

# 高血圧のすべて 2012

## 研究と診療の最前線

企画 島田 和幸 (小山市立小山市民病院)

### CONTENTS

#### ■ 高血圧の成因に関する新知見

食塩感受性高血圧の発症メカニズム 高血圧関連遺伝子のゲノムワイド関連解析  
—— 高血圧研究の新たなアプローチ 生体リズム異常と高血圧血圧の中樞性調節機構

#### ■ 高血圧性臓器障害に関する基礎知見

細胞内小器官とアンジオテンシン血管緊張調節と酸化ストレス  
高血圧と認知機能  
肥満症とレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系  
心肥大から心不全へ

#### ■ 高血圧診断の新たなエビデンス

家庭血圧の臨床疫学  
ABPM: パーフェクト24時間血圧コントロールへの臨床応用  
中心血圧の臨床的意義: 中心血圧は末梢血圧を超えるか  
—— 臓器障害との関連からの検討

#### ■ 睡眠時無呼吸と高血圧

血圧変動性の臨床的意義  
高血圧と動脈ステイプネス  
心腎連関からみた微量アルブミン尿に対する新たな治療戦略

#### ■ 高血圧治療の新たなエビデンス

Jカーブ理論の再燃  
利尿薬とβ遮断薬の評価  
直接的レニン阻害薬のエビデンス  
治療抵抗性高血圧に対する腎交感神経アブレーション  
心房細動とRA系阻害薬の関係——大規模臨床試験が提示した現実  
高血圧のワクデン療法  
減塩は有害とする論文への批判——減塩の重要性は揺るがない

#### ■ ガイドライン改訂にみる高血圧診療のコントロールバーシ

改訂された日本高血圧学会「家庭血圧測定」の指針  
NICE/BHS高血圧治療ガイドライン  
妊娠高血圧症候群管理治療ガイドライン  
慢性腎臓病 (CKD) における降圧療法の見直し  
原発性アルドステロン症の診断ガイドライン  
ACCF/AHA高齢者高血圧ガイドライン

#### ■ 最新のエビデンスに基づく高血圧診療2012

白衣高血圧、仮面高血圧への対処  
第一選択薬としてのCCB、ARBの使い方  
利尿薬とベータ遮断薬の使い方  
降圧治療における配合剤の使い方  
アルドステロンブロックの使い方——その多岐にわたる臓器保護およびアンチメタボリック作用  
超高齢者の降圧治療  
治療抵抗性高血圧の治療戦略  
脳血管障害合併高血圧の管理——降圧目標および推奨薬剤  
慢性腎臓病 (CKD) を合併する高血圧の管理  
心療内科合併高血圧の降圧治療——病態に応じた積極的降圧療法  
糖尿病・MetS合併高血圧の降圧治療  
減塩はこうすればできる



B5判 / 266頁  
定価5,880円  
(本体5,600円+税5%)

● 弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>

医歯薬出版株式会社 TEL. 03-5395-7610 FAX. 03-5395-7611

脳画像

## 光トポグラフィによるうつ病診断

Make a depression diagnosis using near-infrared spectroscopy



野田 隆政

Takamasa Nobu

国立精神・神経医療研究センター病院第一精神診療部、東京医科歯科大学大学院医学総合研究科心療・緩和医療学分野、早稲田大学電脳領域機構応用脳科学研究所

◎近年、増加の一途をたどる精神疾患は、2011年に五大疾病に位置づけられた。とくにうつ病患者数は年々増加しており、自殺の危険性もあるため適切なタイミングでの診断・治療の導入が求められる。しかし、診断を問診に頼らざるを得ないため客観的な診断指標が得られないことから、客観的な診断・評価ツールの開発が望まれていた。精神科において2009年4月に待望の客観的検査として近赤外線光トポグラフィ (NIRS) が、“光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助”として先進医療に承認され、臨床応用されるようになった。NIRSは近赤外光を用いているため、非侵襲的・低拘束、簡便に測定ができるという他の脳機能画像検査よりも優れた特徴を有し、計測のストレスが少ないという点は精神疾患患者の臨床検査に適していると考えられる。先進医療承認後4年弱が経過し、2012年12月時点で19施設でNIRS検査を実施している。この間、NIRSの成果と課題が明らかになってきた。皮膚血流の問題にかんしては、NIRS信号には脳由来の信号が含まれていることが基礎的な研究でわかってきている。実際の臨床においては診断補助ツールとして有用なだけでなく、可視化された検査があることで患者と医師者が共有できる貴重な情報となりうる。また病識や病感の獲得、治療の必要性への理解につながり、患者の積極的な治療参加がもたらされるという点においても有用な検査と考えられる。

Key Word: 近赤外線光トポグラフィ (NIRS)、鑑別診断補助、先進医療、大うつ病性障害、双極性障害

近年、精神科の患者数は増加の一途をたどり、2008年の患者調査では精神疾患は323万人となっている。この患者数は悪性新生物、脳血管疾患、虚血性心疾患、糖尿病といった四大疾病の患者数よりも多く、2011年に精神疾患が追加されて五大疾病となった。また、自殺者数へ目を向けると、2009年の自殺による死亡者数は3.1万人となっている。このうちの約9割が精神疾患に罹患していたとの報告<sup>1)</sup>もあり、精神疾患による死亡者数は予想以上に多い可能性がある。とくにうつ病患者数は年々増加しており、重症うつ病においては自殺の危険性もあるため、適切なタイミングでの診断・治療の導入が求められる。

診断という観点から考えると、診断と診察時点における状態の評価は治療に直結するため、検査を含めてさまざまな情報を集めることで精度を高

める必要があると考えられる。また病識においては、精神科特有の問題として治療に直結する病識の獲得が難しい場合がある。臨床場面では問診によって診断し治療を行っているが、客観的な診断指標が乏しいことから、診断の背景となる臨床情報の共有が難しいことがその原因となる。このように、客観的な診断指標の開発が長年にわたって望まれてきた。

