

表1 難治性うつ病に対する治療オプション (有効率)

- ***ECT (50%, 持続的な効果は約 16%)
- *** リチウム (27%)
- ** 甲状腺ホルモン (23.2%, RCT のみで 8.6%)

難治性の割合



約 1/2 になる

* ドパミン関連薬剤 (?%)

ドパミン・アゴニスト (Bromocriptine, Pergolide, Cabergoline, Pramipexole, Talipexole, Ropinirole)
 Selegiline (現在全国治験中。うつ病に対する経皮パッチ剤の適応を FDA が承認)
 非定型抗精神病薬 (Olanzapine, Aripiprazole 等)

(各治療をエビデンスレベル, 保険適応, 治療導入の容易さ, 安全性などから総合評価した。*印が多いほど優先度が高い。)

とに少ない。我々の調査では, 外来の初診の単極性うつ病患者 43 例の治療経過を追跡したところ, 86%は 1 から 3 種類の抗うつ薬で十分に改善し, 2 種類以上の抗うつ薬による十分な治療で改善しなかった症例 (すなわち難治性うつ病) は 9.3%であった¹⁵⁾。このように実際には難治性うつ病の症例は必ずしも多くないためか, 難治性うつ病に対するさまざまな治療の効果は 1 種類の抗うつ薬による十分な治療で十分に改善しないうつ病症例を対象として研究されてきた。したがって, 以下に紹介する難治性うつ病に対する治療についての研究は, 厳密な定義では難治性うつ病研究とはいえないという限界点をはじめに指摘したい。

入院が可能であり, また患者側の要因 (同意・合併症) に問題がなければ, うつ病に対する保険適応を有する ECT は難治性うつ病治療の第一選択としてすすめられるし, 実際に広く用いられている。しかし, ECT の治療抵抗性うつ病に対するエビデンスは意外なことに十分ではない。両側性と右片側性 (劣位半球。発作閾値以上の強さで低, 中, 高用量の 3 群に分けた) のパルス波 ECT のうつ病 (単極性と双極性を含む) に対する効果を 4 群間で比較した Sackeim らの研究では, 1 種類の十分な抗うつ薬治療に反応しなかったうつ病症例の両側 ECT に対する反応率 (ハミルトンうつ病評価尺度 HAM-D 総点が 60%以上減少した患者の割合) と寛解率 (HAM-D24 項目の総点が 10 点以下) は 50%であり, 非治療抵抗性

のうつ病症例の反応率 80%よりも低かった²⁸⁾。しかも, いったん ECT に反応したうつ病患者のうち, ECT 後 1 年までの再燃率は, 抗うつ薬治療抵抗性群が 68%で非治療抵抗性群が 36%であった。双極性うつ病と単極性うつ病を区別していない点は問題であるが, Sackeim らの研究から推定すると, 治療抵抗性うつ病の 16%の患者で ECT により長期的な改善がもたらされる (一方, 非治療抵抗性うつ病では 51%で長期的改善がえられる) (表 1)。無作為化対照試験ではないが, Sackeim らのグループによる単極性うつ病を対象としたオープン試験でも, 治療抵抗性うつ病の ECT に対する寛解率, ECT 後の再燃率はそれぞれ 49%, 64%であり^{6) 27)}, 上記の単極性うつ病と双極性うつ病を対象とした無作為化対照試験²⁸⁾の結果とほぼ同様の結果が報告されていることから, 単極性の難治性うつ病に限定しても ECT による長期的な改善率は 17%であると推定される。

難治性うつ病 (ただし 1 種類の抗うつ薬に治療抵抗性) に対する効果が偽薬との二重盲検比較試験で明らかに証明された治療は炭酸リチウムの抗うつ薬との併用のみである。メタ解析では偽薬と比べて有意なりチウムによる増強効果が報告された。期間, 用量, リチウム血中濃度が一定の基準を満たした研究の結果をまとめて, 偽薬の効果の分を差し引くとリチウムへの反応率は 27%であった³⁾ (表 1)。甲状腺ホルモンである L-thyronine (T3) の難治性うつ病への効果についても多くの

表2 ドパミン (DA)・アゴニストの難治性うつ病に対する効果

研究者(文献番号)	抗うつ薬の数	年	試験デザイン	DA アゴニスト	病型	症例数	有効率 (病型別)
Bouckoms ら (4)	不明	1993	オープン試験	pergolide	BP,UP	20例	55% (病型別不明)
岸本 (21)	不明	1993	オープン試験	bromocriptine	不明	9例	0%
Inoue ら (13)	1以上	1996	オープン試験	bromocriptine	UP	6例	67%
井上ら (12)	2以上	1996	後方視的調査	bromocriptine	BP,UP	22例	64% (BP57%,UP67%)
平山ら (11)	2	1996	症例報告	bromocriptine	BP	1例	有り
泉ら (19)	2	1996	症例報告	pergolide	UP	1例	有り
Izumi ら (20)	1以上	2000	オープン試験	pergolide	UP	20例	40%
Sporn ら (30)	1以上	2000	後方視的調査	pramipexole	BP,UP	32例	44% (BP50%, UP40%)
Lattanzi ら (23)	1以上	2002	オープン試験	pramipexole	BP,UP	31例	68% (BPI83%, BPII64%, UP64%)
Takahashi ら (31)	1	2003	症例報告	cabergoline	UP	2例	有り

BP, 双極性うつ病; BPI, 双極 I 型障害のうつ病; BPII, 双極 II 型障害のうつ病; UP, 単極性うつ病

研究が行われ、メタ解析が報告された。偽薬の効果の分を差し引くと T3 の効果は 23.2% であったが、そのうち無作為化対照試験の結果のみを解析すると、T3 による効果増強は 8.6% であり、統計学的に有意とはいえなかった²⁾ (表 1)。

以上に紹介した ECT, リチウム, T3 は国際的にも難治性うつ病の標準的な治療であるが、それぞれの有効率から概算すると、これらの治療を駆使しても難治性うつ病症例の約半分の症例は改善しないことになる。したがって、難治性うつ病に対する他の治療法を我々精神科医は探究しなくてはならない。最近の臨床研究ではドパミン・アゴニスト^{13) 20)} や selegiline¹⁰⁾, 非定型抗精神病薬²⁵⁾ などの、主としてドパミン系に作用する薬剤の有効性が報告されており、難治性うつ病の次世代の治療として期待されている (表 1)。抗うつ薬が主として脳内のノルアドレナリンやセロトニン系に作用することを考えると、ドパミン系に作用する薬剤を難治性うつ病の治療に用いることは作用機序の点からは理にかなった考え方と思われる。今後、ドパミン系に作用する薬剤の効果が偽薬との無作為化対照試験によって証明されることが待たれる。

3. ドパミン・アゴニストの難治性うつ病に対する効果

難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの効果については表 2 のように前方視的なオープン試験、症例報告、後方視的調査が 10 編ほど報告されている。残念ながら偽薬との二重盲検比較試験は行われていないので、ドパミン・アゴニストの効果のエビデンス・レベルは低い。注目すべき点は、ドパミン・アゴニストが、2 種類以上の抗うつ薬で十分に改善しない難治性うつ病でも有効であることと、単極性うつ病と双極性うつ病の両型の難治性うつ病で有効であることである。表 2 には示していないが、1 種類の抗うつ薬に非反応の双極 II 型障害のうつ病患者 (リチウムかバルプロ酸を服用中) に pramipexole (0.375-4.5mg) が有効であることが偽薬との二重盲検比較試験で最近報告された³³⁾。なお、pramipexole の非精神病性大うつ病 (難治性うつ病を対象とした研究ではない) に対する二重盲検比較試験も偽薬と fluoxetine を対照として行われた⁵⁾。Pramipexole (1mg) と fluoxetine (20mg) はともに偽薬と比べて有意にうつ症状を改善した。したがって、ドパミン・アゴニストは抗うつ作用を有することから、抗うつ薬に併用したときの効果は、増強効果 (本来、抗うつ作用を有さない薬剤が抗うつ薬と併用したときに抗うつ薬の効果を増強することを

