

27. Stuss DT, Bisschop SM, Alexander MP, et al. The Trail Making Test: a study in focal lesion patients. *Psychol Assess* 2001; 13: 230-9.
28. Porteus SD. *Porteus Maze Test: Fifty Year's Application*, Psychological Corporation, New York, 1965.
29. Wechsler D. *Wechsler Intelligence Scale for Children*, 3rd ed, The psychological corporation, San Antonio, 1991.
30. Slomine BS, Gerring JP, Grados MA, et al. Performance on measures of executive function following pediatric traumatic brain injury. *Brain Inj* 2002; 16(9): 759-72.
31. Bull R, Espy KA, Senn TE. A comparison of performance on the Towers of London and Hanoi in young children. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45(4): 743-54.
32. Odhuba RA, van den Broek MD, Johns LC. Ecological validity of measures of executive functioning. *Br J Clin Psychol* 2005; 44(Pt 2): 269-78.
33. Gioia GA, Isquith PK. Ecological assessment of executive function in traumatic brain injury. *Dev Neuropsychol* 2004; 25(1-2): 135-58.

知能の衰えとうつ

認知機能は20～25歳ころにピークを迎え、その後年齢を経るにつれ少しずつ下降する。また認知症の発症も加齢とともに急速に増加する。一方老年期には、脳や身体の老化という生物学的な変化に加えて、配偶者、友人、地位、健康、金銭面などの喪失体験にもさらされるなどbio-psycho-socialな要因からうつ状態に陥りやすい。このように老年期は、認知障害とうつがともに高率にみられるが、両者はそれぞれ独立に存在するのではなく、むしろ多くの点で密接に関連することが知られるようになった。そこで本項では、老年期における認知機能の低下とうつ状態との関連に関するトピックについて概観する。

MCIとうつ

認知症ほど認知機能は低下していないが、正常の認知機能とはいえない一群についていくつかの概念が提唱され、その代表的なものに軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI)¹⁾ や cognitive impairment, no dementia (CIND)²⁾ などがある。MCIは認知症の前駆段階として提唱された概念であり、さまざまな角度から研究が行われているが、うつ症状の頻度に関する報告もいくつか散見される。

地域住民を対象としたCardiovascular Health StudyではMCIの43%になんらかの症状がみられ、うつ症状は20%で最も多かったという³⁾。また認知機能正常群に比較してMCI群

表1 MCIから認知症に移行した割合—利根町研究から

	ベースライン	フォローアップ	認知症への移行
All MCI + GDS \geq 6	72	43	9 (21%)
Normal + GDS \geq 6	117	70	2 (3%)
All MCI + GDS < 6	185	109	8 (7%)
Normal + GDS < 6	1,016	710	21 (3%)

MCI (mild cognitive impairment, 軽度認知障害), GDS (Geriatric Depression Scale).

(佐々木恵美, ほか, 2006⁶⁾ より一部改変して引用)

では, うつ症状頻度は2.8倍だったという⁴⁾.

CINDについても検討され, うつ症状は, 認知機能正常群で12%, CIND群30%, 軽度認知症群で25%と, やはり認知機能低下群でうつ症状の頻度が多いとしている⁵⁾.

筆者らは2001年から茨城県利根町で認知症とうつに関する疫学調査(利根プロジェクト)を続けている。Geriatric Depression Scale (GDS) 6点以上をうつ疑い群として抽出し, その後精神科医が面接し, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) の診断基準を用いて, 大うつ病やその他の抑うつ状態の診断を行った^{6,7)}。その結果, 利根町の65歳以上の住民のうち, 大うつ病は4.5%, その他の抑うつ状態は11.5%であった。抑うつ状態を認めない群におけるMCIの頻度は17.9%に対して, 大うつ病とその他の抑うつ状態を併せた抑うつ状態群におけるMCIの頻度は26.2%であり, MCIは抑うつ状態群に有意に高率に存在した。また, 認知機能正常群における抑うつ状態の頻度は18%, MCI群における抑うつ状態の頻度は26.3%であり, MCI群に抑うつ状態が有意に高率に存在した⁷⁾。

認知症の危険因子としてのうつ

うつ症状を有する群はその後の認知症の発症

のリスクが高まるとする報告が散見される。ただし, それを否定する報告もある。60歳以上の地域住民を対象としたオランダの疫学調査では, 調査時点のうつ症状の有無によって, 6年後のAlzheimer病 (Alzheimer's disease: AD) の発症率に違いを認めなかったという⁸⁾。MCIにうつ症状を伴う場合, 認知症のリスクが高まることも報告されている。たとえばMCI+うつはMCI単独に比較して, 3年間で2倍以上認知症に移行したことが報告されている⁹⁾。利根プロジェクトの結果においても, 認知機能正常群では, うつ状態の有無にかかわらず3年後の認知症への移行率は3%だったが, MCI群では, うつ状態のないMCIの移行率が7%であったのに対して, うつ状態を認めたMCIでは21%となり, 3倍リスクが高かった⁶⁾ (表1)。

10例の高齢発症(平均発症年齢75歳)のうつ状態(大うつ病9例, 双極性障害1例)を平均6年追跡し, 最終的に神経病理診断した結果が報告されている。7例は認知症を発症し, 1例は健忘症候群と診断された。残りの2例は死亡時まで認知障害を認めなかった。7例中6例はADの病理所見を, 4例にLewy小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) の病理所見を, また4例に脳梗塞を認めた。認知症を発症しなかった1例にもLewy小体がMeynert基底核中心に認められ, 10例中1例のみが正常脳と診断された¹⁰⁾。この結果は, 老年期のうつ状態はしばしば脳の病理学的変化を背

景に発症し、そのためうつから認知症に進行する例が少なくないことを示唆している。

うつの既往と認知症

うつの既往が認知症のリスクになるという報告が散見される。なかにはかなり以前の既往でもリスクとする報告もある。Jormの総説¹¹⁾によれば、過去10年以内にうつの既往がある場合1.60倍、10年以上前にうつの既往がある場合1.92といずれも有意にAD発症のリスクが高かった。前述のオランダの調査でもADのリスクは60歳未満のうつの既往で3.76倍、60歳以降の既往で2.34倍であった⁸⁾。また、メタ解析の結果もうつの既往がADの危険因子となることを支持している¹²⁾。この報告では、うつ病とADと診断されるまでの期間が長いほどリスクが上昇した。またうつ病相の数が増えるにつれて認知症のリスクが高まることも報告されている¹³⁾。この報告では、入院に至るほどのうつのエピソードが3回の場合2.89倍、5回以上の場合6.16倍となった。また、AD発症前に大うつ病の既往があると海馬の老人斑や神経原線維変化など神経病理変化が有意に強く、また認知障害の進行速度も速くなることが報告されている¹⁴⁾。うつ病とADでは、脳内のセロトニンやノルアドレナリン神経伝達系の障害、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) の減少、視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamus-pituitary-adrenal: HPA) 系の障害など共通の変化がみられており¹⁵⁾、このような生物学的事象が、うつ病がADの危険因子となる背景にある可能性が推察される。

高齢者のうつ病では時に認知障害のため認知症との鑑別が困難な場合があり、仮性認知症と

よばれる。仮性認知症の既往は認知症の危険因子になることがしばしば指摘されている。Kralらの報告¹⁶⁾では、8年間の調査で仮性認知症から回復した例44例中39例が認知症に進行しており、Alexopoulosら¹⁷⁾は可逆性の認知症を認めた大うつ病は認知障害を認めない大うつ病に比較して3年以内に認知症に進行するリスクがおよそ5倍と報告している。

鑑別が必要なうつ

仮性認知症

老年期うつ病では認知活動が遅延化し、記憶、視空間認知、遂行機能、言語機能にも低下がみられる。このうつ病でみられる認知機能の低下と、前頭葉-線条体経路の機能障害との関連が指摘されている¹⁸⁾。なかには明らかな認知障害を認め認知症との鑑別が困難な例が存在し、仮性認知症と称される。仮性認知症という名称は元来ヒステリー性の認知症様状態 (Ganser症候群) を意味していたが、その後うつ病や統合失調症など広範な対象に適用されるようになった。うつ病性仮性認知症の患者は、面接場面で自己の能力低下について過大評価する傾向があり、「すっかりぼけてしまった」などこぼす。この点、認知障害に対する病識が希薄で自己の能力低下について過小評価し、また質問に対して「今日新聞を見てこなかった」「さっきまでわかっていたのに」などと取り繕う行動がしばしばみられるADとは対照的である。また仮性認知症では努力を要する課題の遂行が困難となり、しばしば「わからない、できない」と返答する。認知症では徐々に認知障害が進行するのに対して、仮性認知症は、比較的急速に出現し同様の

