

25. FRANK E, PRIEN RF, JARRETT RB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;**48**:851-855.
26. THIARYAN P, RAGHUTHAMAN G. Definitions of depression. *Br J Psychiatry* 1999;**174**:559-560.
27. SPSS Inc. SPSS for Windows Version 11.5. Chicago, IL: SPSS Inc., 2002.
28. JUDD LL, SCHETTLER PJ, AKISKAL HS. The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiatr Clin N Am* 2002;**25**:685-698.
29. FOGEL J, EATON WW, FORD DE. Minor depression as a predictor of the first onset of major depressive disorder over a 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2006;**113**:36-43.
30. GEDDES JR, CARNEY SM, DAVIES C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;**361**:653-661.
31. FUJITA A, AZUMA H, KITAMURA T, TAKAHASHI K, AKECHI T, FURUKAWA TA. Adequacy of continuation and maintenance treatments for major depression in Japan. *J Psychopharmacol (Oxf)*, (in press).
32. PHILIPP M, FICKINGER MP. The definition of remission and its impact on the length of a depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1993;**50**:407-408.
33. ZIMMERMAN M, MCGLINCHY JB, POSTERNAK MA, FRIEDMAN M, ATTULLAH N, BOERESCU D. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective. *Am J Psychiatry* 2006;**163**:148-150.

## Short report

## Lithium levels in drinking water and reduced risk of suicide

Hirochika Ohgami, Takeshi Terao, Ipppei Shiotsuki, Nobuyoshi Ishii and Noboru Iwata

## Summary

Although lithium is known to prevent suicide in people with mood disorders, it is uncertain whether lithium in drinking water could also help lower the risk in the general population. To investigate this, we examined lithium levels in tap water in the 18 municipalities of Oita prefecture in Japan in relation to the suicide standardised mortality ratio (SMR) in each municipality. We found that lithium levels were

significantly and negatively associated with SMR averages for 2002–2006. These findings suggest that even very low levels of lithium in drinking water may play a role in reducing suicide risk within the general population.

## Declaration of interest

None.

There is increasing evidence that lithium is effective in preventing suicide. Several meta-analyses have shown antisuicidal effects of lithium<sup>1–3</sup> in people with mood disorders, namely major depression and bipolar disorder, but these studies have reviewed only randomised controlled trials primarily comparing lithium with placebo or other drugs in long-term prophylactic treatment which were maintained at so-called therapeutic levels. The potential benefits of low levels of lithium in reducing the risk of suicide have not been widely investigated; however, at least one study has suggested that very low levels of lithium in drinking water could have lowered the risk of suicide in Texas.<sup>4</sup> In this study, lithium levels in the drinking water of 27 Texas counties were arbitrarily divided into (relatively) high (70–160 µg/l), moderate (13–60 µg/l) and low (0–12 µg/l) areas.<sup>4</sup> The authors reported suicide rates of 8.7 per 100 000 of population in the (relatively) high lithium area, 14.8 in the moderate lithium area and 14.2 in the low lithium area.<sup>4</sup> Although it cannot be denied that such arbitrary division may have detected a spurious association between lithium and reduced risk of suicide, the findings are intriguing. Unfortunately, until now, no further studies have been conducted that could confirm or reject their findings.

In our study, lithium levels in drinking water (tap water) of all the municipalities of Oita prefecture, an average (economically, culturally, and politically) prefecture in Japan, are used to investigate the association with suicide rates in each municipality. In contrast to the Texas study,<sup>4</sup> lithium levels are used as a continuous value in order to exclude the potential for a spurious finding resulting from the arbitrary division of lithium levels.

## Method

In 2006, the population of Oita prefecture was 1 206 174. Oita has 18 cities, towns and villages. Of the 18 municipalities, Oita city had the largest population (463 973; 38%) while populations of other city centres ranged from 126 781 (Beppu city) to 2408 (Hime-shima village). Thus, the difference of population is very large across the 18 municipalities.

By taking the difference in gender and age distribution of individual city populations into account, the standardised mortality ratio (SMR) of suicide was calculated for each individual city. The SMR is an indirect method of adjusting a mortality rate, defined as the number of observed deaths in an individual city population divided by the number of expected

deaths compared with the gender- and age-matched general population. We examined Japanese government statistics on suicide in Oita prefecture and used them as the average suicide SMR for 5 years, 2002–2006, across all the 18 municipalities.

Lithium levels in the tap water suppliers of each municipality were measured by using ion chromatography at Oita City Waterworks Bureau or by using mass spectroscopy at Oita Yakuzaiishi Kensa Center. Both methods can measure very small amounts of lithium; the minimal amount of lithium which can be measured is 0.1 ppb (0.1 µg/l). If lithium levels of drinking water were measured at multiple water suppliers in the same municipality, the mean value was calculated. Although lithium levels were measured once, we confirmed a very small fluctuation in levels because the correlation coefficient between the lithium levels and those remeasured after 1 year in the same places was 0.998.

The distribution of lithium levels was considerably skewed (skewness=3.39; kurtosis=12.80). We thus employed log-transformation (skewness=0.002; kurtosis=0.075) in order to use parametric statistical procedures. Because of greater differences in population size across the 18 municipalities, weighted least squares regression analysis adjusted for the size of each population was used to investigate the association of lithium levels in drinking water and the SMRs.

## Results

In 2006, the lithium levels in drinking water of 18 municipalities of Oita ranged from 0.7 to 59 µg/l. In total, the average suicide SMR in Oita for 2002–2006 was 105 (range 60–181), which corresponds well with the average SMR for Japan (100). The SMRs of suicide across the 18 municipalities were significantly and negatively associated with lithium levels ( $\beta = -0.65$ ,  $P < 0.004$ ) (Fig. 1). The significant association remained in males ( $\beta = -0.61$ ,  $P < 0.008$ ) and a marginal significance was found in females ( $\beta = -0.46$ ,  $0.05 < P < 0.06$ ).

## Discussion

In the present study, lithium levels were significantly and negatively associated with the SMRs across 18 municipalities. These findings suggest that even very low lithium levels may reduce the risk of suicide and that within the levels there is a dose-response relationship. Although it seems unlikely that such low lithium levels can bring about mood-stabilising effects and

Author:  
This suggests  
that by taking  
lithium, suicide  
can be stopped  
altogether.

Suggest  
rephrase to  
'Although  
long-term  
treatment with  
lithium is  
known to  
lower suicide  
risk in people  
with mood  
disorders, ...'

(Column 1)  
(AQ1)

Author:  
Added to  
clarify

(Column 2)  
(AQ2)

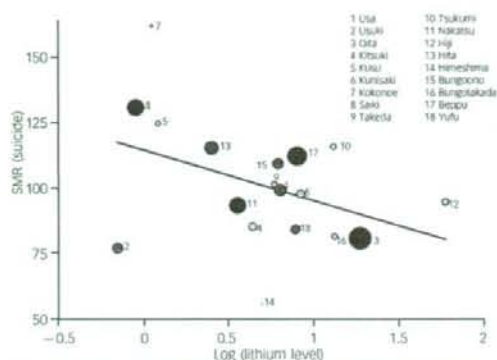
Author:  
Implies that  
suicide can be  
stopped  
altogether.

Suggest  
rephrase to  
'... is effective  
in lowering the  
risk of suicide.'

Please note  
that I have  
substituted  
'prevent' to  
'reduce'  
lowered the  
risk'

throughout  
the article  
from this  
point. Please  
check that OK.  
(Column 1)  
(AQ3)

## AUTHOR'S PROOF



**Fig. 1** Lithium levels in drinking water and the average suicide standardised mortality ratio (SMR) for 2002-2006 in 18 municipalities of Oita prefecture.

The lithium level is log-transformed and the size of the dot represents population size. The SMRs of suicide across 18 municipalities were significantly and negatively associated with the lithium levels ( $\beta = -0.65$ ,  $P < 0.004$ ).

thereby prevent suicide, could the antisuicidal effect of lithium be unrelated to its prophylactic effect for mood disorders? Müller-Oelinghausen *et al*<sup>5</sup> revealed that a significant reduction in suicide attempts occurred even in poor responders to lithium prophylaxis for mood disorders. Therefore, it seems probable that the antisuicidal effect of lithium may be unrelated to the mood-stabilising effects and that very low lithium levels may possess an antisuicidal effect. On the other hand, although lithium levels are extremely low in the drinking water, long-term exposure to lithium may be a factor which mitigates low absolute levels. It can be speculated that very low but very long lithium exposure can enhance neurotrophic factors, neuroprotective factors and/or neurogenesis, which may account for a reduced risk of suicide.