精神科において待望の客観的検査として近赤外線光トポグラフィ (near-infrared spectroscopy: NIRS) が、2009年4月に“光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助”として先進医療に承認され、研究段階から実践応用に移行した。その後、4年弱が経過し、成果と課題が明らかになってきた。そこで本稿では、まずはNIRSの特徴を皮膚血流の問題を含めて解説し、ついで

619

精神疾患の診断補助ツールとして先進医療に承認されたNIRSの有用性と課題について紹介する。

## 近赤外線光トポグラフィ(NIRS)の特徴

### 1. 近赤外光

近赤外光は波長が約700~1,000 nmの帯域の電磁波である。可視光より波長が長く、遠赤外線より波長が短い電磁波であり、可視光とは異なり生体を透過しやすい。一方、ヘモグロビン(hemoglobin: Hb)は近赤外光を吸収しやすいが、酸素が結合している酸素化Hb(oxy-Hb)と酸素が結合していない脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb)では近赤外光の吸収係数が異なる。このように酸素化の有無により吸光度が変化するため、2波長の近赤外光を用いることで両者の濃度変化を算出することが可能となる。

しかし、測定時には、近赤外光が頭皮、筋肉、頭蓋骨、血液、脳組織などの影響を受けて、吸収や散乱する。光が散乱を繰り返すため正確な光路長は測定できないという制約がある。

### 2. 脳機能計測への応用

1977年にJöbssisが脳のヘモグロビン濃度測定を報告したことで、近赤外光がはじめて生体組織の測定に応用された<sup>2)</sup>。以後、筋肉などへ応用され、1998年にWatanabeらが言語優位半球の同定に画像化データの報告をして臨床応用されるようになった<sup>3)</sup>。さらに、2002年に「脳外科手術前の言語優位半球同定やてんかん焦点の測定のためのNIRS計測」が保険収載された。その後、後述するように精神疾患への応用が進み、2009年4月、「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として先進医療に承認された。

NIRSは、脳内で発生した電気信号を直接計測する脳波(electroencephalogram: EEG)とは異なり、機能的核磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI)などと同様に、神経細胞が活性化するために必要な酸素や代謝物質を運ぶために血液がその周囲に増加することを応用した神経血管カップリング(neurovascular coupling)理論に基づいている。NIRSでは毛細血管を中心としたHbを計測している<sup>4)</sup>が、動物実験によると脳血流変化とoxy-Hb濃度の変化との相関が

高く<sup>5)</sup>、NIRSにおいてはoxy-Hb濃度の変化が脳活動を反映していると考えられている。

### 3. 皮膚血流の問題

NIRSを用いて脳機能を測定する際には、近赤外光が頭皮、筋肉、頭蓋骨、硬膜、軟膜、血液、血管、脳実質などの影響を受けて吸収や散乱している。すなわち、NIRSで測定できる範囲でいえば、NIRSは灰白質の活動をどの程度とらえられているのかという疑問が生じる。NIRS信号に非脳由来の信号が混在しているのは以前より指摘されてきた問題である。

それに対して、脳由来の信号をとらえる方法論や、非脳由来の成分を除去する方法論が開発されてきた。この問題が大きく取り扱われたのは、TakahashiらがNIRS信号には皮膚血流が大きく影響していると報告してからと思われる。Takahashiらは通常の3 cm間隔のプロープに加えて、皮膚血流が中心となるより浅い成分を抽出するために5 mm間隔のプロープ、さらにはドップラー血流計を用いて先進医療でもっとも多く使われている言語流暢性課題(verbal fluency task: VFT)中のNIRS計測を行った。その結果、いずれの測定方法においても同様の波形パターンを示していた。さらに、前額部を圧迫した上で計測したところ、課題に依存した賦活がほとんど消失していた。このような結果から、NIRSで測定している信号のほとんどが皮膚由来の成分であると結論づけている<sup>6)</sup>。

一方で、CuiらはfMRIとNIRSの同時計測を行い、NIRS信号の妥当性についてfMRIを用いて検討した。その結果、NIRS信号は楕円形の光路においてfMRIのBOLD信号と高い相関を示したが、部位によって頭蓋骨と脳との距離が異なっており、その差がNIRS信号とfMRIのBOLD信号との相関に影響していると報告した<sup>7)</sup>。これらの論文以外にもNIRS信号の解釈に関する研究報告がされているが、明確な結論には至っていない。現時点ではNIRS信号には一定の割合の非脳由来の信号が混入していることは確かであるが、その割合はTakahashiらの報告ほどではなく、すくなくとも半分は脳由来の信号ではないかと考えられる。

NIRSの非脳由来の信号を除去する方法論としては、独立成分分析(independent component analysis: ICA)や短距離NIRSを参考にした除去方法などが検討されている。その一例として、Saagerらは5 mm間隔の短距離プロープを用いることで、脳由来の信号成分を抽出する研究結果を報告している<sup>8)</sup>。

このように現時点では皮膚血流に代表される脳以外の信号の解釈は結論に至っていないが、精神科領域での応用、精神疾患の鑑別診断補助となると、すでに大規模な疫学的データで示されており、大きな影響は受けないと思われる。むしろ、精神科にとっての課題は疾患ごとに異なる波形パターンとなる理由を探っていくことであると考えられ、今後の研究の発展が期待される。

### 4. NIRSの利点と限界

現在普及しているNIRSは近赤外光を用いているため、MRIやEEGなどと比べて異なる特徴を有している。①近赤外光は非侵襲的であり安全性が高い、②拘束性が低く自然な姿勢で、少ないストレスで検査が可能である、③操作が簡便である、④大きな音が発生しないため静かな環境を提供できる、⑤0.1秒ごとに連続測定ができる、といった特徴がある。とくに自然な姿勢で検査できることは、患者のストレスを軽減でき、大きな利点といえる。

