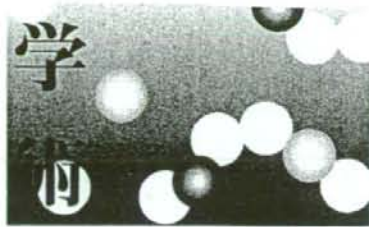


単極性うつ病と難治性双極性うつ病の両病型にドパミン・アゴニストが有効であるということは、難治性うつ病の病態にドパミンが関与していることを強く示唆している。

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 Döpfner 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-. *精神誌* 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 und Ärzte, achten Auflage.* Johann Amrosius Barth, Leipzig. (西丸四方, 西丸庸夫訳, 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'Ossó 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.



脳血管性うつ病の診断と治療

広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学

*講師 *教授

山下 英尚 小鶴 俊郎 日域 広昭

岡田 剛 山脇 成人

◆キーワード
脳血管性うつ病
潜在性脳梗塞
中枢神経系副作用
認知機能障害

【要旨】

脳血管性うつ病 (Vascular Depression: VD) には合併する脳血管障害の程度によって、脳卒中患者に認められる脳卒中後うつ病と、うつ病の治療中にMRIなどで脳血管障害が発見されるMajor Depressed VDに分類される。本稿においては、VDの概念について歴史的な流れを踏まえて紹介し、その後VDの鑑別診断ならびに治療について概説する。

はじめに

脳卒中の発作後にうつ状態がしばしば見られることは、臨床場ではよく知られていたことであるが、1980年代に、脳卒中の発作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、脳卒中後うつ病という概念が登場した。

1990年代には、脳卒中発作の既往はなく、神経学的には脳の器質的障害の認められない症例において、神経画像、特にMRIの

普及により、脳血管系の何らかの異常を反映すると考えられる所見が高頻度に観察されるようになり、老年期うつ病の発症規定因子として脳血管障害が注目されるようになった。

1997年にKrishnanら¹⁾、Alexopoulosら²⁾は、これまでのMRIを用いた老年期うつ病の研究結果を踏まえ、うつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害が関与しているうつ病を「脳血管性うつ病 (vascular depression: VD)」と呼ぶことを提唱し、老年期うつ

病における脳血管障害の重要性が一般にも広く認識されるようになった。

本稿においては、まずVDの概念について歴史的な流れを踏まえて紹介し、次いでVDの特徴について、最後にVDの鑑別診断ならびに治療について概説する。

脳卒中後うつ病 (post stroke depression: PSD)

脳梗塞や脳出血の後にうつ状態になりやすいことは脳外科やリハ



ポリテーションの領域では古くからよく知られていたが、脳血管障害とうつ病との関連について最初に系統的に言及したのは、精神科医であるアメリカのRobinsonらのグループ³⁾である。彼らは1982年に、脳卒中発作後の患者では軽症を含めると約半数がうつ状態を示し、健常対照群に比べて多いことを見出し、脳卒中発作後に認められるうつ状態を脳卒中後うつ病(PSD)と命名した。

一連の報告で彼らは、脳血管障害の部位とうつ状態との関連にも言及している。PSDは①右半球脳梗塞に比べて左半球脳梗塞によって生じやすいこと、②左半球脳梗塞の中では病変が前方に位置するものに多いことを報告し、うつ状態と左の前頭葉の障害との関係を強調している。

近年の成人のうつ病の脳画像研究においても、うつ病患者では左の前頭葉の機能低下を報告しているものが多い⁴⁾⁵⁾ことから、PSDでは気分を調節する神経回路の一部が脳血管障害によって障害を受けるために、うつ状態が引き起こされると考えられている。

PSDの病態としては、脳血管障害による脳への直接的な障害の他に、麻痺などによる身体的な機能障害や、病気になることによる失業などの社会的な機能低下による将来への不安なども考えられる。

一般人口における中高年のうつ病の有病率は5%以下であるが、慢性的な機能障害を引き起こす病気の多くで高率にうつ状態を合併している。例えば、心筋梗塞後の患者では約20%⁶⁾、糖尿病患者でも20%強⁷⁾、がん患者では、がんの種類によって違いはあるものの、20~40%の患者においてうつ状態を合併していると報告されている⁸⁾。

脳卒中患者のうつ状態の割合は報告によって異なるものの、これらの疾患より少し高く、Robinsonらは、脳卒中発作後の急性期に発症するうつ病は脳血管障害などの生物学的要因が大きく、1~2年後に発症するうつ病は慢性的な身体的な機能障害や社会的な機能低下と関連があり、心理・社会的要因が大きくなるとの仮説を提唱している。

脳卒中前うつ病

頭部MRIなどの検査機器の進歩とともに、高齢で発病したうつ病では脳卒中の既往のない患者にも、麻痺や感覚障害などの神経学的徴候を伴わない無症候性脳梗塞が多いことは1990年頃から報告されるようになり、1990年代の後半には、老年期発症のうつ病患者では、同世代の健常対照者や若い頃発病したうつ病患者と比べると、無症候性脳梗塞が多いという意見が大勢を占めるようになった。

我々⁹⁾も1993年に、50~64歳発症のうつ病の約半数、65歳以上発症のうつ病の大多数に頭部MRIにより無症候性脳梗塞の合併を認めたことを報告した。我々は、無症候性脳梗塞は高齢発症のうつ病と関連しており、精神医学的には無症候でないため、潜在性脳梗塞と呼ぶほうが適切であり、これらの患者のうつ状態を脳卒中の前駆症状としてのうつ病と考えて、「脳卒中前うつ病」と呼ぶことを提唱した。

残念ながら脳卒中前うつ病とい

う名称は一般には受け入れられなかったが、これらの研究によって、麻痺などによる身体的な機能障害や失業などの社会的な機能低下が認められない対象においても、脳血管障害とうつ病が強い関連を持つことが明らかとなった。

脳血管性うつ病 (vascular depression; VD)

前述のような研究結果から、1997年にアメリカのKrishnanらのグループ¹⁾とAlexopoulosらのグループ²⁾が、ほぼ同時期に、MRIなどの画像診断で脳血管障害の合併が発見されるうつ病をVDと呼ぶことを提唱した。

VDの診断基準を表1に示す。VDは、脳血管障害が臨床所見(脳卒中発作の既往、局所神経徴候)もしくは検査所見(CT, MRI)により認められるものを指し、①脳卒中発作後にうつ病を発症したPSDと、②うつ病患者においてMRIなどの画像検査により脳血管障害が発見されるMRI-defined VDに分類される。

PSDは臨床所見と検査所見の



表1 Alexopoulos らによるVDの診断基準

〈基本的特徴〉

- ・脳血管障害あるいは脳血管障害危険因子が臨床所見もしくは検査所見に認められる。
- ・臨床所見は脳卒中もしくは一過性脳虚血の既往、局所神経徴候、心房細動、狭心症、心筋梗塞の既往、頸動脈雑音、高血圧、高脂血症を示す。
- ・検査所見 (CT, MRI) は穿通枝領域の白質高信号、脳梗塞、内頸動脈の狭窄もしくは閉塞、Willis 動脈輪の狭窄を示す。
- ・65歳以降に発症したうつ病もしくは若年発症のうつ病で、脳血管障害の合併後にうつ病相の頻度が増したり、持続するようになるなど経過が変化した症例。

〈二次的特徴〉

- ・執行能力の障害に限局しない認知機能障害の存在
例えば、計算力、企画力、持久力、抽象力
- ・精神運動制止
- ・罪業感などの抑うつ思考の乏しさ
- ・病識欠如
- ・無力感
- ・感情障害の家族歴がないこと

〈基本的特徴〉はVDのすべての患者に認められるが、〈二次的特徴〉は多くの患者には存在するものの、VDのすべての患者に認められるわけではない。

(文献²⁾より一部改変)

