができます。

さらに重要なことに、Aβ PETなどの追加の確認検査が必要となるのは、患者の20%未満にあたる、中等度の可能性が高いグループのみです。このアプローチは、診断の負担を大幅に軽減し、患者と医療システム双方のコストを削減する。

患者症例検討

マラヴィカ・タンピ: ジオン先生、ありがとうございます。さて、ここで全ての講師陣の方々に、BBM検査を臨床現場に統合することについて、現状を踏まえつつ、近い将来に期待できることについても議論していただきたいと思います。

これから3つの患者症例について議論します。このセクションでは、各症例発表のスライドを一つずつ読み進めていきます。世論調査を実施する予定なので、その結果について簡単に話し合しましょう。その後、パネリストの方々との討論に移ります。

患者症例1: 一次医療のジレンマ

それでは、最初の事例を見ていきましょう。68歳の女性が、定期的な年次検診のために娘と一緒に来院しました。彼女の記録によると、過去の治療管理は一貫性がなく、服薬遵守が不十分であったという履歴がありますが、服薬計画は数年間安定しており、最近の服薬遵守状況は良好であると報告されています。これは彼女の娘も確認しています。

今日、彼女は簡単な認知機能検査で判定不能の境界線上のスコアを示し、尋ねられた際、最近物忘れがひどくなったと感じていると答えました。娘も記憶力に多少の問題を感じていると同意しましたが、深刻な心配はないとのことでした。

主治医はBBM検査を検討しているが、偽陽性の可能性を懸念しており、検査結果が臨床上の意思決定にどのように影響すべきかについて確信が持てないでいます。

患者症例1: ディスカッション

本日の講師の方々とのディスカッションです。まず最初の質問から始めましょう。認知症状に影響を与え、診断評価を混乱させる可能性のある併存疾患を有する患者におけるBBMについて、エビデンスは何を語っているのでしょうか？

これは公開討論会になります。講師の皆様、どうぞご自由に意見をお聞かせください。コメントが終わりましたら、次の質問に移りましょう。パルムクヴィスト先生、お願いします。

パルムクヴィスト博士: まずは最初の箇条書き項目である併存疾患について説明しましょう。腎機能が問題視されたケースでは、ここに示された数値を見る限り、血液検査を指示することに禁忌はないと言えるでしょう。EGFR値が60程度まで低下しても、血液検査は非常に良好な結果を示す傾向があります。40くらいまで下がって初めて増加が見られ、30くらいまで下がった場合でも、濃度が100%程度増加する可能性があります。

繰り返しますが、AD患者と非AD患者における濃度の差は約500%、600%であることを覚えておく必要があります。つまり、はるかに高いということです。通常見られるのは、かなり陽性の検査結果、あるいは中間域に入る程度の結果です。

一般的に、p-tau217濃度には影響しないかもしれないが、認知機能に影響を与える可能性のある他の併存疾患について。血液検査を検討する前に、まずは患者を観察し、認知機能に影響を与える可能性のある治療可能な併存疾患がないかを確認することから始めるのが良いと思います。いくつか初期的なコメントです。

マラヴィカ・タンピ: スコット先生？

ターナー博士: はい、初期的な感想です。実施された認知機能評価はごく簡単なもので、結果は中間的または不明瞭なものでした。診断が不明確なこの非常に迅速な認知機能評価に基づいて、血液由来バイオマーカーを含めるかどうかについて、私は一切の決定を下すことに抵抗を感じます。

まず最初にすべきことは、少なくともより長時間の認知機能評価、つまりMMSE、MoCA、またはSLUMSのいずれかをより徹底的に行うことです。もしそれに時間をかけたくないのであれば、患者を神経心理学者に紹介して、本格的な認知機能評価を受けさせることを検討するのもよいでしょう。そして、それらの結果に基づいて、認知機能に異常が見られる場合に血液検査によるバイオマーカー検査を行うかどうかを決定します。なぜなら、現時点では認知機能が正常な人にバイオマーカー検査を指示したくないからです。

推奨事項はすべて、もしその人が正常であれば、これらのバイオマーカー検査を受けない方が良いということです。なぜなら、たとえ一部のの人にアルツハイマー病の病理が見られるとしても、正常な人に対する治療法はまだ確立されておらず、現時点で検査を受けることは不必要な不安を引き起こすだけだからです。

明らかに、認知機能に異常が見られる場合は、血液検査に基づくバイオマーカーの検査に進むでしょう。

マラヴィカ・タンピ: スコット先生、ありがとうございます。岩田先生はいかがでしょう？

岩田淳博士(東京都健康長寿医療センター研究所): はい。この患者さんは高血圧症なので、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬を服用していないことを確認したいのです。また、その薬はAβ42の値に影響を与える可能性があります。彼女がその種類の薬を服用していないことを確認してください。

