

特集 うつ病と認知症の間

うつ病は認知症の危険因子か？——脳血管性うつ病と認知機能障害——

山下 英尚¹⁾、濱 聖司^{2,3)}、藤川 徳美⁴⁾、山脇 成人¹⁾

古くからうつ病患者では病相期に抑うつ気分の訴えが少ない割に記憶力低下の訴えが目立ち、あたかも認知症のような症状を呈する「仮性認知症」と呼ばれる状態が見られることはよく知られている。「仮性認知症」は特に老年期のうつ病患者において認められやすく、両者をきちんと鑑別することは老年期の精神科臨床を行う上で非常に重要であるとされてきたが、この「仮性認知症」を呈する患者の中で少なくない割合が本当の認知症に移行してしまうことも臨床医であれば実感されることである。

近年の疫学研究ではうつ病の既往が血管性、アルツハイマー型認知症発症の危険因子となることや、うつ病への罹患が血液の凝固能に影響をもたらして脳血管障害を起こしやすくすることなどが報告され両者の間には一部共通の基盤が存在することが想定されている。1990年代の画像研究の成果を元にうつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害の関与しているうつ病を vascular depression (脳血管性うつ病：VD) と呼ぶことが提唱された。脳血管性うつ病ではしばしば認知機能の低下が認められることなどが報告され、脳血管性うつ病と認知症との関連についても注目されるようになってきている。

本稿ではうつ病と認知症の関連についてこれまでの疫学研究の結果を概説するとともに脳血管性うつ病患者の認知機能障害について、うつ病相の時期、うつ病相からの回復後、さらには長期的な予後と認知症への進展などについてわれわれの研究結果について報告する。

<索引用語：血管性うつ病，認知機能，認知症>

1. これまでの疫学研究

従来より認知症において、うつはその初期症状なのか、あるいはリスクファクターなのかという議論がなされている。アルツハイマー病やその前駆段階と考えられている軽度認知機能障害(MCI)患者ではうつ状態やアパシーの合併する割合が高いこと²⁰⁾が報告されているが、一方でうつ病は認知症のリスクファクターであるか否かについても数多くの研究報告がなされており、否定する報告、肯定する報告ともになされているが、全体をまとめてみると肯定する報告の方が多いようである。

Hebertらは2000年のStroke誌でCanadian Study of Health and Aging cohortの結果を報告しており、8623名の住民を対象とした5年間のcohort研究の結果、血管性うつ病を発症した105名と発症しなかった802名の比較で、年齢、糖尿病、Apo E4、高血圧、心疾患とともにうつ病の既往が危険因子(オッズ比2.41)として、防御因子として定期的な運動と魚介類の摂取が挙げられたと報告している¹¹⁾。Ownbyらによるメタアナリシスではうつ病がアルツハイマー病のリスクに及ぼす影響について9のケースコントロール研究をまとめるとオッズ比は2.03、11のコホート

著者所属：1) 広島大学大学院精神神経医科学
2) 日比野病院脳神経外科
3) 広島大学大学院脳神経外科
4) ふじかわクリニック

研究をまとめると1.9であったと報告している¹⁶⁾。Barnesらによる研究ではうつ病とMCIの関連について検討がなされているが、これによるとうつ病の症状が重度であるほどMCI発症の危険性が高く、オッズ比は2.2であったとしている³⁾。Geerlingsらは2008年にRotterdam Scan Studyの結果を報告しており、彼らは高齢発症のうつ病の既往(オッズ比2.34)だけではなく、若年発症のうつ病の既往(オッズ比3.76)もアルツハイマー病発症のリスクであったと報告している⁹⁾。2011年のLancet Neurology誌でのBarnesらの総説ではアルツハイマー病の危険因子にうつ病、肥満、糖尿病、高血圧、低身体活動が含まれていることが報告されている⁴⁾。これらの結果からはうつ状態は認知症の初期症状としても高頻度に出現するが、うつ病への罹患はアルツハイマー病、血管性認知症の発症に対して独立したリスクファクターである可能性を示唆している。アルツハイマー病、血管性認知症ともうつ病以外に肥満、糖尿病、高血圧、低身体活動などの脳血管障害に関連した因子が危険因子として挙げられているが、うつ病の中でのサブグループ解析が行われているものではなく、うつ病全体が認知症の危険因子となり得るのか、うつ病の中でも特定のサブグループが特にリスクファクターとして重要なのかは今後の検討課題であろう。

