

# うつ病から認知症への移行 ならびにその介入に関する研究

## Transition from Depression to Dementia and the Intervention

順天堂大学医学部精神医学講座・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/准教授

馬場 元\*

### うつ病の認知機能に関する研究

#### はじめに

うつ病が認知症のリスクファクターのひとつであることが知られており、近年神経心理学的研究や脳機能画像研究においてうつ病が寛解した後でも一部の認知機能が低下していることが報告されている。一方、高齢うつ病では白質病変が遂行機能と関連していることも報告されている。今回我々は寛解に至ったうつ病患者を対象に遂行機能や記憶機能を測定し、脳血管性病変との関連性を年齢群別に調査した。

#### 対象と方法 (表 1)

対象は順天堂越谷病院に入院中の大うつ病患者 (DSM-IV) 79例で、頭部CTにて白質病変を評価した (Fazekas criteria)。ハミルトンのうつ病評価尺度 (HAM-D) にて7点以下となった状態で寛解と評価し、以後Wisconsin Card Sorting Test

(WCST), Stroop Color Word Test (Stroop test), Verbal Fluency Test (VFT) を用いて遂行機能をまた Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) を用いて記憶機能を検査した。一方健常者85例を対照群として同様の神経心理検査を施行し、患者群、健常者群をそれぞれ高齢群 ( $\geq 60$ 歳) と若年群 (<60歳) に分けて、検査成績を診断 (うつ病群x対照群) と年齢 (若年群x高齢群) による2元配置の分散分析をおこなった。さらに検査成績を従属変数、年齢、性別、教育年数、白質病変の有無を独立変数とした重回帰分析を行った。

#### 結果

遂行機能の分散分析の結果を表2に示す。WCSTの達成カテゴリー数 (CA)、保続的エラー (PE) は高齢群で有意に成績低下しており、Stroopでは高齢群、うつ病群で有意に成績が低下していた。VFTでは年齢、診断で交互作用がみら

表 1 Subjects

	Young (<60)		Old ( $\geq 60$ )	
	Control (n=60) Mean (SD)	MDD (n=55) Mean (SD)	Control (n=25) Mean (SD)	MDD (n=24) Mean (SD)
Age (Years)	44.0 (11.4)	45.1 (8.3)	66.5 (4.5)	68.9 (4.5)
Gender (M/F)	12/48	32/23	3/22	6/18
Education (Years)	13.2(3.0)	14.2 (2.0)	12.1 (2.9)	11.5 (2.8)
Presumption IQ	101.2 (11.6)	105.5 (10.6)	95.7 (13.1)	96.0 (10.6)
Vascular Lesions		4(7%)		13(54%)

\* Hajime Baba: Associate professor, Department of Psychiatry, School of Medicine Juntendo. Juntendo Koshigaya Hospital Mental Clinic.

表 2 Executive functions (results for each of the four group and 2×2 ANOVA)

	Young (<60)		Old (≥60)		Main effect of Age		Main effect of Diag.		Interaction between Age × Diag	
	Control (N=60)	MDD (N=55)	Control (N=25)	MDD (N=24)	F	p	F	p	F	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)						
WCST										
CA	3.3 (2.0)	3.4 (2.1)	1.96 (1.5)	2.0 (1.9)	14.84	<0.001	0.08	0.782	0.27	0.869
PE	5.6 (5.0)	6.0 (6.0)	9.6 (5.0)	7.9 (4.7)	8.95	0.003	0.43	0.515	1.20	0.275
Stroop	55.2 (20.6)	78.5 (36.9)**	82.6 (31.0)	122.2 (77.8)*	26.73	<0.001	20.98	<0.001	1.41	0.236
VFT	32.1 (8.9)	32.7 (10.0)	29.8 (12.9)	22.2 (9.2)*	14.24	<0.001	4.19	0.042	5.73	0.018

\* p<0.025, \*\* p<0.001

表 3 Memory functions (results for each of the four group and 2×2 ANOVA)

