

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

老年期うつ病は認知症の危険因子か？

馬場 元（順天堂大学医学部精神医学講座）

うつ病がアルツハイマー病をはじめとする認知症に高率に合併し、特に老年期うつ病の多くが認知症に移行していくことが疫学的調査により知られている。近年こうした認知症との関連性を裏付ける、うつ病の認知機能に関する脳機能画像研究や神経心理学研究の報告が多くみられるようになってきた。記憶や学習機能に重要な海馬の障害や遂行機能に関連する前頭前野、帯状回の機能異常が示され、一部の機能障害はうつ症状の寛解した後でも残存することが報告されている。また老年期うつ病ではMRIにて白質の血管病変が高率に認められるが、こうした白質病変も認知機能に関係することが知られている。我々は寛解したうつ病患者に対し、遂行機能と記憶機能に関する神経心理学的検査をしたが、その結果でもうつ病では寛解後も認知機能障害が残存していた。さらに老年期うつ病では若年うつ病と異なったパターンで認知機能が障害されており、その障害には白質の血管病変が関係していた。こうした過去の報告や我々の調査からも、老年期うつ病では認知機能障害を引き起こす器質的・機能的基盤が存在しており、こうした脆弱性から老年期うつ病は認知症の危険因子であると考えられる。

はじめに

うつ病がアルツハイマー病（AD）をはじめとする認知症に高率に合併し、特に老年期うつ病の多くが認知症に移行していくことが疫学的調査により知られている。また老年期うつ病では、いわゆる仮性認知症と呼ばれる病相期にみられ、うつ症状の改善とともに回復する一過性の認知機能障害がしばしばみられるが、仮性認知症を呈したうつ病患者は高率に認知症に移行することも報告されている。近年こうした老年期うつ病と認知症との関連性を裏付ける、うつ病の認知機能に関する脳機能画像研究や神経心理学研究の報告が多くみられるようになってきた。今回はこれらの報告、ならびに我々の行っているうつ病の認知機能に関する研究の一部を紹介し、タイトルである「老年期うつ病は認知症の危険因子か？」という課題を再考してみたい。

1. 疫学的知見

うつ病と認知症が合併することはよく知られており、ADの40～50%に抑うつ気分が認められ、10～20%にうつ病が合併すると報告されている⁴²⁾。また血管性認知症（VD）では60%にうつ症状が認められ、27%にうつ病が合併すると報告されている⁷⁾。またデンマーク全国でうつ病患者18,726名を16年間追跡調査したKessingらの報告^{16,17)}では、うつ病患者がADを発症する危険率は関節炎の2.13倍、糖尿病の1.77倍であり、うつ病の発症から長期間たったものでもADを発症するリスクが高くなることや、エピソードの回数が多いほどAD発症の危険性が高くなることなどが示された。さらに軽度認知機能障害（MCI）に抑うつ症状が伴うと、認知症発症のリスクが高くなるとの報告もある²⁶⁾。うつ病性仮性認知症を呈すると認知症へ移行しやすいことも示唆されており、仮性認知症から認知症への移行が、1年の追跡調査で3%²⁷⁾、2年で12%³¹⁾、3年で

50%以上³²⁾そして、平均8年の長期追跡調査¹⁸⁾では89%と報告されている。また Alexopoulos^ら¹⁾は老年期うつ病患者の4割が約3年の経過観察の中で可逆性認知症を呈し、これらの症例はそれを呈しなかった患者と比べて4.96倍も不可逆性の認知症を生じたと報告した。こうした報告をまとめて、Dobie⁹⁾は毎年うつ病性仮性認知症の9~25%が不可逆的な認知症に移行し、その頻度は一般高齢者の2.5~6倍も高いとしている。こうした疫学的な報告からも、老年期のうつ病患者は特に仮性認知症を伴うものは認知症に移行しやすく、最近では老年期うつ病の仮性認知症と器質的障害としての狭義の認知症は、つながりのあるスペクトラムであると示唆されている¹¹⁾。

2. うつ病と認知機能障害

2-1. 海馬の障害

記憶や学習などの認知機能に関連するもっとも重要な脳部位のひとつに海馬がある。ADでは病初期から海馬の萎縮がみられることが知られているが、近年、うつ病においても病相期間に比例して海馬が萎縮していることが観察された^{37,38)}。これは慢性のストレスによる視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能亢進により、中枢神経傷害性のあるグルココルチコイドの放出が増加、それに対する受容体が豊富な海馬が障害されるものと考えられている³⁸⁾。そして抗うつ薬の投与によりこうした海馬の萎縮が回復されることも示されている³⁷⁾。また成人でも海馬歯状回などで神経新生がなされていることが知られるようになり¹²⁾、抗うつ薬^{22,35)}が神経新生を促進することも報告された。そして Jacobs^ら¹⁵⁾は神経新生の低下がうつ病発症に関与しているという仮説を提唱した。

