

特集 気分障害の生物学的理解の最前線

うつ病から認知症への移行に関わる機序の一考察

馬場 元

多くの疫学調査でうつ病がアルツハイマー病 (AD) をはじめとする認知症の危険因子であることが報告されている。これまでは高齢うつ病における脳血管性病変が認知症移行の生物学的基盤として指摘されていたが、最近の大規模な疫学的調査では若年発症のうつ病も認知症移行の危険因子であることが示され、血管病変以外の要因の関与も示唆されている。近年複数の大規模前向き研究で、末梢血中のアミロイド β タンパク ($A\beta$) 40/ $A\beta$ 42 比の高値が将来の AD 発症の予測因子となることが報告された。さらに最近一部の高齢うつ病患者でも同様の血中 $A\beta$ の変化が示され、こうした患者群が高齢うつ病の一つのサブタイプとして提唱された。我々はさらにうつ病と AD の生物学的な関連性を調査することを目的に、より幅広い年齢層におけるうつ病患者と健常者の血清 $A\beta$ を測定し、年齢群別に比較検討した。その結果、高齢群のみならず若年群でも健常者に比べてうつ病で有意に $A\beta$ 40/ $A\beta$ 42 比が高かった。この結果は若年うつ病でも一部では AD に類似するアミロイド代謝系の異常が起こっていることを示唆し、若年でのうつ病の既往も AD 発症のリスクを高めるとする疫学的調査を裏付けるものかもしれない。

<索引用語：うつ病，認知症，認知機能，アミロイド>

1. はじめに

臨床的にうつ病から認知症に移行する症例をしばしば経験するが、多くの疫学調査でもうつ病がアルツハイマー病 (AD) の危険因子であることが報告されており^{3,16,26)}、うつ病と AD との関連性が指摘されている。これまでは高齢うつ病、特に高齢発症のうつ病が認知症へ移行しやすいと考えられていたが²¹⁾、近年若年発症のうつ病でも将来の AD 発症のリスクが高くなることが報告されるようになった^{5,7)}。ここではこうした一部のうつ病が認知症に移行するという疫学的所見の背景にある生物学的機序について、我々の研究結果と合わせて考察する。

2. 高齢うつ病と脳血管性病変

1982 年に Robinson ら¹⁹⁾ が卒中後のうつ病 (post-stroke depression : PSD) を報告した後、

Krishnan ら¹³⁾ が高齢者の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を報告した。そして Fujikawa ら⁴⁾ は高齢発症のうつ病の 93.7% に MRI 上無症候性脳梗塞を認めることを見出した。こうした画像所見のみで明らかな臨床症状がない脳血管障害を伴ううつ病を Krishnan らは MRI-defined vascular depression と呼び¹⁴⁾、PSD と合わせて血管性うつ病 (vascular depression : VD) という概念が提唱された¹⁾。その後うつ病から認知症移行のリスクファクターに関する疫学的調査がなされ、その多くが発症年齢および脳血管性病変の存在がそのリスクファクターであると示唆された^{21,24)}。さらに高齢の、特に高齢発症のうつ病の多くに脳血管性病変があり、これが認知機能の低下と関連していることも報告された^{12,20)}。

我々は寛解したうつ病患者を対象に年齢群別の

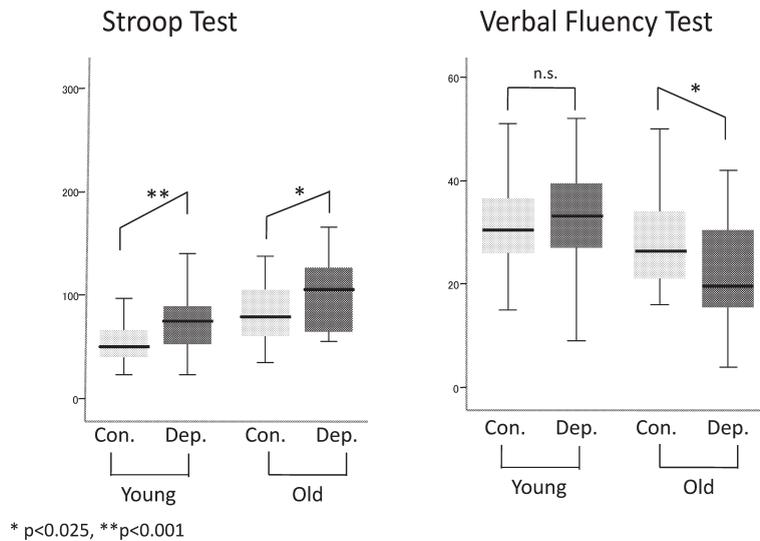


図1 年齢群別にみた遂行機能 (文献15より作成)

