
気分障害と認知症

The relationship between mood disorders and dementia

佐賀大学精神医学教室

門司 晃*

はじめに

本邦の現在の認知症患者数は約 462 万人、その予備群と考えらえる軽度認知障害 (MCI) は約 400 万人と推計されており、今後認知症患者数は 1000 万人を超える可能性もあるとされている。アルツハイマー病は加齢に伴って発症リスクが高まり、人口の高齢化に従って、その患者数は激増の一途をたどると考えられる。アルツハイマー病予防のための様々な方策の観点から、うつ病および双極性障害 (躁うつ病) を含む気分障害と認知症、特にアルツハイマー病との関連が近年注目されている。

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ながら将来的な認知症への移行の可能性を常に想定し、神経画像や認知機能検査を継続的に行う必要がある。気分障害からアルツハイマー病に移行した場合の薬物療法に関しては、SSRI を含む

抗うつ薬とアセチルコリン分解阻害薬との併用が、抑うつ症状の改善とは独立して、アルツハイマー病の認知機能障害を改善するという報告もあるし、最近のメタアナリシスでも、認知症患者への抗うつ薬使用は必ずしも否定されていない¹⁾。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²⁾と指摘している。SSRI (citalopram) が、遺伝子改変モデルマウスおよびヒトにおいてアルツハイマー病を改善する可能性を指摘した最近の報告もあり、「高齢者うつ病におけるアミロイド仮説」も提唱されている^{3,4)}。

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 年のメタアナリシスでは、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リスクファクターとなることを示し、適切な気分障害への治療介入が認知症への予防となりうる可能性を示唆している⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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病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

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

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⁸⁾。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⁹⁾。最新の総説では“Immunopsychiatry”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^{10,11)}。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¹²⁾。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近年指摘されている¹³⁾。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共通病態である可能性も考えられる。

まとめ

気分障害と認知症、特にアルツハイマー病の関連について概説した。βアミロイド仮説に基づくアルツハイマー病根本治療薬の開発は停滞気味であるが、気分障害と認知症の共通病態に着目することが、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祈念して拙稿を終えることとする。

参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Sheline YI, West T, Yarasheski K, Swarm R, Jasielc MS, Fisher JR, Ficker WD, Yan P, Xiong C, Frederiksen C, Grzelak MV, Chott R, Bateman RJ, Morris JC, Mintun MA, Lee JM, Cirrito JR. An Antidepressant Decreases CSF Aβ Production in Healthy Individuals and in Transgenic AD Mice *Science Trans Med*. 2014; 6(236)re4
- 4) Nascimento KK, Silva KP, Malloy-Diniz LF, Butters MA, Diniz BS. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid-β levels in late-life depression: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2015; 69:35-41
- 5) da Silva J et al. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review *Br J Psychiatry*. 2013; 202:177-186
- 6) 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
- 7) Norton S et al. Potential for primary prevention of Alzheimer’s disease: an analysis of population-based data *Lancet Neurol*. 2014; 13:788-794
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) Khandaker GM et al. Immunopsychiatry: important facts, *Psychol Med*. 2017 PMID28418288
- 11) 門司 晃. うつ病と炎症. 日本臨床 2017 印刷中
- 12) 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
- 13) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006: 444;860-867

この論文は、平成29年7月29日(土)第31回老年期認知症研究会で発表された内容です。