

認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン

第1版 2021年3月31日

第2版 2023年9月30日

第3版 2025年3月31日

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」
作成委員会

代表者：

池内 健（新潟大学脳研究所・教授）

作成委員：

山田 正仁（国家公務員共済組合連合会 九段坂病院・院長、東京科学大学・
特命教授）

田中 稔久（大阪けいさつ病院・センター長）

小原 知之（九州大学病院・講師）

井原 涼子（東京都健康長寿医療センター・医長）

春日 健作（新潟大学脳研究所・助教）

森 康治（大阪大学医学系研究科・講師）

監修 日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本神経学会、日本精神神経学会、
日本老年医学会、日本神経治療学会

改訂の履歴

初版

厚生労働省科学研究費 研究班（研究代表者 池内 健）

- ・「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」
- ・ 追補 1「機器特異的な適正使用基準 末梢血中アミロイドβ測定システム（島津製作所）の適正使用基準」

日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本神経学会監修

改訂第 2 版における変更点

1. 指針の名称を「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」に変更し、対応する記載の変更・追加を行った。
2. 作成委員を追加し、認知症関連 6 学会（日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本神経学会、日本精神神経学会、日本老年医学会、日本神経治療学会）の監修のもと、適正使用指針を改訂した。
3. アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の薬事承認に伴い、本適正使用指針の内容を変更した。
4. *APOE* 遺伝型検査の適正使用指針を追補 2 として作成した。
5. 最新の文献を追加する等、最新の知見に基づいて指針を改訂した。

改訂第 3 版における変更点

1. 指針の名称を「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」に変更し、対応する記載の変更・追加を行った。
2. *APOE* 検査に関する適正使用ガイドラインは本指針から分離され、独立したガイドラインが別途改訂された
3. 脳脊髄液および血液バイオマーカー検査の最近の知見に基づいて指針を改定した
4. 脳脊髄液バイオマーカー検査が新たに保険収載されたことに伴い、本ガイドラインを改定した
5. 最新の文献を追加した

目次

1. はじめに	p4
2. 用語の説明	p4-6
3. 適正使用ガイドラインの目的	p6
4. バイオマーカー測定の意義	p6-7
5. バイオマーカー測定方法	p7
6. 検査依頼の適正化	p8
7. 腰椎穿刺の実施	p8
8. 臨床使用の適正化：適切な使用	p8-9
9. 血液バイオマーカーの適正使用	p10-11
10. 臨床使用の適正化：不適切な使用	p11-12
11. 検査結果の適切な解釈と開示	p12-13
12. 臨床研究や疾患修飾薬開発における使用	p13
13. 資金源及び利益相反（conflict of interest: COI）	p13-14
14. おわりに	p14
15. 参考文献	p15-20

1. はじめに

先端計測技術の進歩に伴い、認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの開発が進んでおり、認知症の診断精度を向上させるツールとして、これら液性バイオマーカーの臨床応用が進められている。測定系の精度管理や測定結果の解釈が不十分な場合、被験者に不正確な情報を提供する可能性があり、バイオマーカーの適正な使用が求められる。本適正使用指針は、厚生労働省科学研究費「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」（研究代表者：池内 健）課題において、アルツハイマー病を中心とした認知症における脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用の普及を目的に 2021 年に初版が策定された。策定にあたっては、本邦の医療現場を考慮しながら、実臨床での活用実態、国内外の臨床研究の成果ならびに海外のガイドライン、専門家の意見を参考とした。初版策定後、早期アルツハイマー病（アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度認知症）に対する複数の疾患修飾薬が臨床実装され、脳脊髄液アミロイド β (amyloid- β : A β) 42/40 検査とアミロイド PET 検査が抗 A β 抗体治療の要否を検討する目的で保険収載された。このような認知症および軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) に対するバイオマーカーを取り巻く状況の変化に対応するために指針を改訂した。本改訂適正使用指針・第 3 版が、わが国における認知症および MCI に対するバイオマーカーの適正使用の普及や研究の推進につながることを期待する。