一方限界については、皮膚血流の問題は前述した。それ以外のNIRSの限界としてもっとも重要なものは光路長を正確に計測できないこと<sup>9)</sup>である。そのため、計測によって得られるHb濃度は変化量となる。また、頭皮から2 cm程度の深さまでの計測となるため、MRIと比較して空間分解能は低い<sup>10)</sup>という限界がある。この利点と限界を理解したうえでNIRSを有効活用していくことになる。

## 先進医療

精神科臨床にとって診断や病状の正確な理解は治療方針の決定にもっとも重要な要因と思われる。ところが、精神科にとって心電図やエコー、血液検査のような客観的な検査はなく、問診によって得られた情報から診断を行っている。とく

に精神科以外の、たとえば一般内科医などは精神科診断や病状の理解が難しいと感じることもあると思われ、診断の参考となる客観的な検査法がさまざまな方面から望まれてきた。一方、患者治療者関係の面では、客観視できる検査がないことはときとして病状や診断の理解を共有することを困難にさせ、結果として患者が治療に積極的でない状況を生み出すきっかけになっていた。このように、治療という側面においても可視化できる検査情報が必要とされてきた。

遂行機能課題中のNIRSを計測することで健康者、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症はそれぞれ異なったoxy-Hb濃度変化を示すという研究結果<sup>10-15)</sup>、うつ症状を呈する大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症の鑑別が6~8割可能であるという「心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会」による多施設共同研究の結果<sup>15,16)</sup>から診断補助としての有効性が評価され、2009年4月に先進医療「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として承認された。先進医療の対象となるのは、「国際疾病分類第10版(ICD-10)においてF2(統合失調症・統合失調型障害及び妄想性障害)に分類される疾病およびF3(気分(感情)障害)に分類される疾病のいずれかの疾病の患者であることが強く疑われるうつ症状の者(器質的疾患に起因するうつ症状の者を除く)に係るものに限る」である。厚生労働省によると、先進医療の実施施設は2012年12月時点で19施設、2010年7月から2011年6月の1年間に実施された件数は703件であった。

## NIRS測定

国立精神・神経医療研究センター病院では先進医療「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」を行っている。測定には多チャンネルNIRS装置(ETG-4000、日立メディコ社製)を使用している(図1)。測定範囲は前頭部から左右側頭部であり、全52カ所を測定している。測定課題は、Sutoら<sup>10)</sup>、Kameyamaら<sup>11)</sup>が報告した60秒間のVFT、VFT前後にそれぞれ30秒、70秒間の統制課題(“あ・い・う・え・お”)を用いている。通常のVFTは頭文字の変更はしないが、60

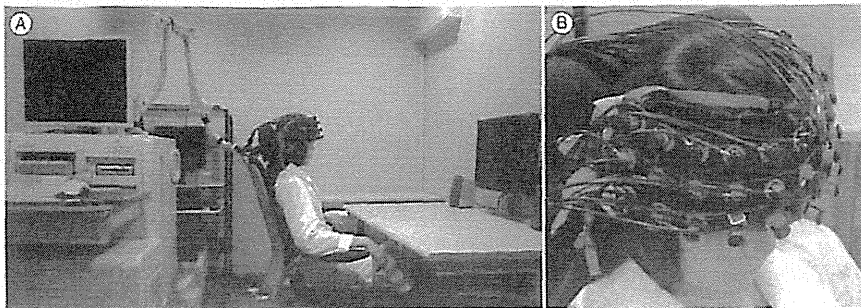


図1 NIRS測定風景(A)と測定範囲(B)

A: NIRSの測定は脳波測定と同じ環境を設定し、静かな防音室で行っている。眼球運動や体動など、SNRを下げる動きを少なくするよう、眼球運動についてはモニターに注視点を設定し、体動については全身をサポートできる椅子を使用している。測定中に検査者がみえないようにNIRS装置は被験者の背後に設置している。  
 B: 測定は、左右の前頭部、側頭部である。赤色のプローブから近赤外光を照射し、青色のプローブで受光している。

秒間のVFTでは被験者が発語せず、脳が活性化しなくなる可能性があるため、NIRS測定時のVFTでは20秒ごとに3つの異なる頭文字を提示している。被験者の自由度が高いのがNIRSの長所ではあるが、測定中に体動、とくに額のわずかな動きもアーチファクトとして混入しやすいため、事前に被験者へ説明し、協力を依頼するとともに練習すること、頭髪を避けるようプローブを配置することでsignal noise ratio(SNR)を高めている。実際にアーチファクトの混入によって異なる判読結果となることがあるため、測定時にSNRを高めること、判読時にアーチファクトを見極めることが求められる。

### 大うつ病性障害、双極性障害を対象としたNIRS研究

精神疾患を対象としたNIRS研究は、1996年にOkadaらが「大うつ病性障害と健常被験者を対象とした鏡映描写課題(mirror drawing task: MDT)を用いた研究報告が最初である。結果は、課題中大うつ病性障害の半分は劣位半球で優位な反応が認められ、優位半球が反応した健常被験者とは異なっていた<sup>17)</sup>。Okadaらの報告を機に、精神疾患を対象とした研究が発展していくことになる。

その後、2002年にMatsuoらが寛解状態の大うつ病性障害と双極性障害、健常被験者を対象とし

たNIRS研究を報告した。気分障害では健常被験者と比べてVFT中に前頭部のoxy-Hb増加量が有意に小さかった<sup>13)</sup>。

その後、2004年にSutoらが「大うつ病性障害、統合失調症を対象としたNIRS研究を行い、大うつ病性障害群ではVFT前半にoxy-Hbの増加が小さいという特徴があったと報告した<sup>10)</sup>。

同年にHerrmannらが「抑うつ状態を呈する被験者を対象としたNIRS研究を報告した。抑うつ状態の被験者はVFT中に前頭部のoxy-Hb増加が小さくなっており、この所見は前頭葉機能障害の影響があるとしている<sup>14)</sup>。