2-2. 前頭葉、帯状回の障害

PETやSPECT、fMRIといった機能画像研究によりうつ病における前頭葉や帯状回の機能障害も指摘されている。PETを用いた研究ではうつ状態の重症度に相関した左外側前頭前野の糖代謝低下⁴⁾や静止時および認知課題負荷時での前部帯

状回の代謝低下³³⁾が報告されている。SPECTでも難治性うつ病患者で前頭葉下部および帯状回での血流低下が認められている²⁴⁾。そして最近ではうつ病寛解後も左前頭前野、前部帯状回などで代謝低下していることが示され¹⁴⁾、うつ病では扁桃体-前頭前野-前部帯状回投射経路が障害されていることが示唆されている。前頭葉は作業記憶や遂行機能と深く関係しており、うつ病における認知機能障害の背景にこうした部位の機能低下が関係している可能性も示唆されている。

2-3. 大脳白質の障害

老年期うつ病では健常者と比較してMRIのT2強調画像で白質高信号が多いことが報告され²⁰⁾、こうした画像所見のみで脳卒中発作のないものをMRI-defined vascular depressionと呼ぶようになった。そして卒中後のうつ(post-stroke depression)と合わせて血管性うつ病(vascular depression)という概念が提唱されている²⁾。皮質下白質は認知機能との関連が知られており⁴³⁾、この白質に虚血性病変を持つ老年期うつ病患者は遂行機能や記憶機能が低下していることが報告されている^{19,34)}。そして老年期うつ病から認知症への移行に関する研究では、白質の高信号が危険因子のひとつであるとされている^{36,39)}。こうした報告から老年期の、特に老年期発症のうつ病の多くに白質の血管性病変があり、これが認知機能の低下と関連していることが考えられている。

2-4. 神経心理検査

神経心理学的研究ではWisconsin Card Sorting Test (WCST)やVerbal Fluency Test (VFT)、Stroop Testなどが用いられたものが多いが、最近では様々な神経心理検査が用いられ、遂行機能や記憶機能、情報処理速度、注意持続性、ワーキングメモリなどが評価されている。こうした脳機能がうつ病患者で低下していることが示されている²⁵⁾。老年期うつ病に焦点を当てたLockwood^らの報告²¹⁾では高齢うつ病では精神

表1 Subjects

	Young (<60)		Old (≥60)	
	Control (n=60)	MDD (n=55)	Control (n=25)	MDD (n=24)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Age (Years)	44.0 (11.4)	45.1 (8.3)	66.5 (4.5)	68.9 (4.5)
Gender (M/F)	12/48	32/23	3/22	6/18
Education (Years)	13.2 (3.0)	14.2 (2.0)	12.1 (2.9)	11.5 (2.8)
Presumption IQ	101.2 (11.6)	105.5 (10.6)	95.7 (13.1)	96.0 (10.6)
Vascular lesions		4 (7%)		13 (54%)

表2 Executive functions (results for each of the four group and 2×2 ANOVA)

	Young (<60)		Old (≥60)		Main effect of Age		Main effect of Diag		Interaction between Age × Diag	
	Control (N=60)	MDD (N=55)	Control (N=25)	MDD (N=24)	F	p	F	p	F	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)						
WCST										
CA	3.3 (2.0)	3.4 (2.1)	1.96 (1.5)	2.0 (1.9)	14.84	<0.001	0.08	0.782	0.27	0.869
PE	5.6 (5.0)	6.0 (6.0)	9.6 (5.0)	7.9 (4.7)	8.95	0.003	0.43	0.515	1.20	0.275
Stroop	55.2 (20.6)	78.5 (36.9)**	82.6 (31.0)	122.2 (77.8)*	26.73	<0.001	20.98	<0.001	1.41	0.236
VFT	32.1 (8.9)	32.7 (10.0)	29.8 (12.9)	22.2 (9.2)*	14.24	<0.001	4.19	0.042	5.73	0.018

*p<0.025, **p<0.001

運動速度の低下、セットの転換や問題解決、新しい反応の開始を要求される課題での成績低下がみとめられたとしている。さらに治療によりうつ病が寛解した後でも遂行機能など一部の認知機能の低下が持続することも報告されている⁶⁾。

3. Juntendo University Mood Disorder Project (JUMP)

ここで順天堂大学で行っている感情障害に対する包括的臨床研究 (JUMP) の一部、うつ病寛解期の認知機能に関する研究²⁸⁾を紹介する。

3-1. 対象と方法 (表1)