意味する) というよりは併用効果とよんだほうがよい。

4. 難治性うつ病の長期転帰と寛解に寄与した治療

前述したように、2種類以上の抗うつ薬に対する難治性うつ病の研究は少ない。我々は1995年に2種類以上の抗うつ薬に対する難治性うつ病(単極性と双極性を含む)の臨床背景と治療について調査し、報告した¹²⁾。調査対象は当科の大うつ病あるいは双極性障害の患者(DSM-III-R)のうち、少なくとも2種類の三環系あるいは四環系抗うつ薬による治療を十分な用量(少なくともimipramine 150 mg/日相当)で、十分な期間(1種類の抗うつ薬を4週間以上)うけて、十分に反応しなかった経過をもつうつ病患者(以上の抗うつ薬治療後も中等症以上のうつ病症状が認められた)34例(単極性25例、双極性9例)であった。その結果、単極性の抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の特徴としては、1)女性が多い傾向(男性8例、女性17例)、2)調査時点でのうつ病相が初回の病相であることが多いこと、3)数年から10年以上にわたってうつ病相が長期に続いていること、などがあげられた。一方、双極性の抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の特徴としては、1)男性が多い傾向(男性6例、女性3例)、2)これまでに3回以上の病相を経験していること、3)今回のうつ病相は3年から7年と長期に続いていること、があげられた。特に、単極性うつ病では初回の病相から現在日本で使用されている抗うつ薬に非反応であり、中等症の症状が数年から10年以上にわたって持続していたという事実は注目し値する。これらの症例のうち、1995年の調査以降1年以上経過を追うことができた26症例(双極性うつ病5例、単極性うつ病21例)を最長7年間当科で診療を継続し、診断・重症度・薬物療法について長期転帰調査を行い、昨年報告した¹³⁾。本稿では、観察期間を最長11年間まで延長して診断・重症度・寛解に寄与した薬物療法を調査した結果と、2006年の論文では発表しなかった病型の各種増強治療の効果、発症時の病相、遺伝負

因について紹介する。

1. 単極性うつ病から双極性障害への診断の移行

観察開始時は双極性うつ病5例、単極性うつ病21例であり双極性の割合は19%であった。1-11年(平均7.8年)の観察期間の後の最終観察時の診断は双極性障害11例、単極性うつ病15例であり双極性の割合は42%となり、観察開始時の単極性うつ病21例のうち6例(28.6%)が双極性障害に移行した。

Sharmaら²⁹⁾は、彼らの気分障害クリニックに紹介された難治性単極性うつ病を1年間経過観察し、SCIDによりDSM-IV診断を行った。2種類以上の十分な抗うつ薬治療に治療抵抗性であることを確認した61症例のうち、36例(59%)は双極性障害(双極I型2例、双極II型26例、特定不能の双極性8例)と診断された。25例(41%)は大うつ病性障害と診断されたが、そのうち13例はbipolar spectrum disorder⁹⁾と診断された。したがって、家庭医あるいは他院の精神科医によって難治性単極性うつ病として治療されている症例の半数以上は双極性障害であり(一部は紹介された時点で誤診であり、一部は1年間の経過観察期間後に診断が確定した)、しかも大うつ病性障害の半数は双極スペクトラムであることから、調査した難治性うつ病の約80%は双極性の素因を有していた。

Sharmaらと我々の所見は、難治性うつ病において双極性bipolarityがはたす役割が大きいことを示唆している。

2. 難治性双極性うつ病はうつ病相で発症する

1995年調査時に難治性双極性うつ病と診断された5例は全例うつ病相で発症したことから、調査対象となった双極性障害は全例うつ病相で発症したことになる。したがって、うつ病発症の双極性障害のうつ病相が難治性である可能性があり、今後うつ病相の治療抵抗性について、うつ病発症と躁病発症の双極性障害を比較することは興味深い。難治性うつ病相を有する双極性障害11例で、最初のうつ病相から最初の躁・軽躁病相出現までの期間は3-18年(平均8.4年)であった。これ

らの患者では、双極性障害の診断が確定するまで長期にわたり、気分安定薬による適切な治療が行われなかったことになるが、現時点では不可避といわざるをえない。適切な治療が行われなかったためにうつ病相が遷延した可能性もあり、双極性障害の早期診断法の開発が望まれる。

意外に思われるかたもいるかもしれないが、単極性うつ病とは対照的に、双極性うつ病に対する抗うつ薬（SSRIや三環系抗うつ薬）の効果は無作為化対照試験でほとんど証明されていない¹⁷⁾。効果が不確実だけでなく、抗うつ薬は双極性うつ病で躁転や病相不安定化をおこしうることから、最近のガイドラインでは抗うつ薬は双極性うつ病の第二、第三選択薬として用い、必ず気分安定薬と併用すべきであると勧められている¹⁷⁾。抗うつ薬に治療抵抗性であることが双極性を疑う手がかりとなると主張する研究者もいるが⁹⁾、その根拠は明示されていない。少なくとも双極性うつ病の治療としては現在の抗うつ薬はふさわしいとはいえず、このことが難治性うつ病に双極性が多い理由でもあると思われる。うつ病で発症して軽躁・躁病相が出現するまでの期間は、確定診断後にふりかえてみると「潜在性の双極性うつ病」（あるいはfalse unipolar depression）と診断され、その時期に不適切な治療が行われれば十分に改善しないのは当然であり、厳密に言うところの場合は治療抵抗性というよりはむしろ偽性治療抵抗性というべきかもしれない。

なお、難治性双極性うつ病の定義は十分に確立されていないが、これまでの難治性うつ病研究では、双極性うつ病についても単極性うつ病に準じて、難治性うつ病を「2種類以上の（作用機序の異なる）抗うつ薬に治療抵抗性であること」としている^{7, 12, 18, 29)}。最近のガイドラインを考えると難治性双極性うつ病の定義には「気分安定薬（特にリチウム）に治療抵抗性であること」を含めるべきであり、この定義は今後再検討されるべきである。

3. 難治性うつ病は寛解する！

1995年の調査開始時のうつ病エピソードは、1995年の調査時点ですでに平均5.1年と慢性に続

いていた。うつ病相が自然に寛解することはクレベリンの教科書²⁰⁾で詳細に記載されているが、クレベリンは14年間うつ病が続いた症例も紹介しており、実際に難治性うつ病が寛解するかどうかを確認することは重要である。

1995年調査時の難治性うつ病相のうち、完全寛解（症状が消失し、機能も回復した状態）した症例を調査したところ、最終診断が単極性うつ病の症例では15例中9例が完全寛解となった（残り6例は最終観察時は軽症であった）。一方、最終診断が双極性うつ病の症例では、11例中9例が完全寛解となった（残りの症例は最終観察時に軽症1例、中等症1例であった）。寛解までのうつ病相期間は単極性うつ病で平均5.6年、双極性うつ病で平均4.8年であった。単極性うつ病の寛解例9例中4例（3例は患者自身の判断で中断）、双極性うつ病の寛解例9例中6例（5例は患者自身の判断で中断）は薬物治療中止となったが、薬物療法中止後経過を十分に追跡できた症例では単極性で2例、双極性で4例再発した。再発率が高率であることから、両病型において薬物療法は寛解後も長期に継続すべきであると思われる。

これまで難治性うつ病の長期転帰調査の報告はなかったが、我々の報告と同じ年（2006）に、Dunnerらが単極性および双極性の難治性うつ病患者124名を2年間経過観察し、報告した⁷⁾。彼らの報告によると、種々の作用機序の抗うつ薬や気分安定薬、抗精神病薬、リチウム、ホルモン、ECTなどのtreatment as usual（従来型の経験論的な治療）を行っても持続的な寛解にいたる症例はほとんどなく、観察開始1年後に寛解していた患者は112例中4例であり、そのうち2年後まで寛解が持続した症例はわずか1例であった⁷⁾。彼らの報告を読むと失望するかもしれないが、我々の追跡調査と同様に今後より長期に観察を続けることによって、あるいは、彼らが試みていない治療法の導入によって、もっと高い寛解率がえられるかもしれない。