The limitations of the present study are as follows. First, although Oita prefecture is demographically average in Japan,

the present findings were derived from a local prefecture and therefore only limited generalisation is possible. Second, other factors such as psychosocial and economical factors were not taken into consideration.

In conclusion, our study suggests that very low lithium in drinking water can lower the risk of suicide. Further studies are required to confirm this possibility and extrapolate it to other countries.

**Hirochika Ohgami**, **Takeshi Terao**, MD, PhD, **Ipppei Shiotsuki**, **Nobuyoshi Ishii**, Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine, **Noboru Iwata**, Department of Clinical Psychology, Hiroshima International University, Japan

**Correspondence:** Professor Takeshi Terao, Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine, Idaigaoka 1-1, Hasama-machi, Yufo, Oita, 879-5593, Japan. Email: terao@med.oita-u.ac.jp

First received 5 Jun 2008, final revision 28 Sep 2008, accepted 23 Oct 2008

Author:  
Please provide  
qualifications  
for all authors  
of the study  
(Column 2)  
(A03)

## Acknowledgements

We thank Oita City Waterworks Bureau and Oita Yakuzaihi Kensa Center for measuring lithium levels.

## References

- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; **162**: 1805-19.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; **8**: 625-39.
- Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; **68**: 380-3.
- Schrauzer GN, Shrestha KP. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace El Res* 1990; **25**: 105-13.
- Müller-Oelinghausen B, Felber W, Berghöfer A, Lauterbach E, Ahrens B. The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients. *Arch Suicide Res* 2005; **9**: 307-19.

Author:  
Changed  
from absolutely  
to this OK!  
(Column 1)  
(A04)



## Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression

Junko Ishizaki<sup>1</sup>, Hideki Yamamoto<sup>1</sup>, Taro Takahashi<sup>1</sup>, Maki Takeda<sup>1</sup>,  
Madoka Yano<sup>1,2</sup> and Masaru Mimura<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Psychology, Keio University, Tokyo, Japan

### SUMMARY

**Objective** Reversible/irreversible abnormalities of regional cerebral blood flow (rCBF) are seen in patients with depression. However, in late-life depression there is little evidence of a longitudinal change in rCBF through remission. We examined whether the decreased rCBF in individuals with late-life depression resolves following treatment.

**Methods** Twenty-five depressed patients older than 55 years completed the Hamilton Rating Scale for Depression and single photon emission computed tomography before and after a mean of 13.7 weeks of pharmacotherapy. Quantitative analyses were performed using the Statistical Parametric Mapping procedure.

**Results** Patients with depression demonstrated decreased rCBF in the anterior ventral and dorsal medial prefrontal cortex (PFC), including anterior cingulate cortices, bilateral ventrolateral PFC to temporal cortices, and bilateral medial to lateral parieto-occipital lobes relative to healthy controls. No particular areas showed increased rCBF. Following pharmacotherapy, rCBF significantly increased in the left dorsolateral PFC to precentral areas and the right parieto-occipital regions. However, decreased rCBF at baseline in the anterior ventral/dorsal medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, bilateral temporal lobes, and bilateral parietal lobes did not show significant improvement after treatment.

**Conclusions** Remarkable improvements in rCBF in the left dorsolateral PFC to precentral regions are consistent with the hypothesis that neuronetworks including the left frontal cortex may be functionally and reversibly involved in late-life unipolar major depression (state-dependent). In contrast, neural circuits including bilateral medial, dorsolateral, and parietal areas may reflect underlying and continuous pathognomonic brain dysfunction of depression (trait-dependent). Copyright © 2008 John Wiley & Sons, Ltd.

**KEY WORDS**—vascular depression; late-life; SPECT; frontal lobe

### INTRODUCTION

A number of functional neuroimaging studies, including positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT), demonstrate focal or diffuse cerebral dysfunction in individuals with depression. On one hand, studies have documented an overall decrease in hemispheric mean cerebral blood flow (CBF) and/or rate of glucose metabolism in depression (Lesser *et al.*, 1994; Kocmur

*et al.*, 1998). On the other hand, studies report a decrease/increase in regional CBF (rCBF) and/or glucose metabolism in particular regions of the brain. Such regions include the prefrontal cortex (PFC), cingulate, amygdala/hippocampus, basal ganglia, or thalamus, suggesting involvement of the networks that regulate mood and emotion (Buchsbaum *et al.*, 1986; Curran *et al.*, 1993; Dolan *et al.*, 1993; Bench *et al.*, 1995; Lesser *et al.*, 1994; Goodwin, 1997; Mayberg *et al.*, 1999; Nobler *et al.*, 2000; Anand and Shekhar, 2003; Navarro *et al.*, 2004). Although results of studies are inconsistent, most research focuses on dysfunction of mood-related circuits involving the multiple prefrontal cortices and limbic structures. For example, Baxster *et al.* (1989) used PET and reported

\*Correspondence to: Dr M. Mimura, Department of Neuropsychiatry, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan.  
E-mail: mimura@med.showa-u.ac.jp

that glucose metabolic rates of patients with depression were significantly lower than those in healthy controls in the left anterior dorsolateral PFC. Mayberg *et al.* (1994) reported that patients with severe unipolar depression demonstrated significant CBF decreases in the bilateral frontal cortices, anterior temporal cortices, anterior cingulate cortices (ACC), and caudate compared with healthy controls. The greatest decrease was seen in the paralimbic regions, specifically in the inferior frontal lobe and ACC.

Much less is known concerning the longitudinal changes in CBF/glucose metabolism in depression. Some studies demonstrate that the decrease in rCBF observed during a depressive episode is reversible and recovers to a level comparable with healthy subjects, suggesting that changes in rCBF are disease-state dependent (Baxter *et al.*, 1989; Goodwin *et al.*, 1993; Mayberg *et al.*, 1994; Buchsbaum *et al.*, 1997; Brody *et al.*, 1999; Mayberg *et al.*, 1999, 2000, 2002). Bench *et al.* (1995) reported patterns of change in rCBF following clinical remission of depression. Remission was associated with a significant increase in rCBF in the left dorsolateral and medial PFC, including the ACC. Researchers have also suggested that unmedicated subjects with depression showed increased rCBF/metabolism, which decreased with effective antidepressant treatments (Buchsbaum *et al.*, 1997; Drevets, 1999; Mayberg *et al.*, 1999).

On the other hand, decreased rCBF observed in the anterior PFC and left amygdala areas has been shown to remain at a lower level compared with healthy subjects, suggesting trait-dependent abnormalities (Drevets *et al.*, 1992). Recent functional activation studies using a transient mood challenge revealed that patients in remission from depression still show rCBF decreases in the pregenual ACC (Liotti *et al.*, 2002). These persistent decreases may suggest a potential depression trait marker independent of clinical illness status.

Additionally, elderly patients with depression may frequently show multiple small lacunae/cerebrovascular lesions. In 1997, Krishnan *et al.* and Alexopoulos *et al.* proposed the term 'vascular depression' to categorize this subtype of depression occurring in the context of cerebrovascular disease. Although most CBF studies of depression have been confined to depression without cerebrovascular changes (Goodwin *et al.*, 1993; Bench *et al.*, 1995), the above-mentioned network activities would likely be enhanced in vascular depression secondary to frontal-subcortical disconnections. Individuals with late-life and young depression have been reported to show similar longitudinal time-course changes of rCBF in general.

However, areas showing rCBF improvement are inconsistent. Navarro *et al.* (2002) found that the left frontal hypoperfusion in elderly depressed patients disappeared during remission; supporting the hypothesis that neuronetworks involving the left frontal cortex may be functionally and reversibly involved in late-life unipolar major depression. Kimura *et al.* (2003) reported the result that in vascular depression left anterior frontal rCBF was lower in both depressed and remitted states compared to non-vascular depression. This finding might not only represent a trait marker, but also correlate with the duration of disease and likelihood of recurrence and relapse.

