

## 特集 うつ病と認知症の間

## DLBとうつ状態

水上 勝義

レビー小体型認知症 (DLB) は、経過中高率にうつ状態を認める。DLB でみられるうつ状態では、幻覚、妄想、不安、心気、焦燥などの精神症状が同時にみられることが多い。意欲や自発性が低下したいわゆるアパシーが前景の病像がみられることもある。老年期のうつ病もこのような特徴を認め、さらに認知機能の低下を来たしやすく、精神活動や動作が緩慢となるなど、DLB のうつ状態と類似した特徴を持つ。このため両者の鑑別は決してたやすくはない。我々の検討では、50 歳以上で発症し、精査入院した大うつ病のうち 13.8% が DLB と診断変更された。また DLB の前駆状態としてうつ状態が見られることも少なくない。DLB と診断された例の半数近くは当初は大うつ病と診断され、はじめから DLB と診断されたのは 22% にすぎなかった。このため老年期のうつ病では常に DLB の可能性を念頭に置く必要がある。DLB に移行するうつ病では、精神病的特徴とメランコリー型の特徴の両者を併せ持つ、自律神経症状や薬剤過敏性が目立つなどの特徴があげられる。DLB のうつ状態に対する薬物療法では、抗コリン症状が強い三環系抗うつ薬の使用は控え、SSRI や SNRI を効果と副作用を注意深く観察しながら用いる。ただし薬物治療困難例も少なくない、このような例では修正型電気けいれん療法 (mECT) や経頭蓋磁気刺激療法 (TMS) などの特殊身体療法が有効な場合がある。

＜索引用語：レビー小体型認知症 (DLB)、うつ状態、高炭酸換気応答、自律神経障害、薬剤過敏性、薬物療法、修正型電気けいれん療法、経頭蓋磁気刺激療法＞

## 1. はじめに

レビー小体型認知症 (DLB) は、大脳および脳幹部の広範な領域にレビー小体が出現する進行性変性疾患であり、認知症の原因のおよそ 20% に及ぶとされ、アルツハイマー型認知症 (AD)、血管性認知症について多い認知症の原因疾患である。DLB は認知機能障害の他に、パーキンソン症状や自律神経障害をはじめとする身体症状や行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) が高率にみられる。DLB の BPSD では、幻視が有名であるが、うつ状態も高率にみられることが知られ、臨床診断基準の支持的所見に挙げられている<sup>7)</sup> (表 1)。うつ状態は DLB の前駆症状としてもしばしばみられ、老年期のうつ病との鑑別が困難なことが少

なくない。そこで本稿では、レビー小体型認知症とうつ状態について概観する。

## 2. DLB のうつ状態の頻度

DLB の過半数の症例で、うつ状態が認められる<sup>7)</sup>。Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いて検討した Borroni ら<sup>3)</sup>によれば、DLB の軽症例でも 6 割以上にうつ状態を認めるという (図 1)。また大うつ病エピソードを満たすうつ状態も DLB のおよそ 3 割にみられることが報告されている<sup>2,12)</sup>。AD ではうつ状態の頻度は 3 割程度、大うつ病エピソードの頻度が 2 割程度と報告されているため、DLB は AD に比してうつ状態の頻度が高いといえる。また AD と DLB の Geriatric Depression Scale (GDS) のスコアを比較

