

うつ病性仮性痴呆及び老年期痴呆における TRH 負荷試験と デキサメサゾン抑制試験に関する検討

奈良県立医科大学精神医学教室

法山良信, 岸本年史, 鎌田芳郎
東浦直人, 植田敦士, 中井貴
井村徹, 田中弘, 井川玄朗

医療法人養心会国分病院

木下清子

HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSIS DYSREGULATION OF DEPRESSIVE PSEUDODEMENTIA AND DEMENTIA IN AGED POPULATION

YOSHINOBU NORIYAMA, TOSHIFUMI KISHIMOTO, YOSHIRO KAMATA,
NAOTO HIGASHIURA, ATSUSHI UEDA, TAKASHI NAKAI,
TOORU IMURA, HIROSHI TANAKA and GENRO IKAWA

Department of Psychiatry, Nara Medical University

KIYOKO KINOSHITA

Psychiatric Service, Kokubu Hospital, Osaka

Received January 31, 1996

Abstract: The aim of this study is to elucidate the difference of hypothalamus-hypophysis dysregulation between depressive pseudodementia and dementia in aged population. Eight patients with pseudodementia due to major depression and eight patients with dementia of Alzheimer type or cerebral vascular dementia were investigated with the thyrotropin releasing hormone (TRH) stimulation test and the dexamethason supression test (DST). Plasma TSH level following injection of TRH and serum cortisol level after administration of dexamethason were measured. In the demented patients, both Δ TSH and serum cortisol level after administration of dexamethason were lower than those in the depressed patients. Since these differences were not significant, further investigation of the utility of TRH stimulation test and DST is necessary to improve our armamentarium for diagnosis and treatment of demented states.

Index Terms

pseudodementia, TRH stimulation test, dexamethason supression test

緒 言

うつ病はその精神症状の一つとして認知機能の障害を

示し、臨床的には、うつ病性仮性痴呆として知られている。老年期のうつ病においては、抑うつ感が明らかでなく、思考や記憶の障害、失見当識、動作の遅延が見られ

ることが多い¹⁾。また、高齢者のうつ病は、その経過中に約10%が意識障害を呈するとも言われており²⁾、高齢者のうつ病が痴呆様に見える一つの要因となっている。うつ病と痴呆は、それぞれの治療法も異なり、患者の予後についても大きく影響するためその鑑別が重要である。しかし、鑑別のための生物学的指標は、知られておらず、臨床像から診断しているのが現状である。今回、我々は初老期及び老年期発症のうつ病患者と痴呆患者に対してTRH負荷試験とデキサメサゾン抑制試験(以下DST)を行い、うつ病性仮性痴呆と痴呆を鑑別するための指標となり得るかについて検討したので若干の考察を加えてここに報告する。

対 象

対象は、奈良県立医科大学附属病院入院中で60歳以後に発症しDSM III-Rの大うつ病の診断基準を満たし、かつ仮性痴呆状態にあった8名(男性1名、女性7名)と同じくDSM III-Rの痴呆診断基準を満たした8名(男性4名、女性4名)で、痴呆の内訳は、アルツハイマー型痴呆が3名、脳血管性痴呆が5名であった。平均年齢は、うつ病患者が69.8±5.9歳、痴呆患者が77.8±7.7歳であった。全例について、研究の趣旨と方法を説明の上、患者と家族の同意を得た。負荷試験に先立って、精神医学的診察を行い、ハミルトン抑うつ症状評価尺度を用いて抑うつ症状を、改訂版長谷川式簡易知能評価スケールを用いて認知機能を評価した。

方 法

TRH負荷試験は、負荷試験施行前日午後9時より絶食とし、当日午前6時20分から安静臥床ののち、患者の前腕皮静脈にカテーテルを留置した。6時50分に負荷前の採血を行い、基礎値としてT3、T4、TSH値を測定した。午前7時にTRH 500 µgを静注し、負荷後15、30、

