

特集 うつ病と認知症の間

うつ病と認知症との関連について

藤瀬 昇, 池田 学

近年, 老年期うつ病における認知症の合併が注目されている。アルツハイマー型認知症 (AD) における抑うつ頻度は 20~30 % とされる。認知症に伴う抑うつの合併頻度を Neuro-psychiatric Inventory (NPI) で調査した当科の検討では, 抑うつよりもアパシーの頻度が高かった。アパシーは従来, 抑うつ症状の一側面と考えられていたが, 最近ではアパシーは脳器質性疾患に伴う神経精神症状であり, 抑うつとは別の症状群として考えられるようになってきている。

抑うつと認知症との関連は, AD においてしばしば経験されることであり, 実際 25 年以上前の抑うつの既往でも AD 発症の危険性は 1.71 倍に達するとされ, うつ病と診断されてから AD 発症までの期間と AD 発症のリスクが正の相関を示すとしたメタ解析の報告もある。最近発表された Rotterdam Scan Study では, 若年でのうつ病の既往は AD 発症リスクを 3.76 倍, 老年期のうつ病の既往は 2.34 倍高めるとされている。一方, mild cognitive impairment (MCI) から認知症への移行に及ぼす抑うつの影響については, いまだ一定の結論は得られていない。また, MCI や認知症を引き起こす神経病理的基盤がうつ病をも引き起こし, これらを 1 つの連続体と考える意見もある。

＜索引用語：うつ病, 認知症, アパシー, MCI (mild cognitive impairment)＞

1. はじめに

老年期の精神疾患において, うつ病と認知症は最も重要な疾患であり, その有病率からみても common disease と言える。笠原¹⁴⁾によると, 「うつ病とは過去の肥大と未来の萎縮」であり, 老年期は必然的に抑うつを引き起こしやすい心理状態にあると言える。老年期うつ病の特徴としては, 頻回な喪失体験の影響, 心気的・身体的訴えが多い, 抑うつ気分・悲哀を訴えることが少ない, 不安・焦燥が目立つ, 遷延化しやすい, 認知機能障害を伴いやすい, 自殺率が高い, などが指摘されている。

まず大まかに各認知症性疾患ごとに抑うつとの関連をみてみると, 血管性認知症 (vascular dementia; VaD) においては, 従来から抑うつとの関連が指摘されており, 近年, 老年期うつ病患者において, 頭部 MRI 検査で皮質下に高信号

域が多発している一群を, MRI-defined vascular depression と呼ぶことが提唱されている²⁾が, 白質病変がどのように病態に関与しているかはいまだ議論がある。レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) では, 抑うつはその診断基準において支持的特徴とされており²⁰⁾, また抑うつ状態で初発することも稀ではない。前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTL D) は, 後述するように当科外来データにおいても抑うつを示すことは比較的少なく, 初期症状として抑うつが指摘されることもあるが, 悲哀感などは目立たず, 自発性の低下が中心であり, むしろアパシーに近いと考えられる。問題はアルツハイマー型認知症 (AD) と抑うつとの関係であるが, これについては後半で述べることとする。

