

うつ病から認知症への移行

Transition from depression to dementia

順天堂大学大学院医学研究科 精神・行動科学 准教授
順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副診療部長

馬場 元*

認知症のリスクファクターとしてのうつ病

うつ病が認知症のリスクファクターであることは多くの疫学的研究により示され、概ねコンセンサスが得られているであろう。特にアルツハイマー病 (Alzheimer Disease: AD) のリスクファクターとして

の報告は多く、これらをまとめたメタ解析ではケースコントロールスタディ、コホートスタディのいずれにおいても、うつ病の既往はオッズ比で概ね2倍程度ADの独立したリスクファクターであるとされる (図1)。

ORIGINAL ARTICLE

Depression and Risk for Alzheimer Disease

Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis

Raymond L. Ownby, MD, PhD, MBA; Elizabeth Crocco, MD; Amarilis Acevedo, PhD; Vineeth John, MD; David Loewenstein, PhD

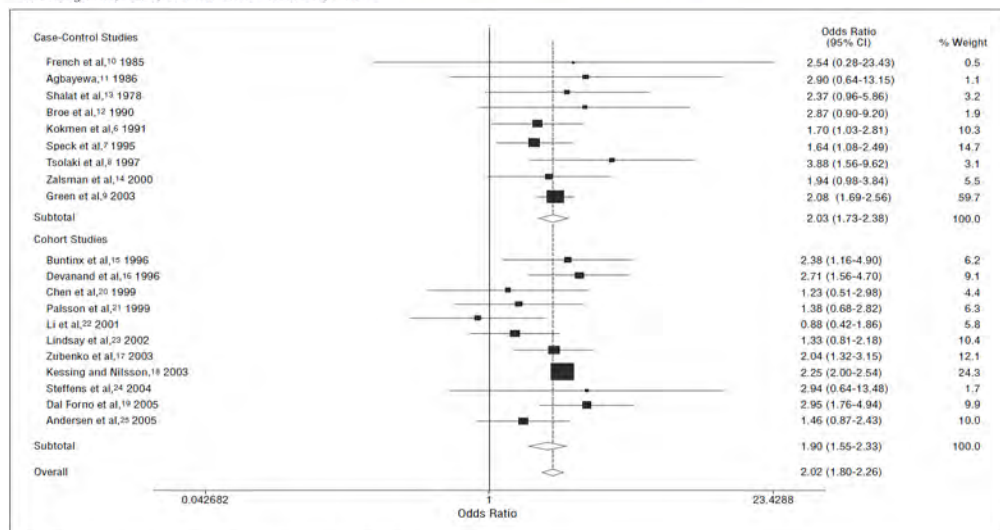


Figure 2. Forest plots for random effects meta-analyses. CI indicates confidence interval.

● うつ病の既往はcase-control研究(OR 2.03)、cohort研究(OR 1.90)ともにアルツハイマー病の独立した危険因子であった

Ownby RL, et al. Arch Gen Psychiatry. 2006

図 1

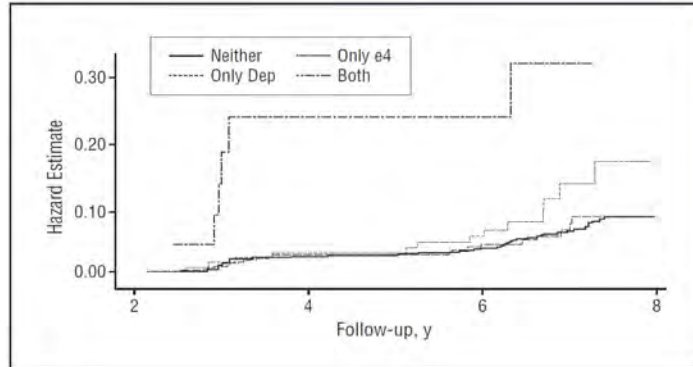
* Hajime Baba; Department of Psychiatry & Behavioral Science, Juntendo Graduate School of Medicine/associate professor. Department of Psychiatry, Juntendo Koshigaya Hospital
現) 順天堂大学大学院医学研究科 精神・行動科学 先任准教授

ORIGINAL ARTICLE

Apolipoprotein E ϵ 4 Allele Genotype and the Effect of Depressive Symptoms on the Risk of Dementia in Men

The Honolulu-Asia Aging Study

71歳～90歳の1932人を対象の前向きコホート研究(6年間)



➡ うつ症状も ϵ 4アレルも持たない者に比較して、

- ϵ 4 アレルのみ持つ者は
認知症のHR 1.1 (n.s.), アルツハイマー病のHR 1.5 (n.s.)
- うつ症状のみ持つ者は
認知症のHR 1.9 ($p < 0.05$), アルツハイマー病のHR 2.3 ($p < 0.05$)
- ϵ 4 アレルとうつ症状の両方持つ者は
認知症のHR 7.2 ($p < 0.001$), アルツハイマー病のHR 12.6 ($p < 0.001$)

