

特集 認知症研究の最近の進歩 3 学会それぞれの立場から認知症を極める

気分障害と認知症

前田 潔¹⁾, 長谷川 典子²⁾, 山根 有美子³⁾, 柿木 達也⁴⁾

1. 気分障害と認知症, 歴史的整理

認知症と気分障害の関係について歴史的にみると, うつ病性仮性認知症として早期の認知症と高齢者の気分障害(うつ病性障害)の鑑別は困難なことが多いという関連性に関する研究が多かった。この点についてはその後も高齢社会を迎え, 認知症患者の増加とともに社会の認知症への理解が深まり, また軽度認知障害の概念の広まりなどから早期認知症患者の受診が増加し, 高齢者においてうつ病性障害(老人性うつ病)と初期認知症の両者の鑑別困難な例が増えてきている。

ついで高齢認知症患者は高頻度にうつ病性障害を合併することに関心がもたれるようになってきた。depression associated with dementiaあるいはdementia with depressionという考え方である²⁾。この場合でも実際には仮性認知症の場合同様, 認知症の有無という鑑別の問題は残るのである。最近では抑うつと認知症の鑑別というよりも抑うつが認知症の初期症状, 前駆症状であるという考えも支持されつつある^{9,11)}。うつ病性障害と認知症の鑑別困難な例の場合, 実際の診療現場ではとりあえずはうつ状態の治療を抗うつ薬などで開始し, 抗うつ薬に反応し, 抑うつ症状が消失すればその後には認知症に対応するというのが合理的な対処法であろう。

2. 症 例

うつ病と認知症との関係においていくつかの症例を提示して整理してみた。

症例1 発症当初, うつ病と診断され抗うつ薬による治療が行われたが, 効果がないので紹介されてきた47歳の女性例

47歳女性, 小学校教師

X-1年ころから職場で, 家庭に持って帰らせなければならない書類を児童に渡さない, 集金しなければならないのにやっていないなどミスが度重なるようになってきた。自宅でも家事に手を抜くようになってきた。食事の支度で時間がかかるようになり, 娘に手伝ってもらわなければできなくなった。学校からの指示で精神科を受診したが, うつ病の診断で抗うつ薬の投与を受けるようになった。

服薬しても変化がないことおよび「心理検査で器質性反応が出た」ということでX年7月, 当院もの忘れ外来を受診した。

初診時: 夫に連れられて入室。礼容は保たれているが, はじめて精神科を受診するという緊張がないように見える。活動性は落ちているようだが抑うつの見えない。睡眠障害もない。休職しているが, 復職に対する真剣さ, 休職している深刻さも伝わってこない。MMSE 20点, 記憶・見当識障害が目立つ。「これは遺伝しますか」と唐

著者所属: 1) 神戸学院大学総合リハビリテーション学部

2) 神戸大学大学院医学研究科精神医学分野

3) 古橋会揖保川病院

4) 兵庫県立西播磨総合リハビリテーションセンター病院

突に尋ねる。なぜと訊くと「母親がパーキンソン病だったから」という。

脳画像検査でアルツハイマー型認知症 (DAT) を疑わせる異常が認められた。

のちになってわかったことであるが、母、祖母ともに認知症で入院していた。残っていた母親の脳組織および本人からプレセニン1 (PS1) の遺伝子変異が見つかり、家族性早発性アルツハイマー型認知症と診断した。

このケースでは当初からうつ病ではなく認知症 (アルツハイマー病) であった可能性が高い。うつ病と早期の、しかも若年にみられる認知症の鑑別が難しいことを示しているケースである。

症例2 49歳でうつ病を発症し、休職を繰り返すうち、3年後にDATを発症した男性例

53歳男性、中学校教師

X-4年9月、うつ病の診断で治療を受け始める。その後3年の間にうつ病のために2度休職し、1度入院している。

X-1年5月、切符の自販機の操作がわからなくなってその前に立ち尽くすということがあった。同じころ動作緩慢、理解力低下、字が書けないなどの症状が出てきた。

X年9月、白内障の手術を受けた際、その病院の神経内科医に相談し、当院を紹介され、受診してきた。

MMSE 16点、ADASj-cog 23.7点、見当識、遅延再生、単語再認などで失点していた。頭部MRIで頭頂葉後部皮質の脳回開大、脳血流シンチで両 (左>右) 側頭頭頂葉、前頭葉にも血流低下を認め、早期発症のDAT (アルツハイマー病) と診断した。