マラヴィカ・タンピ: ありがとうございます。

次のプロンプトです。この場合、BBM検査の結果が陽性、陰性、または判定不能だった場合、どのような情報が得られるのでしょうか？これはよく聞かれる質問です。

パルムクヴィスト博士: スコットの意見に全面的に賛成です。この議論のこの部分に答えようとする際には、これは非常に重要です。なぜなら、この個人の認知状態がわからないため、事前確率を正確に把握できないからです。

ここで紹介した簡易認知機能検査は、軽度認知障害(MCI)の段階では感度が非常に低いです。そのため、まず認知段階をより深く理解する必要があり、可能であれば認知プロフィール、つまりそれが特に記憶喪失を伴うものなのかどうかについても把握する必要があります。これにより、陽性検査結果の解釈ははるかに容易になります。なぜなら、現状では、このような患者を検査する際に、偽陽性検査結果が出るリスクが多数存在するからです。

ターナー博士: 患者に認知機能障害があり、血液検査によるバイオマーカーが陽性または判定不能だった場合、おそらくアミロイドPET検査に進むでしょう。米国では脊髄穿刺に熱心な人が少ないため、脳脊髄液検査よりもPET検査によってアミロイド陽性を証明する方がはるかに多いです。

シ博士: はい、スコットの意見に賛成です。

マラヴィカ・タンピ: 完璧です。これらの検査結果はそれぞれ、この患者に対するあなたの臨床的推奨事項にどのような影響を与えますか？私たちはさらにいくつかの診断手順を踏みました。例えばPET検査や脳脊髄液検査による診断後、専門家委員会が推奨する処置はありますか？

ターナー博士: 認知機能障害、血液検査によるバイオマーカー陽性、またはアミロイドPET検査で陽性または不確定な結果が出た場合は、現在アルツハイマー病に利用可能な抗アミロイド療法について話し合いを始めます。患者が興味を持っているかどうか、また、対象となるかどうかを確認してください。

岩田博士: 私も全く同意見です。この患者さんは症状が非常に軽度なので、抗アミロイドβ療法に非常に適しているからです。

マラヴィカ・タンピ: わかりました。こうした微妙なニュアンスを、患者さんとその娘さんにどのように説明すればよいのでしょうか？このような状況において、共同意思決定にはどのように取り組むべきでしょうか？

パルムクヴィスト博士: 最初の段階では、追加の検査を行わずに、血液検査が難しい理由を丁寧に説明し、例えばより高度な認知機能検査を行う前に血液検査の結果を解釈するのは非常に難しいことを伝えます。なぜなら、多くの患者は非常に説得力があるからです。彼らはこの血液検査について読んだことがあり、検査を受けたいと思っています。したがって、これ以上の評価を行わなければ、検査結果を正しく解釈することはできないということを、説明することが非常に重要です。それは私が説明し、追加の認知検査を行う動機付けとして利用するであろう点です。

シ先生とスコット先生がどうするかは、私には分かりません。

ターナー博士: 私たちは、すべてのデータ、病歴、検査結果、すべてのバイオマーカー検査結果を統合します。そして、いくつかの臨床診断を下します。そして、入手可能なバイオマーカーに基づいて病理診断を行い、そのすべての情報を患者とその家族に提示し、十分な教育を行い、必要な検査や利用可能な治療法など、利用可能な選択肢について説明します。

皆が同じ考えを持っていることを願いますが、意見が異なる家族も少なくありません。

マラヴィカ・タンピ: 岩田先生、ジオン先生、そちらから何かコメントはありますか？

岩田博士:先ほど申し上げたように、この患者さんは症状が非常に軽度で、抗アミロイドβ療法を受けるのに非常に適しています。もし彼らが治療薬の服用を希望するなら、アミロイドPET検査、あるいは脳脊髄液検査に進むことを勧めます。もし検査結果が陽性であれば、彼女には間違いなく治療薬を服用することを勧めます。もちろん、APOE4遺伝子型についても話します。

シ博士:その通りです。この場合、もちろん認知機能検査は非常に役立ちます。また、二重カットオフ値を用いる場合も役立ちます。なぜなら、カットオフ値を高く設定すると、この患者は認知機能に関する訴えがあるため、診断を見落としてしまう可能性があるからです。高いカットオフ値によって、Aβ病理が検証される可能性もあります。

マラヴィカ・タンピ:素晴らしい。

ターナー博士:私は、血液検査に基づくバイオマーカーが明らかに陽性である場合、アルツハイマー病の病理診断を裏付けるものとして用いる傾向があります。抗体治療に興味がない、あるいは対象とならない場合、抗アミロイド抗体療法のリスクについて説明するために、アミロイドPET検査やAPOE遺伝子型検査は行わないでしょう。