Irie, et al. Arch Gen Psychiatry. 2008

図 2

Honolulu-Asia Aging Study では、ハワイの日系高齢者 1932 人を対象にアポリポ蛋白 E ϵ 4 アレルのキャリアとうつ症状とのどちらがより認知症のリスクになるかを 6 年間追跡調査した (図 2)。その結果、うつ症状もなく ϵ 4 のキャリアでも無い者に対して、 ϵ 4 のキャリアであってもうつ症状の経験が無い者は認知症全体でも AD だけで見ても有意なリスクとはならなかった。一方、 ϵ 4 ノンキャリアでもうつ症状を経験した者は認知症全体でハザード比で 1.9、AD でハザード比 2.3 と有意にリスクが増加し、 ϵ 4 よりもうつ症状のほうが強いリスク因子であることが示された。さらに ϵ 4 キャリアがうつ症状を経験すると認知症全体でハザード比が 7.2、AD だけで見ると実にハザード比 12.6 と非常に強いリスク因子になることが報告された。

近年は血管性認知症とうつ病の関係についても疫学的調査が報告されるようになり、これらをメタ解析した結果からは、特に高齢うつ病は血管性認知症についてもオッズ比が 2.5 と有意なリスクファクターであり、相対危険率はむしろ AD よりも高いこ

とが示された (図 3)。

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Body: DLB) は、うつ病・うつ症状との親和性が高いことが知られているが、DLB147 例と AD236 例のリスクファクターを後方視的調査したケースコントロールスタディでは (図 4)、DLB ではうつ病 (うつ症状) の既往が健常者と比較してオッズ比 6.0 と非常に多く、AD と比較してもオッズ比 4.3 であり、AD 以上の DLB ではうつ病・うつ症状と高い親和性があることが示された。

また近年はうつ病だけでなく、双極性障害と認知症のリスクに関する疫学的調査も徐々に蓄積されるようになり、それらの系統的レビューでは双極性障害もやはり認知症発症のリスクを増加させることが示され、その推定危険率は単極性のうつ病よりも高いことが示唆されている (図 5)。

われわれは双極性障害と単極性うつ病の高齢者を約 2 年間追跡したところ、AD 移行する割合は単極性うつ病と双極性障害に差はなかったが、前頭側頭型認知症に移行する割合については単極性うつ病よ

Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies

Breno S. Diniz, Meryl A. Butters, Steven M. Albert, Mary Amanda Dew and Charles F. Reynolds 3rd

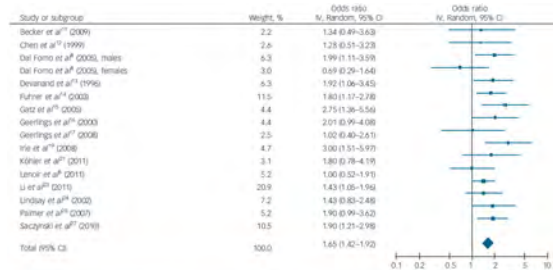


Fig. 3 Forest plot for the risk of incident Alzheimer's disease in participants with late-life depression.

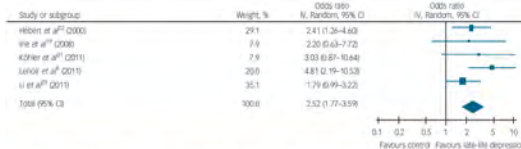


Fig. 4 Forest plot for the risk of incident vascular dementia in participants with late-life depression.

Table 1 Meta-analysis results of risk measures for all-cause dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia	Pooled hazard ratios (HRs)					Pooled odds ratios (ORs)					Pooled risk				
	Heterogeneity					Heterogeneity					Heterogeneity				
	Pooled HR (95% CI)	Z	χ^2 (d.f.)	P	I^2 , %	Pooled OR (95% CI)	Z	χ^2 (d.f.)	P	I^2 , %	Pooled OR (95% CI)	Z	χ^2 (d.f.)	P	I^2 , %
All-cause dementia	1.8 (1.52-2.14)	6.85***	15.90 (12)	0.20	25	1.96 (1.64-2.34)	7.41***	5.12 (11)	0.93	0	1.85 (1.67-2.04)	11.84***	20.62 (24)	0.68	0
Alzheimer's disease	1.54 (1.23-1.93)	3.76***	11.93 (9)	0.22	25	1.85 (1.45-2.37)	4.90***	2.11 (5)	0.83	0	1.65 (1.42-1.92)	6.58***	15.34 (15)	0.43	2
Vascular dementia	2.64 (1.35-5.17)	2.83***	3.97 (2)	0.14	50	2.53 (1.42-4.50)	3.16***	0.10 (1)	0.75	0	2.52 (1.77-3.59)	5.12***	4.07 (4)	0.40	2

***P<0.0001.

➡ **高齢うつ病はアルツハイマー病(OR:1.65)および血管性認知症(OR:2.52)の危険因子**

Diniz BS. et al. *Br J Psychiatry*. 2013

図 3

Risk factors for dementia with Lewy bodies A case-control study

● DLB 147例とAD 236例について後方視的に19のリスクファクターを調査

Risk factor	OR estimate in this study (95% CI, p value)	
	DLB vs controls	DLB vs AD
Family history		
PD	4.6 (2.5-8.6, <0.0001)	5.0 (2.4-10.0, <0.0001)
Dementia	1.4 (0.89-2.1, 0.15)	0.98 (0.61-1.6, 0.91)
Medical History		
Anxiety	7.4 (3.5-16.0, <0.0001)	1.7 (0.83-3.4, 0.15)
Depression	6.0 (3.7-9.5, <0.0001)	4.3 (2.4-7.5, <0.0001)
Stroke	2.8 (1.3-6.3, 0.01)	1.4 (0.6-3.2, 0.43)
Cancer	0.44 (0.27-0.70, 0.0006)	0.78 (0.48-1.3, 0.37)

