

コンタクトスポーツと核医学： 慢性外傷性脳症（chronic traumatic encephalopathy） における脳内タウ病変の可視化に向けて



高畑 圭輔
Takahata Keisuke

1. コンタクトスポーツと頭部外傷の歴史

2020年の夏、東京にて56年ぶり2回目のオリンピックが開催される予定であった。各国から集まったアスリート達が、国内外の人々に大きな感動を与えるものと大いに期待していたが、新型コロナウイルス（COVID-19）によるパンデミック等の差し迫った問題のため、2021年に延期となってしまった。本総説では、オリンピックにおけるスポーツと関係性の深い頭部外傷という医学的問題に対して、核医学がどのように貢献できるかについて述べたい。

数あるオリンピック種目の中でも、特に長い歴史を有する競技がボクシングとレスリングである。これらの競技は、古代オリンピックにおいて陸上競技に次いで古く、紀元前668年の第23回大会から単独競技として実施されていたとする記録が残されている。17世紀末に再開された近代オリンピックにおいても、ボクシングとレスリングは第1回目大会（アテネ）から単独競技として採用されている。一時、レスリングがオリンピック種目から除外される可能性を取り沙汰され話題になったが、今回の東京オリンピックにおいては存続することになった。

2つの拳で殴り合ったり、投げ飛ばすという原始的な形態を有するこれらの競技を、人類はいつから行うようになったのだろうか？人類史によれば、その起源は狩猟によって生活をしてきた時代の身体活動にあると考えられ、文明や都市の発展と共に次第

に整備されて古代オリンピック競技としてまとめられたと考えられている。格闘技の歴史を遡ると遅くともメソポタミア文明の時代から行われていたようである。イラクのバクダッドの美術館に所蔵された素焼きのレリーフには、ボクシングやレスリングをする男達が生き生きと描かれており、少なくとも紀元前3000年頃に作られた作品ではないかと推測されている。当時は素手の殴り合いであったようだが、紀元前1600年頃になるとギリシャ周辺ではグローブを使用したボクシングが行われるようになった。レスリングもまた、ボクシングと同様に非常に古い歴史を持ち、紀元前20世紀頃のエジプトの墳墓に残された壁画には、多彩なレスリングの技が描かれている。

このように格闘技は長い歴史を通じて人類を楽しませてきた営みであるが、そこには外傷という、避けて通ることのできない負の側面がある。特に脳内出血や急性硬膜下血腫等の頭部外傷は、しばしば重篤な状態をもたらすだけでなく、様々な後遺症を残す。古代に行われた格闘技においても、数え切れないほどの頭部外傷が発生していただろう。実際、頭部外傷に関する医学的記述もまた古くから残されており、紀元前17世紀頃に作成されたEdwin Smithパピルスには頭部外傷に関する記述があり、その書体等から紀元前30～25世紀の状況を叙述していると推測されている¹³⁾。また、コンタクトスポーツにおいてより頻度の高い脳震盪については、紀元前3世紀

に編纂されたヒポクラテス全集等に記録が残されている。このように頭部外傷は、人類史において格闘技と同じくらい古い歴史を有すると言えよう。

2. コンタクトスポーツにまつわる不穏な報告

頭部外傷の中でも脳内出血や急性硬膜下血腫は、生命の危険に関わる外傷であることから、様々な対策がなされ、コンタクトスポーツにおけるルールの整備に寄与してきた。一方、脳震盪等の軽微な頭部外傷は後遺症を残さずに回復するものと信じられ、スポーツ界においては最近までほとんど対策がなされてこなかった。しかし、近年こうした楽観を覆す不穏な報告が相次いでいる。

脳震盪等の軽度の頭部外傷を繰り返し受けた場合に、認知機能障害、精神症状、行動障害、運動症状等進行性の脳障害が引き起こされ得るという事実が医学界で認識されるようになったのは、20世紀初頭である¹⁾。1927年にOsnatoとGilibertiは、100例以上もの脳震盪に暴露された症例を調査し、脳震盪を反復して受けた場合に緩徐進行性の症候が引き起こされることを指摘した²⁾。反復性頭部外傷による遅発性脳障害に関して、初期の最も重要な論文はMartlandによる1928年の報告である。Martlandが米国医師会雑誌に発表した23例の症例報告からなるこの論文では、激しい打合いを得意とするボクサーが引退した後に、運動症状や認知機能障害等の特徴的な行動障害が出現したことが記述され、ボクサー脳症 (punch-drunk syndrome) と命名された³⁾。1937年には、Millsbaughにより、dementia pugilisticaという疾患概念が提出され、認知症の一亜型とされた⁴⁾。更に、1974年にはCorsellisらにより、ボクサー脳症の神経病理学的特徴が詳細に報告された⁵⁾。こうした一連の報告により、反復性頭部外傷が認知症等の遅発性脳障害を誘発することが認識されるようになった。