2. 血管性うつ病の認知機能

血管性うつ病(vascular depression:VD)は高齢発症のうつ病患者の中で大きな割合を占める⁷⁾器質性のうつ病である。脳卒中後にうつ病を発症した脳卒中後うつ病(post-stroke depression:PSD)とうつ病患者においてMRIなどの画像検査にて脳血管障害が発見されるMRI-defined VDに分類される。血管性うつ病の特徴については、高齢で発症する例が多いこと、うつ病など気分障害の家族歴が少ないこと、高血圧や高脂血症、糖尿病などの合併が多いことなどが報告されている。臨床症状についてKrishnanらは妄想などを伴わないこと、性欲低下、活動力低下

が存在することを指摘し¹⁴⁾、Alexopoulosらは認知機能障害、無力感、病識欠如が強く、気分の落ち込みや罪業感が少ないと述べており¹⁾、器質因が大きく、認知機能の低下が認められやすいことが報告されている。血管性うつ病の認知機能に関してわれわれが行った検討では、PSD患者ではうつ病相の時期において、抑うつ気分、意欲低下が強い患者でリバーミード行動記憶検査(RBMT)による記憶機能、標準注意検査法(Clinical Assessment for Attention:CAT)による作業記憶や注意機能など幅広い領域で認知機能の低下が認められた(図1)¹⁰⁾、また、うつ病相からの回復期での認知機能について行った検討では、脳血管障害を合併していないうつ病ではウェクスラー成人知能検査改訂版の得点は全IQ102.3、言語性IQ103.3、動作性IQ101.0とほぼ健常成人と同様の水準まで回復していたのに対して、血管性うつ病患者の得点は全IQ86.7、言語性IQ90.2、動作性IQ84.1と有意に低値を示していた(図2)。さらに内田クレペリンテストを用いた精神作業速度の比較では血管性うつ病患者では脳血管障害を合併していないうつ病の60%程度の精神作業速度にとどまっており、うつ病症状の回復後の維持療法を行っている時期にも全般性の認知機能の低下が持続していた²⁴⁾。

これらの報告をまとめると、血管性うつ病患者ではうつ病相期には脳血管障害を合併しないうつ病や健常対照者と較べて記憶を含めた多数の領域で認知機能が低下しており、回復期においても脳血管障害を合併しないうつ病と較べて記憶を含めた多数の領域で認知機能の低下が持続していることが明らかになった。血管性うつ病患者の認知機能障害は血管性の要因とうつ病による影響がそれぞれどのように影響しているのか、血管性うつ病は脳血管障害を合併しないうつ病と比較して認知症に進展しやすいのかなどについてはさらに検討が必要であると思われる。

3. 血管性うつ病の長期予後

血管性うつ病患者では短期的な治療反応性が低

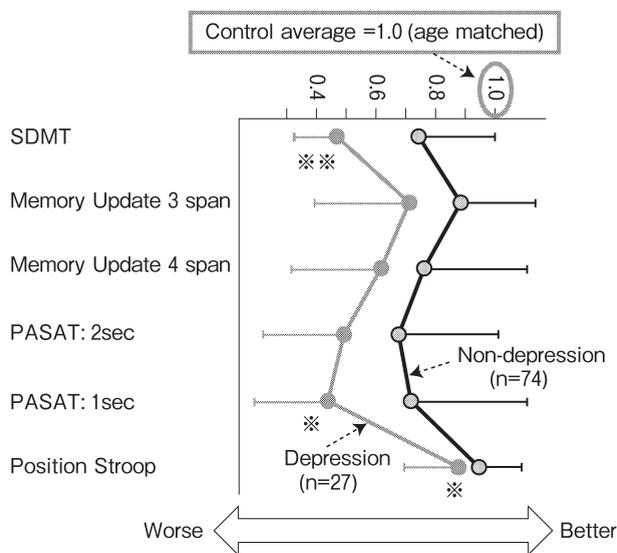


図1 脳卒中後うつ病患者の認知機能
標準注意検査法 (Clinical Assessment for Attention : CAT)
※ p<0.05
※※ p<0.01