2. 用語の説明

アルツハイマー病

本適正指針で用いるアルツハイマー病は、認知症を前提とする臨床診断を意味するものではなく、疾患を特徴付ける病理変化により定義される。次に示す用語で説明するように、認知機能正常な状態（アルツハイマー病の前臨床期/プレクリニカル AD）、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）を経て、認知症を呈する状態（AD dementia）に至ると考えられる[1-3]。

アルツハイマー病による認知症 (AD dementia)

アルツハイマー病の病理学的変化を背景として臨床的に認知症を発症した状態[1]。

軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI)

客観的に裏付けられる持続的かつ進行的な軽度の認知障害を有するが、日常生活は自立している状態[2]。認知症を発症する前駆段階として注目されている。

アルツハイマー病による軽度認知障害 (MCI due to AD)

アルツハイマー病の病理学的変化を背景とし、臨床的に軽度認知障害を呈する状態[2]。

早期アルツハイマー病 (early Alzheimer's disease)

MCI due to AD と AD による軽度認知症をあわせて早期アルツハイマー病と称する。現在、実臨床で用いられている抗 A β 抗体薬の治療対象期である。

前駆期アルツハイマー病 (prodromal AD)

アルツハイマー病の病理学的変化を背景として、何らかの症状を呈するが、認知症を発症する前駆状態[4]。NIA-AA 2011 におけるプレクリニカル AD ステージ 3 とアルツハイマー病による軽度認知障害に対応する。

アルツハイマー病の前臨床期/プレクリニカル AD (preclinical AD)

アルツハイマー病の病理学的変化を有するが、臨床的に認知機能が正常な状態[3]。アルツハイマー病の病理学的変化の有無は分子イメージング（アミロイドおよびタウイメージング）もしくは液性バイオマーカーにより規定される。

バイオマーカー

バイオマーカーは通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理的応答の指標として、客観的かつ定量的に測定され評価される特性と定義される。使用目的により診断マーカー、予後マーカー、階層化マーカー、予測マーカー、代替マーカーなどに分類される。

診断閾値(カットオフ)

診断閾値（カットオフ）は、バイオマーカー測定値を用いて特定の疾患や病態があると診断する検査の限界値で、カットオフ値とも呼ばれる。症例対照研究により、疾患・非疾患群の測定値の分布を調べ、最適な値に設定される。

疾患修飾薬

疾患修飾薬とは、疾患の原因となっている病態生理学的な変化を標的とし、疾患の発症や進行を抑制する薬剤のことをいう。しばしば症状改善薬と対比的に用いられる。

アミロイド β 検査

脳内 A β 蓄積の有無を判定するために実施される脳脊髄液 A β 測定やアミロイド PET 検査のこと。抗 A β 抗体薬の治療対象者を選別するために実施される事前検査としての役割を有する。

3. 適正使用ガイドラインの目的

本適正使用指針は、認知症および軽度認知障害の診療を向上させるために、脳脊髄液・血液バイオマーカーの臨床利用における適正使用を促すための資料を提供することを目的としている。

4. バイオマーカー測定の意義

アミロイド蓄積を反映する脳脊髄液アミロイド β 42 (A β 42) 低下とタウ蓄積を反映するリン酸化タウの上昇は、アルツハイマー病脳で認められる病理所見と相関することが明らかにされている[5-7]。脳脊髄液中のリン酸化タウは、181 番目のアミノ酸であるスレオニンがリン酸化された pT181 が主に測定されている。脳脊髄液中の総タウは神経細胞の損傷と神経変性の程度を反映する[8,9]。アルツハイマー病の脳脊髄液では A β 42 および A β 42/40 が低下し、リン酸化タウ pT181、総タウが上昇するパターンを示す[10]。脳脊髄液 A β 42 および A β 42/40 は認知機能低下の有無にかかわらず脳内 A β の蓄積と相関し、アミロイド PET で検出される A β 沈着とよく相関する[11,12]。脳脊髄液 A β 42 は、アミロイド PET よりも早期のアルツハイマー病・病態を反映することが示唆されている[13]。アミロイド PET 検査を参照とした場合、脳脊髄液 A β 42 測定は感度 87.6%、特異度 86.2%、AUC (area under the curve) 0.90 で脳内アミロイド蓄積陽性/陰性を識別できる[14]。脳脊髄液総タウ/A β 42 あるいはリン酸化タウ pT181/A β 42 の比率を算出すると感度 91.1~92.1%、特異度 86.3~89.8%、AUC 0.95~0.96 に識別精度が向上する[14]。認知症における鑑別診断においては、アルツハイマー病による認知症と診断できる感度/特異度は、脳脊髄液 A β 42 が 75%/71%、総タウ 75%/78%、リン酸化タ pT181 75%/77%であり、A β 42 と総タウを組み合わせると感度 96%、特異度 90%と良好な診断効率が得られることがメタ解析により示されている[15]。