上述のように、こうした遅発性脳障害はボクシングのように激しい打撃を受ける格闘技でのみ引き起こされるものと信じられ、他の多くのコンタクトスポーツは比較的安全であると信じられていた。しかしながらその認識は21世紀初頭に覆されることになった。契機となったのは、米国における著名なアスリート達の死である。2000年代の初頭に、アメ

リカンフットボールの殿堂入りも果たしたMark WebsterというNFLの名選手が、引退後にうつ病等に罹患するだけでなくホームレス状態になる等して、しばしばその様子がメディアで報道されていた。Websterが路上で亡くなった後、Bennet Omaluというナイジェリア出身の神経病理医により行われた剖検で見出されたのは、ボクサー脳症の病理に類似した神経原線維変化であった。当時、ボクサー脳症はボクシング等の強い打撃を受けるスポーツでしか起きないと信じられていたことから、米国の国技とも言えるアメリカンフットボールの選手の脳内にボクサー脳症と共通の病理所見が認められたことにOmaluは驚き、その結果をNeurosurgery誌に報告した⁶⁾。その際に、遅発性脳障害がボクシングのみならず、幅広いコンタクトスポーツで引き起こされうるという点を強調するために、慢性外傷性脳症 chronic traumatic encephalopathy (CTE) という古い医学用語を復活させた。

Omaluの報告は、NFL団体からの拒否反応等、米国内で激しい議論を巻き起こしたが、その後も同様の剖検報告が多数続き、メディアでも盛んに報道されたことから、最終的にはアメリカンフットボールを含む幅広いコンタクトスポーツがCTEの原因となり得ることが明らかとなった。こうした事態を受けて、米国では引退したNFL選手らによる大規模集団訴訟 (concussion lawsuit) が起こされており、最終的にNFLが10億ドルという多額の賠償金を長期にわたって引退した選手や家族らに支払うという判決が下された。

3. 慢性外傷性脳症の臨床症状

CTEにおいて最も頻度の高い症状は記憶力障害である。「さっき言ったことを忘れる」、「物を置いた場所を忘れる」等と近時記憶が障害されやすい⁸⁾。筆者の経験だと、注意障害も頻発する。また、抑うつ、不眠、不安障害、易怒性等の精神症状も出現する頻度が高く、コンタクトスポーツへ従事した経験があると自殺率が上昇することが報告されている¹⁴⁾。実際に、CTEと確定された症例の多くが自殺を完遂した症例である。また、身体症状としては、難治性の頭痛が極めて高頻度に認められる⁷⁾。

4. CTEの脳内病理

CTEの中核的病理所見はリン酸化タウが凝集して脳内に蓄積する神経原線維変化である。神経原線維変化は、微小管結合蛋白の1つであるタウ蛋白が細胞内で過剰にリン酸化され、不溶性の凝集体として細胞内に異常に沈着した状態であり、老人斑と共にアルツハイマー病の中核病理を構成する所見である。神経原線維変化が出現するという事実は、CTEが頭部外傷の単なる後遺症ではなく、頭部打撃を契機として発症した神経変性疾患であることを意味している。

CTEにおいては、リン酸化タウだけでなく、TDP-43 (TAR DNA-binding protein-43kDa) 陽性封入体も高率に沈着する⁹⁾。TDP-43陽性封入体は、前頭側頭型葉変性症 (FTLD) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において認められるユビキチン陽性の封入体である。また、進行した症例では、 α シヌクレインや β アミロイドの蓄積も見られる¹⁰⁾。したがって、神経病理学的にはCTEは、複合蛋白病理 (poly-proteinopathy) であると言える。しかしながら、CTEに特徴的なタンパク分子種や線維種が、いかなる機序で凝集・伝播し、伝播経路を含めた回路の変化をもたらすのかは不明な点が多い。

