

## 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

## 2. アルツハイマー病における精神病と late-life psychosis

黒瀬 心<sup>1, 2)</sup>

**抄録:** アロイス・アルツハイマーが 1906 年に報告したオーギュスト・データーは 40 代に嫉妬妄想をはじめとした精神症状から発症し、その後、記憶障害、失語、視空間障害といった認知機能障害を呈した。現代においてアルツハイマー病における精神病症状はある程度認知機能障害が進行した後に出現し、認知機能障害の周辺症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) と考えられている。これまでのアルツハイマー病における精神病症状に関する研究は、認知機能障害が進行した例を主として対象にしてきていた。一方で、近年のコホート研究では老年期初発の精神病症状が認知症発症のリスクとして報告され、死後脳研究においてもタウオパチーやシヌクレオパチーが老年期精神疾患でみられるという報告がある。本稿ではこれらの先行研究についてレビューするとともに、筆者らのグループで行っている老年期精神疾患患者を対象としたアミロイド・タウ PET 研究の試みについても触れる。

日本生物学的精神医学会誌 34 (3) : 120-124, 2023

**Key words :** late-life psychiatric disorder, tau PET, AD psychosis

## 1. アルツハイマー病における精神病 (AD psychosis)

アルツハイマー病 (Alzheimer disease : AD) は認知症の中でもっとも頻度の高い疾患であり、65 歳以上に記憶障害を中核とした症状で発症することが典型的であるとされている (<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>)。アロイス・アルツハイマーが 1906 年に報告したオーギュスト・データーは 40 代に嫉妬妄想をはじめとした精神症状から発症し、その後記憶障害、失語、視空間障害などの認知機能障害を呈し現代でいえば若年発症の非定型な病像であったこと<sup>5)</sup>は、近年あまり言及されることはない。死後解剖され、現在 AD の典型的な病理像とされる、老人斑 (senile plaque : SP)、神経原線維変化 (neurofibrillary tangle : NFT)、神経細胞脱落といった所見がアルツハイマーによって記載された。エミール・クレペリンは

アルツハイマーの報告した症例の発症時期が、すでに知られていた老年性認知症 (senile dementia) と異なることから初老期認知症として区別し、この考え方は 1970 年代まで引き継がれていた。その後、両者が組織病理学的には共通の病理を持っていることから同一の疾患として考えることが主流となっている。

近年の報告では、AD 患者の約 40% に精神病症状 (23% が妄想, 5% が幻覚, 13% が幻覚妄想) がみられ<sup>16)</sup>、初期から中期は物盗られ妄想などの被害妄想が多く、認知機能低下が進行すると TV 徴候などの誤認妄想がみられてくる<sup>7)</sup>。こういった精神病症状は、認知機能障害の周辺症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) と考えられており、Sweet らによれば late-onset AD における精神病症状の頻度は認知機能障害の程度に有意に相関する<sup>20)</sup>。また、AD の経過の中で精神病症状を有した群では、有していない群と比較して、認

## Tau pathology in late-life psychiatric disorder

1) 慶應義塾大学医学部 精神・神経科 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35) Shin Kurose : Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine. 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

2) 量子医科学研究所 脳機能イメージング部 (〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1) Shin Kurose : Department of Functional Brain Imaging, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology. 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba 263-8555, Japan

【黒瀬 心 E-mail : kurose.shin@qst.go.jp】

知機能低下がより早く進むという報告もある<sup>2)</sup>。

精神病症状を有すると、介護者の負担を高めるだけでなく、認知機能低下を促進し、入院率・施設入所率を上げる、死亡率を高めるなど、AD psychosis の治療は精神科臨床においてきわめて重要な課題である。本稿では、そのメカニズムについて主としてタウ病理の観点から述べる。