このケースではうつ病は認知症と関連なく発症した可能性が高い。認知症の前駆症状としてうつ病を考えた場合、3年もの長い間前駆症状だけで経過するとは考え難い。ただうつ状態が認知症発症の危険因子になった可能性は否定できない^{3,5)}。

症例3 長い経過の双極性障害のちにDATを発症した高齢女性

80歳女性、無職

主訴はもの忘れ、うつ状態、焦燥。家族歴には特記事項はない。女学校を卒業してすぐに結婚し、その後は主婦をしていた。既往歴にも特記すべきことはない。

20歳代に気分の変調認め、家事に一日中励んだり、3カ月間ほど寝込むということが周期的に出現していた。X-13年、夫の死後からうつ状態、心氣的となり、眩暈、動悸を訴え、頻回に救急を受診するようになった。X-1年、近医精神科でmilnacipran 50 mg, trazodone 50 mgで加療されたが、焦燥が増悪し、またもの忘れも出現してきたため、軽度認知障害と診断された。X年milnacipran中止後、徐々にもの忘れが進行しdonepezilを導入するもうつ状態はかわらず、焦燥感も増悪してきたので内服調整および検査のため入院となった。

MMSEは23/30 (見当識-4, 注意-2, 想起-1), ADAS 9.7, GDS 12, WMS-R遅延再生8。

頭部MRIでは両側海馬の萎縮を、またIMP-SPECTでは後部帯状回、頭頂・前頭連合野の血流低下を認めた。MIBG心筋シンチではH/M early-delayed 2.45~2.49であった。長い経過の双極性障害圏 (最近まで加療を必要とすはなかったようであり、双極II型障害あるいは気分循環性障害か) の病歴の後DATを発症したものと考えられた。

他に80歳女性で、20歳代から活動的となり、新しい事業に手を出したり、寝込んで何もしない時期が2~3カ月続くというエピソードがあり、80歳になりSDATと診断された症例。20歳代に双極性障害で入院歴があり、抗うつ薬を長期に服薬し、76歳になってSDATを発症した症例。この症例からは双極性障害がDAT発症の危険因子である可能性が示唆された^{5,6)}。

症例4 長い経過の双極性障害ののちに前頭側頭型認知症 (FTLD) を発症した例

70歳男性

X-7年よりT病院精神科にて双極性感情障害との診断で通院していたが、X-3年11月に同院に医療保護入院となった。その際、MMSE 16点、HDS-R 13点で、MRIで側頭葉内側萎縮に加えて、脳血流SPECTで前頭葉と側頭葉外側の血流低下を認め、前頭側頭型認知症、Pick病と診断された。X-1年に肺炎で入院後に精神症状が強くなり、同年11月T病院に入院した。退院後はグループホームに入所したが、この頃に認知機能が急速に低下した。施設対応が困難になったため、X年7月、O精神科病院に入院した。

脱抑制、常同行動、滯続言語が顕著で、詰所まで歩いてきて誰も聞いていなくても同じことを喋っては自分の部屋に帰るということを繰り返していた。現在はベッド上でじっとしており、自発言語はほとんどなく、質問に「はい」と答える程度だが、表情は比較的しっかりしている。

症例5 双極性障害の長い病歴ののちに前頭側頭型認知症を発症した例

62歳男性

X-8年「仕事のこと悩んで」抑うつ状態となり、X-7年5月、精神科クリニック受診した。その頃、年に4回程度「躁うつ」の波があった。その後通院は中断し、X-6年9月、躁状態で再受診し、双極性障害と診断された。X-5年1月再受診したときはうつ状態だった。その後加療するも躁うつ波のコントロールはできず、X-2年9月はじめより軽躁状態が続いた。家の金を使い込む、性風俗店に通うなど以前の性格や生活態度からは考えられない変化があり、脱抑制では説明できない行動障害を認めたためX年12月1日T病院に入院となった。脳画像所見その他の検査を受け、その結果からFTLDと診断された。

症例6 36歳時、双極性障害で治療を開始され、以後服薬、67歳時、FTLDを発症した男性例

67歳男性、元管理職

36歳時に双極性障害と診断され、以後気分安定薬を中心に服薬を続けていた。67歳、車のドアの操作がわからない、トイレの場所を間違い、無口になってきた。レストランに行った際に自分の帽子に自分の時計・メガネを入れてウェイトレスに渡すという奇妙な行動があった。妻に対し、他人に話をするように丁寧すぎる言葉使いをする、風呂に入る、食事を食べ始めるなどの1つ1つの行動を妻に許可を求めたり、指示を仰ぐように尋ねる、自分の動作を1つ1つ言葉にしてしゃべるようになった。時間がくるまで待つことができず、何度も何度も同じことを抑揚のない話し方で訊く。双極性障害を加療していた医師からの紹介で当院を受診した。