検討した報告によれば、DLBのスコアはADのおよそ2倍とも報告されている<sup>17)</sup>。すなわちうつ状態はADに比してDLBでより顕著である。

### 3. DLBのうつ状態の臨床的特徴

しかしながらDLBのうつ状態の臨床的特徴について詳細に検討した報告はきわめて少ない。先述したBorroniら<sup>3)</sup>によれば、DLBではうつ状態(61.9%)のほかにも、不安(67.4%)、アパシー(57.6%)、焦燥、睡眠障害(ともに55.4%)などの症状が高率に認められている。またMoriら<sup>10)</sup>も妄想(33.3%)、幻覚(58.3%)、アパシー(75.0%)などはうつ状態(58.3%)と同様に出現頻度が高いという。剖検によって確かめられたDLB 16症例のうつ状態を後方視的に検討したSamuelsらの研究<sup>12)</sup>では、精神運動制止ないしは焦燥(69%)、体重変化(69%)、抑うつ気分(50%)、思考や集中の減退(44%)などが多く認められた。一方彼らの例では、睡眠障害(19%)、倦怠感、活力の減退(13%)、無価値感および過度の罪責感(6%)などの出現頻度が少なく、希死念慮や自殺企図は認めなかったという。しかし実際には、罪業感や希死念慮を訴えるDLB患者は存在する。我々はDLBの大うつ病エピソードと、ハミルトンうつ病評価尺度

(HAM-D)で重症度を一致させた大うつ病(major depressive disorder:MDD)で、精神症状の特徴を検討した。その結果DLBのうつ状態では、妄想(p=0.001)、焦燥(p=0.002)、心気(p=0.045)、抑制(p=0.022)、現実感の喪

表1 レビー小体型認知症の診断基準  
(文献8を改変引用)

1. 進行性の認知症	初期には記憶障害は著明でなくてもよい
2. 中核的特徴	注意や明晰さの変化を伴う認知の変動 具体的で詳細な内容のくりかえされる幻視 パーキンソニズム
3. 示唆的特徴	レム睡眠行動障害 抗精神病薬の過敏性 基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下
4. 支持的特徴	繰り返す転倒あるいは失神、一過性の意識障害、 高度の自律神経機能障害、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、うつ状態、側頭葉内側部の萎縮が比較的軽度、SPECT、PETによる後頭葉の取り込み低下、MIBGの取り込み低下、側頭部の一過性の鋭波と全般的徐波化

このほか、5. DLBを支持しない特徴、6. 症状の時間の経過についての記載あり  
中核的特徴2つ、あるいは中核的特徴1つと示唆的特徴1つ以上で「DLB ほぼ確実(probable DLB)」

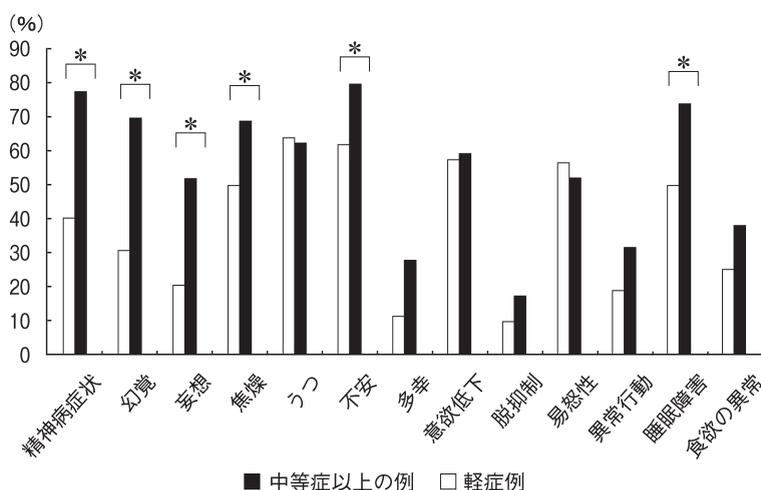


図1 DLB経過中のBPSD出現率——軽症 (MMSE>19, CDR<1) と中等症以上の例の比較—— (文献3を改変引用)

失 ( $p=0.023$ ), 病識 ( $p=0.007$ ) などがより多く認められた<sup>15)</sup>。

いずれにしても、これらの報告から、DLBでは、抑うつ症状の他にさまざまな精神症状が同時にみられる可能性が示唆される。すなわちDLBのうつ状態には、幻覚や妄想とうつ状態が混在するいわゆる妄想性うつ病ともいえる病像、不安、焦燥、心気症状が目立つ病像、意欲や自発性が低下したいわゆるアパシーが前景に目立つ病像など様々なうつ状態がみられることになる。