The main aim of our study is to make sure where in brain CBF abnormality would change and assess the relation between essential brain abnormalities and depressive symptoms with late-life depression.

## METHODS

### Participants

Twenty-five elderly inpatients or outpatients (3 men and 22 women) aged 55 years or older (age = 70.4 ± 7.5 years) were included in this study. All the patients were right-handed. Inclusion criteria were Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV) criteria for major depressive disorder. No one had a history of any other major psychiatric disorders. In addition, patients with neurological diseases including apparent cerebrovascular events and degenerative disorders were excluded.

Table 1. Demographic variables and characteristics of the participants

	N = 25
Sex, female %	88.0
Education, years	11.4 (3.5)
Age, years	
Onset of the first depressive episode	62.0 (12.0)
Time at examination	70.4 (7.5)
Number of depressive episodes	2.4 (2.0)
Single episode %	44.0
Pharmacotherapy %, Equivalent imipramine mg/day	
Paroxetine	32, 104.8 (39.5)
Milnacipran	40, 94.9 (54.3)
Tricyclic antidepressants	28, 112.2 (56.4)
HRSD score	22.6 (6.0)
MMSE score	27.0 (2.8)
Hachinski score	3.7 (1.6)

Data are expressed as mean (SD) unless otherwise indicated. HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; MMSE = Mini-Mental State Examination.



The demographic variables and characteristics of the patients are shown in Table 1. Depressive symptoms were rated using the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), 21-item version (Hamilton, 1960) and overall cognitive function was measured by the Mini-Mental State Examination (MMSE). The mean HRSD and MMSE scores at baseline are presented in Table 1. As is indexed by MMSE, no participants suffered from comorbid dementia. Each participant's vascular risk factors were assessed using Hachinski ischaemia scores (Hachinski *et al.*, 1975), which ranged from 2–8 points.

This study was approved by the Ethics Committee of Showa University. All patients were antidepressant drug-naïve or off-medication at least 2 weeks before the start of the study. After the purpose of the study was fully explained, written informed consent was obtained from each participant. Magnetic resonance imaging (MRI) data were assessed using the modified Fazekas criteria (Greenwald *et al.*, 1996; Krishnan *et al.*, 1997). This criterion provided a rough assessment of the extent of subcortical gray matter, deep white matter, and periventricular changes on brain MRI. Based on this criterion, 12 participants were classified as having vascular lesions.

#### Pharmacological treatment and longitudinal assessment

All patients received pharmacotherapy with paroxetine, milnacipran, or tricyclic antidepressants at random. The mean maximum doses of paroxetine ( $23.8 \pm 13.0$  mg/day) and milnacipran ( $80.0 \pm 23.0$  mg/day) were the same in terms of imipramine equivalence. All the patients were well compliant with antidepressant treatment and experienced a significant clinical improvement in depressive symptoms as indexed by the second HRSD score  $< 10$  or less than a half of the baseline. After approximately 13.7 weeks' treatment, the mean HRSD score changed from  $22.6 \pm 6.0$  at baseline to  $8.7 \pm 5.0$ .

#### SPECT imaging and analysis

All participants underwent SPECT twice—before pharmacologic treatment (baseline assessment) and at the time of the second HRSD evaluation (approximately 13.7 weeks after the baseline assessment). CBF imaging of participants was performed by SPECT using ethyl-cysteinate-dimer labeled with technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) as a radiotracer. The images

were obtained after an intravenous bolus injection of approximately 600 MBq of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD using a multi-detector scanner (ECAM Plus; Siemens, Erlangen, Germany). Statistical analysis was performed using the SPM99 software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) on the MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, MA, USA). The SPM program was used to perform a paired *t*-test on a voxel-by-voxel basis to identify the profile of voxels that differed significantly between two images. The images were transformed and then normalized to the SPM-SPECT template, which is based on the Montreal Neurological Institute (MNI) standard anatomical space. Standardized images were then smoothed with a full-width-at-half-maximum of 8 mm. The activation maps were generated by applying both the clustering threshold and *t*-threshold corresponding to a statistical level of  $p < 0.01$ .

The initial baseline SPECT data were compared with 20 age-matched healthy controls (age range, 61–70 years) drawn from a larger database from the National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders using paired *t*-tests. Resulting statistics were transformed to *z*-scores and presented graphically in the Talairach-Tournoux coordinate system (Talairach and Tournoux, 1988). Each participant's SPECT data at the second assessment was compared with data from baseline using paired *t*-tests.

#### RESULTS

Figure 1 shows the areas of hypoperfusion of patients compared with healthy controls ( $p < 0.01$ ). Patients with depression demonstrated decreased rCBF in the anterior ventral and dorsal medial PFC including the ACC, bilateral ventrolateral PFC to temporal cortices, and bilateral medial to lateral parieto-occipital lobes relative to healthy control subjects. No particular areas showed increased rCBF compared with healthy controls. There were no significant correlations between symptom severity as indexed by HRSD and rCBF in particular areas.

Figure 2 shows the areas in which rCBF significantly increased after pharmacotherapy compared with baseline in individuals with depression ( $p < 0.01$ ). Areas showing recovered rCBF in the follow-up SPECT were distributed most prominently in the left dorsolateral PFC to the precentral areas and the right parieto-occipital regions. However, decreased rCBF at baseline in the anterior ventral/dorsal medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, bilateral temporal lobes

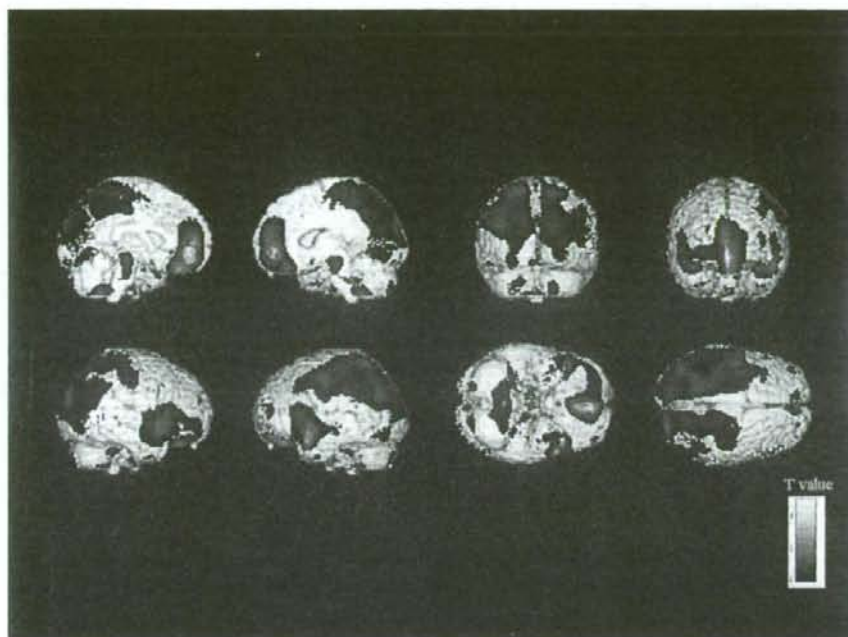


Figure 1. The brain images show the areas of hypoperfusion of patients compared with healthy controls ( $p < 0.01$ ). Patients with depression demonstrated decreased rCBF in the anterior ventral and dorsal medial PFC including the ACC, bilateral ventrolateral PFC to temporal cortices, and bilateral medial to lateral parieto-occipital lobes relative to healthy control subjects.

and bilateral parietal lobes did not show significant improvement even after treatment.

## DISCUSSION

In our study, compared with healthy elderly controls, individuals with late-life depression demonstrated decreased rCBF in the anterior ventral and dorsal medial PFC including the ACC, bilateral ventrolateral PFC to temporal cortices, and bilateral medial to lateral parieto-occipital lobes. The results partially support the notion of hypofrontality in patients with late-life depression as shown by most previous functional neuroimaging research (Upadhyaya *et al.*, 1990; Curran *et al.*, 1993; Philpot *et al.*, 1993; Ebmeier *et al.*, 1998; Navarro *et al.*, 2001). Specifically, our results are consistent with those of Navarro *et al.* (2001) in that rCBF of patients with unmedicated late-onset unipolar major depression showed significant decreases in both the left and right anterior frontal regions. Although rCBF decreases in the anterior frontal regions by Navarro *et al.* (2001) were more pronounced in the left hemisphere, no reliable

right-left perfusion differences were noted in the present study.

