



認知症と気分障害との関連・鑑別

馬場 元

うつ病や双極性障害は認知症への移行のリスクが高いことが多くの疫学的調査によって示されている。うつ病とアルツハイマー病（AD）との関連を調査した研究は多く、脳血管障害や視床下部-下垂体-副腎系の機能亢進によるグルココルチコイドの増加、神経栄養因子の減少、アミロイド β 蛋白の代謝異常、そして神経炎症などが共通する生物学的基盤として注目されている。近年、精神病症状を呈する高齢のうつ病患者では、タウ蛋白の集積が病態に関係している可能性が示唆された。うつ病とレビー小体型認知症（DLB）との関連については、レビー小体の構成タンパクである α シヌクレインがうつ病発症に関与している可能性を示唆する報告がある。また、高齢発症の双極性障害の一部は嗜銀顆粒病の前駆または初期症状である可能性も示唆される。うつ病と認知症の鑑別においては、まずは類似する病態である抑うつ状態とアパシーの鑑別が重要となる。そして高齢者のうつ病の経過観察においては、認知症への移行を念頭におき、認知症性疾患の初期に認められやすい症状を注意深く観察することが重要である。

索引用語

気分障害、うつ病、認知症、関連性、鑑別

はじめに

うつ病や双極性障害などの気分障害は認知症の危険因子でないし前駆状態である可能性が多く、疫学的調査から示されており、関連性が高いことが知られている。特にうつ病はアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）、血管性認知症、レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）、前頭側頭型認知症など、多くの認知症性疾患との関連が示されており、うつ病とこれら認知症性疾患とをつなぐさまざまな生物学的背景が検討されている。また、双極性障害と嗜銀顆粒病との関連を示唆する報告もある。本稿ではまず、気分障害と認知症との関連性に関する疫学的

調査についてレビューし、気分障害と認知症をつなぐ生物学的背景について、比較的新しい知見を中心に紹介する。

一方で、気分障害、特にうつ病と認知症はしばしば鑑別を要する場合があるが、その鑑別が容易ではないことがある。その理由として、認知症にうつ病・うつ症状が併存することが多いこと、認知症に抑うつ状態に類似した状態であるアパシーが認められやすいこと、うつ病が認知症に移行する場合があることなどが挙げられる。本稿の後半ではうつ病と認知症の鑑別について、臨床的視点から解説する。

著者所属：順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック/順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学

編 注：本特集は第118回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに水上勝義（筑波大学大学院人間総合科学学術院）を代表として企画された。

doi：10.57369/pnj.24-075

1. 認知症の危険因子としての気分障害 (疫学的調査報告)

1999年にKessing, L. V. らによって報告されたデンマークの大規模レジストレーション研究 (the Danish Psychiatric Central Register) では、1970～1974 年の間に精神科病院を退院した患者 (単極性感情障害 3,363 名, 双極性感情障害 518 名, 統合失調症 1,025 名, 神経症 8,946 名: ICD-8) を 21 年間 (中央値) 追跡し、再入院時に認知症の診断がついた患者の割合を推定した。その結果、すべての疾患群において、性別と年齢をマッチさせた一般人口と比較して将来認知症と診断されるリスクが高く、そのなかでも双極性および単極性感情障害の患者は統合失調症および神経症患者よりもそのリスクが高いという結果であった¹⁴⁾。このように精神疾患、特に気分障害は認知症の危険因子であることが以前から示されていた。

1. アルツハイマー病とうつ病

うつ病と AD の発症リスクに関する疫学的調査は多く報告され、2006 年には Ownby, R. L. らによってメタ解析およびメタ回帰分析が報告されている¹⁸⁾。メタ解析では、後方視的な症例対照研究でオッズ比が 2.03 (95%信頼区間 (confidence interval: CI): 1.73～2.38)、前方視的なコホート研究で 1.90 (95%CI: 1.55～2.33) であり、いずれもうつ病が将来の AD 発症リスクを高めることが示された。興味深いことにこの研究では、うつ病および AD と診断された間隔と AD 発症リスクとの間に正の相関関係が示された。この結果からはうつ病が AD の前駆状態というよりも、うつ病が AD の危険因子である可能性が示唆された。うつ病・うつ症状と認知症発症リスクに関する興味深い報告の 1 つに 2008 年に Irie, F. らによって報告された「The Honolulu-Asia Aging Study」がある¹²⁾。この調査は 71～90 歳のホノルル在住の日系アメリカ人男性 1,932 名を対象とした前向きコホート研究で、ベースラインでのうつ症状と、AD の遺伝的リスク因子であるアポリポ蛋白 E の $\epsilon 4$ 対立遺伝子 ($APOE\epsilon 4$) の有無と、将来の認知症を約 6 年間追跡したものである。その結果、 $APOE\epsilon 4$ もうつ症状ももたない男性と比較して、うつ症状はないが $APOE\epsilon 4$ を有する者は将来の認知症リスクは有意ではなかった (ハザード比 1.1, 95%CI: 0.6～1.8)。しかし、 $APOE\epsilon 4$ をもたずにうつ症状のみ有した男性では、認知症リスクが

