

厚生労働科学研究費補助金

障害政策総合研究事業

分担研究報告書

高次脳機能障害の診断基準の検討とその普及啓発に関する研究

研究分担者 高畑 圭輔 所属 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所脳機能イメージング研究部

研究協力者 宮田 真里 所属 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所脳機能イメージング研究部

研究要旨

頭部への受傷後に認知機能障害や精神障害を認めながらも、CTやMRIなどで脳損傷の明確な所見を認めない症例が存在する。このような客観的な脳画像所見を欠く症例では、適切な治療や社会的支援が受けられない場合があり、社会的な問題となっている。頭部外傷による慢性期脳画像所見については十分な検討がなされておらず、喫緊の課題であった。本研究は、量研機構において収集された頭部外傷患者(軽度反復性頭部外傷および単発重度頭部外傷)の脳画像データ(PET、MRI)および臨床情報(神経心理学的検査、症状評価尺度)を利用し、様々な頭部外傷の慢性期に引き起こされる臨床症状に関連する脳画像所見を同定することを目的として実施された。検討の結果、反復性軽度頭部外傷によって引き起こされる高次脳機能障害で最も頻繁に認められる症状である記憶障害が、乳体頭の萎縮と関連していることが示され、本成果は **Scientific Report** 誌に掲載された。また、頭部外傷患者では大脳皮質全体、尾状核、視床で ^{18}F -FDG SUVR 値の有意な低下を認めた。また、 ^{18}F -FDG PET データを用いた検討では、大脳皮質の ^{18}F -FDG SUVR 値が低下するほど認知機能障害が重度になる傾向が示された。さらに、反復性軽度頭部外傷への曝露歴を有するコンタクトスポーツ選手を対象としたタウ PET 研究を実施し、 ^{18}F -florzolotau の集積は元ボクサーの前頭葉などで有意義に増加しており、 ^{18}F -florzolotau PET が慢性外傷性脳症の有望な画像バイオマーカーであることを示した。これらの研究成果は、頭部外傷が引き起こす長期的な認知機能障害のメカニズムの解明に貢献するとともに、将来的な治療および介入方法の開発に寄与する可能性がある。

A. 研究目的

交通事故やコンタクトスポーツに伴う頭部外傷(TBI)後に認知機能障害や精神障害、行動障害を認めながらも、CTやMRI

などで急性硬膜化血腫や脳組織の損傷などの脳損傷の明確な所見を認めない症例が存在する。こうした症例は、受傷機転、意識障害の持続時間などから、軽度頭部外

傷(mild traumatic brain injury: MTBI)などと診断されることが少なくない。しかしながら、コンタクトスポーツなどによる反復性経度 TBI では、受傷直後には明確な臨床的所見が得られなくとも、受傷から数年が経過した慢性期に高次脳機能障害を呈することがある。このような症例では、適切な治療や社会的支援が受けられないなど、国際的に大きな問題となっている。そのため、軽度頭部外傷によって引き起こされる慢性期の高次脳機能障害と関連する客観的な脳画像所見を同定することは喫緊の課題であった。頭部外傷から長期間が経過した後に脳の萎縮や変形が出現することは死後脳研究などで知られているが、これらの晩期脳画像所見と高次脳機能障害との関連はこれまで十分に検討されていなかった。

本研究は、量研機構において収集された頭部外傷患者(軽度反復性頭部外傷および単発重度頭部外傷)の脳画像データ(PET、MRI)および臨床情報(神経心理学的検査、症状評価尺度)を利用し、頭部外傷の慢性期に引き起こされる臨床症状を反映した脳画像所見を同定することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 分担研究者の高畑と協力者の宮田は、量子科学技術研究開発機構(量研機構)にて収集された反復性経度 TBI の既往歴を有する元コンタクトスポーツ選手 27 名(男性 24 名、平均年齢 43.9 ± 10.9 歳)と脳震盪の既往歴を有さない健常対象者

23 名(男性 20 名、平均年齢 45.1 ± 14.0 歳)の MRI T1 強調画像データを用いて、MTBI の慢性期における脳形態画像所見の抽出を行った。MTBI による慢性期の脳形態画像を抽出する基準として、過去に MTBI の大規模死後脳研究で報告されている脳の形態学的異常所見(Iverson et al. 2019; McKee et al. 2015)と一致する脳画像所見の同定を行った。