● DLB患者ではうつ病の既往がコントロールと比較して6.0倍、ADと比較しても4.3倍多い

Boot. et al. *Neurology*. 2013より一部改変

図 4

りも双極性障害で有意に高かった。双極性障害は前頭側頭型認知症に移行しやすいという可能性を示唆する結果だが、これに関してはさらなる追跡調査が必要であろう。

うつ病から認知症への移行の機序

従来は機能的な精神障害と言われていたうつ病と、器質性障害である認知症がなぜ移行しやすいの

か？2011年の『Nature Reviews Neurology』にこの生物学的背景として可能性のある機序が紹介された(図6)。この中でわれわれが関心を持っているものの一つが血管病変である。血管病変とうつ病の関連性は以前から指摘されており(図7)、古くは1980年代前半に脳卒中、特に左前頭葉の梗塞後に高い確率でうつ病を発症することが報告され、これはPost-Stroke Depression(卒中後うつ病)と名付けられた。その後MRIが導入され、高齢発症のうつ病患者では高率に深部白質の血管病変が認められたことから、このMRIで血管病変を認めるうつ病に対してMRI-Defined Vascular Depressionという概念が提唱された。我が国でも老年期に発症したうつ病患者の9割以上に無症候性の脳梗塞が存在することが見出され、これが老年期のうつ病発症に何かしらの影響を与えている可能性が示唆された。そしてこうした先行研究を集めて、発症や病態に脳血管障害が何かしら影響を与えていると推察されるタイプのうつ病に対してVascular Depression(血管性うつ病)という概念が提唱されたが、まだうつ病のひとつのサブタイプとしてのコンセンサスは得られていない。

Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review

Joaquim da Silva, Manuel Gonçalves-Pereira, Miguel Xavier and Elizabeta B. Mukaetova-Ladinska

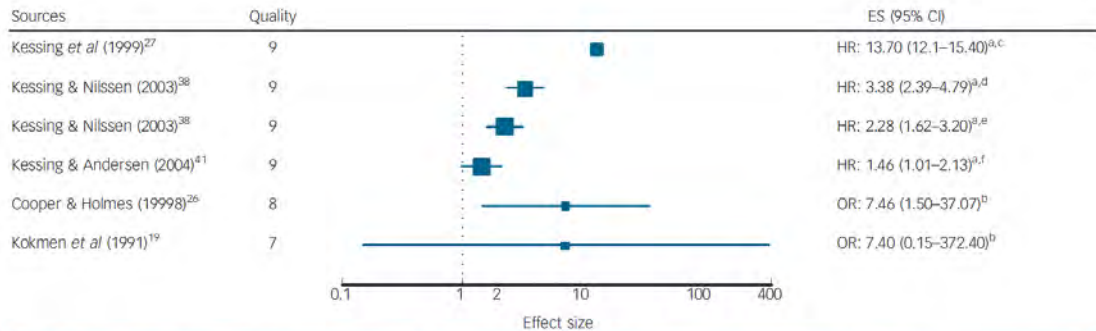


Fig. 6 Forest plot of studies that evaluated bipolar disorder as a risk factor for dementia or Alzheimer's disease. Studies are organised from high quality (top) to lower quality (bottom). ES, effect size; HR, hazard ratio; OR, odds ratio. a. Samples may overlap. b. Peto odds ratio was calculated because none of the controls presented with the outcome. c. Unipolar disorder and bipolar disorder v. general population. d. Bipolar disorder v. osteoarthritis. e. Bipolar disorder v. diabetes. f. Bipolar disorder v. unipolar disorder.

- 双極性障害も認知症発症のリスクを増加させる
- その推定危険率はうつ病より高い

da Silva. *et al. Br J Psychiatry.* 2013

図 5

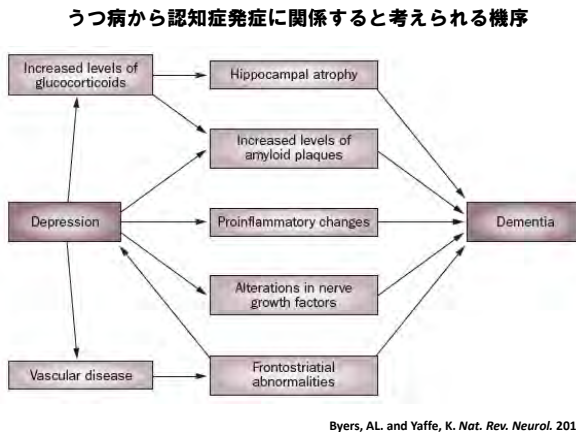


図 6

脳血管病変とうつ病

- Post-Stroke Depression(卒中後うつ病)
脳卒中後、特に左前頭葉梗塞後に高率(約30%)にうつ病を発症する
Robinson RG and Price TR. *Stroke.* 1982
- MRI-Defined Vascular Depression
高齢発症のうつ病患者ではMRIで高率(約60%)に深部白質の血管病変を認める
Krishnan KRR, *et al. Biol Psychiatry.* 1988
Krishnan KRR, *et al. Am J Psychiatry* 1997
- うつ病の無症候性脳梗塞
老年期発症の大うつ病性障害患者の93.7%に無症候性脳梗塞を認める
Fujikawa T, *et al. Stroke.* 1993
- Vascular Depression(血管性うつ病)
脳血管障害またはその危険因子が臨床または検査所見が認められる発症・経過・臨床的特徴などに脳血管障害が影響を及ぼしている
Alexopoulos GS, *et al. Arch Gen Psychiatry.* 1997