## 2. タウ病理からみた AD psychosis

### a. AD psychosis の imaging 研究

Magnetic resonance imaging (MRI) を用いた初期の研究では、妄想を有する群を主な対象として、前頭側頭葉の灰白質の萎縮が繰り返し報告されてきた<sup>1)</sup>。近年の縦断研究でもこの結果は支持されており、さらに側頭葉の縦断的な萎縮の程度が妄想の出現と関連があるとされる<sup>14)</sup>。一方で、これらの知見はさまざまな妄想を一括りにしており、McLachlanらは、妄想を被害妄想と誤認妄想とに分け、誤認妄想では視覚処理における“what”経路である腹側視覚路が障害されているとし、誤認妄想を有するADでは海馬傍回の容積がより減少していることを報告している<sup>8)</sup>。幻聴に着目した研究は少ないが、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) のデータからは、縁上回の皮質厚の減少が幻聴が出現するリスクを高めると報告がある<sup>1)</sup>。

Single-photon emission CT (SPECT) や<sup>18</sup>F-FDG PET を用いて、局所での血流や代謝変化を調べた研究は1990年代から2010年代初頭に多く報告された。その多くは妄想を有する群を対象としており、右優位の前頭葉の代謝低下および前頭側頭葉の血流低下がみられた<sup>7)</sup>。妄想の subtype に着目した研究としては、Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Frequency-Weighted Severity scale (BEHAVE-AD-FW) の下位項目と脳血流との関係を見たものがある。BEHAVE-AD-FW はADでの精神症状を介護者へのインタビューによって評価するものであり、妄想7項目、幻覚4項目を含む全25項目からなる。物盗られ妄想では側頭極および右下側頭回、猜疑心/被害妄想では側頭極、見捨てられ妄想では右海馬傍回と島で、局所脳血流低下がみられた<sup>13)</sup>。

一報のみで症例数も少ないが、線条体でのドパミン D2/3 受容体の結合能がAD psychosis 群で上昇していたというものもある<sup>15)</sup>。

### b. AD psychosis とタウ病理

NFT はAD患者の神経細胞内に過剰リン酸化タウが凝集したものである。死後脳を用いた組織病理学的研究において、AD psychosis でNFTの分布について検討した報告が複数ある。Zubenkoらによれば、AD psychosis (N = 13, age : 68.8 ± 7.6) において psychosis のないAD (N = 14, age : 75.1 ± 7.2) と比較して、中前頭回におけるNFT密度が高く、SPは海馬台での密度が高かった<sup>24)</sup>。Farberらの報告では、より高齢な群を対象として、AD psychosis (N = 69, age : 80.9 ± 8.2) において psychosis のないAD (N = 40, age : 84.6 ± 8.2) と比較して、大脳新皮質でのNFT密度は2.3倍(95%信頼区間, 1.2 ~ 3.9) 高く、これは認知症の重症度とは独立していた、一方で、内側側頭葉では差はなく、SPについても両群で差はなかった<sup>3)</sup>。これらの研究では精神病症状と関連しているのが、リン酸化タウの空間的な広がりなのか神経細胞内のリン酸化タウの密度なのかは明らかにされていなかった。Murrayらによれば、AD psychosis 群では神経細胞内のリン酸化タウの密度が高い一方で空間的な広がりには差はなく、リン酸化タウの進展がまだ進んでいない Braak stage III, IV レベルであっても、AD psychosis では神経細胞内でのリン酸化タウの密度が高かった<sup>10)</sup>。

精神病症状を伴う認知症としてはレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) がもっとも代表的である。 $\alpha$ シヌクレインの混合病理はADにおいて一般的であり<sup>17)</sup>、AD psychosis の背景にDLBの合併病理が想定される。しかし、先述したFarberらの報告では、AD psychosis の大脳新皮質でのNFT密度の上昇は、DLBの合併病理とは独立していた<sup>3)</sup>。また、米国のNational Institute of Aging (NIA) Alzheimer's disease Centers のデータベースを用いた研究で、961名の組織病理学的な評価でADと診断された症例について、臨床診断との乖離について報告されている。精神病症状を有するとADと診断されずに、DLBと誤診されることが約5倍増えるとされる<sup>4)</sup>。近年は核医学検査なども普及し、この報告がされたころとは状況が変化している可能性が考えられるものの、今日のが国における診療場面においても精神病症状を有するとまずDLBが鑑別に挙がるケースは多々あり、先述したようなADにおけるタウ病理が言及されることは多くはない。

