

抗アミロイド β 抗体療法 導入マニュアル

[編著] 伊東大介 慶應義塾大学医学部内科学(神経)/メモリーセンター

1. 抗アミロイド β 抗体とは

アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴は、アミロイド β タンパク質 ($A\beta$) とタウタンパク質 (タウ) が脳内に蓄積し、それぞれ老人斑 (senile plaque) と神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) を形成することに特徴づけられる (図 1)。

アミロイド仮説は、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) から切り出された $A\beta$ が凝集して形成される細胞外 $A\beta$ 凝集体が毒性を持ち、神経細胞にタウの凝集を誘導し最後に神経細胞死を引き起こすと提唱している¹⁾。

一方で、細胞内での APP 処理の異常によるエンドソームの障害等が、病態において重要であるとの報告もあり、細胞外 $A\beta$ に対する治療に否定的な意見もあることは記しておく²⁾。

アミロイド前駆体タンパク質 (APP) から 2 つのセクレターゼにより切り出された $A\beta$ 凝集過程では、 $A\beta$ モノマーが数個重合した $A\beta$ オリゴマー、そして $A\beta$ プロトフィブリルのような可溶性 $A\beta$ 凝集体となり不溶性の線維性 $A\beta$ フィブリルといった動態が想定されている (図 2)。

$A\beta$ オリゴマー、 $A\beta$ プロトフィブリル (もしくは可溶性フィブリルの存在も報告されている)、そして不溶性の線維性 $A\beta$ フィブリルの各段階は、平衡状態にあると

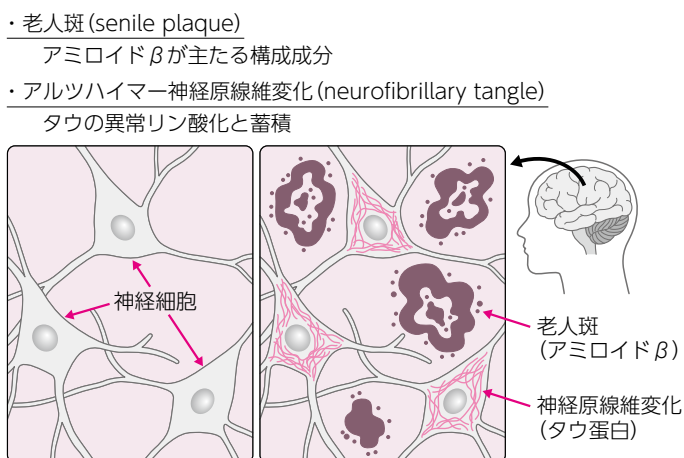


図 1 ▶ アルツハイマー病の蓄積タンパク

3. 初回投与に際して必要な体制

1 施設における医師の配置

認知症疾患の診断および治療に精通する医師として、以下のすべてを満たす医師が本剤に関する治療の責任者として常勤で2名以上配置されていること。

- ▶ 以下のいずれかの学会の専門医の認定を有していること。
 - ・ 日本神経学会
 - ・ 日本老年医学会
 - ・ 日本精神神経学会
 - ・ 日本脳神経外科学会
- ▶ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、10年以上の認知症の臨床経験。
- ▶ 画像所見から ARIA の有無を判断ができる医師。
- ▶ エーザイが提供する ARIA に関する MRI 読影の研修（ARIA トレーニング動画¹³⁾）を受講。
- ▶ 日本認知症学会または日本老年精神医学会の実施するアルツハイマー病の病態、診断、本剤の投与対象患者および治療に関する研修を受講。



ARIA トレーニング

2 検査体制

a. 初回投与

投与に際して適切な検査ができる体制として、以下のすべてを満たす医療機関であること。

- ▶ MRI 検査（1.5 Tesla 以上）が実施可能な医療機関。
- ▶ 認知機能のスコア評価（MMSE スコア）および臨床認知症尺度（CDR 全般スコア）が可能。
- ▶ PET 検査または CSF 検査の事項に関しては、同一施設内で要件を満たさなくても、当該医療機関と連携がとれる施設で実施することが可能。すなわち PET 検査は外注可能である。

b. 初回投与後 6 カ月以降

6 カ月以降は、以下の要件をすべて満たす施設でも継続投与することができる。

ただし、初回投与後 6 カ月以降は、患者の評価（MMSE、CDR）・MRI 検査、本剤の投与継続・中止の判定は本剤の初回投与を行った施設での実施が必要である。

- 初回投与時の患者情報等の共有も含め、初回投与施設と連携がとられていること。
- アルツハイマー病の診療に関連する以下のいずれかの学会の認定を受けた専門医 1 名（常勤医の必要はない）。
 - ・ 日本神経学会
 - ・ 日本老年医学会
 - ・ 日本精神神経学会
 - ・ 日本脳神経外科学会
- ▶ 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、10 年以上の臨床経験。
- ▶ 画像所見から ARIA の有無を判断し、臨床症状の有無と併せて本剤の投与継続、中断または中止を判断し、かつ適切な対応ができる医師であること。
- ▶ 製造販売業者が提供する ARIA に関する MRI 読影の研修を受講。
- ▶ 日本認知症学会または日本老年精神医学会の実施するアルツハイマー病の病態、診断、本剤の投与対象患者および治療に関する研修を受講していること。
- 全例調査が実施できる施設。