両方で脳血管障害の存在が確認されるが、MRI-defined VDはMRIにより脳血管障害が発見されるものの、臨床所見では脳血管障害の存在が確認できない(脳卒中発作の既往がなく、局所神経徴候も存在しない)ものを指す。Alexopoulosらは報告の中で、さらにMRIで脳梗塞所見を認めず脳血管

障害危険因子のみが存在する症例もVDの中に含めているが、脳血管障害危険因子のみを有するうつ病患者をVDに分類することには、現在のところ治療選択や予後予測などに関連した臨床的な意義はないものと考えられる。

VDの特徴について、比較的共通して認められる背景因子としては、臨床症状について Krishnanらは、妄想などを伴わないこと、性は、高齢で発症する例が多いこと、うつ病など気分障害の家族歴が少なく、高血圧や高脂血症、糖尿病などの合併が多いこと、発症の誘因として社会心理学的因子の関与が小さいことなどが報告されている。

欲低下、活動力低下が存在することを指摘し、Alexopoulosらは認知機能障害、無力感、病識欠如が強く、気分の落ち込みや罪業感が少ないと述べており、成人のうつ病と比較して典型的でない症状が多いと報告している。

しかし、我々が2001年に行った研究¹⁰⁾では、無症候性脳梗塞を合併したうつ病患者と脳血管障害を伴わないうつ病患者では症状に差を認めず、彼らとは結果が一致していなかった。また、PSDにおいては同じ年齢構成であれば、内因性のうつ病と診断された患者群と臨床症状に差がなかったと報告されており¹¹⁾、臨床症状の特徴は背景因子などの特徴と比べて特異性が低いと考えられる。

VDの病態

VDの発症機序に関しては、脳血管障害によって情動を司る神経回路の前頭葉と基底核を結ぶ回路が障害されることによつてうつ病が引き起こされるという「局所病変仮説」と、病変の閾値を超えた集積がうつ病になりやすくなるという「閾値仮説」の二つの仮説が



表 2 VD と老年期認知症の鑑別

	VD	老年期認知症
症状の経過	抑うつ症状→認知症症状	認知症症状→抑うつ症状
進 行	急速	緩徐
抑うつ気分	持続的な訴え	訴えが弱く、動揺する
不安・焦燥	強い	弱い
精神運動抑制	強い	弱い
睡 眠	しばしば不眠が見られる	傾眠傾向
意 欲	単純な仕事も億劫がる	作業意欲はあるがまとまらない
能力低下の訴え	能力低下を強調し、深刻に悩む	能力低下を隠し、深刻味が薄い
返 答	「わかりません」と答えることが多い	一生涯懸命考えるが、正答が少ないことが多い
社交性	回避傾向が強い	保たれていることが多い
注意力・集中力	比較的保たれている	著明に障害
見当識障害	少ない	しばしば出現

(文献¹³⁾より引用)

表 3 うつ状態を惹起しやすい薬剤

1. ステロイド薬
2. インターフェロン
3. 消化器系薬剤
H₂受容体遮断薬、D₂受容体遮断薬
4. 降圧薬
β受容体遮断薬、Ca拮抗薬、レセルピンなどの末梢神経遮断薬、中枢神経抑制薬、α受容体遮断薬、サイアザイド系利尿薬
5. 強心配糖体
6. 抗不整脈薬
7. 性ホルモンおよびその他のホルモン関連薬剤
8. 鎮咳薬
9. 抗がん薬
10. 非ステロイド系消炎鎮痛薬
11. 抗結核薬
12. 精神神経系薬剤
抗パーキンソン薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、中枢神経刺激薬、アルコール、抗認知症薬

(文献¹⁷⁾を一部改変)

想定されている。Robinsonらの一連のPSD研究では、左半球病変とうつ病との関連が強調されており、我々がPSDの臨床症状について行った調査¹²⁾では、抑うつ

気分を示していた患者では左側の前頭葉の脳梗塞と関連しており、意欲の障害(アパシー)を示した患者では両側の基底核の脳梗塞と関連していた。

これに対して、MRIなどを用いた画像研究の結果では、「局所病変仮説」を支持する結果と「閾値仮説」を支持する結果が、それぞれ報告されている。これらの結果からは、比較的脳血管障害の程度が重いPSDでは「局所病変仮説」がよく当てはまる場合が多く、一つ一つの脳血管障害の程度が比較的軽いMRI-defined VDでは「閾値仮説」が当てはまりやすいと言える。

これらの結果をまとめると、情

動を司る神経回路は複数(たぶん無数に)存在し、それが一定以上障害された場合にうつ病が引き起こされるという両者を統合した仮説が想定される。

VDの鑑別診断

VDの診断については前述の通りであるが、日常臨床においてはむしろ以下に示すような鑑別診断が重要となる。

(1) 認知症

うつ病患者の認知機能障害は仮



表4 抗うつ薬の副作用プロフィール

三環系・四環系抗うつ薬
ノルアドレナリン再取り込み阻害 振戦、頻脈、勃起障害、射精障害、血圧上昇
セロトニン再取り込み阻害 消化器症状(悪心、嘔吐)
ヒスタミンH ₁ 受容体阻害 鎮静、眠気、体重増加、低血圧
ムスカリン受容体阻害 口渴、かすみ眼、せん妄、便秘、イレウス、認知障害、尿閉
アドレナリンα ₁ 受容体阻害 起立性低血圧、反射性頻脈、降圧薬の作用増強、めまい
SSRI
消化器症状(悪心、嘔吐)、食欲低下、頭痛、神経過敏、 性機能障害、断薬症候群、セロトニン症候群、錐体外路症状、 薬物相互作用による副作用(パロキセチン)、口渴、かすみ眼
SNRI
尿閉、動悸、血圧上昇、めまい、不安、異常発汗

(文献¹³⁾より引用)

性認知症とも呼ばれ、仮性認知症と本物の認知症の間の鑑別点については、うつ病患者と比較して認知症患者では、認知症症状が抑うつ症状に先行して出現し、抑うつ気分への訴えには深刻味が薄く、動揺しやすいなどの特徴があると言われている(表2)¹³⁾が、VD患者では認知機能障害や日常生活能力の障害が認められやすいため、その鑑別には特に注意を払う必要が

ある。1999年にGinzburgら¹⁴⁾は、VD患者の認知機能について調べている。その結果、中等度以上の脳血管障害を持つVD患者においては遅延再生、言語流暢性、呼称の成績が落ちていたと報告している。我々の2002年のデータ¹⁵⁾でも、脳血管障害を合併していないうつ病では、うつ病症状が回復し

た後のウェクスラー成人知能検査改訂版の得点は全IQ102・3、言語性IQ103・3、動作性IQ101・0と、ほぼ健常成人と同様であったのに対して、VD患者の同得点は全IQ86・7、言語性IQ90・2、動作性IQ84・1と有意に低値を示していた。

これらの結果から、VDではうつ病症状が強い時期だけでなく、うつ病の回復後にも軽度の認知機能障害が持続する例が多いことが明らかとなった。

さらに、2000年にアメリカで行われた大規模な疫学研究¹⁶⁾では、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ことが示されており、我々が最近行った10年間の長期追跡調査でも、VD患者では認知症へ進展した例が多かったことから、VDと認知症との関連については鑑別をしっかりと行うとともに、認知症への進展の可能性を考慮に入れた診療が必要と思われる。

(2) 薬剤によるうつ状態

VDの好発年齢である高齢期では、患者は様々な身体合併症を伴っている場合が多いため、精神科

以外の一般身体科から多種類の薬剤の投薬を受けていることもしばしばである。これらの薬剤の中には、うつ状態を惹起する可能性のある薬剤(表3)¹⁷⁾も少なくないため、VDの診断に当たっては、抑うつ状態を惹起しやすい薬物投与の有無を検討する必要がある。