The present study demonstrated significant hypoperfusion in the posterior brain regions bilaterally, which were in accordance with previous findings (Shlegel *et al.*, 1989; Austin *et al.*, 1992). Of note, however, Ebmeier *et al.* (1998) claimed that rCBF in the parietal lobes is well preserved in late-life depression, and this finding of lack of parietal hypoperfusion may contribute to differentiating late-life depression from Alzheimer's disease. Bonne *et al.* (2003) suggested a possible heterogeneity of imaging techniques and data-analytic procedures in interpreting the results of SPECT. Their patients with depression demonstrated decreased rCBF in the right parietal and occipital lobes by both region of interest (ROI) and SPM analyses, but additional regions were identified only on ROI analysis (left temporal) or only on SPM analysis (left parietal). Caution should be paid to the methodological differences while interpreting the perfusion results.

We examined whether the decreased rCBF in individuals with late-life depression may resolve



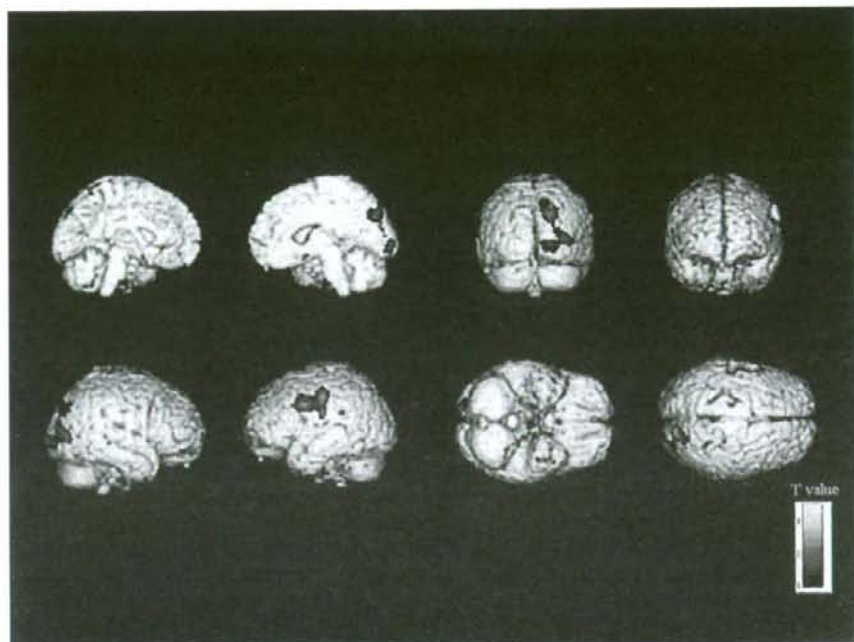


Figure 2. Increased rCBF seen in patients with depression after pharmacotherapy compared with baseline ( $p < 0.01$ ) included the left dorsolateral PFC to the precentral areas and the right parieto-occipital regions. However, decreased rCBF at baseline in the anterior ventral/dorsal medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, bilateral temporal lobes and bilateral parietal lobes did not show significant improvement even after treatment.

following treatment. Results showed that hypoperfusion in the anterior medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, temporal cortices, and parietal lobes essentially remained unchanged even after appropriate pharmacotherapy and overall remission of depressive symptoms. Remarkable improvement in rCBF after treatment was obtained in the left dorsolateral PFC to pericentral regions. Previous studies examining rCBF changes after treatment for depression yielded mixed results. Increased perfusion following successful treatment was reported in the basal ganglia and antero-inferior region of the cingulate gyrus (Goodwin *et al.*, 1993), the dorsal anterior cingulate (Bench *et al.*, 1995; Buchsbaum *et al.*, 1997; Mayberg *et al.*, 1999), as well as the left superior frontal and bilateral parietal lobes and right lateral temporal cortex (Ogura *et al.*, 1998). Most studies have suggested that remission of depressive episodes may be associated with functional recovery of the frontal lobes. For example, Navarro *et al.* (2004) found that frontocerebellar perfusion ratio may have a high global predictive power in late-onset severe major depression.

Our results are consistent with the notion that the left dorsolateral frontal cortex is crucial in the recovery of depressive episodes (Navarro *et al.*, 2002; Graff-Guerrero *et al.*, 2004). Navarro *et al.* (2002) examined elderly depressed patients with acute depression and during remission and found that the left frontal hypoperfusion disappeared during remission. These findings are consistent with the hypothesis that neuronetworks including the left frontal cortex may be functionally and reversibly involved in late-life unipolar major depression. Contrary to the Navarro *et al.* (2002) study, in which the patients in remission and controls had equivalent rCBF, our patients maintained the residual hypoperfusion seen in most of the initial hypoperfusion areas. We speculate that such bilateral medial, dorsolateral, and parietal hypoperfusion is trait-dependent, which may reflect underlying and continuous pathognomonic brain dysfunction of depression.

There are several limitations in the present study. First, the number of participants was relatively small, which weakens the strength of our findings. Second,



## KEY POINT

- Longitudinal study in late-life depression, functional neuroimaging study using SPECT

since all the patients substantially experienced clinical improvement, it was impossible in the present study to compare rCBF differences between those remitted and unremitted patient groups. Third, caution should be paid to a methodological weakness that SPECT has limited spectral resolution. Finally, the severity of depression was measured with HRSD only. Although some studies have reported a correlation between rCBF and particular symptoms such as depressive mood, somatization, anxiety, and psychomotor retardation (Bench *et al.*, 1993; Graff-Guerrero *et al.*, 2004), such relation between symptom severity and rCBF was not observed in the present study. Further studies are warranted to investigate longitudinal relations between more detailed clinical aspects and functional neuroimaging with a larger patient sample.

## CONFLICT OF INTEREST

None known.

## REFERENCES

- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, *et al.* 1997. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* **154**: 562–565.
- Anand A, Shekhar A. 2003. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Ann N Y Acad Sci* **985**: 370–388.
- Austin MP, Dougall N, Ross M, *et al.* 1992. Single photon emission tomography with <sup>99m</sup>Tc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* **26**: 31–43.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, *et al.* 1989. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* **46**: 243–250.
- Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1995. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* **25**: 247–261.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, *et al.* 1993. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* **23**: 579–590.
- Bonne O, Louzoun Y, Aharon I, *et al.* 2003. Cerebral blood flow in depressed patients: a methodological comparison of statistical parametric mapping and region of interest analyses. *Psychiatry Res* **122**: 49–57.
- Brody AL, Saxena S, Silverman DH, *et al.* 1999. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res* **91**: 127–139.
- Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, *et al.* 1986. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord* **10**: 137–152.
- Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, *et al.* 1997. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* **41**: 15–22.
- Curran SM, Murray CM, Van Beck M, *et al.* 1993. A single photon emission computerized tomography study of regional brain function in elderly patients with major depression and with Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* **163**: 155–165.
- Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, *et al.* 1993. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **56**: 1290–1294.
- Drevets WC. 1999. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* **877**: 614–637.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, *et al.* 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* **12**: 3628–3641.
- Ebmeier KP, Glabus MF, Prentice N, *et al.* 1998. A voxel-based analysis of cerebral perfusion in dementia and depression of old age. *Neuroimage* **7**: 199–208.
- Goodwin GM. 1997. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol* **11**: 115–122.
- Goodwin GM, Austin MP, Dougall N, *et al.* 1993. State changes in brain activity shown by the uptake of <sup>99m</sup>Tc-exametazime with single photon emission tomography in major depression before and after treatment. *J Affect Disord* **29**: 243–253.
- Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Mendoza-Espinosa Y, *et al.* 2004. Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naïve patients. *J Affect Disord* **80**: 55–63.
- Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, *et al.* 1996. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* **153**: 1212–1215.
- Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, *et al.* 1975. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* **32**: 632–637.
- Hamilton A. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **23**: 56–62.
- Kimura M, Shimoda K, Mizumura S, *et al.* 2003. Regional cerebral blood flow in vascular depression assessed by <sup>123</sup>I-IMP SPECT. *J Nippon Med Sch* **70**: 321–326.
- Kocmur M, Milcinski M, Budhna NV. 1998. Evaluation of brain perfusion with technetium-99m bicisate single-photon emission tomography in patients with depressive disorder before and after drug treatment. *Eur J Nucl Med* **25**: 1412–1414.
- Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. 1997. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* **154**: 497–501.
- Lesser IM, Mena I, Boone KB, *et al.* 1994. Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* **51**: 677–686.
- Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, *et al.* 2002. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* **159**: 1830–1840.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, *et al.* 2000. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* **48**: 830–843.
- Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, *et al.* 1994. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* **35**: 929–934.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, *et al.* 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET

- findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* **156**: 675–682.
- Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, *et al.* 2002. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* **159**: 728–737.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2001. Frontal cerebral perfusion dysfunction in elderly late-onset major depression assessed by 99mTc-HMPAO SPECT. *Neuroimage* **14**: 202–205.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2002. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study. *Neuroimage* **16**: 781–787.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2004. Prognostic value of frontal functional neuroimaging in late-onset severe major depression. *Br J Psychiatry* **184**: 306–311.
- Nobler MS, Roose SP, Prohovnik I, *et al.* 2000. Regional cerebral blood flow in mood disorders. V: effects of antidepressant medication in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* **8**: 289–296.
- Ogura A, Morinobu S, Kawakatsu S, *et al.* 1998. Changes in regional brain activity in major depression after successful treatment with antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand* **98**: 54–59.
- Philpot MD, Banerjee S, Needham-Bennett H, *et al.* 1993. 99mTc-HMPAO single photon emission tomography in late life depression: a pilot study of regional cerebral blood flow at rest and during a verbal fluency task. *J Affect Disord* **28**: 233–240.
- Schlegel S, Aldenhoff JB, Eissner D, *et al.* 1989. Regional cerebral blood flow in depression: associations with psychopathology. *J Affect Disord* **17**: 211–218.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical: New York.
- Upadhyaya AK, Abou-Saleh MT, Wilson K, *et al.* 1990. A study of depression in old age using single-photon emission computerised tomography. *Br J Psychiatry Suppl* **9**: 76–81.



## うつ病の薬物療法の限界

—そのときどうするか—

森信 繁<sup>1)</sup> 田中和秀<sup>1,2)</sup> 市村麻衣<sup>2,3)</sup> 大川匡子<sup>3)</sup> 山脇成人<sup>1)</sup>

抄録：難治性・遷延性・治療抵抗性うつ病といった慣用診断名があるように、抗うつ薬治療に反応の乏しい大うつ病の存在が報告されてきている。そして抗うつ薬抵抗性の病態には、lithium・甲状腺ホルモンによる抗うつ効果に対する増強療法、電気けいれん療法、認知行動療法などが推奨されている。本稿ではこのような新たな治療を開始する前に、病態診断を再検討する必要性について論じてみた。具体的な症例報告も含め、パーソナリティ障害、広汎性発達障害、認知症との鑑別について紹介した。難治性うつ病の治療については、抗うつ薬への増強療法と抗うつ薬併用療法について、最近の総説を参考にしながら簡単に報告した。うつ病の薬物治療が奏効しない場合には、次の治療法を検討する前に、まずこれまで行ってきた診断や治療の再検討が必要であろう。

臨床精神薬理 9: 1761-1766, 2006

**Key words:** *treatment-resistant depression, personality disorder, presenile dementia, pervasive developmental disorders, differential diagnosis*

## はじめに

うつ病の薬物療法の限界をどのように判断するかは極めて難しい問題であり、これは難治性・治療抵抗性うつ病という病態についての診断基準が研究者によって様々であることから示されている。治療抵抗性のうつ病を考える際に、まず治療により症状が改善するということを具体的に定義する必要がある。抗うつ薬治療に対する反応を、

「治療に対して良好な結果が得られた状態の寛解群」「治療への反応が得られた群」「部分的に治療への反応が得られた群」「反応なしの群」に分類する。治療による寛解をハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression; HAM-D) 17項目において7点以下であると定義すると、抗うつ薬治療によって寛解に至るのは治療を受けたうつ病患者のうちわずか25~50%であるといわれる<sup>1)</sup>。しかも寛解の状態でもなお多くの残遺症状がみられることが多く、残遺症状が存在する群では存在しない群よりもオッズ比で3.5倍うつ病が再発しやすいことが報告されている<sup>2)</sup>。次に、「治療への反応が得られた群」を、抗うつ薬の治療によってHAM-D17項目の点数が50%以上減弱することと定義した場合、20~40%の患者が初回の抗うつ薬治療に反応しないと推測されている<sup>3)</sup>。同様に「部分的に治療への反応が得られた群」をHAM-D17項目の点数が25%以上50%未満減弱した群と定義した場合、その割合は全体の

The limitation of pharmacotherapy for depression.

1) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医学

[〒734-8551 広島市南区霞1-2-3]

Shigeru Morinobu, Kazuhide Tanaka, Shigeto Yamawaki: Department of Psychiatry and Neurosciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734-8551, Japan.

2) 滋賀里病院

Kazuhide Tanaka, Mai Ichimura: Shigasato Hospital.

3) 滋賀医科大学精神医学

Mai Ichimura, Masako Ohkawa: Department of Psychiatry, Shiga Medical School.

30%程度にものぼる<sup>10)</sup>。つまり、抗うつ薬の治療により抑うつ症状がすっきり改善する患者は決して多いとはいえ、症状が改善した患者でも50%以上がなんらかの残遺症状を有している<sup>11)</sup>。このような統計学的結果は、我々の日々の臨床の中で交わされる患者さんとの会話の中で聞かれる、「治療前より気分は良くなりましたがまだ本来の調子ではありません」という言葉に他ならない。

本稿では今回の特集号のテーマである「精神科薬物療法の限界—そのときどうするか—」に沿い、限界と思ったその時どうするかについて、筆者らの日頃考え実践していることを紹介したい。抗うつ薬治療に抵抗性のうつ病に対しての、気分安定薬・抗精神病薬・ホルモン剤などによる増強療法や修正型電気けいれん療法の有効性などは、すでに多数の論文や著書による報告があるので本稿では詳しくは触れない。むしろ多忙な日々の臨床診療の中で、うつ病の薬物療法が奏効しない時、つぎの薬をどうするかということばかり考えがちになるが、そのような時に何を検討してみるべきかについて報告する。

## I. 気分障害という診断について

標準的な薬物治療によって反応の得られない時には、まず当初の気分障害で診断は本当によいのかという疑問が提起されなければならない。抑うつ状態が前景にあり DSM-IV-TR にて大うつ病と診断されても、実際には他の精神障害である可能性を忘れてはならないのではないかと。例えば中・老年者のうつ病（若い頃に気分障害の既往があったとしても）の場合、認知症との鑑別が重要となってくる。一方で思春期や青年期のうつ病の場合には、境界性などのパーソナリティ障害や広汎性発達障害との鑑別が必要となってくる。同時に気分障害とこれらの疾患の comorbidity という点も、気分障害の薬物療法の限界を考える際に忘れてはならないことである。

## II. パーソナリティ障害

適応障害（抑うつ気分を伴うもの）という診断

が DSM-IV-TR にみられるが、一般的に人が生きていく過程で遭遇する種々の障壁に対して克服していくことができなくなった状態を示す診断と考えられる。適応障害あるいは不適応という状態はしばしばうつ状態を呈し、また障害の発症脆弱性としてパーソナリティの未熟さによる防衛機制の不適切さがあげられる。このような事実からみて、気分障害とある種のパーソナリティ障害の合併や鑑別診断は、薬物療法の限界に大きく関与する因子の1つと考えている。最近の阿部と加藤の論文<sup>12)</sup>にみられる、「双極性障害か境界性障害か、あるいは両者の合併かと議論するケースが増えたような印象がある」という記載は、このような問題の重要性を示唆している。