1.6 倍 (95%CI: 0.8～3.0) であり、年齢と教育水準、自己申告の記憶力低下のみを調整した標準モデルではハザード比が 1.9 (95%CI: 1.1～3.4, $P<0.05$) で有意に認知症発症リスクが増加していた。さらに、 $APOE\epsilon 4$ とうつ症状の両方をもつ男性では認知症リスクが 7.1 倍 (95%CI: 3.0～16.7) であったが、特に AD のリスクについては発症リスクが実に 13.0 倍 (95%CI: 4.3～39.5, $P<0.001$) と顕著に増加することが示された。比較的新しい研究としては、2018 年に Burke, S. L. らの報告がある⁷⁾。この研究は、2005～2015 年の期間にエントリーした認知機能障害のない 12,083 名が対象となり、うつ病 (自己申告、臨床医診断) や睡眠障害 (自己申告)、不安 (自己申告) と後の AD 発症を平均約 4 年間追跡したコホート研究である。その結果、臨床医がうつ病と診断した患者は年齢、性別、教育年数、人種、 $APOE\epsilon 4$ 、高血圧、高コレステロール血症などの他の AD の危険因子を統制しても、ハザード比 2.88 (95%CI: 2.23～3.71) と、あらためてうつ病が AD の独立した危険因子であることが示された。この研究ではさらにうつ病に睡眠障害が併存するとハザード比が 4.10 (95%CI: 2.56～6.55) に、うつ病に不安が併存するとハザード比が 4.26 (95%CI: 2.86～6.35) に増加することが示された。

2. レビー小体型認知症とうつ病

うつ病・うつ症状が DLB と関連が強いことも知られており、DLB の診断基準における支持的特徴にも抑うつが挙げられている¹⁵⁾。2013 年に報告された Boot, B. P. らの症例対照研究では⁶⁾、DLB 患者 147 名と AD 患者 236 名について、後方視的に 19 のリスクファクターを調査し、うつ病の既往は DLB 患者において年齢、性別をマッチさせた健常対照群と比べてオッズ比 6.0 (95%CI: 3.7～9.5, $P<0.0001$) で有意に多く、さらに AD 患者と比べてもオッズ比 4.3 (95%CI: 2.4～7.5, $P<0.0001$) と有意に多いことが示された。DLB では AD 以上にうつ病、うつ症状との親和性が高いことが示唆される。

3. 認知症と双極性障害

双極性障害 (Bipolar Disorder: BD) も将来の認知症発症リスクを高めることが報告されており、メタ解析もされている。2017 年に報告された Diniz, B. S. らのメタ解析では⁹⁾、BD の既往がある 3,026 名と BD でない 191,029 名を含む 6 件の研究をメタ解析し、BD 既往が認知症のリスク

を有意に増加させることを示した（オッズ比：2.36；95%CI：1.36～4.09， $P<0.001$ ）。2020年に報告された Velosa, J. らのメタ解析では、10件の研究（BD群6,859名；健常対照群487,966名）を解析し、やはりBDが認知症のリスクを増加させることが示された（オッズ比：2.96，95%CI：2.09～4.18， $P<0.001$ ）²²。また、系統的レビューの副次的所見から、BDは大うつ病性障害よりも認知症への移行リスクが高いことや、気分エピソードの数がBDにおける認知症の発症を予測することが示された。一方で、このメタ解析ではリチウムによる治療がBDにおける認知症のリスクを有意に減少させることも示している（オッズ比：0.51，95%CI：0.36～0.72， $P<0.0001$ ）。