対象は順天堂越谷病院に入院中の大うつ病患者 (DSM-IV) で、頭部 CT にて白質病変を評価した (Fazekas criteria)。ハミルトンのうつ病評価尺度 (HAM-D) にて7点以下となった状態で寛解と評価し、寛解後に WCST, Stroop test, VFT を用いて遂行機能を、また Wechsler

Memory Scale Revised (WMS-R) を用いて記憶機能を検査した。一方健常対照群に同様の神経心理検査を施行し、患者群、健常者群をそれぞれ高齢群 (≥60 歳) と若年群 (<60 歳) に分けて、検査成績を診断 (うつ病群×対照群) と年齢 (若年群×高齢群) による 2 元配置の分散分析を行った。さらに検査成績を従属変数、年齢、性別、教育年数、白質病変の有無を独立変数とした重回帰分析を行った。

3-2. 結果

遂行機能の分散分析の結果を表2に示す。WCST の達成カテゴリー数 (CA)、保続のエラー (PE) は高齢群で有意に成績低下しており、Stroop では高齢群、うつ病群で有意に成績が低下していた。VFT では年齢、診断で交互作用がみられ、高齢うつ病群で有意に成績が低下していた。

記憶機能については、まだ一部の症例において

表3 Results of multiple regression analysis

独立変数	WCST							
	CA		PE		Stroop		VFT	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Age	-0.27	0.129	0.05	0.780	0.54	0.001	-0.17	0.225
Sex	0.13	0.347	-0.21	0.153	0.11	0.370	0.09	0.398
Education	0.18	0.229	-0.15	0.335	-0.05	0.735	0.34	0.005
Vascular lesions	0.04	0.845	-0.02	0.923	-0.14	0.324	-0.33	0.015

のみの検討であるが、論理記憶 (RM)、言語性対連合 (VPA) は即時再生 (I)、遅延再生 (II) ともに年齢、診断による主効果が、視覚性再生 (VR) では即時再生、遅延再生ともに診断と年齢の有意な交互作用が示唆された。

また、重回帰分析では年齢や性別、教育年数とは独立に白質病変の有無が VFT の結果に影響を与えていた (表3)。

3-3. 考察

今回の結果では若年、高齢うつ病ともに寛解期の WCST の成績は低下しておらず、Stroop の成績は低下していたが、これは過去の報告^{5,29,40)}と一致したものであった。近年の脳機能画像研究で、うつ病患者では、扁桃体-帯状回-前頭前野投射網の障害が存在し⁸⁾、寛解期後もその障害が残存している可能性が示唆されており^{10,14)}、Stroop task を用いた fMRI 研究ではうつ病患者の帯状回と背外側前頭前野の機能が障害されていた⁴¹⁾ことから、Stroop の結果は寛解後に残存している同エリアの機能障害を反映しているのかもしれない。今回寛解した高齢うつ病群で VFT の成績が低下しており、この成績に白質病変が影響していることが示されたが、VFT の成績は、前頭前野の機能と関連していることが報告されており^{3,30)}、高齢うつ病では白質の血管病変が言語機能に関係する前頭葉の障害を引き起こしているのかもしれない。

記憶機能に関してはうつ病寛解後もその障害の一部が残存することが過去に報告されているが^{13,23)}、今回の結果もそれを示唆する傾向がみら

れ、おおむね一致したものと思われる。

4. 結 語

これまでに紹介した過去の疫学的研究や脳機能研究の報告、そして我々の研究結果からも、老年期うつ病では認知機能障害を引き起こす器質的・機能的基盤が存在しているものと思われる。こうした脳の脆弱性から、やはり老年期うつ病は認知症の危険因子であると考えられる。

文 献

- 1) Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., et al.: The course of geriatric depression with "reversible dementia": A control study. *Am J Psychiatry*, 150; 1693-1699, 1993
- 2) Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., et al.: Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 154; 562-565, 1997
- 3) Baldo, J.V., Shimamura, A.P., Delis, D.C., et al.: Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *J Int Neuropsychol Soc*, 7; 586-596, 2001
- 4) Baxter, L.R.Jr., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., et al.: Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46; 243-250, 1989
- 5) Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., et al.: Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc*, 255; 373-380, 2005
- 6) Butters, M.A., Becker, J.T., Nebes, R.D., et al.: Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry*, 1949-1954, 2000
- 7) Cummings, J.L., Miller, B., Hill, M.A., et al.:

Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer's type. *Arch Neurol*, 44 ; 389-393, 1987

8) Davidson, R.J., Pizzagalli, D., Nitschke, J.B., et al.: Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol*, 53 ; 545-574, 2002