#### 4. 老年期うつ病との類似点

壮年期までのうつ病と比較して老年期うつ病に多い臨床的特徴として、心氣的傾向、焦燥、アパシー、妄想や錯乱状態をとめないやすいことなどが挙げられる。これらは、先に述べたDLBのうつ状態にもみられる特徴である。したがってうつ状態の病像から老年期のうつ病とDLBを鑑別するのはけっしてたやすくはない。また老年期うつ病では、ADにみられるような記銘の障害はみられないものの、想起障害、注意障害、遂行機能障害などがしばしばみられ、仮性認知症と称される病態も存在する。DLBも初期には注意障害や遂行機能障害が目立つが、記銘は比較的保たれることが多く、認知機能障害の面でも類似した面があるといえる。さらにうつ病患者は、表情に乏しく、精神活動や動作が緩慢になるなど、一見パーキンソン症状に類似した外観を示すことも指摘されており<sup>1)</sup>、この点もパーキンソン症状を呈しやすいDLBとの共通点である。以上から精神医学的所見、認知機能、身体的所見の3つの側面で、老年期うつ病とDLBとはかなり類似しているといえる。

50歳以上で発症した大うつ病と診断され2002年12月から2007年9月までの期間に当科に入院した連続臨床例167例のうち、入院後、画像検査(頭部MRI、脳血流SPECT)、神経心理、自律神経検査(高炭酸換気応答検査、MIBG心筋シンチ)などの精査を行い、13.8% (23例)がDLBへと診断変更された<sup>15)</sup>。

#### 5. DLBのうつ状態と老年期うつ病の鑑別

このようにDLBと老年期うつ病の鑑別はしばしば困難であるが、鑑別診断に際しては、DLBに特徴的な症状をていねいに拾い上げることが大切である。すなわち認知機能の変動や視空間認知障害などのDLBに特徴的な認知機能障害の存在、あるいはレム睡眠行動障害の存在はDLBを示唆する所見である。また、起立性低血圧、失神などの自律神経症状が目立つ場合もDLBを疑う。SPECTや心筋MIBG検査が可能な施設であれば、SPECTにおける後頭葉の血流低下やMIBG検査における心筋への取り込み低下の所見はDLBの診断に有用である(表2)。

#### 6. DLBの前駆状態としてのうつ状態

すでにDLBの病初期からうつ状態が高頻度に見られることを述べたが、うつ状態は、DLBの前駆状態としてもみられることは以前から報告されている。Redingら<sup>11)</sup>は、うつ病患者のうち、錐体外路症状が存在したり少量の三環系抗うつ薬で錯乱状態を呈する場合認知症に進行しやすいと報告している。このような症例のなかにDLBが存在した可能性が考えられる。また紹介受診しDLBと診断した8例のうち5例は、元々うつ病と診断されていた、というMcKeithらの報告<sup>6)</sup>もある。高齢発症の大うつ病の連続10例を追跡調査し、神経病理的検索を行った報告によれば、後に7例が認知症に進行した。神経病理学的検討ではDLB4例AD3例、左前頭葉脳梗塞1例、特記すべき所見なし2例であった<sup>14)</sup>。実は彼らは、ADの病理所見を6例に、DLBの病理所見を4例に認めたことから、AD病変とうつとの関連を指摘している。しかしADの病理所見をもつ6例中3例はDLBの所見を呈しており、この3例は神経病理診断ではDLB(common form)と診断されるため、上述したようにDLB4例、AD3例ということになる。このほか老年期の大うつ病と臨床診断され、神経病理学的にDLBと診断された症例が報告されている<sup>4)</sup>。この症例は81歳時、心気不安症状で発症し2年後うつ状態が出現