私は主に病歴聴取と血液検査によるバイオマーカー検査を行うようにしています。検査結果が明らかに陽性であれば、患者は明らかにアルツハイマー病であります。抗体に対する関心や適格性がない場合は、ここで作業を終えます。

シ博士:その通りです。

マラヴィカ・タンピ:本日、講師陣の方々から伺ったのは、検査後の患者の認知状態に基づいて検査を実施するかどうかを慎重に判断すること、そして利用可能な診断経路に従い、治療の適格性も考慮に入れ、共同意思決定アプローチの一環として行うことの重要性です。

患者症例2:境界線上の結果

次の患者症例は、境界線上の結果でした。特に大きな健康上の問題を抱えていない55歳の女性が、断続的な症状を理由に自ら記憶クリニックを受診し、認知機能評価を希望しました。彼女が訪問中に語ったことのいくつかをご紹介します。

「私はよく、部屋に入った途端に、自分が何のために来たのかを忘れてしまいます。カレンダーを確認しないと、ここ数日の自分の行動を思い出せません。私はこれまでいつもクロスワードパズルをやっていましたが、今は半分の単語も思い出せません」

アルツハイマー病の強い家族歴があるため、懸念しています。母親と母方の祖父が60歳頃に認知症の初期症状が現れ、急速に症状が悪化しました。初期の認知機能評価と面接の結果、軽度の認知機能障害の兆候が認められました。

診断検査には、市販のBBM検査(例えば、p-tau217検査)が含まれていたが、結果は判定不能でした。これらの結果と今後の手順について話し合うためのフォローアップの予約が予定されています。

患者症例2:ディスカッション

講師陣による討論。まず最初の点から始めましょう。境界域のBBM結果を患者に伝える際、どのように説明するのが最も適切ですか?この話し合いにおいて、患者個々のどのような要因を考慮に入れるかを考えてみてください。例えば、不安レベルなど。これはスコットが以前にも言及していたことです。こうした会話は、世界各地の多様な文化的背景において、どのように異なるのでしょうか?まずはセバスティアン先生からお願いします。

パルムクヴィスト博士:はい、ありがとうございます。まずは臨床医の方々に説明することから始めようと思いますが、これは必ずしも患者さんに説明する方法とは限らないかもしれません。アンケート調査で気づいたのは、最も大きな不確実性は結果の解釈方法だったということです。

ここでは「不確定」という用語が使われており、それは規制当局が承認した文書の一部にも見られます。同じ種類の検査結果に対して、「陽性の可能性が高い」という表現も見られます。それら全てが意味するのは、それが中間的な検査結果ですということです。アミロイドPETとCSF p-tau217の両方を使用すると、通常、血液検査は脳内のAD病理の量をかなり正確に中間レベルとして特定できることがわかります。

このグループでは、アミロイドPET検査でわずかに高い信号が検出されたり、脳脊髄液中のp-tau217レベルがわずかに上昇していることが確認されています。これは、p-tau病理が徐々に増加していく疾患においては予想される結果です。脳脊髄液中のAβ42/40のように、正常から異常へと明確に切り替わるようなスイッチはありません。そこでは、かなり急激な変化が見られるが、徐々に増加していきます。これは通常、この中間領域で捕捉されるものです。それは、臨床医に説明するということです。

ここで一旦話を中断して、患者さんにどう説明するかについて話し合いましょう。

岩田博士:ここで特に強調しておきたいのは、不安に関する問題です。なぜなら、中間結果が出ると、患者さんの不安がさらに高まる可能性があるからです。患者がアミロイド陽性であることを非常に心配しているのなら、結果を確認するためにPET検査や脳脊髄液検査を受けることを強くお勧めします。

それが彼女の不安を解消するかどうかは分かりませんが、彼女にとって何らかの解決策になる可能性はあります。

ターナー博士:この件に関して、いくつか指摘しておきたい点があります。私は常に患者本人から病歴を聞き出すようにしていますが、同時に患者のことをよく知っている人からも聞き出すようにしています。患者には自分のことをよく知っている人がいないことが多く、これもその一例と言えるでしょう。

認知症に多くの原因があるように、軽度認知障害(MCI)にも多くの原因があります。彼女は臨床的に軽度認知障害(MCI)である可能性はあるが、必ずしもアルツハイマー病によるものではないかもしれません。レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、血管性認知症の可能性があります。MCIの原因は他にもあるかもしれません。

今、血液由来の中間的なバイオマーカーがあります。この症例では、MCIがアミロイド病理によるものかどうかを確認するために、アミロイドPET検査に進むべきでしょう。そして、アミロイドPET検査の結果が陰性であれば、多少の不安は和らぐかもしれません。結果が陽性であれば、治療法について話し合いを始めることができます。