Stroop Test では若年群および高齢群において寛解したうつ病で performance の低下が認められた。Verbal Fluency Test では高齢うつ病群でのみ performance の低下がみられた。

表1 遂行機能に影響を与える因子の重回帰分析 (文献15より改変)

独立変数	WCST				Stroop		VFT	
	CA		PE		β	p	β	p
	β	p	β	p				
Age	-0.27	0.129	0.05	0.780	0.54	<u>0.001</u>	-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	<u>0.005</u>
Vascular lesions	0.04	0.845	-0.02	0.923	-0.14	0.324	-0.33	<u>0.015</u>

WCST: Wisconsin Card Sorting Test, CA: Categories Achieved, PE: Perseverative Errors, Stroop: Stroop Test, VFT: Verbal Fluency Test

高齢うつ病で performance が低下していた VFT は脳血管性病変の影響を受けていた。

遂行機能と脳血管性病変との関連を調査した。その結果うつ病患者では寛解後も遂行機能の一部が障害されているが、高齢うつ病ではその障害に脳血管性病変が関係していることが示された (図1, 表1)¹⁵⁾。こうしたことから高齢うつ病、特に高齢発症のうつ病の認知機能障害には脳血管性病変が関与しており、これが認知症への移行の生物学的基盤の一つとして考えられる。

3. 若年発症のうつ病も認知症のリスクファクター

上述したように、これまでは高齢発症のうつ病が認知症へ移行しやすいものと考えられていた。しかし近年若年発症のうつ病や発症後長期間経過したうつ病の既往も認知症発症のリスクファクターになるという報告がみられるようになってきた^{5,7,10)}。MIRAGE Study⁷⁾では1953人のADと2093人のその家族を対象にうつ病とAD発症の

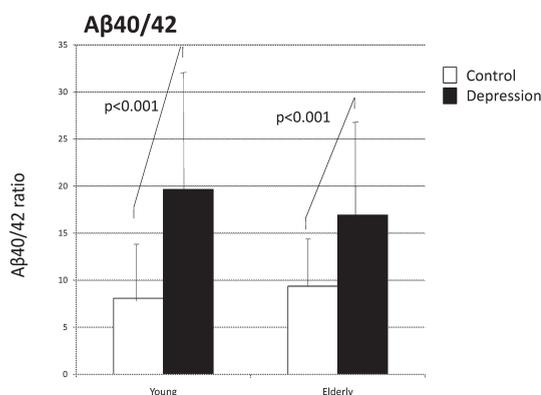


図2 年齢群別にみた血清 Aβ40/Aβ42 比
高齢群のみならず若年群でもうつ病で血清 Aβ40/Aβ42 比の高値が認められた。

危険性を調査し、うつ症状の出現が AD 発症の 25 年以上以前であってもうつ病が AD 発症のリスクになることを示した。Rotterdam Scan Study⁵⁾では 55 歳以上の高齢者 503 人を対象に約 6 年間前向き調査したところ、従来の報告通り高齢発症のうつ病の既往は AD 発症のリスクを高めるが（危険率 2.34）、さらに若年発症のうつ病の既往も将来の AD 発症のリスクが高くなることが示された（危険率 3.76）。これらの疫学的研究からは老年発症のみならず、若年発症のうつ病も将来の AD 発症のリスクファクターであることが示唆される。