表2 DLB 例の自律神経障害

No	性別	年齢	中核的特徴	MMSE	Barthel index	経過年数	Yahr 分類	SPECT 後頭葉血流低下	換気応答	MIBG H/M 比	起立性低血圧	心拍変動 high frequency	心拍変動 low frequency	点眼テスト
1	M	70	full	9	70	5	2	+	0.154	1.6	+	5.78	6.05	1.14
2	F	75	full	21	70	8	3	+	0.322	1.15	+	3.27	4.22	
3	F	56	幻視(-)	27	100	1	2	+	0.176	1.4	-	4.94	5.26	1.75
4	F	77	full	27	100	5	2	+	0.011	1.28	+	59.6	131	1.35
5	F	68	幻視(-)	11	100	4	2	-	0.198	1.48	-	8.9	28.1	1.53
6	F	70	PA(-)	21	95	1	0	-	0.067	2.06	+	65.3	59.7	1.62
7	M	73	full	17	90	2	2	+	0.104	1.11	+	23.4	90.4	
8	F	63	full	18	80	5	2	-	0.257	1.65	+	25.3	185	1.14
9	F	55	full	10	75	3	2	+	0.100	2.23	-	113	449	1.2
10	F	61	幻視(-)	15	80	3	1	+	0.031	2.04	+	59.5	222	1.14
11	M	74	幻視(-)	18	100	3	1	+	0.112	1.28	+			
12	F	73	PA(-)	18	100	5	0	+	0.097	1.86	-	52.7	415	1.04
13	M	74	full	17	80	1	1	+	0.226	1.14	+	38.7	66	
14	M	65	full	25	100	5	1	+	0.332	1.24	-	18.4	61.7	

太字は異常。異常の割合 14/14 10/14 9/14 9/13 9/13 6/9

し、大うつ病と診断されたが、認知機能障害、パーキンソン症状、幻視などはいっさい認めなかった。しかし剖検所見では大脳皮質に広範に無数のレビー小体を認め、病理学的には common form of DLB と診断された。

これらの報告から、DLB の症状を呈する以前にうつ病と診断され、その後次第に DLB の症状を呈する症例（すなわち前駆段階としてのうつ）が少なくないことがわかる。

我々は DLB 55 例の初期診断名を後方視的に検討した。その結果、大うつ病 35%、精神病像を伴う大うつ病 11% と、半数近くが大うつ病と診断されていた。一方最初から DLB と診断されたのは 22% にすぎなかった<sup>16)</sup>。この結果もうつ病で始まる DLB が多いことを支持している。

## 7. DLB 患者の高炭酸換気応答

ところで DLB に自律神経障害が高率にみられることは周知のことである。我々は DLB の入院患者連続 14 例に対して多面的に自律神経障害を

検討した。その結果 DLB 患者の多くが MIBG の心筋取り込み低下、起立性低血圧、心拍変動の異常、点眼検査の過敏反応などの自律神経障害を示した（表 2）。なかでも高炭酸換気応答検査（図 2）は DLB の全例に異常低値を示した（図 3）。高炭酸換気応答検査とは呼吸中の二酸化炭素濃度が徐々に高まると換気量が増加する生体反応（高炭酸換気応答）を調べる検査で、我々は DLB では高炭酸換気応答が特異的に低下することを報告した<sup>8,9)</sup>（図 4）。

## 8. DLB の前駆状態としてのうつ状態

この高炭酸換気応答検査を高年齢発症のうつ病患者に施行し、その後の経過を検討した。対象は当科入院時の年齢、うつ病の初発年齢とも 50 歳以上で DSM-IV-TR で MDD, single episode, もしくは recurrent と診断された患者である。全員 MMSE 24 点以上で認知症はない。このうち認知症への進行リスクが高いと考えた、Parkinson 病と診断されないものの寡動が認められるもの、



KAY-100 (チェスト株式会社製)

