

抗アミロイド β 抗体療法での 認知症診療の変化

鐘本英輝

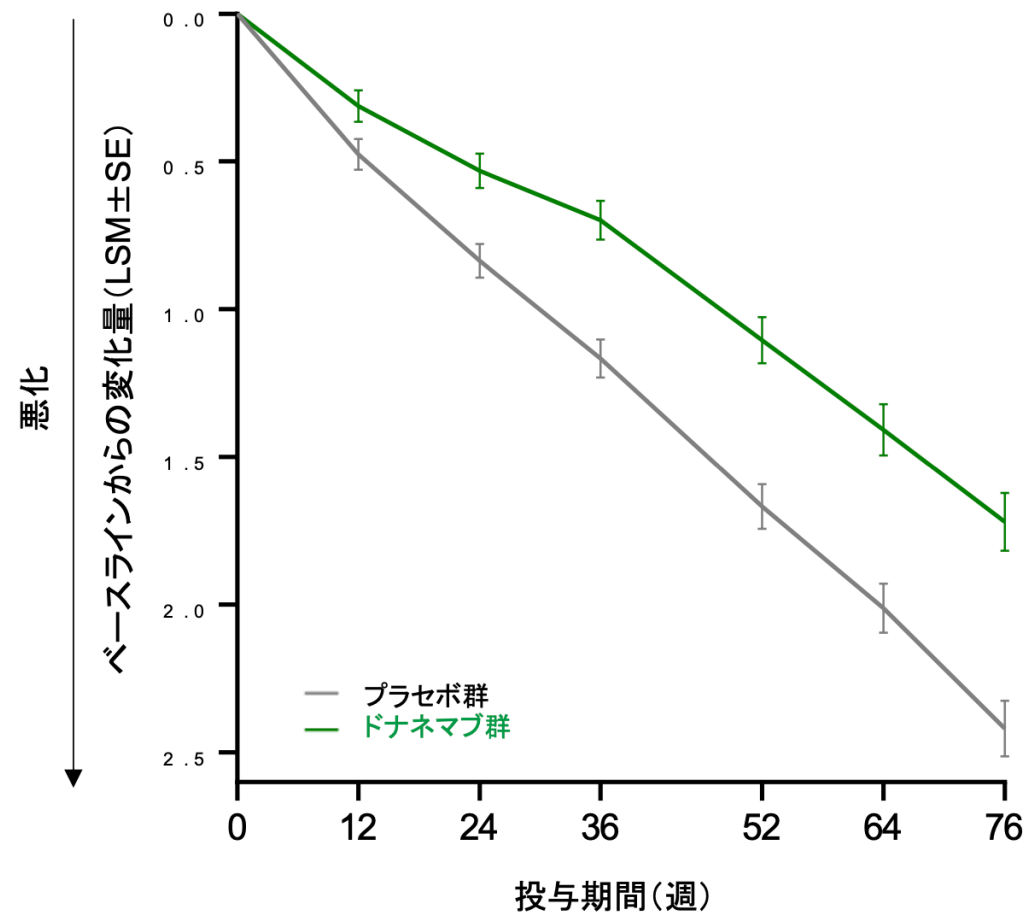
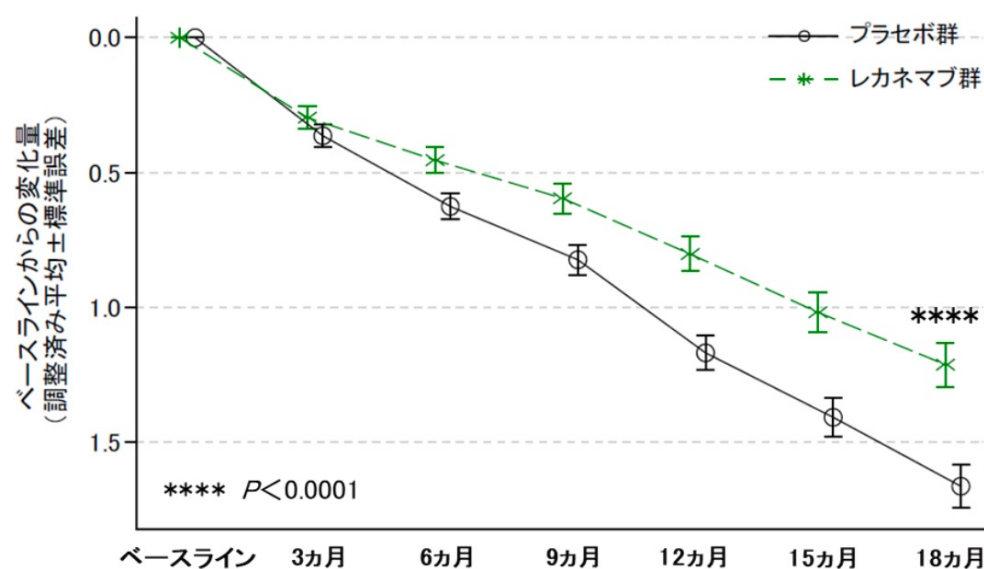
大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター