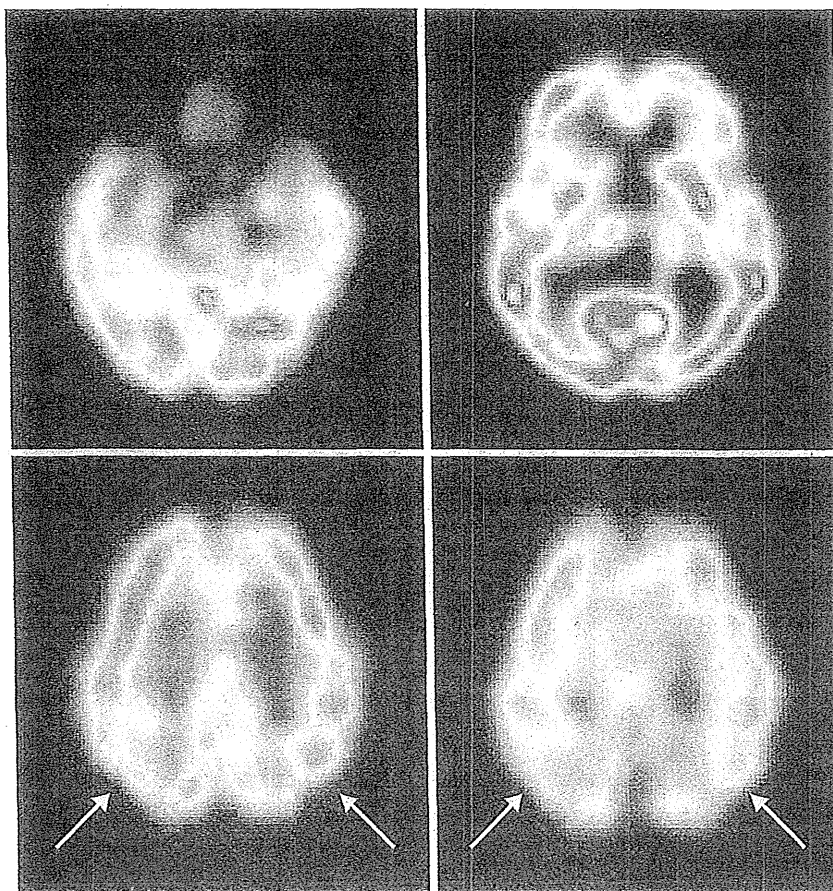


図1 仮性認知症の
SPECT画像
両側頭頂連合野領域に
血流低下を認める。

状態が持続する。仮性認知症はうつ病の治療により改善するが、時には認知障害が残存する場合があります。またいったん認知機能が改善してもその後認知症に進行する 경우가少なくない。

仮性認知症のSPECT (single photon emission computed tomography: 単光子放出コンピュータ断層撮影法) 所見では、ADと類似した頭頂葉の血流低下が報告されている¹⁹⁾。また仮性認知症例にはADと同程度にアミロイドの蓄積を認める例がある²⁰⁾。これらの報告は、仮性認知症例のなかにすでにADの神経病理所見が出現している例があることを示唆している。

仮性認知症例の自験例でもADと類似した所見を認めた。この66歳の女性は1年ほど前から、抑うつ気分、不眠、食欲低下、自責感、希死念慮が出現し、その後「昨日のことが思い出せな

い」「日付がわからない」などと自ら訴えるようになり、さらに得意だった料理もレシピを見ないと作れなくなるなど、記憶、見当識、注意、遂行機能などに障害をきたした。治療によりうつ状態が改善するとともに認知機能は回復し、最終的には多少忘れっぽさは残るが日常生活にはまったく支障を認めなくなった。しかしSPECTでは頭頂連合野(図1, ⇒)に血流低下を認めている。この領域は早期のADでみられる血流低下領域と一致しており、本例もADの病理が始まっている可能性が推察される。

アパシー

うつと類似した状態にアパシーがある。アパシーは、モチベーションの喪失と定義され²¹⁾、

感情が鈍麻し、周囲の状況に興味や関心を示さず、極端に自発性や意欲が低下する。このため一見うつとみられがちだが、通常、抑うつ気分、悲哀感、苦痛感や、希死念慮、罪業念慮などの抑うつ思考はみられない。うつとアパシーの両者がみられ、鑑別が困難なこともあるが、基本的に両者は別の病態であり治療方針も異なるため、鑑別が必要である。一般に認知症のうつに対しては、認知機能への影響の少なさからSSRI (selective serotonin reuptake inhibitor: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬) が用いられることが多いが、アパシーは一般的にSSRIの治療効果に乏しいばかりでなく、むしろSSRIでアパシーが誘発されることもある。

認知症とうつ

ADのうつ

ADの経過中に20～25%に大うつ病エピソードがみられることが報告されている²²⁾。ADにうつ状態が出現すると、認知障害やADL (activities of daily living: 日常生活動作) はさらに悪化する。病初期に認知機能の低下を自覚しうつ状態になる場合もあるが、経過中に出現することもある。ADのうつ状態の生物学的背景はいまだ明らかではない。セロトニンの起始核である縫線核やノルアドレナリン起始核である青斑核などの障害との関連が指摘されたが²³⁾、その後それを否定する報告もある²⁴⁾。またうつ状態を認めるADのうつと左前頭葉の血流低下との関連も報告されている²⁵⁾。

Chemerinskiら²⁶⁾は、ADの大うつ病エピソード (AD-MD) と大うつ病 (major depressive disorder: MDD) を比較し、両者にみられる症

状は基本的に共通しており、とくに抑うつ気分、興味の喪失、不安は両者ともに最も目立つとした。またAD-MDにより多い症状は、精神運動抑制で、MDDにより多い症状は身体的不安、食欲低下、体重減少であった。筆者らもAD-MDとMDDのうつ症状を比較し、やはり両者ともに抑うつ気分、興味の喪失、不安が強く、基本症状は一致した。またAD-MDでは、精神運動抑制が、MDDでは身体的不安がより強かった²⁷⁾ (図2)。ただしAD-MDでは同程度のうつであっても生活機能の障害が明らかに強かった。また自殺念慮がAD-MDに比較的強かった。これまでADの自殺のリスクに関して定説はみられないが、AD-MDにおいても自殺のリスクに十分注意する必要があるといえる。

AD-MDに対しては抗うつ薬が用いられるが、抗コリン作用によって認知障害が悪化しないよう注意が必要である。このためSSRIやSNRI (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) が用いられる。二重盲検試験の結果からセルトラリンの効果が報告されているが²⁸⁾、それを否定する報告もある。筆者らはSNRIのミルナシプランを用いたオープン試験で抑うつ状態に対する効果を報告した²⁷⁾。

Lewy小体型認知症 (DLB) とうつ

DLBではAD以上に抑うつ状態が高率に出現する。このため臨床診断基準にもうつがあげられている²⁹⁾。また大うつ病エピソードを満たす抑うつ状態もDLBのおよそ3割にみられる^{30,31)}。病初期や前駆期にうつ状態が高頻度にみられることもDLBの特徴の一つである。Borroniら³²⁾によれば、MMSE (Mini-Mental State Examination) の平均25点前後の早期の段階から、6割を超えるDLB患者にうつ症状を

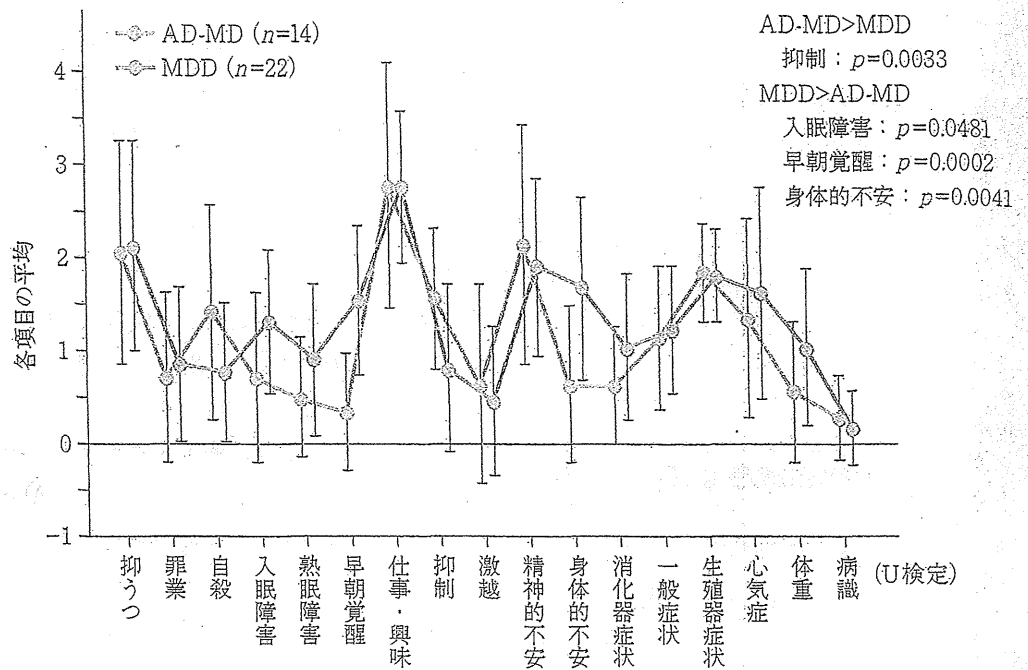


図2 ADのうつと大うつ病の比較 (HAM-D₁₇)

HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression, ハミルトンうつ病評価尺度)

(Mizukami K, et al, 2009²⁷) より一部改変して引用)

認めるといふ。

うつ病と診断し経過を追っているあいだにDLBが明らかになることも少なくない。紹介受診しDLBと診断された8例のうち5例は紹介元でうつ病と診断されていた、というMcKeithらの報告がある³³⁾。筆者らは、うつ病の診断で入院した高齢患者のおよそ14%がその後の詳細な検討でDLBと診断されたことを報告した³⁴⁾。また、DLBの初期診断名を後方視的に調査すると、大うつ病の診断が最も多かった³⁵⁾。また妄想が目立つ場合は妄想性障害あるいは遅発性パラフレニーと診断される場合もある。このようにとくにDLBの病初期では、うつ病やその他の精神疾患と診断されることが多い。DLBの診断にSPECTにおける後頭葉の血流低下やMIBG (metaiodobenzylguanidine) 検査における心筋の取り込み低下の有用性はよく知られ