【症例】(図 1) 78 歳, 女性, 住職の妻として長

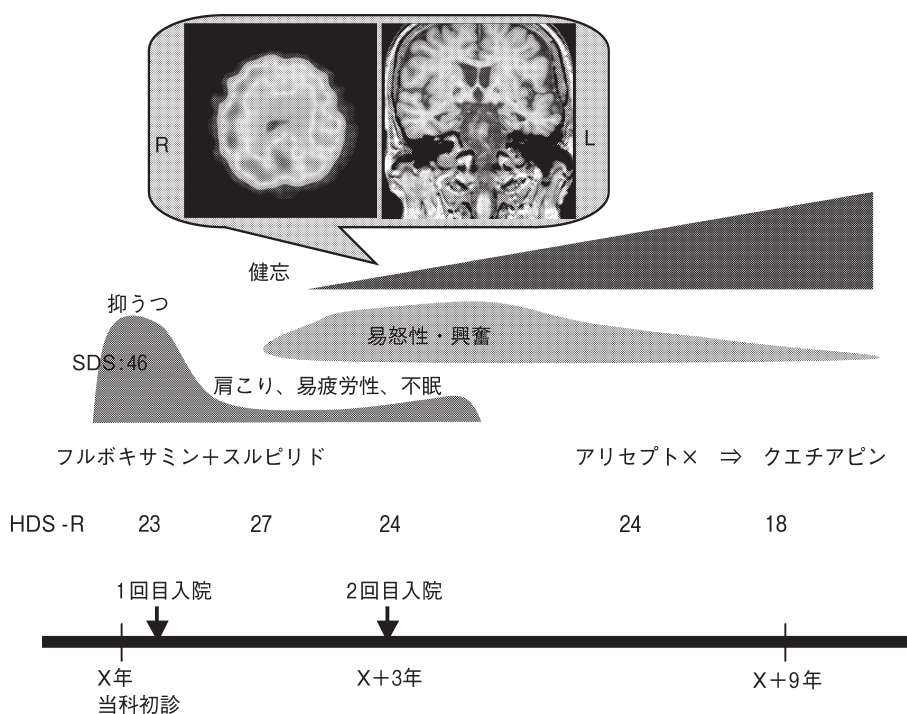


図1 症例 78歳，女性

年お寺を切り盛りし，発症前は保育園の園長を務めていた．X年（66歳時），疲れやすさ，意欲減退，不眠，肩こりなどのため当科を初診．初診時，SDSは46点．X+1年，疲労・憔悴し，1か月間当科入院．入院中はひたすら臥床しているのが印象的であった．入院時，長谷川式認知症スケール（HDS-R）は23点で仮性認知症が疑われたが，うつ病が寛解した後の再検では，27点に改善していた．X+4年，家族から，もの忘れ，易怒性，興奮などの相談があり2回目精査入院．頭部MRIと脳血流SPECTから初期のADと診断．HDS-Rは24点であった．その後，認知機能低下が徐々に進行し，現在まで通院中である．

本症例のように日常診療の中で，老年期うつ病の経過を追っているうちに認知症へと移行するケースはしばしば経験するところである．認知症と抑うつとの関係を考える際に，まず鍵になるのは仮性認知症の概念である．以前から，認知機能障害が前景に立ち抑うつ症状が目立たない老年期う

つ病は「仮性認知症（pseudo dementia）」と呼ばれ注目されてきた¹⁵⁾．従来，仮性認知症は抑うつ症状の改善後は認知機能も元通りに回復すると考えられてきたが，近年の縦断研究により，その一部は認知機能の低下が再発したり，あるいはそのまま認知症に移行したりするというデータが報告されるようになった¹⁾．仮性認知症を呈した症例の追跡調査によれば，1年で3%²³⁾，2年で12%²⁶⁾，3年で57%²⁷⁾，8年で89%¹⁶⁾と，経過が長くなるに従って認知症へ移行する割合が高くなることが報告されている．最近では，mild cognitive impairment（MCI）や認知症を引き起こす神経病理的基盤が抑うつ症状をも引き起こし，老年期うつ病-MCI-認知症は臨床的には連続体であるとする意見もみられる^{4,6)}．

2. 認知症にみられる抑うつとアパシー

以前には，「うつ病か認知症か」といった二者択一的な診断が強調されていた時期もあったが，

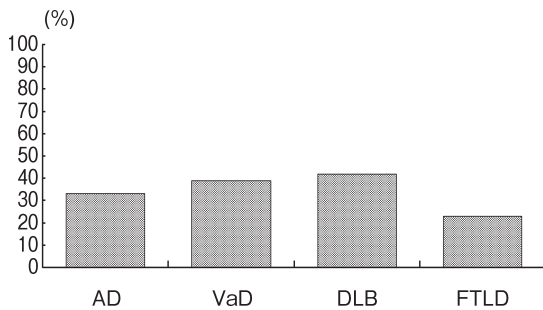


図2 認知症疾患別の抑うつの頻度 (未発表データ)
(NPI の下位項目「抑うつ」で得点したものの割合)

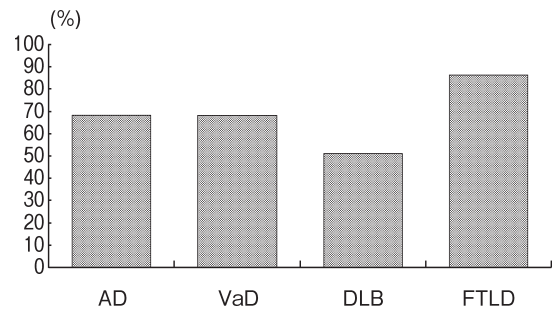


図3 認知症疾患別のアパシーの頻度 (未発表データ)
(NPI の下位項目「無関心」で得点したものの割合)