2006年にKameyamaらは、大うつ病性障害、双極性障害、健常被験者を対象としたNIRS研究を行った。VFTおよび指タップ運動を用いた課題を用いているが、双極性障害はoxy-Hbの増加がVFT前半に小さく、VFT後半にoxy-Hbが大うつ病性障害よりも増加したと報告し<sup>11)</sup>、大うつ病性障害と双極性障害の波形パターンを示し、鑑別診断の可能性を示唆した。

2008年にPuらは「高齢発症の大うつ病性障害を対象にNIRS研究を行い、VFTでは前頭極(frontal pole)と右背外側前頭前野(dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)で、oxy-Hbと社会適応自己評価尺度(self-assessment of social functioning: SASS)とが正の相関を示したと報告し<sup>18)</sup>、大うつ

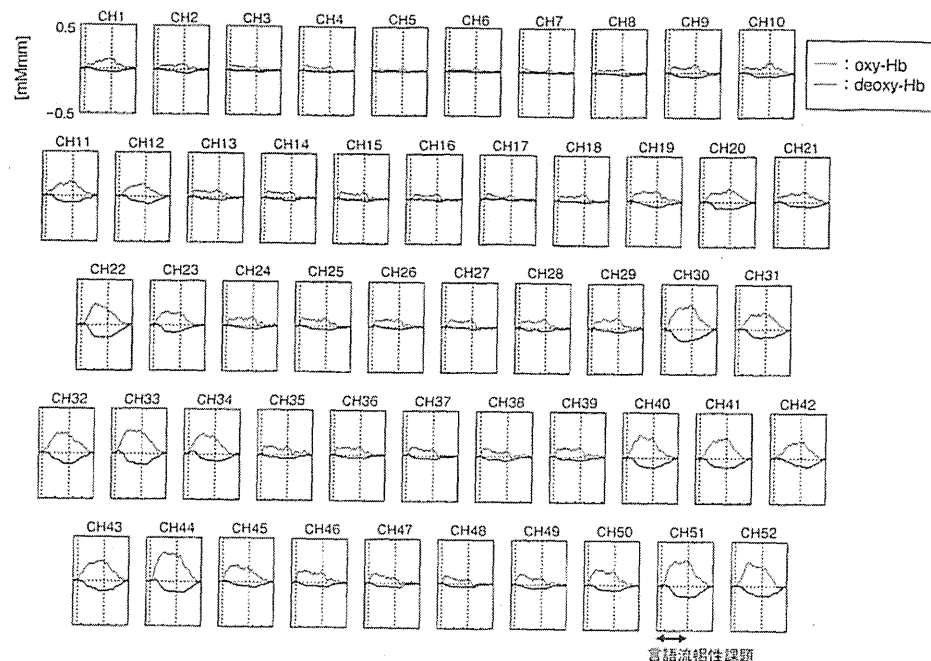


図2 大うつ病性障害の典型的な加算平均波形

病性障害の社会適応とNIRSの関係を示唆した。

2010年に滝澤と福田は、「心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会」による多施設共同研究として、診断とNIRS波形パターンとの一致率を検討した。大うつ病性障害62名、双極性障害17名のNIRS波形パターンとの一致率は、大うつ病性障害で69%、双極性障害で81%と高く、鑑別診断補助としてのNIRSの有用性が示された<sup>16)</sup>。

2011年にPuらは、大うつ病性障害、健常被験者を対象としたNIRS研究を行った。2-back課題中の大うつ病性障害は健常被験者と比較して外側前頭前皮質、上側頭皮質でoxy-Hb増加量が小さいことを報告した<sup>19)</sup>。

2012年に著者らは大うつ病性障害を対象に、重症度とVFT中のoxy-Hbとの関連を検討した。ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D)総得点が重症であるほど、課題中の右背外側前頭前野のoxy-Hb増加は少ないという結果であった。さらに、HAM-D

下位項目である入眠困難、精神運動抑制、仕事と活動についても右前頭前野、右側頭部において重症であるほどoxy-Hbの増加は少ないという結果<sup>20)</sup>であり、うつ病の重症度評価としてのNIRSの有用性が示唆された。

また、2012年にPuらは「高齢発症の大うつ病性障害を対象に2-back課題中のNIRS研究を行い、社会適応が低いほど前頭前野および側頭部においてoxy-Hbの増加が少ないという結果を報告した<sup>21)</sup>。

いずれの報告においても、大うつ病性障害では前頭葉機能課題に対するNIRSの賦活が健常者に対して小さい傾向にあることがわかる。また、社会適応や重症度とNIRSの賦活との関連を検討した研究も進んでおり、鑑別診断補助以外の評価ツールとしての発展が期待できる。