VDの治療

VDの基本的な治療は成人のうつ病と比べて変わるところはない。うつ病が重症の時期には十分な休養を取ることに加えて、抗うつ薬による薬物療法、精神療法が重要になってくる。それに加えて、脳血管障害を合併しているためにVDにおいて注意すべき点としては、脳血管障害の再発や進行を予防する必要があることが挙げられる。

また、PSDにおいては抗血小板療法や抗凝固療法が必要になることが多く、MRI-defined VDでは高血圧や糖尿病、高脂血症といった合併する危険因子の治療が必要となる例が多い。

抗うつ薬に対する治療反応性については、PSDを中心にいくつ



か報告されているが、多くは成人のうつ病と同様に抗うつ薬はプラセボと比較して効果が認められ、抗うつ薬の種類による効果の違いについては明らかではない。

抗うつ薬治療による副作用の発現がVDで認められやすいことはほぼコンセンサスが得られている。1989年にGiblinら¹⁸⁾は、VDでは脳血管障害を認めないうつ病と比べて、薬物治療によってせん妄という軽度の意識障害が生じやすかったと報告している。

もう少し詳しく見ていくと、我々が1996年に行った調査¹⁹⁾では、三環系抗うつ薬という古いタイプの抗うつ薬によるせん妄が生じやすく、高齢者のうつ病の治療で使われることの多いスルピリドによる薬剤性パーキンソニズムを生じやすいということが明らかになった。

これらの結果から、薬物療法を行う際にはこれらの薬剤を避けて、少量から、副作用の発現に注意しながら増量していき、最終的には十分量の抗うつ薬を服薬する必要がある。我々の対象は無症候性脳梗塞を合併したうつ病であるが、

同様の配慮はPSDの患者の治療にも重要である。

具体的な抗うつ薬の使い方としては、抗うつ薬の選択は副作用プロファイルの違い(表4)¹³⁾によって行うのが妥当であろう。

第一選択薬としてSSRI(パロキセチン10~30mg、フルボキサミン50~150mg、セルトラリン25~100mg)あるいはSNRI(ミルナシプラン25~100mg)を選択して少量から開始し、漸増していく。最初に選択した薬剤が無効であると判断した場合の第二選択薬としては、SSRI、SNRIの中から別のクラスの薬剤を選択することが望ましいと考えられる。

VD患者は高齢であることが多く、抗うつ薬以外にも薬剤の処方を受けていることが多いため、薬物相互作用という観点からは臨床用量ではほとんど他の酵素の誘導や阻害をすることのないセルトラリンやミルナシプランが使用しやすい。

最後に、昨年我々が行ったPSDの治療に関する研究²⁰⁾では、うつ病の症状の中で何事にもやる気

が起らないアパシーという状態を示していた患者では、うつ病の経過だけでなく、脳卒中発作後の麻痺など身体機能の改善が少なかったことが明らかになった。この結果からは、VDの中でも特にアパシーを示す患者には、うつ病の症状が軽度であっても、見逃さずに治療を行うことが必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Krishnan KR, et al: *Am J Psychiatry* 154: 497, 1997.
- 2) Alexopoulos GS, et al: *Arch Gen Psychiatry* 54: 915, 1997.
- 3) Robinson RG, et al: *Stroke* 13: 635, 1982.
- 4) Drevets WC: *Prog Brain Res* 126: 413, 2000.
- 5) Okada G, et al: *Neuropsychobiology* 47: 21, 2003.
- 6) Frasure-Smith N, et al: *Circulation* 91: 999, 1995.
- 7) Popkin MK, et al: *Arch Gen Psychiatry* 45: 64, 1988.
- 8) Massie MJ, et al: *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl): 12, discussion 18, 1990.
- 9) Fujikawa T, et al: *Stroke* 24: 1631, 1993.
- 10) Yamashita H, et al: *Neuropsychobiology* 44: 176, 2001.
- 11) Lipsey JR, et al: *Am J Psychiatry* 143: 527, 1986.
- 12) Hama S, et al: *Int J Geriatr Psychiatry* 22: 1046, 2007.
- 13) 山下英尚, 他: 高齢者へのうつ病治療, 現代老年精神医学, 武田薬政, 2005.

- 14) Kramer-Ginsberg E, et al: *Am J Psychiatry* 156: 438, 1999.
- 15) Yamashita H, et al: *Neuropsychobiology* 45: 12, 2002.
- 16) Hébert R, et al: *Stroke* 31: 1487, 2000.
- 17) 鹿田健一, 他: 脳卒中後 49: 847, 2003.
- 18) Figiel GS, et al: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2: 53, 1990.
- 19) Fujikawa T, et al: *Stroke* 27: 2040, 1996.
- 20) Hama S, et al: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257: 149, 2007.

寛解に至らない時のうつ病治療の再検討

—認知行動療法の知見から—

吉野 敦雄* 岡本 泰昌*

抄録：うつ病の長期的経過研究によれば、完全寛解に至らない症例も多くみられ、これらの症例には薬物療法だけでなく、心理社会的な療法を含めた総合的な対応が求められている。今日まで様々な臨床場面でうつ病に対する治療効果の有効性が検証されているのは認知行動療法 (cognitive behavior therapy) である。本稿では、寛解、再発防止という観点から認知行動療法の知見について、①急性期の薬物療法への併用効果、②再発予防効果、③維持療法期の追加、の順にまとめ報告する。また、本邦におけるうつ病に対する認知行動療法の知見として、当院で行っている集団認知行動療法 (group cognitive behavior therapy) について概要を紹介する。 精神科治療学 23(3):325-330, 2008

Key words : depression, cognitive behavior therapy, combined treatment, group cognitive behavior therapy

I. はじめに

うつ病に対する抗うつ薬の有効性は確かめられているが、より長期的な効果を検討した報告によれば、寛解に至っていないケースも多くみられている¹⁾。また寛解後、抗うつ薬を中止した後に再発のリスクがあること、抗うつ薬による長期間の維持療法には高いコンプライアンスが必要であること、長期投与に伴う副作用の出現や抗うつ効果が減弱する可能性があることなどの問題点が指摘されている²⁾。したがってうつ病の治療場面において、とりわけ寛解に至らない症例や再発を繰り返す症例においては、薬物療法だけでなく、心理

社会的な治療を含めた総合的な対応が求められている。

心理社会的な治療として、対人関係療法、家族療法、精神分析的な治療など様々な方法があるが、今日まで様々な臨床場面でうつ病に対する治療効果の有効性が検証されているのは認知行動療法 (cognitive behavior therapy: CBT) である。認知行動療法は、1970年代から Beck³⁾により本格的に始められた認知療法と、1950年代から盛んとなった行動療法がそれぞれ統合された治療法で、1980年代から盛んに行われるようになった。

今回、われわれはうつ病の寛解、再発防止という観点から認知行動療法に関する知見を紹介する。最初に認知行動療法の急性期の薬物療法への併用効果、続いて認知行動療法の再発予防効果、さらに維持療法 (maintenance treatment) としての認知行動療法の可能性について明らかにした上で、当院で行っている集団認知行動療法の概要や治療効果についても報告する。

Reconsideration of treatment for remission : viewpoint from cognitive behavior therapy for depression.

*広島大学医学部精神神経科

[〒734-8551 広島市南区霞1-2-3]

Atsuo Yoshino, M.D., Yasumasa Okamoto, Ph.D.: Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima, 734-8551 Japan.