回復期

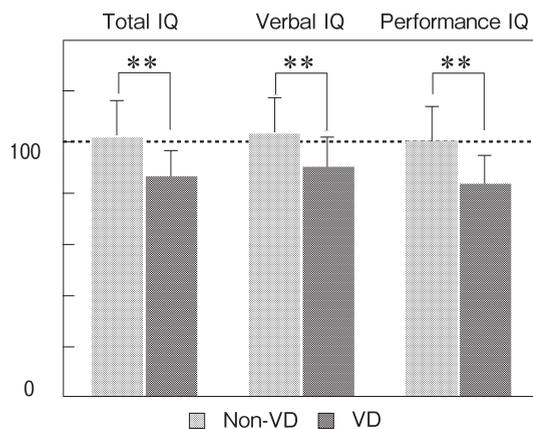


図2 血管性うつ病の認知機能 (WAIS-R)
**p<0.01

く、抗うつ薬治療によって中枢神経系の副作用の出現頻度が高いことはこれまでも繰り返し報告されている⁸⁾が、長期的な予後や認知症についての報告は少ない。1998年にわれわれは血管性うつ病患者の入院治療後3年間の臨床経過を報告して

いる。結果としては、血管性うつ病患者では脳卒中、せん妄、血管性パーキンソンズムの出現率については有意に多かったが、認知症への進展は脳血管障害を合併していないうつ病患者と比較して多かったものの有意差は認められなかった²⁵⁾。これは調査対象症例が少なかったためと、経過観察期間が3年間と短かったことが影響している可能性があるためその後調査対象を拡大し、期間も延長して同様の調査を行った。平均10年の調査期間の中で認知症に移行した患者の割合は血管性うつ病では約18%であったのに対して脳血管障害を合併していないうつ病患者では約4%と血管性うつ病患者で有意に高かった(図3)。経過観察期間中の死亡の割合も有意ではないものの血管性うつ病患者で高かった。10年間の経過観察期間における気分障害の予後についても検討しており、血管性うつ病患者では寛解を維持できていた患者はわずか5%に過ぎず、うつ病相の割合も平均で37%であり、脳血管障害を合併していないうつ病患者と比較すると気分障害の予後も有意に悪かった(表1)²³⁾。これらの結果からは血管性うつ

病患者は高齢者のうつ病患者の中でも特に認知症に進展する危険性が高いと言えるが、脳血管障害の合併による認知機能障害の進展の可能性の他、うつ病の遷延が認知症に関連している可能性がある。

4. 考えられるメカニズム

血管性うつ病患者の認知機能障害の持続や認知症への移行を引き起こすメカニズムとしては血管障害そのものによる認知機能障害、うつ病が血管障害を悪化させる、うつ病がアルツハイマー病を促進する、などの可能性が考えられる。脳血管障害の存在自体がうつ状態だけでなく認知機能障害も引き起こすと考えると、血管性うつ病の認知機能障害を説明することが可能で、うつ病と認知症には一部共通する神経学的な基盤が存在し、認知症や MCI の初期には高率にうつ状態を合併する