4. ドパミン・アゴニストは寛解に寄与した

1995年調査時点の難治性うつ病相の寛解に寄与したと思われる治療を調査した。表3のように単

表3 1995年調査時の難治性うつ病相の寛解に寄与したと考えられる治療法

A. 単極性うつ病 15例中9例で寛解
・ 9例全例でドパミン・アゴニストは効果的で寛解に寄与
・ そのうち1例ではリチウム増強効果がみられた
B. 双極性うつ病 11例中9例で寛解
・ 4例でドパミン・アゴニストが寛解に寄与
・ 3例でリチウムとL-サイロキシンの併用が寛解に寄与
・ 1例でリチウムとドパミン・アゴニストの併用が寛解に寄与
・ 1例でL-サイロキシンの併用が寛解に寄与

表4 1995年調査時の各治療の有効率を2006年調査時の最終診断にもとづいて再解析した結果

	双極性	単極性
リチウム	36.4% (11) >	6.6% (15)
ドパミン・アゴニスト	62.5% (8) =	60% (15)
甲状腺ホルモン (T4)	66.7% (6) >	12.5% (8)
MAO 阻害薬	0% (3)	33.3% (3)
ECT	50% (2)	50% (2)

括弧内の数字は症例数。T4, L-サイロキシン；MAO 阻害薬, モノアミン酸化酵素阻害薬；ECT, 電気けいれん療法

極性うつ病で寛解した9例全例でドパミン・アゴニストが有効であり、1例でリチウム併用も有効であった。双極性うつ病で寛解した9例においても、ドパミン・アゴニストは6例で、リチウムは4例で、甲状腺ホルモン (L-サイロキシン) は2例で有効であり、寛解に寄与したと考えられた。自然史的な観察で薬剤の効果を評価したため、自然寛解との区別をできない点があるが、本結果の限界であるが、これらの結果を今後比較臨床試験で確認する必要がある。なお、すべての症例で抗うつ薬あるいは気分安定薬に併用された。

寛解した単極性うつ病、双極性うつ病症例のそれぞれ100%、67%で、ドパミン・アゴニストが寛解に寄与したことは興味深い。このことはドパミン・アゴニストが単極性うつ病でも双極性うつ病でも有効であることを示しており、ドパミン・アゴニストが上述した難治性の「潜在性の双極性うつ病」(false unipolar depression) の治療に適していることが示唆される。一方、リチウムとL-サイロキシンは双極性うつ病で寛解に寄与することが多かった。

1995年に調査した各治療 (増強治療も含めて) の有効率を以前に報告したが¹²⁾、その際の各治療の有効率を2006年の最終診断に基づいて再解析した結果を表4に示す。症例数も少なく、また比較試験ではないため、統計計算をしていないが、上述した寛解に寄与した治療法の結果とほぼ同様に、ドパミン・アゴニストは単極性うつ病でも双極性うつ病でも有効であったが、リチウムとL-サイロキシンは双極性うつ病で単極性うつ病より有効である傾向がみられた。しかも、興味深いことに1995年調査時点ではリチウム増強効果は単極性うつ病4例と双極性うつ病1例に有効であったが、2006年の最終診断にもとづいて解析しなおすと、1995年調査時の単極性うつ病4例中3例は実は「潜在性の双極性うつ病」であったことが明らかとなった。これら3例は本来双極性障害であり、リチウムが有効であるのは当然ともいえるし、リチウム増強効果というよりはむしろ双極性うつ病そのものに対するリチウムの抗うつ効果¹⁷⁾というべきかもしれない。今後、生物学的マーカーなどの診断技術が開発されて「潜在性の双極性うつ病」

の早期診断が容易になれば、難治性うつ病の一部は気分安定薬による適切な早期治療により慢性化を免れる可能性がある。なお、リチウム増強効果の有効性が単極性うつ病と双極性うつ病で異なるかどうかはこれまでの研究でも明らかとなっていないが³⁾、初期の後方視的研究では、精神病性うつ病におけるリチウム増強効果が、単極性うつ病よりも双極性うつ病で有効性が高いことが報告されている²⁴⁾。

5. 単極性うつ病と潜在性双極性うつ病の区別は可能か？

前節で軽躁・躁病相が出現する前に双極性うつ病であることを診断できれば理想的であると述べたが、我々が調査した難治性うつ病症例で単極性うつ病と双極性うつ病の間に違いがあるかどうかを検討した。双極性うつ病の発症年齢は単極性うつ病よりも低いことが示唆されているが⁹⁾、我々の症例でも発症年齢が単極性で 38.2 ± 16.5 歳、双極性 31.4 ± 11.2 歳と双極性障害でより発症が早い傾向がみられたが、統計学的には有意ではなかった。第一度親族の双極性障害の遺伝歴は単極性0%、双極性36.4%で認められ、双極性障害で有意に多かった (Fischer 直接法 $P=0.037$)。難治性うつ病の研究ではないが、単極性うつ病患者に比べて、双極性障害患者の第一度親族に双極性障害が多いことを指摘する報告も多い⁸⁾。我々の調査では、診断が単極性うつ病から双極性障害に変更となった6例中2例 (すなわち潜在性双極性うつ病) で第一度親族に双極性障害の遺伝歴がみられた。Ghaemiら⁹⁾が提唱しているように第一度親族の双極性障害の遺伝歴がみられる場合には双極性であることを疑って、リチウムなどの気分安定薬の処方 considering したほうがよい。

5. ドパミン・アゴニストはどのような患者に有効か？

ドパミン・アゴニストの効果について学会で発表するときに、「ドパミン・アゴニストはどのような難治性うつ病患者に有効なのか」とよく質問を受ける。我々はこの質問に答えるために、これ

までさまざまな臨床背景・生物学的マーカーについてドパミン・アゴニスト有効例と無効例で違いがないか検討してきた。これまでのところ、病型 (単極性か双極性か)、性、年齢、病相期間、これまでの病相回数、気分障害の遺伝負因、併用した抗うつ薬の種類、ドパミン D2 受容体の遺伝子多型などはドパミン・アゴニストの効果を予測する因子となりえなかった。さらに、現在は FDG-PET を用いた脳糖代謝、血中 HVA 濃度などについても検討中である。ドパミン・アゴニストの効果予測因子が今のところないということは、すべての難治性うつ病にドパミン・アゴニストが試みられる価値のある治療であるということを示唆している。

ドパミン・アゴニストは決して安全な薬ではなく、吐き気、起立性低血圧、不随意運動、幻覚・妄想などを惹起しうる¹⁶⁾。ドパミン・アゴニストを難治性うつ病患者に処方する際には、無作為化対照試験で効果が証明されていないことと出現の可能性のある副作用について、十分に説明した上で同意を得る必要がある。なお、当科の難治性うつ病症例についてドパミン・アゴニスト長期服用時の安全性について最近調査したが、臨床上問題となる重篤な副作用はみられなかった。結果については今後発表する予定である。

6. おわりに

難治性うつ病に関する研究は一般に単極性うつ病についての研究が多い。しかし、単極性うつ病と思われた症例が実は双極性障害であることは少なからずみられ (12.5%)¹⁾、しかも難治性うつ病ではそのような潜在性の双極性うつ病の占める割合が高い (28.6%) ことが最近の我々の研究でも明らかになってきた。難治性うつ病の一部ではこのような診断上の問題から病型に応じた適切な治療をうけていないことが難治化の要因である可能性がある。主としてノルアドレナリンやセロトニンに作用する抗うつ薬の効果の限界から難治性うつ病の定義ははじまっており、他の作用機序 (すなわちドパミン) の薬物による治療を難治性うつ病に試みることは合理的な考えといえる。難治性