表1 急性期治療における認知行動療法の併用

研究	人数(人)	使用する薬	観察期間	結果
Blackburn et al. ⁸ (1981)	64	amitriptyline もしくは clomipramine	治療前後 (12週前後)	併用療法で、不安、抑うつ症状が有意に改善
Bowers ⁹ (1990)	30	nortriptyline	30日前後 (入院期間)	併用療法で、HRSDが有意に改善
Hollon ¹⁰ (1992)	64	imipramine	12週間	併用療法と単独療法で有意差なし
Scott et al. ¹¹ (1997)	48	向精神薬	12ヵ月	併用療法で、HRSD、BDIがBCT+TAUの方が有意に改善
Keller et al. ¹² (2000)	519	nefazodone	12週	併用療法で、HRSDが有意に改善

II. 急性期の薬物療法への 認知行動療法の併用効果

急性期治療として、薬物療法と組み合わせた認知行動療法、いわゆる併用療法 (combined treatment) の有効性については明らかになっている。

Hollon¹⁰は急性期治療における認知行動療法の併用の意義について①それぞれの患者において治療効果(症状の改善, 生活機能の改善など)をより増強させる, ②治療に反応する患者を増加させる, ③それぞれの患者において治療で取り扱う領域を広げることができる, ④治療に対するコンプライアンスを高める, などを挙げている。

表1に併用療法としての認知行動療法の役割についてまとめた。初期の研究の中には、併用療法が薬物療法のみや認知行動療法のみでの治療と比較して、あまり相違がないという報告もあったが⁷、これらの調査は十分な統計量を満たしていないという報告がある¹⁰。最近の報告では、併用療法が効果的であるという報告がよくみられてきている。

Scottら¹¹は、48例のうつ病患者を対象に、一般治療 (treatment as usual: TAU) と認知療法+TAUにそれぞれランダムに分け、治療効果について調べた。TAUは、さまざまな向精神薬の使用と簡単なカウンセリングを行うものであった。認知療法は、簡易型の認知療法 (brief cognitive therapy: BCT) を使用しており、週に1回の間隔で合わせて6セッション行うものとなっていた。これらの治療を12ヵ月の追跡調査で様子を見ていたところ、17項目ハミルトンうつ病評価尺度

(Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD)、ベック抑うつ評価尺度 (Beck Depression Inventory: BDI) などの抑うつ症状の指標において、BCT+TAUのグループの方がTAUのみのグループよりも有意な改善がみられており、また完全寛解となった割合もBCT+TAUの方がより多くみられた。

またKellerら¹²は、慢性うつ病患者 (519例) を対象とした。これらの患者に薬物療法 (nefazodone, 本邦未発表) のみ、認知行動分析システム療法 (cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy: CBASP) のみ、薬物療法+CBASPの3群をランダムに分けて12週間治療をした。なおCBASPは16回から20回のセッションを行った。改善をHRSDで8点以下もしくは治療前後におけるHRSDの50%以上の減少のどちらか2種類と定義したところ、それぞれの改善率は薬物療法のみとCBASPのみではどちらも48%で、薬物療法+CBASPでは73%となっており、併用療法は単独での治療よりも有意な改善を示していた。

最近のメタアナリシス¹³において、併用療法が、それぞれ単独での治療よりもすぐれた改善効果を示していること、特にこの改善効果はより慢性的な、あるいはより重篤なうつ病患者において顕著であることが明らかになった。すなわち、薬物療法を行うも寛解に至らない患者に対して認知行動療法の併用が有用である可能性が示唆された。

III. 認知行動療法の再発予防効果

表2に、認知行動療法の再発予防効果について

表2 認知行動療法 (CBT) の再発予防効果

研究	人数 (人)	CBTとコントロールの種類	追跡期間	再発率	
				CBT (%)	コントロール (%)
Paykel et al. ¹⁴⁾ (1999, 2005)	158	CBT+薬物療法 (amitriptyline) vs 薬物療法 (amitriptyline)	3年半	29	47
Fava et al. ⁴³⁾ (1998, 2004)	40	CBT vs 薬物療法	6年	40	90
Hollon et al. ⁸⁾ (2005)	104	CBT vs 薬物治療 (維持療法なし/あり)	1年	30.8	76.2/47.2 (維持療法なし/あり)
Teasdale et al. ¹⁰⁾ (2000)	145	CBT vs treatment as usual (TAU)	60週	40	66

まとめた。Paykelら¹⁴⁾は、最近2ヵ月間はDSM-III-R (diagnostic and statistical manual of mental disorders, revised 3rd edition) にて大うつ病性障害の基準には当てはまらないが、HRSDで少なくとも8点以上みられていた158例の部分寛解期におけるうつ病患者を対象とした追跡調査を行った。なお、追跡調査を行う前の初期治療は薬物療法 (amitriptyline もしくは fluoxetine) であった。初期治療後から認知行動療法 (80例) と一般外来治療のみ (78例) とを比較対照とし、追跡調査を行った。なお認知行動療法は20週間かけて16セッションを行い、その後26週目と32週目に追加のセッションを行った。一般外来治療の受診は最初の20週間では4週間に1回で、さらに48週間にかけて8週間に1回とし、支持的な関わりを30分間行うものであった。本研究では、両群とも薬物療法を併用していた。認知行動療法終了後から3年半の追跡調査を行ったところ、認知行動療法グループでのうつ病の再発率は29%で、コントロール群では47%であり、認知行動療法グループにおいてより低い再発率となっていた。

Paykelらの研究では、維持療法として薬物治療も併用しているが、Favaら⁴³⁾の研究においては、維持療法で薬物治療を使用しなかった。初期治療として抗うつ薬による治療を行い、反応した40例のうつ病患者を対象とし、無作為に認知行動療法グループ (20例) と一般外来グループ (20例) に分けて比較検討した。なお、両グループにおいて抗うつ薬は漸減中止した。6年間にわたって追跡調査を行ったところ、認知行動療法グループでの

うつ病再発率は40%でコントロールグループでは90%であり、認知行動療法グループにて有意に低い再発率となっていた。

他方、Hollonら⁸⁾は初期治療 (治療開始16週間) として認知行動療法あるいは薬物療法を行い、それぞれで反応したうつ病患者 (104例) を対象に1年間の追跡調査を行った。認知行動療法グループ (35例) はその後3回の追加セッションを受け、薬物療法群は維持薬物療法を行ったグループ (34例) と行わなかったプラセボグループ (35例) に分けて調査した。その結果、それぞれの再発率は30.8%、47.2%、76.2%で、認知行動療法においてより低い再発率であった。

これらの結果から、認知行動療法はうつ病に対して、より長い期間にわたって効果的であり、再発を予防し寛解を維持することに有効であることが窺えた。

IV. 認知行動療法の維持療法期の実施

薬物療法においては、再発の危険を減少させるために初期治療の時期のみならず、ある程度の寛解時期を過ぎても継続して薬物の投与が行われる。それに対して認知行動療法の場合には、決められたセッションが終了した後に、ブースターセッション (booster session) が行われることもあるが、回数はあまり多くなく、また行われない場合も多い。

Jarrettら¹⁰⁾は、うつ病患者を対象に初期治療として認知行動療法を行い、寛解した (HRSDが9

点以下) 84例に対して、その後8ヵ月にわたって10セッションの認知行動療法を行うグループとコントロールのグループとをランダムに分けて評価を行った。寛解後の認知行動療法では、初期治療での認知行動療法で学んだ一通りのスキルの復習、残存する症状へのアプローチ、再発防止を目的として行い、コントロールでは同じ頻度で受診してもらい症状評価を行った。治療終了後16ヵ月間の追跡調査をした。それによると、すべての治療終了後での再発率は認知行動療法グループでは10%、コントロールのグループでは31%であり、24ヵ月後(8ヵ月の治療期間+16ヵ月の追跡期間)ではそれぞれ16%、67%となっており、明らかに寛解期に追加の認知行動療法を行った方がより再発率が減少する結果となった。