- 演題発表内容に関連し、開示すべきCOI関係にある企業など

講演料：エーザイ株式会社

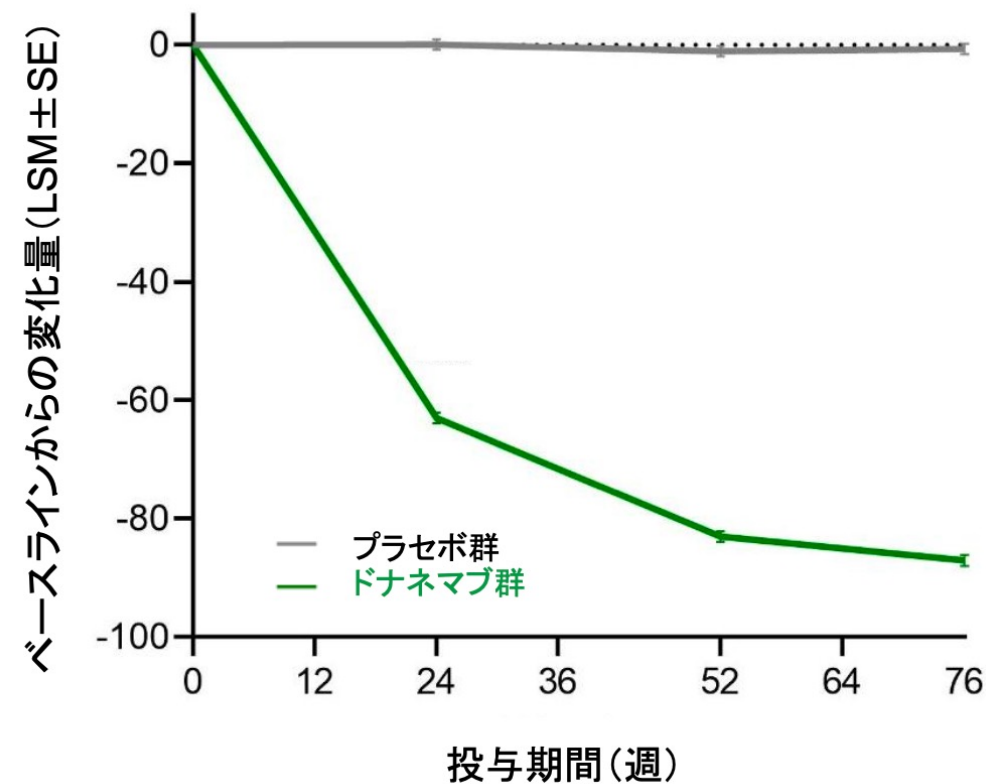
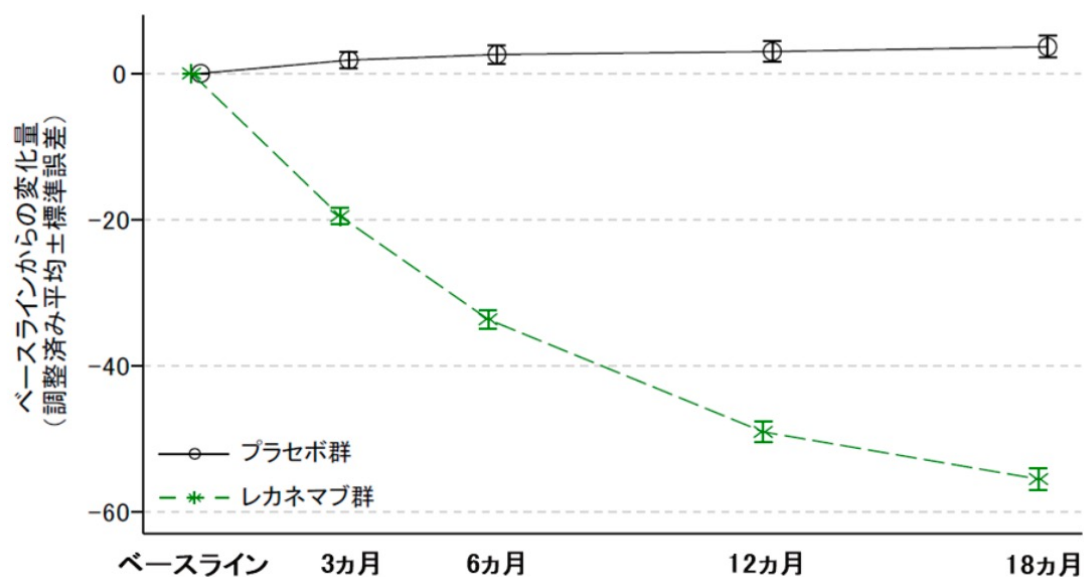
コンサルティング：テオリアテクノロジーズ

抗A β 抗体薬の効果（CDR-SBの変化）



最適使用推進ガイドライン（レカネマブ/ドナネマブ）より

抗A β 抗体薬の効果（アミロイドPETでのA β 沈着）



最適使用推進ガイドライン（レカネマブ/ドナネマブ）より

抗アミロイド β 抗体療法で変わったポイント



- **A β 除去による進行を抑制**する治療介入
- 介入対象に**MCI**を含み、**軽度認知症**までにとどまる
- **バイオマーカー**を用いたAD診断
- **2/4週間に1回の通院**による点滴
- **ARIA**という有害事象への対応
- 認知症治療として**高額な医療費**

①初診-評価での変化

②ICでの変化

③治療中の変化

の3場面にフォーカスして、診療の変化を紹介

認知症診療での 初診-評価の変化

投与対象となる患者

	レカネマブ	ドナネマブ
①SDM	患者本人及び家族・介護者の、安全性に関する内容も踏まえ本剤による治療意思が確認	
②禁忌	- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴がある患者。 - 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫、5 個以上の脳微小出血、脳表へモジデリン沈着症又は 1 cm を超える脳出血が認められる患者。	
③MRI	1.5テスラ以上のMRIが実施可能（例：金属を含む医療機器（MR 装置に対する適合性が確認された製品を除く）を植込み又は留置した患者は不可）	
④(a) MMSE*	22-30点	20-28点
④(b) CDR*	0.5または1	
⑤A β	アミロイドPETまたはCSFでA β 病理を確認	

⇒SDM = ICの重要性

ARIA等有害事象の
⇒リスクが低い対象の抽出
モニタリング可能か

ADかの確認
侵襲性・医療費が高いため
⇒最後に確認

*投与開始前 1 か月以内の期間を目安に確認

最適使用推進ガイドライン（レカネマブ、ドナネマブ）より抜粋

抗A β 抗体薬登場後の阪大での初診対応

紹介理由の変化

- ✓「レカネマブ/ドナネマブの適応があるかの判断」依頼の増加

家族歴・既往歴/合併症・内服薬・家族関係に対する視点変化

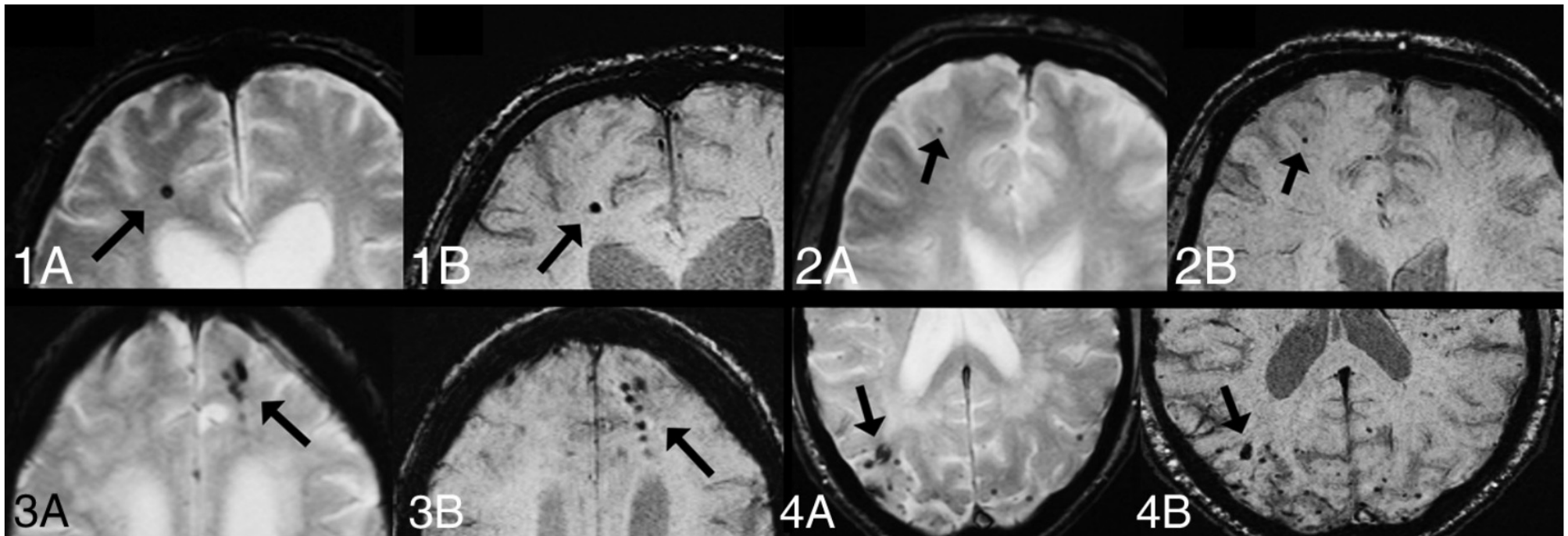
- ✓家族歴 ⇒ (若年)ADはいる？：今まで以上にAPOE ϵ 4の存在を意識
- ✓既往歴/合併症 ⇒ 出血リスク、2/4週間に1回の通院点滴負担に耐えうるか
- ✓内服薬 ⇒ 抗血小板薬・抗凝固薬などの服用はないか
- ✓家族関係 ⇒ 通院や自宅でのAEフォローがしてもらえる状況か