5. 脳内タウ蓄積を可視化にむけた研究

CTEは脳内にタウ等のタンパク質が過剰に蓄積する神経変性疾患であり、確定診断には、脳内のタウ蓄積を証明する必要がある。しかしながら、これまでは非侵襲的に脳内タウを検出する方法が存在しなかったため、確定診断は死後にのみ可能であり、CTEに対する早期介入やリハビリテーション等の治療方針を決定することは不可能であった。早期診断に向けた大きな転機が訪れたのは2013年である。筆者の所属する放射線医学総合研究所 (放医研) において、世界初のタウPET薬剤の1つである¹¹C-PBB3 (pyridinyl-butadienyl-benzothiazole 3) が開発されたのである¹¹⁾。

タウPET薬剤の出現により、CTEの脳内タウ蓄積に対する非侵襲的検法の可能性が開かれたことから、筆者らは2013年より頭部外傷患者を対象とする研究を開始した。本研究には、最終的に頭部外傷

患者31名と健常者16名が参加した。このうち、MRI又はPETを撮像することのできなかった対象者を除外し、最終的に頭部外傷患者27名 (平均44.8歳) と健常者15名 (平均43.4歳) が解析の対象となった。過去に脳震盪等の反復性軽度頭部外傷だけでなく、交通外傷等の単発の重度頭部外傷も、脳内タウ蓄積を引き起こすという報告⁷⁾があることから、筆者らは幅広いタイプの頭部外傷を対象とした。最終的に、コンタクトスポーツ (ボクシング、レスリング、格闘技等) による反復性軽度頭部外傷13名、交通事故や転落による重度頭部外傷14名からデータを得た。本研究では長期経過例を中心にリクルートを行った結果、外傷からの期間は平均約21年であった。頭部外傷患者に対して遅発性脳障害 (traumatic encephalopathy syndrome: TES) に対する操作的診断基準¹⁴⁾に基づいた評価を行った結果、約半数 (14名) が遅発性脳障害の症状を有すると診断された。

6. 第一世代タウPET検査薬を用いた研究で得られた結果

代表的な頭部外傷患者及び健常者のタウPET画像 (¹¹C-PBB3 BP^*_{ND} パラメトリックイメージ) を図1に示す。健常者に比較して、頭部外傷患者は、脳の広範囲で¹¹C-PBB3の集積増加を認めた。特に、¹¹C-PBB3の集積増加は遅発性脳障害があると診断された患者においてより顕著であった。

頭部外傷によって引き起こされるタウ病変の定量に際しては、(1) 小脳にもタウ病変が出現しうるため、小脳皮質を参照領域としたSUVR法は過小評価につながるので使いづらい、(2) 頭部外傷によるタウ病変は病変が小規模かつpatchyに散在するのが特徴であり、ROI (関心領域) 内のSUVR (Standard uptake value ratio) 値を比較する手法では外傷によって引き起こされたタウ病変を捉えきれない、等の問題点があった。こうした問題に対処するため、筆者らは頭部外傷患者の脳内タウ病変をPETで検出するための工夫を行った。まず、上記の(1)の問題に対しては、大脳皮質全体から一定の基準で参照領域を抽出してタウ蓄積を定量する参照領域抽出法 (New reference法) を採用した⁹⁾。ほぼ同一の参照領域決定法は、flotaucipir (欧米で開発されたタウ