認知行動療法の維持療法期の実施に関してはまだ先行研究は少ないが、再発防止のためのブースターセッションの有効性が示唆された。

V. 広島大学うつ病グループセミナーの概要

先述したように、主に欧米での先行研究から、うつ病への認知行動療法の有効性は十分確かめられている。しかしながら、わが国ではうつ病を対象とした実証的研究は行われていない。そこで最後に、われわれが現在うつ病を対象として行っている集団認知行動療法(group cognitive behavior therapy: Group-CBT)について紹介する。

1グループは、患者4~6名で構成されている。スタッフは3名(精神科医1名、臨床心理士2名)で、1名がメイントレーナーとしてセッション全体のまとめ役となり、残り2名はサブトレーナーとして、患者のサポートを行う形式である。

プログラムは、心理教育セッション2回(各60分)、治療セッション10回(1回/週:各90分)、計12回(約3ヵ月間)から構成されている。プログラム内容はBeckら¹⁾に基づいて作成した。心理教育セッションでは、オリジナルのパンフレットを用いて、「うつ病の症状と治療」「認知・気分・行動の関係」「認知行動療法の説明」「治療セッションの概要」についてレクチャーしている。治療

表3 集団認知行動療法導入前の対象背景(N=40)

年齢	43.1±9.3歳(25~57歳)
性別	男性33例/女性7例
病相回数	単一エピソード 18例/反復性 22例
HRSD	13.6±4.8(5~24)
BDI	22.1±7.6(11~37)
GAF	61.9±6.2(40~72)
SF-36	91.0±14.0(70.1~120)
就労状況	就労3例/休職27例/無職10例
抗うつ薬治療抵抗性	stage I 8例/stage II 11例/stage III 21例
GCBT導入までの期間	17.9±12.9ヵ月(2~55ヵ月)

セッションは、3期から構成されている。1期(#1~#3)の目的は、否定的思考が気分に影響していることに気づくことである。具体的には、うまくいった状況とうまくいかなかった状況の「状況」「気分」「考え」を比較して、状況と気分の中に思考が関与していることを理解する。2期(#4~#6)では、思考パターン(考え方のくせ)を分析し、より望ましい考え方を検討することが目的となる。ワークシートを用いて、後ろ向きな考え方のくせを分析して、気分が楽になるような別の考え方を検討する。3期(#7~#10)では、今後予想される問題への対処方法を身につけるため、2期で検討した新しい考え方や取り組みを生活場面で繰り返し練習する。また再発予防に関するレクチャーを行っている¹⁰⁾。

集団認知行動療法前後の抑うつ症状、心理・社会的機能を評価するため、集団認知行動療法前後、集団認知行動療法終了後3、6、12、24ヵ月で質問紙調査と半構造化面接を行っている。抑うつ症状の評価尺度としてBDIとHRSD、心理・社会的機能の評価尺度として36-item Short-Form Health Survey(SF-36)、非機能的認知の評価尺度としてAutomatic Thought Questionnaire-Revised(ATQ-R)、非機能的態度尺度(Dysfunctional Attitude Scale:DAS)、機能の全体的評価尺度としてGlobal Assessment of Functioning(GAF)を施行している。

現在までに治療を受けた、集団認知行動療法導入以前のうつ病患者の背景について表3に示す。表でみられる抗うつ薬治療抵抗性のステージは

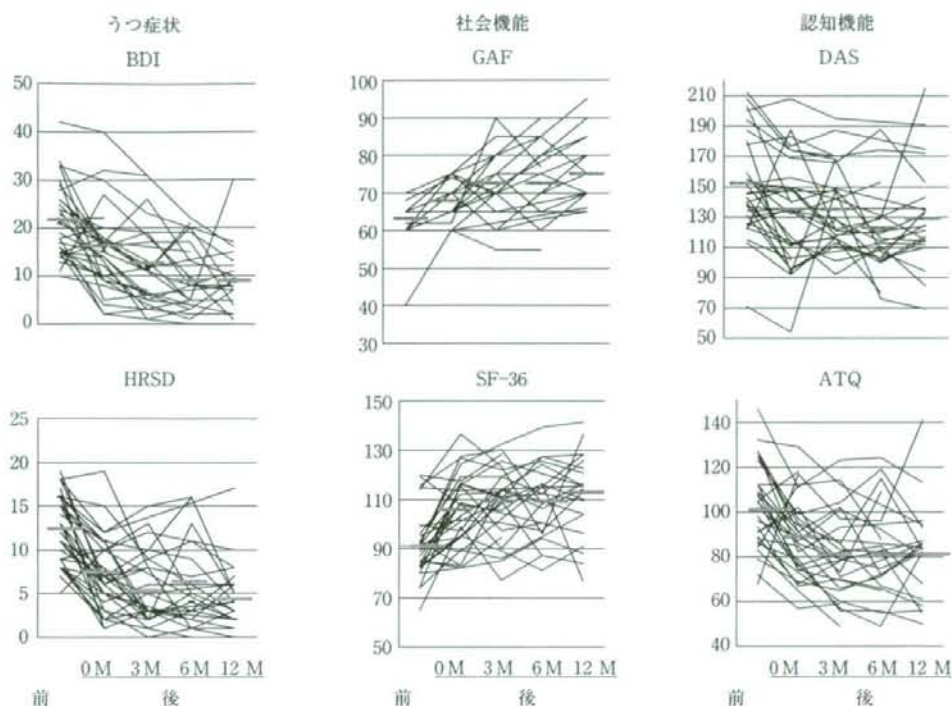


図1 集団認知行動療法の縦断的效果

表4 集団認知行動療法終了後12ヵ月の転帰 (N=29)

集団認知行動療法終了直後		集団認知行動療法終了12ヵ月後	
寛解	15例	寛解	22例
非寛解	14例	非寛解	7例
部分寛解	8例	部分寛解	4例
大うつ病エピソード	6例	大うつ病エピソード	3例

Thase と Rush¹⁹⁾による基準を使用した。反復性うつ病が40例中22例となっており、またすべての患者で少なくとも1種類以上の抗うつ薬に対して効果がみられておらず、寛解に至っていなかった。

集団認知行動療法前から治療後12ヵ月までを比較した縦断的結果を図1に示す。まず治療前後に関しては、抑うつ症状と非機能的認知において、軽度～中等度の改善を認めた。心理・社会的機能については、全般的に改善を認め、特に活動性が上昇していた。さらに集団認知行動療法直後と12

ヵ月後を比較検討したところ、抑うつ症状、社会的機能の改善は維持されていた。また表4では29例における治療12ヵ月後の転帰について示している。寛解はHRSDで7点未満とした。これによると、治療直後に比べて寛解の割合が増加し、非寛解の割合が低下していた。これらのことより、治療終了後も治療効果が継続してみられる可能性が考えられた。これらの結果から、認知行動療法の非寛解例に対する急性期治療効果、再発防止効果の可能性が本邦においても示唆された。

VI. まとめ

うつ病に対する寛解、再発について、認知行動療法の研究結果を中心にまとめた。これまでに得られた知見では、認知行動療法の長期間の有効性、薬物と合わせた併用療法の有効性についての可能性が示されている。また先行研究はまだ少ないが、認知行動療法の維持療法も有効ではないか

