

アルツハイマー型認知症とうつ病の鑑別診断

The Differential Diagnosis between Alzheimer-type Dementia (ATD) and Depression

順天堂大学医学部精神医学講座
順天堂越谷病院メンタルクリニック

内海 雄思

順天堂大学医学部精神医学講座
順天堂越谷病院メンタルクリニック

准教授 馬場 元

順天堂大学医学部精神医学講座

教授 新井 平伊

はじめに

近年、認知症に伴ううつ状態やうつ病から認知症への移行が注目され、認知症とうつ病の関連性が盛んに議論されている。

うつ病性仮性認知症の概念は以前より広く知られているが、実はこの用語の定義は確立されておらず、近年はうつ病の軽快とともに改善する treatable dementia とされることが多い。しかし最近、一部のうつ病と認知症、特にアルツハイマー型認知症 (Alzheimer-type dementia: ATD) を一連のスペクトラムとしてとらえる考え方がみられるようになってきている¹⁾。また軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment: MCI) の概念に代表される認知症前駆状態も注目を集めている。特にMCIではうつ病との鑑別が困難であり、臨床の場面でも誤診が起こりやすい。こういった状況であってもうつ病性仮性認知症は治療により改善し得る病態であり、またATDにおいても早期発見・早期治療、そして福祉を含めた介入のあり方など、その後の適切な対応のためにも正確な診断が求められ、両者の鑑別は重要であると考えられる。本稿ではまず老年期のうつ病とATD、MCIについて簡単に解説し、互いの関連性に関する疫学的知見を紹介、そして臨床症状、画像所見などから両者の鑑別について述べてみたい。

老年期うつ病とアルツハイマー型認知症、軽度認知機能障害

1. 老年期うつ病とアパシー

うつ病とは感情、欲動、思考など広範囲な障害を来す疾患群である。感情面では不安、抑うつ気分、焦燥などが出現する。欲動面では物事に対する意欲の低下、思考面においては集中力の低下や物事を論理的に迅速に判断することが困難となる。老年期のうつ病の特徴として心気的な訴えや不定愁訴の増加や活動性の低下が目立ち、いわゆる典型的な抑うつ症状が少なくなることが知られている。大規模調査によると老年期 major depression の有病率は1.8%、minor depression の有病率は9.8%と報告されている²⁾。うつとは一線を画した概念として、欲動面の障害にアパシーと呼ばれるものがあり、これは抑うつ気分を欠き、感動や興味を示すべき環境に対して無関心、無感動であり自発性に欠けるなどの状態を呈する。アパシーは基本的に前頭葉障害による症状とされる。老年期うつ病とアパシーの鑑別が不均一であることが、うつ病と認知症、あるいはMCIの鑑別を困難にしている一つの要因であることは否めない。

2. アルツハイマー型認知症：ATD

加齢と関連する認知症疾患の中でも最も頻度が高い。初発症状は記憶障害、特に新規記憶の障害としての記録

障害が多く、健忘により周囲から気付かれる。その後、記憶障害とともに緩徐進行性に言語機能や視空間認知機能の障害、失行症状などが出現し次第に意欲、自発性が低下する。

3. 軽度認知機能障害：MCI

高齢になると普通にみられる生理的な物忘れと脳の病変によって引き起こされる認知症の間にある、軽い認知機能の障害の総称である。MCIには記憶障害を中核とする amnesic MCI と記憶以外の認知機能成分の障害が主体となる nonamnesic MCI に分類され、さらに複数の要素の機能低下を認めるものは multiple domain MCI と呼ばれる。これは臨床的、操作的な状態像の概念であり固有の神経病理学的背景があるわけではない。MCI が最近トピックとなっているのは認知症、特にATDの早期発見・早期治療、さらにはその予防の上で重要な概念として重要視されるようになったためである。