2018 年にバイオマーカーを中心にアルツハイマー病・病態を理解する Research framework 基準が策定された[16]。Research framework 基準では、脳内病変を反映するバイオマーカーとして A (A β 蓄積)、T (タウ蓄積)、N (神経変性) を設定し、認知機能低下などの症状とは独立した観点からアルツハイマー病の病態を AT(N)分類に

より階層化する試みである。A+群は A β 蓄積を認める連続した病態（アルツハイマー病連続体）として理解され、認知機能障害を伴う A-群は非アルツハイマー病タイプの病態の存在が推察される。2024 年にアルツハイマー協会（Alzheimer Association: AA）から「アルツハイマー病の診断と病期に関する改訂診断基準」（以下、AA 改訂診断基準と略す）が発表された[17]。AA 改訂診断基準においては、生物学的な変化に基づいてアルツハイマー病の診断を行い、臨床的な評価を行った上で病期分類を行うスキームが提唱されている。アルツハイマー病の診断に用いるバイオマーカーとして脳脊髄液 pT181/A β 42、総タウ/A β 42、A β 42/40、血漿 pT217 および%pT217（非リン酸化タウ T217 との比率）、アミロイド PET が例示された。一方で、International Working Group (IWG) からは AD を臨床生物学的に規定する診断基準が提唱されている[18]。今後、これらの診断基準の有用性を実臨床で検証していく必要がある。

5. バイオマーカー測定方法

脳脊髄液および血液中の微量分子や物質を測定する方法として、酵素免疫測定法（ELISA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay）、質量分析装置を用いた測定法、蛍光ビーズ発光法、電気化学発光法などの測定技術が応用されている。保険収載されている脳脊髄液検査は、全自動型免疫アッセイ測定法ルミパルス[®]および ELISA によるリン酸化タウ pT181 と総タウの測定である。リン酸化タウは、認知症の鑑別診断を目的に測定でき、総タウの測定はクロイツフェルト・ヤコブ病の診断目的に保険診療として実施できる。全自動型免疫アッセイ測定法ルミパルス[®]による脳脊髄液 A β 42/40 測定は、脳内 A β 蓄積の判定を効能とした体外診断用医薬品承認を受け、2023 年に抗 A β 抗体薬の治療要否を判断する検査として保険収載された[19]。また、質量分析装置を用いた血液中のアミロイドペプチド測定システムが体液検査用機器として製造販売承認を受け[20]、全自動型免疫アッセイ測定法 HISCL（high sensitivity chemiluminescence enzyme-immunoassay）による血漿中 A β 42/40 比測定が脳内アミロイド有無の判定を効能として体外診断用医薬品承認を受けている[21]。上記以外にも研究を目的とした脳脊髄液・血液バイオマーカーの測定が研究室レベルで実施されているが、同一測定システムを用いても、施設間差や測定キットのロットの違いにより測定値が変動する等の課題がある。

6. 検査依頼の適正化

脳脊髄液・血液バイオマーカー検査は、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。そのため、バイオマーカー検査に関しては認知症の関連学会の専門医等の医師によって依頼されるべきである。

臨床検体を取扱う際には以下の点に留意する[22, 23]。脳脊髄液サンプルの採取する際には、ガラスやポリスチレンの容器は吸着が生じやすいため、ポリプロピレン製の採取容器を用いることが推奨される。外注検査として提出する際には、定められた量の脳脊髄液を指定された容器に直接採取し、提出することが大切である。検体採取後は速やかに測定を行い、やむを得ない場合には密閉の上、凍結保存（-80℃が望ましい）する。保存検体の凍結融解は最小限に抑える。検体のサンプリングを適正に実施しないと、検査結果の正しい解釈ができないばかりか、誤診につながる可能性があることに留意が必要である。