シ博士:その通りです。スコットの意見に賛成です。例えば、神経心理学的検査から、このMCIが記憶障害型かどうかなど、より多くの情報が得られれば、状況はより明確になります。病歴からすると記憶障害型のように思われますが、それでも神経心理学的検査によるさらなるデータが必要です。

彼女の場合も、明らかに家族歴があります。彼女が本当にアルツハイマー病の病理を抱えているかどうかに関わらず、確認のための検査を受ける権利があります。

マラヴィカ・タンビ:私が疑問に思っているのは、パネルに参加している臨床医の方々は、血液バイオマーカーを導入する前の意思決定プロセスの一環として、どのように鑑別診断を行うのでしょうか？あるいは、そもそも鑑別診断を行うのでしょうか？

ターナー博士:その通りです。当然のことながら、認知症にはMCIと同様に多くの原因があります。したがって、鑑別診断の幅は非常に広いです。これらの多くは、最初の血液検査(ビタミンB12、TSH)やその他の画像検査(できればMRI、またはCTスキャン)によって除外されます。そうすると、主に神経変性疾患、すなわちアルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、血管性認知症、その他の認知症の原因が鑑別診断として残ります。

そして基本的には、血液由来バイオマーカーを含めた一連のプロセスを経て、臨床症状に対する正確な臨床的および病理学的診断を導き出すことを目指します。

私は日本の視点から話したいと思います。私の記憶が正しければ、彼女はかなり若い女性でした。日本人においては、男性の方が血管系の疾患にかかりやすいため、血管障害を発症する人は少ない傾向にあります。彼女は若いので、PART(原発性年齢関連タウオパチー)、あるいはその他の晩発性疾患を患っている可能性は低いです。

彼女が認知症、あるいは軽度認知障害(MCI)を発症する可能性は高く、その病気としてはアルツハイマー病やレビー小体型認知症が考えられます。もしその2つを区別できれば、彼女に対するかなり正確な診断ができるでしょう。

鑑別診断に関してもう一つ付け加えておきたいのは、アルツハイマー病の場合、55歳という年齢では、アルツハイマー病の病理学的負荷が非常に高いことが明確に示されない限り、アルツハイマー病の病理学的症状は現れないということです。脳脊髄液検査とPET検査で経過観察を行い、それがアルツハイマー病の病理によるものであれば、明らかに異常が認められます。

ここで、血液検査の結果がまだ中間段階であることから、彼女のMCI(軽度認知障害)の段階がADの病理によって引き起こされている可能性は低いと言えるでしょう。もちろん、このような若い人の場合、必ず確認検査を行うべきでしょう。なぜなら、若い人では一般的に数値が低い高齢者とは対照的に、数値が非常に高い傾向があるからです。

マラヴィカ・タンビ:わかりました。PET検査や脳脊髄液検査へのアクセスは、地域によって、あるいは同じ地域内でもばらつきがあることが分かっています。これらの診断検査の利用しやすさには、大きなばらつきがある可能性があります。さまざまなシナリオにおいて、アクセス管理はどのように行われるべきだとお考えですか？

アミロイド標的療法へのアクセスという点においても、患者の関心は確認検査の実施に影響を与えますか？

ターナー博士:まずはそこから始めましょう。国内にはPET画像診断を受けられない地域もあります。アメリカでは脊髄穿刺に対する関心はあまり高くありません。場合によっては、血液検査の結果と病歴、そして診察結果しか判断材料にならないこともあるでしょう。

血液検査で陽性反応が出ただけで抗アミロイド抗体による治療を受けた患者がおり、アルツハイマー病理によるMCI(軽度認知障害)またはアルツハイマー病による軽度認知症の診断を裏付けているという報告があります。

メディケアの対象とならない患者の場合、医療へのアクセスはより困難になります。米国では、一部の保険会社がこれらの検査や治療を依然として実験的なものとみなしているため、利用が困難になる場合があります。一つの解決策としては、患者が参加資格を満たす可能性のある研究がないか調べてみるのが挙げられます。その研究には、アミロイドPET検査や脳脊髄液検査などが含まれます。それは、保険適用外のバイオマーカー検査結果を入手しようとするもう一つの方法です。もちろん、これらの結果を得るために、自己負担で治療を受けることが選択肢となる患者もいれば、そうでない患者もいるでしょう。

これらのいずれも入手できない場合は、時間が経つにつれてどうなるかを見守るしかないでしょう。6ヶ月後または12ヶ月後に患者を再診察し、おそらく6ヶ月後または12ヶ月後に血液検査を繰り返して、時間の経過とともにどのような変化が起こるかを見守ることができます。ただ見守って待つだけでは、誰の不安も和らがないことは承知しています。他に選択肢がない場合は、そうせざるを得ないかもしれません。