60、90、120分にも採血を行いTSH値を測定した。DSTは午後11時にデキサメサゾン1mgを内服ののち、安静臥床とし、翌朝8時に採血して血清コルチゾール値を測定した。TRH負荷テストの結果については、TSHピーク値からTSHの基礎値を引いた値をΔTSHとし、小森らの基準³⁾に従って、ΔTSH≥19.5 µU/mlであれば過大反応、ΔTSH≤3.8 µU/mlであれば過小反応、TSH値のピーク値が60分以降であれば遅延反応とした。DSTは血清コルチゾール値が、5 µg/dlを越えた場合を異常とした。有意差の検定については、Mann-WhitneyのU検定を用いた。

結 果

年齢に関しては、うつ病患者に比べて痴呆患者の方が有意に高く、改訂版長谷川式簡易知能評価スケールの得点とハミルトン抑うつ症状評価尺度の得点に関しては、痴呆患者に比べてうつ病患者の方が有意に高かった。基礎値については、T3、T4、TSH、コルチゾール値のいずれもが、痴呆患者に比べてうつ病患者の方が高値を示したが、有意差を呈するまでには至らなかった(Table 1)。DSTの異常は、うつ病患者で6名中2名(33.8%)、痴呆患者で5名中3名(60%)にみられた。デキサメサゾン負荷後のコルチゾール値は、うつ病患者で6.6±6.2 µg/dl、痴呆患者で7.2±5.8 µg/dlであり、両群間に有意差はみられなかった(Fig. 1)。TRH負荷テストにおいて異常反応を呈した者は、うつ病患者、痴呆患者ともに8名中3名(37.5%)であった。TRH負荷後15、30、60、90、120分のいずれもTSH値はうつ病患者に比べて痴呆患者の方が低値を示したが、有意差を呈するまでには至らなかった(Fig. 2)。ΔTSHはうつ病患者で8.8±7.6 µU/ml、痴呆患者で6.2±3.9 µU/mlと痴呆患者で低値を示したが、有意差を呈するまでには至らなかった(Fig. 3)。

Table 1. Age, Hasegawa dementia rating scale-R, Hamilton Rating Scale for Depression, serum cortisol level and baseline thyroid function in the patients groups

Variables	Depressed patients (n=8)		Demented patients (n=8)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Age(years)	69.8	5.9	77.8	7.7	P<0.05
Hasegawa dementia rating scale-R	21.0	4.6	9.4	8.7	P<0.05
Hamilton Rating Scale for Depression	25.8	9.4	10.6	2.9	P<0.05
T 3 (ng/dl)	102.1	28.0	97.1	27.4	NS
T 4 (µg/dl)	9.4	1.8	8.8	1.9	NS
TSH(µU/ml)	2.1	1.9	1.2	0.8	NS
Cortisol(µg/dl)	19.1	6.0	15.2	4.5	NS

Significance values based on Mann-Whitney U test.

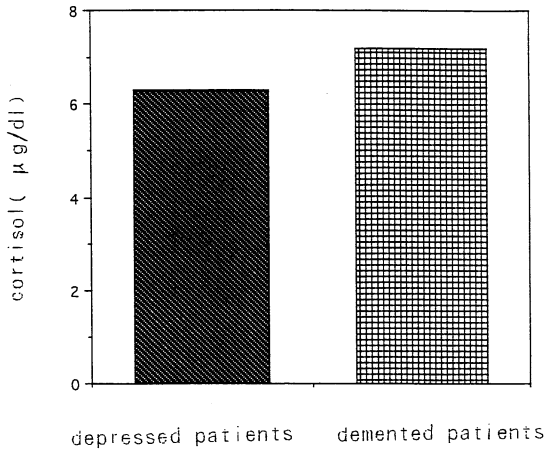


Fig. 1. The results of the dexamethason suppression test in the patients groups. There was no significant difference between the two groups.