7. 腰椎穿刺の実施

認知症者から脳脊髄液を採取するために行われる腰椎穿刺は、基本的な医療技術の一つであり、適切な手順を踏めば比較的安全な手技である[24]。腰椎穿刺を実施する際には検査の目的、手技の内容、生じうる合併症について説明を行い、被検者もしくは家族など代諾者から同意を得るように務める。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。頭蓋内病変、意識障害、瞳孔固定・散大、視神経乳頭浮腫等の脳ヘルニアの徴候は、腰椎穿刺の禁忌である。腰椎穿刺の合併症として頻度が高いものは腰椎穿刺後頭痛である[25,26]。無外傷性穿刺針の使用により、腰椎穿刺後の頭痛の頻度が軽減することが報告されている[27]。

8. 臨床使用の適正化:適切な使用

認知症の診断は、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」[28]（日本神経学会監修、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年医学会、日本神経治療学会協力）に基づいた評価法と手順により実施されるべきである。同ガイドラインにおいては、認知症の診断について次のように記載されている。「認知症の臨床診断は、病歴聴取と身体的および神経学的診察が重要であり、認知症の有無、重症度を包括的に把握するように努める。認知機能検査、形態画像検査（CTまたは

MRI)、脳機能画像検査、血液・脳脊髄液検査などを行い、認知症の病型診断を行う。この過程で、治療可能な認知症を見逃さないように努め、せん妄、うつ病、薬剤誘発性認知機能障害を除外する。」

脳脊髄液および血液バイオマーカー検査は、臨床的に認知機能障害があり、その背景病理を加味して認知症の病型を診断する、あるいは除外することが、診療上有益と考えられる場合に実施が考慮される。

早期アルツハイマー病に対する抗 A β 抗体薬レカネマブとドナネマブが、第 3 相試験において有意な臨床効果を示したことが報告された[29,30]。有効性と安全性の観点から、レカネマブとドナネマブは厚生労働省において薬事承認を受け、早期アルツハイマー病を対象とした治療薬として保険収載された。抗 A β 抗体薬は脳内 A β を治療標的としていることから、脳脊髄液バイオマーカーもしくはアミロイド PET によるアミロイド β 検査により、脳内 A β 陽性所見を確認する必要がある。アルツハイマー病による MCI または軽度認知症が臨床的に疑われ、抗 A β 抗体薬の対象となるか否かの判断のためにアミロイド β 検査を実施することは適切である。脳脊髄液検査においては、A β 42/40 もしくはリン酸化タウ pT181/A β 42 により脳内アミロイド蓄積の有無を判定する（保険診療として現時点で認められているのは A β 42/40 のみ）。また、脳脊髄液 A β 42/40 もしくはリン酸化タウ pT181/A β 42 は、アルツハイマー病の臨床診断の補助診断検査として有用である。これらの検査を保険診療として実施する際には、治療薬および検査薬の添付文書ならびに最適使用推進ガイドラインを参照し、適切に実施する[31,32]。

脳脊髄液 A β 42/40 比とリン酸化タウ pT181 は、両者の結果が不一致を示すことがあり、異なる病態を反映するバイオマーカーであると考えられる[33,34]。A β 42/40 比とリン酸化タウ pT181 の両者を測定することは、脳内病理の推定や正確な臨床診断に有用である（現時点で両者の同時算定は保険診療として認められていない）。脳脊髄液の結果が陰性であっても、カットオフ周辺の測定値をとる等、臨床的判断が保留される場合には、1~2 年後に再検することを考慮する。脳脊髄液 A β 42/40 比および A β 42/リン酸化タウとアミロイド PET の相関は高く、概ね両者の結果は一致するが、約 10% の頻度で両者が不一致を示すことがある[35,36]。脳脊髄液検査が陰性であっても、臨床的にアルツハイマー病の可能性が高いと担当医が判断する場合には、アミロイド PET 検査を併用して評価することが望ましい。

