

アルツハイマー病の抗A β 抗体薬の投与に関する脳MRI診断指針

公益社団法人日本医学放射線学会
一般社団法人日本神経放射線学会
一般社団法人日本磁気共鳴医学会

令和6年1月15日

背景と目的

アルツハイマー病（AD）を対象とした抗A β 抗体薬が臨床で用いられるようになってきた。抗A β 抗体薬の投薬患者では、鑑別診断を含めた適応の検討やアミロイド関連画像異常（amyloid-related imaging abnormalities: ARIA）などの副作用のモニタリングに脳MRIの果たす役割は大きい。日本は世界で最もMRIが普及しており、アクセシビリティが高いと考えられるが、鑑別診断や軽微な異常所見を検出できる画像診断の専門医は少なく、適切な利用には指針が必要と考えられる。なかでも本剤使用中の副作用であるARIAはMRIのみで診断される。ARIA発現時には、その重症度により投与の継続、中断、中止、再開を判断する必要があるため、その診断では、脳血管性病変、脳腫瘍、炎症性病変、外傷性病変、代謝性疾患、奇形などの画像所見の知識に加えて、ARIAにおける知識と診断技術が必要となる。

このため、日本医学放射線学会、日本神経放射線学会、日本磁気共鳴医学会が合同で、脳MRI診断の知識に加えてARIAに関する知識の周知を目的に、認知症関連抗A β 抗体薬の投与に関する脳MRI検査・診断の指針を示す。

1. 鑑別およびARIAのMRI診断を行う体制について

a. MRIを行う施設について

施設基準は最適使用推進ガイドラインに準拠する。MRIを行う施設は、放射線診断専門医が常勤する画像診断管理加算2、3に準じたMRIの管理体制を備えるよう努力する。また処方医と脳MRI診断医との連携体制がつくられることが必須であり、可能な限り同一機器で定められたプロトコールで行う体制を整える。

b. 読影医師について

脳MRI診断では、認知症に加えて、脳血管性病変、脳腫瘍、炎症性病変、外傷性病変、代謝性疾患、奇形など様々な疾患の画像診断が求められるため、日常診療において認知症以外も含めた種々の疾患の脳MRIの

診断を専門とする読影医師が望ましい。

読影医師は、担当する診療放射線技師*に適切なプロトコルの重要性・必要性を説明し、診療放射線技師とARIA等の撮像プロトコルの各施設における最適化を行い、プロトコルを整備する。読影医師は緊急の所見の報告を行うSTAT画像報告の体制を関連学会の指針に基づき整え、緊急所見に対応できる診療放射線技師との連携を行う。

(検査装置や検査方法の継続性を担保するため、読影の継続性や質が担保できる場合には、アミロイドPET検査またはCSF検査と同様、連携施設で行うことに関して検討が望まれる)

*原則として磁気共鳴専門技術者を指す

c. 読影医師に求められる知識について

本剤使用中にはARIAが出現し、その評価はMRIの磁場強度、撮像法などに影響されるため、MRI画像診断に関連する3学会(日本医学放射線学会、日本神経放射線学会、日本磁気共鳴医学会)が主催あるいは共催する講習会の受講、もしくは講習会で取り扱う知識の習得が望まれる。講習会の内容等については細則に示す。

2. 講習会で得られる知識*

a. ARIAについての基本事項：分類(ARIA-E、ARIA-H)、病態(発生頻度、臨床像、発生時期と経過)、判定基準、重症度分類とマネジメント

b. 脳MRIの撮像

プロトコルは確立されていないが、薬剤導入の際に行われた第Ⅲ相試験で用いられた撮像プロトコルを推奨する。なおベースラインと経過観察に用いられる脳MRIは同じ撮像条件であることを前提とする。脳MRI診断では、次の画像シーケンスについての知識の習得を推奨とする。

