

特集 認知症 (AD, DLB) およびパーキンソン病における認知障害と抑うつ症状

パーキンソン病と抑うつ

北村 伸¹⁾, 永山 寛²⁾

パーキンソン病の抑うつは患者の QOL に影響を与えている。その頻度は 10~30%とされているが、用いる診断基準により異なっている。アンヘドニアは、パーキンソン病の特徴とされており、SHAPS によりアンヘドニアを評価した研究では、パーキンソン病患者ではアンヘドニアの陽性率が高く、SHAPS の得点は罹病期間、重症度と有意に相関していたことが示されている。パーキンソン病の運動症状発症前のうつについて文献的検討を行った結果、うつの既往があるとパーキンソン病を発症する危険が高いことが示唆された。病理学的には、パーキンソン病において縫線核は黒質よりも先に障害されていることから、うつはパーキンソン病の前駆症状である可能性も示唆される。

<索引用語：パーキンソン病，うつ，アンヘドニア，Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)>

はじめに

パーキンソン病は、振戦、筋強剛、動作緩慢などの運動症状を呈する疾患であるが、非運動症状を伴うことが指摘され、QOL に影響を与えていることが示されている。非運動症状には、知的機能障害、精神病様症状、アパシー、気分障害（双極性障害、うつ病性障害）、不安、衝動制御障害、摂食障害、薬剤やアルコールの乱用などがある。神経内科を受診するパーキンソン病患者は運動症状を主訴にしており、精神症状を自ら訴えることは少ない。パーキンソン病と診断された後に、将来の不安などを訴えることはしばしばある。時々、うつ病として治療をしていた患者に運動症状がみられるようになり、パーキンソン病ではないかと精神科から神経内科に紹介される患者も存在する。ここでは、パーキンソン病で認められるうつの頻度、特徴についてレビューをし、アンヘドニアについての研究とうつとパーキンソン病の関係についての文献的考察を紹介する。

表 1 パーキンソン病の神経精神症状

Syndrome	Subtype	Prevalence (%)
Depression	Major depression	10~30
	Minor depression	10~20
Anxiety	All	30~40
	Panic	4~30
Psychosis	Hallucinations	40~50
	Delusions	5~10
Apathy		17~70
Fatigue		32~58

(文献 1 より改変引用)

I. うつの頻度

Aarsland ら¹⁾のレビューでは、大うつ病は 10~30%、小うつ病は 10~20%の頻度であることが示されている (表 1)。研究結果において頻度が異なる原因の 1 つは、うつの診断と診断基準にあると考えられる。うつの診断は、DSM-IV や ICD-10 のような診断基準を用いて行うと、Montgomery Åsberg Depression Rating Scale や Beck