9. 血液バイオマーカーの適正使用

認知症に対する血液バイオマーカーの開発が進んでおり、臨床応用に資する有用なデータが蓄積されている[37,38]。血液バイオマーカーを実臨床で活用するためには、脳内 A β 蓄積の検出に対して、既に承認されている脳脊髄液バイオマーカーと同等もしくはそれ以上の性能を有することが求められる。実臨床における血液バイオマーカーは、アミロイド PET 検査による脳内 A β 陽性/陰性を感度 90%、特異度 90%程度以上の精度で識別することが求められる[17,39]。血漿中のリン酸化タウ pT217 および pT217/A β 42 は、アミロイド PET 検査を参照とした時に脳内 A β 蓄積を感度 90~93%、特異度 91~94%、AUC (area under the curve) 0.91~0.97 で検出できることが国内外から報告されており[40-42]、脳内 A β 蓄積を高い精度で検出した。そのため血漿中のリン酸化タウ pT217 および pT217/A β 42 は、臨床的に活用が可能な血液バイオマーカーとして推奨される。A β 42/40 比などの血漿 A β 分子種比は、脳内 A β 蓄積と有意に相関することが報告されているが[43]、その精度はリン酸化タウ pT217 および pT217/A β 42 よりも低いことが報告されている[44]。脳内 A β 蓄積陽性者と陰性者の血漿 A β 42/40 比の変化量は比較的小さく、脳内 A β 蓄積の有無を判別する際の頑強性についての課題がある[39,45]。実臨床での血液バイオマーカーの活用は、認知機能低下を示す症候者に対して行い、無症候者に対して血液バイオマーカーを測定すべきではない。

血漿中リン酸化タウ pT217 および pT217/A β 42 測定は、抗 A β 抗体薬の事前検査として行われる脳脊髄液検査や PET 検査のプレスクリーニング検査として実施されることが推奨される[46]。その際には、血液バイオマーカー検査は認知症に関する十分な経験と知識を有する認知症関連学会の専門医等の医師が実施すべきであり、必要に応じて他の検査を組み合わせ、脳内 A β 蓄積のハイリスク群であるか否かについて臨床的に判断する。また検査前後に血液バイオマーカー検査に関する十分な説明を行う。血液バイオマーカー検査が保険収載され、臨床現場で実施する際には、抗 A β 抗体薬および検査薬の添付文書ならびに最適使用推進ガイドラインを参照し、適切に実施する[31,32]。

血漿中リン酸化タウ pT217 および pT217/A β 42 等の血液バイオマーカーの結果が陰性である場合、脳内 A β 蓄積を欠いている可能性が高いと判断される。しかしながら血液バイオマーカー測定結果が偽陰性を示す可能性を考慮し、担当医が臨床的にアルツハイマー病を強く疑う場合には、血液バイオマーカーの結果が陰性であっても、脳脊髄液検査やアミロイド PET 検査を追加して精査することを考慮する。また、血液バ

バイオマーカの結果が陽性であった場合、脳脊髄液もしくはアミロイド PET 検査を実施し、脳内 A β 所見が陽性であることを確認することが推奨される。脳 A β 蓄積はレビー小体型認知症等の他の認知症性疾患においても認めることがあるため、担当医は臨床所見を総合的に加味して血液バイオマーカの結果を解釈すべきである[47-49]。

血液バイオマーカは急速な進歩をとげている分野なので、国内外の最新の知識の収集に努める。血液バイオマーカの実用化においては、検査前および検査プロトコルを標準化する。実臨床環境下においてデータをより一層蓄積し、血液バイオマーカの性能を検証することが望ましい。また、併存疾患（腎機能低下、心血管疾患、脳血管疾患など）や加齢の影響などの交絡因子を明らかにしていくことも、血液バイオマーカの検査結果を正しく解釈する上で重要である[39,50]。

上記の血液バイオマーカ以外では、リン酸化タウ pT205、pT181、pT231、微小管結合領域（MTBR）タウ 243、神経フィラメント軽鎖、GFAP、ニューログラニンなどが認知症の病態を反映する血液バイオマーカとして報告されているが[51]、未だ研究開発の段階であり、実用化までには更なるデータの蓄積が必要である。