頭部外傷のタウイメージング画像

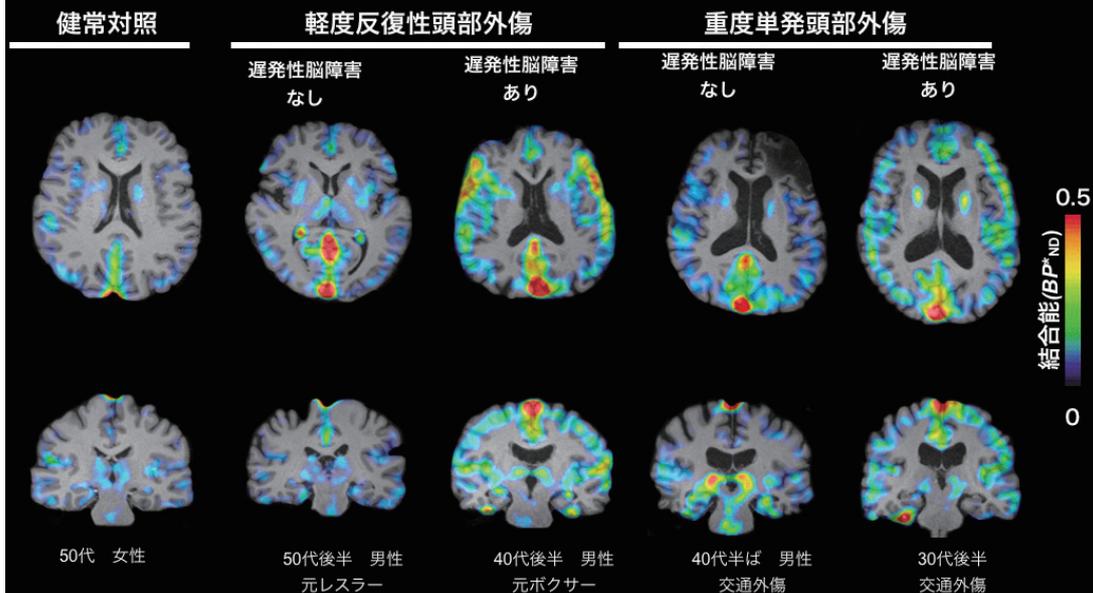


図1 代表的な頭部外傷患者におけるタウ蓄積 ($^{11}\text{C-PBB3}$)

頭部外傷患者においては、健常者と比較して、脳の広範囲にタウが蓄積している

PET 薬剤)を用いた研究でも採用されている¹¹⁾。(2)の patchy に分布する頭部外傷によるタウ病変を鋭敏に検出するための対処として、ROI 内については、関心領域内で一定のカットオフ値を超えるボクセルのみを抽出して、ボクセルの容積と BP^*_{ND} 値を乗じた値の総和を、 $^{11}\text{C-PBB3}$ binding capacity (cm3) として計算する手法を採用した。 $^{11}\text{C-PBB3}$ binding capacity は、膵臓の β 細胞のような patchy に散在する標的を PET で鋭敏に検出するために考案された特許を応用したものであり¹²⁾、いわば局所のタウ蓄積総量を反映した指標である¹³⁾。筆者らは、こうした新規定量法で得られた結果が、従来の SUVR や BP^*_{ND} 値を用いた解析結果と矛盾しないだけでなく、より鋭敏に遅発性脳障害の症候と関連することを確認している¹⁴⁾。

本研究の結果、頭部外傷群は脳の灰白質と白質の双方においてタウ蓄積量の増加を認めた。次に頭部外傷患者を遅発性症候がある群とない群に分けて比較したところ、遅発性症候がある頭部外傷群は、遅発性症候がない患者群に比べて白質表層部におけるタウ蓄積量が多いことが明らかとなった(図3)。同部位は、タウ病変の出現しやすい皮髄境界部に近く、これまでに報告されてきた神経病理学的知見と

も一致する結果であった。更に、遅発性脳障害の症状とタウ蓄積量との関連を検討したところ、白質におけるタウ蓄積量が精神病症状の重症度と関連していた。

以上の結果より、受傷から長期間が経過した頭部外傷患者では、健常者に比較して脳の広範囲でタウ蓄積量が増加していること、また白質におけるタウ蓄積が遅発性脳障害の精神症状と関連していることが明らかとなった。この成果は、2019年に *Brain* 誌に報告を行った¹⁵⁾。

7. 第一世代タウ PET 検査薬の課題

上記の研究により、頭部外傷により引き起こされる遅発性脳障害の原因である脳内タウ蓄積を様々なタイプの頭部外傷患者の生体内にて可視化することに初めて成功した。本成果は、頭部外傷による遅発性脳障害の症状発現機序の一端を明らかにした点で重要と考えられる。しかしながら、第一世代タウ PET 検査薬である $^{11}\text{C-PBB3}$ は静脈洞(脳硬膜の間に存在する間隙)への非特異的集積、脈絡叢(脳室内に存在する血管に富んだ組織)や基底核への off-target binding (標的であるタウタンパク質以外へ

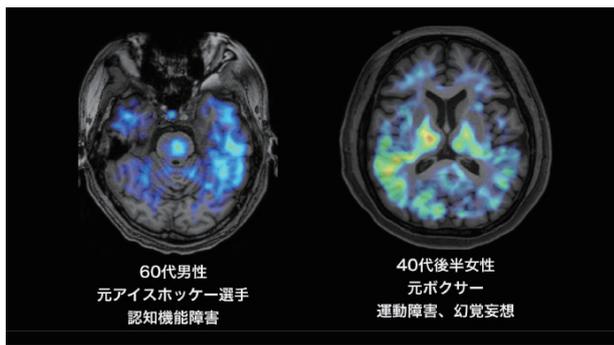


図2 第二世代タウ PET 検査薬 ($^{18}\text{F-PM-PBB3}/^{18}\text{F-APN-1607}$) による遅発性脳障害のタウ PET 画像