著者所属：1) 日本医科大学武蔵小杉病院神経内科

2) 日本医科大学神経内科

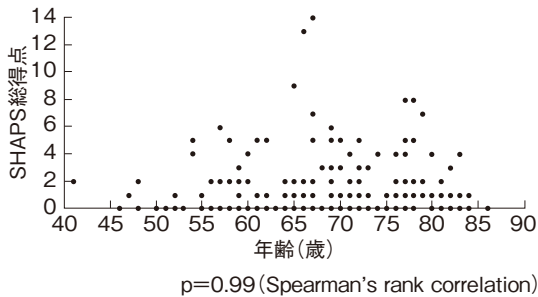


図1 SHAPS 総得点と年齢の関係(資料提供:永山寛, YJ-EXPANDS)
相関はなかった。

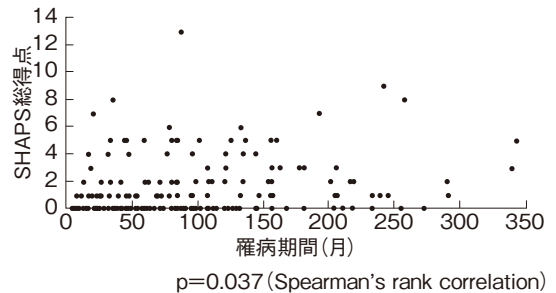


図2 SHAPS と罹病期間の関係(資料提供:永山寛, YJ-EXPANDS)
有意な相関が認められた。欠測値2あり。

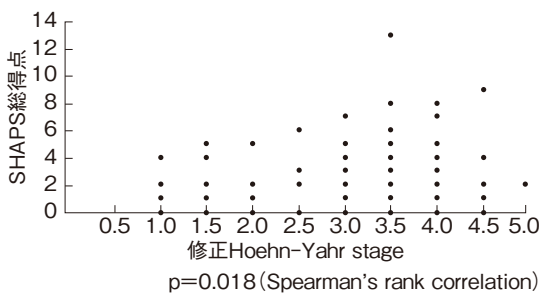


図3 SHAPS とパーキンソン病重症度の関係(資料提供:永山寛, YJ-EXPANDS)
有意な相関が認められた。欠測値2あり。

Depression Inventory などのような自己記入式スケールを使用して行う場合がある。DSM-IVによる大うつ病の診断基準では、身体疾患の存在が除外されており、パーキンソン病におけるうつ病の診断には適していない。そして、自己記入式スケールでは身体に関する項目が多いので、パーキンソン病のうつ病の評価に影響があり、過剰診断になる可能性もある。例えば顔貌の変化がうつによる変化なのかパーキンソン病の仮面様顔貌なのかの判断は難しいことがあり、うつ病の症状がパーキンソン病に由来しているのか、パーキンソン病に罹患したことによる精神的な反応によるものなのかの区別が難しいこともある。

ノルウェーの住民を対象にした研究では、DSM-III-Rによる半構造的診断面接で、パーキンソン病235人のうち18人(7.7%)に大うつ病が認められたことが示されている¹³⁾。Montgomery Åsberg Depression Rating Scaleでは、パーキン

ソン病の12人(5.1%)が中等度から高度のうつ、106人(45.5%)が軽度のうつであり¹³⁾、自己記入式スケールによる診断ではうつ病の頻度が高くなっている。そして、Beck Depression Inventoryで18以上はパーキンソン病で49/203人(24.1%)、糖尿病で11/100人(11%)、健常で4/100人(4%)でパーキンソン病ではうつ病のある人が多いことも示されている¹³⁾。認知機能との関係では、MMSEで20以上の3.6%(7/194人)に大うつ病があり、20未満の25.6%(11/43人)に大うつ病が認められている¹³⁾。大うつ病では認知機能が低下している例が多いことが示されている。

II. アンヘドニア

これまでの研究から、パーキンソン病のうつ病は、気分変調症や大うつ病の部分徴候であるアンヘドニア(快感消失症)が主体で、自殺念慮、幻覚・妄想は少なく、疲労とアパシーは高頻度に認められることが示されている。

パーキンソン病の特徴とされているアンヘドニアの診断には、Chapman Scales for Physical and Social AnhedoniaとSnaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) (表2)があるが、前者は煩雑であり推奨されていない。後者については、非パーキンソン病患者では妥当性や良い内的整合性が示されている。SHAPS-Jによるアンヘドニアの評価について若い神経内科医のグループ(The Young Japanese Expert Group for Parkinson's Disease and Movement Disorders: YJ-

表2 Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)