10. 臨床使用の適正化:不適切な使用

以下の目的や対象者に対してバイオマーカ検査を実施することは不適切と考える。

- ・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
- ・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
- ・認知症の重症度の判定
- ・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
- ・遺伝性認知症の家系員に対して遺伝要因の保持状態を推定するための使用
- ・無症状の APOE ϵ 4 保持者に対して脳内 A β 蓄積を予測する目的
- ・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）および抗 A β 抗体薬の治療効果を判定するための使用。抗 A β 抗体薬治療により液性バイオマーカが改善することが報告されているが[29,30]、A β プラーク除去と液性バイオマーカ変化との相関は弱く、個々の症例において抗 A β 抗体薬の治療効果判定を

液性バイオマーカーで行うことは現時点では困難である。ドナネマブ治療効果としての A β プラーク除去の確認は、液性バイオマーカーでなくアミロイド PET を用いることが最適使用推進ガイドラインにより推奨されている[32]。

- ・医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）
- ・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

11. 検査結果の適切な解釈と開示

バイオマーカー検査は疾患の診断や背景病理の推定など多彩な病態判断に用いられる。目的とする病態を 100% 正しく判別できる検査はほとんどなく、種々の要因により偽陽性や偽陰性が生じることがある。検査の診断特性は感度と特異度という 2 つの指標を考慮する。感度が高い検査は目的疾患を見逃すこと（偽陰性）が少なく、特異度が高い検査は偽陽性が少ない。定量的検査においては、適切な診断閾値（カットオフ値）が設定される[52]。スクリーニング目的でバイオマーカーを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、ある程度以上の陽性的中率（positive predictive value: PPV）も必要である。血液バイオマーカーにおいては、2 段階のカットオフ値を設定することで、高い NPV と PPV を達成することが可能であることが示されている[39]。NPV と PPV は検査前確率（真の陽性率）により変動するため、個人レベルでのバイオマーカーの結果の解釈に留意する必要がある。同じ感度・特異度を有するバイオマーカーであっても、脳 A β 陽性率が低い若年者を対象としたバイオマーカー検査は PPV が低くなり、一方、脳 A β 陽性率が高い超高齢者では NPV が低くなる[53]。

バイオマーカー検査の結果を解釈するには、検査の分析妥当性と臨床的妥当性を理解する必要がある。バイオマーカーの結果のみで臨床診断を行うことなく、必要に応じて他の検査を追加し、包括的に鑑別診断を行うように務める。特にカットオフ値周辺の測定値は、偽陽性、偽陰性の可能性があることを考慮する必要がある。

脳脊髄液・血液バイオマーカーの結果の患者や家族等への説明は、検査依頼と同様に認知症の関連学会の専門医等が実施する。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。

脳脊髄液 A β 42/A β 40 もしくはリン酸化タウ pT181/A β 42 が正常範囲内であれば、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性は低いと判断される。一方、A β 42/A β 40、リン酸化タウ pT181/A β 42 が基準値よりも超えている場合、脳内 A β 蓄積陽性が示唆され、アルツハイマー病の診断を支持するが、脳内 A β 蓄積は他の認知症や認知機能正常高齢者でも認めることがある[11]。そのため、認知機能障害の原因の判断は、臨床症候や他の臨床検査とあわせて行うべきである。脳脊髄液リン酸化タウ pT181 が基準値よりも高値であれば、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性が高い。総タウの上昇はアルツハイマー病の診断を支持するが、クロイツフェルト・ヤコブ病や脳炎などでも上昇するため、注意が必要である。高齢者ではアルツハイマー病の病理と他の認知症疾患の病理（ α シヌクレイン病理、非アルツハイマー病タウオパチー、TDP-43 病理など）が混在していること（混合病理）がしばしばみられることに留意する。

12. 臨床研究や疾患修飾薬等を用いた治験における使用

臨床研究や疾患修飾薬を用いた治験では、脳脊髄液・血液バイオマーカーの測定により、被験者を階層化することが行われている。例えば、治療の標的となる脳内病理の存在を確認し、適切な被験者を選別することがアルツハイマー病を対象とした治験において行われている。また、分子標的薬を用いた治験では、薬剤効果を評価する項目として脳脊髄液・血液バイオマーカーが用いられることがある。バイオマーカー測定を治験に導入することで、組み入れ対象の適正化や鋭敏な薬効評価などが期待できる。