検査項目の変化

- ✓MMSEはMMSE-Jに変更し、ルーチンで実施
- ✓CDR、NPI、ADASは引き続きルーチンで実施
- ✓MRIでT2*/T2 FLAIRを見る目が以前より厳しくなった

「抗A β 抗体薬適応条件の評価」という視点

T2* vs SWI



Shams et al. Am J Neuroradiol 2015

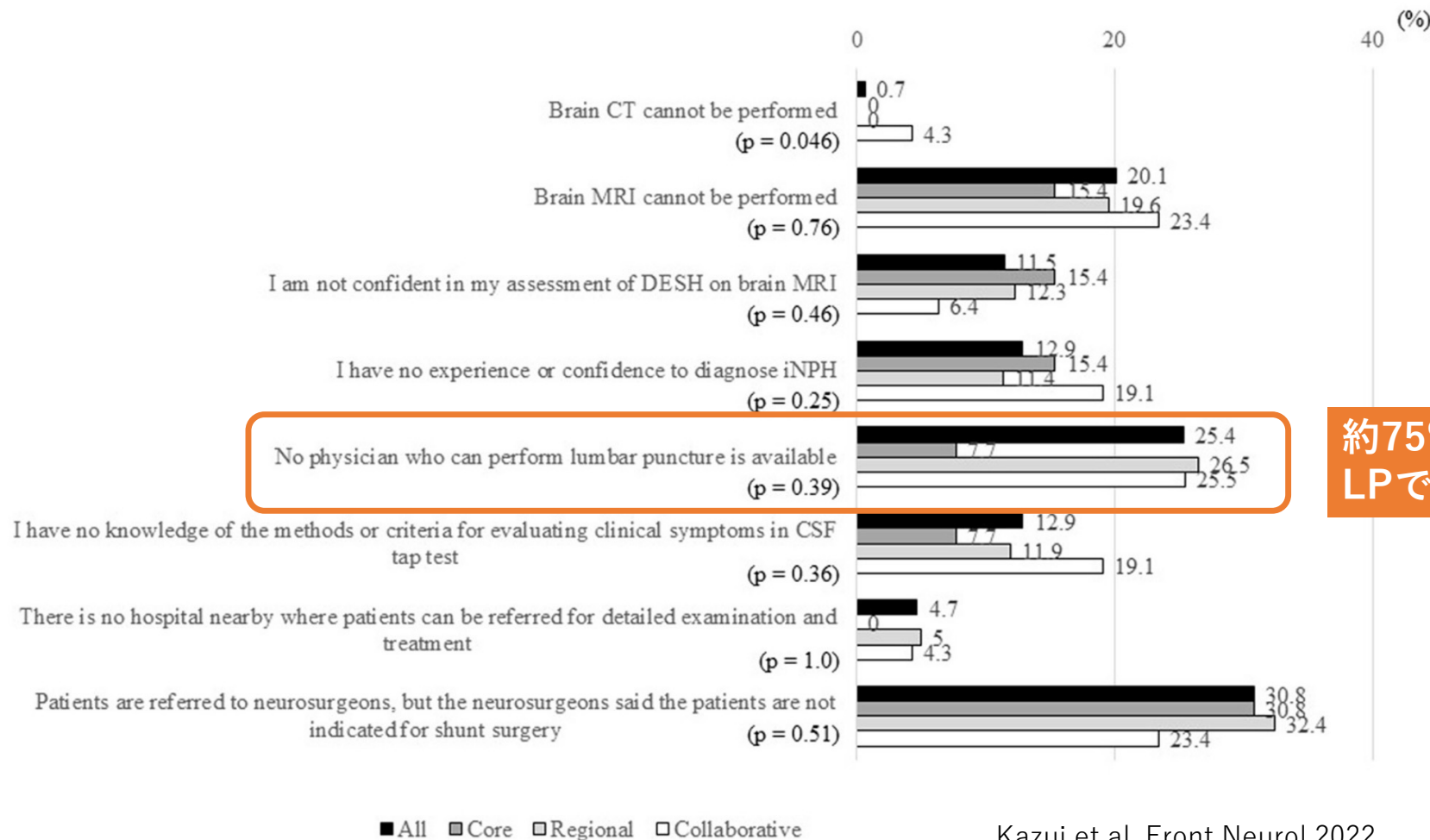
SWIの方が微小出血の検出感度が高い

リスクが高い人をより拾い上げることができる ⇒ 保守的に運用できる
治験の基準より厳しい除外基準 ⇒ 本来適応となる人を除外してしまう

各種Aマーカーとメリット/デメリット

	メリット	デメリット
脳脊髄液 (CSF) A β 1-42, A β 1-42/A β 1-40比	A β のバイオマーカーとして確立 安価で被曝がない タウと同時測定可	腰椎穿刺の侵襲性 検体処理に注意を要する 脳内での分布はわからない
腰椎穿刺を自施設でできる？		
アミロイドPET	A β のバイオマーカーとして確立 低侵襲性 脳内での分布がわかる	高価で医療被曝あり タウと同時測定不可 設備のある施設に限られる
アミロイドPETはどこと連携してできる？		