うつ病と認知症の関連性

うつ病と認知症の関係の報告ではKralら³⁾はうつ病性仮性認知症を呈し、治療により改善した高齢者を平均8年にわたり追跡調査したところ、89%がATDに進展したと報告した。Dobie⁴⁾はうつ病性仮性認知症の9~25%が不可逆性認知症に移行し、その頻度は一般高齢者の2.5から6倍高いと報告している。Alexopoulosら⁵⁾は平均74歳の57例のうつ病患者を平均33.8カ月観察したところ、そのうち23例が可逆性認知症を呈し、さらにこれら可逆性認知症を呈した症例はそれを呈しなかった患者と比較し4.69倍不可逆性認知症を発症したと報告した。高齢者に限らず、うつ病の軽快後も認知機能障害が残存するという報告や、初老期発症のうつ病やそれ以前に発症した若年~中年期のうつ病も認知症発症の危険性を上昇させるという調査もある⁶⁾。MCIと認知症の関係では、Jackら⁷⁾によるとMCI 80人を平均32.6カ月追跡したところ27人(34%)がATDに移行した。Petersenら⁸⁾はMCIのATDへの移行する年間の割合を12%(一般人口1~2%)と報告している。うつとMCIの関係では米国の疫学的調査ではMCIの43%に何らかの精神神経症状があり、20%がうつ、15%がアパシーであった⁹⁾。またMCI発症前の2,220人において、調査開始時点のうつ症状が強いほど6年後のMCIの発症率が高くなった¹⁰⁾。MCIにうつが伴うと認知症になる危険性が2倍になるという調査もある¹¹⁾。このようにうつと認知症、MCIは互いに関係し、少なくともうつ病やうつ症状はMCI~認知症の危険因子であると考えられる。

うつ病とATDの鑑別

1. 臨床症状からの鑑別

一般にうつ病患者では見当識が保たれていることが多

い。物忘れなど認知症症状に対してはうつ病患者の方が自覚が強く、困惑した状態を呈する。ATD患者ではこれに対する関心が乏しく、取り繕おうとしたり、能力の低下を否定する傾向にある。反応はうつ病患者の方が全体に緩徐となり、質問に対して「わからない」と努力を放棄する傾向にある。認知症における自発性の減退はアパシーに近いものであり、周囲に対する無関心、無頓着さが鑑別に役立つ。しかしながら軽度認知症やMCIの時期には抑うつ気分などの感情障害がみられることもあるため注意が必要である。進行した中等度から重度認知症ではアパシーが多くみられるという。具体的に臨床症状からの鑑別について森ら¹²⁾がまとめた表1も参考となる。

2. 画像所見からの鑑別

頭部MRI検査においてATDでは早期に海馬領域を含

めた側頭葉内側部が侵され、その後大脳皮質に進展することが病理学的研究にて明らかとなっている。進行したATDでは全般性の大脳皮質の萎縮を伴うため比較的うつ病とは鑑別しやすくなるが、初期のATDやMCIでは萎縮が目立たないため鑑別に苦慮する場合がある。これはうつ病においても海馬領域に萎縮を認めると報告されているためである^{13, 14)}。近年MRIの画像統計解析を行うvoxel-based morphometry (VBM) が用いられるようになり、これによるとATDではごく早期に、MCIの時期に海馬傍回前方の主要な部分を占める嗅内野皮質の萎縮が既に検出されるという¹⁵⁾。一方、うつ病においては前頭前野や扁桃の容積低下が同様の解析法により報告されている^{16, 17)}。PETやSPECTではATDにおいてはPapezの回路として、嗅内野皮質と解剖学的に密接な線維連絡を持つとされる帯状回後部や楔前部での糖代謝や血流の低下がMCIの段階からみられることが報告されている^{18, 19)}。脳血流・代謝パターンと萎縮パターンから松田²⁰⁾がまとめた表2, 3も鑑別に有用であろう。

おわりに

うつ病とATDの鑑別診断は時に非常に難しい場合がある。剖検にてATDとされたもののうち生前診断が異なっていたものの中では、うつ病と診断されていたものが最多であったとの報告もあり²¹⁾、横断面のみでの両者の鑑別診断は専門家であっても容易ではないこともある。上述したポイントを検討しても鑑別が困難な場合は治療診断的に抗コリン作用の少ない抗うつ薬でうつの治療を開始し、治療によってうつ症状が改善してもなお記憶・認知機能障害などが改善しない場合にはATDの合併やうつ病からATDへの移行と考えると精査を進め、抗認知症薬の投与を考慮するというのも現実的である。

一部のうつ病とATDが経時的に関連している可能性、あるいはその病態生理を一部共有している可能性を考慮すると「両疾患のどちらか」と考えるばかりでなく、「両疾患ともに併存している可能性」についても考え、抗うつ薬によってうつが改善した場合でも将来的に認知症を発症する可能性も視野に入れ、長期的視点で縦断的に観察していく必要があるだろう。