ているが、筆者らは高炭酸換気応答検査がDLBの早期診断に有用なことを報告している³⁶⁾。生体反応として吸気中の二酸化炭素濃度が高くなると換気量が増加するが、DLBではその反応が非常に低下している。最近の検討では、前駆状態のうつの時点から高炭酸換気応答が異常低値を示すため、DLBの初期診断に有用と考えられる³⁵⁾。

Borroniら³²⁾によればDLBではうつ症状のほかにも、初期から不安、焦燥、アパシー、易怒性、睡眠障害などの症状がおよそ半数の例に認められ、Moriら³⁷⁾も妄想 (33.3%)、幻覚 (58.3%)、アパシー (75.0%) がうつ症状 (58.3%)と同様に高率に認められたという。また剖検によって確かめられたDLB 16症例のうつ状態を後方視的に検討したSamuelsらの研究³¹⁾では、精神運動抑制ないしは焦燥 (69%)、体重

変化 (69%), 抑うつ気分 (50%), 思考や集中の減退 (44%) などが多く認められた。すなわちDLBでは, 病初期や前駆期から幻覚, 妄想, 不安, 心気, アパシーなどのさまざまな症状が併存するうつ症状がみられることになる。このようなうつ症状に対しては, SSRIやSNRI, あるいは漢方薬の抑肝散などが用いられるが, しばしば難治性で経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) や電気痙攣療法 (electroconvulsive therapy: ECT) が必要な場合もある³⁴⁾。

前頭側頭型認知症 (FTD) とうつ

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) におけるうつ症状の頻度は, ADやDLBよりは低く³⁸⁾, うつよりもアパシーが目立つことが一般的である。しかし病初期にうつを呈したり, 遷延性のうつが先行した後に, FTDの病像が明らかになる例もある。Swartzらは自験11例の検討から, 抑うつ気分, 喜びの喪失, 易刺激性, 意欲低下などのうつ状態を6例に認めたが, 大うつ病の基準を満たすうつ状態はみられなかったという³⁹⁾。しかし大うつ病と診断され自殺企図に及ぶ例も報告されている。ただしFTDの抑うつ気分は環境の変化を受けやすく, しばしば入院と同時にすみやかに抑うつ気分が改善するという⁴⁰⁾。当初はうつがみられても経過とともに次第にアパシーが前景になる。FTDのうつ症状とSPECTにおける右側頭葉の血流低下との関連を指摘する報告がある⁴¹⁾。

FTDでみられる常同行為や食行動異常についてSSRIが有効なことは知られているが, Swartzらによればうつ症状を呈した6例中4例 (67%) にSSRIの効果が認められたという³⁹⁾。

血管障害とうつ

脳卒中後にしばしばうつが認められることは知られていたが, これをRobinsonが脳卒中後うつ病としてまとめた。そして左前頭葉病変とうつとの関連を指摘した⁴²⁾。その後MRI (magnetic resonance imaging: 磁気共鳴画像) で認められる潜在性の大脳白質病変とうつとの関連も指摘されるようになり, さらには高血圧など血管障害の危険因子を持つ高齢発症のうつ病まで含めて血管性うつ病とよぶこともある⁴³⁾。血管性うつ病の特徴として, 精神運動抑制や興味/喜びの喪失が目立つが, 罪業感などの抑うつ思考に乏しく, また実行機能や言語流暢性を始めとする前頭葉機能の障害がしばしばみられることなどがあげられている。

従来血管性認知症は抑うつ的になりやすいといわれてきた。ADに比較して血管性認知症に大うつ病が多いとする報告もある⁴⁴⁾。しかし一方で, 血管性認知症の抑うつ症状の頻度はADやDLBに比較して低く, むしろアパシーを示すことが多いとも指摘されている³⁸⁾。

おわりに

認知機能の低下とうつとの関連に関するトピックスについて紹介した。両者はさまざまな面において密接に関連している。うつが認知症の危険因子であるとするれば, 今後認知症の予防的介入のターゲットとしてうつは重要な意味を持つことになる。また認知症に伴ってみられるうつは, 認知症の認知機能や生活機能の障害をさらに悪化させるため, 的確な診断と治療が重要である。ただし認知症のうつの治療については十分なエビデンスが得られていない。今後の課題である。

(水上勝義)

[引用文献]

1. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62: 1160-3.
2. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793-6.
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288: 1475-83.
4. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1193-8.
5. Okura T, Plassman BL, Steffens DC, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms and their association with functional limitations in older adults in the United States: the aging, demographics, and memory study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 330-7.
6. 佐々木恵美, 朝田 隆. 茨城県利根町研究の結果から—ADへのコンバージョンを考察する. *老年精医誌* 2006; 17(増刊II): 55-60.
7. Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among older Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 271-9.
8. Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, et al. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 1258-64.
9. Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2004; 61: 1290-3.
10. Sweet RA, Hamilton RL, Butters MA, et al. Neuropathologic correlates of late-onset major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2242-50.
11. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000; 46: 219-27.
12. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
13. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1662-6.
14. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 161-7.
15. 森信 繁, 田中和秀, 市村麻衣, ほか. うつ病と認知症の関連—神経生物学的考察. *精神科治療* 2005; 20: 991-8.
16. Kral VA, Emery OB. Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry* 1989; 34: 445-6.
17. Alexopoulos G, Meyers B, Young R, et al. The course of geriatric depression with reversible dementia: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1693-9.
18. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 587-95.
19. Cho MJ, Lyoo IK, Lee DW, et al. Brain single photon emission computed tomography findings in depressive pseudodementia patients. *J Affect Disord* 2002; 69: 159-66.
20. Butters MA, Klunk WE, Mathis CA, et al. Imaging Alzheimer pathology in late-life depression with PET and Pittsburgh Compound-B. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 261-8.
21. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 243-54.
22. Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, et al. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 37-44.
23. Zubenko G, Moosy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia.

- Arch Neurol 1990; 47: 209-14.
24. Hendricksen M, Thomas AJ, Ferrier IN, et al. Neuropathological study of the dorsal raphe nuclei in late-life depression and Alzheimer's disease with and without depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1096-102.
 25. Kataoka K, Hashimoto H, Kawabe J, et al. Frontal hypoperfusion in depressed patients with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 293-8.
 26. Chemerinski E, Petracca G, Sabe L, et al. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 68-72.
 27. Mizukami K, Hatanaka K, Tanaka Y, et al. Therapeutic effects of the selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitor milnacipran on depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 349-52.
 28. Iyketos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 737-46.
 29. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
 30. Ballard C, Johnson M, Piggott M, et al. A positive association between 5HT re-uptake binding sites and depression in dementia with Lewy bodies. *J Affect Disord* 2002; 69: 219-23.
 31. Samuels SC, Brickman AM, Burd JA, et al. Depression in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med* 2004; 71: 55-62.
 32. Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 46: 101-6.
 33. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, et al. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 1992; 22: 911-22.
 34. Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F, et al. Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics* 2009; 9: 56-61.
 35. 高橋 晶, 水上勝義, 朝田 隆. レビー小体型認知症 (DLB) の前駆症状, 初期症状. *老年精医誌* 2010; 22(増刊号 1): 60-4.
 36. Mizukami K, Homma T, Aonuma K, et al. Decreased ventilatory response to hypercapnia in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2009; 65: 614-7.
 37. Mori S, Mori E, Iseki E, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60: 190-5.
 38. 池田 学. 老年期うつ病と認知症の関連について. *分子精神医* 2009; 9: 374-8.
 39. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et al. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 212-6.
 40. Blass DM, Rabins PV. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics* 2009; 50: 239-47.
 41. Mendez MF, McMurtray A, Chen AK, et al. Functional neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 4-7.
 42. Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 376-87.
 43. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 562-5.
 44. Newman SC. The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord* 1999; 52: 169-76.

「診断ガイドライン」の考え方

「ICD-10」 p.65 参照。

「DCR」 p.46 参照。

両者を要約すれば、① 家族歴があり、② 舞踏病様不随意運動、人格変化、認知症症状が認められ、③ 舞踏病様運動を示す他の疾患が否定された症例について本診断が支持される。なお、遺伝子診断が確定診断となる。

DSM-IV-TR との比較

DSM-IV-TR では、「他の一般身体疾患による認知症」のなかに、「294.1x* ハンチントン病による認知症 (*2000年10月1日以降は、ICD-9-CM コードを当てはめる)」がある¹⁴⁾。脳形態/機能画像による線条体の異常および遺伝子診断について記載されている点が ICD-10 と異なっている。

(新井哲明)

◇ 文 献 ◇

- 1) The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-418.
- 2) 池田 学, 田辺敬貴. 前頭側頭型痴呆. 老年精神医学雑誌 2003; 14: 905-915.
- 3) Snowden JS, et al. Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-Temporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia. New York: Churchill Livingstone; 1996.
- 4) McKhann GM, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: Report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803-1809.
- 5) 新井哲明ほか. FTLD および ALS に出現するユビキチン陽性封入体の主要構成成分としての TDP-43 の同定. *Dementia Japan* 2007; 21: 89-103.
- 6) Cairns NJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: Consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5-22.
- 7) Snowden J, et al. Frontotemporal lobar degeneration: Clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 31-38.
- 8) Mackenzie IR, et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 111-113.
- 9) Mackenzie IR, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: Consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 15-18.
- 10) Kwiatkowski TJ Jr, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009; 323: 1205-1208.
- 11) Vance C, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009; 323: 1208-1211.
- 12) Neary D, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria.