4. 血中アミロイド β タンパク (Aβ) と 認知症発症のリスク

一方で、最近血中の Aβ40 と Aβ42 の比が AD 発症のリスクファクターとして注目されている。Rotterdam Study²⁵⁾では 55 歳以上の高齢者 1756 人を対象に血漿 Aβ を測定し、認知症発症を平均 8.6 年追跡調査した。その結果血漿 Aβ42/Aβ40 比が高いと将来の認知症発症のリスクが低減することが示された。Mayo Cohort Study⁶⁾では同様に 55 歳以上の高齢者 563 人を対象に平均 3.7 年追跡調査し、やはり血漿 Aβ42/Aβ40 比が低いことが将来軽度認知機能障害 (mild cognitive

impairment) や AD 発症のリスクを高めると報告された。これらのことから AD では発症以前に血中に反映されるアミロイド代謝の変化が起きていることが示唆される。なお末梢血でみられる Aβ の変化が脳内の変化を直接反映しているかは不明だが、動物実験では末梢血における Aβ は脳脊髄液中のそれと平行に推移することが示されている⁹⁾。

5. うつ病における血中 Aβ

こうした中、2006 年に Pomara ら¹⁷⁾が、高齢うつ病において血漿 Aβ42 が高値であるという pilot study を報告した。しかしその後 Sun, Qui ら²²⁾が 995 人の高齢者（そのうち 348 人がうつ病）を対象に血漿 Aβ を測定し、心血管障害を持たない高齢うつ病では血漿 Aβ42 の濃度はむしろ低下しており、Aβ40/Aβ42 比は健常者と比べて高値であることを示した。さらにこの血漿 Aβ がうつ病症状や認知機能障害と関連していたことから、こうした Aβ40/Aβ42 比の高い高齢うつ病群を AD の前駆症状と考えた。そしてこれらを VD に対してまた別の高齢うつ病のサブタイプと位置付け、amyloid-associated depression と呼んだ。

我々はさらにうつ病と AD の生物学的な関連性を調査することを目的に、より幅広い年齢層におけるうつ病患者と健常者の血中 Aβ を測定し、年齢群別に比較検討した¹¹⁾。対象は DSM-IV の診断基準を満たす大うつ病性障害 60 人および健常者 60 人で、60 歳で若年群と高齢群に分けた。これら対象より得られた血清中の Aβ40 および Aβ42 濃度を ELISA 法により測定し、Aβ40/Aβ42 比を年齢群別にうつ病と健常者で比較検討した。その結果高齢群においては先行研究に一致して血清中の Aβ40/Aβ42 比がうつ病群で健常群より高値であった。そしてうつ病における Aβ40/Aβ42 比の高値は高齢群のみならず、若年群においても観察された（図 2）。この結果からはうつ病の一部には若年であってもアミロイド代謝の変化をきたしている一群が存在する可能性が示唆され、これは若年発症のうつ病も AD のリ

スクファクターであるという疫学的調査の生物学的裏付けになるかもしれない。

さらに AD の遺伝的リスクファクターであるアポリポタンパク E の $\epsilon 4$ アリル (ApoE4) はうつ病においてそのキャリアの率が多くなく²³⁾、うつ病は ApoE4 に独立した AD の危険因子であることが示されていること^{2,8)}や、AD の神経病理学的所見で、うつ病の既往のある AD ではうつ病の既往のない AD に比べて、海馬におけるアミロイドプラークが多いという報告¹⁸⁾を合わせて考えると、うつ病がアミロイドの代謝異常に影響を与えているという可能性も示唆される。

6. ま と め

うつ病が認知症に移行するという疫学的な報告を裏付ける生物学的機序について考察した。高齢うつ病においては、特に高齢発症のうつ病の一部には脳血管性病変が存在し、これが持続的な認知機能障害、そして認知症への移行の機序に関与している可能性が考えられる。またアミロイド代謝の異常が高齢うつ病のみならず若年うつ病でも認められることから、近年示されている若年発症のうつ病でも認知症発症のリスクファクターであるという疫学的所見の背景には、若年うつ病でもアミロイド代謝の異常が引き起こされており、これも生物学的機序として関与している可能性も考えられる。これを確かめるためには縦断的追跡調査や脳脊髄液の A β 測定、アミロイド PET などによるさらなる調査が必要であろう。

文 献

- 1) Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., et al.: 'Vascular depression' hypothesis. Arch Gen Psychiatry, 54; 915-922, 1997
- 2) Corsentino, E.A., Sawyer, K., Sachs-Ericsson, N., et al.: Depressive symptoms moderate the influence of the apolipoprotein epsilon4 allele on cognitive decline in a sample of community dwelling older adults. Am J Geriatr Psychiatry, 17; 155-165, 2009
- 3) Devanand, D.P., Sano, M., Tang, M.X., et al.: Depressed mood and the incidence of Alzheimer's dis-

ease in the elderly living in the community. Arch Gen Psychiatry, 53; 175-182, 1996