臨床研究においては、脳脊髄液・血液バイオマーカーによりアルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）、アルツハイマー病の発症前段階（プレクリニカル AD）、前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）等の区分を行い、早期病態の探索、バイオマーカー開発、発症予測因子の解明などが行われている。脳脊髄液・血液バイオマーカーを臨床研究や治験に用いる際には、適切なインフォームドコンセントを取得する。結果を開示する場合には、心理的・社会的な影響に配慮することが求められる。特に無症候者に対して結果を開示する場合、十分な配慮が求められる。

13. 資金源および利益相反 (conflict of interest: COI)

本適正ガイドラインは厚生労働省科学研究費補助金（令和元年～2年度）「認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究」（代表者：池内 健）および厚生労働科学特別研究事業（令和6年度）「アルツハイマー病の新しい抗A β 抗体薬およびBPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」（代表者：冨本 秀和）の支援を受けた。日本医学会「日本医学会 COI 管理ガイドライン 2022」に基づく利益相反指針に従い、利益相反を公開した。また、以下に示す COI マネージメントを行った。

1. ガイドラインは、研究におけるエビデンスを最優先して決定したが、エビデンスが不足する部分についてはエキスパートオピニオンも参考とした。
2. ガイドラインの内容については、関係学会からの監修の上で最終的に決定し、その旨を記載した。
3. 研究者全員からの申告を受けた主任研究者において管理の上「R6 厚生労働科学特別研究事業報告書：アルツハイマー病の新しい抗A β 抗体薬およびBPSD治療薬対応のための診療指針策定のための調査研究」において開示している。

14. おわりに

国内外のエビデンスを収集・分析し脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドラインを作成することで、臨床現場における認知症バイオマーカーの効率的な活用が促進されることが期待される。認知症者を取り巻く環境は多様であり、本ガイドラインは臨床医家の診療の裁量を制限するものではない。測定技術や臨床研究の進歩に伴い、認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカー検査の開発は日進月歩である。認知症に対する疾患修飾薬の臨床実装が進んでおり、脳脊髄液・血液バイオマーカー検査やアミロイドPET検査により治療介入対象者を効率的に選別する診断体系を構築することが望まれる。そのため、関連する適正使用ガイドラインとの整合性も考慮しながら[28,31,32,54]、本適正使用ガイドラインも適時な改訂が必要である。血液バイオマーカーの汎用性を考慮すれば、より一層のデータ蓄積により頑強なエビデンスを構築し、適切な形で実用化を進めるべきである。脳脊髄液・血液バイオマーカーが認知症診療に組み入れられることで、どのような医療経済的効果をもたらすかについての検討も望まれる。

15. 参考文献

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 263-269, 2011
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 270-279, 2011
3. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280-292, 2011
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 13:614-29, 2014
5. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 60:652-6, 2003
6. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 73:1193-9, 2009
7. Buerger K, Ewers M, Pirtilä T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain* 129:3035-41, 2006
8. Arai H, Terajima M, Miura M, et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38:649-52, 1995
9. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2:605-13, 2003
10. Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 6:131-144, 2010

11. Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement* 14:1077-1087, 2018
12. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol* 71:1282-9, 2014
13. Mattsson N, Insel PS, Donohue M, et al. Independent information from cerebrospinal fluid amyloid- β and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. *Brain* 138:772-83, 2015
14. 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.* 14:1505-1521, 2018
15. Kang JH, Korecka M, Toledo JB, et al. Clinical utility and analytical challenges in measurement of cerebrospinal fluid amyloid- β (1-42) and τ proteins as Alzheimer disease biomarkers. *Clin Chem* 59:903-16, 2013
16. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 14:535-562, 2018
17. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 20:5143-5169, 2024
18. Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol* 81:1304-1311, 2024
19. Nojima H, Ito S, Kushida A, et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers measured by LUMIPULSE[®] system. *Ann Clin Transl Neurol* 9:1898-1909, 2022
20. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid-beta biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 554:249-254, 2018

