

アルツハイマー病とうつ状態

水上 勝義

アルツハイマー病 (AD) は進行性の記憶障害を中心とした認知機能障害のほかに、経過中さまざまな行動・心理症状 (BPSD) が認められる。うつ状態も AD の BPSD の中で主要な症状の 1 つである。AD のうつ状態の頻度は報告によってばらつきがあるが、経過中およそ 2~3 割の患者に大うつ病エピソードがみられると報告されている。病初期には自己の能力の低下に対する不安や自信の欠如に端を発したうつ状態が生じやすく、進行とともにうつ状態の頻度が増加するなどと報告されたが、最近のメタ解析の結果はうつ状態の頻度と重症度との関連に否定的である。AD のうつ状態は通常のうつ病と同様に生物・心理・社会的要因のいずれの影響も受けるが、とくに生物学的な要因の比重が大きいと考えられる。うつ状態を呈する AD は、大脳皮質の神経原線維変化の発現が多いとの報告、アミロイドβ蛋白とうつ状態との関連を示唆する報告、また AD の扁桃体にレビー小体が存在するとうつ状態が出現しやすいなどの報告がある。AD とうつ状態が現れると、ADL や認知機能にさらなる障害を引き起こし、介護負担の増加や施設入所を促進することが報告されている。我々は、AD にみられた大うつ病エピソードと、年齢や重症度を一致させた大うつ病の臨床的特徴を比較検討した。大うつ病エピソードを認める AD では、大うつ病に比べて生活機能の障害がより高度であった。またうつ症状の比較では、両者ともに抑うつ気分、興味の喪失、不安が高くうつ状態の基本的な症状は一致するが、AD の大うつ病エピソードは抑制が強く、大うつ病は身体的不安や睡眠障害がより強かった。AD のうつ状態の対応に際しては、非薬物療法と薬物療法が用いられる。支持的に接しながら、能力を超えない範囲の活動を通して楽しみや達成感が得られるように支援することが基本的な対応である。このほか非薬物療法として、バリデーション、回想法、運動、介護者に対する心理社会的介入の効果が報告されている。大うつ病エピソードに対しても、SSRI や SNRI を中心とした薬物療法が行われるが、現時点では抗うつ薬の効果について評価は定まっていない。コリンエステラーゼ阻害薬も AD のうつ状態に対する効果が認められているため、非薬物療法やコリンエステラーゼ阻害薬の効果を見定めてから抗うつ薬治療の検討をするのが望ましい。

<索引用語：アルツハイマー病，うつ状態，非薬物療法，薬物療法>

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、記憶障害や遂行機能障害など進行性の認知機能障害を特徴とする変性認知症疾患であり、本邦で最も多い認知症の原因疾患である。AD の症状には認知機能障害のほかに行動・心理症状 (behavioral psychological symptoms of dementia: BPSD) があるが、うつ状態は BPSD の 1 症状である。AD とうつ状態が

出現すると、認知機能⁸⁾や ADL¹²⁾のさらなる悪化をきたし、介護負担が増加する⁶⁾。結果として施設入所を促進することになる²²⁾。本稿では AD のうつ状態について、その臨床的特徴や対応について概説する。

I. AD のうつ状態の頻度

BPSD の評価尺度である、Neuropsychiatry

Inventroy (NPI) を用いた検討では、高度の症例ではおよそ6割にうつ症状がみられるという¹⁴⁾。大うつ病エピソードの頻度は、レビー小体型認知症 (DLB) には及ばないものの、ADの20~25%に出現するといわれている¹⁵⁾。老年期の大うつ病の頻度2~3%⁷⁾と比較すると、ADはうつ状態が現れやすいといえる。

ADの経過や重症度とうつ状態との関連については、認知機能障害に対する病識が良好な早期ADに比較的軽症の反応性のうつ状態がみられる一方、大うつ病エピソードは前駆期も含め全経過にみられるなどと報告されているが、最近の24論文のメタ解析結果は、ADの重症度とうつ病あるいはうつ状態の頻度の関連性に否定的である²⁴⁾。