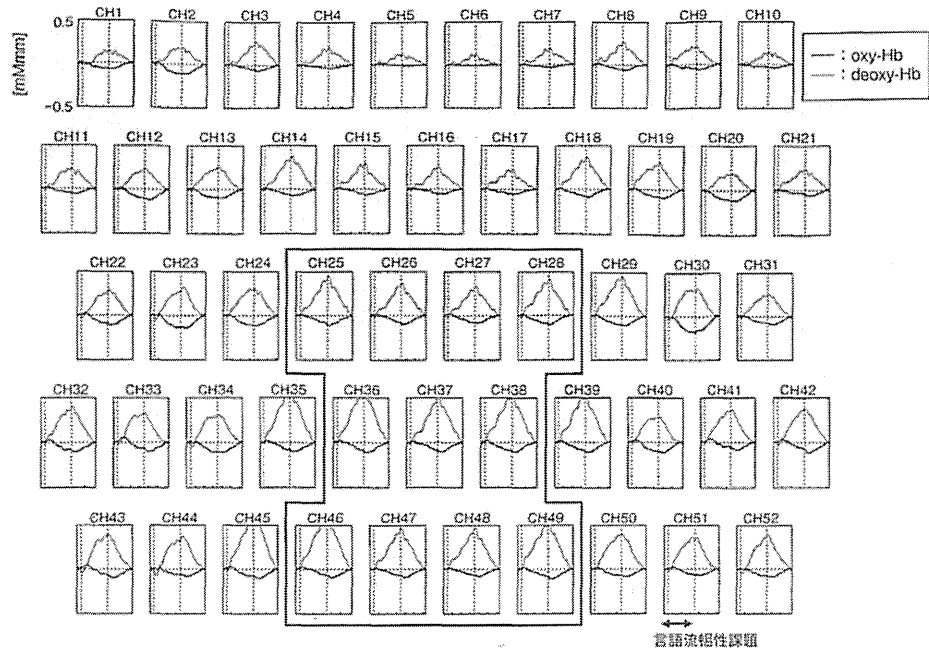


図3 双極性障害の典型的な加算平均波形  
前頭部を太線で囲んだ。

表1 大うつ病性障害および双極性障害のNIRS波形の特徴

	大うつ病性障害	双極性障害
VFT開始直後の反応性	速やか	緩やか
Oxy-Hb増加のピーク	課題前半	課題後半
波形パターン	課題中平坦	山なり
VFT全体の反応量	小さい	比較的大きい

### 大うつ病性障害、双極性障害の抑うつ状態における典型的なNIRS波形の特徴

大うつ病性障害と双極性障害では前頭部において異なるNIRS波形パターンを示すことがわかっている。大うつ病性障害では、①VFT開始直後から速やかにoxy-Hbが増加するように反応が速いが、②増加量は小さく、③VFT中は平坦に経過する。④VFT全体のoxy-Hbの反応量は小さい(図2)。双極性障害では、①VFT開始後ゆっくりとoxy-Hbが増加し、②oxy-Hb増加のピークがVFTの後半に出現し、③VFT中を通じてのoxy-Hbの増加量は大うつ病性障害よりも大きい(図3)。表1に簡潔に特徴を示す。

### おわりに

精神科の臨床では問診によって診断していくことが基本であり、患者・治療者の関係性を構築するために努力しているのであるが、可視化された検査があることでより円滑に治療が進むことが予想される。NIRSの結果は患者と医療者が共有できる貴重な情報となりうる。診断補助や重症度評価、治療反応性の予測など、今後の臨床研究の発展が待ち遠しいところであるが、実際に臨床応用した感想は診断補助だけでなく、病識や病感の獲得、治療の必要性への理解につながるという点においても実際の臨床場面においても有用な検査と考えられる。

一方で、精神医学へ応用されて日が浅い検査であるため、さまざまな課題がある。そのひとつは疾患ごとに異なる波形パターンとなる脳活動から疾患の本質に迫っていくことと考えられ、今後の研究の発展が期待される。

### 文献

- 1) 飛鳥井 望:自殺の危険因子としての精神障害—生命的危険性の高い企図手段をもちいた自殺失敗者の診断学的検討。精神神経学雑誌, 96:415-443, 1994.
- 2) Jöbsis, F. F.: *Science*, 198:1264-1267, 1977.
- 3) Watanabe, E. et al.: *Neurosci. Lett.*, 256:49-52, 1998.
- 4) 酒谷 薫:近赤外分光法の基礎原理Q & A。臨床医のための近赤外分光法(片山容一, 酒谷 薫・編)。新興医学出版, 2002, pp.1-9.
- 5) Hoshi, Y. et al.: *J. Appl. Physiol.*, 90:1657-1662, 2001.
- 6) Takahashi, T. et al.: *Neuroimage*, 57:991-1002, 2011.
- 7) Cui, X. et al.: *Neuroimage*, 54:2808-2821, 2011.
- 8) Saager, R. B. et al.: *Neuroimage*, 55:1679-1985, 2011.

- 9) Hoshi, Y.: *Psychophysiology*, 40:511-520, 2003.
- 10) Suto, T. et al.: *Biol. Psychiatry*, 55:501-511, 2004.
- 11) Kameyama, M. et al.: *Neuroimage*, 29:172-181, 2006.
- 12) Takizawa, R. et al.: *Schizophr. Res.*, 99:250-262, 2008.
- 13) Matsuo, K. et al.: *Psychol. Med.*, 32:1029-1037, 2002.
- 14) Herrmann, M. J. et al.: *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 16:170-175, 2004.
- 15) 福田正人, 三國雅彦, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会:近赤外線スペクトロスコピーNIRSによる統合失調症と感情障害の補助診断。精神医学, 49:231-243, 2007.
- 16) 滝沢 龍, 福田正人:精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査(NIRS)—先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」。MEDIX, 53:30-35, 2010.
- 17) Okada, F. et al.: *J. Affect. Disord.*, 37:13-21, 1996.
- 18) Pu, S. et al.: *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 62:728-737, 2008.
- 19) Pu, S. et al.: *Neurosci. Res.*, 70:91-97, 2011.
- 20) Noda, T. et al.: *J. Psychiatr. Res.*, 46:905-912, 2012.
- 21) Pu, S. et al.: *Psychiatry Res.*, 203:222-228, 2012.