近年、うつ病と認知症とはしばしば合併することが広く認められてきている¹³⁾。抑うつの評価基準の差異、認知症性疾患の種類および重症度の違い、地域、外来、入院など対象患者の特性の違いなどから認知症に抑うつが出現する頻度は報告によってばらつきがみられるが、ADの地域調査では20%に抑うつが認められるとする報告があり²⁸⁾、これはわが国における我々の報告とも一致している¹²⁾。一方、病院を受診した臨床AD例における報告では、大うつ病20~25%、他のうつ病性障害を含めると40~50%とされている³⁰⁾。

一方、認知症発症のリスクファクターとして、近年うつ病がたいへん注目されている。これまでも、とくにADでは繰り返し検討されてきた課題ではあるが、前述したように初期のADに抑うつが高頻度に共存することから、うつ病がADの独立したリスクファクターなのか、あるいは前駆状態なのかを解析することは困難であった^{3,21)}。しかし、最近のメタ解析²⁴⁾によると、うつ病と診断されてからAD発症までの期間は、AD発症のリスクと正の相関があり、うつ病はADの前兆ではなく、うつ病の既往が後のADの発症に影響することが明らかになった。25年以上前の抑うつの既往でも、AD発症のリスクが1.71倍になるとする調査報告もある⁹⁾。調査開始時点では認知症のない60歳以上の地域在住高齢者を6年間追跡した疫学調査⁸⁾では、経過観察中のAD発症は、調査開始時点での抑うつ症状の有無とは

関係していなかった。つまり、調査時に抑うつ症状を呈してもADになるリスクは高くなく、関連が強かったのは、初老期までのうつ病の既往であったとする報告である。この結果からは、過去のうつ病の既往はADを発症するリスクと関連があるといえる。しかし、この報告ではAD発症の有無と調査開始時の海馬や扁桃体の萎縮とは関係がなかったことも示されている。一方で、50歳以前発症と50歳以降発症のうつ病患者を15年間追跡した結果、後者では認知症発症のリスクが1.46倍であったのに対し、前者では関連がなかったとする報告もある¹⁸⁾。うつ病が認知症あるいはADのリスクファクターであるのは間違いなさそうであるが、前述したように両者は連続体であると考える意見もあり、その時間的關係については今後のさらなる検討が必要と考えられる。

図2, 3は、熊本大学病院神経精神科の専門外来例において、Neuropsychiatric Inventory (NPI)⁵⁾を用いて各認知症に伴う抑うつとアパシー(無関心)の頻度を調べたものである。NPIは、ADを中心とする認知症のBPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia)を介護者などの第三者からの情報に基づいて客観的に評価することを目的とした、認知症患者の総合的な精神症状評価尺度であり、わが国でもその信頼性と有用性が証明されている¹⁰⁾。連続例で、初診時のClinical Dementia Rating (CDR)が1である軽度認知症の135例を対象と