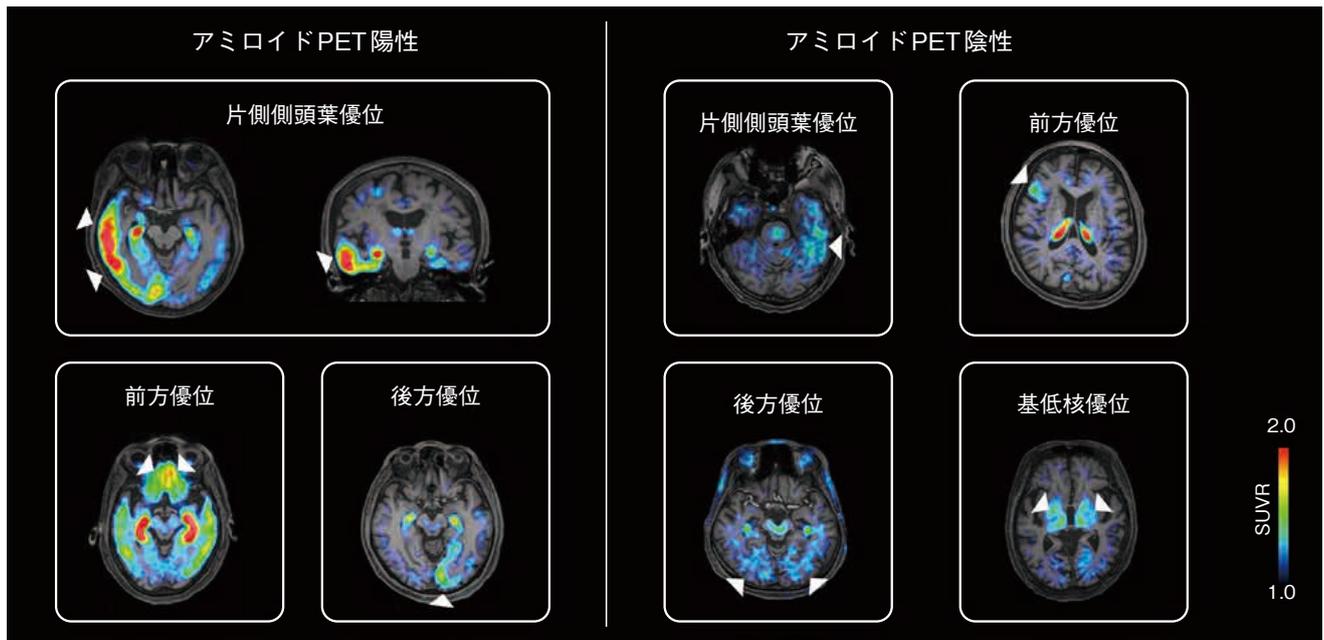


図1 高齢発症の精神疾患における多様な<sup>18</sup>F-florzolotauの集積パターン

### c. psychosis とタウ PET

AD psychosis を対象としたタウ PET 研究は 2023 年 3 月時点では, Gomar らの一報のみである。第一世代タウ PET トレーサーである <sup>18</sup>F)-AV1451 を用いた ADNI のデータから, 17 名の AD psychosis では psychosis のない AD 51 名とを比較して, 前頭葉, 側頭葉, 後頭葉の皮質で <sup>18</sup>F)-AV1451 の集積が高かった<sup>6)</sup>。しかし, この研究では年齢, 性別はマッチされているものの, Mini Mental State Examination (MMSE) が AD psychosis 群で有意に低く, タウ病理と精神病症状の有無の関連を示しているとは言えない。