21. Yamashita K, Miura M, Watanabe S, et al. Fully automated and highly specific plasma β -amyloid immunoassays predict β -amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy. *Alzheimers Res Ther* 14:86, 2022.
22. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement* 8:65-73, 2012
23. Verberk IMW, Misdorp EO, Koelewijn J, et al. Characterization of pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: Results from the Standardization of Alzheimer's Blood Biomarkers (SABB) working group. *Alzheimers Dement* 18:1484-1497, 2022
24. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst)* 8:111-126, 2017
25. Leibold RA, Yealy DM, Coppola M, et al. Post-dural-puncture headache: characteristics, management, and prevention. *Ann Emerg Med* 22:1863-70, 1993
26. Evans RW. Complications of lumbar puncture. *Neurol Clin.* 16:83-105, 1998
27. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391:1197-1204, 2018
28. 認知症疾患ガイドライン 2017. 日本神経学会監修. 「認知症疾患ガイドライン」作成委員会編. 東京. 医学書院
29. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 388:9-21, 2023
30. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* 330:512-527, 2023
31. 最適使用推進ガイドライン レカネマブ（遺伝子組換え）令和5年12月 厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/content/001180610.pdf>

32. 最適使用推進ガイドライン ドナネマブ（遺伝子組換え）令和6年11月 厚生労働省 <https://www.mhlw.go.jp/content/001335702.pdf>
33. Grothe MJ, Moscoso A, Ashton NJ, et al. Associations of Fully Automated CSF and Novel Plasma Biomarkers With Alzheimer Disease Neuropathology at Autopsy. *Neurology* 97:e1229-e1242, 2024
34. Safransky M, Groh JR, Blennow K, et al. Lumipulse-Measured Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Early Detection of Alzheimer Disease. *Neurology* 103:e209866, 2024
35. Janelidze S, Pannee J, Mikulskis A, et al. Concordance between different amyloid immunoassays and visual amyloid positron emission tomographic assessment. *JAMA Neurol* 74:1492-1501, 2017
36. Mastenbroek SE, Sala A, Vázquez García D, et al. Continuous β -Amyloid CSF/PET imbalance model to capture Alzheimer disease heterogeneity. *Neurology* 103:e209419, 2024
37. Schöll M, Verberk IMW, Del Campo M, et al. Challenges in the practical implementation of blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Lancet Healthy Longev* 5:100630, 2024
38. Hansson O, Blennow K, Zetterberg H, et al. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical practice and trials. *Nat Aging* 3:506-519, 2023
39. Schindler SE, Galasko D, Pereira AC, et al. Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology - recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease. *Nat Rev Neurol* 20:426-439, 2024
40. Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlgrén N, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care. *JAMA* 332:1245-1257, 2024
41. Niimi Y, Janelidze S, Sato K, et al. Combining plasma A β and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly. *Alzheimers Res Ther* 16:115, 2024
42. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med* 30:1085-1095, 2024

43. 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* 14:195, 2022
44. Schindler SE, Petersen KK, Saef B, et al. Head-to-head comparison of leading blood tests for Alzheimer's disease pathology. *Alzheimers Dement*. 20:8074-8096, 2024
45. Rabe C, Bittner T, Jethwa A, et al. Clinical performance and robustness evaluation of plasma amyloid- $\beta_{42/40}$ prescreening. *Alzheimers Dement* 19:1393-1402, 2023
46. Mattsson-Carlgrén N, Collij LE, Stomrud E, et al. Plasma biomarker strategy for selecting patients with Alzheimer disease for anti-amyloid immunotherapies. *JAMA Neurol* 81:69-78, 2024
47. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 18:2669-2686, 2022.
48. Mielke MM, Anderson M, Ashford JW, et al. Considerations for widespread implementation of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 20:8209-8215, 2024
49. Mielke MM, Anderson M, Ashford JW, et al. Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 20:8216-8224, 2024
50. Mielke MM, Dage JL, Frank RD, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. *Nat Med* 28:1398-1405, 2022
51. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol* 21:66-77, 2022
52. 臨床検査のガイドライン JSLM 2018 検査値アプローチ/症候/疾患. 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会.
53. Therriault J, Janelidze S, Benedet AL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using plasma biomarkers adjusted to clinical probability. *Nat Aging* 4:1529-1537, 2024

54. アミロイド PET イメージングの適正使用ガイドライン. 改訂第 4 版 (2025) . 日本核医学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会監修.