表1 うつ病性仮性認知症と認知症の鑑別

	仮性認知症	認知症
発症様式	急激；症例によって異なる発症時期を特定できる	潜行性
初発症状	気力の低下 気分の落ち込み	物忘れ
経過	持続性	進行性
認知機能障害	自覚的な訴えが多い 誇張的	訴えは少ない 無関心ないしは取り繕う
記憶障害	短期・長期記憶が同程度に障害	短期記憶がより障害
注意・集中	保たれている	障害される
言語機能	返答が遅延	失名詞が目立つ
課題遂行能力	動揺する わからないと答える	障害される 正答に近い
気分・感情	抑うつ感、焦燥、不安感	多彩
妄想	虚無、不死妄想、身体像変容感、貧困、微少、罪業、心気妄想	物盗られ妄想、嫉妬妄想、誤認性妄想
行動	行動障害	知的障害に相当の行動障害
摂食障害	食欲不振、拒食	障害ない、過食、異食
睡眠障害	不眠、早朝覚醒	進行すると昼夜逆転

文献12) より一部改変

表2 脳血流・代謝パターン

部位	うつ病	アルツハイマー病
前頭葉外側皮質	低下	中等症以上で低下
前頭葉内側～帯状回前部	低下	中等症以上で低下
側頭葉内側部	うつ期に増加の報告	軽症以上で低下
側頭葉外側皮質	低下乏しい	軽症以上で低下
頭頂葉皮質	低下乏しい	軽度認知障害の段階で低下
帯状回後部～楔前部	低下乏しい	軽度認知障害の段階で低下
後頭葉皮質	正常	正常

文献20) より一部改変

表3 萎縮パターン

部位	うつ病	アルツハイマー病
前頭葉外側皮質	萎縮乏しい	中等症以上で萎縮
前頭葉内側～帯状回前部	軽症萎縮	中等症以上で萎縮
側頭葉内側部	扁桃の軽度萎縮	軽度認知障害の段階で萎縮
側頭葉外側皮質	萎縮乏しい	特に若年発症例で軽症から萎縮
頭頂葉皮質	萎縮乏しい	特に若年発症例で軽症から萎縮
帯状回後部～楔前部	萎縮乏しい	特に若年発症例で軽症から萎縮
中脳被蓋	正常	萎縮乏しい

文献20) より一部改変

(文 献)

- 馬場 元, 新井平伊：精神科治療 **21**：1075-1082, 2006.
- Beekman AT, Copeland JR, et al. : Br J Psychiatry **174**：307-311, 1999.
- Kral VA, Emery OB : Can J Psychiatry **34**：445-446, 1989.
- Dobie DJ : Semin Clin Neuropsychiatry **7**：170-186, 2002.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, et al. : Am J Psychiatry **150**：1693-1699, 1993.
- Ownby RL, Crocco E, et al. : Arch Gen Psychiatry **63**：530-538, 2006.
- Jack CR Jr, Petersen RC, et al. : Neurology **52**：1397-1403, 1999.
- Petersen RC, Smith GE, et al. : Arch Neurol **56**：303-308, 1999.
- Lyketsos CG, Lopez O, et al. : JAMA **288**：1475-1483, 2002.
- Barnes DE, Alexopoulos GS, et al. : Arch Gen Psychiatry **63**：273-280, 2006.
- Geda YE, Knopman DS, et al. : Arch Neurol **63**：435-440, 2006.
- 森 秀樹, 松木秀幸, 他：精神科治療 **20**：1013-1021, 2005.
- Sheline YI, Sanghavi M, et al. : J Neurosci **19**：5034-5043, 1999.
- Sheline YI, Gado MH, et al. : Am J Psychiatry **160**：1516-1518, 2003.
- Hirata Y, Matsuda H, et al. : Neurosci Lett **382**：269-274, 2005.
- Yoshikawa E, Matsuoaka Y, et al. : Biol Psychiatry **59**：707-712, 2006.
- Taki Y, Kinomura S, et al. : J Affect Disord **88**：313-320, 2005.
- Minoshima S, Giordani B, et al. : Ann Neurol **42**：85-94, 1997.
- Kogure D, Matsuda H, et al. : J Nucl Med **41**：1155-1162, 2000.
- 松田博史：精神 **11**：14-20, 2007.
- Mendez MF, Mastri AR, et al. : J Geriatr Psychiatry Neurol **4**：26-29, 1991.