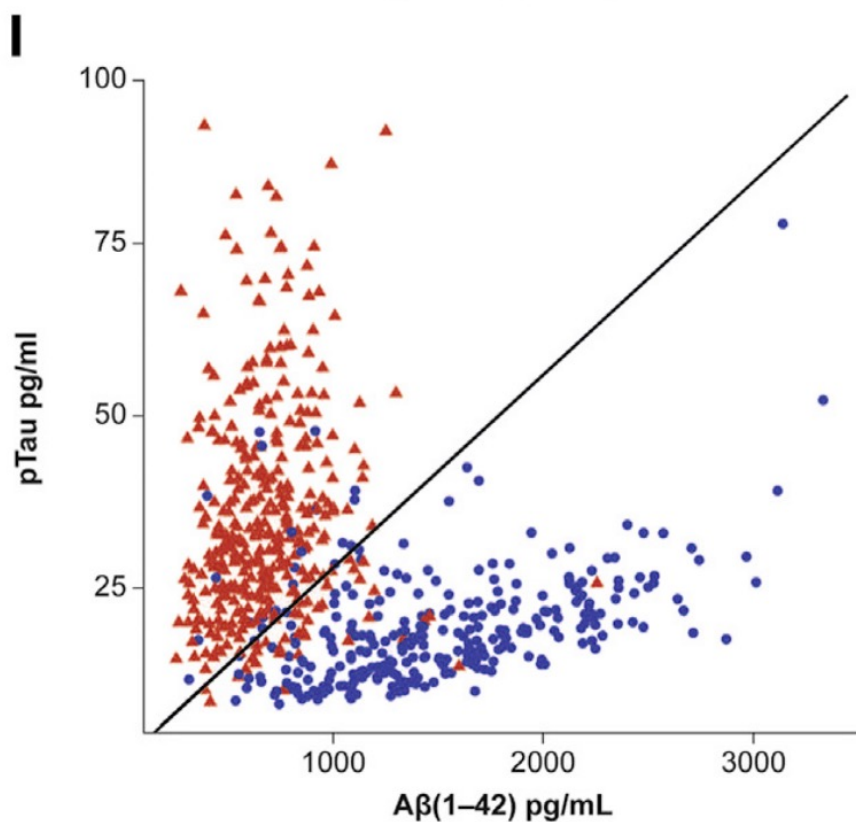
認知症疾患医療センターでの腰椎穿刺



約75%のセンターに
LPできる医師がいる！

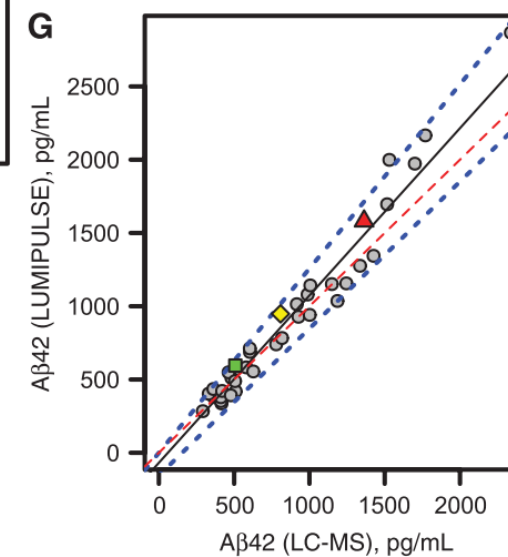
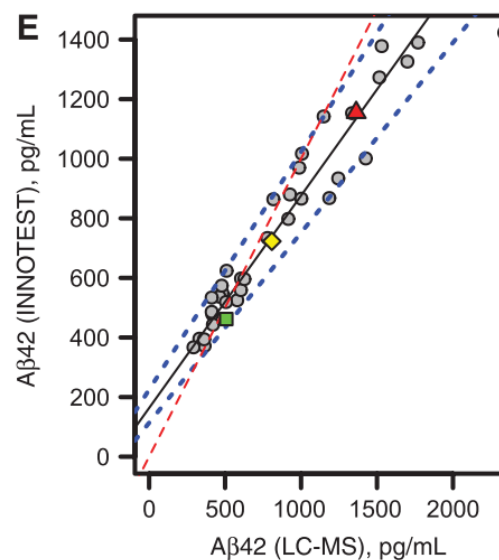
CSF $A\beta$ の特徴

①ADNIデータでアミロイドPETの結果と一致



Hansson et al. Alzheimers Dement 2018

②測定方法で測定値が変わる (相関はあり)



Andreasson et al. Clin Chem Lab Med 2018

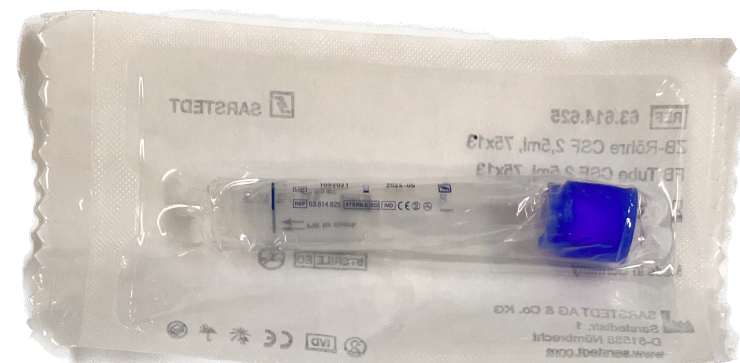
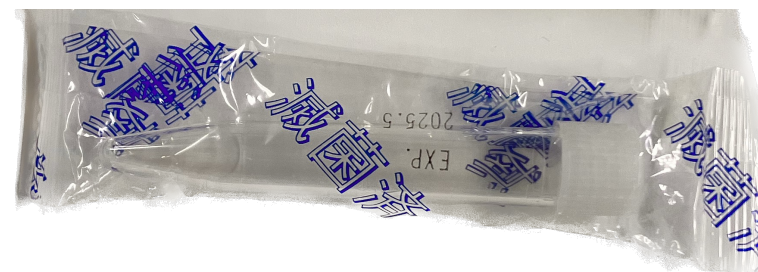
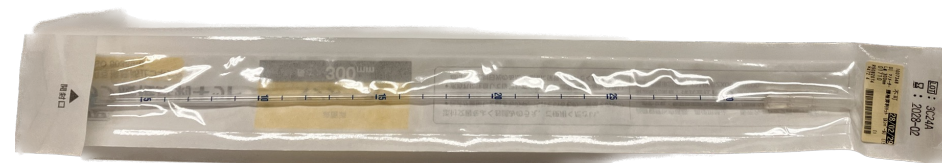
A β の測定値に影響を与える要因

- 影響を与える因子の全容はまだ分からず
- 同一施設/研究グループで一定の方法で収集し測定した検体では測定値の再現性が高い
- 既存の研究でわかっている因子
 - ✓採取に使用した**器具の材質**
 - ✓**採取方法**
 - ✓**保管法**
 - ✓**測定法**

A β はガラスやプラスチックに吸着

- 通常の**ポリプロピレンチューブ**では、
 - 凍結融解で
 - A β 42が25%以上減少
 - A β 42/A β 40比は影響を受けず
 - チューブ容積が大きくなると
 - A β 42は低下
 - A β 42/A β 40比は影響を受けず
- **Low Binding tube (LoB tube)** だと凍結融解の影響はほとんど見られず
 - 凍結融解の影響を受けない
 - チューブ容積の影響を受けない

