

うつ病

工藤 喬

はじめに

認知症とうつ病の関連は古くから議論されてきたテーマである。その内容は、「うつ病は認知症のリスクとなる」、「認知症の前駆症状としてのうつ状態がある」、さらには「仮性認知症との鑑別」などである。近年、これらの議論に分子生物学的な解釈が加えられつつある。

認知症のリスクとしてのうつ病

認知症のリスクとうつ病の関連についての7つのケースコントロール研究結果と6つの前向き研究結果をメタ解析すると、うつ病の既往が

認知症を発症する危険率はそれぞれ2・01と1・87になるとい<sup>1)</sup>。デンマークでの165、000名の退院患者を対象とした前向き研究では、一般の慢性疾患患者に対して、うつ病の患者の認知症で再入院する危険率は4・2となると報告された<sup>2)</sup>。また、うつ病相の回数と認知症発症の関係として、1回目のうつ病相直後と比して、4回目以後で2・05、5回目以後で3・19と危険率が上昇するとも報告されている<sup>3)</sup>。このようにうつ病は認知症のリスクになることはほぼ間違いないようだが、この現象は男性のみに見られると指摘する報告もある<sup>4)</sup>。

## 認知症の前駆症状としてのうつ状態

1999年にPetersenらにより提唱された軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) (表①) は、認知症の前駆状態として注目されているが、その経過中にうつ症状が見られる。

Modregoらは、114名のMCIの患者を平

## ①MCIの診断基準

- ・主観的なもの忘れの訴えがある。
- ・年齢に比し記憶力が低下がある。  
(記憶検査で平均値の1.5SD以下)
- ・日常生活動作は正常である。
- ・全般的な認知機能は正常である。
- ・認知症は認めない。

Petersen, R.C., et al. : Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome. Arch. Neurol. 56, 303-308(1999)より

均3年間前向き研究した結果、うつ症状を呈した患者は2倍の危険率でアルツハイマー病を発症したと報告している。このことから、うつは認知症の重要な前駆症状といえる。

### 仮性認知症と

### 認知症

うつ病では認知症

と間違えるような記憶障害や思考障害を呈することがあり、仮性認知症と呼ばれている。仮性認知症と認知症の鑑別は表②に示すが、実際には難しい場合がある。したがって、アルツハイマー病との鑑別に当たっては、表③に示すようなニューロイメージングやバイオマーカーの検討を積極的に行うべきである。

### うつ状態と認知症の関連の

### 生物学的解釈と対処法

うつ病相では、ストレスに呼応してグルココルチコイドやグルタミン酸の過剰分泌が起こり、これが海馬の神経細胞障害をきたし、認知症の発症に繋がると説明されている<sup>7,8</sup>。また、重篤で慢性的なうつ状態は海馬での神経新生を障害して海馬機能を障害し、認知症状に繋がるとも説明されている<sup>9</sup>。以上のことから、高齢者に認められたうつ病は認知症に繋がらないためにも積極的に治療をすべきである。うつ病を基盤とした

## ② 仮性認知症と認知症の鑑別

	仮性認知症	認知症
発症経過	急速に発症 亜急性に進行	緩徐に発症 慢性進行性
症状の変動	認めることが多い	認めない
病識	あり	なし
症状の訴え方	必要以上に訴える	認知機能障害の訴えなし
記憶障害の内容	昔の記憶も障害される	記銘・記憶の獲得障害
質問への回答	分からないと答える	間違って答える
食欲低下・不眠	伴う事が多い	伴わない

藤本健一：仮性認知症. 日本臨床増刊号アルツハイマー病, 366~369(2008)より

## ③ アルツハイマー病のニューロイメージング・バイオマーカー

診断法	所見
MRI(VBM)	側頭葉内側部、前頭葉皮質、縁上回の萎縮
SPECT	後部帯状回、尾側前部帯状回、楔前部、側頭一頭頂領域の血流低下
PET	楔前部、後部帯状回、前頭葉、尾状核へのPIBの集積
脳脊髄液タウ	総タウ量、リン酸化タウ(Thr181やSer199)の上昇
脳脊髄液Aβ	Aβ 42の低下
アポリポ蛋白Eのタイピング	E4アレル頻度の増加

VBM: voxel-based morphometry(最近はVSRADとしてソフト化されている)

仮性認知症を平均8年間追跡調査すると、89%の患者がアルツハイマー病に移行したとの報告があり、<sup>6</sup>仮性認知症にも積極的なうつ病治療をすべきである。<sup>11)</sup>SSRIや<sup>10)</sup>Environmental enrichment(ネズミの実験では広いケージに様々な玩具を置いた環境で飼育すること)などは神経新生を促進することが示されており、臨床的にはSSRIを中心とした薬物療法と環境の整備などを積極的に行うことが肝要である。

### おわりに

うつ病が認知症のリスクとなることは分子生物学的に裏付けされている。仮性認知症と認知症の鑑別は重要であるが、うつ状態の神経障害性を考えるとそ

の治療を優先すべきと思われる。

(大阪大学大学院医学系研究科)

准教授 精神医学教室)

## 文献

- ①Norm, A., et al. : History of depression as a risk factor for dementia : an updated review. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 35, 776~781(2001)
- ②Kessing, L. V., et al. : Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J. Affect. Disord.*, 73, 261~269(2003)
- ③Kessing, L. V., et al. : Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75, 1662~1666(2004)
- ④Dal Forno, G., et al. : Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 57, 381~387(2005)
- ⑤Modrego, P. J., et al. : Depression in Patients with Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type. *Arch. Neurol.*, 61, 1290~1293(2004)
- ⑥Kral, V. A., et al. : Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can. J. Psychiatry*, 34, 445~446(1989)
- ⑦Robert, M.S. : The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression : a primer on neuron death. *Biol. Psychiatry*, 48, 755~765(2000)
- ⑧Lee, A. L., et al. : Stress and depression : possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar. Disord.*, 4, 117~128(2002)
- ⑨Kempermann, G., et al. : Depressed new Neuron? Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol. Psychiatry*, 54, 499~503(2003)
- ⑩Malberg, J. E., et al. : Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 20, 9104~9110(2000)
- ⑪Kempermann, G., et al. : Neuroplasticity in Old Age : Sustained Fivefold Induction of Hippocampal Neurogenesis by Long-term Environmental Enrichment. *Ann. Neurol.*, 52, 135~143(2002)