図 7

われわれは高齢うつ病における血管病変はうつ病の病態のみならず認知機能に影響を与えていると考え、年齢群別に分けて寛解時の遂行機能と脳血管病変との関係を調査した。その結果うつ病では寛解後も一部の遂行機能の障害が残存していたが、その障害のパターンは若年群と高齢群で異なり、高齢うつ病の遂行機能障害には血管病変が影響を与えていることが示された(図8)。さらに広島大学の

グループは、うつ病を血管病変を伴う Vascular Depression 群と血管病変を伴わない non-Vascular Depression 群の2群に分けて10年間追跡調査し、Vascular Depression 群のほうが将来有意に認知症になるリスクが高かったという結果を報告した(図9)。これらの報告からも、高齢発症のうつ病患者では血管病変が多く、これが認知症移行の機序のひとつと考えられる。

もう一つうつ病から認知症への移行に関して、われわれが注目している機序としてはグルココルチコイド (GC) が増加することによるアミロイドの代謝への影響である。うつ病では GC による視床下部、下垂体へのネガティブフィードバック機構が破綻し、視床下部-下垂体-副腎系 (HPA-axis) の機能亢進による高 GC 血症が長期間持続することが知られている。AD モデルマウスにストレスレベルの GC を投与するとアミロイドやタウの病理変化がより強くなるという実験結果から、GC が AD の発症や進行に重要な役割を持つ可能性が示唆されている (図 10)。うつ病の既往のある AD 患者と既往のない AD 患者の剖検脳を比較した研究では、うつ病の既往のある

AD 患者の海馬でアミロイド斑も神経原線維変化もより多く認められることが報告された。さらに臨床的にはうつ病の既往のある AD 患者のほうが認知機能の低下がより早く、さらにうつ病の発症が若いほうがこうした病理変化が大きかった (図 11)。最近では高齢うつ病患者を対象としたアミロイド PET による研究も報告されるようになってきた。認知機能に問題のない高齢うつ病患者と健常者を対象に FDG-PET を実施した調査では、うつ病患者の後部帯状回と外側側頭葉で有意に集積増加を認めたと報告された (図 12)。認知機能に問題のない高齢うつ病患者と健常高齢者の脳脊髄液を比較した研究では、うつ病患者で AD と同様なアミロイド β ($A\beta$) 42

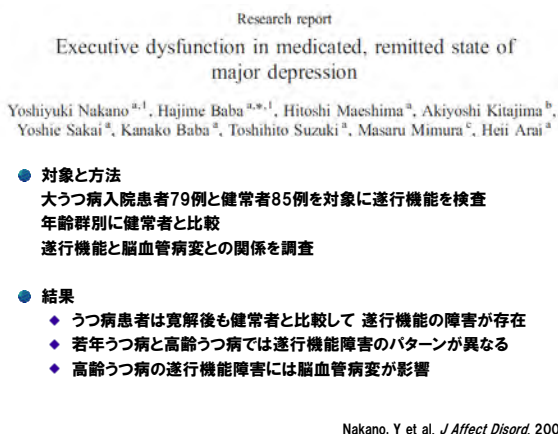


図 8

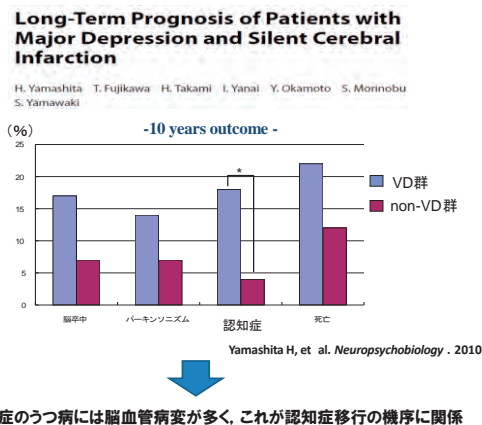
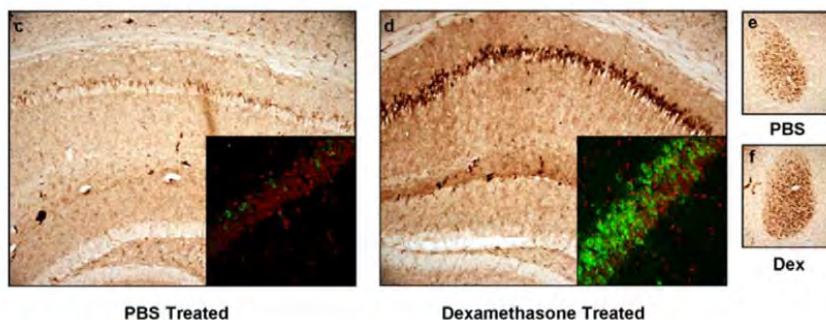


図 9

Glucocorticoids Increase Amyloid- β and Tau Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease

Kim N. Green, Lauren M. Billings, Benno Roozendaal, James L. McGaugh, and Frank M. LaFerla
Department of Neurobiology and Behavior, and Center for the Neurobiology of Learning and Memory, University of California, Irvine, Irvine, California 92697-4545