II. ADのうつ状態の背景

ADのうつ状態も、認知症をもたないうつ病と同様に、生物・心理・社会的要因のいずれもが関与するが、とくに生物学的要因の影響が大きいと考えられる。高齢のうつ病患者においては、タウやアミロイドβ蛋白などのAD関連病理の出現が多いとする報告がある¹⁰⁾。また神経病理学的検討から、うつ状態を呈したADは神経原線維変化病変が高度の例が多いことが示されている²⁰⁾。さらに患者脳の扁桃体にレビー小体関連の病変があると、うつの率が2倍に上昇することが報告されている¹¹⁾。

III. ADの大うつ病エピソードと大うつ病の比較

ADに出現する大うつ病エピソードは老年期の大うつ病と臨床的特徴にどのような違いがあるのだろうか。この点を検討した研究は少ない。AD+大うつ病エピソード (MDE) 92例と年齢を一致させた大うつ病 (MDD) 47例のハミルトンうつ病尺度 (HAM-D) 得点を比較したChemerinskiら³⁾の報告によれば、両者とも抑うつ気分、興味の喪失、不安が最もめだつ点で共通していた。一方AD+MDEにより多くみられた症状は抑制であり、MDDにより多くみられた症状は、身体的不安、食欲低下、体重減少であった。我々は、

MDEを認めたAD14例と年齢とうつ病の重症度を一致させたMDD22例の臨床的特徴を比較した¹⁶⁾。その結果、年齢やうつ状態の重症度が同じでも、GAFでみた生活機能はAD+MDEが有意に低かった (AD+MDE 34.1±12.3, MDD 49.6±7.6, $p=0.0003$)。HAM-D得点は、両者ともに抑うつ気分、興味の喪失、不安の3項目が最も高かった。両者の相違点としてAD+MDEは、抑制の得点がより高く ($p=0.003$)、MDDでは、入眠障害 ($p=0.048$)、早朝覚醒 ($p<0.001$)、身体的不安 ($p=0.004$) がより高値であった。すなわちChemerinskiらの報告と我々の報告の結果はよく一致しており、AD+MDEとMDDは、ともに抑うつ気分、興味の喪失、不安が高く、抑うつ状態の基本症状は一致しているが、AD+MDEでは抑制がよりめだち、MDDでは身体的不安や身体的症状がよりめだつといえよう。ただしChemerinskiらの研究では、自殺念慮はMDDに強かったが、本研究では、AD+MDEに比較的強かった。これまでのところADの自殺に関しては定説はみられないが、我々の検討から、ADに大うつ病エピソードがみられた場合、希死念慮に注意が必要なが示唆された。

IV. ADのうつ状態に対する治療

ADのうつ状態に対する治療は非薬物療法と薬物療法の2つに大別される。

1. 非薬物療法

非薬物療法の基本は、患者に対する支持的な対応である。高齢者や認知症患者は、これまでできていたことができなくなる体験から自己効力感の低下や自己価値観の低下を招きやすく、それがうつ状態の引き金になる。支持的、受容的な支援による自己価値観の改善や成功体験の積み重ねによる自己効力感の向上によりうつ状態の改善を図ることが大切である。このほか、バリデーション、回想法、介護者に対する心理社会的介入などの有効性が示されている^{2,17)}。

またADのうつ状態に対する運動の効果について

ては、3つの比較対照試験の結果が報告され、有酸素運動、柔軟運動、バランス運動などを3~4ヵ月間実施することで気分の改善効果を認めている⁴⁾。運動により海馬の神経栄養因子の増加⁹⁾や海馬の血流増加¹⁸⁾が報告されているが、これらの機序が抗うつ効果と関連する可能性が考えられる。