	Young (<60)		Elderly (≥60)		Main effect of Age		Main effect of Diag.		Interaction between Age × Diag	
	Control (N=63)	MDD (N=55)	Control (N=25)	MDD (N=24)	F	p	F	p	F	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)						
LM I	23.2 (6.6)	18.7 (7.9)***	15.9 (5.9)	12.6 (5.0)*	32.84	<0.001	11.27	<0.001	0.31	0.59
LM II	18.4 (7.2)	13.2 (7.9)***	11.4 (5.4)	6.78 (4.6)**	31.25	<0.001	16.72	<0.001	0.51	0.82
VPA I	17.8 (3.7)	15.2 (4.4)***	14.5 (3.7)	11.0 (3.2)**	30.18	<0.001	20.13	<0.001	0.34	0.56
VPA II	7.0 (1.1)	6.3 (1.3)**	6.0 (1.2)	5.2 (1.3)*	24.25	<0.001	12.80	<0.001	0.23	0.63
VR I	36.1 (2.8)	35.4 (4.7)	32.1 (5.0)	28.1 (10.1)*	45.74	<0.001	8.00	<0.005	4.01	<0.05
VR II	34.1 (4.1)	32.5 (6.9)	28.5 (7.8)	20.7 (10.1)*	55.4	<0.001	16.37	<0.001	7.11	<0.001

表 4 Results of multiple regression analysis

独立変数	WCST							
	CA		PE		Stroop		VFT	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Age	-0.27	0.129	0.05	0.780	0.54	0.001	-0.17	0.225
Sex	0.13	0.347	-0.21	0.153	0.11	0.370	0.09	0.398
Education	0.18	0.229	-0.15	0.335	-0.05	0.735	0.34	0.005
Vascular lesions	0.04	0.845	-0.02	0.923	-0.14	0.324	-0.33	0.015

れ、高齢うつ病群で有意に成績が低下していた。記憶機能の分散分析の結果を表 3 に示す。論理記憶 (RM), 言語性対連合 (VPA) は即時再生 (I), 遅延再生 (II) とともに年齢, 診断による主効果が認められた。視覚性再生 (VR) では即時再生, 遅延再生とともに診断と年齢の有意な交互作用が認められ、高齢うつ病群でのみ有意な低下がみられた。重回帰分析では年齢や性別, 教育年数とは独立に白質病変の有無がVFTの結果に影響を与えていた (表 4)。

考察

今回の結果では若年, 高齢うつ病ともに寛解期のWCSTの成績は低下しておらず, Stroopの成績は低下していたが, これは過去の報告<sup>1-3)</sup>と一致したものであった。近年の脳機能画像研究で, うつ病患者では, 扁桃体-帯状回-前頭前野投射網の障害が存在し<sup>4)</sup>, 寛解期後もその障害が残存している可能性が示唆されており<sup>5,6)</sup>, Stroop taskを用いたfMRI研究ではうつ病患者の帯状回と背外側前頭前野の機能が障害されていた<sup>7)</sup>ことからStroopの結果は寛解後に残存している同エリアの機能障害を反映しているのかもしれない。今回

表 5 患者背景と治療

	年齢	性別	Brain MRI			抗うつ薬	Cilostazol		改善率
			DWMH	PVH	lacunar		初期投与量	最終投与量	
case1	78	M	1	1	+	mianserin 30mg	50mg	100mg	82%
case2	66	F	0	2	-	paroxetine 40mg	50mg	100mg	35%
case3	67	F	0	1	-	maprotiline 50mg	50mg	50mg	0%
case4	73	F	2	2	-	maprotiline 75mg	50mg	200mg	62%
case5	85	F	1	3	-	milnacipane 60mg	50mg	150mg	50%
case6	74	F	1	1	+	milnacipane 60mg	100mg	100mg	55%
case7	75	M	2	2	+	paroxetine 20mg	100mg	100mg	90%