Vanderstichele et al. J Alzheimers Dis 2016



A β 測定のためのCSF検体の処理の注意点

生理的な要因

- ✓ 食事の影響はなし、時刻の影響はあり
- ✓ 自然な滴下で採取するのであれば、少なくとも最初の20mLまではA β 濃度は安定

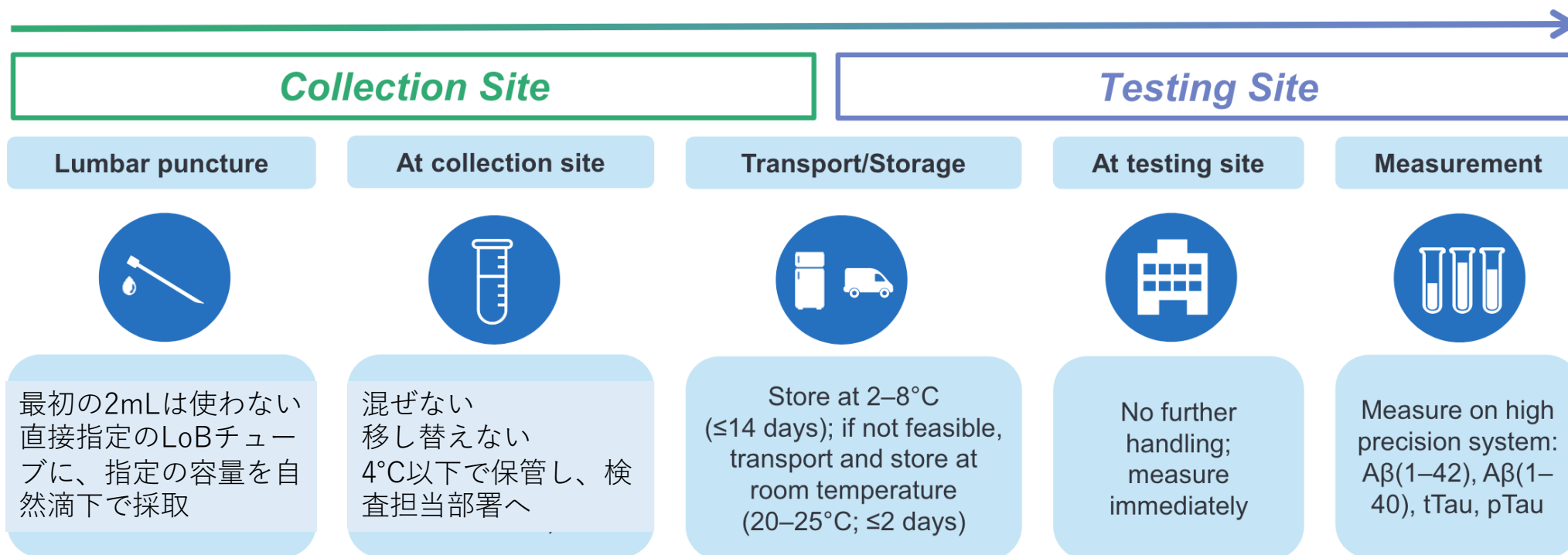
A β の吸着の要因

- ✓ 最初の2mLは使用しない
- ✓ スピッツの表面積に対してCSF容積が少ないと、A β が吸着して濃度が低下する
- ✓ 別のスピッツに移し替えるとA β が吸着してロスする
- ✓ CSFをミキシングすると、A β 濃度は低下。CSFの遠心分離は不要。
- ✓ A β 1-42単独より、A β 1-42/A β 1-40比の方が、検体処理の影響を受けにくい

保管環境の要因

- ✓ A β 濃度は室温では2日まで、4°C以下では14日まで安定
- ✓ 目に見える血液コンタミがある場合、室温ではA β 濃度を低下させる可能性あり
- ✓ 移送時のスピッツの置き方、スピッツの表面積に対するCSF容積、2-8°Cより高い温度はA β 濃度を低下させる可能性あり

脳脊髄液検体処理の推奨プロトコル



* Follow manufacturer recommendations of tube type and filling volume

Hansson et al. *Alzheimers Dement* 2021を演者が一部改変

β -アミロイド1-42/1-40比

項目コード：00E14 1(旧 0E14 6)

検査項目 JLAC10	材料 検体量 (mL)	容器	キャップ カラー	保存 (安定性)	所要 日数	実施料 判断料	検査方法	基準値 (単位)
β -アミロイド1-42/1-40 比 5C207-0000-041-052	髄液 2.5	XR5		冷蔵 (15日)	2～8	 1282 ※1	CLEIA 	0.067以上 (カット オフ値)

❗ 「アミロイド β 42/40比(髄液)」は、効能又は効果としてアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制を有する医薬品に係る厚生労働省の定める最適使用推進ガイドラインに沿って、アルツハイマー病による軽度認知障害又は軽度の認知症が疑われる患者等に対し、効能又は効果としてアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制を有する医薬品の投与の要否を判断する目的でアミロイド β 病理を示唆する所見を確認するため、CLEIA法により、脳脊髄液中の β -アミロイド1-42及び β -アミロイド1-40を同時に測定した場合、患者1人につき1回に限り算定する。ただし、効能又は効果としてアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制を有する医薬品の投与中止後に初回投与から18か月を超えて再開する場合は、さらに1回に限り算定できる。なお、この場合においては、本検査が必要と判断した医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

❗ 「アミロイド β 42/40比(髄液)」は、「リン酸化タウ蛋白(髄液)」と併せて行った場合は主たるもののみ算定する。

SRL HPより

第38回秋季日本老年精神医学会 腰椎穿刺（LP：lumbar puncture）セミナー



HOME > 動画ライブラリ > 第38回秋季日本老年精神医学会
【講演編】腰椎穿刺（LP：lumbar puncture）セミナー
2023年10月14日（土）日本教育会館

第38回秋季日本老年精神医学会

【講演編】腰椎穿刺（LP：lumbar puncture）セミナー

2023年10月14日（土）日本教育会館

脳神経・精神 レクナビ



2024.3.25

アドバイザー：大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・神経精神医学寄附講座 教授 西尾 慶之 先生
大阪大学 キャンパスライフ健康支援・相談センター 准教授 鐘本 英輝 先生
（講演当時：大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 講師）

エーザイHPより

Aβ測定のためのCSF検体の処理の注意点

生理的な要因

- ・ 食事の影響はなし、時刻の影響はあり
- ・ 自然な滴下で採取するのであれば、少なくとも最初の20mLまではAβ濃度は安定

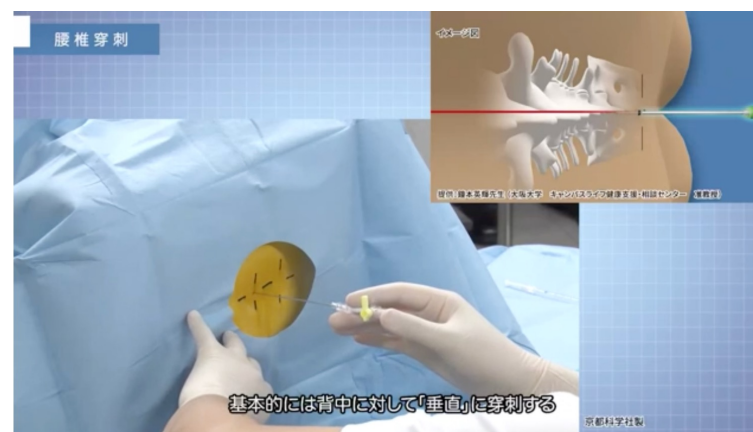
Aβの吸着の要因

- ・ 最初の2mLは使用しない
- ・ スピッツの表面積に対してCSF容積が少ないと、Aβが吸着して濃度が低下する
- ・ 別のスピッツに移し替えるとAβが吸着してロスする
- ・ CSFをミキシングすると、Aβ濃度は低下。CSFの遠心分離は不要。
- ・ Aβ42単独より、Aβ42/Aβ40比の方が、検体処理の影響を受けにくい