(2) TBI では、長期にわたって持続する高次脳機能障害のほかに、長い期間を経て出現する遅発性脳障害が出現することがある。TBI の慢性期には、脳活動の低下、脳構造変化、蛋白質蓄積症、神経炎症など多彩な病態変化が引き起こされるが、慢性期の症候との関連は不明な点が多い。我々は、TBI による遅発性脳障害の精神症状が脳内タウ蓄積量と関連することを報告したが(Takahata et al. 2019)、タウ病変が局所脳活動に及ぼす影響については未だ検討されていない。本研究では、TBI の長期経過例 21 名(平均年齢 47.6 歳)、および健常被験者 13 名(43.2 歳)に対して糖代謝 PET (^{18}F -FDG)、MRI および神経心理検査を実施し、TBI の長期経過例における糖代謝と認知機能障害との関係を検討した。本研究で実施した神経心理検査は下記のとおりである。

- Mini-Mental State Examination (MMSE)
- Wisconsin Card Sorting Test 慶應版 (WCST)
- Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM)

- Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)
- Verbal Fluency Test (category and letter)
- Apathy scale (やる気スコア)
- Digit Span (順唱/逆唱)
- Logical Memory
- Stroop Test
- BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)
- レイの複雑図形検査(ROCFT)

(3) 量研機構で収集された頭部外傷症例 54 名(男性 47 名、女性 7 名、平均 45.3 ± 12.7 歳)および健常者 38 名(男性 16 名、女性 22 名、平均 45.6 ± 9.9 歳)の ¹⁸F-florzolotau によるタウ PET、¹¹C-PiB によるアミロイド PET、頭部 MRI、神経心理検査データを用いて、頭部外傷後の脳内タウ蓄積量の検討を行った。

C. 研究結果と考察

(1) データ解析の結果、8 つの形態異常所見(乳頭体の萎縮、透明中隔腔、血管周囲腔の拡大、視床の萎縮、脳梁の菲薄化、脳室拡大、脳幹の萎縮、黒質の脱色素化)が抽出された。さらに、記憶や情動を司る Papez の回路の一部である乳頭体の容積を IKT-SNAP(Paul A et al., Neuroimage 2006)により定量したところ、元コンタクトスポーツ選手乳頭体の容積の有意な低下が認められた(図 1)。論理的記憶および Rey-Osterrieth 複雑図形検査における遅延再生課題のスコアと有意に相関していた(図 2)。この検討により、頭部外傷による高次脳機能障害で最も頻繁に

認められる症状である記憶障害と遂行機能障害について、それぞれ乳頭体、脳梁の萎縮が関連していることが示された。本結果で得られた成果は Scientific Report に掲載された(Miyata, Takahata et al., Scientific Report 2024)。

さらに、これらの頭部外傷症例データを用いて、血管周囲腔拡大、glymphatic 系の画像指標である ALPS index の検討を行い、論文を投稿予定である。

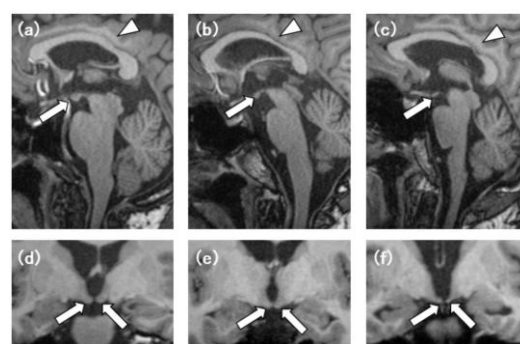


図 1. TBI 患者群の乳頭体萎縮所見

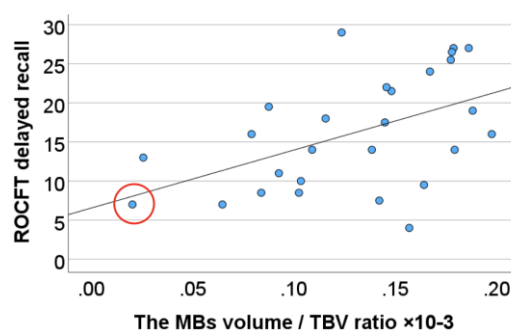


図 2. 乳頭体容積と認知機能障害との関係

(2) ¹⁸F-FDG PET データを用いた検討では、健常群に比して、TBI 群は大脳皮質全体、尾状核、視床で ¹⁸F-FDG SUVR 値の有意な低下を認めた。また、大脳皮質の ¹⁸F-FDG SUVR 値が低下するほど認知機能