II. 認知症と気分障害の関連性の生物学的背景

1. アルツハイマー病とうつ病

うつ病からADへの移行の生物学的機序は明らかにはなっていないが、脳血管障害や視床下部-下垂体-副腎系の機能亢進によるグルココルチコイドの増加、brain-derived neurotrophic factor (BDNF) などの神経栄養因子の減少、アミロイドβ蛋白 (Amyloid β protein: Aβ) の代謝異常、そして神経炎症などが共通する生物学的基盤として注目されている^{2,4,8}。これらはそれぞれが独立して両疾患を結びつけているのではなく、相互に関係しあっているものと考えられる。うつ病とADの関連性の生物学的背景については多くの報告があるが、誌面の関係からここでは最近のトピックに限定して紹介する。Moriguchi, S. らは、55歳以上（発症年齢は50歳以上）のうつ病患者20名と年齢、性別をマッチさせた健常者を対象に [¹¹C] PBB3をリガンドに用いたタウpositron emission tomography (PET) と [¹¹C] PiBをリガンドに用いたAβPETを施行し、両群の比較と臨床所見との関連性を調査した¹⁶。その結果、Aβの集積はうつ病群と健常群で差はなかったが、タウの集積はうつ病群の脳皮質全体で有意に高く、特に前帯状回で高い傾向が認められた。さらに、脳皮質のタウの集積は精神病症状を伴う患者で、それを伴わない患者と比べて有意に高いことが示された。このことから、一部の高齢者のうつ病、特に精神病症状を呈する患者ではタウの集積が病態に関係している可能性が示唆された。

2. レビー小体型認知症とうつ病

前述したとおり、疫学的調査ではAD以上にDLBとう

つ病との関連の強さが示唆されている。αシヌクレイン (α-synuclein: α-syn) はレビー小体の構成蛋白であるが、われわれはうつ病患者103名と健常者132名を対象に血清中のα-synを測定した¹³。その結果、全体としてうつ病患者では健常者と比べて有意に血清α-syn濃度が高かったが、これは60歳以上の高齢群においても、そして60歳未満の若年成人においても、同じ結果となった。Rotter, A. らは、うつ病患者70名と健常者18名の末梢血におけるα-synのmRNAの発現を調査したが、やはりうつ病患者において末梢血のmRNAの発現が有意に増加しており、このmRNAの発現量とうつ病の重症度に正の相関があったことが報告された²⁰。この研究の対象は比較的若く、未治療のうつ病患者の平均年齢が39.7歳、治療中のうつ病患者の平均年齢が46.3歳、健常者の平均年齢が30.4歳であった。これらの結果からは、DLBの罹患がα-synの代謝に影響を与えている可能性が示唆される。Du, T. らは、うつ病患者36名（平均39.9歳）と健常者20名（平均36.6歳）を対象にα-synのmRNAの発現を調査し、先行研究と同様にうつ病患者の末梢血においてα-synのmRNAの発現が増加していることが示された¹⁰。この研究では、さらにマウスを用いてうつ病発症とα-synとの関係を調査した。マウスにおいて慢性拘束ストレス (chronic restraint stress: CRS) により、海馬におけるα-synの発現が上昇したが、海馬でのα-synを過剰発現させると、非ストレス条件下でも自発的な抑うつ様行動が誘発され、逆にα-synをノックアウトすると、CRSによる抑うつ様行動を回復させることが示された。こうした結果からは、α-synが（炎症系を介して）うつ病発症に関与している可能性が示唆される。

3. 認知症と双極性障害

疫学的調査では、双極性障害はうつ病以上に将来認知症を発症するリスクが高いことが示唆されているが、やはりその生物学的背景はわかっていない。Shioya, A. らは11名の双極性障害の既往のある患者の死後脳における神経変性疾患の関連物質を調査した²¹。その結果、11名の全剖検脳で嗜銀顆粒が認められたと報告された。特に比較的高齢で発症した双極性障害の患者において嗜銀顆粒出現のステージが高い傾向がうかがえた。嗜銀顆粒病では認知機能障害のほか不安や焦燥、抑うつ、攻撃性、易怒性などを認めるとされており、こうした結果からは、高齢発症の双極性障害の一部は嗜銀顆粒病の前駆または初期症状である可能性も示唆される。

表 抑うつ状態とアパシーの鑑別

	抑うつ状態	アパシー
感情・情動	抑うつ気分 落ち込み、悲哀、不安、焦燥、絶望	無感情、感情の平板化 あらゆる出来事に対する情動反応の減退・喪失
興味・関心	興味・喜びの喪失 否定的出来事・自己の変調・不調に対する関心 はむしろ過剰（心気など）	無関心 肯定的・否定的な出来事に対しての関心の喪失 自己に対しての関心も喪失
意欲・行動	精神運動制止 行動するモチベーションは保たれる 活動性の低下に葛藤・苦痛を伴う	自発性の低下 行動するモチベーションの欠如 活動性の低下に葛藤・苦痛を伴わない