- 3D撮像と2D撮像の違い、磁化率を強調する画像の基本的知識(グラジエントエコー法：T2*GRE、磁化率強調画像：SWI)、撮像機種間(機種メーカー間)での画質の違い、磁場強度と画質の関係(1.5T装置と3T装置の違い)、撮像パラメータ(繰り返し時間：TR、エコー時間：TE、反転時間：TIなど)と画質(FLAIRなど)の関係、スライス厚と画質の関係、スライス厚と病変検出の関係、ADCマップの基本的な知識、パラレルイメーシングと撮像時間、画質の関係など
- 撮像装置のベンダーにより撮像法の名称や描出能、アーチファクトなどが異なり、それに対する理解と読影が必要とされた場合に対応できる読影能力の習得。

c. 初回MRI (薬剤導入時MRI) 診断について

ARIAの診断に加えて通常の脳MRI診断を行う。特に認知機能障害に影響を及ぼし得るAD以外の疾患についての知識が求められる。

対象となる疾患には、AD以外の変性疾患(レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など)、脳梗塞・脳出血、硬膜下血腫、外傷、脳炎・脳症、外傷(脳挫傷、びまん性軸索損傷)、正常圧水頭症、脳腫瘍(出血性脳転移など)、血管奇形・血管腫(海綿状血管腫)、血管性病変(脳動脈瘤、動静脈瘻など)、炎症性疾患(感染、自己免疫性脳症)、脳アミロイド血管症、神経核内封入体病などがある。

d. 薬剤投与中の患者のMRI診断について

はじめにMRIの撮像条件が初回MRIと同じであることを確認する。その際、撮像機種、各MRI画像についてはTR、TE、TI、分解能などの撮像パラメータについて確認する。初回MRIと同様のMRI診断に加えて、ARIA-EとARIA-Hの検出と重症度の判定を行う(病変の数、範囲や大きさなど)。

ARIA-Eの判定で必要となる知識

- FLAIR画像の特徴とピットホール：FLAIRの水信号抑制不良による偽陽性、空気、骨(頭蓋底など)、異物(金属など)による偽陽性、酸素投与による偽陽性など
- 拡散強調画像による血管性浮腫と細胞性浮腫の鑑別
- ARIA-E(浮腫)の鑑別疾患：急性期脳梗塞、可逆性後頭葉白質脳症(posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES)、進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)、脳炎・脳症(感染性、非感染性)、脳腫瘍(原発性脳腫瘍、脳実質外腫瘍からの脳浮腫、転移性脳腫瘍)、陳旧性脳挫傷、てんかんによる脳変化など
- ARIA-E(滲出液貯留)の鑑別疾患：くも膜下出血、髄膜炎およびその後遺症、脳動脈の閉塞に伴う脳溝が高信号(ivy sign)など

ARIA-Hの判定で必要となる知識

- T2*GREとSWIにおけるピットホール：血管シグナルボイド、石灰化との区別など
- 脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、脳出血の区別
- ARIA-H(脳実質内出血)の鑑別疾患：血管奇形・血管腫(海綿状血管腫)、外傷(脳挫傷、びまん性軸索損傷)など
- ARIA-H(脳表ヘモジデリン沈着症)の鑑別疾患：くも膜下出血、外傷、硬膜下血腫および、その既往など

* 詳細は講習会資料および細則を参照

最後に

本指針はADの抗A β 抗体薬投与患者のMRI診断についての支援を目的としており、投薬の適応を制限するものではない。今回、最新の承認薬に対応する指針となったが、新たな薬剤についても基本的な考え方には変更はなく、新たな情報については細則や講習会資料を随時改訂する予定である。よって、本指針の対象外であるアミロイドPET検査やARIA発現時の管理などを含め、最新の情報については常にアップデートしていただきたい。

アルツハイマー病の抗 A β 抗体薬の投与に関する脳 MRI 診断 細則 講習会 (例)

A-1: ARIA の背景と目的 : 30 分

- イントロダクション
- ARIA の MRI 診断を行う体制について
- ARIA についての基本事項 : MRI の撮像シーケンス、分類 (ARIA-E、ARIA-H について簡単な画像所見)、病態 (発生頻度、臨床像、発生時期と経過)

