
うつと認知症

The relationship between depression and dementia

佐賀大学精神医学教室

門司 晃*

はじめに

わが国の認知症高齢者患者数は平成24年時点で462万人、その三分の二程度がアルツハイマー病と報告されているが、その数は高齢化とともに激増すると予測されている。現在、アルツハイマー病の治療薬は存在するものの、その効果は「対症療法薬」の域を出るものではない。一方で、βアミロイド仮説に基づく「根本治療薬」の開発は停滞傾向にある。従って認知症の発症そのものを予防することが、現在喫緊の課題となっている。Livingstonらが2017年にLancet誌に報告した認知症予防のために重要な九つの因子のなかには、糖尿病、高血圧、肥満、喫煙などの生活習慣病に関連する因子にまじり、うつ病がとりあげられている¹⁾。アルツハイマー病を第三の糖尿病と表現する研究者もいるが、うつ病と糖尿病が双方向性に合併しやすいことも興味深い事実である。本稿では「うつ」を呈する代表的な疾患としての気分障害（うつ病および双極性障害）と認知症、特にアルツハイマー病との関連を概説したい。

気分障害と認知症

中高年期の気分障害、特にうつ病は、抑うつ気分を自ら訴えることが少ないが、精神運動制止症状が記憶障害や反応や動作の緩慢化といった形で現れることが多く、「うつ病性仮性認知症」と呼ばれる病態を示すことが多い。中高年期の気分障害の治療プランを立てる上で欠かせないのは、この「うつ病性仮性認知症」と認知症を鑑別することである。アルツハイマー病以外に重要な認知症である脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症でも初期症状が抑うつ状態であることは共通に認められる。

「うつ病性仮性認知症」と認知症を鑑別するために、後者では前者よりも自責感が弱いことや発症の原因となるイベントが乏しいことなどいくつかのポイントが指摘されているが、気分障害か認知症かというような単純な二分法に臨床的意義は乏しく、まずは薬物療法を含む「気分障害」としての治療を先行し将来的な認知症への移行の可能性を常に想定しながら、神経画像や認知機能検査を継続的に行う必要がある²⁾。高齢者うつ病の脳脊髄液検査による研究では、正常対象と比較して、高齢者うつ病では脳脊髄液中のAβ42が有意に低値であり、Aβ42が低いほど、ハミルトンうつ病スケール (HAM-D) の数字が高いと報告し、高齢者のうつ病ではアルツハイマー病の初期変化が存在する可能性がある³⁾と指摘している³⁾。また、アミロイドイメージングでβアミロイド陽性の認知機能正常群では、不安水準が高いほど認知機能低下が早いことや孤独感が強いことも指摘されており、βアミロイド病理そのものの抑うつ・不安症状との双方向性の影響も指摘されている^{4,5,6)}。さらに覚醒状態を維持するホルモンである髄液オレキシン濃度はアルツハイマー病初期に低下し、認知機能低下やアルツハイマー病初期にしばしば認められる睡眠障害の出現と相関することも報告されている⁷⁾。これらの報告は「もの忘れ」に代表されるアルツハイマー病の初期症状の中での「うつ」に関連する精神症状の重要性とβアミロイド病理とそれらとの密接な関係性を示すものである。

双極性障害（躁うつ病）を含む気分障害全体が認知症発症のリスク因子となるかどうかに関する2013年のmeta analysisでは、老年期うつ病のみに限らず、気分障害全体がアルツハイマー病を含む認知症のり

* Akira Monji : Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Saga University

スクファクターとなることを示し、双極性障害のほうがうつ病よりもそのリスクは高いとしている⁸⁾。双極性障害に多用されるリチウムはGSK-3 (glycogen synthase kinase-3) の抑制効果を通じたタウのリン酸化抑制により、老人斑とならぶ重要なアルツハイマー病の病理所見である神経原線維変化の形成を抑制するが、双極性障害に使われるよりは少量のリチウムが軽度認知障害 (MCI) のアルツハイマー病への移行を抑制するという報告もある⁹⁾。