単極性うつ病と難治性双極性うつ病の両病型にドパミン・アゴニストが有効であるということは、難治性うつ病の病態にドパミンが関与していることを強く示唆している。

文 献

- 1) Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al (1995) Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 114-123.
- 2) Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, et al (1996) Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression : A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53 : 842-848.
- 3) Bauer M and Döpfmer S (1999) Lithium augmentation in treatment-resistant depression : Meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 19 : 427-34.
- 4) Bouckoms A, Mangini L (1993) Pergolide : An antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacol Bull*, 29 : 207-211.
- 5) Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, et al (2000) Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression Anxiety* 11 : 58-65.
- 6) Dombrovski AY, Mulsant BH, Haskett RF, et al (2005) Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 66 : 1043-1049.
- 7) Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, et al (2006) Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 67 : 688-695.
- 8) Gershon ES (1990) Genetics. In : *Manic Depressive Illness* (eds Goodwin FK, Jamison KR), Oxford University Press, New York, pp373-415.
- 9) Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK (2001) The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 7 : 287-97.
- 10) Higuchi H, Kamata M, Sugawara Y, et al (2005) Remarkable effect of selegiline (L-deprenyl), a selective monoamine oxidase type-B inhibitor, in a patient with severe refractory depression : a case report. *Clin Neuropharmacol* 28 : 191-192.
- 11) 平山壮一郎, 藤川徳美, 本橋伸高, 他 (1996) Bromocriptine 投与が有効であった遷延性うつ病の1例. *精神科治療学* 11 : 1071-1074.
- 12) 井上猛, 泉剛, 本間裕士, 他 (1996) 抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の実態とその治療戦略－自験例における調査結果と治療抵抗性うつ病の段階的治療に関する試案－. *神経誌* 98 : 329-342.
- 13) Inoue T, Tsuchiya K, Miura J, et al (1996) Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* 40 : 151-153.
- 14) 井上猛, 小山司 (1997) 難治性うつ病の治療. わが国における現状と治療アルゴリズム. *精神医学*, 39 : 6-14.
- 15) 井上猛, 小山司 (1997) 三環系・四環系抗うつ薬に治療抵抗性うつ病の定義の妥当性に関する研究－第二選択の三環系・四環系抗うつ薬への変更は有効な治療戦略か－. *臨床精神医学*, 26 : 1603-1607.
- 16) 井上猛, 小山司 (1999) 難治性うつ病に対するドーパミン受容体アゴニスト bromocriptine による治療の試み. *臨床精神薬理* 2 : 275-280.
- 17) 井上猛, 田中輝明, 北市雄士, 他 (2005) 双極性障害での抗うつ薬の使い方. *精神科治療学* 20 : 1141-1149.
- 18) Inoue T, Nakagawa S, Kitaichi Y, et al (2006) Long-term outcome of antidepressant-refractory depression : The relevance of unrecognized bipolarity. *J Affect Disord* 95 : 61-67.
- 19) 泉剛, 井上猛, 土屋潔, 他 (1996) ドーパミン受容体作動薬 pergolide が有効であった治療抵抗性うつ病の1例. *精神医学*, 38 : 868-870.
- 20) Izumi T, Inoue T, Kitagawa N, et al (2000) Open pergolide treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *J. Affect. Disord.* 61 : 127-132.
- 21) 岸本朗 (1993) 難治性うつ病の実態と新しい薬物療法の試み－鳥取大学での検討と多施設共同研究の結果から－. *脳と精神の医学*, 4 : 147-154.
- 22) Kraepelin E (1913) *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende and Ärzte.* achten Auflage. Johann Amrosius Barth, Leipzig. (西丸四方, 西丸甫夫訳, エミール・クレペリン『躁うつ病とて

- んかん』みすず書房,1986)
- 23) Lattanzi L, Dell' Oso L, Cassano P, et al (2002) Pramipexole in treatment-resistant depression : a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord* 4 : 307-314.
- 24) Nelson JC, Mazure CM (1986) Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am J Psychiatry* 143 : 363-366.
- 25) Nemeroff CB (2005) Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 66 (Suppl 8) : 13-21.
- 26) Roose SP (1990) Methodological issues in diagnosis, treatment, and study of refractory depression. In : *Treatment Strategies for Refractory Depression* (eds Roose SP, Glassman AH), American Psychiatric Press, Washington, DC, pp1-9.
- 27) Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al (1990) The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 10 : 96-104.
- 28) Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al (2000) A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 57 : 425-34.
- 29) Sharma V, Khan M, Smith A (2005) A closer look at treatment resistant depression : is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 84 : 251-257.
- 30) Sporn J, Ghaemi SN, Sambur MR, et al (2000) Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression : a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* 12 : 137-140.
- 31) Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, et al (2003) Addition of a dopamine agonist, cabergoline, to a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor, milnacipran as a therapeutic option in the treatment of refractory depression : two case reports. *Clin Neuropharmacol* 26 : 230-232.
- 32) Thase ME and Rush AJ (1995) Treatment-resistant depression. In : *Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress* (eds Bloom FE, Kupfer DJ), Raven Press, New York pp1081-1097.
- 33) Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, et al (2004) Pramipexole for bipolar II depression : a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 56 : 54-60.



Sertralineが部分的に奏効した double depressionの1例*

後藤 慎二郎** 寺尾 岳**

Key Words : sertraline, SSRI, double depression, dysthymia, cognitive therapy

はじめに

Double depressionとは2年以上持続する慢性・軽症のうつ状態すなわち気分変調症の上に定型的うつ病すなわち大うつ病が重なって生じてくるものである。その治療について、Duarteら¹⁾は可逆的MAO-A阻害薬(RIMA)であるmoclobemideと選択的セロトニン阻害薬(SSRI)であるfluoxetineを用いたRandomized Controlled Trial(RCT)にて、反応率について前者が有意に優れていたと報告している。また、sertralineを用いた研究では、Kellerら²⁾がchronic depressionおよびdouble depressionの患者に対して sertraline(50~200mg/日)とimipramine(50~300mg/日)が同等に有効であり、副作用についてはsertralineが有意に少なかったと報告している。また、薬物以外の治療法については、Gelenbergら³⁾が nefazodoneとcognitive behavioral analysis system of psychotherapy(CBASP)について、それぞれの単独群と両者の併用群について、nefazodone群とplacebo群に無作為に割りつけて調べた結果、以前CBASPを受けていたか否かは結果に影響を与えなかったことを示した。しかし、その一方でSchatzbergら⁴⁾はchronic depressionに対して

nefazodoneに対する効果が乏しかった患者に対してCBASPが有効で、逆にCBASPの効果が乏しい患者はnefazodoneが有効であったと報告しており、薬物療法以外の治療法についても今後のさらなる研究が待たれる状況である。

今回、sertralineを用いて治療を行い、部分的な改善を認めたdouble depressionの症例を経験したので、若干の考察を加えて以下に報告する。

症 例

患者：32歳，男性。妻と2人暮らし。鉄鋼会社の作業員。

病前性格：内向的で気が弱い，好き嫌いが激しい，わがまま。

生活歴：同胞2名中第2子として出生。地元の小・中学校，その後工業高校へ進んでいるが，出席は良好，成績も中程度であった。高校卒業後，地元の電気関係の会社に約1年，機械のメンテナンス会社に約3年，工業関係の会社に約9年間勤務した。その後，鉄鋼会社に転職し約半年間勤務しているが，そのほとんどは休職期間である。

現病歴：18歳時，高校卒業後親戚の紹介で地元の電気関係の会社に就職するも，職場の上司

* A case of double depression partially responding to sertraline.

** Shinjiro GOTO, M.D. & Takeshi TERAOKA, M.D., Ph.D.: 大分大学医学部脳・神経機能統御講座精神神経医学(〒879-5593 大分県由布市狭間町医大ヶ丘1-1); Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine, Yufu, Oita 879-5593, Japan.