以下の質問を注意深くお読みいただき、ここ2、3日を振り返って、あなたの状態に最もよく当てはまるところの□に✓印をご記入ください

質問		ご回答	質問		ご回答
1	好きなテレビ番組やラジオ番組を楽しめますか？	<input type="checkbox"/> 少しも楽しくない <input type="checkbox"/> 楽しくない <input type="checkbox"/> 楽しい <input type="checkbox"/> とても楽しい	8	ちゃんと身づくろいできた時うれしく思いますか？	<input type="checkbox"/> 少しもうれしくない <input type="checkbox"/> うれしくない <input type="checkbox"/> うれしい <input type="checkbox"/> とてもうれしい
2	家族や友人といると楽しいですか？	<input type="checkbox"/> とても楽しい <input type="checkbox"/> 楽しい <input type="checkbox"/> 楽しくない <input type="checkbox"/> 少しも楽しくない	9	本や雑誌、新聞を読むのは楽しいですか？	<input type="checkbox"/> とても楽しい <input type="checkbox"/> 楽しい <input type="checkbox"/> 楽しくない <input type="checkbox"/> 少しも楽しくない
3	趣味や娯楽の時間は楽しいですか？	<input type="checkbox"/> 少しも楽しくない <input type="checkbox"/> 楽しくない <input type="checkbox"/> 楽しい <input type="checkbox"/> とても楽しい	10	お茶やコーヒー、好きな飲み物を飲むのは楽しいですか？	<input type="checkbox"/> 少しも楽しくない <input type="checkbox"/> 楽しくない <input type="checkbox"/> 楽しい <input type="checkbox"/> とても楽しい
4	好きな献立の食事をおいしく食べることができますか？	<input type="checkbox"/> とてもおいしく食べられる <input type="checkbox"/> おいしく食べられる <input type="checkbox"/> おいしく食べられない <input type="checkbox"/> 少しもおいしくない	11	ちょっとしたことに喜びを感じますか（よく晴れた天気、友人からの電話など）？	<input type="checkbox"/> 少しも喜びを感じない <input type="checkbox"/> 喜びを感じない <input type="checkbox"/> 喜びを感じる <input type="checkbox"/> しみじみ喜びを感じる
5	温かいお風呂やシャワーをあびてさっぱりすることは気持ちが良いと思いますか？	<input type="checkbox"/> とても気持ちよい <input type="checkbox"/> 気持ちよい <input type="checkbox"/> 気持ちよくない <input type="checkbox"/> 嫌い	12	美しい景色をみると目がなごみますか？	<input type="checkbox"/> とてもなごむ <input type="checkbox"/> なごむ <input type="checkbox"/> なごまない <input type="checkbox"/> 少しもなごまない
6	花の香りや潮風、焼きたてのパンのにおいは心地よいですか？	<input type="checkbox"/> 少しも心地よくない <input type="checkbox"/> 心地よくない <input type="checkbox"/> 心地よい <input type="checkbox"/> とても心地よい	13	他の人の役に立った時うれしいですか？	<input type="checkbox"/> 少しもうれしくない <input type="checkbox"/> うれしくない <input type="checkbox"/> うれしい <input type="checkbox"/> とてもうれしい
7	人の笑顔に心がなごみますか？	<input type="checkbox"/> とてもなごむ <input type="checkbox"/> なごむ <input type="checkbox"/> なごまない <input type="checkbox"/> 少しもなごまない	14	人からほめられるとうれしいですか？	<input type="checkbox"/> とてもうれしい <input type="checkbox"/> うれしい <input type="checkbox"/> うれしくない <input type="checkbox"/> 少しもうれしくない

EXPANDS)が行った共同研究では、パーキンソン病患者においてもSHAPS-Jの妥当性や良い内的整合性が示されている⁹⁾。そして、永山らは225例(男性95例、女性130例、平均年齢68.8±8.4歳、発症年齢61.1±10.1歳)のパーキンソン病患者を対象にしてSHAPSを用いてアンヘドニアを評価した。14項目について肯定的なら0点、否定的なら1点として、カットオフ値を3点とすると38例(16.9%)がアンヘドニア陽性と判定された。原著での健常人の陽性率が0.049%であることと比べるとパーキンソン病患者ではアンヘドニアの

陽性率は高い。SHAPSの得点と年齢に有意差は認められなかったが、罹病期間とSHAPSの得点は有意に相関をしていた。そして、修正Hohen-Yahr stageとSHAPSの得点にも有意な相関が認められている。