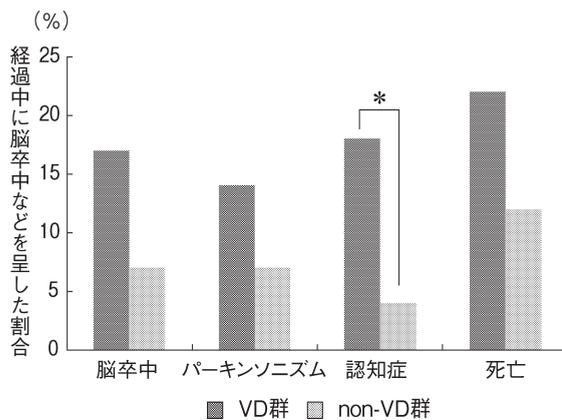


図3 血管性うつ病の予後—10 years outcome—

ことの説明にもなり得ると考えられる。O'Brienらは vascular cognitive impairment というコンセプトを提唱して¹⁵⁾ 脳血管障害により障害される部位や程度によって認知機能障害、認知症、うつ状態、意欲低下などの症状を引き起こすと説明しているが、この説明は血管性うつ病患者ではうつ病の回復後も精神作業速度の低下を中心とした認知機能の低下が持続しやすいことの説明にはなっていない。その後に認知症を発症しやすいことの説明には不十分であると考えられる。上記に加えてうつ病への罹患が脳血管障害をさらに悪化させる要因となると考えると血管性うつ病患者が血管性認知症に移行しやすいことを説明しやすい。Ramasubbuらは2003年にうつ病とその後の脳卒中による死亡率を調べた8つの研究のうち、6つではうつ病の経験とその後の脳卒中による死亡率が増加していたと報告している¹⁶⁾。Panらは2011年のJAMA誌で28のコホート研究をまとめて、うつ病への罹患は脳卒中の発症のリスクを1.55倍に高めると報告している¹⁷⁾。うつ病が脳卒中のリスクを上げるメカニズムとしてはうつ病によって身体的な活動性が落ちることや高血圧や糖尿病、血小板機能の亢進⁶⁾ など様々なものが想定されている。一方アルツハイマー病の危険因子としては Rotterdam Studyにおいて高齢者において血中のアミロイドβ蛋白(Aβ) 40/42の比率が高いことが将来のアルツハイマー病発症のリスクを高めることが報告された²²⁾。Sunらは高齢発症のうつ病とアルツハイマー病の関連を調べるために995人の高齢者(そのうち348人がうつ病)の血漿Aβを測定して、高齢発症のうつ病患

表1 血管性うつ病の気分障害に関する予後—10 years outcome—

| | Non-VD group | VD group | p-value |
|--------------|--------------|-----------|---------|
| 寛解継続 | 18 (36%) | 2 (5%) | <0.001 |
| うつ病相回数 (回) | 1.3±3.7 | 2.3±2.4 | 0.21 |
| 合計うつ病相期間 (年) | 1.3±2.1 | 2.6±2.2 | 0.01 |
| うつ病相の割合 | 15.8±26.4 | 36.6±31.2 | 0.003 |
| 入院回数 | 0.4±0.7 | 1.1±1.3 | 0.004 |
| 躁病エピソード | 3 (6%) | 6 (15%) | 0.17 |

者において健常対照者と比べて $A\beta_{40/42}$ の比率が高く、この $A\beta$ がうつ症状や認知機能障害と関連していたことから $A\beta_{40/42}$ の比率が高い高齢うつ病患者をアルツハイマー病の前駆状態と考えた²¹⁾。Baba らはさらに 193 名のうつ病患者を若年 (40 歳未満)、中年 (40~64 歳)、高齢 (65 歳以上) の 3 群に分け、それぞれ健常対照者と比較しており、全ての年齢群でうつ病患者では健常対照者と比較して $A\beta_{40/42}$ の比率が高かったと報告している²⁾。これらの結果はうつ病への罹患がアルツハイマー病発症の危険因子になるという疫学的研究の生物学的な裏付けとなる可能性がある。

5. 治療の可能性

以上の結果は高齢者においてうつ病への罹患が認知症発症のリスクを高めること、その中でも特に血管性うつ病と呼ばれる患者では認知機能障害が残存しやすく認知症発症のリスクが高いことを示しているが、それでは医療も含めて何らかの介入を行うことで認知症発症のリスクを軽減することは可能なのだろうか。2000 年の Hebert らの報告では定期的な運動と魚介類の摂取が血管性認知症のリスクを軽減したと報告がなされている¹¹⁾、2011 年の Barnes らの総説ではうつ病、肥満、糖尿病、高血圧、低身体活動などのリスクファクターに介入することでアルツハイマー病の発症リスクを低減できる可能性に言及している⁴⁾。うつ病患者における海馬の萎縮を報告した Sheline ら¹⁹⁾ は未治療のうつ病罹病期間と海馬体積の減少の間には有意な相関が認められたが、抗うつ薬服用中のうつ病罹病期間とは相関は認められなかったことを報告し、抗うつ薬の神経保護作用について考察している。Chen ら (2001) は抗うつ薬を服用中の患者では海馬において神経保護作用を持つ脳由来神経栄養因子 (BDNF; brain-derived neurotrophic factor) の増加が認められたことを報告しており⁵⁾、Kimura らは脳卒中後うつ病患者に対して nortriptyline によって治療を行ったところ、MMSE が改善したのに対してプラセボによって治療した患者では認知機能の改