## 第107回日本精神神経学会学術総会

## シンポジウム

## 医療観察法における ECT のインフォームド・コンセント

野田 隆政<sup>1,2,3,4)</sup>，安藤 久美子<sup>1,4)</sup>，平林 直次<sup>1)</sup>，大森 まゆ<sup>1)</sup>，黒木 規臣<sup>1)</sup>，岡田 幸之<sup>4)</sup>

1) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院，

2) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医歯学系専攻全人的医療開発学講座心療・緩和医療学分野，

3) 早稲田大学重点領域機構応用脳科学研究所，

4) 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所司法精神医学研究部

修正型電気けいれん療法（mECT）を行うにはインフォームド・コンセントが原則となっている。この十分な説明と同意取得は、とくに心神喪失者等医療観察法において重要なキーワードであり、対象者を中心としたオーダーメイド治療の基礎となっている。これまでに全国の医療観察法入院施設において合計13名にmECTが施行されている。国立精神・神経医療研究センター病院では、医療観察法における本邦初となるmECTを経験した。その経験を基に考察すると、医療観察法では対象者の意思を頻回に確認していた。治療の効果という面からは多職種チーム医療はmECTとの相乗効果が期待できる。さらに、システム面では、医療観察法における倫理会議はmECT施行までのプロセスに有効に機能しており、このような医療観察法における治療決定システムは一般精神医療におけるmECTの治療決定システムへ応用が可能であると考えられる。さらに、非同意で治療を開始するにあたっての緊急性の評価や同意能力の判定など、インフォームド・コンセントをめぐる難しい課題が残されているが、適切にECTを運用していくためには避けては通れない課題であると考えられる。

<索引用語：電気けいれん療法，mECT，インフォームド・コンセント，心神喪失者等医療観察法，多職種チーム医療>

## はじめに

Cerlettiらが1938年に統合失調症に対する世界で初めての電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT）を行って<sup>1)</sup>から約70年が経過した。修正型や定電流短パルス矩形波治療器の導入といった技術的発展を背景としたECTの高い有効性が評価され、米国精神医学会（American Psychiatric Association：APA）に代表されるように、海外でガイドラインが作成されたことでECTは世界中で普及していった。

ところが、わが国ではECTに対する評価が適切に行われない状態が長く続き、改良もほとんど行われなかった<sup>4)</sup>が、海外での評価を受けて、近

年わが国においてもECTの有効性が見直されるようになった。ECTは薬物療法や精神療法と比較すると、リスクを伴う治療であると理解されており、実際の臨床では十分な説明をした上で同意を得る、インフォームド・コンセントが原則となっている。

心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者の医療及び観察等に関する法律（以下、医療観察法）による処遇を受けた対象者は医療を強制されるという背景から、人権や意思を尊重し、インフォームド・コンセントを徹底することが対象者を中心としたオーダーメイド治療の基礎となっている。医療観察法では施行後6年間に全国の医療



観察法入院施設において合計13名に修正型電気けいれん療法(modified ECT:mECT)が施行されている。我々は医療観察法において本邦初となるmECTを経験したため、インフォームド・コンセントや多職種チーム医療、その治療効果に同意能力の判定を交えて報告する。なお、今回の報告にあたり対象者の同意を取得し、プライバシー保護の観点から一部を改変した。

### I. ECTの歴史的背景

約70年にわたる歴史のなかで、全身麻酔下で行うmECTが施行されるようになったこと、定電流短パルス矩形波治療器が導入されたことの2つの大きな技術的発展があった。その結果、安全性を確保でき高齢患者や身体合併症患者に対しても施行できるようになった。また、定電流短パルス矩形波治療器が導入されたことにより、効率的にけいれんを誘発できるため、せん妄や健忘などの副作用が減少した。本邦では1939年に安河内と向笠が初めてECTを報告<sup>6)</sup>したが、修正型の普及は1980年代であり、定電流短パルス矩形波治療器がわが国で導入されたのは2002年であった。このような技術的な制限やガイドラインの未整備が、ECTの標準化および普及の遅れに影響したと考えられる。

ECTは精神疾患に対して有効な治療であるが、過去には同意なく治療を行うことや非修正型で施行するなどの問題点も指摘されてきた。2001年に行われた全国自治体病院協議会のアンケート調査によると、患者へ文書でインフォームド・コンセントをしていたのは14%、49%は告知をしていなかった。一方、家族への文書によるインフォームド・コンセントは57%が実施されており、3%は告知をしていなかった<sup>5)</sup>。この結果を受けて、2002年9月に全国自治体病院協議会・精神病院特別部会において「1. ECTの有効性は元より、安全性あるいは緊急性に関する必要条件について、個々の事例毎に詳細かつ慎重な検討が必要であること。2. 患者本人及び保護者等に、ECTの施行前に文書で同意を得るのが原則であること。病状

によって本人の判断能力が減弱している場合には、保護者等に文書で同意を得なければならないこと。3. ECTは可能な限り、修正型(無けいれん性)で施行すべきこと」という内容の「電気けいれん療法の使用に関する提言」が示された。

### II. 医療観察法

2005年7月に施行された、医療観察法の第1条には「心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者に対し、その適切な処遇を決定するための手続等を定めることにより、継続的かつ適切な医療並びにその確保のために必要な観察及び指導を行うことによって、その病状の改善及びこれに伴う同様の行為の再発の防止を図り、もってその社会復帰を促進すること」と記載されており、社会に復帰していくことを最大の目的としている。これらを踏まえて、入院処遇ガイドラインの入院処遇の目標・理念へ目を向けると、ノーマライゼーションの観点も踏まえた入院対象者の社会復帰の早期実現、多職種チームによる医療の提供、プライバシー等の人権に配慮しつつ透明性の高い医療を提供する旨が記されている。また、運営方針のなかに「入院対象者ごとに治療計画を作成し定期的な評価を行うとともに、治療への動機付け等を高めるために十分な説明を行い、当該入院対象者の同意を得られるように努める」と定められている。これらの目標・理念のもとに実際の臨床において、多職種による対象者中心のオーダーメイドの治療計画の作成と、説明と同意、治療経過のなかでの再評価や治療計画の変更を実践しており、その結果、治療関係の構築や病識の獲得、アドヒアランスの向上に結びつくことが多いと思われる。これらの目標・理念はECTの実施時に必要な内容を網羅しているとも考えられる。

### III. 症例(40代, 男性)

症例は統合失調症、対象行為は殺人未遂である。家族歴や既往歴はない。幼少時は明るく活発で友人は多かった。学業も優秀であったという。大学を卒業後に就職し、サラリーマンとして営業

