

タウイメージングによる高齢者うつ病性仮性認知症の病態診断

大久保善朗

日本医科大学大学院 精神・行動医学

【研究の背景】

高齢者のうつ病では、物忘れなどの認知様症状を呈することがあり、臨床的に認知症との鑑別が必要になることがしばしばある。また高齢者うつ病性仮性認知症は、高率にアルツハイマー病(AD)に移行することから、ADの危険因子または前駆症状の可能性も考えられている。

われわれは、PETリガンド[18F]AV-1451を用いたアミロイドイメージングを用いて、高齢者うつ病の脳内アミロイドを評価してきた。近年の核医学の進歩により、[18F]AV-1451、[18F]THK、[11C]PBB3、[18F]PM-PBB3などの生体内タウ蛋白の沈着を評価するためのPETリガンドが開発され、生体における脳内タウ病変の評価が可能になった。

【目的】

本研究では、高齢者うつ病患者を対象に、タウPETリガンドを用いた検査を行い、高齢者のうつ病性仮性認知症におけるタウ病理を探るとともに、タウイメージングによる高齢者うつ病の病態診断の臨床的意義を探った。

【方法】

うつ病はADなど認知症の危険因子とされる一方で、ADでは脳内アミロイド病変に伴いの認知症の前駆症状としてうつ病を呈する「アミロイド関連うつ病」の存在が提案されている。われわれはアミロイドイメージングを用いて高齢者のうつ病を調べ、アミロイド病変が晩発性のうつ病と関連することを確認し、アミロイド関連うつ病の存在を支持する所見を得て報告した。

近年、複数のタウPETリガンドが開発され、脳内タウ病変の生体での評価が可能になった。われわれは新たなタウPETリガンド、[11C]PBB3さらには、タウ蛋白病変をより高いコントラストで、且つ選択的に描出することが可能な次世代型のタウPETリガンド[18F]PM-PBB3を導入し、高齢者うつ病を対象とした臨床研究を行った。

【結果】

タウイメージングを導入し、高齢者を対象としたPET検査を行った。その結果、PETによるタウイメージングでは、神経原繊維病理の分布、進展に関するBraakのステージ分類に一致した所見が、生体で確認、評価できることを確かめた。さらに、高齢うつ病患者を対象にタウイメージングを行い、うつ病患者の中にタウ蛋白の集積が高い患者が存在することを確認した。

症例の中にはADの前駆症状としてうつ病エピソードを示していた症例が含まれていた。さらにタウ病変の分布から、大脳基底核変性症などのタウオパチーと診断される症例を発見した。

【考察】

高齢者のうつ病の有病率は高く一般人口の8-15%ともいわれている。高齢者のうつ病では記憶障害や集中力の障害などの認知機能障害をきたしやすく、いわゆるうつ病性仮性認知症状態を呈しやすい。したがって軽度認知障害や認知症との

鑑別を必要とすることがしばしばある。また、高齢発症のうつ病患者の追跡調査では3年以内に57%が認知症に発展したという報告、44例のうつ病性仮性認知症の8年間の追跡調査では39例がADに移行したとの報告もあり、高齢者のうつ病をADのリスクファクターまたは前駆状態として考える必要性が指摘されている。

さて近年、ADなど認知症の病態の理解には著しい進歩が見られ、脳内蓄積物質を基本的な出発点とする本質的な分子機構が研究の焦点となっている。特に分子機構の仮説として有力なアミロイド仮説では、アミロイド前駆体タンパク質から切り出されたアミロイド断片は凝集の過程で毒性を獲得し、その結果タウの異常リン酸化や神経細胞死などすべての病理過程を引き起こすと考える。したがって、上流側にアミロイド、下流側にタウと神経変性が位置づけ、アミロイドの蓄積開始から臨床的に認知症初期症状が出現するまでにおよそ20年もの時間経過が想定されている。この間、多くの場合は自覚症状さえも認めず経過すると思われるが、高齢者のうつ病性仮性認知症がADのリスクファクターまたは前駆状態であるとすると、ADを発症する以前の病変がタウイメージングによって捉えることができる可能性がある。また仮性認知症の中にはADの前駆状態としてのものと、そうでないものが混在している可能性もある。臨床場面では、高齢者うつ病で、通常の薬物療法に反応が乏しく治療に抵抗することがあるが、その背景として、ADをはじめとする器質性疾患の前駆症状や、その合併が考えられる。しかしながら、これまでは臨床症状、神経学的所見、MRI、脳血流画像では十分鑑別できないことが多かった。

本研究によって、高齢者のうつ病性仮性認知症におけるタウ病変と、認知機能、治療反応性などの関連を明らかにすることができれば、病態に基づく高齢者うつ病の新しい診断、治療法の開発に役立てることができる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

PETによるタウイメージングによって、高齢者のうつ病性仮性認知症におけるタウ病変と、認知機能、治療反応性などの関連をさらに明らかにすることによって、高齢者うつ病の診断、治療に役立てることができる。

【参考・引用文献】

1. Moriya H, Tiger M, Tateno A, Sakayori T, Masuoka T, Kim W, Arakawa R, Okubo Y. Low dopamine transporter binding in the nucleus accumbens in geriatric patients with severe depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 May 3. doi: 10.1111/pcn.13020.
2. Masuoka T, Tateno A, Sakayori T, Tiger M, Kim W, Moriya H, Ueda S, Arakawa R, Okubo Y. Electroconvulsive therapy decreases striatal dopamine transporter binding in patients with depression: A positron emission tomography study with [¹⁸F]FEPE2I. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020 May 4;301:111086. doi: 10.1016/j.psychres.2020.111086.
3. Shoda C, Kitagawa Y, Shimada H, Yuzawa M, Tateno A, Okubo Y. Relationship of Area of Soft Drusen in Retina with Cerebral Amyloid- β Accumulation and Blood Amyloid Level in the Elderly. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(1):239-245.
4. Tateno A, Sakayori T, Kim WC, Koeda M, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Effect of apolipoprotein E phenotype on the association of plasma amyloid β and amyloid positron emission tomography imaging in Japan. *Alzheimer's Dement (Amst)*. 2017 Sep 5;9:51-56.
5. Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, Higuchi M, Suhara T, Mizumura S, Honjo K, Mintun MA, Skovronsky DM, Okubo Y. Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with florbetapir F18 positron emission tomography and MRI voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014 Jul 7. doi: 10.1002/gps.4173.
6. Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Honjo K, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Amyloid imaging with [¹⁸F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014 Oct 21. doi: 10.1002/gps.4215.