9) Dobie, D.J.: Depression, dementia, and pseudodementia. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 7 ; 170-186, 2002

10) Drevets, W.C.: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48 ; 813-829, 2000

11) Emery, V.O.B., Oxman, T.E.: Update on the dementia spectrum of depression. *Am J Psychiatry*, 149 : 305-317, 1992

12) Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., et al.: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 4 ; 1313-1317, 1998

13) Gallassi, R., Sarro, R.D., Morreale, A., et al.: Memory impairment in patients with late-onset major depression: The effect of antidepressant therapy. *J Affect Disord*, 91 ; 243-250, 2006

14) Holthoff, V.A., Beuthien-Baumann, B., Zundorf, G., et al.: Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 110 ; 184-194, 2004

15) Jacobs, B.L., Praag, H., Gag, F.H.: Adult brain neurogenesis and psychiatry. *Mol Psychiatry*, 5 ; 262-269, 2000

16) Kessing, L.V., Anderson, P.K.: Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 ; 1662-1666, 2004

17) Kessing, L.V., Nilsson, F.M.: Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*, 73 ; 261-269, 2003

18) Kral, V.A., Emery, O.B.: Long-term follow up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry*, 34 ; 445-446, 1989

19) Kramer-Ginsberg, E., Greenwald, B.S., Krishnan, K.R., et al.: Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 156 : 438-444, 1999

20) Krishnan, K.R., Goli, V., Ellinwood, E.H., et al.: Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biol Psychiatry*, 23 ; 519-522, 1988

21) Lockwood, K.A., Alexopoulos G.S., van Gorp W.G.: Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 159 : 1119-1126, 2002

22) Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., et al.: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 20 ; 9104-9110, 2000

23) Marcos, T., Salamero, M., Guitierrez, R., et al.: Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *J Affect Disord*, 32 ; 133-137, 1994

24) Mayberg, H.S., Lewis, P.J., Regenold, W., et al.: Paralimbic hyperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med*, 35 ; 929-934, 1994

25) 三村 将, 石崎潤子: 老年期うつ病の特徴—認知機能からみた臨床像の再検討—。老年精神医学雑誌, 15 ; 1226-1234, 2004

26) Modrego, P.J., Ferrandez, J.: Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*, 61 ; 1290-1293, 2004

27) Murphy, E.: The prognosis of depression in old age. *Br J Psychiatry*, 142 ; 111-119, 1983

28) Nakano, Y., Baba, H., Maeshima, H., et al.: Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *J Affect Disord*, 111(1) ; 46-51, 2008

29) Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., Leplow, B.: Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord*, 89 ; 125-135, 2005

30) Perani, D., Cappa, S.F., Tettamanti, M., et al.: fMRI study of word retrieval in aphasia. *Brain Lang*, 85 ; 357-368, 2003

31) Rabins, P., Merchant, A., Nestadt, G.: Criteria for diagnosis reversible dementia caused by depression; Validation by 2-years follow-up. *Br J Psychiatry*, 144 ; 488-492, 1984

32) Reding, M., Haycox, J., Blass, J.: Depression in patients referred to dementia clinic. *Arch Neurol*, 42 ; 894-896, 1985

33) Rogers, M.A., Kasai, K., Koji, M., et al.: Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression; A review of neuropsychological and imaging evidence.

Neurosci Res, 50 ; 1-11, 2004

34) Salloway, S., Malloy, P., Kohn, R., et al. : MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology*, 46 ; 1567-1574, 1996

35) Santarelli, L., Saxe M., Gross, C., et al. : Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressant. *Science*, 301 ; 805-809, 2003

36) Schweitzer, I., Tuckwell, V., O'Brien, J., et al. : Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*, 17 ; 997-1005, 2002

37) Sheline, Y.I., Gado, M.H., Kraemer, H.C. : Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 160 : 1516-1518, 2003

38) Sheline, Y.I., Sanghavi, M., Mintun, M.A., et al. : Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19 ; 5034-

5043, 1999

39) 寺田 倫, 本橋伸高 : 高齢うつ病における認知症の危険因子. *精神科治療学*, 20 ; 911-916, 2005

40) Trichard, C., Martinot, J.L., Alagille, M., et al. : Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in - patients : a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 25, 79-85, 1995

41) Wagner, G., Sinsel, E., Sobanski, T., et al. : Cortical inefficiency in patients with unipolar depression : an event-related fMRI study with the Stroop task. *Biol Psychiatry*, 59 ; 958-965, 2006

42) Wragg, R.E., Jeste, D.V. : Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 146 ; 577-587, 1989

43) Ylikoski, R., Ylikoski, A., Erkinjuntti, T., et al. : White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol.*, 50 ; 818-824, 1993