図2 高炭酸換気応答検査

1. 呼気終末酸素分圧 (PETO<sub>2</sub>) を 180 torr に保つ
2. 呼気終末炭酸ガス分圧 (PETCO<sub>2</sub>) を 5 torr/分ずつ上昇
3. 分時換気量 (VE) の変化を計測
4. それを体表面積で除した値 ( $\Delta VE/\Delta PETCO_2/\Delta BSA$ ) を算出

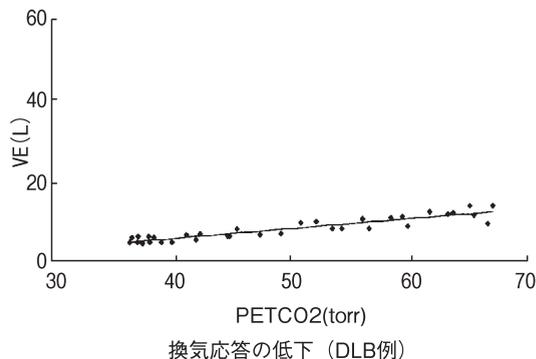
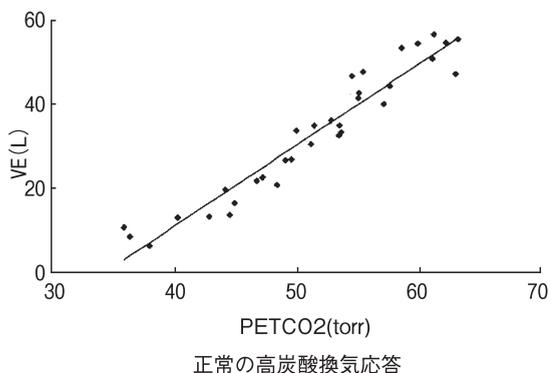


図3 DLBにおける高炭酸換気応答の低下

正常では、呼気 CO<sub>2</sub> 分圧が上昇するに従って分時換気量 (VE) も増加するが、DLB 例では、分時換気量の増加がほとんどみられない。

DSM-IV-TR の大うつ病における精神病性の特徴を伴うものを対象とした。対象者 27 例のうち、高炭酸換気応答検査の異常が 18 例、正常は 9 例であった。高炭酸換気応答の異常を示した 18 例中 16 例が平均 4 年の観察期間の間に DLB に進行、正常 9 例の中 DLB に移行した例はなかった<sup>16)</sup>。この 9 例中 5 例は認知機能が正常範囲を保ったが、4 例は AD に移行した。この結果から

DLB では前駆期からすでに自律神経障害が目立つことが示唆された。また 27 例の大うつ病エピソードを DSM-IV-TR により分類すると精神病性の特徴とメランコリー型の特徴の両者を呈するものがもっとも DLB に移行しやすく、次いで精神病性の特徴もメランコリー型の特徴もみられず活動性が低下した、いわゆるアパシーに類似した病像が移行しやすいことが示唆された (投稿準備

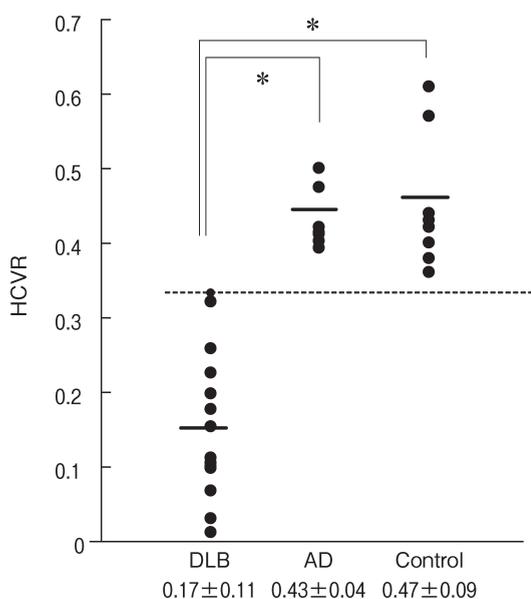


図4 高炭酸換気応答の鑑別能 (文献10より引用)