マラヴィカ・タンピ: 次の症例に移る前に、講師の皆様から他に何かコメントはありますか？

患者症例3: 異なるシステム、異なる経路

患者事例3: 異なるシステム、異なる経路。この事例では、62歳の男性がかかりつけ医から認知症専門医に紹介され、専門医は患者や情報提供者からの症状報告とMMSEやMoCAテストなどの簡単な評価に基づいて、初期段階の認知症と暫定的に診断しました。各国において、一般開業医 (PCP) が行う典型的な検査と、専門医による初回診察で行われる典型的な検査は異なる場合があります、また、PCP受診から専門医受診までの典型的な所要時間も国によって異なる場合があります。

患者とその家族はアミロイド標的療法に関心があり、保険適用となる選択肢を希望しているが、自己負担する能力と意思も多少あるかもしれない。各国において、アミロイド標的療法に関する意思決定に影響を与える主な要因は異なる可能性があります。繰り返しになりますが、各国において、この段階で患者の診断経路は異なる可能性があります。

各国において、BBMは患者の治療過程の様々な段階 (現在または将来) で理想的に活用される可能性があります。これらの経路の存在様式や機能には、さまざまな環境において大きなばらつきがあることが再び明らかになってきています。

患者症例3: ディスカッション

患者事例3、講師陣とのディスカッション。理想的なシステムにおいて、アルツハイマー病の診断過程のどの段階でBBM検査が最も臨床的に有用となるのか。患者本人や家族の希望は、検査の決定にどの程度影響を与えるでしょうか？繰り返しになりますが、これは学術研究の場と地域医療の現場との違い、また、将来のシナリオにおいて何が実現可能で何が理想的かといった点も、あなたが置かれている状況に応じて検討することができます。

ターナー博士: まずはこれから始めましょう。この患者については、軽度認知症の診断に用いる血液由来バイオマーカーを調べるため、脳のMRI検査も実施したいと考えています。陽性反応が出た場合は、アルツハイマー病による軽度の認知症を示唆します。結果が陰性であれば、他の疾患による認知症の可能性が示唆されるでしょう。

MRI検査を受けて、抗体治療の適応があるかどうかを確認したいと思います。脳アミロイド血管症を示唆する微小出血が多数ある場合、抗体治療の適応とならない可能性があり、その場合はその選択肢についてこれ以上議論する必要はありません。MRI検査で適格性が示され、血液検査によるバイオマーカー検査でアルツハイマー病の病理学的所見が陽性であった場合、患者が抗体治療に関心を持っていると仮定すれば、おそらくアミロイドPET検査とAPOE遺伝子型検査に進むでしょう。

当然のことながら、患者本人や家族の意向に反することは決して行われません。それらは議論され、選択肢として提示されるでしょう。患者とご家族が同意すれば、これらの他の検査に進みます。

シ博士: その通りです。理想的なシステムでは、一定の年齢を超えたら大腸内視鏡検査やマンモグラフィー検査を受けるように、脳の健康診断、例えば年1回の健康診断としてMRI検査を受けるべきだと思います。スコットが言ったように、脳血管系の疾患やリスクがある場合は、簡単な記憶力テストを行って認知機能障害があるかどうかを調べることができます。その場合、記憶障害があるかどうかを調べるために、MRI検査で病理学的異常の有無を確認する目的でBBM検査を実施します。

私も最初の箇条書きについてコメントします。それは少し難しい問題で、二次医療は地域や国によって差が小さいため、すべての医療制度に適合する解決策を見つけるのは難しいと思います。そこでの目的は、実際に患者を診断し、認知症であるか否かを判断することです。

プライマリケアにおいては、この評価における役割はかなり異なっています。一部の国では、プライマリケア医がアルツハイマー病の診断も行っているが、他の国では、これらの疾患のいずれかが疑われる患者はすべて専門医に紹介することになっています。

プライマリケアの役割に応じて、BBMの導入方法は異なるべきです。メリットとリスクの両方があると考えています。一つのリスクは、アルツハイマー病にばかり注目しすぎてしまうことだ。おそらく主治医は、患者が軽度認知障害 (MCI) の場合、血液検査で経過観察をしようと考えているのでしょう。正常であれば、何も問題ありません。患者を紹介する必要はありません。検査結果が陽性であれば、患者を紹介するか、場合によっては診断を下します。

そのような場合、患者が軽度認知障害 (MCI) であるのには理由があります。それらの多くは、二次医療機関への紹介が必要となる可能性があります。理想的なシステムでは、本来テストすべきでない場面でもテストできるような、さまざまなケースシナリオが用意されるかもしれません。