MMSEは22点(見当識、想起などで失点)、ADAS-j-cogは25.0、Frontal assessment battery test (FAB)は10点であった。頭部MRIでは両(右>左)側頭葉萎縮を、またSPECTでは右優位に側頭葉前部、前部帯状回の血流低下を認め、FTLDと診断された。

この3症例はいずれも双極性障害の長い病歴ののちにFTLDをきたしたケースである。長く経過する双極性障害がFTLDの発症リスクなのか、長期に服薬した薬剤の影響なのか、あるいはまったく偶然に2つの疾患が併発したのか、症例を重ねていく必要がある⁹⁾。

3. 認知症発症の危険因子としての気分障害

Kessing, L.V.ら⁵⁾はデンマークにおいて1970年から1999年まで気分障害で精神科に入院した患者(18726人のうつ病性障害、4248人の双極性障害)を長期経過を観察して気分エピソードの再発回数と認知症発症との関係を検討した。その結果、うつ病性障害ではうつであれ躁であれ、エピソードを1回経験するたびに13%認知症の割合が増加し、双極性障害では6%増加する。また1回の

表1 対象患者の臨床データ

	DLB, n=87	DAT, n=87	p value
Age	77.6 (5.9)	77.2 (5.9)	0.661
M/F ratio	32/54	32/54	
Education, y	10.3 (2.6)	10.1 (2.8)	0.65
MMSE	22.7 (4.0)	22.7 (4.0)	
ADAS	14.7 (10.5)	11.5 (5.2)	<0.01

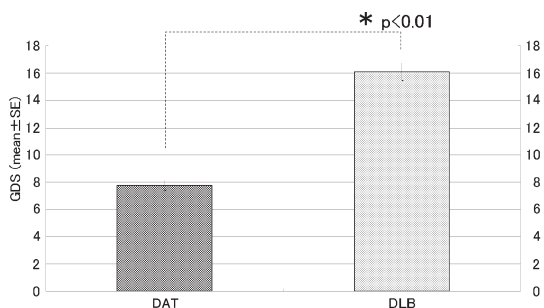


図1 レビー小体型認知症 (DLB, 左) とアルツハイマー型認知症 (DAT, 右) における Geriatric depression scale (GDS) の評価点

躁病エピソードは1回のうつ病エピソードよりも1.46倍認知症の発症率が高くなることが明らかになった。この結果はうつ病性障害および双極性障害の病的過程が認知症のリスクを増大させること推測させるものである。この報告では認知症の内訳については記載されていない。気分障害のエピソードはDATだけでなくFTLDの発症リスクも上昇させるのかもしれない。双極性障害の躁病エピソードの回数が多くなり、治療が長期にわたるようになると認知症発症の危険性を考慮したほうがよいと考えられる。

4. レビー小体型認知症における抑うつ、DATと比較して

レビー小体型認知症 (DLB) はDATとは心理行動症状が強くまた特徴的であるという点が異なる^{1,4,8)}。DLBにおける抑うつについて、DATと比較した。性、年齢、教育年数、MMSE scoreを一致させたDLB、DAT各87症例を対象として、geriatric depression scale (GDS) を

比較した。対象の性、年齢、教育歴、MMSE、ADASj-cogの結果は表1に示してある。その結果、MMSEを一致させるとADASj-cogはDLBで有意に高く、認知障害は高度という結果となった。MMSEはDLBの認知障害がscoreとしてあらわれにくいのか、ADASでは逆にDLBで表れやすいと考えられた⁷⁾。DLBのGDS scoreは平均16.1 (標準偏差6.0)で、同程度に認知機能が低下しているDATの7.8 (3.4)に比較して有意に高く、抑うつ的であった (図1)。このDLBにおける抑うつは年齢、性別、認知機能の程度とも関連しなかった。DLBにおいて特徴的に認められるMIBG心筋シンチグラムの結果と関連せず、交感神経障害とも関係しないと思われた (図2)。GDSのscoreが12のとき、感度は76%、特異度は86%であった (図3)。DLBにおいてGDSによる抑うつの評価は、DATとの鑑別において感度、特異度ともに不十分であると思われた。しかし、DLBの抑うつはDATに比較して特徴性の高い症状であり、DLBの病理に中核的な役割を果たしている可能性が考えられた¹⁰⁾。