保管環境の要因

- ・ Aβ濃度は室温では2日まで、4℃以下では14日まで安定
- ・ 目に見える血液コンタミがある場合、室温ではAβ濃度を低下させる可能性あり
- ・ 移送時のスピッツの置き方、スピッツの表面積に対するCSF容積、2-8℃より高い温度はAβ濃度を低下させる可能性あり

Hansson et al. Alzheimers Dement 2021より演者が一部改変・追記



【講演編】



【実技編】



認知症診療での ICでの変化

法律上の規定

- 準委任契約に基づく報告義務（民法第656条、第645条）
- 医師法上の指導義務（医師法第23条）
- 医療法上の説明努力義務（医療法第1条の4第2項）
- 民法上の不法行為（民法第709条）の違法性阻却の根拠：患者の意思による同意
- 患者の自己決定（日本国憲法第13条）の保障

説明すべき内容

- 疾患の診断（病名・病状）
- 実施予定の診療や手術の内容
- 診療や手術に付随する危険性
- 他に選択可能な治療方法があれば、その内容、利害得失、予後など
- 医療水準として確立した療法（術式）が複数存在する場合は、患者がそのいずれを選択するかにつき熟慮の上判断できるように、それぞれの違いや利害得失をわかりやすく説明すること（最高裁平成13年11月27日判決）

抗A β 抗体薬で変わったIC

初診の段階

- ✓ 初診での診察で**疑われる病態**と、**必要な検査内容**に関する説明

診察・認知機能検査・MRIはしており、アミロイドは未評価の段階

- ✓ この時点での診断と**抗A β 抗体薬適応可能性の有無**
- ✓ **まだアミロイドの評価をしていないから、確実に条件を満たすわけではない**
- ✓ **抗A β 抗体薬関連の説明**、従前の対応（抗認知症薬や非薬物的対応）の説明
- ✓ **アミロイド陽性だった場合に投与を希望する患者を対象に、アミロイド評価を実施**

アミロイドの評価が終わった段階

- ✓ **アミロイドPET/CSFの結果**と、この時点での診断
- ✓ **抗A β 抗体薬関連の説明**、従前の対応（抗認知症薬や非薬物的対応）の説明
- ✓ 条件を満たさなかった場合、**今後満たす可能性はあるのか**
- ✓ **今後の対応**

「既存の説明＋抗A β 抗体薬に関する説明」を複数回 × 1時間以上

⇒説明用資材を有効活用

ADバイオマーカーの結果開示の影響

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。

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年9月30日）

結果告知の心理的・社会的メリット

「真実を語ること」による「自己決定権の尊重」（SDM）

結果告知の心理的・社会的デメリット

Bad News告知による抑うつ・不安などの心理的な影響

結果告知のメリットは？

AD予防研究への参加に関心を持つ地域在住健常高齢者のうち、
80.3%がAPOE検査の結果を、80.6%がアミロイドPETの結果を開示希望

Reason	APOE, n = 116 (% of respondents)	Amyloid PET, n = 108 (% of respondents)
To participate and contribute to Alzheimer research	75.9	73.2
To arrange your personal affairs	74.1	74.1
To do things sooner than you had planned to do in the future	65.5	58.3
To prepare your spouse or children for your illness	64.7	60.2
To arrange your long-term care	56.9	55.6
To learn information for family planning	56.9	52.8
For relief that your chances are lower than you think	49.1	46.3
Curiosity/researched the finding	43.4	51.9
To confirm the feeling that you are already showing symptoms of the disease	16.4	13.9
To confirm the feeling that you are going to get the disease	14.7	13.9
To plan for ending your life when you start to lose your memory	12.7	11.5
Let it go/put it out of your mind	8.6	5.6

Ott et al. *Alzheimer's Dement* 2016

臨床試験でアミロイドPETで陽性の結果を告知を受けたMCI患者8例において、
記憶障害に備えた**現実的な環境調整を開始**
家族とよりコンタクトを取る、他者との関係がより良くなる

Vanderschaeghe et al. *Alzheimer Res ther* 2017

告知のデメリットは？

Figure 2. Changes in Psychological Outcomes After Amyloid Disclosure

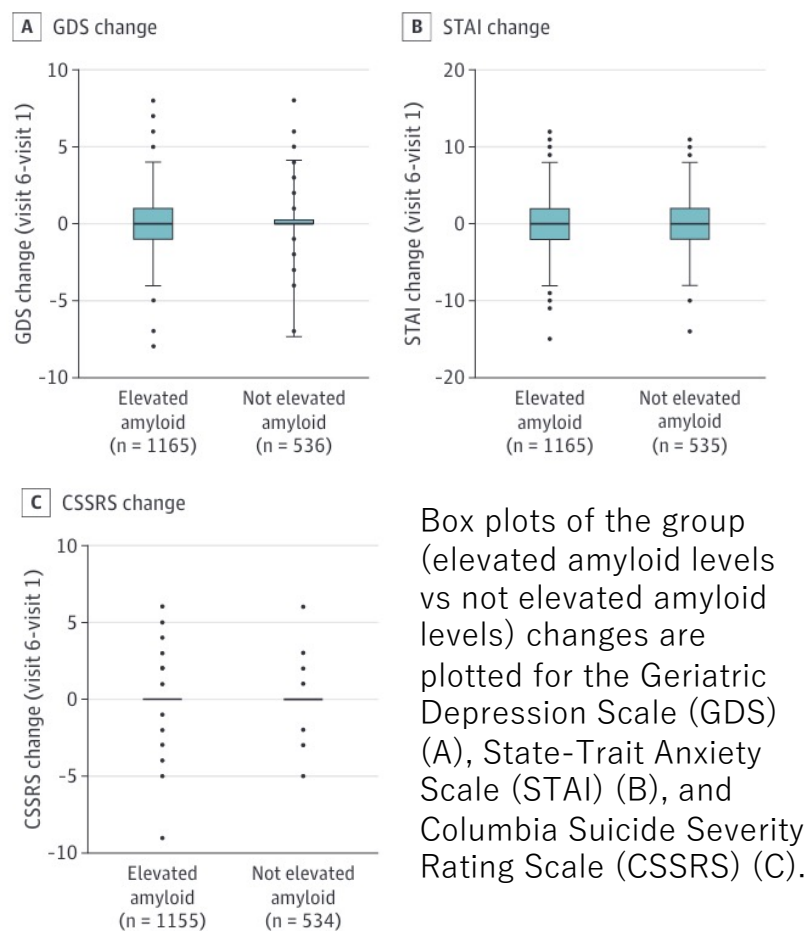
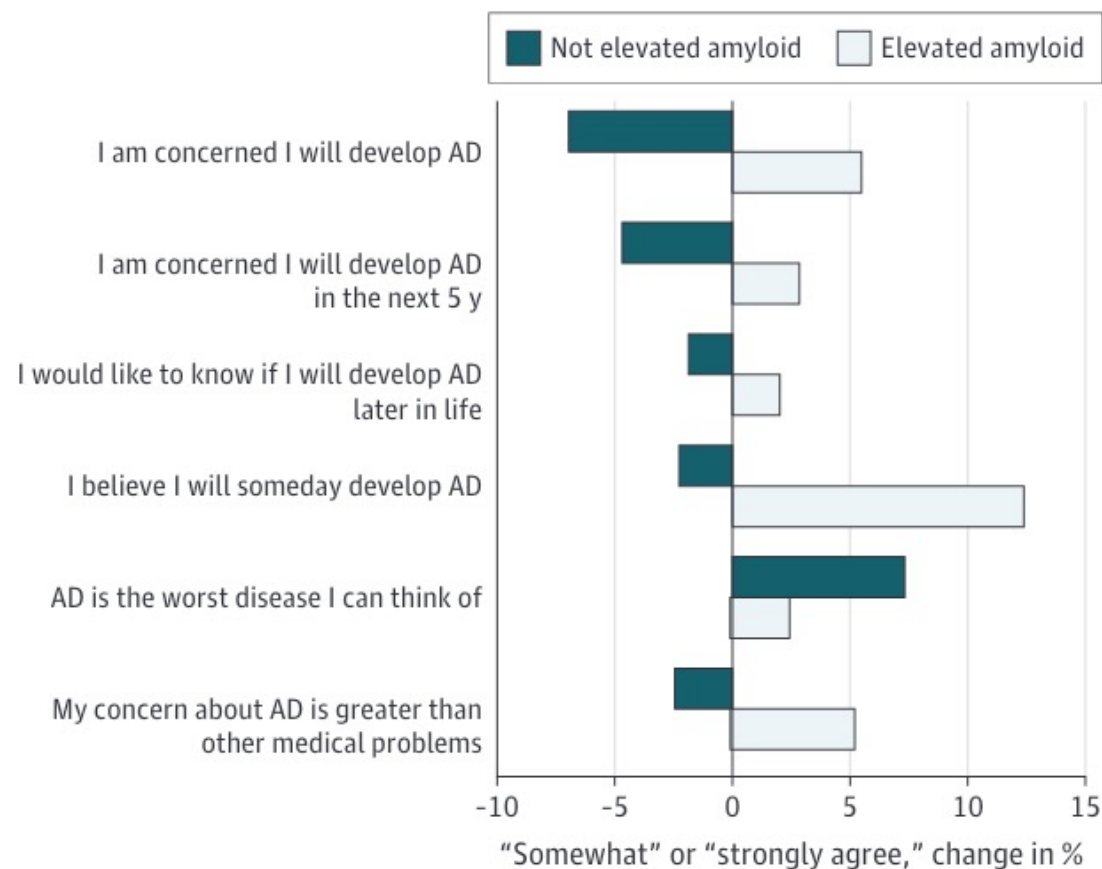