DSM-IV-TR で診断される複数のパーソナリティ障害の中でも、筆者らは境界性パーソナリティ障害や回避性パーソナリティ障害が、気分障害に対する薬物治療抵抗性を形成する頻度が大きいと考えている。境界性パーソナリティ障害に関しては慢性的空虚感や自殺・自傷行為といった診断項目があるように、大うつ病とも類似する症状を含み、また治療者との間の転移感情の変動によって双極性障害とも類似する病態を呈する。この点については先述した阿部らの論文<sup>12)</sup>に、双極性障害が境界性人格障害と区別して診断されるかを DSM-IV の診断基準に合わせて紹介してあり、そちらを参照されたい。境界性パーソナリティ障害以外で比較的双極性障害と間違われやすい障害に、現在使用されている DSM-IV-TR からは除外されているが、かつての DSM-III には記載されていた *Passive-Aggressive Personality Disorder* (受動-攻撃性人格障害) があげられる。この障害については DSM-IV に載っていないことから、多くの治療者の頭に鑑別診断としては出てこない障害であろう。相手に非があるような状況では糾弾口調で多弁に語り、自分に非のあるような状況では引きこもりを決め込むなど、気分の変動と一致した行動様式の変化と見なされ、双極性障害として治療されているケースがあると思われる。やや非定型的な双極性障害に対する薬物療法の限界を感じた時に、本障害との鑑別診断を検討すべきではないだろうか。



その他に、大うつ病や気分変調症との鑑別や合併を考えるべき、パーソナリティ障害について紹介する。その1つが、回避性パーソナリティ障害である。この障害については、恐らく日頃の臨床場面で治療者がこの診断を想起する機会が境界性に比べて少ないことにより、潜在的にはかなりの割合で「慢性うつ病」「気分変調症」と診断されているのではないかと考えている。抗うつ薬の大量投与や増強療法などを行っても、本人の葛藤は社会的批判や拒絶への不安に対する過敏性などにあるため、病状は改善されないと思われる。人間として長所がないとか他の人と比べて劣っているという考えは、大うつ病にみられる無価値感や罪責感の結果と理解されやすい。この他にも自己愛性パーソナリティ障害が、大うつ病あるいは気分変調症という表現型をとる可能性も考えられる。誇大性や賞賛されたいという欲求と共感の欠如に伴う対人様式が診断基準には記載されているが、このような行動様式が受け入れられず、結果として反応性のうつ状態を呈することも決して珍しい現象ではないと考える。大うつ病を引き起こす原因となったイベントについては詳しく情報を収集していても、それ以前の行動様式を把握していないと、自己愛性パーソナリティの診断は困難となる。

パーソナリティ障害との鑑別や合併については、幼少期からの家庭内・学校内での対人様式を取り方などに焦点を当てた病歴の聴取から検討することが望まれる。行動面での障害が気分の変動と一致している場合には特にそうであるが、治療者-患者関係の取り方などの対象恒常性に注意して、薬物治療抵抗性の症例の診断や治療に取り組むべきと思われる。

### Ⅲ. 広汎性発達障害

アスペルガー障害や高機能の自閉性障害を対象とした臨床研究から、うつ病が最も合併しやすい精神障害であることが報告されている<sup>9)</sup>。疫学的な大規模研究ではなく臨床現場からの報告ではあるが、Ghaziuddinらは64名の自閉性障害を診察しその2%にうつ病の合併がみられ、最も高頻度

の精神障害であったと述べている<sup>9)</sup>。同様にWingは34名の成人期アスペルガー障害を対象に、その中の10名にうつ病の合併がみられたことを報告している<sup>20)</sup>。総説論文としてはLainhartとFolsteinによる17本のケースレポートをまとめた報告から、自閉性障害にみられる気分障害への注意が喚起されている<sup>9)</sup>。高機能の自閉性障害などでうつ病の合併が高頻度であることの原因については、遺伝的要因や環境要因の複雑な関与が報告されているものの、議論の余地のあるところである。しかしながら言語発達の遅滞に乏しいケースで、コミュニケーションの質的な障害のある場合、職場で同僚との意志疎通などにおいて様々な障害が引き起こされやすいと想像する。コミュニケーション障害に由来する現実的な問題の蓄積によって、二次的にうつ病が発症してくると考えられる。このようなケースでは一時的に抗うつ薬の投与によってうつ状態の改善は望めるが、再び職場に戻ると発症前と同じことが繰り返されるため容易に再発し、根底にある発達障害に気付かなければ難治性うつ病と診断されてしまうことになる。その他にも自閉性障害とうつ病の合併のメカニズムについて検討したCappsら<sup>21)</sup>やSigmanら<sup>22)</sup>の報告によると、高機能であればあるほど自己価値感が低くなるため、うつ病になりやすい可能性が提唱されている。

以下に、筆者の経験した症例を示す。

#### 症例 20代後半の女性

生活歴：大学卒業後、公務員として就職。

現病歴：公務員として勤務し始めた頃は、上司や先輩の指示に従って逐一実行するだけの職場状況であったため、ほぼ支障なく勤務が可能であった。ところが自分一人で1つの企画などを担当するようになってから、企画立案の遅れ・立案上の不備などが指摘されるようになり、仕事が満足にできないと考えうつ状態となっている。このため精神科クリニックを受診し、うつ病との診断にて抗うつ薬治療を受け寛解している。しかしながら職場復帰後、再び同様の状況を繰り返すため休職となり、難治性うつ病の精査を目的に紹介されている。

初診時に、仕事の立案や実行面で様々な不備が出てしまうが、事前にそれに気づけないことが悩みとして話される。加えて、皆ができることが自分には困難で、能力が劣っているとも話す。これまでの病状経過の非定型性やあまりに状況依存的な経過から、うつ病以外の診断を疑いいくつかの心理検査を行った。その結果、Wechsler成人知能検査(WAIS)は言語性IQ(VIP):128,動作性IQ(PIQ):82と大きな差がみられ、AQJでも30と広汎性発達障害を示唆する所見であった。このため障害者職業センターに紹介して、認知行動療法的なアプローチからの訓練を受けるようマネージメントを行った。

#### IV. 認知症

アルツハイマー型認知症の初期に抑うつ症状(精神運動抑制による意欲・興味の減退など)がみられることもあり、これに対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)であるsertralineの有効性を示した論文もある<sup>11)</sup>。仮性痴呆(pseudodementia)という用語があるように、高齢者のうつ状態に関して「うつ病」か「認知症」かの診断に困る症例は決して稀ではない。田村ら<sup>12)</sup>も論じているように、認知症の初期症状の部分症状として「自発性の減退」が前景にみられ、この自発性の減退がうつ病に由来するのか認知症によるのか鑑別に困る病態がある。

実際Olinら<sup>13)</sup>によって提唱された“Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease”の田村や堀口ら<sup>14)</sup>による邦訳である「アルツハイマー病の抑うつに対する暫定診断基準」を参考に、うつ病と認知症の鑑別を行ってみる。Olinら<sup>13)</sup>の基準の項目Bにある「アルツハイマー型痴呆(DSM-IV-TR)のすべての基準を満たす」を十分満たさないケースで、項目Aにある10項目の抑うつ症状のうち3つ以上を呈する場合などが問題である。項目Aの(1)臨床的に著しい抑うつ気分(うつ・悲しみ・絶望・落胆・涙を流す)など大半は、DSM-IV-TRにおける大うつ病の診断基準に類似する内容であり、初診時に項目Bを満たさないと大うつ病と診断される可能

性がある。この基準は必ずしも「うつ病」と「認知症」を鑑別するために作成されたものではないが、やはりOlinら<sup>14)</sup>の提唱する「認知障害を伴ううつ病」と「アルツハイマー病の抑うつ」との鑑別点という基準をみても、複雑な状況には余り変化ないと思われる。彼らは、「アルツハイマー病の抑うつでは重症度が低く」と定義しているが、その一方で先の暫定診断基準では「臨床的に著しい抑うつ気分」と表現される項目がみられる。

このような事実は恐らく薬物への反応性も含めて臨床症状の推移を丁寧にみていくことの重要性を示唆していると考えられ、特に以前は初老期痴呆と呼ばれていた一群の存在を念頭に、頭部MRIや記憶力検査などを欠かさず行っていく姿勢が要求されると思う。