- ◆ ストレスレベルのグルココルチコイドを投与したアルツハイマー病モデルマウスでは投与しないマウスと比べてアミロイドやタウの病理変化が強かった
- ◆ グルココルチコイドはアルツハイマー病の発症・進行に重要な役割

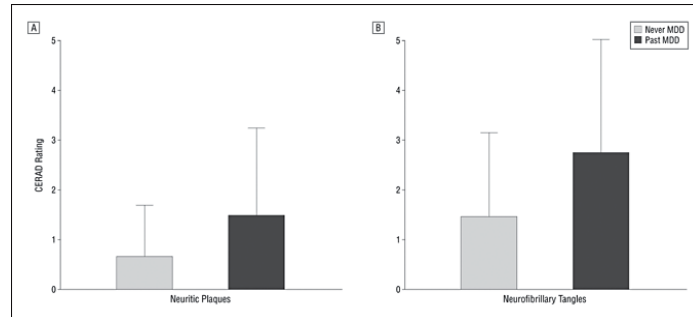
Green KN, et al. *J. Neurosci.* 2006

図 10

Increased Hippocampal Plaques and Tangles in Patients With Alzheimer Disease With a Lifetime History of Major Depression

Michael A. Rapp, MD, PhD; Michal Schneider-Beeri, PhD; Hillel T. Grossman, MD; Mary Sano, PhD; Daniel P. Perl, MD; Dushyant P. Purohit, MD; Jack M. Gorman, MD; Vahram Haroutunian, PhD

- うつ病の既往のあるAD52例とうつ病の既往のないAD50例の海馬におけるplaqueとtangleの神経病理学的所見の比較



- ▶ うつ病の既往があるADはうつ病の既往のないADに比べて Plaque ($p < 0.005$) もNFT ($p < 0.002$) も有意に多かった
- ▶ うつ病の既往のあるADの方が認知機能の低下がよりは速かった
- ▶ 早期にうつ病を発症したADの方が神経病理学的変化が大きかった

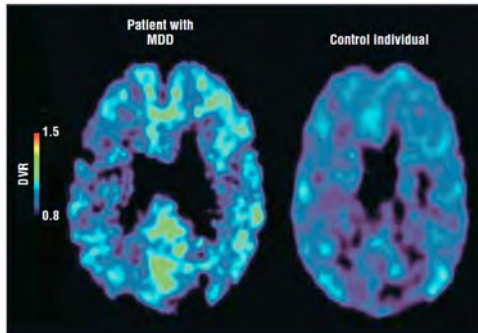
Rapp, et al. Arch Gen Psychiatry. 2008

図 11

Protein Binding in Patients With Late-Life Depression

Anand Kumar, MD; Vladimir Kepe, PhD; Jorge R. Barrio, PhD; Prabha Siddarth, PhD; Vicki Manoukian, MA; Virginia Elderkin-Thompson, PhD; Gary W. Small, MD

Major depressive disorder: n=20, 67.45y, HAM-D>15
Control: n=19, 66.58y



- ▶ 高齢うつ病の後部帯状回と外側側頭葉で アミロイド(+タウ)の有意な集積増加を認めた

Kumar A et al. Arch Gen Psychiatry. 2011

図 12

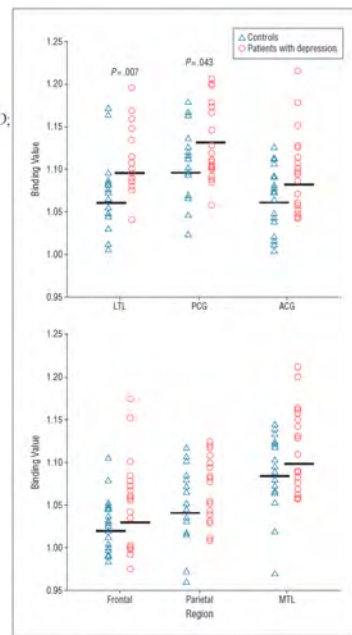


Figure 2. Plot of 2-(1-β-(2-[18F]fluoroethyl)(methyl)-amino)-2-naphthylethylidene) malononitrile binding values in 6 regions of interest in patients with major depressive disorder and healthy control individuals. ACG indicates anterior cingulate; horizontal line, mean; LTL, lateral temporal; MTL, mesial temporal; and PCG, posterior cingulate.

の低下が認められた (図 13)。しかしこれとは逆の結果となった報告もあり、うつ病患者の脳脊髄液の所見についてはまだ結果が一致してはいない。ADの末梢血におけるAβの所見についても結果は一致していないが、健常高齢者を対象としたコホート研究では、ベースラインで末梢血のAβ40/Aβ42比

が高い人が将来ADをはじめとした認知症になりやすいという結果が立て続けに報告された (図 14)。これらの報告を背景に、995人の高齢者(348人がうつ病)を対象として末梢血のAβを測定した研究では、高齢うつ病患者ではAβ40/Aβ42比が高く、この比の高いうつ病群ではより認知機能が障害され

Lower CSF Amyloid Beta Peptides and Higher F2-Isoprostanes in Cognitively Intact Elderly Individuals With Major Depressive Disorder