Neurology 1998; 51: 1546-1554.

- 13) 池田研二. 前方型痴呆 (anterior type dementia) — その概念と病理. 老年精神医学雑誌 2004; 15: 1302-1311.
- 14) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸 (訳). DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 新訂版. 東京: 医学書院; 2007. p168.
- 15) 日本認知症学会 (編). クロイツフェルト-ヤコブ病. 認知症テキストブック. 東京: 中外医学社; 2008. pp339-342.
- 16) 平井俊策 (監修). プリオン病. 老年期認知症ナビゲーター. 東京: メディカルレビュー社; 2006. pp138-139.
- 17) 山田正仁. プリオン病の実態と全国調査. 臨床神経 2003; 43: 806-808.
- 18) 日本認知症学会 (編). ハンチントン病. 認知症テキストブック. 東京: 中外医学社; 2008. pp334-336.
- 19) 平井俊策 (監修). ハンチントン病. 老年期認知症ナビゲーター. 東京: メディカルレビュー社; 2006. pp134-137.
- 20) The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983.
- 21) Davies SW, et al. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 1997; 90: 537-548.

F02.3

パーキンソン病型認知症

Dementia in Parkinson's disease

概要

パーキンソン病は、Parkinson が 1817 年に初めて報告した神経変性疾患である。黒質や青斑核などの脳幹諸核に、 α シヌクレインを構成成分とするレビー小体と呼ばれる神経細胞内封入体の出現と神経細胞の脱落を神経病理学的特徴とする。一部遺伝性が報告されているが、大部分は孤発例である。発症は、50～60 歳前後が多く、男女差に大きな差はないが、やや男性に多いとする報告が多い。有病率は、10 万人に対しておよそ 100 人程度である。

◎ 神経学的所見

臨床症状の中心は、振戦、筋固縮、寡動、仮面様顔貌、前屈姿勢、小刻み歩行、すくみ足、姿勢反射障害などのパーキンソン症状と自律神経症状である。通常一側の upper limb あるいは lower limb から始まり次第に進行する。上肢にみられる静止時振戦はパーキンソン病に特徴的である。これらの症状の背景に線条体におけるドパミン欠乏が関連することが明らかとなり、その後、治療薬としてレドopa 製剤の開発が進んだ。

◎ 認知機能障害

Parkinsonの原著には認知機能障害をきたさないと記載されているが、その後1970年代になり、パーキンソン病の認知症が次第に注目されるようになった。1974年にAlbertら¹⁾が進行性核上性麻痺の精神症状や認知機能を検討し、皮質下性認知症の概念を提唱すると、パーキンソン病は皮質下性認知症を呈する疾患の一つとされた。皮質下性認知症では、脳幹部と前頭葉の機能連絡の障害により、知的機能の賦活やそれを利用するタイミングの障害が生じ、忘れっぽさ、思考過程の緩慢化、感情あるいは人格の変化、獲得された知識を操作する能力の障害(計算能力や抽象思考能力の障害)などを呈するとした。パーキンソン病においても、これらの特徴がしばしば認められる。記憶障害もみられるが、想起の障害が中心であり、再認はよく保たれる。パーキンソン病の認知障害も皮質下認知症の範疇で考えられていた。

しかし、パーキンソン病では皮質下性認知症の範疇を超えて大脳皮質の障害による認知障害も認められることが知られるようになった。当初は大脳皮質のアルツハイマー病変が注目され、アルツハイマー病(AD)の合併と考えられた。しかし小阪の一連の報告により、びまん性レビー小体病(後述)の存在が周知されるにつれ、次第に大脳皮質におけるレビー小体やそれと関連した神経変性が認知症の発症に関与すると考えられるようになった²⁾。

パーキンソン病患者のおよそ30%に認知症が出現するが、高齢になるほど、また経過年数が長いほどその出現率は高くなる。振戦が目立たず筋強剛、寡動、姿勢反射障害が目立つパーキンソン症状、神経心理検査による言語流暢性、視空間認知・構成、遂行機能などの障害、幻覚の存在などが、将来認知症が出現するリスクファクターにあげられている。

◎ 補助診断

SPECTやPETで示される後頭葉の血流や代謝の低下、MIBG心筋シンチグラフィで示される心筋への¹²³I取り込み低下などが有用である。

◎ 鑑別診断

パーキンソン症候群と認知機能障害を呈する疾患(進行性核上性麻痺、多系統変性症、皮質基底核変性症など)との鑑別が必要である。

◎ 歴史的背景

DLBの提唱とPDD

小阪は、1976年に進行性の認知症とパーキンソン症状を呈し、レビー小体が脳幹部だけでなく、大脳辺縁系や大脳皮質にも多数認めた症例を報告した。さらにその後、同様の症例を蓄積し、びまん性レビー小体病(diffuse Lewy body disease: DLBD)を提唱した²⁾。DLBDは欧米諸国でも次第に注目されるようになり、1995年第1回国際ワークショップが開催され、レビー小体の出現に関連した認知症

表3 DLBの臨床診断基準

1. 中心的特徴(DLBの診断に必須)
正常な社会的あるいは職業的機能に支障をきたす程度の進行性の認知機能の低下としての認知症。初期には持続的で著明な記憶障害は認めなくてもよいが、通常進行とともに明らかになる。注意、遂行機能、視空間認知のテストによって著明な障害がしばしばみられる
2. 中核的特徴(core features)(2つあればprobable DLB, 1つあればpossible DLB(表5))
 - 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動
 - 典型的には、構築された具体的な繰り返される幻視
 - 特発性のパーキンソン症状
3. 示唆的特徴(示唆的特徴が1つ以上、中核的特徴が1つ以上でprobable DLB。中核的特徴が欠き、1つ以上の示唆的特徴があればpossible DLB。示唆的特徴のみではprobable DLBとは診断できない)
 - レム睡眠行動障害
 - 重篤な抗精神病薬に対する過敏性
 - SPECTまたはPETで示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下
4. 支持的所見(通常みられるが、診断的特異性は証明されていない)
繰り返す転倒あるいは失神、一過性の説明困難な意識消失、高度の自律神経機能障害(たとえば起立性低血圧、尿失禁)、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、抑うつ、CTやMRIで側頭葉内側部が比較的保たれる、SPECT、PETによる後頭葉の活性低下を伴う全脳性の取り込み低下、MIBG心筋シンチグラフィでの取り込み低下、脳波上、側頭部の一過性の棘波を伴う全般性徐波化
5. DLBの診断の可能性が低い
 - 局所的な神経徴候や脳画像でみられる脳血管障害の存在
 - 部分的あるいは全体的に臨床像を説明しうる他の身体疾患または脳疾患の存在
 - 重篤な認知症の時期に初めてパーキンソン症状が出現した場合
6. 症状の時間的連続性
DLBは認知症がパーキンソン症状の前か同時に出現したときに診断されるべきである。PDDは、明らかなパーキンソン病の経過中に起こった認知症を記載するために用いられるべきである。実際の場では、その臨床的状況に最も適した用語が用いられるべきで、レビー小体病(Lewy Body Disease)といった総称がしばしば役立つ。DLBとPDDとの区別が必要な研究では、現存する「1年ルール」が推奨される。臨床神経病理学的研究や臨床治験などの場合には、両者はレビー小体病とか α シヌクレイノパチーなどのカテゴリーにまとめてもよい

(McKeith IG, et al. *Neurology* 2005³⁾より)

(dementia with Lewy bodies: DLB)と命名し、診断基準が提唱された(表3)³⁾。ただしこのワークショップでは、DLBという名称は、認知機能障害で発症するか、パーキンソン症状の発症後1年以内に認知症が出現した場合に用い、パーキンソン病を発症し1年以上経過してから認知症を発症した場合をPDD(Parkinson disease with dementia)と呼ぶことになった(表4)⁴⁾。これは「1年ルール(one-year rule)」と呼ばれているが、DLBとPDDの神経病理学的所見の違いはなく、DLBとPDDは基本的に同一スペクトラムにある疾患である。

DLBとPDDの認知機能障害

DLBとPDDはともに初期には記憶障害が目立たないことが多く、むしろ注意、遂行機能の障害が目立つ。患者は計画を立て、それを適切に実行すること、ある

表4 パーキンソン病と関連した認知症の診断基準

1. 中核的な特徴 (core features)

- ① Queen Square Brain Bank の診断基準によるパーキンソン病の診断
- ② 認知症は、パーキンソン病の経過中に潜在性に発症し緩徐に進行する。そして病歴、臨床、認知機能検査によって、一つ以上の認知領域が障害され、認知機能は病前のレベルよりも低下し、運動障害あるいは自律神経障害とは無関係に、日常生活 (社会、職業、パーソナルケア) に支障をきたす程度の障害から診断される

2. 関連する臨床的特徴

① 認知面の特徴

- 注意：障害される。自発的注意 (spontaneous attention)、焦点的注意 (focused attention) の障害、注意課題 (attentional task) の遂行能力の低下、遂行能力は、1日のうちでも、また日によっても変動する
- 遂行機能：障害される。発動、計画、概念形成、規則性の発見、注意シフト、注意の保持を必要とするタスクにおける障害、精神活動の緩慢化 (bradyphrenia)
- 視空間機能：障害される。視空間見当識、知覚または構成を必要とする課題における障害
- 記憶：障害される。最近の出来事についての自由再生、あるいは新しいことを学習することが必要な課題の障害。記憶は通常、ヒントがあれば改善する。再認は自由再生よりも保たれる
- 言語：中核的な機能はたいてい保たれる。喚語障害や複雑な文章を理解する障害がみられることがある