\*  $P < 0.0001$

中)。また高炭酸換気応答で異常を示した群の7割以上の患者は、向精神薬に過敏性を示し、2種類以上の向精神薬に過敏性を示す例も少なくないことが示唆された (投稿準備中)。薬剤過敏性は抗精神病薬にとどまらず、抗うつ薬や抗不安薬に対しても認められた。これらの結果から高齢発症のうつ病のうち、自律神経障害や薬剤過敏性がみられる例では、DLBに移行するリスクが高いと考えられる。

### 9. DLBのうつ状態の治療

もともと高齢者は身体合併症が多く、また薬物代謝能や排泄能が低下しているため、薬剤の副作用が出現しやすい。そのうえDLBではうつと同時にさまざまな精神症状が混在すること、薬剤過敏性がみられること、また呼吸・循環器系の自律神経障害や錐体外路症状などが存在することなどから薬物療法は困難な場合が多い。

DLBのBPSDに対しては、ドネペジルや抑肝散がしばしば用いられる。ドネペジルはDLBに対する適応はないが、認知機能障害のみならず

DLBのBPSDに対する効果が報告されている<sup>10)</sup>。ただし大うつ病エピソードを呈する例では、これらの薬剤で効果が得られず、抗うつ薬による治療が必要となる場合が少なくない。ところがADの大うつ病エピソードに対する抗うつ薬の効果については、いくつかの二重盲検比較試験で検討されているが、DLBについてはこのような検討は行われていない。DLBでは各々の例で薬物反応性が異なり、また1人の症例でも1回目と2回目のうつ状態で抗うつ薬に対する反応が異なることがある。著者は1回目のうつにミルナシプランが奏効したが、2回目のうつには無効でセルトラリンが効いた例を経験している。したがって、現状では各々の例に対して効果と副作用を慎重に見極めながら治療を進めていくことになるだろう。抗うつ薬の選択としては、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤を少量から用いることになる。最近興奮、幻覚妄想を伴ううつ状態にミルタザピンが奏効したDLB例が報告されている<sup>5)</sup>。DLBは、アセチルコリン神経伝達系のほかに、セロトニンの起始核である縫線核、ノルアドレナリンの起始核である青斑核、ドパミンの起始核である黒質が障害され、これらの神経伝達系の障害がうつ状態の背景になると推察される。またDLBで障害が目立つ扁桃核もうつ状態と関連することが考えられる。縫線核の障害からDLBの大脳皮質神経終末のセロトニンは減少するが、うつを呈するDLBでは大脳皮質の5HT1A受容体がup-regulationすることから、SSRI+5HT1A受容体阻害薬の組み合わせを推奨する報告もある<sup>13)</sup>。ただしその後、この治療法の効果を検証した報告はみられない。

薬物療法で副作用が強く現れ治療に難渋する場合、また薬物療法で改善がみられない場合、修正型電気けいれん療法 (mECT) や経頭蓋磁気刺激 (TMS) が有効な場合がある。我々の検討では薬物難治性のDLBのうつ状態の多くにECTによる改善が認められた<sup>15)</sup> (図5)。

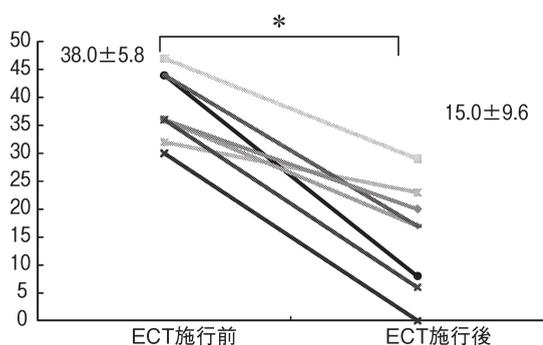


図5 HAM-Dの変化(ECT)(文献15より引用)  
\* P<0.005

### 10. まとめ

DLBは高率にうつ状態を呈すること、またうつ病と診断され治療されている例のなかにDLBに移行する例が少ないことを指摘した。DLBの前駆段階でみられるうつ状態ではしばしば自律神経障害や薬剤過敏性が目立つ。高齢者のうつ病では常にDLBの可能性を念頭に置き治療にあたる必要がある。