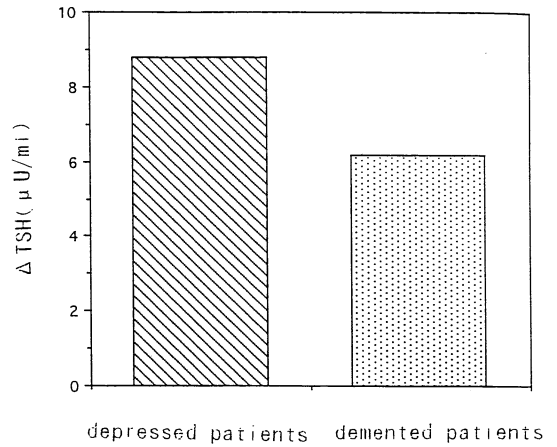


Fig. 3. There were no significant difference between increment of TRH response from baseline of pseudodementia patients and the increment of dementia patients.

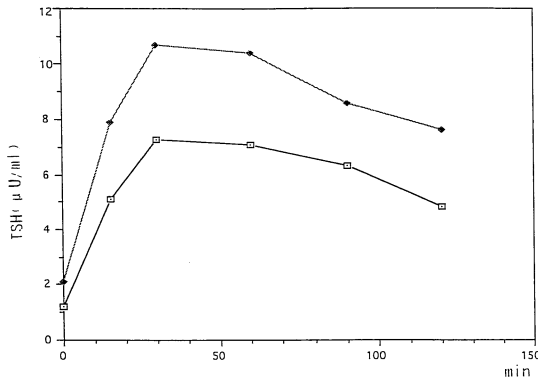


Fig. 2. The results of TRH test in the patients groups. There was no significant difference between the two groups.

—□— demented patients
—■— depressed patients

考 察

MacAlister らは、当初痴呆と診断されたものの8~15%は、うつ病であったと報告し⁴⁾、Post は、高齢者のうつ病は比較的予後良好なものである、その極期には老年痴呆を思わせる知的障害を示す場合がある⁵⁾と述べている。従って、臨床像からの鑑別は困難な場合も多く、鑑別に有用な生物学的指標が必要とされているが、現在のところ報告されているものはない。

うつ病において、視床下部-下垂体系の異常が想定され、視床下部-下垂体-甲状腺系及び視床下部-下垂体-副

腎系について検討されてきた。視床下部-下垂体-甲状腺系については、内科疾患として治療を要するような甲状腺ホルモンの異常はみられないが、近年、測定方法の進歩により微妙な甲状腺ホルモンの異常が存在することが分かってきている⁶⁾。T4濃度については、病相期で上昇しているという報告と変化がないという報告があり、回復期には低下するという報告が多い⁷⁾。

T3については、低下しているとする報告が多いが、変化がないという報告もある⁷⁾。T4の生物学的に不活性な代謝産物であるリバースT3(rT3)は、病相期には上昇し、回復期には低下するという報告があるが、変化がないという報告もみられる⁷⁾。以上のようにうつ病における末梢甲状腺ホルモンに関する見解は一定していない。甲状腺ホルモンの上昇は、β-adrenergic receptorの感受性を高め、その低下は感受性を低下させることから、うつ病相期のノルエピネフリンの伝達不全を代償するために相対的な甲状腺ホルモンの上昇が起こり、病状の軽快に伴ってそのレベルが低下すると想定されている⁸⁾。この際、甲状腺ホルモンの動員が不十分であるとうつ病相が遷延し、逆に上昇した甲状腺ホルモン回復が遅延すると躁状態への移行の準備状態となるという説もある⁹⁾。TSH基礎値に関しては、従来、明らかな異常はなく低値の傾向はあるが、正常範囲内とされてきた。しかし、近年の高感度TSHアッセイを用いた研究ではTSH基礎値は低下しているという結果がみられている⁹⁾。TSHの分泌には、夜間にピークをもつ日周リズムがあり、うつ病患者ではこの夜間分泌は鈍いとされ、その障害の程度がうつ病の重症度と関係があり、寛解期には正常のパタ