筆者らのグループでは, 量子医科学研究所 (以下, 量研) で開発された第一世代タウ PET トレーサー <sup>11</sup>C) PBB3 を用いて, さまざまな精神神経疾患の精神病症状とタウ病理との関連を明らかにしてきた。頭部外傷患者 27 名を対象として <sup>11</sup>C) PBB3 を用いて遅発性脳障害によるタウ病理を調べ, 遅発性脳障害の症状を有する群で症状がない群と比較して <sup>11</sup>C) PBB3 の集積が高く, 特に精神病症状の重症度と相関がみられた<sup>22)</sup>。老年期うつ病 20 名と年齢をマッチさせた健常者と比較して, 皮質全体, 特に前帯状皮質で <sup>11</sup>C) PBB3 の集積が高く, この傾向は特に精神病症状を有する群でみられたことを報告した<sup>9)</sup>。

### 3. 老年期精神病を対象としたタウ PET 研究

AD psychosis と診断されるときは認知機能低下があり, 精神病症状はその周辺症状と考えられていた。物盗られ妄想と記憶障害, カプグラ症候群と人物誤認というように, 精神症状と認知機能障害ともにある程度説明がつく病態がある一方で, 退行期から老年期によくみられる特徴的な症候である退行期メランコリーや遅発パラフレニーなどは所謂内因性の精神疾患であると考えられてきた。一方で近年の大規模なコホート研究では, 60 歳以降に精神病症状発症の 2 番目のピークがあり, 60 歳以降発症の統合失調症 (N = 15,409) では年齢と観察期間をマッチした非統合失調症群に比べて, (1) 認知症発症のリスクが有意に上昇し (HR:4.22, 95% 信頼区間 4.05 ~ 4.41), (2) 認知症診断に至るまでの期間が 75% 以上短縮し, (3) この傾向は精神病発症 1 年以内がもっとも顕著で, 20 年以上の観察期間続いたと報告されている<sup>19)</sup>。死後脳研究からも, 高齢発症の統合失調症, 妄想性障害, 双極性障害患者において, 4 repeat tauopathy である嗜銀顆粒病や進行性核上性麻痺の病理が関与している可能性が指摘されている<sup>12, 18, 23)</sup>。同様の高齢発症の精神病症状や抑うつ症状が, 認知症発症のリスク因子であることは報告が複数あるが, 老年期精神疾患を対象としてどのような神経変性が想定されるか生前にバイオマーカーを調べたものはなかった。量研で開発された第 2 世代タウ PET トレーサーである <sup>18</sup>F-florzolotau (<sup>18</sup>F-

PM-PBB3) は AD における NFT だけでなく, 3 repeat tauopathy であるピック病, 4 repeat tauopathy である進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症においても, 生体で高いコントラストでの可視化に成功し, 剖検例で組織病理学的な確認も行われている<sup>21)</sup>。筆者らのグループでは老年期の精神病を含むさまざまな精神疾患を対象として, <sup>18</sup>F-florbetapir を用いた縦断研究を行っており, 多くの症例を蓄積しておりさまざまな tauopathy が示唆される所見を得ている (図 1)。今後, より症例を積み重ね縦断評価することで遅発性精神疾患の一部の群を神経変性疾患の前駆状態として病態を捉え直すことが期待される。