② 行動面の特徴

- アバシー：自発性の低下、動機、興味、努力を要する行動の喪失
- 人格の変化と、抑うつ症状や不安を含む気分の変化
- 幻覚：通常は複雑な、構築された人物、動物、物体等の幻視
- 妄想：通常は被害的な妄想、不貞妄想あるいは幻の同居人
- 日中の過度の眠気

3. PDD を排除しないが、診断を不確かにする特徴

- 認知症の原因とは判定されないが、認知機能障害の原因となりうる他の異常の存在 (たとえば、脳画像で認められる脳血管障害の存在)
- 運動症状の出現と認知症状出現の時間差が不明

4. 認知障害の原因として他の状態や疾患が示唆される、以下があれば PDD の診断は不可能となる

- 全身疾患や全身の異常、または薬剤中毒による急性錯乱状態や、DSM-IV の大うつ病など、他の状態による認知症状や行動症状
- NINDS-AIREN の診断基準による "Probable Vascular Dementia" に一致した特徴 (神経学的検査において、片麻痺、感覚低下などの局所徴候および脳画像から脳血管性障害の証拠、そして、この両者の関係は以下の1つ以上によって示される：脳卒中後3か月以内の認知症の発症、認知機能の突然の悪化、変動し階段状に進行する認知障害)

(Emre M, et al. *Mov Disord* 2007⁴⁾より)

はいくつもの作業を同時に行うことなどが困難となる。また単純な、あるいは慣れ親しんだ作業を遂行するにも時間がかかるようになる。ストループテスト (Stroop test) や Wisconsin コンシンカード分類テスト (Wisconsin card sorting test) などの注意や遂行機能検査において障害が見出される。同様に視空間認知機能や構成能力の障害も初期からしばしば目立ち、AD との比較でも、DLB や PDD でより顕著である。このような認知機能障害がしばしば変動することも特徴の一つである。ほっとして了解が悪く、日常生活動作も著明に障害された翌日にはすっ

表5 probable PDD と possible PDD の診断基準

Probable PDD

A. 中核的な特徴：表4の1にあげられた特徴が①②とも存在する

B. 関連する臨床的特徴：

- 4つの認知領域の障害 (変動する注意の障害、遂行機能障害、視空間認知障害、ヒントで改善する自由再生の障害) のうち少なくとも2つを含む、典型的な認知機能低下のプロフィール
- 行動症状 (アバシー、抑うつ気分あるいは不安感、幻覚、妄想、過度の日中の眠気) のうち少なくとも1つの存在は、PDD を支持する。しかし行動症状がなくても PDD を除外しない
- 表4の3にあげられた特徴は存在しない
- 表4の4にあげられた特徴は存在しない

Possible PDD

A. 中核的な特徴：表4の1にあげられた特徴が①②とも存在する

B. 関連する臨床的特徴

- 著明なあるいは感覚性 (流暢性) の失語、または注意機能が保持された記銘障害型の健忘 (ヒントが与えられても、再認課題でも改善しない) など、1つあるいはそれ以上の認知機能の領域における非典型的な認知障害のプロフィール
- 行動症状は存在してもしなくてもよい
- 表4の3にあげられた特徴が1つ以上存在する
- 表4の4にあげられた特徴は存在しない

(Emre M, et al. *Mov Disord* 2007⁴⁾より)

かり良くなったと思えるほど改善するなどの変動が、特に病初期に観察される。記憶の障害は、AD では初期から記銘の障害が目立つが、PDD や DLB ではある時期までヒント再生や再認が比較的保たれる。言語機能は比較的保たれる。ただし言語流暢性の障害やブロンディ (韻律) の障害がみられる場合が多い。

DLB と PDD の認知機能障害以外の臨床的特徴

DLB や PDD では、幻視がしばしばみられる。ありありとした構築化された内容で色彩を伴うことが多く、繰り返し出現する。この幻視に基づく被害妄想や「夫が浮気している」などの不貞妄想を認めることがある。誤認妄想も特徴的である。「家族が他人にすり替わった」というカプグラ症候群 (Capgras syndrome) がみられることがある。幻の同居人 (phantom boarder 症候群) とは、自分の家の中に他人が上がり込んで生活しているといった妄想である。テレビの中の出来事を現実にかけていると考えるテレビ観候なども時に認められる。このほかの精神症状として、抑うつ、不安、アバシーなどがしばしばみられる。レム睡眠行動障害では、睡眠中、夢に関連して大声を上げたり四肢を激しくばたつかせたりする。認知障害やパーキンソン症状の出現に先行してみられることも少なくない。また抗精神病薬に対する過敏性も臨床的特徴の一つである。少量の抗精神病薬でも重篤な副作用が出現する場合があるので注意を要する。

DLB と PDD の臨床病理学的特徴の違い

DLB と PDD は同一スペクトラム上の疾患であるが、両者の厳密な比較では、若干の臨床的特徴の違いも指摘されている。PDD では全例パーキンソン症状を認めるが、DLB では 30% の例では経過中パーキンソン症状が出現しない。また、DLB では、錐体外路症状の左右の非対称性、振戦、レドーパの反応性などが PDD より目立たないとの報告がある。また、DLB は PDD に比較して認知機能障害の進行がより速く、幻視やその他精神病症状の出現頻度がより高く、抗精神病薬に対する過敏性も若干強いなどと報告されている。また神経病理所見からは、DLB の大脳皮質にアミロイド β 蛋白質の沈着がより多いこと、PDD は黒質の神経細胞脱落が DLB より高度なことが報告されている⁵⁾。

「診断ガイドライン」の考え方

【ICD-10】 p.66 参照。

【DCR】 p.46 参照。

ICD-10 の診断基準では、「診断が確定したパーキンソン病（特に重症な型）の経過中に進行する認知症」とあり、パーキンソン病が認知障害に先行することが必要条件である。この点で PDD にほぼ一致する。ただし ICD-10 が発表された時代から現在に至るまでのあいだ、DLB や PDD の知見の蓄積はめざましく、しばしば認知機能障害が変動すること、初期には記憶障害より注意、遂行機能、視空間認知障害が目立つことが多いこと、幻覚、妄想、うつなどさまざまな行動・心理症状がみられることをはじめ、さまざまな臨床的特徴が明らかになってきているが、ICD-10 の診断基準には「特に特徴的な臨床症状はまだ明らかにされていない」と記載され、内容は、時代に取り残されている。実際の臨床場面では、国際ワークショップで提唱された DLB の診断基準³⁾、あるいは Movement Disorder Society が提唱した PDD の診断基準⁴⁾ を用いて診断を進めることになるであろう。

認知障害がパーキンソン症状に先行する場合（すなわち DLB）、ICD の診断分類を用いるならば「F02.8 他に分類されるその他の特定の認知症」に分類され、「G31.8 神経系のその他の明示された変性疾患」のなかにある「G31.85 びまん性レビー小体病（認知症）」を付記することになる。すなわち DLB と PDD がまったく別の疾患のように扱われていることも問題である。これらの課題の改善のために次回以降大幅な改訂が望まれる。

DSM-IV-TR との比較

DSM-IV-TR では、「認知症」のなかに、「294.1x* パーキンソン病による認知症（*2000年10月1日以降は、ICD-9-CM コードを当てはめる）」がある。パー

キンソン病の直接的な病態生理学的結果として生じた認知症と定義されている。そして「認知と動作の緩慢さ、実行機能の不全、想起の障害によって特徴づけられる。パーキンソン病をもつ者における認知作業の低下は、しばしば抑うつによって悪化する⁶⁾」と認知症の臨床的特徴について若干の記述がある。基本的には PDD と同義と解釈できる。

(水上勝義)

◇ 文 献 ◇

- 1) Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 121-130.
- 2) 小阪憲司. レビー小体型痴呆の概念と臨床像. *Cognition and Dementia* 2005; 4: 9-14.
- 3) McKeith IG, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
- 4) Emre M, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707.
- 5) Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68: 812-819.
- 6) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸 (訳). DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 新訂版. 東京: 医学書院; 2002. pp167-168.

F02.4 ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 疾患 [病] 型認知症

Dementia in human immunodeficiency virus (HIV) disease

概要

HIV 感染症は、細胞性免疫応答の崩壊による後天性免疫不全症候群 (AIDS) を引き起こすが、精神神経学的には深刻な認知症が出現する。このうち、日和見感染性の中枢神経疾患や脳腫瘍性疾患によるものではなく、HIV による中枢神経系への直接的影響によるものが HIV 認知症である。

発症機序は、マクロファージやミクログリアなどへの HIV 直接感染による障害、それらの細胞から放出されるサイトカインなどによる障害、自己免疫反応を介する障害など、多様かつ複雑なものと考えられている。

認知症を中心とする神経学的合併症は、HIV 脳症 (HIV encephalopathy) あるいは AIDS 認知症複合 (AIDS dementia complex), HIV 関連認知症 (HIV-associated dementia) と呼ばれてきた。認知症のほとんどは HIV-1 によって生じるので、HIV-1 関連認知/運動複合 (HIV-1-associated cognitive/motor complex) とも呼ばれる。

ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered

Mayumi Nose¹, Chiine Kodama¹, Chiaki Ikejima¹, Katsuyoshi Mizukami², Asaki Matsuzaki³, Shiro Tanaka⁴, Atsuko Yoshimura⁵, Fumihiko Yasuno⁶ and Takashi Asada²

¹Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan

²Department of Neuropsychiatry, University of Tsukuba, Tsukuba City, Japan

³National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira City, Japan

⁴Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto City, Japan

⁵Graduate School of Human Life and Health Science, Open University of Japan, Chiba City, Japan

⁶Department of Neuropsychiatry, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita City, Japan

Correspondence to: Takashi Asada, E-mail: tasada@md.tsukuba.ac.jp

Objective: The aim of the study was to examine the relationship between apolipoprotein E4 allele (ApoE4) and depression among an older Japanese population. Mild cognitive impairment (MCI) was taken into consideration.