4) Fujikawa, T., Yamawaki, S., Touhoda, Y.: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. Stroke, 24; 1631-1634, 1993

5) Geerlings, M.I., den Heijer, T., Koudstaal, P.J., et al.: History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. Neurology, 70; 1258-1264, 2008

6) Graff-Radford, N.R., Crook, J.E., Lucas, J., et al.: Association of low plasma A β 42/A β 40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Arch Neurol, 64; 354-362, 2007

7) Green, R.C., Cupples, L.A., Kurz, A., et al.: Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. Arch Neurol, 60; 753-759, 2003

8) Irie, F., Masaki, K.H., Petrovitch, H., et al.: Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. Arch Gen Psychiatry, 65; 906-912, 2008

9) Kawarabayashi, T., Younkin, L.H., Saido, T.C., et al.: Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci, 21; 372-381, 2001

10) Kessing, L.V., Andersen, 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

11) Kita, Y., Baba, H., Maeshima, H., et al.: Serum amyloid beta protein in young and elderly depression: a pilot study. Psychogeriatrics, 9; 180-185, 2009

12) 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

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

14) Krishnan, K.R., Hays, J.C., Blazer, D.G.: MRI-

defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 154 ; 497-501, 1997

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

16) Ownby, R.L., Crocco, E., Acevedo, A., et al. : Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 63 ; 530-538, 2006

17) Pomara, N., Doraiswamy, P.M., Willoughby, L. M., et al. : Elevation in plasma Abeta42 in geriatric depression : a pilot study. *Neurochem Res*, 31 ; 341-349, 2006

18) Rapp, M.A., Schnaider-Beerli, M., Grossman, H. T., et al. : Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63 ; 161-167, 2006

19) Robinson, R.G., Price, T.R. : Post-stroke depressive disorders: a follow-up study of 103 patients. *Stroke*, 13 ; 635-641, 1982

20) Salloway, S., Correia, S., Boyle, P., et al. : MRI subcortical hyperintensities in old and very old de-

pressed outpatients : the important role of age in late-life depression. *J Neurol Sci*, 203-204 ; 227-233, 2002

21) 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

22) Sun, X., Steffens, D.C., Au, R., et al. : Amyloid-associated depression : a prodromal depression of Alzheimer disease ? *Arch Gen Psychiatry*, 65 ; 542-550, 2008

23) Surtees, P.G., Wainwright, N.W., Bowman, R., et al. : No association between APOE and major depressive disorder in a community sample of 17,507 adults. *J Psychiatr Res*, 43 ; 843-847, 2009

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

25) van Oijen, M., Hofman, A., Soares, H.D., et al. : Plasma Abeta (1-40) and Abeta (1-42) and the risk of dementia : a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol*, 5 ; 655-660, 2006

26) Wilson, R.S., Barnes, L.L., Mendes de Leon, C. F., et al. : Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 59 ; 364-370, 2002



A Consideration for the Mechanism of the Transition from Depression to Dementia

Hajime BABA

Department of Psychiatry, School of Medicine, Juntendo University

Epidemiological studies have demonstrated that a history of depression increases the risk of developing dementia, in particular Alzheimer's disease (AD). It has been suggested that cerebral vascular changes in elderly depression may be a biological basis for developing dementia. However, the recent large cohort study showed that a history of early-onset depression also increases the risk of developing dementia. On the other hand, recent studies have suggested that an amyloid protein 40 (A40) to A42 ratio may be associated with the future onset of AD. Higher plasma A40/A42 ratio have been reported in elderly depression suggesting as a subtype of elderly depression representing a prodromal manifestation of AD. To reveal further relationship between depression and AD, we compared serum A between patients with major depressive disorder (MDD) and healthy controls by age. The result demonstrated that the serum A40/A42 ratio was significantly higher in MDD patients than in controls, and this difference was seen for both elderly and young subjects. This finding may suggests that even young subjects with MDD undergo pathological changes similar to the very early stage of AD, and possibly answer the question of why even early-onset depression is a risk factor for developing AD.

<Author's abstract>

<**Key words**: amyloid, A β , depression, dementia, Alzheimer's disease>