と考えられた。

文 献

- 1) Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. et al.: Cognitive Therapy of Depression. Guilford press, New York, 1979.
- 2) Blackburn, I.M., Bishop, S., Glen, A.I.M. et al.: The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Br. J. Psychiatry*, 139; 181-189, 1981.
- 3) Bowers, W.A.: Treatment of depressed in-patients cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *Br. J. Psychiatry*, 156; 73-78, 1990.
- 4) Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S. et al.: Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am. J. Psychiatry*, 155; 1443-1445, 1998.
- 5) Fava, G.A., Ruini, C., Rafanelli, C. et al.: Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Am. J. Psychiatry*, 161; 1872-1876, 2004.
- 6) Fava, G.A., Ruini, C. and Sonino, N.: Management of recurrent depression in primary care. *Psychother. Psychosom.*, 72; 3-9, 2003
- 7) Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Evans, M.D. et al.: Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49; 774-781, 1992.
- 8) Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Shelton, R.C. et al.: Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62; 417-422, 2005.
- 9) Hollon, S.D., Jarrett, R.B., Nierenberg, A.A. et al.: Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J. Clin. Psychiatry*, 66; 455-468, 2005.
- 10) Jarrett, R.B., Kraft, D., Doyle, J. et al.: Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58; 381-388, 2001.
- 11) Keller, M.B., McCullough, J.P., Klein, D.N. et al.: A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N. Engl. J. Med.*, 342; 1462-1470, 2000.
- 12) 松永美希, 岡本泰昌: うつ病の集団認知行動療法. *医学のあゆみ*, 219; 1114-1119, 2006.
- 13) Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G. et al.: Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 61; 714-719, 2004.
- 14) Paykel, E.S., Scott, J., Cornwall, P.L. et al.: Duration of relapse prevention after cognitive therapy in residual depression: follow-up of controlled trial. *Psychol. Med.*, 35; 59-68, 2005.
- 15) Paykel, E.S., Scott, J., Teasdale, J.D. et al.: Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56; 829-835, 1999.
- 16) Ramana, R., Paykel, Z., Cooper, Z. et al.: Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol. Med.*, 25; 1161-1170, 1995.
- 17) Scott, C., Tacchi, M.J., Jones, R. et al.: Acute and one-year outcome of a randomized controlled trial of brief cognitive therapy for major depressive disorder in primary care. *Br. J. Psychiatry*, 171; 131-134, 1997.
- 18) Teasdale, J.D., Segal, Z.V., Williams, J.M. et al.: Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 68; 615-623, 2000.
- 19) Thase, M.E. and Rush, A.J.: When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J. Clin. Psychiatry*, 58; 23-29, 1997.

プライマリケア医のうつ病診療に関する実態調査

石田 康¹⁾ 長友 慶子¹⁾ 池田 学²⁾ 内村 直尚³⁾
 大内 清⁴⁾ 小澤 寛樹⁵⁾ 北村 俊則⁶⁾ 近藤 毅⁷⁾
 赤崎 安昭⁸⁾ 佐野 輝⁹⁾ 寺尾 岳⁹⁾ 西村 良二¹⁰⁾
 山田 茂人¹¹⁾ 神庭 重信¹²⁾ 中村 純¹³⁾

- 1) 宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野
- 2) 熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野 (神経精神科)
- 3) 久留米大学医学部神経精神医学講座
- 4) ハートフル心療内科
- 5) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析制御学講座精神病態制御学分野
- 6) 熊本大学大学院医学薬学研究部臨床行動科学分野
- 7) 琉球大学医学部高次機能医科学講座精神病態医学分野
- 8) 鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科健康科学専攻社会・行動医学講座精神機能病学分野
- 9) 大分大学医学部脳・神経機能統御講座精神神経医学
- 10) 福岡大学医学部精神医学教室
- 11) 佐賀大学医学部精神医学講座
- 12) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学
- 13) 産業医科大学医学部精神医学教室

九州・沖縄精神科ネットワークうつと不安 (Kysyu Okinawa Psychiatrist Network Depression and Anxiety; 以下 KOPNDA) は、九州・沖縄 8 県におけるうつ病や不安障害に関する疾病啓発、診療連携を目指して活動しており、最終的には患者さんの quality of life (QOL) の向上に貢献すること、及び自殺者数の減少を目標としている。自殺対策の観点からも、うつ病の早期発見・早期治療は重要であり、精神科医や心療内科医以外の一般診療科の医師 (プライマリケア医) の啓発や、彼らと専門医との連携が必要である。今回 KOPNDA は、プライマリケア医を対象に、うつ病診療に関する講演会受講前と受講後の 2 回にわたりアンケート調査を実施した。プライマリケア医のうつ病診療の実態について、若干の考察を加えて報告する。

九州精医 54:120-126, 2008

はじめに

九州・沖縄精神科ネットワークうつと不安 (Kysyu Okinawa Psychiatrist Network Depression and Anxiety; 以下 KOPNDA) は、九州・沖縄 8 県において、うつ病及び不安障害の疾患概念の確立、診断・治療法・臨床評価等に関する研究、専門医ならびに専門医以外の医療従事者への啓発活動の推進をはかることを基本理念として、平成 17 年に設立された。標記活動を実施するにあたり、最終的には患者さんの quality of life (QOL) の向上に貢献すること、及び自殺者数の減少を目標としている。

〒889-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200

平成10年(1998年)以降、国内の自殺者数が年間3万人を超える状況が続くなか、平成18年6月に自殺対策基本法が成立し、平成19年6月に自殺総合対策大綱が策定された。九州・沖縄における自殺者数は、平成17年は3,760人、平成18年は3,953人と増加傾向にある³⁴⁾。自殺者の約3割が自殺する直前にうつ病などの気分障害に罹患している³⁵⁾ことから、うつ病の早期発見・早期治療を目的として、精神科医や心療内科医以外の一般診療科の医師 (プライマリケア医) の啓発や彼らと専門医との連携が重視されている。

我々 KOPNDA は、プライマリケア医に対して、①自殺予防マニュアルによるうつ病・不安障害の診断普及、②大うつ病治療指針 (アルゴリズム)

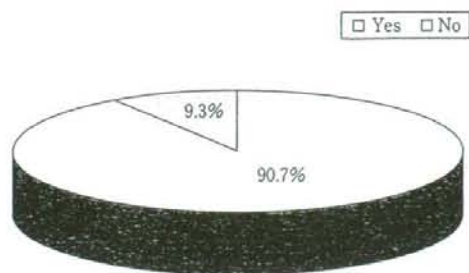


図1 講演会前のアンケートの質問

「うつ病と思われる患者さんを診察されることはありませんか?」の回答 (n=192)

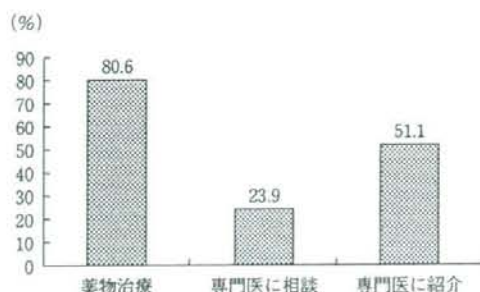


図2 講演会前のアンケートの質問

「うつ病と思われる患者さんにはどのような対処をされていますか?」(複数回答可)の回答 (n=180)

普及を進めるべく、各地域において上記2項目を主な内容とした講演会を開催した。この講演会に参加したプライマリケア医に対して、講演会受講前と受講後の2回にわたり、うつ病診療に関するアンケート調査を行った。本調査から明らかとなったプライマリケア医のうつ病診療の実態について、若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

1. 対象

プライマリケア医(延べ総数1,391名)を対象に平成17年2月~平成19年6月までの期間に、前記2項目(①自殺予防マニュアルによるうつ病・不安障害の診断、②大うつ病治療指針)の普及を目的とした講演会を九州・沖縄各地で開催した。原則的に、各講演会の講師は、それぞれの開催地域で診療活動を行っている精神科医が担当した。講演会に参加した医師の90%以上は開業医であった。講演会前後ともにアンケートに回答したプライマリケア医は192名であった。精神科や心療内科を専門とする医師によるアンケートの回答は解析対象から除外した。192名のアンケート回答者(医師)の専門分野(診療科)の内訳は、以下のとおりであった。内科66%, 外科10%, 産婦人科7%, 神経内科・小児科が各3%, 泌尿器科・整形外科・脳外科・耳鼻科が各2%, 麻酔科・皮膚科・リハビリテーション科が各1%であった。また192名の地域(県)別の内訳は、鹿児島58名(30.2%), 宮崎35名(18.2%), 福岡33名(17.2%), 佐賀29名(15.1%), 大分26名(13.5%),