Methods: This is a community-based cross-sectional study. We assessed the mood and cognitive function of Japanese community-dwelling individuals aged 65 years or older. In the first phase of the study, we evaluated the mood and cognitive function. In the second phase, face-to-face structured interviews were conducted. Individuals with dementia and other mental diseases were excluded on the basis of a consensus meeting of psychiatrists and neuropsychologists; 738 subjects with full data were included in the analyses. We subdivided depression into major depressive episode (MDE) and depressive symptoms cases (DSCs). DSC was defined as a score of 6 or more on the Geriatric Depression Scale but not having a diagnosis of MDE. The relationship between depression (MDE and DSC) and ApoE4 was examined by multivariate logistic regression.

Results: The adjusted odds ratio (OR) of ApoE4 on DSC was not significant (OR = 0.82, 95%CI = 0.48–1.39, $p < 0.46$). Sex (OR = 2.53, 95%CI = 1.33–4.79, $p < 0.01$), MCI (1.95, 1.21–3.14, $p < 0.01$), years of education (0.87, 0.79–0.95, $p < 0.01$), and Nishimura's activities of daily living scores (0.75, 0.63–0.89, $p < 0.01$) significantly correlated with prevalence of DSC. There were no significant risk factors for MDE.

Conclusion: Apolipoprotein E4 allele contributed to neither DSC nor MDE. The association of MCI with ApoE4 and DSC suggested that MCI is a confounder for the association between ApoE4 and DSC. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

Key words: apolipoprotein E4 allele; depression; mild cognitive impairment; older people

History: Received 12 December 2011; Accepted 28 February 2012; Published online 15 June 2012 in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com)

DOI: 10.1002/gps.3803

Introduction

The most challenging issues in the field of geriatric psychiatry include depression and various forms of dementia, such as Alzheimer's disease (AD). Several risk factors for depressive symptoms and depressive disorders in the older people have been pointed out by previous studies: number of chronic diseases

(Bisschop *et al.*, 2004; Braam *et al.*, 2005; Schoevers *et al.*, 2005), poor health status (Copeland *et al.*, 1999; Gazmararian *et al.*, 2000), functional limitation (Blumstein *et al.*, 2004; Horowitz *et al.*, 2005; Jorm *et al.*, 2005), stressful life events (Kraaij and de Wilde, 2001; Oldehinkel *et al.*, 2003), and lower education (Beekman *et al.*, 2001; Jang *et al.*, 2002; Azar *et al.*, 2005).

Apolipoprotein E4 allele (ApoE4) is known as one of the most influential risk factors for AD. Additionally, a number of researchers have reported that ApoE4 is also a risk factor for depression (Krishnan *et al.*, 1996; Rigaud *et al.*, 2001; Yen *et al.*, 2007). However, among the older people, the role of ApoE4 has been controversial for more than a decade.

Using clinic-based data, Krishnan *et al.* (1996) studied 42 older people with depression and found that the proportion of ApoE3/4 carriers was significantly higher for late-onset depression compared with early-onset depression. Another study examining 140 patients with depression revealed that the presence of ApoE4 was significantly associated with late-onset depression (Rigaud *et al.*, 2001).

On the other hand, a clinic-based study by Ohara *et al.* (1999) included 134 clinic patients with depression; they found no association between early-onset or late-onset depressive disorders and ApoE4.

As for community-based studies, Bongger *et al.* (2009) investigated the association between a subtype of depression and impaired cognitive performance with ApoE4. They used data from 305 older subjects with depression who were seen in primary care offices in the Baltimore area; however, they failed to confirm an association. Harwood *et al.* (1999) used the Hamilton Depression Rating Scale to investigate a possible association between depressive symptoms and ApoE4 among 506 community-residing older subjects who were screened for cognitive impairment, but they failed to find an association. In a large retrospective study, Surtees *et al.* (2009) used data from 17 507 subjects but found no association between ApoE genotypes and a recent (within the past year) or chronic major depressive disorder.

Among community-based studies, only Yen *et al.* (2007) found that ApoE4 significantly enhanced the risk of depression. However, they assessed depressive symptoms by using a questionnaire, and the details of clinical data for depression were not included.

Although such previous studies provided much informative knowledge, the number of the subjects was generally small except for the study by Surtees *et al.* (2009) (Krishnan *et al.*, 1996; Ohara *et al.*, 1999; Rigaud *et al.*, 2001; Bongger *et al.*, 2009). Some of the studies dealt with major depression (Krishnan *et al.*, 1996; Ohara *et al.*, 1999; Rigaud *et al.*, 2001; Surtees *et al.*, 2009), whereas others focused on depressive symptoms (Harwood *et al.*, 1999; Yen *et al.*, 2007; Bongger *et al.*, 2009). Additionally, interviews to confirm the psychiatric diagnosis by psychiatrists were not performed in the community-based studies (Harwood *et al.*, 1999; Yen *et al.*, 2007; Bongger *et al.*, 2009; Surtees *et al.*, 2009).

During the last decade, a number of attempts have been made to detect a distinct state of abnormal cognition that does not amount to dementia but is distinguishable from normal cognitive decline associated with aging. We use the term "mild cognitive impairment" (MCI) to describe such a transitional status. Petersen *et al.* (1999) has provided the most frequently used definition of MCI. However, thus far, few epidemiological studies have used the parameters of MCI when looking at depression. In previous studies, overlooking MCI might have affected the results. In fact, Harwood *et al.* (1999) reported that mood disturbances were not associated with ApoE4 but more with memory complaints. We examined methods of cognitive assessment and presence or absence of MCI diagnosis from the previous studies described earlier (Table 1). Although the previous studies excluded those who had a diagnosis of dementia from the analysis, many of the studies used only screening tests such as the Mini-mental State Examination, and none of them made MCI diagnosis based on its recent definition.

We have conducted a community-based investigation of depression and dementia since 2001 in Tone Town, Ibaraki, Japan. As a part of this study, we examined the relationship between ApoE4 and depression. We took MCI into consideration and limitations of previous studies as described earlier.

Methods

The present cross-sectional study was conducted in Tone Town, Ibaraki, Japan. This town is located approximately 40 km northeast of central Tokyo and consists of 22 districts. On 1 May 2001, Tone Town had 3083 residents aged 65 years and older. These 3083 inhabitants were considered as potential subjects. The composition of Tone Town was similar to that of Japan's total population in 2001.

The prevalence of depression was estimated using a two-phase design. Seven psychiatrists and eight psychologists, who were trained for this study by the authors, and public health nurses conducted the first phase (screening and clinical evaluation) and the second phase (structured interview and cognitive assessment).

Ethical considerations

The protocol of this study was approved by the ethics committee of the University of Tsukuba (Miyamoto *et al.*, 2009; Sasaki *et al.*, 2009). Eligible subjects gave written informed consent to participate in the study

Table 1 Comparison of the association between ApoE4 and depression

Authors	Year	Country	Setting	Age range, years	n	Definition of depression	Cognitive function scale	Diagnosis of MCI (+/-)	Association with ApoE4
Krishnam <i>et al.</i>	1996	USA	Clinic	≥58	42	Major depression (DSM-III-R)	MMSE ≥23		Late-onset depression ($p < 0.05$)
Ohara <i>et al.</i>	1999	Japan	Clinic		239	Depressive disorder (ICD-10)	MMSE >23		No association between ApoE4 and early-onset/late-onset depressive disorder
Harwood <i>et al.</i>	1999	USA	Community	≥60	506	Depressive symptoms (HAM-D)	MMSE 27.7 ± 1.9		No association between ApoE4 and depressive symptoms
Rigaud <i>et al.</i>	2001	France	Clinic		140	Major depression (DSM-IV)	MMSE 29.1 ± 1.0		Late-onset depression ($p < 0.05$)
Yen <i>et al.</i>	2007	Taiwan	Community	65-74	283	Depressive symptoms (TDQ)	SPMSQ (normal, mild, moderate, severe)		Severe depression ($p < 0.05$)
Bonger <i>et al.</i>	2009	USA	Clinic	≥65	305	Depressive symptoms (CES-D, CID)	MMSE 27.0 ± 2.8, FAS, HVL.T, BTA		No association between ApoE4 and depressive symptoms
Surtees <i>et al.</i>	2009	UK	Community	41-80	17 507	Past-year or lifetime major depression (H-LEQ, DSM-IV)	None/no description		No association between ApoE4 and major depression

Values are mean ± SD. MCI, mild cognitive impairment; ApoE4, apolipoprotein E4 allele; MMSE, Mini-mental State Examination; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; TDQ, Taiwanese Depression Questionnaire; SPMSQ, Short Portable Mental State Questionnaire; CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CID, Composite International Diagnostic Interview; FAS, Hopkins Verbal Learning Test; HVL.T, Hopkins Verbal Learning Test; BTA, Brief Test of Attention; H-LEQ, Health and Life Experiences Questionnaire; agnostic interview; FAS, Controlled Oral Word Association Test; HVL.T, Hopkins Verbal Learning Test; BTA, Brief Test of Attention; H-LEQ, Health and Life Experiences Questionnaire.

and underwent a screening interview. Participants were assured that all data were confidential, and anonymity was preserved by assigning random numbers to the data sets.