5. まとめ

認知症における気分障害について整理を試みた。その結果、次のような関連が考えられた。

1. 認知症と気分障害、とくにうつ病性障害とは鑑別が困難なことが多い。患者の年齢が若いと認知症の可能性を除外して考える傾向があるため、より鑑別が困難であり、認知症をうつ病と診断してしまう可能性が高くなると考えられた。

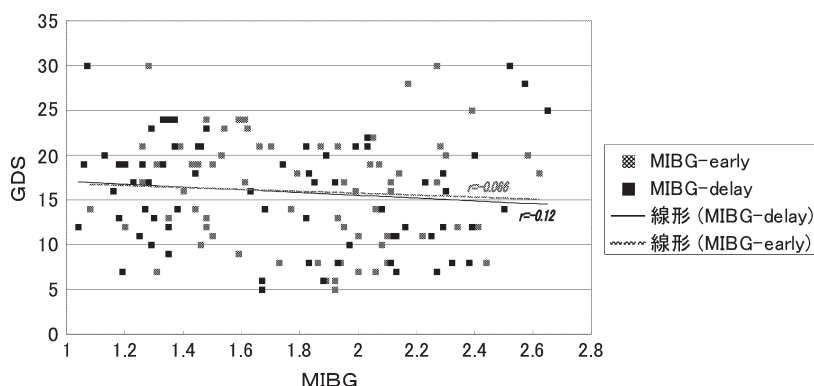


図2 DLBにおけるGDSとMIBG心筋シンチグラムの相関

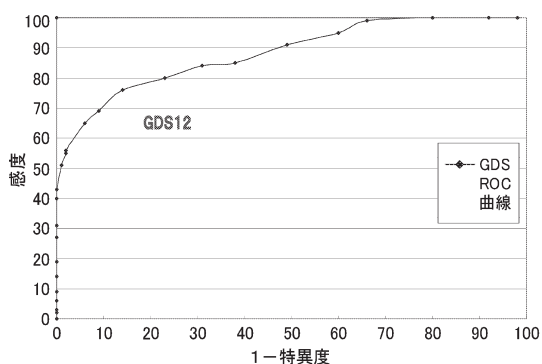


図3 GDSのROC曲線

GDSが12点のときをcut off値とすると特異度, 感受性が最も高くなる

2. 認知症の前駆症状として気分障害, 抑うつがみられることも少なくない。
3. 認知症発病初期の認知機能の低下に対する反応として抑うつとなることも当然考えられる。
4. 気分障害のエピソードを繰り返すことは認知症のリスクを高める可能性が考えられる。その際, 躁病(軽躁病)エピソードはうつ病エピソード同様に, またはそれ以上にリスクを高める可能性があるかも知れない。
5. DLBはADに比較して, より抑うつと親和的であるようである。
6. 両疾患の関連性を追求することは認知症の病態理解に資する可能性が考えられた。

文 献

- 1) Ballard, C., Holmes, C., McKeith, I., et al.: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: A prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 156; 1039-1045, 1999
- 2) Buttlers, M.A., Becker, J.T., Nebes, R.D., et al.: Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression *Am J Psychiatry*, 157; 1949-1954, 2000
- 3) 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
- 4) Klatka, L.A., Lous, E.D., Schiffer, R.B.: Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: A clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison Groups. *Neurology*, 47; 1148-1152, 1996
- 5) 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
- 6) Ng, B., Camacho, A., Lara, D.R., et al.: A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders, Bipolar type VI. *J Affective Disord*, 107; 307-315, 2008
- 7) Oda, H., Yamamoto, Y., Maeda, K.: The neuro-

psychological profile in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23 ; 1-7, 2008

8) Rockwell, E., Choure, J., Galasko, D., et al. : Psychopathology at initial diagnosis in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer disease : comparison. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15 ; 819-823, 2000

9) Saczynski, J.S., Beiser, A., Seshadri, S., et al. : Depression syndromes and risk of dementia ; The

Framingham heart study. *Neurology*, 75 ; 35-41, 2010

10) Samuels, S.C., Brickman, A.M., Burd, J.A., et al. : Depression in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*, 71 ; 55-62, 2004

11) 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