障害が重度になる傾向が示された(図 3)。以上より、TBI の長期経過例において糖代謝の低下が全般的認知機能障害の指標となることが示唆された。TBI による慢性期症候は複合的な病態であり、個々の病態に対応するイメージングバイオマーカーを開発する必要がある。今後、本研究の成果をまとめ海外学術誌に投稿を行う予定である。

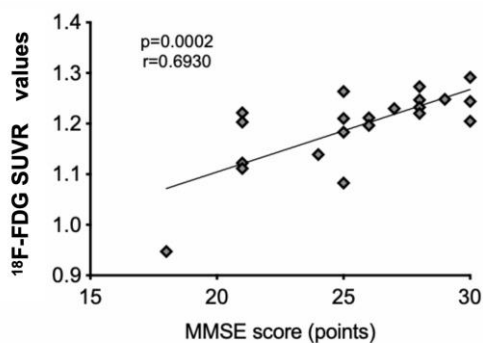


図 3. TBI 患者群の ^{18}F -FDG の集積と神経心理検査結果の関係性

(3) ^{18}F -florzolotau によるタウ PET、 ^{11}C -PiB によるアミロイド PET、頭部 MRI、神経心理検査データを用いて元プロボクサー 31 名(男性 29 名/女性 2 名、 43.2 ± 10.0 歳)と健常者(男性 16 名/女性 22 名、平均 45.6 ± 9.9 歳)を対象として解析を実施した。その結果、元プロボクサー群では、両側前頭葉、右頭頂葉にて ^{18}F -florzolotau SUVR 値の優位な上昇を認めた(図 4)。 ^{18}F -florzolotau SUVR 値は、頭部打撃の総量(ボクシング総試合数)と有意に相関しており、頭部打撃の総量が多いほど ^{18}F -florzolotau

SUVR が高くなる傾向が認められた。また GFAP や p-tau などの血液バイオマーカーの有意な上昇も認めた。

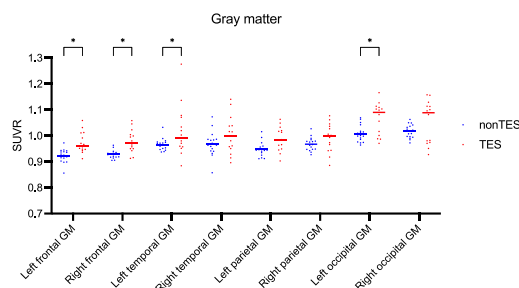


図 4 元プロボクサー群と健常対照群における ^{18}F -florzolotau SUVR 値の比較

本研究により得られた成果の今後の活用・提供:本研究によって得られた頭部外傷症例の脳画像検査、神経心理検査、血液バイオマーカーの結果は、科研費基盤研究(B)「中枢神経損傷による続発性タウオパチーの病態解明」(24K02374)、科研費基盤研究(C)「スポーツ頭部外傷後遅発性脳障害に対する MRI・タウ PET による画像診断法の確立」(22K07727)などでも活用し、頭部外傷による晩期障害の病態解明およびバイオマーカーの確立に向けた研究に活用する予定である。

D. 結論

令和 5 年度に行った検討により、受傷直後には脳画像所見を認めないような反復性軽度 TBI のケースであっても、受傷から長期間が経過した後には、一部の脳領域(乳頭体や脳梁など)に萎縮を認め、記憶障害などの高次脳機能障害と関連して