本論文における筆者らの研究において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) Donovan NJ, Wadsworth LP, Lorusso N, et al (2014) Regional cortical thinning predicts worsening apathy and hallucinations across the Alzheimer disease spectrum. *Am J Geriatr Psychiatry*, 22 : 1168-1179.
- 2) Emanuel JE, Lopez OL, Houck PR, et al (2011) Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19 : 160-168.
- 3) Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, et al (2000) Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 57 : 1165-1173.
- 4) Fischer CE, Qian W, Schweizer TA, et al (2017) Determining the impact of psychosis on rates of false-positive and false-negative diagnosis in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 3 : 385-392.
- 5) Geda YE, Schneider LS, Gitlin LN, et al (2013) Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement*, 9 : 602-608.
- 6) Gomar JJ, Tan G, Halpern J, et al (2022) Increased retention of tau PET ligand [<sup>18</sup>F]-AV1451 in Alzheimer's Disease Psychosis. *Transl Psychiatry*, 12 : 82.
- 7) Ismail Z, Creese B, Aarsland D, et al (2022) Psychosis in Alzheimer disease — mechanisms, genetics and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol*, 18 : 131-144.
- 8) McLachlan E, Bousfield J, Howard R, et al (2018) Reduced parahippocampal volume and psychosis symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33 : 389-395.
- 9) Moriguchi S, Takahata K, Shimada H, et al (2021) Excess tau PET ligand retention in elderly patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 26 : 5856-5863. doi : 10.1038/s41380-020-0766-9
- 10) Murray PS, Kirkwood CM, Gray MC, et al (2014) Hyperphosphorylated tau is elevated in Alzheimer's disease with psychosis. *J Alzheimers Dis*, 39 : 759-773.
- 11) Murray PS, Kumar S, Demichele-Sweet MA, et al (2014) Psychosis in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 75 : 542-552.
- 12) Nagao S, Yokota O, Ikeda C, et al (2014) Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264 : 317-331.
- 13) Nakatsuka M, Meguro K, Tsuboi H, et al (2013) Content of delusional thoughts in Alzheimer's disease and assessment of content-specific brain dysfunctions with BEHAVE-AD-FW and SPECT. *Int Psychogeriatr*, 25 : 939-948.
- 14) Qian W, Schweizer TA, Churchill NW, et al (2019) Gray matter changes associated with the development of delusions in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 27 : 490-498.
- 15) Reeves S, Brown R, Howard R, et al (2009) Increased striatal dopamine (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease. *Neurology*, 72 : 528-534.
- 16) Ropacki SA and Jeste DV (2005) Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease : a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry*, 162 : 2022-2030.
- 17) Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al (2007) Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*, 69 : 2197-2204.
- 18) Shioya A, Saito Y, Arima K, et al (2015) Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, 35 : 245-253.
- 19) Stafford J, Dykxhoorn J, Sommerlad A, et al (2021) Association between risk of dementia and very late-onset schizophrenia-like psychosis : a Swedish population-based cohort study. *Psychol Med*, 53 : 1-9.
- 20) Sweet RA, Bennett DA, Graff-Radford NR, et al

- (2010) Assessment and familial aggregation of psychosis in Alzheimer's disease from the National Institute on Aging Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *Brain*, 133 : 1155-1162.
- 21) Tagai K, Ono M, Kubota M, et al (2021) High-contrast in vivo imaging of tau pathologies in Alzheimer's and non-Alzheimer's disease tauopathies. *Neuron*, 109 : 42-58. e8.
- 22) Takahata K, Kimura Y, Sahara N, et al (2019) PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury. *Brain*, 142 : 3265-3279.
- 23) Yokota O, Miki T, Ishizu H, et al (2023) Four-repeat tauopathies and late-onset psychiatric disorders : Etiological relevance or incidental findings? *Neuropathology*, 43 : 51-71.
- 24) Zubenko GS, Moossy J, Martinez AJ, et al (1991) Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol*, 48 : 619-624.

---

■ ABSTRACT

---

**Tau pathology in late-life psychiatric disorder**

Shin Kurose<sup>1,2)</sup>

1) *Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine*

2) *Department of Functional Brain Imaging, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology*

Auguste Deter, first described by Alois Alzheimer in 1906, developed delusional jealousy and affective symptoms in her 40s, followed by cognitive impairment such as memory loss, aphasia, and visuospatial deficits. In modern times, psychiatric symptoms of Alzheimer's disease are considered a peripheral symptom of cognitive impairment known as Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) that emerge after some degree of cognitive decline. Previous studies on psychiatric symptoms in Alzheimer's disease mainly focused on cases with advanced cognitive impairment. However, recent cohort studies have reported that the onset of psychiatric symptoms in late life is a risk factor for the development of dementia. In addition, postmortem brain studies have revealed the presence of tauopathy and synucleinopathy in late-life psychiatric disorders. This paper reviews these previous studies and touches on our group's attempt to conduct amyloid and tau PET studies on patients with late-life psychiatric disorders. Our findings suggest that some patients with late-life psychiatric disorders have tau lesions linked to various AD subtypes and non-AD tauopathies indicative of distinct early-stage frontotemporal lobar degeneration subcategories.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (3) : 120-124, 2023)

---