3 コメント

投与後 6 カ月以降は、専門医が非常勤しているクリニックでも投与可能である。

ただし、MRI、MMSE、CDR は、初回投与施設で 6 カ月に 1 回施行。

4. レカネマブの適応

1 適応・禁忌

レカネマブの適応・禁忌は以下のとおりである。

無症候で A β 病理を示唆する所見のみが確認できた者および中等度以降のアルツハイマー病による認知症患者には投与開始しないこと。

【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、1年以内の MRI で血管原性脳浮腫、5 個以上の脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症または 1cm を超える脳出血が認められる患者。

MRI 検査（1.5 Tesla 以上）が実施可能であること（例：金属を含む医療機器を植込みまたは留置した患者は不可）。

認知機能の低下および臨床症状の重症度範囲が以下の（a）および（b）の両方を満たすことが、投与開始前 1 か月以内の期間を目安に確認されていること。

- | | |
|----------------------|-----------|
| （a）認知機能評価（MMSE）スコア | 22 点以上 |
| （b）臨床認知症尺度（CDR）全般スコア | 0.5 または 1 |

独居者の場合は、患者の周囲の者、地域包括支援センター、医療ソーシャルワーカー等の協力を得て、日常生活の様子を聴取することにより客観的な評価を行い、CDR 全般スコアを評価する※。

上記を満たすことを確認した上で、アミロイド PET または脳脊髄液（CSF）検査を実施し、A β 病理を示唆する所見が確認されていること。

2 コメント

- MMSE 22 点未満の場合、抗認知症薬を投与されていない患者に対して、抗認知

※患者の周囲の者、地域包括支援センター、医療ソーシャルワーカー等からの情報が得られない等、CDR 全般スコア評価（付録 A 参照）が困難な場合は、他の評価方法（FAST（付録 C）など）により、認知症の重症度の範囲が同等であることを確認した上で用いること。

症薬を開始，再検査は可能である．ドネペジルの効果発現時は約3カ月でMMSEが向上する可能性がある^{6,7)}．ただし，ドネペジル 10 mg，メマンチンは，中等度以上の認知症に適応であり，初期までの適応であるレカネマブ投与には，注意が必要である．

● レケンビ® 適正使用ガイドでは禁忌事項ではないが，

- ・ 体格指数（BMI）が 35 以上または 17 未満の患者
- ・ 重篤な免疫疾患を有する者（例：エリテマトーデス，関節リウマチ，クローン病など）
- ・ 過去 12 カ月間に脳卒中，一過性脳虚血発作，出血性疾患，痙攣発作を起こした者
- ・ 2 個以上のラクナ梗塞または大血管領域を含む脳梗塞
- ・ amyloid beta-related angiitis（ABRA），cerebral amyloid angiopathy-related inflammation
- ・ Fazekas スコア 3¹⁴⁾の皮質下の高信号域（PVH）
- ・ 十分にコントロールされていない出血性疾患のある患者（血小板数 5 万未満または抗凝固薬を服用せず国際標準化比〔INR〕 1.5 以上）．

上記の多くは Clarity AD 試験で除外されていたため安全性の evidence が十分とは言えない．レカネマブ AUR¹⁾では，十分な evidence が整うまで本剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で，投与の可否を慎重に判断することとなっている．

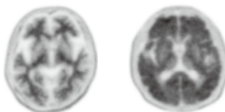
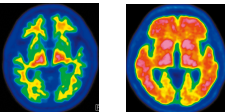
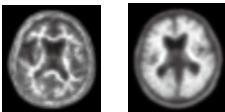
高血圧が持続する患者への投与は慎重に行うこと．本剤投与中は適切な血圧管理を行う