と話が合わないことや、通常勤務のあとに訓練所への通所も課せられて負担になったことから、約2カ月後から仕事に対しての興味も消失し、気分の落ち込み、気力の低下、集中力の低下を生じ、食事も不規則になった。勤務以外の状況(友人と遊ぶなど)では問題なく過ごしていた。同時期に自宅へ戻り、同年当科初診となるも、治療の必要はないと判断され、その後の通院も行われていない。その後は「職場の人間と合わない」、「給与面で不満がある」と言っては機械のメンテナンス会社などへ転職を繰り返しながら生活を続けていた。23歳時に工業関係の会社に就職するもその2年後の25歳時には上司との人間関係、仕事の多さなどについて思い悩むようになり、気分の落ち込みや頭痛を自覚し、近医脳神経外科を受診するも異常を指摘されず、近医精神科クリニックを紹介され受診した。うつ病の診断にて抗うつ薬等による治療を開始された。同時に入院が必要であると判断され近医内科病院へ紹介、数日間入院した。退院後も気分の落ち込み、不安、疲労感を自覚しており、手足の震えや息苦しさ、「おかしくなってしまっているのではないか」といった恐怖感も出現し、同年再び近医内科病院へ約2カ月の入院を行った。また、その際には内服を自己調整することもあった。その後復職し、しばらくはなんとか仕事も続けてきたが、気分の晴れない日が多かった。

26歳時に飲み屋で知り合い交際していた女性と急に結婚話が持ち上がり、県営住宅に応募、当選するもそのあとから「結婚してやっていけるのだろうか」と不安に感じるようになった。気分の落ち込みや意欲・集中力の低下、疲労感、自責感、希死念慮、不眠(入眠困難、早朝覚醒)、食欲低下が出現し、同年当科紹介、再初診となった。希死念慮を伴う再発性のうつ病の診断にて同日より第1回目の入院(任意入院)となった。入院中clomipramine(最大量150mg/日)、およびlithium carbonate追加、その後甲状腺ホルモン追加による増強療法、nortriptyline(最大量100mg/日)で不整脈出現し中止、mianserin(最大量60mg/日)などの薬物療法が施行された。mianserinへ変薬したあと、病棟内で他患者との交流が増え、資格試験の勉強をするなど意欲、活動面での改

善を認めた。試験外泊でも問題なく過ごせるようになった。入院して約半年後、症状改善に伴い退院が決定したが、それを告げられた際に退院後の生活についての不安などが急激に高まり、壁を叩く、流涙するなどの気分の易変性、興奮が出現することがあった。スタッフが患者の訴えを傾聴することで不安は消失し、予定通り退院となった。退院後はしばらく外来通院を継続しており、職場復帰も果たせていた。

29歳時に当時の主治医の転勤に伴い、患者の希望もあり他院へ紹介となった。31歳時に知人の紹介でそれまで約9年間勤務していた職場を退職し、別の会社へ就職した。転職に関しては転職先をよく調査することもなく、知人からの情報と金銭面での条件で決定した様子であった。転職後もなく、仕事に慣れないことや多忙さ、上司・同僚との人間関係について悩むようになり、「忙しすぎて仕事を覚える暇がない」、「上司は自分のことをわかってくれない」などを訴えるようになり、気分の落ち込み、意欲・集中力の低下、不安・焦燥感、不眠、食欲低下を認め、うつ病の再発、および入院が必要であると判断された。「1度入院した病院(=当科)が慣れているのでそこに入院したい」との患者の希望もあり、入院目的にて31歳時に当科紹介となり、第2回目の入院(任意入院)となった。

入院後の経過：入院時、抑うつ気分、意欲・集中力の低下、不安・焦燥感、不眠、食欲低下を認め、Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD)は16点であった。希死念慮は認めなかった。入院当初に過去の経過と前医からの情報を踏まえ、依存性や回避性などの人格障害の存在についても検討を行なったが、人格障害の存在は否定的であった。また、入院当初より仕事を休むことについて気にしていた様子で「入院期間はどうくらいかかりますか」、「仕事を休むことについて(上司と)連絡を取っていただけますか」などの発言が目立った。また、職場について尋ねると「上司はうつ病のことを理解してくれないのです」、「無理だとわかっている量の仕事をさせられました」など、他責的な発言も多く認められた。十分な休養が必要であることや診断書の作成が可能であること等について説明すると安

心した様子で、入院後数日で「だいぶ気分が安定してきました」と述べ、喫煙目的の外出も頻回に行なっていた。その際、HAMDは11点まで改善していた。前医で用いられていたsulpirideを用いてしばらく経過観察を行なったが、抑うつ気分、意欲低下、不安、不眠等の抑うつ症状は持続しそれ以上の改善を認めず、むしろ若干の増悪傾向を認めたため、sertralineへの変薬を決断した。その際に患者に伝えたところ「できれば(sulpirideを)継続してほしいです」、「過去に(nortriptyline内服時に)不整脈が出たことがあったので、もうそんな目には遭いたくないのです」など、若干拒否的な態度をみせるも、変薬の必要性や身体的な検査も並行して行なうことなど説明し、結局それについては納得された。

sulpirideからsertralineへの変薬を開始し、その直後は若干の軟便傾向を認めるも自制内であり、経過観察としたところ、その後消失した。約2週間後にはHAMDは9点と改善を認め、自ら外泊を希望するなど意欲面も改善、不安、不眠についても改善した。外泊を繰り返すも自宅でもとくに問題なく過ごせていたため、X年2月に退院について患者に伝えたところ、そのあとから「疲れやすい」、「自分を責めてしまう」など倦怠感、自責感等の抑うつ症状が増悪した。HAMDも一過性に12点まで増悪した。前回入院時も同様の経過を辿っており、今回の反応についても環境依存的な印象を受けたため、予定通り退院としその後は外来通院を行う方針とした。また、患者に退院の方針であることを告げたあとも前回入院時のような激しい易怒性や著明な不安の増悪は認められなかった。その後退院となったが、疲労感や自責感は比較的速やかに改善し、X年5月時点で仕事には復帰できていないが自宅にて散歩や買い物等を行なうなどある程度の活動性も保つことができおり退院後は安定した状態で経過している。しかし、とくに復職については無気力な印象を受け、ときに倦怠感や疲労感を訴えることも多く、薬物療法だけでは不十分と判断し、認知療法を並行している(第2回入院中の処方とHAMDの変化を図1に示す)。

考 察

まず、本症例の診断について検討する。DSM-IV-TR⁹⁾を用いると、18歳ごろから抑うつ気分、気力の低下、集中力の低下を認め、2カ月以上それらの症状が消失した期間はなく、2年以上経過していた。したがって、このころから気分変調性障害を発症したと考えた。25歳時に他院クリニックへ受診しうつ病と診断されているが、当時の症状として気分の落ち込み、頭痛以外は詳細不明であった。しかし、受診後に入院が必要と判断されていることや約2カ月間の入院歴があること等より、大うつ病エピソードが重畳した可能性が高いと推測した。その後、26歳時と31歳時の当科入院となった2回のエピソードを含め、計3回大うつ病エピソードが重畳したものと判断した。これらの病歴から気分変調性障害に大うつ病性障害が重畳したいわゆるdouble depressionと診断した。

次に、性格について検討する。病前性格でわがままという情報が得られたが、発症後も自責的というよりもむしろ他責的であった。また、仕事熱心とはいえ、全体的に無気力な印象を受けた。また、病歴より、環境の変化(転職や入院など)に対して過敏に反応しやすい印象も受けた。31歳時の転職についても比較的安易に決断しており、結果として第2回目の入院の引き金となっていた。患者のそのような思考や言動より、他者への配慮や責任感といったものは感じられず、下田の執着気質、またTellenbachのメラニコリー性格とは明らかに異なっている印象を受けた。本症例は逃避・退却傾向を認めることより笠原・木村分類⁹⁾ではIII-2型に該当するものと思われる、また規範を嫌う傾向があることや、仕事熱心とはいええない点、漠然とした万能感を保持したまま回避的行動をとり続けた病歴、環境の変化への敏感な反応等は樺味の提唱した「ディスチミア親和型うつ病」の特徴⁷⁾と合致する部分も多く認められた。それらの共通項として薬剤への反応の乏しさがあげられているが、本症例も寛解には至らず、薬剤に対する反応は部分的なものに留まった。