血液検査の結果に関わらず、最初から患者を紹介する予定であれば、もちろんプライマリケアの段階でそれを実行すべきではありませんが、紹介すべきではないと判断した場合は、プライマリケアで診断を行う必要があります。そして、そうした多くのケースにおいて、BBMは診断精度を向上させるため、プライマリケアで使用されるべきです。とても難しいし、細かいニュアンスもたくさんあります。

ターナー博士: その通りです。これは、軽度認知障害(MCI)および軽度認知症の段階で最も有効です。認知能力が正常な人にBBMをすることはないでしょう。中等度から重度の認知症の場合の診断には役立つかもしれませんが、その価値は低いかもしれません。その時点では、抗体を用いた治療方針の決定には役立たないでしょう。血液由来バイオマーカーから最も恩恵を受けるのは、間違いなくMCI(軽度認知障害)や軽度認知症の患者でしょう。

岩田博士: はい、全く同感です。なぜなら、これが病理学的バイオマーカーであることを理解しなくてはならないからです。これは臨床症状を示すものではありません。この検査は、結果の意味を理解するために医師の指示のもとで行われるべきです。

私が懸念しているのは、患者が記憶に関する何らかの症状を訴えて来院した場合、MMSEやMoCAのような臨床診断や臨床評価を一切行わずに、直接血液検査に基づくバイオマーカー検査に進んでしまうことです。

そして、検査結果が陽性であれば、アルツハイマー病と診断されてしまうでしょう。それはあってはならないことです。

ターナー博士: はい、全く同感です。現在これらのBBMが利用可能になるには、まず検証済みの検査機器を用いて認知機能の評価を行い、それが正常な認知機能であるか否かを確認することが基本的に必要となります。

マラヴィカ・タンピ: 次の質問です。各国の現在の医療制度は、これらの理想的な段階におけるBBMの導入にどの程度対応できているのか、また、各国において特に有望または問題となる可能性のある患者シナリオは何ですか？

ターナー博士: 私はアメリカについてお話しできます。メディケアは、血液由来バイオマーカーであるアミロイドPET検査の費用を負担しています。メディケア・アドバンテージの対象となる治療は、他の保険と同様に、保険適用に関して問題が生じる場合があります。補償範囲に関しては、保険の種類によって大きく異なります。先ほども述べたように、これらの検査や治療はまだ実験段階であり、保険適用外だと考える人もいます。

患者がメディケアの対象となるのであれば、それは良いことです。保険に加入できます。もし彼らがそうしておらず、メディケア・アドバンテージに加入している場合は、保険適用を受けるために、事前承認や異議申し立てなど、より多くの手続きを踏まなければなりません。そのため、保険に加入するのが難しい場合があります。

パルムクヴィスト博士: ヨーロッパの部分については、後日改めて調べてみようと思います。残念ながら、ヨーロッパのシステムは一律ではありません。様々なシステムが存在するのです。中にはアメリカの医療費償還制度に似ているものもあれば、私の母国であるスウェーデンのように、医療費償還制度が全く存在しない国もあります。

医療にはまとまった資金があり、各診療所や病院はそれを自由に使うことができます。そういった場合は、非常に簡単です。他の検査を優先すれば、希望する検査を何でも注文できます。この場合、代替の脳脊髄液検査やアミロイドPET検査よりも費用が安くなります。

少なくとも私たちにとっては、専門医療の分野においては、導入と実施を開始するのは非常に容易でした。同様の現象は、多くのヨーロッパ諸国で見られます。これは、払い戻しがあるかないかという問題ではありません。

アルツハイマー病の検査としてはかなり安価で、CTスキャンやMRI検査よりも安く、アミロイドPET検査よりもはるかに安価です。この病気にかかる費用を考慮すれば、対策の実施を開始するのは非常に容易です。

岩田博士: 日本の視点。我が国には政府が運営する国民皆保険制度があります。誰もが保険に加入しており、政府が費用を負担する保険制度によって保障されています。現時点ではBBM検査の費用は保険適用されていませんが、近い将来、おそらく半年後か1年後くらいには保険適用になる見込みです。

その場合、政府は診断目的ではなく、ATTの導入に限定して試験を行うだろうと、私はほぼ確信しています。なぜなら、政府は単なる診断のためだけに余分な費用を払いたくないからです。彼らは単に、支払者または受取人のために費用を節約したいだけなのです。このテストは間違いなくATTの実装に限定されます。

シ博士: その通りです。日本の患者ほど幸運な患者はいないでしょう。彼らは非常に手厚くカバーされています。中国では、BBM検査は一部保険適用となりますが、PET検査やMRI治療は保険適用外です。そういう意味では、診断を受けたいのであれば、BBM検査が最初の選択肢となります。