パーキンソン病では疾患が進行すると中脳の腹側被蓋野に変性を生じ、そこから辺縁系や大脳皮質、側座核などに投射しているドーパミン作動線維(A10)が障害されると考えられている。SHAPSの得点が罹病期間、重症度と有意に相関していたことは、進行期の患者では病気の進行により腹側

表 3 SHAPS-J によるパーキンソン病におけるアンヘドニアの評価

	アンヘドニア陰性	アンヘドニア陽性	p
患者数 (人)	187	38	
男性/女性	79/108	16/22	0.99 (NS)
SHAPS-J 得点	0.5±0.7	5.2±2.5	<0.0001
評価時年齢 (歳)	68.8±8.6	69.4±7.6	0.82 (NS)
発症年齢 (歳)	61.4±9.9	59.4±11.6	0.28 (NS)
罹病期間 (月)	88.5±62.3	121.9±82.1	0.018
修正 Hoehn-Yahr stage	2.8±0.9	3.1±0.9	0.025

(資料提供: 永山寛, YJ-EXPANDS)

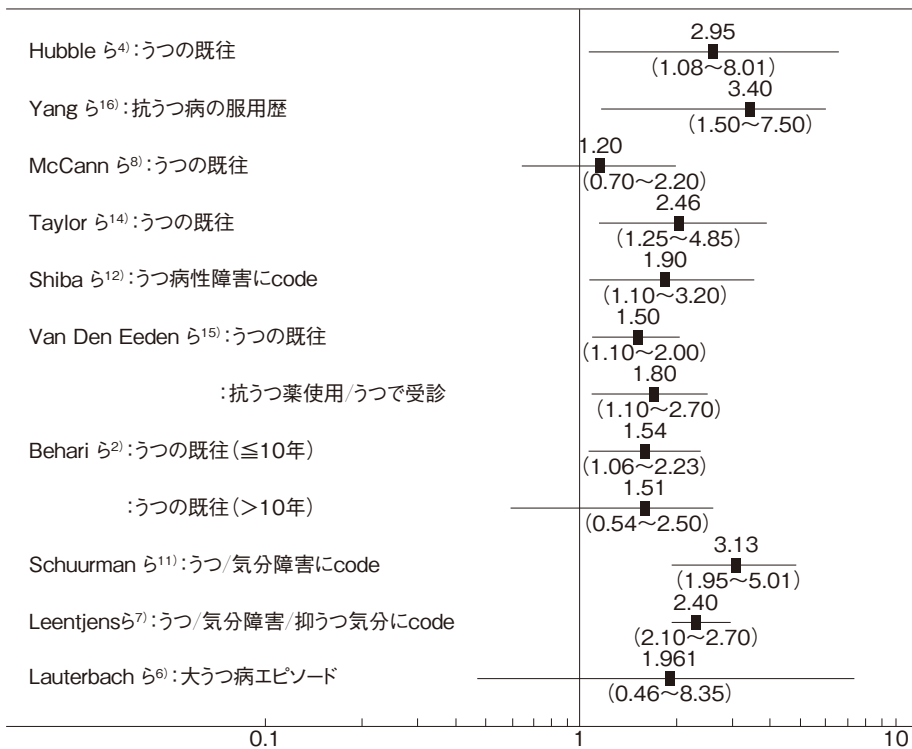


図 4 うつ既往のパーキンソン病発症に対する危険率 (文献 10 より改変引用) うつ以外の疾患を含む一群での検討や odds 比が示されていない検討を除いた文献^{2,4,6~8,11,14~16)}でのまとめを示す。結果は性、年齢で補正されたものの odds 比および 95%信頼区間を示す。

被蓋野へと変性が進行し、そこから辺縁系/前頭葉皮質へ投射する線維が障害されたことがアンヘドニアなどのうつ症状と関連していることが考えられる。

Ⅲ. うつはパーキンソン病の前駆症状か？

精神科からうつ病患者にパーキンソン病症状が

出現したことで神経内科を紹介される例のあることから考えると、うつ病がパーキンソン病の運動症状の発現に先立って認められる可能性が疑われる。うつがパーキンソン病の前駆症状であるかという疑問について、永山はパーキンソン病の運動症状発症前のうつについての検討がされている文献について検討を行っている。危険因子検討の一