いることが明らかとなった。また、TBI後の全般的な認知機能の低下は糖代謝能によって示される脳活動と関連していることが示された。さらに、量研機構にて収集されている¹⁸F-florzolotauを用いたタウPETデータ、血液バイオマーカーデータにより、頭部外傷の晩期脳障害である慢性外傷性脳症の生前診断法の確立に有望な成果が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) (英文原著論文) Miyata, M., Takahata, K., Sano, Y., Yamamoto, Y., Kurose, S., Kubota, M., Endo, H., Matsuoka, K., Tagai, K., Oya, M., Hirata, K., Saito, F., Mimura, M., Kamagata, K., Aoki, S., Higuchi, M., 2024. Association between mammillary body atrophy and memory impairment in retired athletes with a history of repetitive mild traumatic brain injury. *Sci. Rep.* 14, 7129. 2024
- (2) (日本語原稿) 宮田真里、高畑圭輔. 慢性外傷性脳症の生前画像診断に向けての取組み. *Brain and Nerve* 75 巻 6 号、769-778、2023 年
- (3) (日本語原稿) 高畑圭輔. 中枢神経損傷によって引き起こされる続発性タウオパチー 慢性外傷性脳症. *老年精神医学雑誌* 34 巻 12 号 1199-1206, 2023 年

- (4) (日本語原稿) 高畑圭輔. 頭部外傷に関連する認知症 アルツハイマー病および慢性外傷性脳症. *アンチ・エイジング医学*、19 巻 6 号、500-504、2023 年

2. 学会発表

- (1) (ポスター発表) Keisuke Takahata et al., The aftermath of boxing. Longitudinal changes of retention patterns of ¹⁸F-florzolotau (¹⁸F-APN-1607) in the former professional boxers. *Alzheimer's Association International Conference 2023 (AAIC2023)*. 2023 年 7 月 アムステルダム
- (2) (招待発表) Keisuke Takahata et al., Neuropathological sequelae of traumatic brain injury and other CNS diseases: PET imaging with ¹⁸F-florzolotau. *Biennial meeting of World Federation of Neurology Speciality Group on Aphasia, Dementia & Cognitive Disorders 2024*. 2024 年 4 月 奈良
- (3) (口頭発表) 高畑圭輔 ら. Distribution and propagation of tau deposits in former professional boxers. 第 42 回日本認知症学会学術集会、2023 年 11 月
- (4) (口頭発表) 宮田真里、高畑圭輔 ら. 元プロボクサーの MRI による glymphatic system の評価、血液マーカー 認知機能との関連. 第 42 回日本認知症学会学術集会、2023 年 11 月
- (5) (口頭発表) 高畑圭輔 ら. Distribution and propagation of tau deposits in former professional boxers. 第 42 回日本認知症学会学術集会、2023 年 11 月

月

- (6) (招待発表)高畑圭輔 ら. 中枢神経損傷による続発性タウオパチー：長期病態と脳内タウ病変の可視化に向けた研究. 第 42 回日本認知症学会学術集会、2023 年 11 月
- (7) (口頭発表)宮田真里、高畑圭輔 ら. 慢性期頭部外傷の画像診断～神経放射線科医の視点から～. 第 47 回高次脳機能障害学会学術総会. 2023 年 10 月. 仙台
- (8) (口頭発表)黒瀬心、高畑圭輔ら. びまん性軸索損傷における病的収集行動. 日本神経心理学会、2023 年

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

引用文献

1. Iverson, Grant L., Andrew J. Gardner, Sandy R. Shultz, Gary S.

Solomon, Paul McCrory, Ross Zafonte, George Perry, Lili-Naz Hazrati, C. Dirk Keene, and Rudolph J. Castellani. 2019. Chronic Traumatic Encephalopathy Neuropathology Might Not Be Inexorably Progressive or Unique to Repetitive Neurotrauma. *Brain*: 142 (12): 3672-93. 2019

2. McKee, Ann C., Thor D. Stein, Patrick T. Kiernan, and Victor E. Alvarez. 2015. The Neuropathology of Chronic Traumatic Encephalopathy. *Brain Pathology* 25 (3): 350-64. 2015

3. Keisuke Takahata, Yasuyuki Kimura, Naruhiko Sahara, Shunsuke Koga, Hitoshi Shimada, Masanori Ichise, Fumie Saito, et al. 2019. PET-Detectable Tau Pathology Correlates with Long-Term Neuropsychiatric Outcomes in Patients with Traumatic Brain Injury. *Brain* 142 (10): 3265-79. 2019