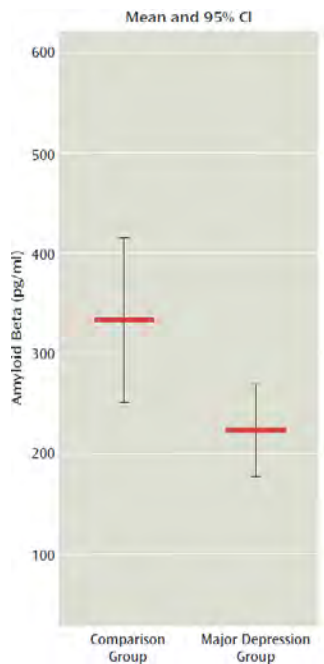


TABLE 2. CSF Levels of Amyloid Beta 40 and 42 and Total and Phosphorylated Tau Protein, by Major Depressive Disorder Status (pg/ml)

Measure	Comparison Group (N=19)		Major Depression Group (N=28)		Analysis		
	Mean	SD	Mean	SD	t	df	p
Amyloid beta 42	335.4	182.7	224.7	125.1	2.471	45	0.02
Amyloid beta 40	6518.0	2687.0	5146.0	2369.0	1.845	45	0.07
Total tau protein ^a	328.7	151.7	273.0	114.3	1.422	44	0.16
Phosphorylated tau protein	51.6	20.9	48.9	25.9	0.371	45	0.71

28例の高齢うつ病(66.5y)と19例の健常者(68.1y)
 ◆ CSF中のAβ42が高齢うつ病で有意に低下(p<0.05)

Pomara N et al. *Am J Psychiatry*. 2012

図 13

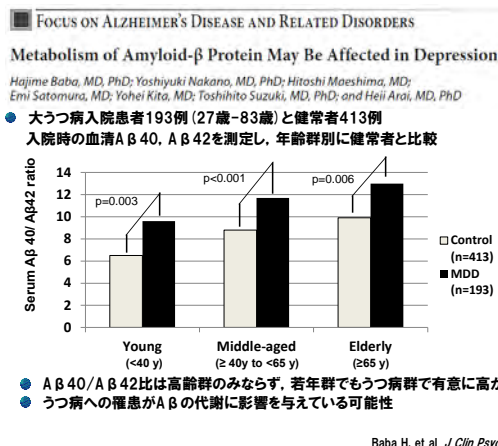
末梢血のアミロイドβタンパク(Aβ)

- 血漿Aβ40/Aβ42比が高い健常者は認知症の発症リスクが高い
van Oijen M et al. *Lancet Neurol* 2006
 Graff-Radford NR et al. *Arch Neurol* 2007
 Lambert JC et al. *Neurology* 2009
- Amyloid-Associated Depression
 - 995人の高齢者(348人がうつ病)の血漿Aβ40, Aβ42を測定
 - 高齢うつ病(心臓血管障害を除外)では血漿Aβ40/Aβ42比が有意に高い
 - 血漿Aβ40/Aβ42比が高いうつ病ではより認知機能が障害されている
 - ◆ アルツハイマー病の前駆状態

Sun X, et al. *Arch Gen Psychiatry* 200

図 14

ていることが示された(図14)。そしてこのAβ比が高いうつ病をADの前駆状態と考え、これらをAmyloid-Associated Depressionというひとつのサブタイプと位置付けた。われわれは若い世代も含めてより幅広い年齢層のうつ病患者193例を対象にAβを測定した(図15)。その結果65歳以上の高齢群のみならず、40歳以上65歳未満の初老期群や40歳未満の若年群においてもAβ40/Aβ42比が健常群より有意に高かった。ADにおけるアミロイドの代謝は40代より変化しはじめることが示唆されているが、20代や30代というさらに若い世代のうつ病でアミロイド代謝の変化が起こっているのであれば、このAβの変化はADの前駆状態によるものというより、うつ病への罹患によるアミロイドの代謝変化である可能性が考えられる。



- Aβ40/Aβ42比は高齢群のみならず、若年群でもうつ病群で有意に高かった
- うつ病への罹患がAβの代謝に影響を与えている可能性

Baba H, et al. *J Clin Psychiatry*. 2012

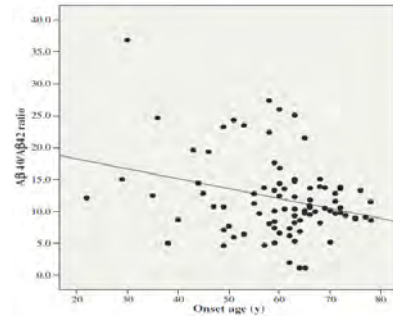
図 15

うつ病から認知症への移行に、前出した脳血管病変とアミロイドの代謝異常の影響が考えられるが、これらの影響はうつ病の発症年齢によって異なる可能性もある。われわれは高齢うつ病の患者を若年発症と高齢発症の2群に分けてAβと脳血管病変を健常者と比較した(図16)。その結果、発症年齢が高いほうが脳血管病変が多く、発症年齢の低いほうがAβ40/Aβ42比が高かった。これらの結果と先行研究とを合わせて考えると、高齢発症のうつ病が認知症に移行する背景には血管病変がより強く影響を

Heterogeneity of elderly depression: Increased risk of Alzheimer's disease and Aβ protein metabolism

Yuki Namekawa ^{a,b,1}, Hajime Baba ^{a,b,*1}, Hitoshi Maeshima ^{a,b}, Yoshiyuki Nakano ^{a,b}, Emi Satomura ^b, Naoko Takebayashi ^{a,b}, Hiroshi Nomoto ^b, Toshihito Suzuki ^{a,b}, Heii Arai ^{a,b}