表4 パーキンソン病発症の危険因子

	危険因子	odds 比	95% 信頼区間	p 値
Behari ら ²⁾ を改変	PD の家族歴	9.98	2.63~37.7	0.001
	喫煙 ≤20 年	0.19	0.08~0.47	<0.001
	>20 年	0.74	0.46~1.19	0.125
	井戸水飲用 ≤10 年	0.65	0.19~2.20	0.491
	>10 年	1.94	1.33~2.80	0.080
	家畜飼育 ≤10 年	0.78	0.33~1.84	0.570
	>10 年	0.50	0.34~0.74	0.001
	うつの既往 ≤10 年	1.54	1.06~2.23	0.024
>10 年	1.51	0.54~2.50	0.707	
Taylor ら ¹⁴⁾ を改変	頭部外傷	5.09	2.33~11.09	0.0001
	PD の家族歴	3.94	1.74~8.94	0.001
	うつ	2.46	1.25~4.85	0.01
	長い教育歴	0.87	0.80~0.96	0.003
	井戸水の使用	0.96	0.93~0.99	0.02
	喫煙	0.99	0.98~0.998	0.02
McCann ら ⁸⁾ を改変	PD の家族歴	3.7	1.9~6.0	<0.001
	田舎の居住	1.8	1.7~2.5	0.001
	うつ治療の既往	1.2	0.7~2.2	0.6
	井戸水・湧き水飲用	0.7	0.4~1.0	0.03
	喫煙	0.2	0.1~0.5	<0.001
	高血圧の既往	0.2	0.1~0.4	<0.001
Hubble ら ⁴⁾ を改変	農薬の使用	3.15	1.30~6.63	0.0084
	PD の家族歴	2.84	1.12~7.21	0.0238
	うつ	2.95	1.08~8.01	0.0284

危険因子評価の一環として、先行するうつの危険因子を検討している文献^{2,4,8,14)}のまとめを示す。

環としての先行するうつの評価をした検討と先行するうつなどの精神症状の評価自体が目的である検討では、うつ既往のパーキンソン病発症に対する危険率は1.5~3.4であり、うつの既往があるとパーキンソン病を発症する危険が高いことが示唆された(図4)¹⁰⁾。先行しているうつを含む危険因子についての検討では、うつの既往とパーキンソン病の家族歴が複数の文献で共通に認められていた(表4)¹⁰⁾。保護因子としては、喫煙と井戸水の使用が挙げられている¹⁰⁾。PD発症前のうつの罹病期間を検討した研究においては、パーキンソン病でないうつ病患者と比較して、パーキンソン病ではうつの罹病期間が短く、発症後4~5年に患者数のpeakがあり、半数が10年以内の罹患であったことが示されている(図5)¹²⁾。

うつを伴うパーキンソン病では脳脊髄液中の5-hydroxyindoleacetic acidが低下しており⁵⁾、セロトニン系の異常がうつに関係していることが考えられる。また、病理学的には、縫線核は黒質よりも先に障害されていること³⁾から、うつはパーキンソン病の前駆症状である可能性も考えられる。

おわりに

上記したことから考えると、うつはパーキンソン病の前駆症状である可能性を考慮して診療を行うべきであり、神経内科医はパーキンソン病におけるうつをはじめとした非運動症状を正しく評価してQOL向上を図らなくてはならない。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

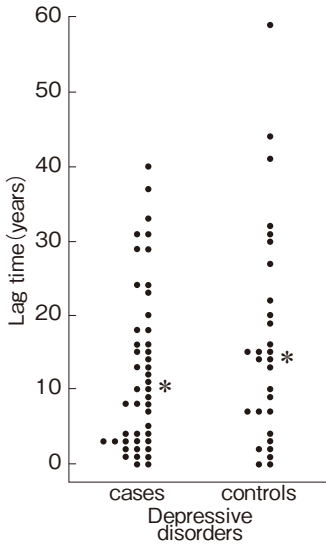


図5 うつ病性疾患の発症とパーキンソン病運動症状発現までの期間 (文献12より改変引用)
cases はパーキンソン病例, controls は性と年齢を一致させたパーキンソン病でないうつの既往者。*は中央値。

