

特集 2 タウイメージングによる精神疾患の病態解明と新たな治療戦略**1. 中等症から重症の単発外傷性脳損傷の慢性期における
タウイメージング**

植野 仙経*

抄録：繰り返し頭部外傷を受傷したケースでは慢性期に慢性外傷性脳症がみられることがある。慢性外傷性脳症は、神経原線維変化などのタウの沈着を示す所見がみられることから、タウオパチーの一種として位置づけられる。中等症から重症の単発外傷性脳損傷においても、慢性期に慢性外傷性脳症様の精神・神経症状ならびに神経病理学的変化が生じることがある。中等症から重症の単発外傷性脳損傷の慢性期におけるタウイメージングでは一部のケースにおいて脳溝の深部に目立つトレーサーの局所的集積が認められる。外傷性脳損傷におけるタウ病理に關与する要因の1つとして神経炎症が指摘されている。タウイメージングにおける参照組織を選択するうえでは、小脳が慢性外傷性脳症においてタウが蓄積しうる領域であることを考慮する必要がある。

日本生物学的精神医学会誌 34 (3) : 117-119, 2023

Key words : traumatic brain injury, chronic traumatic encephalopathy, tauopathy, positron emission tomography

1. 軽症頭部外傷と慢性外傷性脳症

外傷性脳損傷 (traumatic brain injury) では、急性期の意識障害とそこからの回復過程における一過性の精神・神経症状のみならず、慢性期における精神・神経症状も臨床上の問題となりうる。慢性期にみられる精神・神経症状は、外傷性脳損傷そのものによる症状 (例：前頭葉の広範な挫傷による前頭葉機能障害) にとどまらない。急性期の意識障害が軽度で神経画像上は明らかな脳の損傷を伴わない軽症の頭部外傷であっても、繰り返し受傷したケースでは慢性期に精神・神経症状が生じることがある。例えば、アメリカンフットボールの競技者が軽症の外傷性脳損傷を反復的に受傷したのち、数年以上が経過してから抑うつや易刺激性、記憶力低下などの精神・神経症状が生じるといったケースである⁷⁾。このような反復性の軽症頭部外傷の慢性期における神経変性の問題は、慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy) として概念化され、その病態の解明が進められている^{7, 8)}。

慢性外傷性脳症は、神経病理学的には神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) として観察される過

リン酸化タウの広範な沈着を特徴としており、タウオパチーの一種として位置づけられる^{5, 7)}。辺縁領域、間脳、脳幹の神経核における神経原線維変化、前頭葉および側頭葉の皮質、特に小血管の周囲と脳溝の深部における astrocytic tangle がみられ^{5, 8)}、最近の慢性外傷性脳症の神経病理学的基準には、神経原線維変化ないしスレッド、および皮質溝深部の血管沿いに優先的に位置するグリア性タウ沈着が含まれる⁵⁾。

**2. 中等症から重症の
単発外傷性脳損傷における神経変性**

単発の外傷性脳損傷であっても、重症例の中には受傷後数年が経過したのちに情動制御の困難さなどの精神・神経症状が緩徐進行性に生じ、慢性期の神経画像では急性期と比較して顕著な脳実質の萎縮がみられるケースがある²⁾。このような臨床像と経過には神経変性の関与が疑われる。疫学的調査では、単発の中等症から重症の外傷性脳損傷によって認知症に至る進行性の認知機能障害を発症するリスクが高まることが示唆されており、重症度が中等症の

Tau imaging in chronic stage of single moderate to severe traumatic brain injury

* 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座 (精神医学) (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54) Senkei Ueno : Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
【植野 仙経 E-mail : senkei@kuhp.kyoto-u.ac.jp】

ケースに比べて重症のケースのほうが認知症の発症リスクが高いこと⁹⁾、受傷時に意識喪失がみられたほうが意識喪失を伴わなかった場合に比べて認知症の発症リスクが高いことが示されている¹⁰⁾。したがって単発であっても中等症から重症の外傷性脳損傷は長期経過において神経変性を促進することが示唆される。

単発の外傷性脳損傷後にみられる神経病理学的所見に関する Johnson ら¹⁾の死後脳研究では、単発外傷性脳損傷後1年以上生存した長期生存例のうち、約3分の1のケースで広範な神経原線維変化とアミロイドβプラークがみられた。また、健常対照群において神経原線維変化がみられたのはもっぱら60歳以上であるに対し、外傷性脳損傷患者群では60歳以下のケースのうち30%で神経原線維変化がみられた。さらに、神経原線維変化のクラスター形成がみられたのは脳溝深部の幾何学的屈曲部であり、慢性外傷性脳症にみられるものと同様であった¹⁾。中等症から重症の単発外傷性脳損傷に関する研究をまとめたレビューによれば、単発の中等症から重症の外傷性脳損傷でも慢性期においてタウの蓄積がみられ、その空間分布は軽症の反復性外傷性脳損傷後にみられる慢性外傷性脳症のものと類似している¹²⁾。また外傷性脳損傷は局所的な損傷の有無によって局所損傷とびまん性損傷とに区分される⁶⁾が、局所損傷例でも一部の症例では挫傷部位から離れた部位にタウ病理がみられる¹²⁾。

3. 単発外傷性脳損傷の慢性期における タウイメージング

以上の背景を踏まえ、当教室では受傷から半年以上が経過した中等症から重症の単発外傷性脳損傷患者を対象に、¹⁸F-florzolotau をタウのトレーサーとして用いた PET イメージングによる研究を行っている。これまで撮像した約20例に対して、小脳皮質全体を参照領域とした標準化取り込み値比 (standardized uptake value ratio) による検討を行ったところ、3例において局所的な florzolotau の集積が脳皮質にみられた。これらのケースはいずれも急性期重症度は重症で、受傷後およそ3年から5年が経過しており、撮像時の年齢は50歳代であった。florzolotau の局所的集積は主に頭頂葉や側頭葉の後方、後頭葉に観察され、その集積は脳溝の深部に目立っていた。このことは、これらのケースにおいて慢性外傷性脳症と同様のタウの蓄積が生じていることを示唆する。3例のうち1例がびまん性損傷、