### 文 献

- 1) 朝田 隆：うつから認知症への進展. *Depression Frontier*, 4 ; 8-11, 2006
- 2) Ballard, C., Johnson, M., Piggott, M., et al. : A positive association between 5HT re-uptake binding sites and depression in dementia with Lewy bodies. *J Affect Disord*, 69 ; 219-223, 2002
- 3) Borroni, B., Agosti, C., Padovani, A. : Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB) : Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Arch Gerontol Geriatr*, 46 ; 101-106, 2008
- 4) Iritani, S., Tsuchiya, K., Arai, T., et al. : An atypical autopsy case of Lewy body disease with clinically diagnosed major depression : a clinical, radiological and pathological study. *Neuropathology*, 28 ; 652-659, 2008
- 5) 北村ゆり, 真田順子 : 激しい幻覚妄想, 抑うつに対しミルタザピンが有効であったレビー小体型認知症の3症例. *老年精神医学雑誌*, 22 ; 84-90, 2011
- 6) McKeith, I.G., Perry, R.H., Fairbairn, A.F., et

al. : Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med*, 22 ; 911-922, 1992

7) 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

8) 水上勝義 : レビー小体型認知症の臨床診断 ⑥系統的な自律神経機能評価. *Dementia and Cognition*, 7 ; 345-350, 2008

9) Mizukami, K., Homma, T., Aonuma, K., et al. : Decreased ventilatory response to hypercapnia in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol*, 65 ; 614-617, 2009

10) Mori, S., Mori, E., Iseki, E., et al. : Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies : Preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60 ; 190-195, 2006

11) 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

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

13) Sharp, S.I., Ballard, C.G., Ziabreva, I., et al. : Cortical serotonin 1A receptor levels are associated with depression in Patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 26 ; 330-338, 2008

14) Sweet, R.A., Hamilton, R.L., Butters, M.A., et al. : Neuropathologic correlates of late-onset major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29 ; 2242-2250, 2004

15) Takahashi, S., Mizukami, K., Yasuno, F., et al. : Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics*, 9 ; 56-61, 2009

16) 高橋 晶, 水上勝義, 朝田 隆 : レビー小体型認知症 (DLB) の前駆症状, 初期症状. *老年精神医学雑誌*, 22 (増刊I) ; 60-64, 2011

17) Yamane, Y., Sakai, K., Maeda, K. : Dementia with Lewy bodies is associated with higher scores on the Geriatric Depression Scale than is Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 11 ; 157-165, 2011

## Dementia with Lewy Bodies and Depressive State

Katsuyoshi MIZUKAMI

*Department of Psychiatry, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba*

Depressive states are often observed in patients with dementia with Lewy bodies (DLB) during the clinical course and the prodromal stage. In the depressive state in patients with DLB, manifestations such as hallucinations, delusions, anxiety, hypochondria, agitation, and apathy are often found. As the differentiation of DLB and senile depression is often difficult, it is always necessary to consider the possibility of DLB for elderly patients with depression.

In the pharmacotherapy for the depressive state of DLB, we should avoid using tricyclic antidepressants because of anticholinergic adverse effects. SSRIs and SNRIs are a better choice, with careful monitoring effects and side effects. Modified electro-convulsive therapy (mECT) or transcranial magnetic stimulation therapy (TMS) may be effective for pharmacotherapy-resistant cases.

<Author's abstract>

---