2. 薬物療法

ADのうつ状態に対しても抗うつ薬が用いられる場合がある。5つの無作為比較対照試験のメタ解析²³⁾の結果から反応率も寛解率も抗うつ薬治療群が有効と報告されている(反応率 $p < 0.04$, 寛解率 $p < 0.03$)。ただしこのメタ解析にはイミプラミンやクロミプラミンのデータが含まれている。クロミプラミンの有効性が報告¹⁹⁾されているが、基本的に三環系抗うつ薬は抗コリン作用が強いためADに対しては控えるべきであろう。ADの大うつ病エピソードに対しては、SSRIやSNRIを中心に選択することになる。しかしこれらの抗うつ薬の有効性について評価は定まっていないのが現状である。かつてはセルトラリンの有効性が報告されたが¹³⁾、最近のセルトラリンやミルタザピンについての検討では、対照群の効果と有意差を認めず、また対照群に比較して副作用の発現が高いことが報告されている^{1,21)}。SNRIについては我々のミルナシプラミンについての報告のみである。14例の大うつ病エピソードを認めたADに対して、平均投与量 40.4 ± 18.5 mgの少量で、最終評価時(10.1 ± 4.7 週)、HAM-D平均得点は 18.0 ± 3.6 から 5.7 ± 5.8 に改善した($p = 0.0001$)¹⁶⁾。しかしオープンスタディという限界がある。以上の現状をふまえ抗うつ薬の使用に関しては慎重に適否を検討すべきである。

ところで、うつと類似した状態にアパシーがある。意欲、関心、活動性が低下するが、うつと異なり自ら苦痛を訴えずむしろ自らの状態を気に留めない。アパシーに対しては抗うつ薬は効果がないばかりか、SSRIがアパシーを悪化させることがあるため、抗うつ薬を投与する前に両者の鑑別が必要である。

抗うつ薬以外の薬物療法としては、AD治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬の効果が報告されている。中等度から高度のADを対象としたドネペジルの臨床試験において、NPIのうつ、不安、アパシーの3項目でドネペジル群は対照群より有意に優れていた⁵⁾。すなわちADのうつ状態に対しては、非薬物的対応やAD治療薬の効果を見極めてから抗うつ薬の投薬について検討することが望ましい。

おわりに

最近の疫学調査の結果から、認知症患者数は460万人と推計されている。さらに高齢化が進むにつれ患者数はさらに増加していくことが予想される。このことは今後ADにともなううつ状態を呈する患者数もますます増加することを示唆する。ADにうつ状態が合併するとすでに述べたように患者の施設入所を促進させることから適切な対応が重要である。さらにはADのうつ状態の予防についてもエビデンスにもとづく有効な方策が喫緊の課題といえる。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Banerjee, S., Hellier, J., Dewey, M., et al.: Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 378 (9789): 403-411, 2011
- 2) Brodaty, H., Green, A., Koschera, A.: Metaanalysis of psychosocial intervention for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc*, 51 (5): 657-664, 2003
- 3) Chemerinski, E., Petracca, G., Sabe, L., et al.: The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 158: 68-72, 2001
- 4) Deslandes, A., Moraes, H., Ferreira, C., et al.: Exercise and mental health: many reasons to move. *Neuropsychobiology*, 59: 191-198, 2009
- 5) Feldman, H., Gauthier, S., Hecker, J., et al.: A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, 57: 613-620, 2001