#### V. 難治性うつ病の治療

上述したような診断に関する再検討を行った結果、難治性うつ病と診断された場合には、(1)抗うつ薬の効果を促進する目的でのaugmentation(増強)あるいはcombination(併用)療法、(2)電気けいれん療法、(3)認知行動療法、などの治療を行うことが標準的かと思われる。冒頭にも述べたように、各治療法については多くの論文や著書が出版されているので、詳細はそれらを参照していただきたい。

#### VI. 増強療法と併用療法

抗うつ薬の有害作用などで十分な用量の抗うつ薬投与が困難であったり、効果が不十分である場合などでは、増強療法を選択することができる。追加薬剤としてはlithium、甲状腺ホルモン、抗けいれん薬、第二世代抗精神病薬、methylphenidateなどが用いられる。ここでは紙面の都合もあり、最近報告が増えてきている、第二世代抗精神病薬の効果について報告する。

SSRIに反応しない非精神病性うつ病に対する増強療法として、risperidone、olanzapine、quetiapineなどの第二世代抗精神病薬が注目されて



いる。非精神病性の治療抵抗性うつ病患者28名をプラセボ、fluoxetine単独、fluoxetineとolanzapine併用の3群に分けて投薬を行ったところ、併用群が他の2群よりも有意に抑うつ症状の改善を示したとのRCTが報告された<sup>17)</sup>。この併用療法にみられる臨床効果の発現機序については、fluoxetineとolanzapineの併用投与により、ラット前頭部におけるドーパミン・セロトニン・ノルアドレナリンの濃度の亢進が示されており、このような神経伝達物質の濃度変化が抗うつ薬の効果増強に関連していると推測されている<sup>21)</sup>。

Barbeeら<sup>2)</sup>は治療抵抗性の非精神病性うつ病に増強療法としてolanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidoneを投与した49例をreviewしている。第二世代抗精神病薬全体の反応率は65%であり、olanzapineが57%、risperidoneが50%と他の2剤に比べて有意に高かった。薬剤間の脱落率には有意な差はなかった。Olanzapineの平均投与量は6.48mg/日、risperidoneは0.85mg/日であり、統合失調症に対する投与量よりも少量で効果が得られた。効果発現まではolanzapineが2.27週、risperidoneが3.29週であった。これらの結果から、抗うつ薬の増強として第二世代抗精神病薬が有効である可能性があると述べている。

なお難治性うつ病の増強療法や併用療法に関してはFavaがコンパクトにまとめた総説を著しており、それによると抗うつ薬の増強療法としてはっきり推奨されるのはlithiumと甲状腺ホルモンのようである<sup>4)</sup>。ここに紹介した第二世代抗精神病薬については、この総説以後に複数の本薬による増強療法の有効性を指摘する報告もあるが、示唆される程度の治療法と記載されている。異なった種類の抗うつ薬による併用療法については、増強療法と異なりはっきりと推奨される組み合わせはないと報告されている。三環系抗うつ薬(TCA)とSSRIとの併用も示唆される程度であり、milnacipranではなくvenlafaxineであるがセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)とSSRIの併用については不確かな療法に分類されている。最近になって時々みられるようになったSSRIとSSRIによる併用療法は、この総説の判断に従うと、効果が疑わしい療法とい

う評価になっている。

## ま と め

難治性うつ病を中心に抗うつ薬の効果が限界と思われる状況になった時、すぐに併用・増強療法を試みるのではなく、やはり現病歴や発症前の生活歴を含めての診断を再検討することが必要と思われる。話は変わるがマスコミの最近の報道で、団塊の世代が一挙に退職するという時勢をむかえ、退職前の職員や退職者から若手への技術伝達を強化している現状が紹介されていた。ある県警では鑑識など捜査のノウハウなどの指導が行われ、JR西日本ではATS設置に関しての指導が行われていることが報道されていた。マニュアルに頼った仕事では大事な所見を見逃すという事実があるため、ベテランの経験を伝授していく必要もあるという内容である。昨今のうつ病治療ではTCA, SSRI, SNRIという観点から抗うつ薬を選択することが当たり前のようになってきているが、ひと昔前はうつ病の臨床症状を意欲・抑うつ気分・不安・焦燥感に分けて評価し、Kielholzの図<sup>3)</sup>を参考に適切な抗うつ薬を処方していた。うつ病の薬物療法の限界に際して、前に進むだけではなく温故知新も必要なのかもしれない。抗うつ薬が無効な時、すべきことは沢山あるように思われる。

## 文 献

- 1) 阿部隆明, 加藤 敏: 双極性障害と境界性人格障害の鑑別と共存. 精神科治療学, 20: 1113-1120, 2005.
- 2) Barbee, J. G., Conrad, E. J., Jamhour, N. J.: The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. J. Clin. Psychiatry, 65: 975-981, 2004.
- 3) Capps, L., Kasari, C., Yirmiya, N. et al.: Parental perception of emotional expressiveness in children with autism. J. Consult. Clin. Psychol., 61: 475-484, 1993.
- 4) Fava, M.: Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. J. Clin. Psychiatry, 62 (suppl. 18): 4-11, 2001.
- 5) Ghaziuddin, M., Tsai, L., Ghaziuddin, N.: Comorbidity of autistic disorder in children and

- adolescents. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 1 : 209-213, 1992.
- 6) Ghaziuddin, M., Ghaziuddin, N., Greden, J. : Depression in persons with autism : Implications for research and clinical care. *J. Autism Dev. Disord.*, 32 : 299-306, 2002.
  - 7) Judd, L. L., Akiskal, H. S., Maser, J. D. et al. : Major depressive disorder : a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J. Affect. Disord.*, 50 : 97-108, 1998.
  - 8) Kielholz, P. : Der heutige Stand der medikamentöse Depressionsbehandlung. *Nervenarzt*, 37 : 118-121, 1966.
  - 9) Lainhart, J. E., Folstein, S. E. : Affective disorders in people with autism : a review of published cases. *J. Autism Dev. Disord.*, 24 : 587-601, 1994.
  - 10) Lonnqvist, J., Sihvo, S., Syvalahti, E. et al. : Moclobemide and fluoxetine in the prevention of relapses following acute treatment of depression. *Acta Psychiatr. Scand.*, 91 : 189-194, 1995.
  - 11) Lyketsos, C. G., 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*, 60 : 737-746, 2003.
  - 12) Miller, I. W., Keitner, G. I., Schatzberg, A. F. et al. : The treatment of chronic depression, part 3 : psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J. Clin. Psychiatry*, 59 : 608-619, 1998.
  - 13) Nierenberg, A. A., McColl, R. D. : Management options for refractory depression. *Am. J. Med.*, 101 : 45S-52S, 1996.
  - 14) Nierenberg, A. A., Keefe, B. R., Leslie, V. C. et al. : Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J. Clin. Psychiatry*, 60 : 221-225, 1999.
  - 15) Olin, J. T., Schneider, L. S., Katz, I. R. et al. : Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease : rationale and background. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 10 : 129-141, 2002.
  - 16) Olin, J. T., Schneider, L. S., Katz, I. R. et al. : Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 10 : 125-128, 2002.
  - 17) Shelton, R. C., Tollefson, G. D., Tohen, M. et al. : A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 131-134, 2001.
  - 18) Sigman, M., Dissanayake, C., Arbelle, S. et al. : Cognition and emotion in children and adolescents with autism. In : *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorder 2nd ed.* (eds. by Cohen, D., Volkmar, F. R. ), pp.248-265, John Wiley and Sons, New York, 1997.
  - 19) 田村達辞, 宇谷悦子, 堀口淳 : うつ病と痴呆症の鑑別診断の困難さ. *精神科治療学*, 20 : 893-897, 2005.
  - 20) Wing, L. : Asperger's syndrome : a clinical account. *Psychol. Med.*, 11 : 115-129, 1981.
  - 21) Zhang, W., Perry, K. W., Wong, D. T. et al. : Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 23 : 250-262, 2000.