A-2: MRI シーケンスについての基本的知識 : 30 分

- 3D撮像と2D撮像の違い
- 磁化率を強調する画像の基本的知識 (T2*GRE : グラジエントエコー法、SWI : 磁化率強調画像)
- 撮像機種間 (機種メーカー間) での画質の違い ; 撮像装置のベンダーにより撮像法の名称や描出能、アーチファクトなどが異なる点など
- 磁場強度と画質の関係 (1.5T装置と3T装置の違い)
- 撮像パラメータ (繰り返し時間:TR、エコー時間:TE、反転時間:TI、フリップアングル: FAなど) と画質の関係
- スライス厚と画質の関係、スライス厚と病変検出の関係、ADCマップの基本的な知識、パラレルイメーシングにおける撮像時間と画質の関係など
- 脳容積解析についての基本知識 (VBMなど)
- 最近話題の画像診断技術 (圧縮センシング、AI技術などによるノイズ低減など)

B. 初回MRI (薬剤導入時MRI) 診断について : 40分

- ARIAの診断に加えて通常の脳MRI診断について
- 認知機能障害を呈するアルツハイマー病 (AD) 以外の鑑別疾患について : AD以外の変性疾患 (レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、嗜銀顆粒性認知症など)、脳梗塞・脳出血、硬膜下血腫、外傷、脳炎・脳症、外傷 (脳挫傷、びまん性軸索損傷)、正常圧水頭症、脳腫瘍 (出血性脳転移など)、血管奇形・血管腫 (海綿状血管腫)、血管性病変 (脳動脈瘤、動静脈瘻など)、炎症性疾患 (感染、自己免疫性脳症)、アミロイド脳血管症、神経核内封入体病など。

C-1:薬剤投与中（モニタリング）の患者のMRI診断について：40分

- ARIA-EとARIA-Hの診断について（重症度分類には触れない）
- ARIA-Eの判定で必要となる知識
 - ◇ FLAIR画像の特徴とピットホール：FLAIR画像の水信号抑制不良による偽陽性、空気、骨（頭蓋底など）、異物（金属など）による偽陽性、酸素投与による偽陽性など
 - ◇ 拡散強調画像による血管性浮腫と細胞性浮腫の鑑別
- ARIA-E（浮腫）の鑑別疾患：急性期脳梗塞、可逆性後頭葉白質脳症（PRES；posterior reversible encephalopathy syndrome）、進行性多巣性白質脳症（PML；progressive multifocal leukoencephalopathy）、脳炎・脳症（感染性、非感染性）、脳腫瘍（原発性脳腫瘍、脳実質外腫瘍からの脳浮腫、転移性脳腫瘍）、陳旧性脳挫傷、てんかんによる脳変化など
- ARIA-E（滲出液貯留）の鑑別疾患：くも膜下出血、髄膜炎およびその後遺症、脳動脈の閉塞に伴う脳溝が高信号（ivy sign）など
- ARIA-Hの判定で必要となる知識
 - ◇ T2*GREとSWIにおけるピットホール：血管シグナルボイド、石灰化との区別など
 - ◇ 脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、脳出血の区別
- ARIA-H（脳実質内出血）の鑑別疾患：血管奇形・血管腫（海綿状血管腫）、外傷（脳挫傷、びまん性軸索損傷）など
- ARIA-H（脳表ヘモジデリン沈着症）の鑑別疾患：くも膜下出血、外傷、硬膜下血腫および、その既往など

C-2:実際の読影：20～30分

- チェックリスト案を作成し参加者に配布（徳丸先生の御施設の書類をベースに作成する）
- モニタリング診断の際にチェックすべきポイント
 - ◇ MRIの撮像条件が初回MRIと同じであるか（撮像機種、各MRI画像についてはTR、TE、TI、FA、分解能などの撮像パラメータ）
 - ◇ 判定基準、重症度分類とマネージメント
 - ◇ 実際の症例による実践（エーザイ提供の画像：第2相試験）を提示して実践的に判定や重症度を解説する