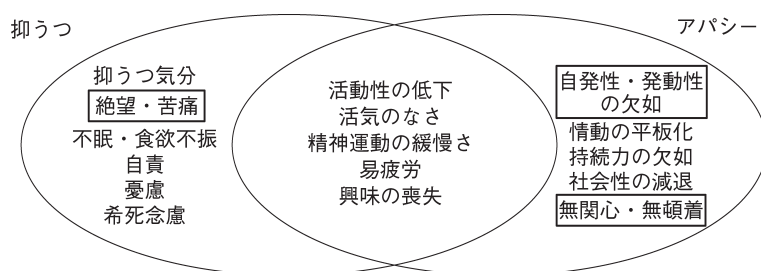


図4 抑うつとアパシーとの鑑別

した。全体では、抑うつが35%に認められ、アパシーが65%にみられた。抑うつが高頻度に発現していたのは、DLBの42%で、VaD 39%、AD 33%、FTLD 23%の順であった。DLBがしばしば抑うつを伴うことは最近の研究でも指摘されている通りである。一方、アパシーはすべての認知症で非常に高頻度に認められ、FTLDで85%、AD 67%、VaD 67%、DLB 50%の順であった。従来から、アパシーは、意欲の低下、自発性の減退などがみられるため、うつ病の症状の1つの側面として考えられてきた。しかし、最近では抑うつとアパシーは独立した症状群として考えられるようになってきている。Levyら¹⁷⁾は、ADなどの認知症を伴う器質性精神疾患において、NPIの抑うつとアパシーの項目について検討し、抑うつは不安、興奮、易刺激性、幻覚と相関し、アパシーは脱抑制、異常行動と相関していたことと、アパシーのみがMMSEの低得点と相関していたことを報告し、抑うつとアパシーがそれぞれ独立した症状であることを示した。つまり、うつ病の症状として抑うつとアパシーは併存しうが、それぞれ単独でみられる場合や個別に脳器質性疾患に合併する場合もしばしばある。両者の鑑別を困難にしているのは、易疲労、興味の喪失、精神運動の緩慢さなどといった精神運動抑制に類似する症状が抑うつと共通して見られることが理由であると考えられるが、アパシーでは抑うつ気分、自責感、希死念慮などの気分感情面での症状が欠如していることや、本人の苦悩が明らかである抑うつとは異なり、本人の深刻味がなく苦悩が希薄

であることが鑑別点として挙げられる(図4)。アパシーは認知症全般で高頻度に出現するので、治療戦略としては、抑うつとアパシーをきちんと分けて、個別にアプローチしていくことが重要であろう。

3. MCIと抑うつ

認知症の前駆状態を高頻度に含んでいるMCIでは、抑うつとの関連あるいは抑うつを伴うMCIの認知症への移行に関する報告が多数ある。MCIにおける精神症状の頻度を検討した地域疫学調査では、139名中63.3%に抑うつ症状を認めたとする報告²⁹⁾や、77名中46%に抑うつ、53%に不安を認めたとする報告²²⁾、Cardiovascular Health Studyという米国で10年以上継続している疫学調査では、調査時点で、20%に抑うつ、15%にアパシーが認められている¹⁹⁾。専門外来を受診したMCIのうつ病合併比率も30%以上という結果であった¹¹⁾。したがって、MCIに抑うつが高頻度に共存しているということは確かなことのようなのである。MCIは、明らかな記憶障害などの認知機能の低下がみられるものの、病識は保たれ通常の社会生活を営んでいる状態であるので、反応性の抑うつ状態が共存することは首肯できる。さらに、健常高齢者、MCI、初期ADの精神症状に関して比較した報告では、MCIと初期ADでは抑うつとアパシーの頻度が高いという同様の傾向を示している¹¹⁾。つまり、精神症状のプロフィールはMCI群と初期AD群では似ており、特に抑うつとアパシーについては高頻度に

発現していると考えられる。

うつ病が認知症発症のリスクファクターであるならば、MCI の患者が AD や認知症に移行する過程で、MCI と共存する抑うつの有無が影響を及ぼしている可能性がある。Panza ら²⁵⁾ は、地域在住の 139 名の記憶障害のみを呈する MCI (amnesic MCI) を 3.5 年間追跡調査したが、共存する抑うつは認知症への移行とは無関係であった。一方、Gabryelewicz ら⁷⁾ は、105 名の臨床例を 3 年間追跡し、抑うつの共存が MCI から認知症への移行を予測可能にすると結論づけており、MCI に共存する抑うつが認知症の移行に与える影響については、いまだ一定の結論は出ていない。MCI は比較的新しい概念なので、今後縦断研究が積み重ねられれば抑うつが認知症移行へ与える影響の有無がはっきりしてくるであろう。

4. おわりに

うつ病の病態は多様である。上述してきたように、老年期のうつ病は bio-psycho-social な観点からも、器質性の変化や老年期特有の心理・社会的背景、身体合併症など若年者のうつ病とは異なった様々な特徴がある。しかしながら DSM-IV-TR などによるうつ病の診断基準には、このような老年期に特有の症状は反映されていない。アパシーとの鑑別も含め、老年期うつ病と認知症に関する診立ては治療戦略を考える上で極めて重要である。