文 献

1) Aarsland, D., Marsh, L., Schrag, A. : Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24 ; 2175-2186, 2009
 2) Behari, M., Srivastava, A. K., Das, R. R., et al. : Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. *J Neurol Sci*, 190 (1-2) ; 49-55, 2001
 3) Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., et al. : Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*, 249 (Suppl. 3) ; III/1-5, 2002
 4) Hubble, J. P., Cao, T., Hassanein, R. E. S., et al. : Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*, 43 ; 1693-1697, 1993
 5) Kostic, V. S., Djuricic, B. M., Covickovic-Sternic, N., et al. : Depression and Parkinson's disease : possible role of serotonergic mechanisms. *J Neurol*, 234 ; 94-96,

1987
 6) Lauterbach, E. C., Freeman, A., Vogel, R. L. : Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16 ; 29-36, 2004
 7) Leentjens, A. F., Van den Akker, M., Metsemakers, J. F., et al. : Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease : A register study. *Mov Disord*, 18 ; 414-418, 2003
 8) McCann, S. J., LeCouteur, D. G., Green, A. C., et al. : The epidemiology of Parkinson's disease in an Australian population. *Neuroepidemiology*, 17 ; 310-317, 1998
 9) Nagayama, H., Kubo, S., Hatano, T., et al. : Validity and reliability assessment of a Japanese version of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Intern Med*, 51 ; 865-869, 2012
 10) 永山 寛 : Parkinson 病の運動症状発症に先行する非運動症状—気分障害—. *神経内科*, 75 ; 344-349, 2011
 11) Schuurman, A. G., van den Akker, M., Ensink, K. T., et al. : Increased risk of Parkinson's disease after depression : a retrospective cohort study. *Neurology*, 58 ; 1501-1504, 2002
 12) Shiba, M., Bower, J. H., Maraganore D. M., et al. : Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease : A case-control study. *Mov Disord*, 15 ; 669-677, 2000
 13) Tandberg, E., Larsen, J. P., Aarsland, D., et al. : The occurrence of depression in parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol*, 53 ; 175-179, 1996
 14) Taylor, M. H., Saint-Hilaire, L. A., Cupples, C. A., et al. : Environmental, medical, and family history risk factors for Parkinson's disease : A New England-based case control study. *Am J Med Genet*, 88 ; 742-749, 1999
 15) Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Popat, R. A., et al. : The risk of Parkinson's disease associated with head injury and depression : a population-based case control study. *Neurology*, 54 (Suppl. 3) ; 347, 2000
 16) Yang, J., Wu, Z., Lou, X. : A case-control study on risk factors in etiology of Parkinson's disease. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 15 ; 6-9, 1994

Depression in Parkinson's Disease

Shin KITAMURA¹⁾, Hiroshi NAGAYAMA²⁾

1) *Department of Neurology, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital*

2) *Department of Neurology, Nippon Medical School*

Depression affects Parkinson's disease (PD) patient's QOL. Although it changes with the diagnostic criteria used, the frequency of depression in PD is approximately 10-30%. Anhedonia is characteristic in PD. According to research on anhedonia in PD using the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), the positive ratio of anhedonia is high in PD. The SHAPS score significantly correlates with the severity of PD and duration of the disease. An examination of the literature on depression before the development of motor symptoms of PD revealed that the risk of PD is high in patients with a history of depression. Pathologically, the substantia nigra is affected in the later stages and raphe nuclei are affected in the early stages. This suggests that depression is a prodromal symptom of PD.

< Authors' abstract >

< **Keywords** : Parkinson's disease, depression, anhedonia, Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) >