First phase

This study was conducted between December 2001 and April 2002. Before the baseline examination, we sent an invitation letter explaining the objectives of the project to all potential subjects. We also asked local welfare commissioners (persons who are vested with promoting social welfare in each local area) to recommend individual residents for participation in the research. We excluded individuals with whom a local welfare commissioner could not meet and individuals whom we could not contact despite three telephone calls during the week prior to the initial examination (unreachable individuals).

We visited each of the 22 districts once per week and conducted two group screenings in the morning and afternoon. In addition to the group screenings in the 22 districts, we visited 44 individuals who were institutionalized in a long-term care facility and used the same methods described in the succeeding text.

Assessment procedures

Demographics and medical and psychiatric issues. The interview consisted of a structured questionnaire assessing age, sex, education, and medical and psychiatric conditions. Subjects were also asked to provide blood samples for routine testing and genotyping of ApoE (Corder *et al.*, 1993).

Mood status. The interview was followed by the 15-item short version of the Geriatric Depression Scale (GDS) for mood assessment. Those with a score of 6 or higher were considered to have depressive symptoms (Brink *et al.*, 1982).

Perceived memory difficulty. Participants were asked whether they had memory difficulties in general, as well as difficulties in specific areas according to the 19 items of the Détérioration Cognitive Observée (DECO), which was originally developed as an objective assessment for memory difficulty (Ritchie and Fuhrer, 1992). DECO is a Likert scale dealing with changes in behavior (activity level, memory for places, events, procedures and persons, and learning of new skills). The maximum score on the scale is 38, and the minimum score is 0 (with lower scores indicating

a greater decrease in performance). Participants were considered to have memory complaints if they had problems on one or more of the items. This type of test does not involve direct cognitive examination of the older person but has the advantage of indicating degree of change from former level of functioning.

Assessment of activities of daily living. Basic activities of daily living were measured using Nishimura's activities of daily living (N-ADL; Nishimura *et al.*, 1993), which determines the level of independence in five activities: walking/transferring, going outside, dressing/bathing, feeding, and toileting. Responders were considered to be functionally intact if they reported no difficulty on any of the five items of the N-ADL.

Neuropsychological assessment battery. After completing the interview, all participants underwent a group assessment using a set of five tests (5-Cog), which measured the following cognitive domains: attention, memory, visuospatial function, language, and reasoning. The validity and reliability of the tests and the details of the assessment battery have been described elsewhere (Miyamoto *et al.*, 2009; Sasaki *et al.*, 2009).

We evaluated attention by using a Japanese version of a set dependency activity (Sohlberg and Mateer, 1986). To assess memory, we used a category cued recall test (Grober *et al.*, 1988). The Clock Drawing Test, which requires subjects to draw the hands of a clock to depict the time at "ten after eleven" (Freedman *et al.*, 1994), was employed for the assessment of visuospatial function. We examined language ability by using a category fluency test (Soloman and Pendlebury, 1998). To assess abstract reasoning, we employed the similarity subset of the revised Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 1981).

Test-retest reliability of the 5-Cog was confirmed (mean value of Pearson's correlation coefficient was 0.70, $p < 0.01$ for all five tests). We used data from 38 initial participants who were randomly selected; data were collected at a mean interval of 64 days (standard deviation (SD) = 28 days).

Consensus diagnosis of dementia. After each assessment, a group of psychiatrists and neuropsychologists reviewed the functional, medical, neurologic, psychiatric, and neuropsychological data and reached a consensus regarding the presence or the absence of dementia by diagnosis of dementia according to the DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) criteria. Only those who were not diagnosed as having dementia were considered for a diagnosis of MCI.

Mild cognitive impairment diagnostic criteria. Criteria for MCI were retrospectively applied among individuals without dementia after the consensus conference. Consistent with standard criteria for all subtypes of MCI (Petersen and Morris, 2005), those with MCI were required to have the following: (i) a memory complaint (defined previously); (ii) objective impairment in at least one of five cognitive domains (memory, attention, language, visuospatial function, and reasoning) based on the average scores of the neuropsychological measures within that domain and 1.5 SDs cutoff using normative corrections for age, years of education, and sex; (iii) essentially preserved activities of daily living (defined earlier); and (4) no diagnosis of dementia at the consensus conference. We used the following subtypes of MCI: amnesic MCI single, amnesic MCI multiple, non-amnesic MCI single, and non-amnesic MCI multiple (Petersen and Morris, 2005). The classification into the four MCI subtypes was mutually exclusive.

Second phase (structured interview)

To make final diagnoses of depression, we conducted the second phase. For this phase, we invited all of the individuals who had participated in the first phase.

As a result, 738 first-phase participants who fulfilled the following criteria took part in the second phase: no diagnosis of dementia, acceptance of ApoE typing, and no missing data.

Except for the 44 institutionalized people, 881 individuals were not interviewed for the following reasons: diagnosis of dementia, refusal of ApoE typing, missing data, or refusal to participate in the second phase.

The participants of the first phase were interviewed by seven psychiatrists and eight psychologists in a face-to-face interview between April and July 2002. The mean interval between the first phase and the second phase was 62 days (SD = 36 days).

We conducted straightforward interviews with the subjects by using the Psychogeriatric Assessment Scale (PAS), which provides a brief but comprehensive profile of the older individual's mental state (depression, cognitive impairment, and stroke; Jorm *et al.*, 1995). There were three scales derived from an interview with the subject (depression, cognitive impairment, and stroke). In general, the validity and reliability of the PAS has been documented. The depression subscale, in particular, has excellent validity when judged against the clinical diagnosis of MDE based on DSM-III-R criteria (American Psychiatric Association, 1987). The guidelines of PAS

suggest that for the depression scale, a cutoff of 3/4 identifies approximately 80% of depression cases.

Consensus diagnosis of depression. A group of psychiatrists and neuropsychologists reviewed the results of the interview using the PAS and the functional, medical, neurologic, psychiatric, and neuropsychological data gained during the first phase, and they reached a consensus diagnosis of MDE according to the DSM-III-R criteria. The subjects who did not qualify for the diagnosis of MDE, but scored 6 or higher on the GDS, were defined as the depressive symptoms cases (DSCs). Subjects who had dementia were not considered for a possible diagnosis of depression.

Statistical issues and analysis. Demographics (age, sex, and years of education), cognitive function (scores for all five cognitive domains of the 5-Cog), and GDS scores between participants and non-participants in the second phase, or ApoE4 carriers and non-carriers, were compared using non-paired *t*-test and χ^2 test.

We analyzed the relationship between ApoE4 and depression (DSC and MDE) by using multiple logistic regression analysis. According to mood state, we divided the subjects into three groups: normal, DSC, and MDE. The outcome variables were prevalence of DSC and MDE. The exposure variables were age, sex, years of education, prevalence of MCI, N-ADL scores, habitual alcohol drinking, habitual smoking, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and cerebral vascular disease.

The data were analyzed using SPSS 15.0J software (SPSS, Chicago, IL, USA) and STATVIEW 5.0J software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The results for continuous variables are given as mean \pm SD. All tests were two-side, and alpha was set at 0.05.

Results

Survey population

Of the 3083 potential subjects, 132 (87 died and 45 moved before the initial examination) were excluded. An additional 253 residents were unreachable. The remaining 2698 residents were included as subjects at baseline. Among the 2698 residents, after excluding those who had been diagnosed as having dementia and who did not complete the questionnaire and could not complete a series of tests, 1619 subjects with complete data remained for the final analysis.

Demographics and cognitive function for the second phase participants and the non-participants

Table 2 shows the comparison of demographics (age, sex, and years of education) and cognitive function (scores of five cognitive domains), and GDS scores for 738 second-phase participants and 881 non-participants for the second phase. As shown in Table 2, there were significant differences in age ($t=3.32$, $p<0.01$) and scores for all of five cognitive domains of the 5-Cog: attention (-3.80 , $p<0.01$), memory (-5.01 , $p<0.01$), visuospatial function (-2.03 , $p<0.05$), language (-3.80 , $p<0.01$), and reasoning (-3.80 , $p<0.01$). Overall, in comparison with the non-participants, the second-phase participants were younger, and their cognitive function was better.

Prevalence and characteristics of depression

Of the 738 second-phase participants, 147 passed or exceeded the cutoff value for GDS, and 591 scored less than 6. Twenty-four of the 147 (16.3%) subjects with

Table 2 Demographics and cognitive function for the second phase participants and the non-participants

Characteristics	Participants	Non-participants	p-Value
	n = 738	n = 881	
Age, years (mean \pm SD)	73.6 \pm 5.6	74.6 \pm 6.6 (n = 881)	<0.01
Sex (male/female)	313(42.4)/425(57.6)	344(39.0)/537(61.0)	0.17
Years of education (mean \pm SD)	10.0 \pm 2.6	9.7 \pm 2.7 (n = 844)	0.06
Attention (mean \pm SD)	16.2 \pm 8.3	14.9 \pm 8.4 (n = 747)	<0.01
Memory (mean \pm SD)	10.9 \pm 5.0	9.6 \pm 5.3 (n = 756)	<0.01
Language (mean \pm SD)	13.4 \pm 4.7	12.4 \pm 4.8 (n = 757)	<0.01
Visuospatial function (mean \pm SD)	6.1 \pm 1.2	5.9 \pm 1.3 (n = 755)	<0.05
Reasoning (mean \pm SD)	7.5 \pm 4.4	6.6 \pm 4.6 (n = 754)	<0.01
GDS score (mean \pm SD)	3.1 \pm 2.9	4.2 \pm 3.5 (n = 839)	0.39

GDS, Geriatric Depression Scale.