費用がかかるとしても、たとえ中間結果や結果が確定していなくても、次のBBMのために6ヶ月待つことは可能です。それはPETスキャンよりもはるかに簡単で手軽です。

マラヴィカ・タンピ: わかりました。ありがとうございます。その件に関して、皆様から多くのご意見をいただきました。1分ほど取りましょう。BBMの統合に伴い、国内または国際的に、医療へのアクセスや医療水準において不公平が生じる可能性はありますか？この点について1分ほどお話しした後、まとめと質疑応答に移ります。

ターナー博士: 明らかに、あらゆる医療分野には不平等が存在し、この分野も例外ではありません。また、加齢に伴う認知機能の低下は単なる正常な老化現象であるという文化的偏見も存在するようです。これは文化によって当てはまる度合いが異なるため、認知機能に関する問題を抱えてクリニックを受診する時期に関して、ある種の不公平が生じる可能性があります。あなたはMCI(軽度認知障害)の段階ですか、それとも軽度認知症の段階ですか、それとも中等度認知症の段階ですか？実際に臨床症状の提示に至るのはいつですか？

また、認知症患者全員を診察できるだけの医療従事者が不足しているため、受診に関する問題も生じています。この問題を解決する一つの方法は、特に医師助手(PA)や看護師(NP)を活用し、認知症患者の評価と治療に関する研修を行い、専門家と連携することで、認知機能に問題を抱えるより多くの人々が医療を受けられるようにすることです。

もちろん、この問題に対処するもう一つの方法は、高齢者を対象とした年次スクリーニングを実施し、スクリーニングの一環として認知機能の低下を早期に発見することです。がん検診と同じように、認知機能検査も毎年実施し、すべての人の早期発見に努めるべきです。

パルムクヴィスト博士: この分野には多くの不公平が存在することは認めますが、ADの診断経路にBBMを導入することで、最終的には不公平が軽減されるはずだと考えています。なぜなら、脳脊髄液検査とPET検査のみを用いる場合と比べて、より多くの患者がより正確な診断を受けられるようになるはずだからです。

マラヴィカ・タンピ: 岩田先生とジオン先生も頷いています。その点については、私たち全員が同意しています。

結論

スコット先生、まずはいくつか重要なポイントを教えていただき、その後でまた私に報告していただきたいと思います。

私たちは何を知っているのか？ 私たちが解明する必要があることは何か？

ターナー博士: わかりました。明らかに私たちは多くのことを学び、今では血液由来バイオマーカーを手に入れました。米国では、FDAの承認を受けたものが2種類あり、近いうちに広く普及することを期待していますが、まだ解決すべき課題がたくさんあります。まだ分かっていることがたくさんあります。これらは当然ながら、病歴聴取、脳脊髄液検査、MRIやPETを含む画像診断法を補完するものです。

我々は、p-tau217がアミロイドPET陽性を予測する上で最適であることを証明しました。実際、血液検査のみに基づいて抗アミロイド抗体による治療を受けている患者も少数ながら存在し、アミロイド病理の診断を裏付けています。

もっと証拠が必要です。より多様な集団においてこれらの検査結果がどうなるのかを解明する必要があり、また、例えば腎機能低下などの併存疾患がある場合にこれらの検査結果がどうなるのかも解明する必要があります。

比率を用いることで、特に併存疾患のある患者においては、単一の分析対象物質のみを用いるよりも、より正確な結果が得られる可能性があることが分かりました。私たちは、これらの血液由来バイオマーカーを、プライマリケアと専門医療の両方における臨床の流れにどのように組み込むかを検討する必要があります。もちろん、効果が実証され検証済みの検査法が確立されれば、第三者支払機関すべてが協力して保険適用を提供してくれる必要があります。そうすれば、その検査は保険でカバーされるべきです。

前述したように、これらの血液由来バイオマーカーは、診断や病理の判定を行う上で、脊髄穿刺やPET画像検査よりもはるかに安価であることは間違いありません。また、臨床上の意思決定においては、カットオフ値を1つにするよりも2つにする方が良い場合があることも分かりました。そして、この中間カテゴリーに該当する人が全体の約20%ほどいる場合、私たちは「では、この中間カテゴリーの患者に対して、私たちはどう対処すればよいのだろうか？」と考えます。

もちろん、まだまだ学ぶべきことはたくさんあります。血漿や脳脊髄液中で測定できる他の分析対象物質の中には、p-tau217よりもさらに優れたものがあるかもしれません。私たちはまだこれらを発見していませんが、先に述べたように、MTBR-tauのように、病気の診断よりも病期分類に適した他の分析対象物質もあります。