第8回 感情・行動・認知研究会  
シンポジウム「認知症の治療と長期ケア」

## 認知症予防とうつ病との関連性 —特に脳血管性うつ病との関連について—

山下英尚\* 山脇成人\*

### ◆はじめに

従来からうつ病患者では、病相期に抑うつ気分の訴えが少ない割に記憶力低下の訴えが目立ち、あたかも認知症のような症状を呈する「仮性認知症」と呼ばれる状態がみられることはよく知られている。「仮性認知症」は特に老年期のうつ病患者において認められやすく、両者をきちんと鑑別することは老年期の精神科臨床を行ううえで非常に重要である。またこの「仮性認知症」を呈する患者の中で少なくない割合が本当の認知症に移行してしまうことも、臨床医であれば実感されることである。

近年の疫学研究では、うつ病の既往が血管性、アルツハイマー型認知症発症の危険因子となることや、うつ病への罹患が血液の凝固能に影響をもたらして脳血管障害を起こしやすくなることなどが報告され、両者の間には一部共通の基盤が存在することが想定されている。1990年代の画像研究の成果を元に、うつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害の関与しているうつ病を脳血管性うつ病 (vascular depression: VD) と呼ぶことが提唱された。VD ではしばしば認知機能の低下が認められることが報告され、VD と認知症との関連についても注目されている。VD と認知症との関係を考えていくうえで、現在、以下の2つの考え方が存在する。

- ① VD に認められる認知機能障害はうつ病の症状として考えられる。
- ② VD は認知症の危険因子である。

### ◆脳血管性うつ病の認知機能

Kramer-Ginsberg ら<sup>1)</sup>は VD の認知機能について記憶力、遂行機能、言語機能などの検討を行っている。彼女らは、VD 群では脳血管障害の合併のないうつ病 (non-VD) 群や健常群と比較して、すべての領域において有意に障害されていたと報告している。われわれは VD 患者の回復期の認知機能を検討した<sup>2)</sup>。その結果、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) においては VD 群では non-VD 群と比較して、言語性 IQ、動作性 IQ ともに低下していた (図 1)<sup>2)</sup>。つまり、VD 群ではうつ病症状が存在している間も回復後においても認知機能障害を認めた。

### ◆脳血管性うつ病の長期予後

上述したように、VD 患者ではうつ病相期だけでなく寛解後の維持療法期にも認知機能障害が認められやすいことも考えあわせると、VD では non-VD より将来認知症へ進展しやすいことが推測される。以前にわれわれは、3年間の臨床経過を VD 患者と non-VD 患者に分類し、認知症への進展の有無、神経学的障害 (脳卒中、せん妄、血管性パーキンソニズム) の出現率について検討を行ったことがある<sup>3)</sup>。その結果、脳卒中、せん妄、血管性パーキンソニズムの出現率は VD 群に有意に多かったが、認知症への進展は VD 群に多いものの有意差は認められなかった。この結果から VD 患者の長期

YAMASHITA Hidehisa, YAMAWAKI Shigeto/\* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学

## 回復期

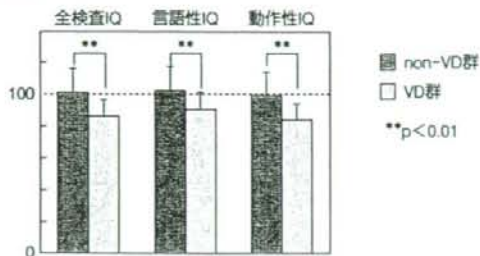


図 1. 脳血管性うつ病の認知機能  
(Yamashita H *et al*, 2001<sup>3)</sup>より引用)

予後は non-VD 群とくらべると不良であり、神経学的障害の合併率が高いことが明らかとなった。認知症への進展については有意差が出なかったが、その後に行った調査対象を増やした 10 年間の臨床経過では VD 患者では認知症に進展した割合が有意に高く、この結果からは VD は認知症の危険因子であるといえる (図 2)<sup>4)</sup>。

老年期うつ病患者と老年期でうつ病を呈していない患者の比較では、うつ病患者のほうが認知症に移行しやすいことは以前から指摘されており、最近の大規模研究でうつ病の既往が脳血管性認知症の有意な危険因子であると報告されている<sup>5)</sup>。老年期うつ病患者においては VD 患者が多いこと、すなわち脳梗塞合併症例が多いことが明らかであるため、結果として認知症へ進展しやすいものと考えられる。

## ◆おわりに

これらの結果をまとめてみると、VD と認知症との関係性としては、現時点においては、VD と認知症には一部で共通の病態が存在し、VD は認知症の危険因子の一つである。そのため、一般人口とくらべると認知症に進展していく割合が高いと考えられる。認知症への進展を防ぐには、まずはうつ病の治療をしっかりと行う必要があ

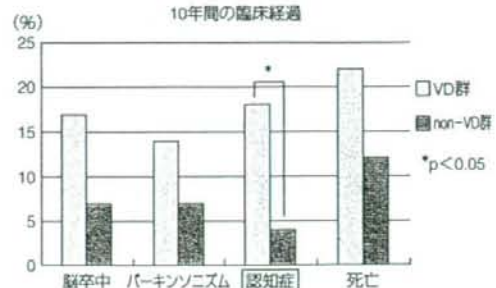


図 2. 脳血管性うつ病の予後  
(Yamashita *et al*, in submission<sup>4)</sup>より引用)

る。また、場合によっては認知症の治療に準じた治療を行うべきであると考えらる必要がある。

## 文 献

- 1) Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR *et al*: Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 156 : 438-444, 1999
- 2) Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I *et al*: Cognitive functioning in patients with major depression and silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology* 15 : 23-28, 2002
- 3) Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J *et al*: The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Disord* 47 : 25-30, 1998
- 4) Yamashita H, Fujikawa T, Takami H *et al*: Long term follow up of patients with major depression and silent cerebral infarction, *Am J Geriatr Psychiatry*, in submission
- 5) Hebert R, Lindsay J, Verreault R *et al*: Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 31 : 1487-1493, 2000



## SSRI と SNRI による脳卒中後うつ病の治療

山下英尚\* 小鶴俊郎 日域広昭  
岡田 剛 山脇成人

### 要 旨

- ・脳卒中後うつ病 (post stroke depression ; PSD) の治療においては、臨床症状の評価を行い、治療の標的とする症状を同定することがまず必要である。
- ・PSD に対しても若年の大うつ病と同様に抗うつ薬による治療は有効であるが、PSD は脳血管障害を合併しており、その他にも身体疾患を合併していることが多い。PSD では患者の持つリスクファクターを評価し、抗うつ薬の副作用プロフィールを勘案して薬剤を選択する必要がある。
- ・PSD ではせん妄や認知機能障害、パーキンソニズムなどの中枢神経系の副作用の発現頻度が高いため、抗コリン作用の強い三環系抗うつ薬や抗ドパミン作用を持つスルピリドの使用はできるだけ避け、これらの副作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors ; SSRI)、セロトニン/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin/noradrenalin reuptake inhibitors ; SNRI) を第一選択として使用する。
- ・定期的に症状評価を行い、一定期間 (少なくとも 4~6 週間) の後に改善が認められなければ第一選択で使用しなかった SSRI、SNRI に変更する。
- ・SSRI と SNRI の使い分けでは、不安が強い患者には SSRI を、精神運動抑制が強い患者には SNRI を第一選択として使用することが提唱されている。

### はじめに

脳卒中の後にうつ状態がしばしばみられることは、臨床の場ではよく知られていたことであるが、1980 年代に、脳卒中の後に大うつ病と非常に類似したうつ状態が高頻度に出現することが次々と報告され、脳卒中後うつ病 (post stroke depression ; PSD) という概念が登場した。また、最近では PSD に関連する病態として、脳卒中に限らず脳血管障害に合併するうつ病を血管性うつ病 (vascular depression ; VD) と呼ぶことも提唱さ

れている。

本稿においては、PSD および関連概念である VD に対する抗うつ薬の効果について解説する。

### PSD の臨床症状の特徴と診断

PSD は精神科領域で頻用される診断基準であるアメリカ精神医学会の精神疾患の分類と診断 (DSM-IV)<sup>1)</sup>においては、一般身体疾患を示すことによる気分障害 (表 1) に該当する。従来から老年期、特に脳血管障害を含めた器質的要因の大きいうつ病では、内因性のうつ病と比較して臨床

\*YAMASHITA Hidehisa, KOZURU Toshiro, JITSUKI Hiroaki, ORADA Gou, YAMAWAKI Shigeto  
広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医学 [〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3]