文 献

- 1) Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., et al.: The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled 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) 朝田 隆: うつから認知症への進展. *Depression Frontier*, 4; 8-11, 2006
- 4) 新井平伊, 馬場 元: うつ病か? 認知症か? *臨床精神薬理*, 12; 2240-2243, 2009
- 5) Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., et al.: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44; 2308-2314, 1994
- 6) Francesco, P., Vincenza, F., Cristiano C., et al.: Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry*, 18; 98-116, 2010
- 7) Gabryelewicz, T., Styczynska, M., Luczywek, E., et al.: The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22; 563-567, 2007
- 8) Geerlings, M.I., Heijer, T.D., Koudstaal, P.J. et al.: History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 7; 1258-1264, 2008
- 9) 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
- 10) 博野信次, 森 悦朗, 池尻義隆ほか: 日本語版 Neuropsychiatric Inventory, 痴呆の精神症状評価法の有用性の検討. *脳と神経*, 49; 266-271, 1997
- 11) Hwang, T.J., Masterman, D.L., Ortiz, F.: Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 18; 17-21, 2004
- 12) Ikeda, M., Fukuhara, R., Shigenobu, K., et al.: Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community: findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75; 146-148, 2000
- 13) 池田 学: 認知症—専門医が語る診断・治療・ケア. 中公新書, 東京, 2010
- 14) 笠原 嘉: 軽症うつ病—「ゆううつ」の精神病理. 講談社現代新書, 東京, 1996
- 15) Kiloh, L.G.: Pseudo-dementia. *Acta Psychiatr Scand*, 37; 336-351, 1961
- 16) Kral, V.A., Emery, O.B.: Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry*, 34; 445-446, 1989
- 17) Levy, K.L., Cummings, J.L., Fairbanks, L.A., et al.: Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10; 314-319, 1998
- 18) Li, G., Wang, L.Y., Shofer, J.B., et al.: Tempo-

ral relationship between depression and dementia. Findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*, 68 ; 970-977, 2011

19) Lyketsos, C.G., Lopez, O., Jones, B., et al. : Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment ; Results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288 ; 1475-1483, 2002

20) McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe J., et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65 ; 1863-1872, 2005

21) 三山吉夫：うつはアルツハイマー病の前駆症状（危険因子）か，初期症状か；初期症状であるとの立場から。 *Cognition and Dementia*, 4 ; 67-70, 2005

22) Muangpaisan, W., Intalapaporn, S., Assanta-chai, P. : Neuropsychiatric symptoms in the community-based patients with mild cognitive impairment and the influence of demographic factors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23 ; 699-703, 2008

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

24) 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

25) Panza, F., Capurso, C., D'Introno, A., et al. : Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23 ; 726-734, 2008

26) Rabins, P.V., Merchant, A., Nestadt, G. : Criteria for diagnosing reversible dementia caused by depression : validation by 2-year follow-up. *Br J Psychiatry*, 144 ; 488-492, 1984

27) Reding, M., Haycox, J., Blass, J. : Depression in patients referred to a dementia clinic. A three-year prospective study. *Arch Neurol*, 42 ; 894-896, 1985

28) Savva, G.M., Zaccai J., Matthews, F.E., et al. : Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry*, 194 ; 212-219, 2009

29) Solfrizzi, V., D'Introno, A., Colacicco, A.M., et al. : Incident occurrence of depressive symptoms among patients with mild cognitive impairment—the Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24 ; 55-64, 2007

30) Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R., et al. : The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 77 ; 2086-2093, 2005

The Relationship Between Depression and Dementia in Elderly

Noboru FUJISE, Manabu IKEDA

Department of Psychiatry and Neuropathobiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

It has been noted the relationship between depression and dementia in elderly. The prevalence of depression in Alzheimer's disease (AD) was reported 20 to 30% in population-based study. Apathy was more frequently observed than depression among demented out-patients in our study. Whereas the apathy has been considered to be a kind of depression traditionally, it has been found that the apathy is distinct from depression recently.

In our clinical practice, we frequently realize the close relationship between depression and dementia. It has been reported that risk of AD was 1.71 (odds ratio) in the history of depression more than 25 years ago, and interval between diagnoses of depression and AD was positively related to increased risk of developing AD, suggesting that rather than a prodrome, depression may be a risk factor for AD. Furthermore, Rotterdam Scan Study reported recently that the risk of AD increased to 3.76 in the history of pre-senile depression, while 2.34 in the history of senile depression. On the other hand, it is interesting but still controversial whether depression is associated with the conversion from mild cognitive impairment (MCI) into dementia. The underlying neuropathological condition that causes MCI or dementia might also cause depressive symptoms.

<Authors' abstract>