GDS scores of 6 or more were diagnosed as having depression (MDE) as defined by the PAS subscale. Consequently, the remaining 123 individuals who did not qualify for the diagnosis of MDE, but scored 6 or higher on the GDS, were defined as DSC. On the other hand, 12 of 591 (2.0%) subjects that scored less than 6 were diagnosed as having depression (MDE) according to the PAS subscale. In total, 36 participants had a diagnosis of MDE.

Demographics and clinical data for ApoE4 carriers and ApoE4 non-carriers

The comparison between ApoE4 carriers and non-carriers revealed that only MCI prevalence was significantly different ($\chi^2 = 7.25$, $p < 0.01$) between the two groups (Table 3). Table 3 shows that ApoE4 was not associated with mood state.

Association of ApoE4 and depression (depressive symptoms cases and major depressive episode)

As shown in Table 4-A, sex (OR = 2.53, 95%CI = 1.33–4.79, $p < 0.01$), MCI (1.95, 1.21–3.14, $p < 0.01$), years of education (0.87, 0.79–0.95, $p < 0.01$), and N-ADL scores (0.75, 0.63–0.89, $p < 0.01$) correlated with prevalence of DSC. There were no significant risk factors for MDE (Table 4-B). Again, ApoE4 contributed to neither DSC nor MDE.

Discussion

In this study, we attempted to determine the relationship between ApoE4 and depression by considering the presence of MCI and subdividing depression into DSC and MDE. Our methodology differed from that of the previous studies noted in the Introduction. For the screening, we used five tests that measure five different cognitive domains; subsequently, we assessed general cognitive function and mood state by using a face-to-face structured interview. Finally, we made the diagnosis of MCI as well as dementia. After excluding the individuals with dementia, we examined the association between ApoE4 and depression (DSC and MDE).

As a result, our study revealed that MCI, years of education, N-ADL scores, and male gender were risk factors for DSC, whereas there were no risk factors for MDE. Thus, we conclude that ApoE4 contributed to neither DSC nor MDE.

Lower education (Beekman *et al.*, 2001; Jang *et al.*, 2002; Azar *et al.*, 2005) and functional limitation (Blumstein *et al.*, 2004; Horowitz *et al.*, 2005; Jorm *et al.*, 2005) have been pointed out as risk factors by many of the previous studies. Although there are several previous studies (Strawbridge *et al.*, 2002; van der Wurff *et al.*, 2004; Heun and Hein, 2005) reporting the relationship between depressive disorder and female gender, this relationship has been controversial. Our analysis showed no association between gender and MDE; however, unexpectedly, male gender was associated with DSC. A possible explanation for

Table 3 Demographics and clinical data for ApoE4 carriers and ApoE4 non-carriers

Characteristics	ApoE4 non-carriers	ApoE4 carriers	p-Value
	n = 589	n = 149	
Age, years (mean \pm SD)	73.5 \pm 5.6	73.5 \pm 5.6	0.97
Sex (male/female), n (%)	254 (43.1)/335 (56.9)	59 (39.6)/90 (60.4)	0.51
Years of education (mean \pm SD)	10.0 \pm 2.6	10.0 \pm 2.8	0.92
MCI, n (%)	100 (17.0)	40 (26.8)	<0.01
N-ADL score (mean \pm SD)	49.7 \pm 1.4	49.8 \pm 0.8	0.40
GDS score (mean \pm SD)	3.2 \pm 2.9	2.9 \pm 2.9	0.24
Mood state	—	—	0.77
Mood Normal, n (%)	460 (78.1)	119 (79.9)	—
Depression (DSC), n (%)	99 (16.8)	24 (16.1)	—
Depression (MDE), n (%)	30 (5.1)	6 (4.0)	—
Habitual alcohol drinking, n (%)	200 (34.0)	49 (32.9)	0.92
Habitual smoking, n (%)	201 (34.1)	50 (33.6)	>0.99
Hypertension, n (%)	164 (27.8)	45 (30.2)	0.54
Diabetes, n (%)	30 (5.1)	9 (6.0)	0.68
Hyperlipidemia, n (%)	15 (2.5)	7 (4.7)	0.18
Cerebral vascular disease, n (%)	24 (4.1)	3 (2.0)	0.33

ApoE4, apolipoprotein E4 allele; MCI, mild cognitive impairment; GDS: Geriatric Depression Scale; N-ADL: Nishimura's activities of daily living; DSC, depressive symptoms cases; MDE, major depressive episode.

Table 4 Risk factors contributing to depression: (A) depressive symptoms case and (B) major depressive episode

Depression	Mood Normal	Adjusted OR (95%CI)	p-Value
A. Depressive symptoms case			
Age, years	--	0.97 (0.93–1.01)	0.12
Sex (male: 1/female: 0)	--	2.53 (1.33–4.79)	<0.01
Years of education	--	0.87 (0.79–0.95)	<0.01
ApoE4 carrier (yes: 1/no: 0)	--	0.82 (0.48–1.39)	0.46
MCI (yes: 1/no: 0)	--	1.95 (1.21–3.14)	<0.01
N-ADL score	--	0.75 (0.63–0.89)	<0.01
Habitual alcohol drinking (yes: 1/no: 0)	--	0.63 (0.36–1.08)	0.09
Habitual smoking (yes: 1/no: 0)	--	0.68 (0.38–1.23)	0.21
Hypertension (yes: 1/no: 0)	--	0.66 (0.41–1.06)	0.09
Diabetes (yes: 1/no: 0)	--	0.92 (0.34–2.51)	0.87
Hyperlipidemia (yes: 1/no: 0)	--	1.17 (0.33–4.23)	0.81
Cerebral vascular disease (yes: 1/no: 0)	--	0.40 (0.09–1.69)	0.21
B. Major depressive episode			
Age, years	--	0.96(0.89–1.04)	0.32
Sex (male: 1/female: 0)	--	1.45(0.45–4.62)	0.53
Years of education	--	0.99(0.86–1.15)	0.92
ApoE4 carrier (yes: 1/no: 0)	--	0.79(0.29–2.14)	0.64
MCI (yes: 1/no: 0)	--	0.69(0.22–2.13)	0.52
N-ADL score	--	0.81(0.65–1.02)	0.07
Habitual alcohol drinking (yes: 1/no: 0)	--	0.68(0.26–1.74)	0.41
Habitual smoking (yes: 1/no: 0)	--	1.22(0.43–3.43)	0.71
Hypertension (yes: 1/no: 0)	--	0.44(0.17–1.19)	0.11
Diabetes (yes: 1/no: 0)	--	0.51(0.06–4.02)	0.52
Hyperlipidemia (yes: 1/no: 0)	--	2.79(0.58–13.38)	0.20
Cerebral vascular disease (yes: 1/no: 0)	--	3.34(1.00–11.19)	0.05

OR, odds ratio; ApoE4, apolipoprotein E4 allele; MCI, mild cognitive impairment; N-ADL, Nishinura's activities of daily living.

the discrepancy is that our definition of DSC is different from that of depressive symptoms, which were used in the previous studies. Unlike some previous studies that might have included individuals with dementia and depression, we strictly excluded such persons. In our study, the proportion of women having the diagnosis of dementia (65.0%) was larger than that of men (35.0%). Thus, strict exclusion of the female dominant dementia group might have contributed to the male dominance for DSC. These factors might have contributed to the male preponderance.

Although no relationship was found between ApoE4 and depression (DSC and MDE) in the present study, several studies (Krishnan *et al.*, 1996; Rigaud *et al.*, 2001; Yen *et al.*, 2007) showed affirmative results. Looking at the discrepancy, we found that MCI was associated with DSC (Table 4-A), and the prevalence rate of MCI among ApoE4 carriers was higher than that of MCI among the non-carriers (Table 3). Thus, it is possible that MCI might be a confounding factor for the association between ApoE4 and DSC. Theoretically, it is possible that the proportion of individuals with MCI compared with the total number of cognitively normal participants might have contributed to the presence or the absence of the association between ApoE4 and depression in the previous studies. In other words, the affirmative

studies (Krishnan *et al.*, 1996; Rigaud *et al.*, 2001; Yen *et al.*, 2007) might have included more individuals with the comorbidity of depression and MCI, whereas the negative ones (Harwood *et al.*, 1999; Ohara *et al.*, 1999; Bongger *et al.*, 2009; Surtees *et al.*, 2009) might have included fewer of these individuals.

A number of studies reported the relationship between depression and MCI, and their prevalence rates of depression with MCI varied from 16% to 63% (Lyketos *et al.*, 2002; Chan *et al.*, 2003; Lopez *et al.*, 2003; Palmer *et al.*, 2007; Solfrizzi *et al.*, 2007; Artero *et al.*, 2008; Muangpaisan *et al.*, 2008). As reported elsewhere, the prevalence for the present study was 26.2% (Hidaka *et al.*, 2012). This finding appears to be compatible with the previous results. On the other hand, some recent studies have reported the association between ApoE4 and MCI (Ramakers *et al.*, 2008; van der Flier *et al.*, 2008). As shown in Table 3, ApoE4 was associated with MCI in our study. Thus, our assumptions might reflect those variations to a certain extent.

The present study has limitations. As shown in Table 2, there are some demographic and functional differences between the subjects who participated in the second phase and those who dropped out. In general, the former were younger and had better cognitive function than the latter, and these differences