Figure 3. Change in Concerns About Alzheimer Disease (AD) Responses



Grill et al. JAMA Neurol 2020

レケンビ開始までのICのための4つの資材



エーザイ株式会社ホームページよりpdfをDL可能

かかりつけ医の先生に
紹介前に説明をお願いしたいこと



有効かつ安全に対象とするため、厳格な適応基準がある

✓可能性があるための紹介はするが、**投与対象にならない可能性**がある

進行抑制効果あり、改善効果なし、有害事象それなりにあり

✓**過度の期待は禁物だが、投与を受ける意義は確かにある**と示されている

通院頻度と点滴であること、点滴の拘束時間

✓点滴を受けるため、**2週間に1回通院**が必要である

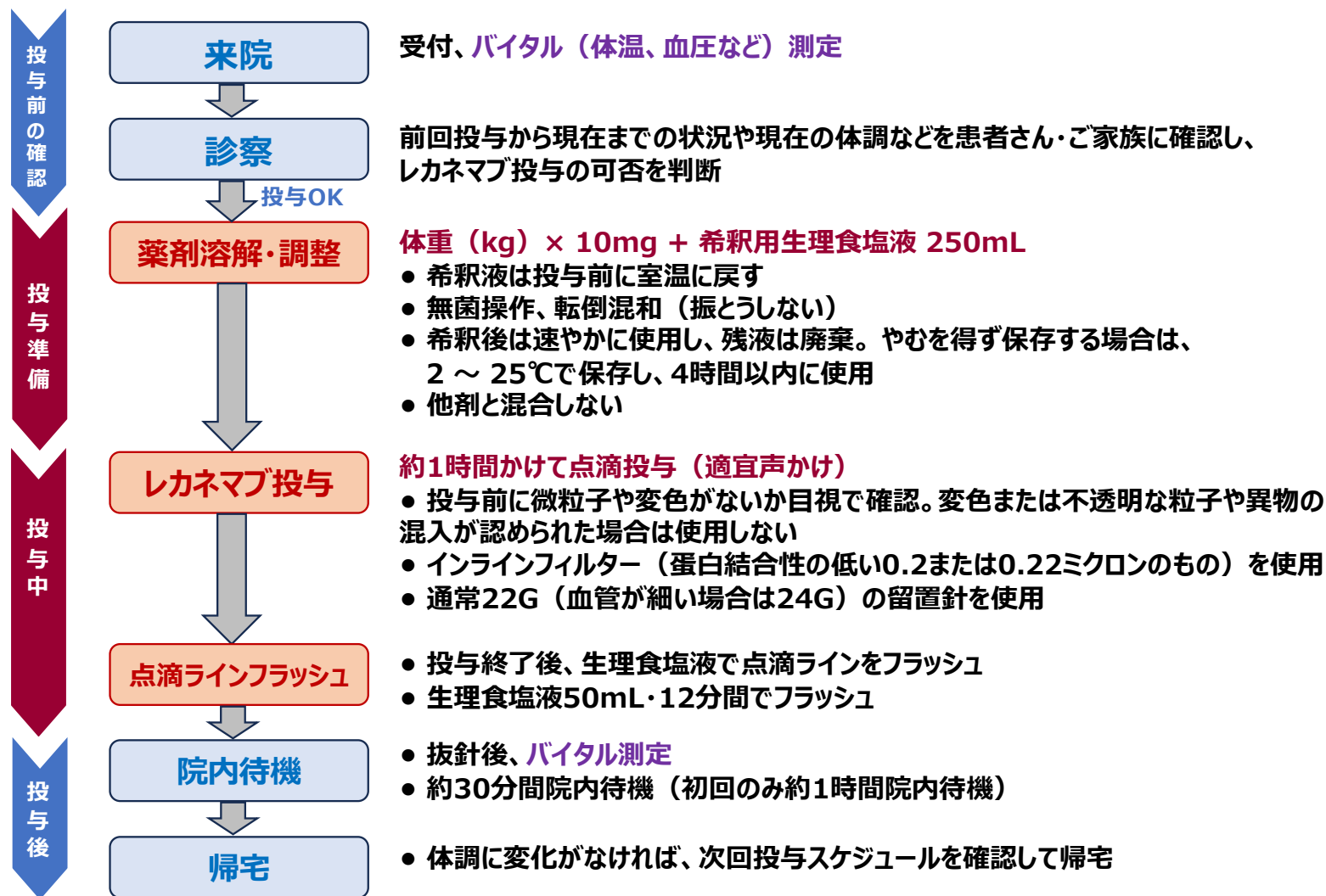
✓毎回**1時間の点滴**＋有害事象観察のための**待機時間**がある

✓無症候でも有害事象（ARIA）が生じうるため、**MRIを頻回に実施**する

適応となりうる場合、希望の有無に関わらず治療選択肢として提示

認知症診療での 治療中の変化

レカネマブ投与日の流れ



抗A β 抗体薬開始後に必要なIC

以下の情報を踏まえた上で、**継続投与の意思**について適宜確認

- ✓通院や経済面での負担
- ✓有害事象に対する忍容性
- ✓ARIA評価目的のMRI結果
- ✓**効果に対する満足度**

⇒**頭部MRIの結果説明時が
ちょうど良いタイミングか**

抗A β 抗体薬の有効性をどう実感するか？

困難な大前提：

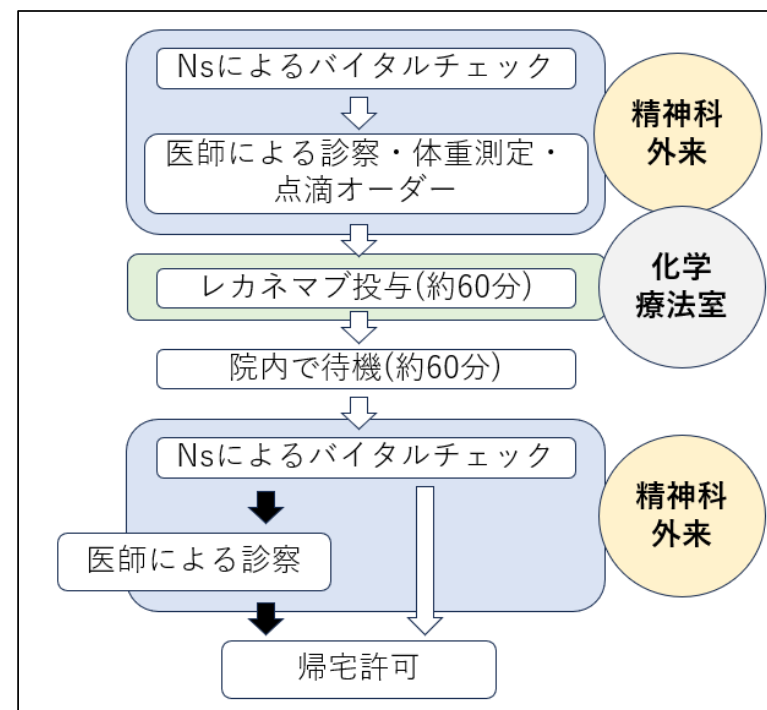
プラセボと比較して統計学的に増悪を抑制するが、
抗A β 抗体薬を投与しても経時的に病状は進行
＝個別症例単位では、効果を実感しにくい

ADの自然経過を踏まえ、客観的な指標で変化を追跡し、比較

- ①ADの自然経過は？
- ②客観的な指標とは？

阪大精神科でのレケンビ投与患者20例の状況

- 投与開始半年経過例：14/20例
 - ✓Infusion reaction 4/14例 (29%)
 - ✓ARIA-E 0/14例
 - ✓ARIA-H 2/14例 (いずれも無症候・軽症)
- 中断・中止症例：2/20例
 - ✓2回目の投与後、本人・家族が継続に不安を訴え中止
 - ✓一過性に汎血球減少を認め中断、回復確認後再開