- 6) Gonzales-Salvdor, T., Aragano, C., Lyketsos, C. G., et al. : The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry*, 14 ; 701-710, 1999
- 7) 日高 真, 水上勝義, 朝田 隆 : 痴呆の予後に影響を与える要因. *J Integrated Med*, 12 ; 213-215, 2002
- 8) Hoch, C. C., Reynolds, C. F., Buysse, D. J., et al. : Two-year survival in patients with mixed symptoms of depression and cognitive impairment : comparison with major depression and primary degenerative dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1 ; 59-66, 1993
- 9) Hunsberger, J. G., Newton, S. S., Bennett, A. H., et al. : Antidepressant actions of the exercise-regulated gene VGF. *Nat Med*, 13 ; 1476-1482, 2007
- 10) Kumar, A., Kepe, V., Barrio, J. R., et al. : Protein binding in patients with late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 68 ; 1143-1150, 2011
- 11) Lopez, O. L., Becker, J. T., Sweet, R. A., et al. : Lewy bodies in the amygdala increase risk for major depression in subjects with Alzheimer disease. *Neurology*, 67 ; 660-665, 2006
- 12) Lyketsos, C. G., Steele, C., Baker, L., et al. : Major and minor depression in Alzheimer's disease : Prevalence and impact. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*, 9 ; 556-561, 1997
- 13) Lyketsos, C. G., Delcampo, L., Steinberg, M., et al. : Treating depression in Alzheimer disease. Efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction : The DIDA. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 737-746, 2003
- 14) Mega, M. S., Cummings, J. L., Fiorello, T., et al. : The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46 ; 130-135, 1996
- 15) Migliorelli, R., Teson, A., Sabe, L., et al. : Prevalence and correlates of dysthymia and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 152 ; 37-44, 1994
- 16) Mizukami, K., Hatanaka, K., Tanaka, Y., et al. : Therapeutic effects of the selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitor milnacipran on depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33 ; 349-352, 2009
- 17) Overshott, R., Byrne, J., Burns, A. : Nonpharmacological and pharmacological interventions for symptoms in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 4 ; 809-821, 2004
- 18) Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., et al. : An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *PNAS*, 104 ; 5638-5643, 2007
- 19) Petracca, G., Teson, A., Chemerinski, E., et al. : A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8 ; 270-275, 1996
- 20) Rapp, M. A., Schnaider-Berri, M., Purohit, D. P., et al. : Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 16 ; 168-174, 2008
- 21) Rosenberg, P. B., Drye, L. T., Martin, B. K., et al. : Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 18 ; 136-145, 2010
- 22) Steele, C., Rovner, B., Chase, G. A., et al. : Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 147 ; 1049-1051, 1990
- 23) Thompson, S., Herrmann, N., Rapoport, M. J., et al. : Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease : a metaanalysis. *Can J Psychiatry*, 52 ; 248-255, 2007
- 24) Verkaik, R., Nuyen, J., Schellevis, F., et al. : The relationship between severity of Alzheimer's disease and prevalence of comorbid depressive symptoms and depression : a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22 ; 1063-1086, 2007
-

Alzheimer's Disease and Depression

Katsuyoshi MIZUKAMI

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

In Alzheimer's disease (AD) patients, depression is not rare. The prevalence of major depressive episodes has been reported to be within the range of 20-25% in AD patients, despite there being no association between the severity of AD and prevalence of comorbid depressive symptoms or diagnosed depression. Depression in AD patients is associated with greater impairment of the quality of life and an increased caregiver burden. As well as earlier placement in a nursing home, bio-psycho-social factors are also associated with the manifestation of depression in AD patients, and biological factors, such as the brain pathology, may be the main influence. Depressive mood, loss of interest, and anxiety are among the most marked symptoms of depression in AD patients. In comparison with major depressive disorder, in depression in AD, psychomotor retardation is more prominent, while, in major depressive disorder, somatic anxiety is more marked.

In the treatment of depression in AD, non-pharmacological and pharmacological therapies are applied. Basically, support and encouragement are required. In addition, psychosocial interventions, such as validation, reminiscence, physical exercise, and interventions for caregivers of those with dementia have been reported to be useful. The results of RCT with antidepressants are inconsistent. As the efficacy of cholinesterase inhibitor for depression in AD has been reported, it is reasonable to initially provide treatment with cholinesterase inhibitors rather than antidepressant therapy.

<Author's abstract>

<**Keywords** : Alzheimer's disease, depression, non-pharmacological intervention, antidepressants, cholinesterase inhibitor>