長期間にわたって脳震盪に暴露された元コンタクトスポーツ選手を第二世代タウ PET 検査薬 ($^{18}\text{F-PM-PBB3}/^{18}\text{F-APN-1607}$) を用いて撮像した。第一世代タウ PET 検査薬である $^{11}\text{C-PBB3}$ よりも、脳内局所におけるタウ蓄積を明瞭に描出しており、単一症例レベルでの診断や早期診断が可能になると期待される

の結合)、低い S/N 比による画像コントラストの低さ、代謝的な不安定性等の問題があり、CTE に対して高精度な単一症例レベルでの診断を行うことは $^{11}\text{C-PBB3}$ では困難であった。

8. 第二世代タウ PET 検査薬による CTE の早期診断に向けた研究

これらの課題を解決するため、放医研は次世代タウ PET 検査薬である $^{18}\text{F-PM-PBB3}$ を開発した。 $^{18}\text{F-PM-PBB3}$ ($^{18}\text{F-APN-1607}$) は、 $^{11}\text{C-PBB3}$ に比較して、非特異的集積の減少、高い画像コントラスト、代謝的安定性を有し、アルツハイマー病のみならず幅広いタウオパチーのタウ病変を捉えることが可能な現在唯一の PET 薬剤である¹⁴⁾。

筆者は、 $^{18}\text{F-PM-PBB3}$ を用いて、長期間にわたって脳震盪に暴露され続け、引退後に遅発性の症候を呈した元コンタクトスポーツ選手を対象としたタウ PET 研究を開始している。その代表的画像を図2に示す。図1に示した第一世代タウ PET 検査薬である $^{11}\text{C-PBB3}$ の画像に比べ、脳内局所におけるトレーサー集積が高いコントラストで明瞭に描出されていること、頭皮や静脈洞への非特異的集積もほとんど見られないことが見てとれ、第一世代タウ PET 検査薬では困難であった高精度な評価が可能となっている。これにより、CTE の早期診断が可能となる

だけでなく、CTE の病態解明に向けた研究を加速させると期待される。

9. 結語

最近、米国等で相次いで小児のヘディングが禁止され、スコットランドや英国が同様の措置を採用した。こうした競技規則の変更は脳震盪によって引き起こされる遅発性脳障害を念頭に置いた上での判断であるが、成人のコンタクトスポーツにおいては、脳震盪への根本的な対策がほとんどなされていないという現状もある。このように競技ルールの整備が遅れている最大の理由は、遅発性脳障害の生前診断が困難であるためであろう。頭部外傷による遅発性脳障害の早期診断を可能とするタウイメージングは、コンタクトスポーツに大きな変革をもたらす可能性をもつ技術である。

参考文献

- 1) DeKosky, ST., *et al.*, *Nature*, **9**, 192-200 (2013)
- 2) Osnato, M., *et al.*, *Archives of Neurology*, **18**, 181-214 (1927)
- 3) Martland, HS., PUNCH DRUNK. *JAMA*, **91**, 1103 (1928)
- 4) Millspaugh, J., Dementia pugilistica, *US Naval Med Bulletin* (1937)
- 5) Corsellis, J., *et al.*, *Psychological medicine*, **3**, 270-303 (1973)
- 6) Omalu, BI., *et al.*, *Neurosurgery*, **57**, 128-34 (2005)
- 7) Jordan, BD., *Nature Reviews Neurology*, **9**, 222-30 (2013)
- 8) Stern, R., *et al.*, *Neurology*, **81**, 1122-9 (2013)
- 9) McKee, AC., *et al.*, *Journal of neuropathology and experimental neurology*, **69**, 918-29 (2010)
- 10) McKee, AC., *et al.*, *Brain*, **136**, 43-64 (2013)
- 11) Maruyama, M., *et al.*, *Neuron*, **79**, 1094-108 (2013)
- 12) Harada, R., *et al.*, *Journal of nuclear medicine*, **57**, 208-14 (2016)
- 13) Chien, DT., *et al.*, *Journal of Alzheimer's disease*, **34**, 457-68 (2013)
- 14) Montenegro, PH., *et al.*, *Alzheimer's Research & Therapy*, **6**, 68 (2014)
- 15) Takahata, K., *et al.*, *Brain*, **142** (10), 3265-3279 (2019)

((国研)量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部)