最後に治療について検討する。薬物療法とし

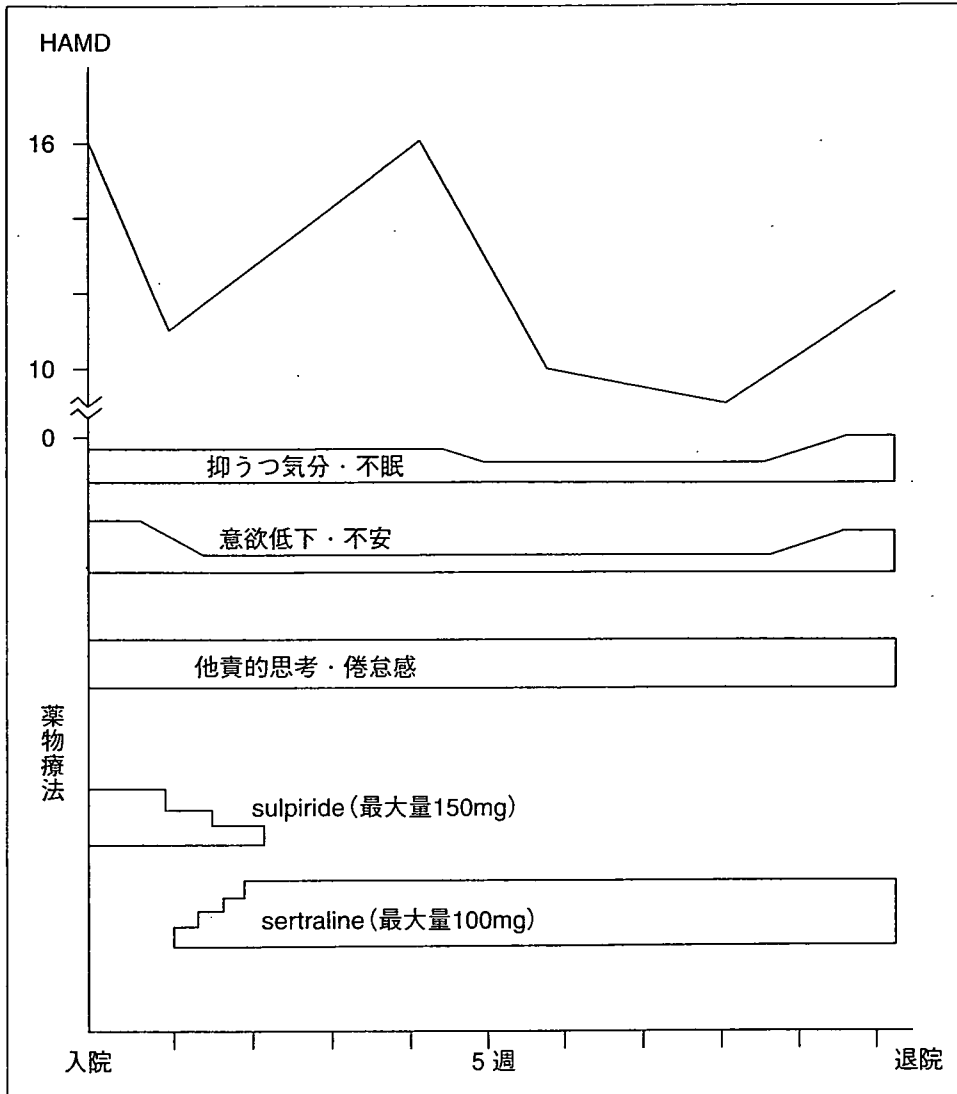


図1 入院中の経過

てこれまでに三環系、四環系抗うつ薬、SSRI (paroxetine)等を用いられているが奏効せず、今回のエピソードに対してはsertralineを用いて治療を行った。sertralineの効果としては抑うつ気分、意欲低下、不安・焦燥感、自責感、不眠は改善を示したが結局寛解には至らず、倦怠感や他責的な思考、無力感等に対しては効果が乏しかった。このことは2つの可能性を示唆する。1つはsertralineがdouble depressionの大うつ病性障害の部分に奏効し、もともとのdysthymiaには効果をもたらさなかった可能性である。もう1つはsertralineがdouble depression全体にある程度の効果をもたらしたが、ディスチミア親和型性格の部分には影響しなかった可能性である。いずれにせよ、薬物療法と休養だけでは不十分で

あると判断し、認知療法的アプローチを併用して治療を継続している。なお、副作用に関しては、過去にnortriptylineによる不整脈やparoxetineによる嘔気、過鎮静などを認めており、副作用が出現しやすく、またそれに対する患者側の不安も強かった。しかし、sertraline投与初期に軟便傾向はあったもののすぐに消失し、ほかに明らかな副作用は生じなかった。

おわりに

今回の症例から、double depressionに対してsertralineが少なくとも部分的には奏効することが示唆される。さらに、多数例を対象とした研究が必要であり、sertralineに認知療法を併用した効果の検討も期待される。

文 献

- 1) Duarte A, Mikkelsen H, Delini-Stula A. Moclobemide Versus Fluoxetine for double depression : a randomized double-blind study. J Psychiatr Res 1996 ; 30 : 453.
- 2) Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, et al. The treatment of chronic depression, part 2 : a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. J Clin Psychiatry 1998 ; 59 : 598.
- 3) Gelenberg AJ, Trivedi MH, Rush AJ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of nefazodone maintenance treatment in preventing recurrence in chronic depression. Biol Psychiatry 2003 ; 54 : 806.
- 4) Schatzberg AF, Rush AJ, Arnow BA, et al. Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. Arch Gen Psychiatry 2005 ; 62 : 513.
- 5) DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京：医学書院；2004.
- 6) 笠原 嘉, 木村 敏. うつ状態の臨床的分類に関する研究. 精神神経学雑誌 1975 ; 77 : 715.
- 7) 樽味 伸. 現代社会が生む“ディスチミア親和型”. 臨床精神医学 2005 ; 34 : 687.

* * *

心筋梗塞の既往のある高齢のうつ病患者において lithium carbonate 追加による増強療法が奏効した2症例

津留 壽船 寺尾 岳 井上 喜美代

大分大学医学部脳・神経機能統御講座精神神経医学

今回我々は、心筋梗塞の既往があり、循環動態に注意が必要である高齢のうつ病患者において lithium carbonate の効果増強療法が奏効した2症例を経験した。2症例とも心筋梗塞に対して心臓カテーテル治療が施行されていたが、諸検査で循環動態の経過を追いながら、lithium carbonate を追加投与し、抑うつ症状の改善を認めた。慎重に用量調整や検査を行うことで、高齢の心筋梗塞の既往者にも lithium carbonate の効果増強療法は有効な治療である可能性が示唆された。

九神精医 53:47-51, 2007

Key words: Depression, Lithium carbonate, Augmentation, Myocardial infarction

はじめに

うつ病の治療アルゴリズムは American Psychiatric Association (以下 APA) を初め、様々な学会やグループのものが作成されており、その多くが、第1選択薬が奏功しなかった場合の第2選択薬のひとつとして、lithium carbonate による効果増強療法を挙げている。lithium carbonate の効果増強作用についてはエビデンスも多く、有効率の高さが報告されているが、リチウム濃度の有効域と中毒域が近接していることや、特に身体合併症を持つ高齢者には慎重に投与する必要がある。また、lithium carbonate の循環器への影響は主に心疾患の既往者に認められ、洞性徐脈、洞機能不全症候群などが引き起こされる場合がある⁷⁾⁸⁾。

本稿では2症例の経過を示し、心疾患の既往を持つ高齢のうつ病患者への lithium carbonate の効果増強療法について若干の文献的考察を加えて報告する。なお2症例ともに、治療開始に当たって、循環器への影響を含め、lithium carbonate の投与で起こりうる副作用については事前に説明を行った。

症 例

〈症例1〉 70歳, 男性。

診 断: 大うつ病性障害, 反復性。

合併症: 狭心症, 閉塞性動脈硬化症, 高血圧症, 高脂血症, 糖尿病, 神経因性膀胱。

現病歴: X-42年, X-41年に抑うつ状態で入院歴があり, いずれも寛解した。X-18年に狭心症のために percutaneous transluminal coronary angioplasty (以下 PTCA), coronary artery bypass graft surgery (以下 CABG) が施行された。また糖尿病に対し, インシュリン療法が開始された。X-16年12月に抑うつ気分, 精神運動抑制, 意欲低下, 希死念慮, 食欲低下, 不眠が出現し, 当科第1回入院となった。入院直後に縊死しようと自殺企図を行い, その後は精神運動抑制が著明となり, 亜昏迷状態で食事, 薬物を鼻注投与した。X-15年5月に新たに出現した罪業妄想に対して投与された perphenazine により悪性症候群を呈し, 内科病棟へ転棟した。当科帰棟後は11種の抗うつ薬, 甲状腺ホルモン, bromocriptine, methylphenidate による増強療法を施行するが効果不十分であり, 亜昏迷状態を呈すこともあった。lofepramine は効果が認められ, 150mg/日にて抑うつ症状は軽快し, X-13年4月に退院となった。X-7年に寛解と判断し, 治療終結となった。狭心症はその後再狭窄が認められ, PTCA は計5回施行された。X年2月頃, 再び抑うつ気分, 精神運動抑制, 意欲低下, 不眠, 食欲低下, 全身倦怠感が出現した。3月には希死念慮も出現し, 当科第2回入院となった。