前述のように、アルツハイマー病発症予防の方法を指摘した最近の報告では、うつ病と糖尿病を含む生活習慣病の適切な診断・治療が重視されている¹⁾。うつ病患者は2型糖尿病の発症リスクが約1.4倍であり、一方、2型糖尿病患者のうつ有病率は非糖尿病患者の約2倍あるいはそれ以上であるとされている。2型糖尿病の原因となりやすい肥満がうつ病とは双方向の関係があることも近年指摘されている¹⁰⁾。さらには、うつ病と糖尿病の合併がアルツハイマー病発症リスクを相加的に高めることも最近のデンマークにおける大規模疫学研究から明らかにされた¹¹⁾。最新の研究では“Immunopsychiatry”あるいは“Immunoneuropsychiatry”という言葉を用いて、気分障害に限らず広く精神疾患一般における免疫系、特に“慢性炎症”の関与の重要性が指摘されている^{12,13,14)}。アルツハイマー病のような神経変性疾患における“慢性炎症”の関与は従来から指摘されている¹⁵⁾。また肥満を背景とする糖尿病のようないわゆるメタボリック症候群が“慢性炎症”と深く関係することも、従来から指摘されている¹⁶⁾。従って、“慢性炎症”のメカニズムが、気分障害と糖尿病のような生活習慣病と認知症の三者の共通病態である可能性が考えられる。

まとめ

うつと認知症、特にアルツハイマー病の関連について概説した。気分障害と認知症の共通病態である可能性がある“慢性炎症”の役割に着目することが、気分障害やアルツハイマー病の新しい診断や治療法の開発につながることを指摘して拙稿を終えることとする。

文献

- 1) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N., Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390(10113):2673-2734
- 2) 門司 晃：高齢者の気分障害と認知症の関係およびその背景メカニズム. *臨床精神薬理* 2016 ;19:1663-1673
- 3) Pomara, N, Bruno D, Sarreal AS, Hernando RT, Nierenberg J, Petkova E, Sidtis JJ, Wisniewski TM, Mehta PD, Pratico D, Zetterberg H, Blennow K. Lower CSF Amyloid beta peptides and higher F2-isoprostanes in cognitively intact elderly individuals with major depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2012;169:523-530
- 4) Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, Ames D, Ellis KA, Harrington K, Lautenschlager NT, Restrepo C, Martins RN, Masters CL, Villemagne VL, Rowe CC, Maruff P; Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Research Group. Amyloid- β , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):284-91.
- 5) Donovan NJ, Okereke OI, Vannini P, Amariglio RE, Rentz DM, Marshall GA, Johnson KA, Sperling RA. Association of Higher Cortical Amyloid Burden With Loneliness in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(12):1230-1237.
- 6) Donovan NJ, Locascio JJ, Marshall GA, Gatchel J, Hanseeuw BJ, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA; Harvard Aging Brain Study Longitudinal Association of Amyloid Beta and Anxious-Depressive Symptoms in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Psychiatry*. 2018;175(6):530-537.
- 7) Liguori C, Romigi A, Nuccetelli M, Zannino S, Sancesario G, Martorana A, Albanese M, Mercuri NB, Izzi F, Bernardini S, Nitti A, Sancesario GM, Sica F, Marciani MG, Placidi F. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2014;71(12):1498-505.
- 8) da Silva J et al. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2013;202:177-186
- 9) Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS,

- Talib LL, Gattaz WF.
Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial.
Br J Psychiatry 2011;198(5):351-356
- 10) Rotella F, and Mannucci E. Depression as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Clin Psychiatry* 2013;74(1)31-37
- 11) Katon W et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015;72(6):612-9.
- 12) Khandaker GM et al. Immunopsychiatry: important facts. *Psychol Med* 2017;47:2229-2237
- 13) Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry - novel perspectives on brain disorders. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(6):317-328.
- 14) 門司 晃：うつ病と炎症.
日本臨床 2017;75(10)1497-1501
- 15) 門司 晃：認知症の生物学的基盤：神経炎症－アルツハイマー病の病態生理を中心に－.
老年精神医学雑誌 2017 ;28(2): 144 -152
- 16) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006 : 444;860-867
- この論文は、2019年10月5日（土）第23回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。