(文献3より)

III. 認知症とうつ病の鑑別

うつ病と認知症の鑑別はしばしば困難である場合がある。その理由として、上述したように、うつ病が認知症に移行する場合があることや、認知症とうつ病・うつ症状が併存する場合があるためである。また、うつ病から認知症に移行することも多いため、高齢者のうつ病の経過観察中には認知症の初期症状を注意深く観察することが重要となる。

1. 認知症とうつ病・うつ症状の併存

認知症とうつ病やうつ症状が合併・併存しやすいことが知られている。ADの40～50%にうつ症状、20～30%に大うつ病性障害が合併し、血管性認知症の60%に抑うつ症状、27%に大うつ病性障害が合併、そしてDLBの20～60%にうつ症状、20～33%に大うつ病性障害が合併することなどが報告されている⁵⁾。さらにこうした代表的な認知症性疾患だけでなく、皮質基底核変性症においてもうつ症状の全経過有病率は51%であるという報告¹⁾や、進行性核上性麻痺においてうつ病が59.7%、アパシーが58.3%認められるというシステマティックレビューもある¹¹⁾。このように、認知症とうつ病・うつ症状は高率に合併・併存し、臨床場面ではうつ病・うつ症状があれば、その背景に認知症があろうがなかろうが、それに対する対応や治療が求められる。このため、認知症とうつ病の鑑別を要する場面に直面したときには、その患者にうつ病ないしうつ症状が存在するかどうかの判断が臨床的には重要となる。そこで重要なポイントが抑うつ状態とアパシーの鑑別である。抑うつ状態とアパシーは症状の一部がオーバーラップするが、治療や対応が大きく異なるので両病態の鑑別が重要と

なるのである。

2. 抑うつ状態とアパシーの鑑別

アパシーは認知症に限らず、脳卒中やパーキンソン病などの神経疾患でも高率に認められ、「動機づけ（モチベーション）の減弱ないし欠如」を中核とし、無感情、感情の平板化など情動領域の障害、興味喪失、無関心など認知領域の障害、発動性（自発性）の低下など、意欲障害、行動領域の障害が現れる¹⁹⁾。抑うつ状態とアパシーとの鑑別のポイントを表に示す（表）³⁾。

3. 認知症の初期症状

高齢者の気分障害が認知症に移行しやすいことから、維持期の経過観察においては認知症性疾患の初期に認められやすい症状を見逃さないことが必要である。

ADでは、病初期から記憶障害が認められるが、特に記銘力が強く障害されるため、近時記憶がより障害され、再認障害もみられる。DLBでは、REM睡眠行動障害や嗅覚障害、起立性調節障害や排尿調節障害、発汗異常などの自律神経症状、向精神薬への過敏性、寡動や易転倒性などが認められやすい。また、抑うつ以外の精神症状として、幻視やパレイドリアなどの視覚認知障害、替え玉妄想（カプグラ症候群）や、幻の同居人（ファントムボーダー症候群）などの誤認妄想がしばしばみられる。前頭側頭型認知症の行動障害型では、脱抑制やアパシー、固執・常同性、嗜好や食行動変化などの性格・行動の変化が病初期より認められる¹⁷⁾。