- **対象**
60歳以上の大うつ病入院患者89例
(若年発症35例, 高齢発症54例)
60歳以上の健常者81例
- **方法**
入院時に血清Aβ 40, Aβ 42を測定
発症年齢とAβ, 血管病変の関連性を検討
- **結果**
 - ◆ 高齢うつ病患者は高齢発症でも若年発症でも健常者と比較して血清Aβ 42値が低く, Aβ 40/Aβ 42比が高い
 - ◆ 発症年齢が高い方が血管病変が多く, 発症年齢が低い方がAβ 40/Aβ 42比が高かった
 - ➡ 高齢発症のうつ病が認知症に移行する背景には血管病変がより強く影響し, 若年発症のうつ病が認知症に移行する背景にはアミロイドの代謝異常がより強く関係しているかもしれない



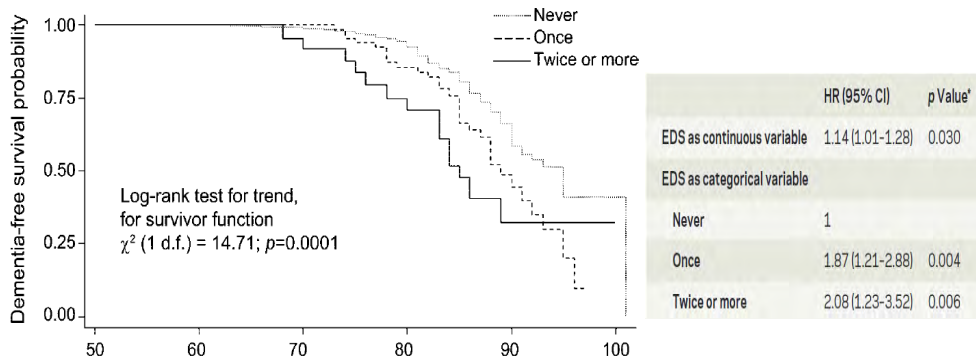
Namekawa Y. et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013

図 16

Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment

The Baltimore Longitudinal Study of Aging

- 1,239 認知症の無い人 (≥ 50歳)
- 中間値 24.7年間追跡



- ◆ うつのエピソードを繰り返すと認知症発症のリスクが高くなる
- ◆ 1回のエピソード毎に14%リスクが増える

Dotson et al. *Neurology*. 2010

図 17

与えており、若年発症のうつ病が将来認知症になる背景にはアミロイドの代謝異常がより強く影響を与えているのかもしれない。

認知症移行の予防の可能性

うつ症状の再発と認知症発症のリスクを追跡した大規模な疫学調査がある (図 17)。この研究からはうつ症状のエピソードを繰り返すほど認知症発症の

リスクが高くなり、1回うつ症状のエピソードを経験すると、将来認知症になるリスクが14%ずつ増えるという結果が得られた。この結果を逆に解釈すると、うつ病・うつ症状を繰り返さないことにより、うつ病による認知症発症のリスクを減らすことが可能かもしれない。

うつ病を繰り返さないためにはどうしたらいいか。一つの方法として、抗うつ薬を長期に使用して再発を予防する方法があるが、その賛否は議論されると

ころである。ただ近年、抗うつ薬の神経保護作用や認知症予防効果の可能性を示唆する報告もある。デンマークの大規模なレジストレーションスタディでは(図18)、抗うつ薬を1回処方された者は、抗うつ薬を処方されたことのない者と比べると、将来認知症になるリスクは高かったが、抗うつ薬を処方された者のなかでは長期に処方されていた者のほうが認知症発症のリスクが減っていたと報告された。また最近ヒトとADモデルマウスでセロトニン作動性の抗うつ薬によるアミロイドの集積を調査した研究がある(図19、20)。認知機能障害のない186人を対象にPiB-PETを実施した結果では、過去5年間に抗うつ薬による治療を受けた者のほうが、抗うつ薬による治療を受けていない者よりもアミロイドの集積が少なく、さらに抗うつ薬の使用期間が長いほど集積が少なかった(図19)。一方、ADモデルマウスに抗うつ薬(SSRI)を投与した研究では、抗うつ薬の投与を受けたマウスでは β 、 γ セクレターゼの遺伝子発現が低下しており、 α セクレターゼのアクティビティが増加していた。そして投与群では髄液や細胞外液のA β が減少しており、最終的なアミロイドの沈着も少なかった(図20)。これらの結果から、抗うつ薬はアミロイドの代謝に対して良い影響を与えている可能性が示唆された。

Research report

Antidepressants and dementia

Lars Vedel Kessing^{a,*}, Lars Søndergård^a, Julie Lyng Forman^b, Per Kragh Andersen^b

^a Department of Psychiatry, University Hospital of Copenhagen, Rigshospitalet, Denmark
^b Department of Biostatistics, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

● 対象

1995年から2005年にデンマークにおける抗うつ薬を処方された登録者と認知症と診断された登録者

● 結果

- 抗うつ薬を処方された者(687,552人)は抗うつ薬を処方されない者(777,831人)に比べて認知症の比率が高かった
- 長期に抗うつ薬を処方された者は認知症の比率が低下していた

Kessing LV, et al. *J Affect Disord.* 2009.