- そのほかの有害事象：1/20例
 - ✓硬膜下血腫



大阪大学医学部附属病院 神経科・精神科
での投与フロー(➡は初回のみ)

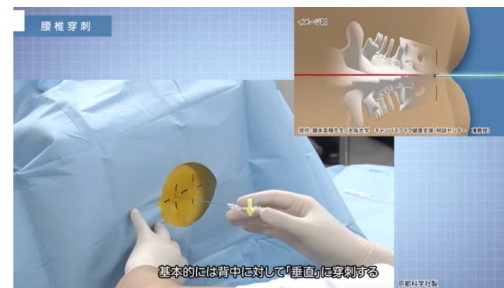
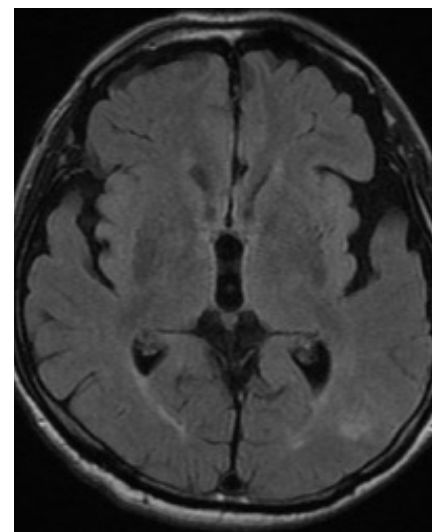
既存の診療も行われるが . . .

製品名	メマリー [®]	アリセプト [®]	アリドネパッチ [®]	レミニール [®]	イクセロンパッチ [®] リバスタッチ パッチ [®]
一般名	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩	ドネペジル	ガランタミン臭化水素塩	リバスチグミン
主な作用機序	NMDA 受容体阻害薬	コリンエステラーゼ阻害薬	コリンエステラーゼ阻害薬	コリンエステラーゼ阻害薬	コリンエステラーゼ阻害薬
主な副作用	浮動性めまい、 傾眠、頭痛、便秘	悪心、嘔吐、下痢	悪心、嘔吐、下痢	悪心、嘔吐	適応部位、皮膚 症状
適応重症度	中等度～高度	軽度～高度	軽度～高度	軽度～中等度	軽度～中等度

抗A β 抗体薬開始前に処方されていると、保険適応上矛盾する

抗A β 抗体療法での認知症診療の変化

- 適応を意識した評価時の対応
 - ✓MMSE、CDR、MRIの禁忌事項
 - ✓アミロイド評価をどうするか？
- ICにおける注意点
 - ✓多くの内容を複数回説明する必要性
 - ✓バイオマーカー結果告知のインパクト
- 治療中の留意点
 - ✓ARIA等のモニタリング
 - ✓効果をどう実感するか
 - ✓適宜、投与継続意思を確認
 - ✓既存療法との併用
- より早期での介入の意義



Acknowledgement



大阪大学医学部附属病院

神経科精神科

PSW：清瀬夕香理

レケンビ診療取りまとめ医師

末廣聖、大藏裕平

オンコロジーセンター

放射線科、脳神経内科

関連導入施設

近畿大学医学部神経精神科学教室、日本生命病院、

医誠会国際総合病院、JCHO大阪病院、

市立豊中病院、住友病院、関西ろうさい病院、

浅香山病院、水間病院

近隣フォローアップ施設

さわ病院、和クリニック、はしクリニック（豊中市）

けやき会脳神経外科クリニック、砂田医院（箕面市）

吹田徳州会病院、榎坂病院、宮下医院（吹田市）

なかむかいクリニック（茨木市）

【LP講演編】



【LP実技編】



【エーザイ資材】



【ササエル】