をしていた。営業成績は優秀で同僚らの信頼も厚かった。30代前半に被害関係妄想が出現して統合失調症を発症したため、近医精神科を受診した。「テレビの人が自分のことを悪く言っている」など被害関係妄想や幻聴を認め、4ヵ月間の入院治療を受けた。しかし、陽性症状は残存したため、仕事を辞めて自宅で療養することになった。そこから引きこもりの生活となり、外出は通院と近所の公園へ行く程度であった。独語や空笑が目立っていた。その後、「薬を飲んでからこうなっているんだ」と拒薬してから病状が悪化し、幻聴・妄想に影響されて「警察が陥れようとしているから」と警察署へ怒鳴り込んだため、警察に保護され4ヵ月間の入院治療を受けた。退院後はデイケアでの共同作業に積極的に参加し、30代後半には障害者枠で就労し意欲的に仕事をしていた。ところが、X年春先に眠れなくなり、「おかしいな」と感じていたところ、「母親がおまえの命を狙っているぞ」「母親を殺してお前も死ぬ」「刺せ、刺せ」と命令口調の幻聴がはじまり、次第に何度も聞こえるようになった。聞こえるたびに「そんなことはない」と自分に言い聞かせていたが、常時間聞こえてくる幻聴に支配され、母親をナイフで突き刺した。鑑定入院を経て、X年夏に医療観察法病棟へ入院処遇となった。

入院後、risperidone, quetiapine, olanzapine, haloperidol, lithium, sodium valproate など、処方調整し、同時に多職種チームによる幻聴や妄想への積極的治療介入を試みたが、次第に「あなたたち、コソコソ悪口話してるでしょ」と被害的となり、対象行為に対しても「命を狙われていたから」と妄想的に述べるようになった。衝動的となり医療者や他患へ激しい罵声をあびせ、椅子を蹴るなどの粗暴行為が出現した。処方調整をしながら疾病教育を続け、幻聴への対処をともに考える治療を続けたところ、医療者へ相談する頻度が高くなった。しかし、突発的な幻聴の悪化は防げず、ときに器物破損や他者への暴力行為を繰り返した。「この声を何とかしたい。これがなければ楽なのに。頭が狂いそうだ」と緊迫した状態となる場

面が多くなった。薬物療法抵抗性の幻覚・妄想に左右された行動化が持続していることや衝動性が切迫していることから多職種チームおよび治療評価会議によってECTの適応と判断された。

対象者へECTについて当院ECTマニュアルに基づいて書面で丁寧に説明したところ、本人、父親ともにECTに同意した。その後、倫理会議の承認を経てmECTが開始された。治療計画は記憶障害に細心の注意を払いながら週2回の頻度で合計10回に設定し、毎回の治療前に治療内容を説明して意思を確認した。さらに、病識獲得を目的とした多職種チームによるプログラムを繰り返した。その結果、ECT以外の治療へ積極的に参加するようになり、幻聴は質、量ともに改善し、妄想の改善も認めた。陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale：PANSS）の陽性尺度は治療開始前の32から13まで改善した（表1）。

医療者の関わりをまとめると、①インフォームド・コンセントの徹底、②患者中心の医療を提供、③多職種チームによる治療意欲を高める関わり、④治療効果および副作用の注意深い観察となる。その結果、病識が芽生えはじめ、mECT以外の治療へ積極的に参加するようになったことはmECTとの相乗効果ではないかと考えられる。

#### IV. 全国の指定入院医療機関におけるECTの施行状況

ECTを受けた13名の内訳は統合失調症12名、急性一過性精神病性障害1名となっている。20～40代が中心で1名を除き男性である。対象行為は殺人（未遂を含む）7名、放火3名、傷害2名、強盗1名となっている。ECTの適応理由は精神病症状11名、薬物療法抵抗性8名、過去にECTが有効であった3名、対象者が希望した3名であった。ECTの対象とした症状は、幻覚・妄想、精神運動興奮がそれぞれ6名、暴力が8名、衝動性、希死念慮がそれぞれ5名であった。これらの背景をまとめると、治療抵抗性で幻覚妄想が持続している比較的若年層の統合失調症、衝動的で暴力行

表1 mECT 前後の経過

	mECT 開始前	mECT 中	mECT 終了後
幻聴	++	+	+
幻聴の内容	severe	mild	mild
妄想	++	±	±
PANSS (陽性尺度)	32		13
副作用		頭痛・筋肉痛 (1回目)	なし

為に及ぶ危険性が高く急性期の状態が続いている統合失調症がECTの対象となっていることがわかる。医療観察法においては全入院患者の約1%にECTが施行されているが、いまだ急性期の状態にある統合失調症は1%よりも多いことが予想される。すなわち、医療観察法の医療スタッフの多さを背景とした手厚い多職種チーム医療により、急性期の状態であっても関わりながらmECTの導入を待つことができていると考えられる。

#### V. 緊急性の評価および同意能力の判定

医療観察法は法的な強制力をもつため治療の必要性について厳密な判断が必要であり、また、対象者の意思を尊重するとともに人権に配慮しなければならない。医療観察法の入院処遇ガイドラインによると、同意によらない治療を開始する場合の対応として、対象者へ治療方針等の説明を尽くした上でなお同意が得られない場合、対象者の治療意欲を引き出す取り組みを行う必要がある。十分な期間の取り組みにも同意が得られない場合、倫理会議で決議することになる<sup>3)</sup>。しかし、対象者が重篤な病状であった場合には対象者に治療を遅らせることで不利益が生じることがある。そこで緊急時の非同意による治療的介入をより客観的に評価するために安藤らは緊急性評価基準を開発した。安藤らによると、症状、重篤度、症状の進行速度の3つの観点から、緊急性レベルをA～Dの4段階で評価する。Aは集中管理・即時的対応、Bは応急処置・数日間以内の迅速な対応、Cは暫定措置と綿密な経過観察、Dは倫理会議での決議までの経過観察に分類される。なお、mECTについては倫理会議での事後承認は認めていない。さ