おわりに

本稿の前半では、気分障害と認知症との関連性について

疫学的研究と生物学的研究についてレビューした。気分障害と認知症性疾患は関連性があることについてはほぼコンセンサスが得られていると思われるが、その生物学的背景や機序については、まだまだ明らかにはなっておらず、仮説の域を出ていないようである。本稿の後半では気分障害、特にうつ病と認知症との鑑別について、臨床的視点から解説した。臨床場面では適切な対応・治療を行うためにも、うつ病・抑うつ状態の存在を適切に見極めることが重要である。また、高齢者のうつ病の維持期においては、認知症への移行を念頭におき、認知症性疾患の初期症状を見逃さない丁寧な観察が必要となる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., et al. : Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 80 (5) ; 496-503, 2013
- 2) 馬場 元：うつ病と認知症との関連—リスクか部分症状か—。老年精神医学雑誌, 29 (1) ; 20-28, 2018
- 3) 馬場 元：うつ病・抑うつ状態とアパシー。BRAIN and NERVE, 70 (9) ; 961-970, 2018
- 4) 馬場 元：うつ病と認知症の関係—うつ病診療医の立場から—。Pharma Medica, 38 (8) ; 15-20, 2020
- 5) 馬場 元：うつ状態とアパシーの鑑別。認知症ハンドブック, 第2版 (中島健二, 下濱 俊ほか編)。医学書院, 東京, 2020
- 6) Boot, B. P., Orr, C. F., Ahlskog, J. E., et al. : Risk factors for dementia with Lewy bodies : a case-control study. *Neurology*, 81 (9) ; 833-840, 2013
- 7) Burke, S. L., Cadet, T., Alcide, A., et al. : Psychosocial risk factors and Alzheimer's disease : the associative effect of depression, sleep disturbance, and anxiety. *Aging Ment Health*, 22 (12) ; 1577-1584, 2018
- 8) Byers, A. L., Yaffe, K. : Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol*, 7 (6) ; 323-331, 2011
- 9) Diniz, B. S., Teixeira, A. L., Cao, F., et al. : History of bipolar disorder and the risk of dementia : a systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 25 (4) ; 357-362, 2017
- 10) Du, T., Li, G., Luo, H., et al. : Hippocampal alpha-synuclein mediates depressive-like behaviors. *Brain Behav Immun*, 95 ; 226-237, 2021
- 11) Flavell, J., Nestor, P. J. : A systematic review of apathy and depression in progressive supranuclear palsy. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 35 (3) ; 280-292, 2022
- 12) Irie, F., Masaki, K. H., Petrovitch, H., et al. : Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men : the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Gen Psychiatry*, 65 (8) ; 906-912, 2008
- 13) Ishiguro, M., Baba, H., Maeshima, H., et al. : Increased serum levels of alpha-synuclein in patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 27 (3) ; 280-286, 2019
- 14) Kessing, L. V., Olsen, E. W., Mortensen, P. B., et al. : Dementia in affective disorder : a case-register study. *Acta Psychiatr Scand*, 100 (3) ; 176-185, 1999
- 15) McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89 (1) ; 88-100, 2017
- 16) Moriguchi, S., Takahata, K., Shimada, H., et al. : Excess tau PET ligand retention in elderly patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 26 (10) ; 5856-5863, 2021
- 17) 日本うつ病学会, 気分障害の治療ガイドライン検討委員会 : 日本うつ病学会治療ガイドライン 高齢者のうつ病治療ガイドライン. 2022 (https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline_20220720.pdf) (参照 2023-10-16)
- 18) Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., et al. : Depression and risk for Alzheimer disease : systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (5) ; 530-538, 2006
- 19) Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F., et al. : Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry*, 24 (2) ; 98-104, 2009
- 20) Rotter, A., Lenz, B., Pitsch, R., et al. : Alpha-synuclein RNA expression is increased in major depression. *Int J Mol Sci*, 20 (8) ; 2029, 2019
- 21) Shioya, A., Saito, Y., Arima, K., et al. : Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, 35 (3) ; 245-253, 2015
- 22) Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., et al. : Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium : a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*, 141 (6) ; 510-521, 2020

Relationship and Differentiation between Dementia and Mood Disorders

Hajime BABA

Department of Psychiatry, Juntendo Koshigaya Hospital

Department of Psychiatry & Behavioral Science, Juntendo University Graduate School of Medicine

Epidemiological studies have shown that depression might increase the risk of developing dementia. Many studies have investigated the association between depression and Alzheimer's disease (AD). Increased glucocorticoids due to hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, cerebrovascular disease, decreased neurotrophic factors, abnormality of metabolism of amyloid- β protein, and neuroinflammation have been focused on as common biological bases for both diseases. Recently, it was suggested that the accumulation of tau protein in the brain may be related to the pathophysiology in elderly depressed patients with psychotic features. Regarding the association between depression and dementia with Lewy bodies (DLB), a report suggested that α -synuclein, a constituent protein of Lewy bodies, may be involved in the onset of depression. It has also been suggested that some late-onset bipolar disorders may be prodromal or early symptoms of argyrophilic grain disease (AGD). When differentiating depression from dementia, it is first important to distinguish between depression and apathy, conditions with similar symptoms. During the follow-up of depression in the elderly, it is important to keep in mind the transition to dementia and carefully monitor symptoms that are likely to be present in the early stages of dementia.

Author's abstract

Keywords mood disorders, depression, dementia, relationship, differentiation