入院後経過：食事，排泄以外はほとんど臥床し，会話量は少なく，疎通も不良であった。身体合併症が多く，特に循環器疾患，糖尿病のコントロールが不良であった。前回入院時に寛解に至った lofepramine は循環器疾患への影響から使用は困難であった。外来で投与された paroxetine は効果不十分であったため，前回入院時に比較的効果があり，循環器への負担の軽い mianserin 90mg/日を投与した。希死念慮の消失，会話量の増加，疎通性の改善は認められたが，表情は冴えず，終日臥床し，抑うつ気分，精神運動抑制，意欲低下，易疲労性，全身倦怠感は持続していた。mianserin 単剤での抑うつ症状の改善は困難と考え，6月14日より lithium carbonate による効果増強療法を開始した。狭心症，閉塞性動脈硬化症，心電図異常（完全右脚ブロック，心室性期外収縮）が認められていたため，心電図（ホルターを含む），心臓超音波検査を施行し，循環器内科へのコンサルトを事前に行った。心臓超音波検査では心駆出率は50%で，ホルター心電図では心室性期外収縮は認められたが，頻発，多源性，連発，R on T といった所見は認められなかった。また，糖尿病性の神経因性膀胱のため，尿道カテーテルを留置していたが，腎機能には問題はなかった。投与可能と判断し，100mg/日（血中濃度0.10mEq/l）から投与を開始した。6月29日には200mg/日（血中濃度0.23mEq/l）へ増量したが，状態改善は認められなかった。7月12日から300mg/日（血中濃度0.35mEq/l）へ増量したところ，次第に笑顔が多くなり，自ら外泊を希望したりと抑うつ気分，精神運動抑制，意欲低下は改善した。7月23日に400mg/日（血中濃度0.50mEq/l）へ増量後は，8月中旬には外泊中に病前同様にパチンコに行ったりと抑うつ症状はほぼ消失した。循環動態は心電図，心臓超音波検査にて，投与前と比較し，状態悪化は認められず，9月に退院となった。

〈症例2〉 75歳，男性。

診断：大うつ病性障害，単一エピソード。

合併症：狭心症，僧房弁閉鎖不全症，高血圧症，高脂血症。

現病歴：X-3年10月頃から頭重感，焦燥感，

不眠が出現した。X-2年1月に近医内科を受診したが，症状は持続していた。X-1年5月，抑うつ気分，意欲低下，食欲低下も出現した。体重は3ヶ月間で18kg減少した。身体疾患を疑い，近医内科に入院したが異常は指摘されなかった。X年3月，狭心症のためにPTCAを施行した。4月頃から抑うつ症状は増悪し，頭痛，腹痛，めまいなどの身体症状へのこだわり，希死念慮，梅毒にかかっている内臓全体がやられているといった心気妄想も出現したため，8月に当科を受診した。入院適応と考えられ，9月上旬に当科第1回入院となった。

入院後経過：臥床中心の生活で，心気妄想に基づく不安，身体症状について頻回に訴えた。抑うつ症状に対しては paroxetine 40mg/日，心気妄想に対しては risperidone 1 mg/日を投与した。10月上旬には希死念慮は消失，抑うつ気分，食欲低下，不眠は軽快した。しかし，心気妄想，身体症状の訴えは持続し，意欲低下は不変であった。paroxetine 単剤での抑うつ症状の改善は不十分のため，10月14日より lithium carbonate による効果増強療法を開始した。狭心症，僧房弁閉鎖不全症，心電図異常（心室性期外収縮）が認められていたため，心電図（ホルターを含む），心臓超音波検査を施行し，循環器内科へのコンサルトを事前に行った。心臓超音波検査では心駆出率は55%で，ホルター心電図では心室性期外収縮は認められたが，頻発，多源性，連発，R on T といった所見は認められなかった。投与可能と判断し，200mg/日（血中濃度0.26mEq/l）から投与を開始したところ，短時間であるが散歩に出かけ，意欲の改善が認められた。10月25日から400mg/日（血中濃度0.52mEq/l）へ増量したが，状態の改善はなく，11月3日から600mg/日（血中濃度0.77mEq/l）へ増量した。11月中旬には抑うつ気分，不眠は消失し，臥床することなく散歩をしたり，他患者を将棋へ誘ったり，意欲，活動量の改善も認められるようになった。心気妄想，身体症状へのこだわりは持続していたが，医療者へ訴えてくることはなく，抗不安薬の頓服で自己対処が可能となった。循環動態は心電図にて，投与前と比較し，状態悪化は認められなかった。試験外泊では問題

表 身体合併症を持つ気分障害患者へのリチウム投与例

症例	著者	年齢	性別	診断	合併症	リチウム (内服量; mg)	リチウム (血中濃度; mEq/l)	併用治療 (1日量)	効果 発現	転帰
1	Kushnir (1986)	83	男性	Major depression	発作性心房性頻拍 三枝ブロック 大動脈弁障害	150	0.20~0.40	マプロチリン 37.5mg	数日	6ヶ月 寛解
2	Kushnir (1986)	87	女性	Dysthymic disorder	心房細動	150	0.15	トラゾドン 25mg	3日	5ヶ月 寛解
3	Kushnir (1986)	65	男性	Major depression	脳梗塞 糖尿病	150	0.15~0.25	デシプラミン 125mg	2週間	5ヶ月 寛解
4	Kushnir (1986)	93	男性	Major depression	心房細動 うっ血性心不全	150	0.21~0.30	デシプラミン 150mg	不明	4ヶ月 寛解
5	Kushnir (1986)	78	女性	Major depression	動脈硬化症	150	0.18~0.25	デシプラミン 50mg	数日	18ヶ月 寛解
6	Schwarcz ら (1982)	59	男性	Bipolar disorder	心筋梗塞	不明	0.8~0.9	ECT (1~2回/月)	不明	18ヶ月 寛解
7	Lang ら (2002)	44	男性	Bipolar disorder	胸部大動脈解離 うっ血性心不全 高血圧症 慢性腎不全	1200	0.4~0.8	アミトリプチリン 100mg	不明	寛解

なく過ごすことができ、11月下旬に退院となった。

考 察

症例1は11種の抗うつ薬で反応の乏しかった難治性のうつ病で、400mg/日（血中濃度0.50mEq/l）の lithium carbonate の併用で奏功した。症例2は抗うつ薬単剤では効果乏しく、難治性とは定義されないが早期に600mg/日（血中濃度0.77mEq/l）の lithium carbonate を併用し奏功した。

Lithium carbonate の効果増強療法を施行するにあたっての問題は、高齢であること、身体合併症、特に循環器疾患の合併があることであった。症例1では70歳で狭心症と高血圧を合併、症例2では75歳で狭心症、僧房弁閉鎖不全症、高血圧を合併していた。

Lithium carbonate の循環器への影響では、主に洞性徐脈、洞機能不全症候群など洞房結節の機能障害や伝導障害が引き起こされる場合がある⁸⁾。極まれなケースとしては心筋炎、が認められたという報告もある⁹⁾。誘発される不整脈は洞房ブロック、徐脈、心室性期外収縮など多彩であるが、成因についての定説はなく、リチウムイオンが心

筋細胞内に吸収されて細胞内カリウムイオンと置換し、房室間や心室内の伝導速度を遅延させるのではという説もある⁹⁾。臨床的に問題となる症例は稀であるが、高齢者や開始前から心疾患の既往のある患者、カプトプリル、エナラプリルといったアンギオテンシン変換酵素阻害薬、ベラパミル、ジルチアゼムといったカルシウム拮抗薬などの降圧薬との併用の場合には慎重な使用が必要である⁹⁾。また、加齢に伴う薬理動態の変化も問題となる。体内構成において脂肪の増加、総水分量の減少や糸球体濾過率の減少が、リチウムクリアランスの低下に影響を与え、血中濃度を増加させる⁶⁾。