図 18

PNAS

Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans

John R. Cirrito^{a,b,c,1,2}, Brianne M. Disabato^d, Jessica L. Restivo^a, Deborah K. Verges^a, Whitney D. Goebel^a, Anshul Sathyan^a, Davinder Hayreh^d, Gina D'Angelo^{b,e}, Tammie Benzinger^{b,f}, Hyejin Yoon^a, Jungsu Kim^{a,b,c}, John C. Morris^{a,b}, Mark A. Mintun^{b,d,f,g}, and Yvette I. Sheline^{a,b,c,d,f,1,2}

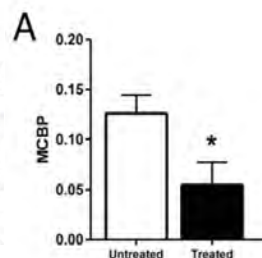
Departments of ^aNeurology, ^dPsychiatry, ^fRadiology, and ^eBiostatistics, ^bKnight Alzheimer's Disease Research Center, and ^cHope Center for Neurological Disorders, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO 63110; and ^gAvid Radiopharmaceuticals, Philadelphia, PA 19104

Edited by Richard L. Huganir, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, and approved August 3, 2011 (received for review May 9, 2011)

認知機能障害のない186人を対象にアミロイドPET

Table 1. Demographics for participants

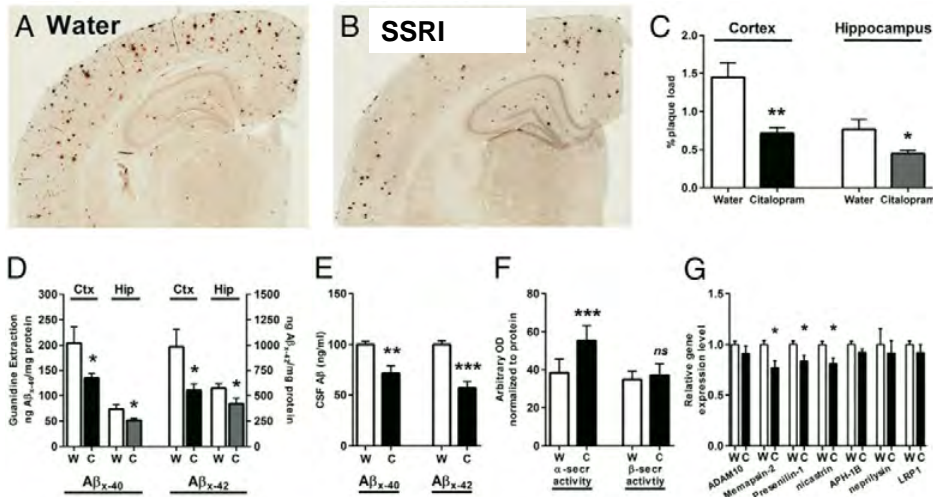
	No treatment, n = 134	Treatment, n = 52	Statistics	P
Female n (%)	93 (69.4)	35 (67.3)	0.08*	0.78
ApoE4 positive n (%)	40 (29.9)	17 (32.7)	0.14*	0.71
Age mean (SD)	69.46 (8.2)	69.69 (7.1)	-0.18 [†]	0.86
Education mean (SD)	15.59 (2.6)	15.27 (2.3)	0.79 [†]	0.43
MMSE mean (SD)	29.01 (1.2)	28.57 (1.8)	1.53 [†]	0.13
MCBP mean (SD)	0.13 (0.2)	0.05 (0.2)	-2.44 [‡]	0.02



- ◆ 抗うつ薬の治療を受けた者の方がアミロイドの集積が少ない
- ◆ 抗うつ薬の使用期間とアミロイドの集積に負の相関
- ◆ 抗うつ薬はアミロイドの集積に影響を与える可能性

Cirrito RJ, et al. *PNAS.* 2011

図 19



- 抗うつ薬の投与を受けたマウスで**
- ◆ β, γセクレターゼの遺伝子発現が低下
 - ◆ αセクレターゼの活性が増加
 - ◆ 細胞外, CSF中のAβが減少
 - ◆ アミロイド斑が減少
 - ▶ 抗うつ薬はアミロイドの代謝に影響を与える可能性

Cirrito RJ, et al. *PNAS*. 2011

図 20

おわりに

うつ病はアルツハイマー病に限らず、さまざまな認知症のリスクファクターであるということは、多くの疫学的調査から示されている。そしてその背景はいまだ明確にはなっておらず、筆者の仮説ではあるが、高齢発症のうつ病が認知症に移行する背景には脳血管障害が関係しており、一方、若年発症のうつ病が認知症に移行する背景にはアミロイドの代謝異常がより強く影響を与えているのかもしれない。そしてうつ病に罹患してしまっても再発を予防することによって認知症移行のリスクは下げられるのではないかと考えている (図 21)。

この論文は、平成 27 年 10 月 24 日 (土) 第 21 回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。

Conclusions

- うつ病はアルツハイマー病に限らず、様々な認知症のリスクファクター
- 高齢発症のうつ病が認知症へ移行する背景には脳血管障害が関係している可能性
- 若年発症のうつ病が認知症へ移行する背景にはアミロイドの代謝異常がより強く関係している可能性
- うつ病に罹患しても再発を予防することで認知症への移行の危険性を下げられる可能性

図 21