

2025年12月8日
シスメックス株式会社

【発表概要】

第18回アルツハイマー病臨床試験会議（CTAD）

全自动免疫測定システムで測定した血漿 A β 42/40 比と p-tau217 の組み合わせはアミロイド PET で判定されたアミロイド病理を正確に予測する

発表者	<p>栗原 正典^{1,2}、山下 和人³、村上 駿³、石木 健吾³、増田 智美⁴、岡村 佳和⁴、 三浦 雅央³、石井 賢二^{2,5}、佐藤 利幸³、岩田 淳^{1,2}</p> <p>¹ 東京都健康長寿医療センター 脳神経内科 ² 東京都健康長寿医療センター 認知症未来社会創造センター バイオマーカー部門 ³ シスメックス株式会社 中央研究所 ⁴ シスメックス株式会社 臨床戦略・学術本部 ⁵ 東京都健康長寿医療センター 神経画像研究チーム</p>
発表概要	<p>背景</p> <p>アルツハイマー病（AD）に対する抗アミロイドβ（Aβ）抗体の投与開始前には、脳内におけるアミロイド病理の確認が必要である。現在、主に陽電子放出断層撮影（PET）または脳脊髄液（CSF）検査が用いられている。また、これらの検査は、非定型例の鑑別診断にも有用である。しかし、これらの方法は費用や侵襲性といった制限があるため、臨床現場では血液バイオマーカーが強く求められてきた。</p> <p>当初、候補バイオマーカーとして血漿 Aβ42/40 比が報告され、より最近では p-tau217 への関心が高まっている。我々はこれまでに、全自动免疫測定システムで測定した血漿 Aβ42/40 比、アミロイド PET で決定されたアミロイド病理を予測できることを報告してきた[1]。近年、血液バイオマーカーの使用に関するアルツハイマー病協会のガイドラインが公表され、トリアージのための血液バイオマーカー検査は、感度が少なくとも 90%、特異度が少なくとも 75% 以上であることが推奨された[2]。さらなる検証が必要だが、我々の血漿 Aβ42/40 比は以前の研究でこれらの基準を満たしていることを報告している[1]。同じ測定プラットフォームで p-tau217 を測定することで、診断精度がさらに向上する可能性がある。一方、実際の臨床現場では、非定型例が例外的な値を示し、バイオマーカーによる判定の精度に影響を与える可能性がある。</p> <p>本研究では、非定型例を含む臨床的に不均一なコホートにおいて、我々の高精度な Aβ</p>

42/40、p-tau217、およびそれらの組み合わせによるアミロイド病理予測の性能を評価した。

方法

本研究では、東京都健康長寿医療センターのバイオバンクに登録された日本人患者 45 名の血漿サンプルを使用した。全患者は、鑑別診断の支援として、Pittsburgh Compound B (PiB) を用いたアミロイド PET 検査を受けた。PET の判定は視覚的読影法によって決定した。血漿中の A β 40、A β 42、および p-tau217 は全自動免疫測定システム HISCL™-5000 (シスメックス株式会社、日本) を使用して測定した。アミロイド PET の判定結果に対する予測性能は、各バイオマーカー、それらの比、およびロジスティック回帰に基づくバイオマーカーの組み合わせを用いて評価した。受信者動作特性 (ROC) 解析を実施し、Youden Index を用いてコホート特異的なカットオフ値を決定した。

結果

45 名の患者のうち、22 名がアミロイド PET 陽性、23 名がアミロイド PET 陰性であった。アミロイド PET 陽性群および陰性群の年齢の中央値 (四分位範囲) は、それぞれ 62 歳 (55 ~ 68 歳) および 70 歳 (60~75 歳) であった。PET 陽性群の 2 名と陰性群の 1 名が 50 歳未満であり、残りは 50 歳以上であった。両群とも男性患者が 14 名で、残りは女性患者であった。臨床診断は、PET 陽性群では主に症候性 AD、PET 陰性群では非 AD 性の軽度認知障害または認知症であった。

アミロイド PET 陽性群は、血漿 A β 42/40 が有意に低く (0.098 [0.094 – 0.103] vs 0.118 [0.110 – 0.121])、血漿 p-tau217 が有意に高い値を示した (0.669 [0.459 – 1.114] vs 0.073 [0.050 – 0.119])。血漿 A β 42/40 と p-tau217 は、アミロイド PET の判定結果をそれぞれ曲線下面積 (AUC) 0.859、0.925 で予測し、Youden Index によって算出された本コホートにおけるカットオフ値は、それぞれ 0.105、0.179 であった。これらのかットオフに基づくと、アミロイド PET 陽性群には、極めて高い A β 42/40 値を示し、偽陰性となつた患者が 2 名存在した。この 2 名はいずれも若年性 AD で 50 歳未満であった。1 名は常染色体優性 AD と矛盾しない若年性認知症の家族歴があった。両患者とも、p-tau217 ではカットオフ値を超えて増加した値を示しており、正しく陽性と判定された。p-tau217 については、アミロイド PET 陰性群に、カットオフを超える高い値を示し、偽陽性となつた患者が 2 名存在した。このうち 1 名は、A β 42/40 ではアミロイド PET と一致して、陰性と判定された。両患者とも 60 代で、認知症の特筆すべき家族歴はなかった。両患者は、MK6240 を用いたタウ PET で新皮質の取り込みが高いことから、タウ病理陽性が疑われた。アミロイド PET は、読影による陽性判定の閾値に達しない軽度の局所的取り込みを示した。p-tau217/A β 42 の予測性能も評価され、AUC は 0.936 であった。A β 42/40 と p-tau217 の組み合わせは、わずかに高い AUC (0.941) を示し、定型例での分離がより良好であった。

結論

我々の全自動免疫測定システムを用いて測定した血漿 A β 42/40 と p-tau217 が、アミロイ

	<p>ド PET の判定結果の予測において高い精度を示すことを確認した。一部の患者において、それぞれのバイオマーカーがアミロイド PET に対して偽陽性または偽陰性の結果を示したが、他のバイオマーカーの結果が臨床的解釈に有用であるケースがほとんどであった。</p> <p>以前の研究では、常染色体優性 AD 患者で血漿 Aβ42/40 が増加する可能性も示されており[3]、さらなる検討が必要である。アミロイド PET が低集積かつ新皮質におけるタウ PET が高集積の結果を示す患者は議論の的であり、AD である場合とそうでない場合がある[4, 5]。複合バイオマーカー (p-tau217/Aβ42 など) は診断性能を向上させることができるが、若年性家族性 AD やアミロイド PET 低集積・新皮質タウ PET 高集積といった稀だが重要な症例を含む不均一なコホートの患者を評価する上では、個々のバイオマーカーの評価も重要な可能性がある。</p>
セッション	Poster, 07. CLINICAL TRIALS: BIOMARKERS INCLUDING PLASMA - P228