表は、身体合併症を持つ高齢の気分障害患者へのリチウム投与例を示したものである。Kushnir²⁾の報告した5例では、いずれも150mgという少量投与で、血中濃度も0.15~0.40mEq/lと低濃度で抑うつ症状は寛解に至っている。その効果発現も数日から、2週間と早期であった。リチウム投与によっての身体合併症の増悪は認められなかった。Schwarcz ら⁴⁾は、リチウム（血中濃度0.8~0.9mEq/l）で治療中に心不全を発症した59

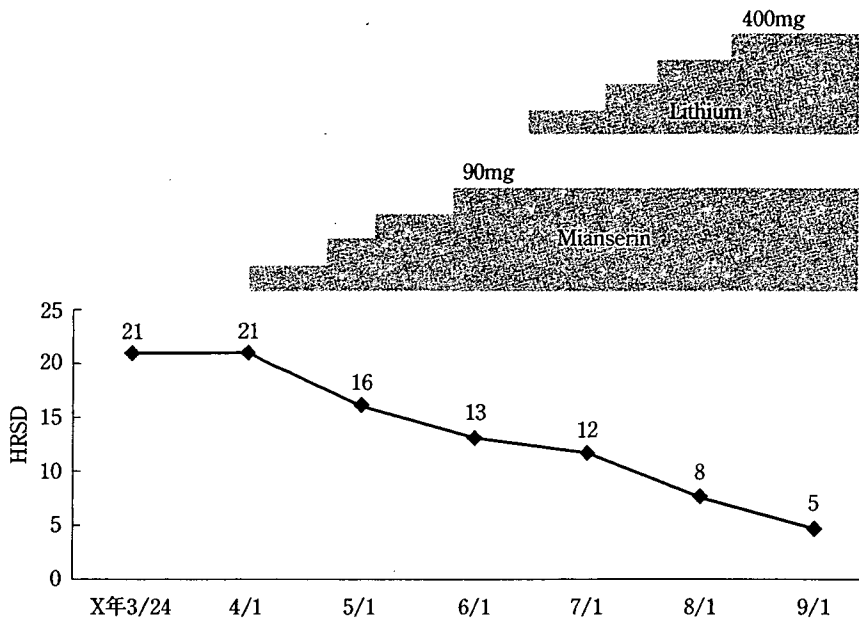


図 1 症例 1 の経過

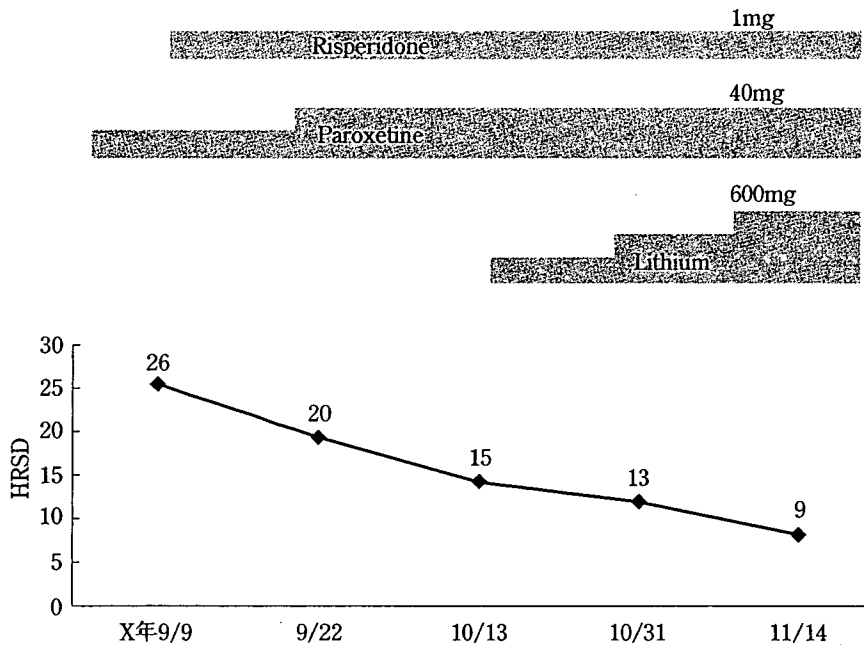


図 2 症例 2 の経過図

歳躁うつ病の男性に対し、躁転のデメリットを重視して投与を継続し、臨床的に問題が生じなかった症例を報告している。一方、Lang³⁾は、血中濃度0.4~0.8mEq/lで状態は安定していたが、心不全の悪化に伴い血中濃度が1.5mEq/lと中毒域へ増加したために、錐体外路症状、小脳失調症状の出現した症例を報告している。lithium car-

bonateの減量に伴い、副作用は消失している。循環器疾患の既往を持つ場合においては、循環動態の悪化に備え、密な血中濃度の測定、心電図でのフォローが必要であることを指摘している⁴⁾。

今回我々は、心電図、血中濃度の測定に加え、心臓超音波検査、ホルター心電図を施行し、循環動態の経過を追った。心臓超音波検査では心駆出

率は50～55%で、ホルター心電図では心室性期外収縮は認められたが、頻発、多源性、連発、R on Tといった所見は両症例とも認められなかった。前述のように投与量が少量であっても効果的であったという報告は多く⁷⁾、本症例では、投与量は400～600mg、血中濃度は0.5～0.7mEq/lと少量、低濃度とは言いがたいが、図1、図2の経過図で示しているように、いずれも抑うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale of Depression; 図中 HRSD) において改善が見られた。

今回の2症例から、慎重に用量調整や検査を行うことで、高齢の心疾患既往者にも lithium carbonate の効果増強療法は有効な治療である可能性が示唆された。

(平成19年2月21日 受理)

文 献

- 1) DasGupta K, et al: The use of lithium in the medically ill. *Gen Hosp Psychiatry*, 12: 83-97, 1990.
- 2) Kushnir SL: Lithium-Antidepressant Combinations in the Treatment of Depressed, Physically Ill Geriatric Patients. *Am J Psychiatry*, 143: 378-379, 1986.
- 3) Lang EJ, Davis SM: Lithium neurotoxicity: the development of irreversible neurological impairment despite standard monitoring of serum lithium levels. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9: 308-309, 2002.
- 4) Schwarcz G, et al: Continued lithium treatment after myocardial infarction. *Am J Psychiatry*, 139: 255, 1982.
- 5) 重信雅春, 妹尾雅明, 他, 渡辺昌祐編: 炭酸リチウムに起因する洞機能不全, 症例から学ぶ精神科リチウム療法, 182-186, 医歯薬出版, 東京, 1999.
- 6) Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI: Differential Pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drug Aging*, 16: 165-167, 2000.
- 7) 寺尾岳: 抗うつ薬とリチウム併用による抗うつ効果増強作用. *精神医学*, 36: 122-130, 1994.
- 8) Terao T, Abe H, Abe K: Irreversible sinus node dysfunction induced by resumption of lithium therapy. *Acta Psychiatr Scand*, 93: 407-408, 1996.
- 9) 寺尾岳: 21世紀のリチウム療法, 51-58, 新興医学出版社, 東京, 2006.

Two Elderly Cases Suffering from Depression Who Experienced a Myocardial Infarction and Responded Well to Lithium Augmentation Therapy

Jusen Tsuru, M. D., Takeshi Terao, M. D., Ph. D., Kimiyo Inoue, M. D.

Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine

We herein report two elderly cases suffering from depression who experienced a myocardial infarction which responded well to lithium augmentation therapy. Since both cases underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty, the cardiac function of both patients was examined after lithium augmentation therapy. As a result, the symptoms of depression improved in both patients without any associated cardiac impairment. These cases suggest that lithium augmentation therapy may therefore be useful for the treatment of elderly patients suffering from depression who experience ischemic heart diseases.

(Author's abstract)

Kyushu Neuropsychiatry, 53: 47-51, 2007