● Fazekas スコア 3

脳室周囲白質病変（PVH）：深部白質まで及ぶ不規則な病変

深部皮質下白質病変（DSWMH）：大きな融合病変

表 2▶3 製剤の読影のプロトコルの違い

製剤名	¹⁸ F-florbetapir (アミヴィッド®)	¹⁸ F-flutemetamol (ビザミル®)	¹⁸ F-florbetaben (ニューラセック®)
表示条件	Gray scale (背景が白) 	Color scale (Sokoloff または rainbow) 	Inversed gray scale (背景が黒) 
コントラスト設定	脳の全ピクセルの最大カウントを 100% に設定	橋のカウントを最大輝度の 90% に設定	各スライスの最大カウントを 100% に設定
脳内の評価領域	側頭葉, 後頭葉, 前頭葉, 頭頂葉 (楔前部含め)	前頭葉, 外側側頭葉, 線条体, 後部帯状回・楔前部, 頭頂葉	外側側頭葉, 前頭葉, 後部帯状回・楔前部, 頭頂葉
陽性判定基準	灰白質と白質のコントラスト低下ないし消失した脳領域が 2 カ所以上ある (脳領域はそれぞれ 1 脳回より広いサイズであること). あるいは灰白質の集積が隣接する白質の集積を超える領域が 1 カ所でもあれば陽性とする.	明らかな陽性所見が 1 領域以上ある. (はっきりした所見がない場合は陰性とする)	明らかな陽性所見が 1 領域以上ある.
診断能	感度 92%, 特異度 100% (n = 59) ²⁴⁾	感度 88%, 特異度 88% (n = 68) ²⁵⁾	感度 97.9%, 特異度 88.9% (n = 74) ²⁶⁾

グを受講し, 使用薬剤に定められたプロトコルに従った読影を遵守することが推奨される.

b. アミロイド PET 画像に影響を与える要因

ほとんどの症例においては PET 検査が実施される前にすでに MRI が撮影されており, また PET 検査においては吸収補正用に低線量 CT が必ず撮像される. そのためアミロイド PET の画像に影響を及ぼしうる脳梗塞や出血後などの器質的変化はこれらの CT や MRI などの形態画像であらかじめ確認することが可能である. 脳梗塞や出血のほか, 後述するように脳萎縮もアミロイド PET の診断が偽陰性になってしまう要因となるので, 注意が必要である.

また検査中の体動はアミロイド PET の読影に大きく影響する motion artifact を生じさせるため, アミロイド PET の読影前に motion artifact が生じていないか確

められている⁴⁵⁾。

b. ARIA の MRI 所見

▶ 1 ARIA-E

ARIA-E は、脳実質における血管原性浮腫や脳溝（くも膜下腔）への髄膜血管からのタンパク質液が滲出した状態であり、FLAIR（Fluid Attenuated Inversion Recovery）高信号として検出される。多くの高齢者では加齢により白質 FLAIR 高信号（慢性虚血性変化）が散在していることが多いため、薬剤投与前のベースライン画像との比較が重要である。

レケンビ® 点滴静注 200 mg/500 mg 適正使用ガイドに記載されている重症度分類は表 2 の通りであり、実際の症例を図 1 に示す。

表 2 ▶ ARIA-E の重症度分類

重症度	MRI 所見
軽度	脳溝・皮質または皮質下白質の 1 カ所に限局した、5 cm 未満の FLAIR 高信号。
中等度	最大径 5～10 cm の FLAIR 高信号が 1 カ所に見られる、または 10 cm 未満の高信号が複数部位に見られる。
重度	10 cm を超える FLAIR 高信号で、脳回腫脹および脳溝消失を伴う。1 カ所または複数カ所に独立した病変を認める。

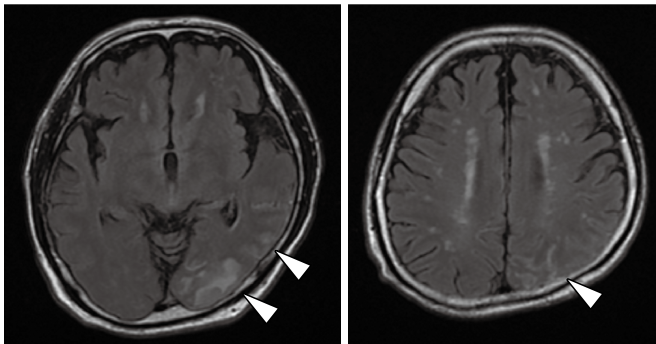


図 1 ▶ ARIA-E

70 歳代男性。

レカナマブ 4 回目の投与後 2 日目の MRI で左後頭葉や頭頂葉を中心に、脳溝内や脳皮質および皮質下に 10 cm を超えない複数の FLAIR 高信号域（矢頭）が出現しており、ARIA-E（中等度）と考えられる。

無症状ではあったが、ステロイドパルス 1 g/kg 5 日間による治療を施行されている。（済生会中央病院 神経内科馬島恭子先生、放射線科塩見英佑先生からのご提供）