ーンに回復するといわれている¹⁰⁾. TRH に対する TSH の反応についても精力的に研究が行われてきた. 1972 年に Prange らがうつ病患者における, TRH 負荷試験の異常を報告¹¹⁾して以来, TRH 負荷試験の異常については多くの報告があり, 約 25% で過小反応がみられた³⁾とされている. その機序としては, 1) 慢性的な内因性 TRH の過剰分泌による Thyrotroph cell の TRH レセプターの down regulation が起こっている. 2) 内因性の TRH の分泌低下により下垂体における TSH の合成と貯蔵の低下が起こっている. 3) TRH 以外の物質による Thyrotroph cell への抑制性の input の増加が起こっている, などの仮説⁶⁾があるが, 確証の得られたものはない. 小森らは³⁾, 異常反応として過小反応だけでなく, 過大反応, 遅延反応をも含めると内因性うつ病の 54%, 痴呆の 50% に異常がみられたと報告し, 藤田は¹²⁾, アルツハイマー型老年痴呆患者 32 名に TRH 負荷試験を施行し, 20 名に異常反応を認め, アルツハイマー型老年痴呆患者においても視床下部-下垂体-甲状腺系の異常を示唆している. 今回の結果においても, うつ病患者だけでなく痴呆患者にも高率に異常反応が認められており, ハミルトン抑うつ症状評価尺度の得点が痴呆患者で有意に低かったことから, 痴呆患者にみられた異常反応は抑うつ状態を反映したのではなく, 何らかの他の機序による視床下部-下垂体-甲状腺系の異常と考えられる. 今回の研究での TRH 負荷後の TSH 値や Δ TSH については, うつ病患者と痴呆患者の間で有意差が認められなかったことから, 仮性痴呆状態を呈する抑うつ状態と痴呆とを鑑別する検査としての TRH 負荷試験の有用性は示唆されなかった.

視床下部-下垂体-副腎系については, 1960 年代後半にうつ病患者の副腎皮質ホルモン代謝産物の尿中血中濃度が上昇していることがわかり, 1970 年代後半から Carroll らをはじめとする多数の研究者により, 多様な機能異常が指摘されてきた¹³⁾. Nemeroff らは, 正常対照者, 精神分裂病患者, 痴呆患者とうつ病患者を比較し, うつ病患者では脳脊髄液中の CRH 濃度が高いことを報告した¹⁴⁾が, 相反する報告¹⁵⁾もみられており, 必ずしも一致した所見とはなっていない. Amsterdam らは 250 μ g の cosyntropin を投与し, 正常対照者に比較してうつ病患者でコルチゾールの分泌が高まることを示した¹⁶⁾. このような反応性の増大は, うつ病の症状軽減とともに消失し, 状態依存性であることが知られている. また, Amsterdam らは, CT 所見を用いて, 16 名のうつ病患者と 11 名の正常対照者の副腎の大きさを比較し, 有意差はないものの正常者の 95% 信頼限界を越えるものが正常者

で 1 名であったのに対して, うつ病患者では 8 名であったと報告している¹⁶⁾. 1981 年 Carroll らは, うつ病患者には DST 非抑制者が有意に多く, この試験の感受性, 特異性が高いことを報告¹⁷⁾し注目されたが, その後の報告をまとめると感受性 25~80%, 特異性 65~100% とばらつきがあり, 1976~1983 年までの文献をまとめた報告¹⁸⁾では健康人の 6%, うつ病以外の精神疾患の 25% に異常がみられるとされており, 現在では診断のいかに問わず, 急性精神病状態あるいは不安や抑うつの強い状態に共通した病態と考えられている¹⁹⁾. 小森らは³⁾, 痴呆患者の 50% に DST の異常を認めたと報告しており, 今回の研究の結果も痴呆患者の 60% に異常がみられており, 小森らの報告を支持するものであった. デキサメサゾン負荷後の血清コルチゾール値はうつ病患者と痴呆患者の間で有意差が認められず, DST についてもうつ病性仮性痴呆と痴呆との鑑別のための検査としての有用性は示唆されなかった.