表 6 改善率との相関

	相関係数
年齢	R=0.53
DWMH	<b>R=0.79*</b>
PVH	R=0.15
Cilostazol 初期投与量	R=0.43
Cilostazol 最終投与量	R=0.39
HAM-D score at baseline	R=0.38

\*p<0.05

寛解した高齢うつ病群でVFTの成績が低下しており、この成績に白質病変が影響していることが示されたが、VFTの成績は、前頭前野の機能と関連していることが報告されており<sup>8,9)</sup>、高齢うつ病では白質の血管病変が言語機能に関係する前頭葉の障害を引き起こしているのかもしれない。記憶機能に関しては若年、高齢うつ病ともに寛解期における言語性記憶が低下しており、過去の報告と一致していた<sup>10,11)</sup>。また、寛解した高齢うつ病群では視覚性記憶の成績も低下していたが、Alzheimer病の検出にVRがsensitiveである<sup>12)</sup>ことなどから、高齢うつ病ではより認知症に類似したパターンの記憶障害を呈しているのかもしれない。

高齢うつ病への cilostazol の効果

抗うつ薬への治療抵抗性を示し、MRI上deep white matter hyperintensities；DWMHまたは／およびperiventricular hyperintensity；PVHを有する7例の大うつ病性障害患者にcilostazolを追加投与したところ、7例中6例に著明な改善が認められ（表5）、その改善率にはDWMHの重症度が関係していた（表6）。Cilostazolによる抑うつ改善効果は脳血管拡張作用による脳血流改善作用ならびに

CREBのリン酸化促進作用によるものと考えられるが、DWMHの重症度は治療反応性を予想するマーカーとなるかもしれない。そしてcilostazolが高齢うつ病から認知症への移行を予防することができるか、経過を追っていきたい。

参考文献

- 1) Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R., Lund, A., 2005. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255, 373-380.
- 2) Trichard, C., Martinot, J. L., Alagille, M., Masure, M.C., Hardy, P., Ginestet, D., Feline, A., 1995. Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychological Medicine* 25, 79-85.
- 3) Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., Leplow, B., 2005. Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders* 89, 125-135.
- 4) Davidson, R.J., Pizzagalli, D., Nitschke, J.B., Putnam, K., 2002. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology* 53, 545-574.
- 5) Drevets, W.C., 2000. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry* 48, 813-829.
- 6) Holthoff, V.A., Beuthien-Baumann, B., Zundorf, G., Triemer, A., Ludecke, S., Winiecki, P., Koch, R., Fuchtnner, F., Herholz, K., 2004. Changes in brain metabolism associated with remission in

- unipolar major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110, 184-194
- 7) Wagner, G, Sinsel, E., Sobanski, T., Kohler, S., Marinou, V., Mentzel, H.J., Sauer, H., Schlosser, R.G., 2006. Cortical inefficiency in patients with unipolar depression: an event-related fMRI study with the Stroop task. *Biological Psychiatry* 59, 958-965.
- 8) Baldo, J.V., Shimamura, A.P., Delis, D.C., Kramer, J., Kaplan, E., 2001. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of International Neuropsychological Society* 7, 586-596.
- 9) Perani, D., Cappa, S.F., Tettamanti, M., Rosa, M., Scifo, P., Miozzo, A., Basso, A., Fazio, FA., 2003. fMRI study of word retrieval in aphasia. *Brain and Language* 85, 357-368.
- 10) Marcos, T., Salamero, M., Guitierrez, R., Catalan, R., Gasto, C., Lazaro, L., 1994. Cognitive dysfunction in recovered melancholic patients. *Journal of Affective Disorders* 32, 133-137.
- 11) Gallassi, R., Sarro, R.D., Morreale, A., Amore, M., 2006. Memory impairment in patients with late-onset major depression: The effect of antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders* 91, 243-250.
- 12) Laakso, M.P., Hallikainen, M., Hänninen, T., Partanen, K., Soininen, H., 2000. Diagnosis of Alzheimer's disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia*. 38, 579-584.

この論文は、平成20年7月26日(土)第22回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。