2例が局所損傷であったが、局所損傷例の挫傷部位は前頭葉 (特に前頭極および眼窩面) と側頭極およびその周辺であり、florzolotau の集積部位は挫傷部位からは離れていた。また、florzolotau の局所的な集積がみられない局所損傷群でも、挫傷部位周辺における florzolotau の集積は、他の部位にみられるものと同様であった。中等症から重症の単発外傷性脳損傷患者でも慢性外傷性脳症と同様のタウ病理が生じること、その病理は挫傷部位から離れた領域においても生じることを示唆する点で、これらの結果は従来の報告と整合的であった。

受傷後経過期間が3年から5年のケースにおいてすでに florzolotau の局所的集積が認められることがある一方、受傷後経過期間が10年以上経過した長期生存例であっても同様の局所的集積が必ずしも認められるわけではない。このことは、外傷によって生じた組織の損傷そのものが一様にタウの蓄積を推し進めるのではなく、タウの蓄積に関連する何らかの要因があり、その要因の有無によって慢性外傷性脳症様の神経変性過程が進行するか否かが分かれることを示唆する。局所損傷例において挫傷部位から離れた領域にタウの蓄積がみられることからすると、タウの蓄積に関与する要因は、脳挫傷のような直接的な組織の損傷以外のものであろう。そのような要因として、神経炎症の関与が指摘されている⁴⁾。

外傷性脳損傷に伴うタウ病理をタウイメージングによって評価する際に考慮すべきこととして、トレーサーの集積を評価するための参照組織をどの領域に設定するかという問題がある。慢性外傷性脳症は重症度に応じて Stage I から Stage IV に区分されるが、Stage III において約3分の1の症例で小脳歯状核や脊髄に神経原線維変化が認められる¹¹⁾。したがって小脳は慢性外傷性脳症においてタウが蓄積する領域の1つであるが、小脳を参照領域として設定する手法では、小脳そのもののタウの蓄積が評価困難である。小脳を含むさまざまな脳部位におけるタウの蓄積を評価するためには、タウの集積が少ない脳部位を抽出して参照組織として用いるという手法が有用であろう³⁾。

なお、本論文に記載した筆者らの研究に関してはすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Johnson VE, Stewart W and Smith DH (2012) Widespread τ and amyloid- β pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain*

- Pathol, 22 : 142-149.
- 2) 川島啓嗣, 上田敬太, 島澤明子 (2012) 症例 長期経過を追跡しえたびまん性軸索損傷の1例. 精神科, 20 : 213-220.
 - 3) Kimura Y, Endo H, Ichise M, et al (2016) A new method to quantify tau pathologies with ¹¹C-PBB3 PET using reference tissue voxels extracted from brain cortical gray matter. EJNMMI Res, 6 : 24.
 - 4) Marklund N, Vedung F, Lubberink M, et al (2021) Tau aggregation and increased neuroinflammation in athletes after sports-related concussions and in traumatic brain injury patients - A PET/MR study. NeuroImage Clin, 30 : 102665.
 - 5) McKee AC, Stein RA, Nowinski CJ, et al (2013) The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain, 136 : 43-64.
 - 6) Mckee AC and Daneshvar DH (2015) The neuropathology of traumatic brain injury. In : Handbook of Clinical Neurology, Volume 127 (eds Grafman J and Salazar AM). Elsevier, pp45-66.
 - 7) Mez J, Solomon TM, Daneshvar DH, et al (2016) Pathologically confirmed chronic traumatic encephalopathy in a 25-year-old former college football player. JAMA Neurol, 73 : 353-355.
 - 8) Omalu BI, DeKosky ST, Minster RL, et al (2005) Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player. Neurosurgery, 57 : 128-134.
 - 9) Plassman BL, Hivlik RJ, Steffens DC, et al (2000) Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. Neurology, 55 : 1158-1166.
 - 10) Smith DH, Johnson VE and Stewart W (2013) Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI : substrates of dementia? Nat Rev Neurol, 9 : 211-221.
 - 11) Stein TD, Alvarez VE and McKee AC (2014) Chronic traumatic encephalopathy : a spectrum of neuropathological changes following repetitive brain trauma in athletes and military personnel. Alzheimers Res Ther, 6 : 4.
 - 12) Walker A, Chapin B, Abisambra J, et al (2022) Association between single moderate to severe traumatic brain injury and long-term tauopathy in humans and preclinical animal models : a systematic narrative review of the literature. Acta Neuropathol Commun, 10 : 13.

■ ABSTRACT

Tau imaging in chronic stage of single moderate to severe traumatic brain injury

Senkei Ueno

Department of Psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine

Repetitive head trauma can induce chronic traumatic encephalopathy (CTE). CTE is defined as tauopathy because of neuropathologic findings indicative of tau deposition, such as neurofibrillary tangles. Single moderate to severe traumatic brain injury can also produce CTE-like psychiatric and neurological symptoms and neuropathological changes in the chronic phase. Tau imaging in the chronic phase of single moderate to severe single traumatic brain injury shows focal accumulation of tau tracer at the depths of cerebral sulci in some cases. Neuroinflammation can be one of the factors involved in tau pathology in traumatic brain injury. In selecting reference tissues for tau imaging, it is important to consider that the cerebellum is an area where tau can accumulate in CTE.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (3) : 117-119, 2023)