結 語

1. 初老期及び老年期のうつ病患者と痴呆患者に対して, TRH 負荷テストとデキサメサゾン抑制テストを行った.
2. うつ病患者だけでなく痴呆患者についても高率に異常反応が認められ, 視床下部-下垂体-甲状腺系及び副腎系の異常が示唆された.
3. Δ TSH とデキサメサゾン負荷後のコルチゾール値に関してうつ病患者と痴呆患者の間に有意差が認められなかったことから, うつ病性仮性痴呆と痴呆を鑑別する生物学的指標としてこれらの有用性は示唆されなかった.
4. 対照とした症例が少数であるため, 今後さらに症例数を増やしての検討が必要であると思われた.

文 献

- 1) 大森健一: 臨床精神医学 14: 1147, 1985.
- 2) Mayer-Gross, W., Slater, E. and Roth, M.: Clinical psychiatry. 3rd ed., Baillière Tindall and Cassel, London, 1969.
- 3) 小森輝久, 野村純一, 山口隆久, 井上 桂, 北山功, 原田雅典, 蒔田一郎, 蒔田晶子, 岡野禎治: 精神医学 28: 307, 1986.
- 4) Mac Alistair, T. W. and Price, T. R. P.: Am. J. Psychiatry 139: 626, 1982.
- 5) Post, F.: Psychiatric aspects of neurologic disease. (Benson, D. F., Blumer, D., Grune and Stratton, eds.). New York, 1975.

- 6) 藤巻 誠, 伊藤 陽, 松井 望, 中村秀美: 躁うつ病と神経内谷泌(日本生物学的精神医学会, 野村純一, 前田 潔 編). 学会出版センター, 1993.
- 7) Baumgartner, A., Gräf, K., Kürten, I. and Mainhold, H. : Psychiatry Res. 24 : 271, 1987.
- 8) Whybrow, P. C. and Prange, A. J. Jr. : Arch. Gen. Psychiatry 38 : 106, 1981.
- 9) Maes, M., Vadowoude, M., Maes, L., Schotte, C. and Cosyns, P. : J. Affect. Disord. 16 : 203, 1989.
- 10) Souetre, E., Salvati, E., Wehr, T. A., Sack, D. A., Krebs, B. and Darcourt, G. : Am. J. Psychiatry 145 : 1133, 1988.
- 11) Prange, A. J. Jr., Wilson, I. C., Lara, P. P., Alltop, L. B. and Breese, G. R. : Lancet 2 : 999, 1972.
- 12) 藤田素樹: 日本老年医学会雑誌 24 : 265, 1987.
- 13) 高橋清久: 躁うつ病と神経内分泌(日本生物学的精神医学会, 野村純一, 前田 潔 編). 学会出版センター, 1993.
- 14) Nemeroff, C. B., Simon, J. S. and Haggerty, J. J. Jr. : J. Psychiatry 142 : 840, 1985.
- 15) Roy, A., Pickar, D., Poul, S., Doran, A., Chousos, G. P. and Gold, P. W. : Am. J. Psychiatry 144 : 641, 1987.
- 16) Amsterdam, J. D., Maislin, G., Gold, P. and Winokur, A. : Psychoneuroendocrinology 14 : 43, 1989.
- 17) Carroll, B. J., Feinberg, M. and Greden, J. F. : Arch. Gen. Psychiatry 38 : 15, 1981.
- 18) Von Zerssen, D., Berger, M. and Doerr, P. : New Results in Depression Research(Hippius, H., Klerman, G. L. and Matussek, N., eds.). Springer Berlin, 1986.
- 19) Sachar, E. J., Kanter, S. S., Buie, D., Ralf, E. and Robert, M. : Am. J. Psychiatry 126 : 1067, 1970.