まだまだ学ぶべきことは多く、研究も続いています。私たちは大きな進歩を遂げ、今では一次医療を含むすべての臨床医が利用できる血液由来バイオマーカーが開発され、スクリーニング、意思決定、診断に役立っています。私たちは、アミロイドPET検査の陰性結果を最小限に抑えるために、研究においてこれらの検査をずっと以前から使用してきました。なぜなら、血液由来バイオマーカーが陰性であれば、そこで検査を終了し、アミロイドPET検査は行わないからです。

それは現在、診療所にも当てはまる。血液検査によるバイオマーカーが陰性であれば、アルツハイマー病の病理が原因である可能性は低く、別の方向へ進むことができると言えるでしょう。確かに大きく進歩しましたが、まだまだ学ぶべきことはたくさんあります。

アルツハイマー病治療におけるバイオマーカー統合のための実践的な道筋

質疑応答に入る前に、最後にいくつかお伝えしたいことがあります。質疑応答の時間は約5分しかありませんが、地域ごとの議論にぜひご参加ください。8月と9月には、米国、ヨーロッパ、中国でワークショップが開催されます。各ワークショップは、現在当校で教鞭を執っている教授陣の一人が講師を務めます。

日本に特化したワークショップも開催予定ですので、日本にお住まいの方はぜひ定期的にご確認ください。

質疑応答

聴衆の皆様からいくつかご質問をいただいておりますので、パネリストの皆様にお答えいただきたいと思います。最初の質問です。ほとんどの神経科医はこれらの新しい検査について認識しているのでしょうか？ また、民間の医療保険、メディケア、メディケイドはこれらの検査費用を既に負担しているのでしょうか？ 2つ目の質問については、スコット先生を通して既に触れた内容だと思います。まず、ほとんどの神経科医はこれらの新しい検査法を認識しているのでしょうか？

ターナー博士:ほとんどの神経科医は、おそらくほとんどの精神科医や老年科医と同様に、これらの検査について認識しているでしょう。また、おそらくほとんどの内科医やプライマリケア医も、まだ認識していないとしても、認識し始めているでしょう。先ほども申し上げたように、65歳以上の方はメディケアの対象となります。メディケア・アドバンテージに加入している人や、65歳未満で他の保険に加入している人の場合、現時点では保障を受けられるかどうかは不確実です。そのため、事前承認の手続きが必要になりますが、将来的には補償範囲が拡大することを期待しています。トレンドは正しい方向に向かっていきます。

パルムクヴィスト博士:その通りです。私も、ほとんどの人が認識しているという意見に同意します。現状の問題は、実際に経験があり、正しく解釈する方法を知っている人が非常に少ないことです。しかし、テストの存在自体は間違いなく認識されています。

マラヴィカ・タンピ:もう一つ質問があります。患者にアミロイドブラークが見つかり、アミロイド標的療法に関心があるが、胸部にVNSまたは迷走神経刺激装置が埋め込まれているためMRI検査を受けられない場合。それでその治療は不可能になるのでしょうか？

ターナー博士:はい、MRIで検出可能な微小出血に基づいてARIAのリスクを調べるためにMRI検査を実施できる必要があると思います。これはアミロイド血管症の兆候です。また、ARIA、ARIA-E(浮腫)、ARIA-H(出血)を調べるためにMRI検査を行う必要もあります。それは、これらの抗アミロイド抗体において知られているリスクです。MRI検査を受けられない人は、抗体療法を受ける資格がありません。

マラヴィカ・タンピ:皆さんがうなずいているのが見えます。さて、もう一つだけ簡単な質問をする時間があるかもしれません。軽度の慢性腎臓病(CKD)患者、あるいはACE阻害薬を服用している患者にBBM検査を実施することに何か問題はありますか？

ターナー博士:セバステアン？

パルムクヴィスト博士:その通りです。それについてはコメントできます。その通りです。問題だとは思いません。EGFR値が低い患者では、先に述べたように、ある程度の増加が見られる可能性があることを考慮する必要があります。例えばホモシステインなど、私たちが使用する他の血液検査からも多くのことが分かっています。慢性腎臓病の場合、血糖値がわずかに上昇する傾向はありますが、異常な数値を示すことはありません。それがp-tau217で予想されることです。

はい、多少の小幅な増加、おそらく中間域に達することは予想できますが、認知症の段階で見られるような500%から600%の増加は期待できません。

マラヴィカ・タンピ:今日はそろそろ締めくくりましょう。本日まで出席いただき、また専門的なご意見を賜りました講師の皆様に感謝申し上げます。どうもありがとうございます。本日まで参加いただいた皆様、本当にありがとうございました。どうぞ残りの一日をお楽しみください。これでセッションを終了いたします。皆さん、さようなら。

シ博士:さようなら。ありがとうございます。

[文字起こし終了]