熊本8名(4.2%), 長崎3名(1.6%)であった。

2. 方法

うつ病診療の実態に関する内容のアンケート用紙(記名式)を、講演会前(講演会会場にて講演開始前に記載して頂いた)と講演会後(講演会開催2~4週後に記載して頂いた)の2回に渡って配布・回収し、その結果を比較検討した。

結果

1. プライマリケア医のうつ病診療の現状

(1) うつ病の診療経験

90.7%のプライマリケア医が、うつ病と思われる患者を診察した経験を持っていた(図1)。このような患者への対処法(複数回答可)について、23.9%の医師が「専門医に相談する」、51.1%の医師が「専門医に紹介する」と回答し、80.6%の医師が「薬物療法を開始する」と回答した(図2)。

(2) うつ病に関する知識

うつ病の診断方法については「知っている」と回答した18.2%と「ある程度知っている」と回答した69.8%を合計すると、88.0%の医師がうつ病の診断方法を、少なくともある程度は知っている」と回答した(図3)。

(3) 精神科医との連携その他

自殺に関する相談を患者さんや家族から受けた

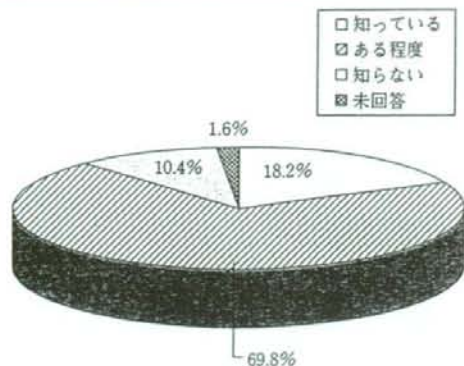


図3 講演会前のアンケートの質問「うつ病の診断方法をご存知ですか?」の回答 (n=192)

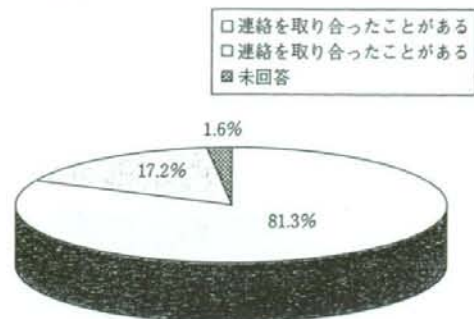


図5 講演会前のアンケートの質問「患者さんの病態で精神科医と連絡を取り合ったことがありますか?」の回答 (n=192)

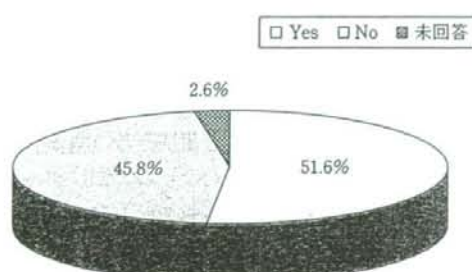


図4 講演会前のアンケートの質問「自殺の問題を患者さんもしくはご家族から相談を受けたことがありますか?」の回答 (n=192)

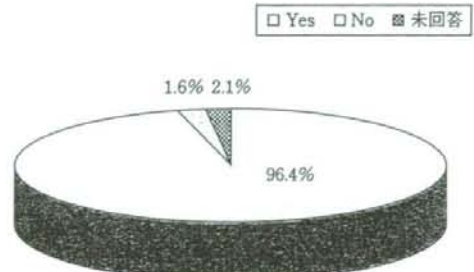


図6 講演会前のアンケートの質問「今後の診療で精神科医との連携を必要と思われますか?」の回答 (n=192)

ことがあると回答した医師は51.6%であった(図4)。患者さんの病態について「精神科医と連絡を取り合ったことがある」と答えた医師は81.3%であった(図5)。「今後、精神科医との連携が必要である」と回答した医師は96.4%であった(図6)。当該講演会に参加した動機(複数回答可)として、「うつ病に興味」(54.2%)、「今後の勉強」(76.6%)と、うつ病を中心とした精神疾患に対する高い関心の存在が伺われた(図7)。

2. 講演会前後の比較

講演会前、うつ病と思われる患者さんは全患者の8.3%存在すると考えていたアンケート回答者であったが、講演会後には10%存在すると回答した(図なし)。

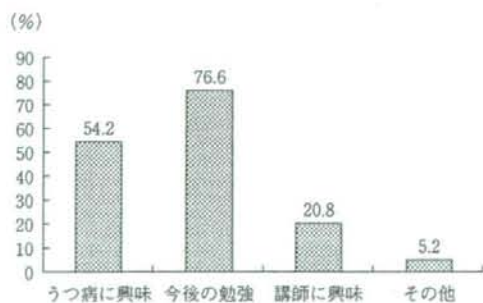


図7 講演会前のアンケートの質問「今回の講演会に参加された動機は何ですか?」(複数回答可)の回答 (n=192)

講演会前より、すでに95.8%の医師が「うつ病は治療できる病気である」という認識を持ってお



図 8 講演会前後のアンケートの質問「うつ病は治療できる病気である」の回答の比較 (n=192)

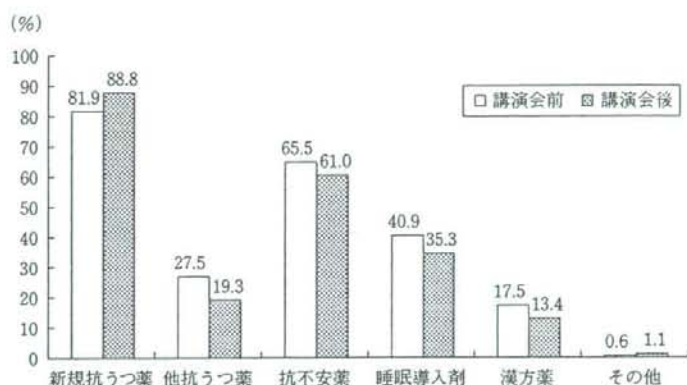


図 9 講演会前後のアンケートの質問「うつ病と思われる患者さんにどのような薬剤を 사용합니다か?」(複数回答可)の回答の比較 (n=192)

り、講演会後には98.4%の医師が同様の認識を持っていると回答した(図8)。

講演会前に調査したうつ病患者に対する薬物療法の内訳(複数回答可)では、81.9%の医師が新規抗うつ薬を、27.5%の医師が他の抗うつ薬を処方すると回答した。講演会後は88.8%の医師が新規抗うつ薬を、19.3%の医師が他の抗うつ薬を処方すると回答した(図9)。

3. 講演会の感想及び講演会後の診療実態

講演会で参考になったこと(複数回答可)として、約7割の医師が「診断」、「治療」に関する内容が参考になったと回答した。さらに、48.9%の医師が「専門医への紹介のタイミング」に関する内容が参考になったと回答した(図10)。

また、このような講演会に今後も参加したいと

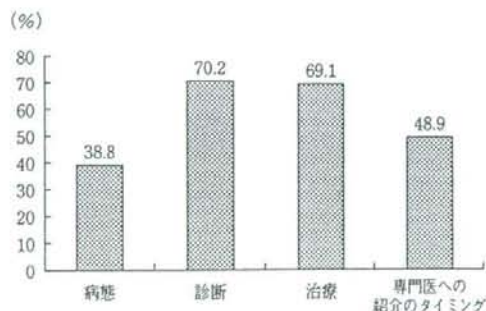


図 10 講演会後のアンケートの質問「講演会で参考になったことは何ですか?」(複数回答可)の回答 (n=188)