善がみられなかったと報告している¹³⁾。さらに Jorge らは抗うつ薬による治療が脳卒中後うつ病患者の死亡率を減少させた¹²⁾ ことを報告しているが、現在のところうつ病の治療が認知症の発症を減少させたとの直接的なエビデンスは存在しない。この理由としては、うつ病治療の効果を確認するためにはうつ病治療群と治療せずに経過を観察する群の長期経過を比較する必要があるが、うつ病患者に対して治療を行わないで経過を観察するとは自殺の危険性を高め、QOL の低下を持続させることになり倫理的にこのような研究が許されないことが最大の理由と考えられる。

6. まとめ

これまでの疫学的研究をまとめると、うつ病への罹患は血管性認知症、アルツハイマー病それぞれについて発症への危険因子である可能性が高い。血管性認知症、アルツハイマー病ともうつ病以外に肥満、糖尿病、高血圧、低身体活動などの脳血管障害に関連した因子が危険因子として挙げられており、高齢発症のうつ病の中でも脳血管障害の関与が大きい血管性うつ病でうつ病の回復後も認知機能障害が持続しやすく、長期経過を観察していくと認知症への移行の危険性が大きい。認知機能障害を引き起こす機序としては脳血管障害による直接の影響、うつ病による脳血管障害への悪影響、うつ病によるアミロイドへの影響など様々な機序が考えられる。うつ病の治療を行うことが認知症の発症を減少させる可能性があるが、現在のところ直接的なエビデンスはなく、今後の検討課題であると思われる。

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) Baba, H., Nakano, Y., Maeshima, H., et al.: Metabolism of amyloid β -protein may be affected in depression. J Clin Psychiatry (in press)
- 3) Barnes, D.E., Alexopoulos, G.S., Lopez, O.L., et

- al.: Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry*, 63; 273-279, 2006
- 4) Barnes, D.E., Yaffe, K.: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*, 10; 819-828, 2011
- 5) Chen, B., Dowlatshahi, D., MacQueen, G.M., et al.: Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*, 50; 260-265, 2001
- 6) Dong, J.Y., Zhang, Y.H., Tong, J., et al.: Depression and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Stroke*, 43; 32-37, 2012
- 7) Fujikawa, T., Yamawaki, S., Touhouda, Y.: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*, 24; 1631-1634, 1993
- 8) Fujikawa, T., Yokota, N., Muraoka, M., et al.: Response of patients with major depression and silent cerebral infarction to antidepressant drug therapy, with emphasis on central nervous system adverse reactions. *Stroke*, 27; 2040-2042, 1996
- 9) 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
- 10) Hama, S., Yamashita, H., Yamawaki, S., et al.: Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics*, 11; 68-76, 2011
- 11) Hebert, R., Lindsay, J., Verreault, R., et al.: Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*, 31; 1487-1493, 2000
- 12) Jorge, R.E., Robinson, R.G., Arndt, S., et al.: Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry*, 160; 1823-1829, 2003
- 13) Kimura, M., Robinson, R.G., Kosier, J.T.: Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke*, 31; 1482-1486, 2000
- 14) Krishnan, K.R.R., Hays, J.C., Blazer, D.G.: MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 154; 497-501, 1997
- 15) O'Brien, J.T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., et al.: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*, 2; 89-98, 2003
- 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) Pan, A., Sun, Q., Okereke, O.I., et al.: Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA*, 306; 1241-1249, 2011
- 18) Ramasubbu, R., Patten, S.B.: Effect of depression on stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry*, 48; 250-257, 2003
- 19) Sheline, Y.I., Gado, M.H., Kraemer, H.C.: Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 160; 1516-1518, 2003
- 20) Sultzer, D.L., Levin, H.S., Mahler, M.E., et al.: A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 150; 1806-1812, 1993
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Yamashita, H., Fujikawa, T., Takami, H., et al.: Long-term prognosis of patients with major depression and silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology*, 62; 177-181, 2010
- 24) Yamashita, H., Fujikawa, T., Yanai, I., et al.: Cognitive functioning in patients with major depression and silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology*, 15; 23-28, 2002
- 25) Yanai, I., Fujikawa, T., Horiguchi, J., et al.: The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Disord*, 47; 25-30, 1998