答えた医師は97.9%であった(図11)。

講演会後に84.4%の医師が「うつ病の治療に積極的になった」(図12)、97.4%の医師が「診療の

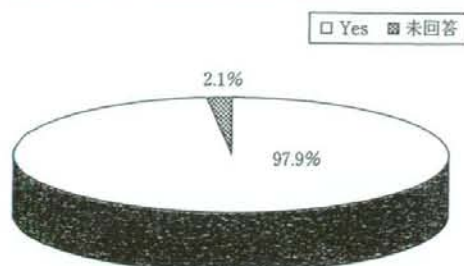


図 11 講演会後のアンケートの質問
「このような講演会には今後も参加いただけますか?」の回答 (n=192)

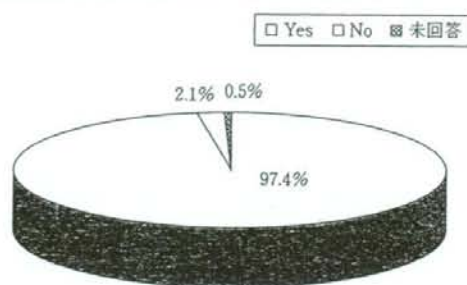


図 13 講演会後のアンケートの質問
「診療のなかでうつ病治療の必要性を感じた」の回答 (n=192)

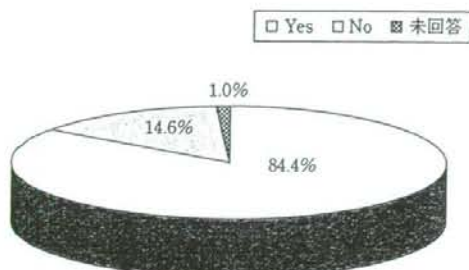


図 12 講演会後のアンケートの質問
「講演会後、うつ病の診断治療に積極的になった」の回答 (n=192)

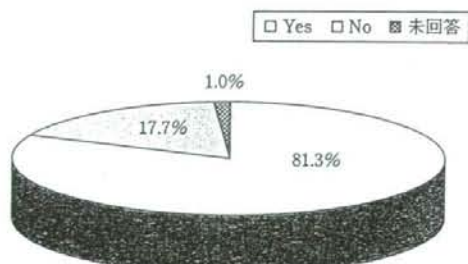


図 14 講演会後のアンケートの質問
「患者さんの病態を違う方向からとらえるようになった」の回答 (n=192)

なかでうつ病治療の必要性を感じた」と回答した(図13)。「患者さんの病態を違う方向からとらえるようになった」と答えた医師は81.3%であった(図14)。

講演会後(2~4週の期間)に患者さんのことで専門医と連絡を実際に取り合ったと回答した医師は20.3%であり、「今後連絡を取ろうと思う」と答えた70.3%を合計すると、90.6%の医師が専門医と連絡を取った、あるいは取る意志があることが示された(図15)。

考 察

本調査結果より、KOPNDAの講演会に参加したプライマリケア医の少なくとも一部は、すでにある程度うつ病診療の経験があり、精神科医と連携しながら治療をした経験があることが示された。賛否両論あろうが、うつ病診療に関心のないプラ

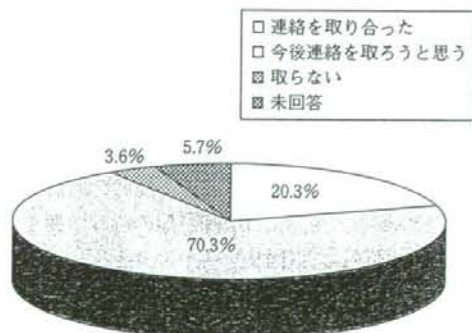


図 15 講演会後のアンケートの質問
「講演会後、患者さんのことで専門医と連絡を取り合ったことがありますか?」の回答 (n=192)

イマリケア医への啓発を推し進める際には、講演会という形式には(受講するという自発的な行動

が必要となり)限界があると考えられる。このため、講演会以外の啓発媒体(e-mail, インターネット, CD-ROM, DVD, 紙媒体, その他)の活用も並行して進めていくことが必要であろう。

うつ病患者の初診診療科として、約6割を超える患者が内科を受診、続いて婦人科、脳神経外科、精神科と続くとする報告もある⁶⁾。自殺者の半数以上が、自殺を実行する1ヶ月以内に何らかの身体症状を訴えて精神科以外の医療機関を受診しているという報告もあることから⁸⁾、精神科以外の医師がこのような知識を持って診療にあたるのが、うつ病の早期発見や自殺のリスク軽減につながることに期待できる。

今回の講演会前のアンケート調査では、うつ病の診断方法を、「知っている」と答えた医師は約2割程度、「ある程度知っている」と答えた医師は約7割程度と、程度の差こそあれ、アンケート回答者の多くがうつ病の診断法に関して何らかの知識を有していることが確認できた。ただし、「講演会で参考になったことは何ですか?」の回答に、「診断」と答えた医師が7割にも達した結果が示しているように、当該講演会受講者の診断法に関する関心の高さは明らかであった。今後、開催する講演会の性質・目的によっては、プライマリケア医に対しても、うつ病の異種性、注意すべき鑑別診断、うつ病の慣用診断と操作的診断の差異やそれぞれの使用上の利点・欠点・注意点、その他、うつ病診断に関する種々の情報も提供していくことを検討すべきである。

大半のプライマリケア医に、「うつ病は治療できる病気」という意識が根付いており、今回の講演会後には、さらに多くのプライマリケア医が「うつ病は治療できる病気」と回答していた。一般に、専門医はもちろんプライマリケア医においても、治療抵抗性あるいは遷延性のうつ病患者が存在することは認識されていると考える。ただ、少なくとも半数以上のうつ病患者に抗うつ薬が奏効する事実や、精神療法が更にその治療効果を高めることを改めて周知していく必要があると考える。うつ病の治療に必要な基本的メニューは、①休養、②薬物療法、③支持的精神療法であるとされる⁹⁾。この治療に関する基本的な知識をより多

くのプライマリケア医に普及させることが重要である。

うつ病患者に対する処方薬剤として、プライマリケア医の少なくとも8割から9割が抗うつ薬を処方すると答えた。抗不安薬や睡眠導入剤のみの治療で、うつ病の症状が改善することもあるが、一方で症状が遷延化する場合もある²⁾。一方、抗うつ薬による自殺企図のリスク³⁾や、抗不安薬の依存性¹⁾の問題もあることから、患者さんや家族に対してはもちろん、プライマリケア医に対しても、これらの問題(向精神薬による有害事象)を十分かつ誤解がないように説明することが重要である。

抗うつ薬、とりわけ選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)を代表とする新規抗うつ薬に比較的多く認められる有害事象のひとつに activation syndrome (賦活症候群)があり、時として自殺関連事象に発展することがある⁷⁾¹⁰⁾。臨床実地において、特に小児・若年者に対して抗うつ薬治療を選択する場合には、少量より投与開始し、初回投与後は、より短期間(例えば1週間以内)の診察を心がけて、特に2ヶ月以内は注意が必要であろう。Activation syndromeが生じた場合には、薬物を減量ないし中止したり(すでに長期間服用している場合には中止後症候群¹¹⁾に注意)、軽度の場合には気分安定薬(mood stabilizer)や抗不安薬の併用が考えられる。また、診断の再考(双極性障害、人格障害等の可能性の検討)も必要である。

今回のアンケート調査で明らかになったように、少なくとも、うつ病診療に関心の高いプライマリケア医の多くは、精神科医との連携の必要性をすでに認識している。平成19年に政府が策定した自殺総合対策大綱を踏まえ、平成20年の診療報酬改定で厚生労働省は、自殺防止の観点から、内科などの受診者のなかからうつ病が疑われる患者さんを精神科医に紹介することを評価する方針を示した。より多くのプライマリケア医にうつ病診療に関する知識と同時に精神科医等の専門医へ紹介する適切なタイミングを啓発していくことが重要である。

今回のアンケート調査で、受講者にとって参考