らに、緊急性の評価に加えて同意能力の評価も必要になる。安藤らは同意能力を①意思疎通の能力、②説明内容についての現実的、合理的な理解、③理論に基づいた合理的な意思表示および意思表示内容の妥当性の3点によって判断する基準を作成した<sup>2)</sup>。mECTでは治療導入当初に欠如していた同意能力が、患者の病状回復とともに回復するため、回復状況にあわせたインフォームド・コンセントを行う必要がある。

#### VI. 医療観察法における治療決定システムのmECT治療決定システムへの応用

医療観察法における治療決定システムを図1に示す。このなかで倫理会議の存在に注目したい。倫理会議は、精神医学の専門家の外部委員1名以上を含むメンバーで構成され、①同意によらない治療を開始する必要性に関して事前の協議により適否を決定し、②同意によらない治療を継続している対象者に関して評価を行い、③緊急的に行われた同意によらない治療行為について報告聴取し、事後評価を行うことが目的である。インフォームド・コンセントの手続きを踏んだmECTは①～③には該当しないが、持効性注射薬やmECTについてはその適応について倫理会議の対象となり得る。我々はこの医療観察法の治療決定システムを一般精神医療におけるmECTの治療決定システムへ応用することを試みた。mECTの適応判断は通常1, 2名の精神科医師、診療グループ内、病棟カンファレンスのいずれかで決定される。この決定プロセスにおいて、mECTの必要性判断の客観性を保つことが課題であり、倫理会議のような精神医学の専門家による客観的な評



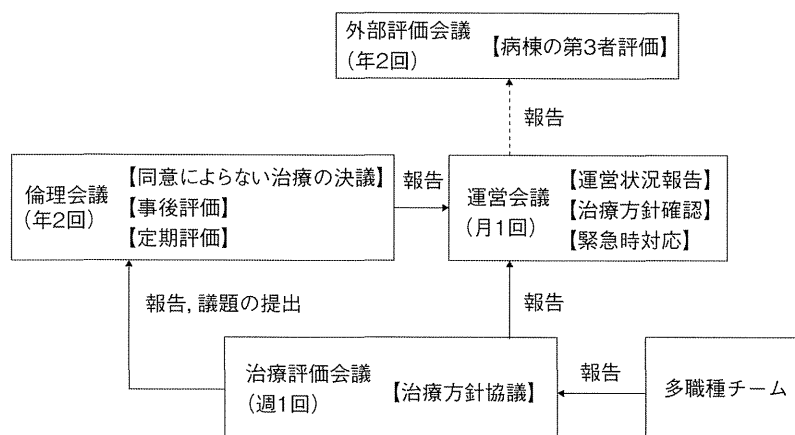


図1 医療観察法における治療決定システム

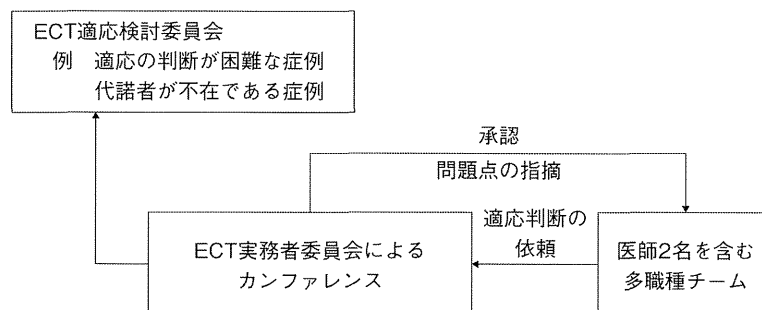


図2 mECT の治療決定システム

価が必要になる。mECTの治療決定システムにおいては、図2のように通常は医師2名を含む多職種チームによりmECTの適応を判断し、ECT実務者委員会によるカンファレンスへ適応判断を依頼する。通常のカンファレンスでは決定できない適応判断が困難である症例や代諾者が不在である症例については、ECT適応検討委員会によって判断されることになる。

### まとめ

技術的発展によって安全性や有効性が再評価されてきたECTではあるが、治療の性質上インフォームド・コンセントの徹底は不可欠である。さらに、非同意で治療を開始するにあたっての緊急性の評価や同意能力の判定など、インフォームド・コンセントをめぐる難しい課題が残され

ているが、適切にECTを運用していくためには避けては通れない課題であると考えられる。

### 文 献

- 1) Abrams, R.: Electroconvulsive Therapy, 4th ed. Oxford University Press, New York, 2002
- 2) 安藤久美子, 岡田幸之: 同意によらない治療的介入に関する「緊急性評価基準」の開発. 司法精神医学, 6; 10-20, 2011
- 3) 厚生労働省: 入院処遇ガイドライン.
- 4) 本橋伸高: 電気けいれん療法の過去・現在・未来. 精神経誌, 106; 537-545, 2004
- 5) 佐々木青磁: 電気けいれん療法の実態について—全国自治体病院協議会アンケート調査から—. 全自治協雑誌, 41; 1236-1239, 2002
- 6) 安河内五郎, 向笠広次: 精神分裂症の電撃痙攣療法について. 福岡医大誌, 32; 1437-1440, 1939

## Informed Consent for Electroconvulsive Therapy in the Medical Treatment and Supervision Act

Takamasa NODA<sup>1,2,3,4)</sup>, Kumiko ANDO<sup>1,4)</sup>, Naotsugu HIRABAYASHI<sup>1)</sup>, Mayu OMORI<sup>1)</sup>,  
Noriomi KUROKI<sup>1)</sup>, Takayuki OKADA<sup>4)</sup>

- 1) *National Center Hospital of Neurology and Psychiatry*
- 2) *Section of Liaison Psychiatry & Palliative Medicine Division of Comprehensive Patient Care, Graduate School of Medical & Dental Sciences, Tokyo Medical & Dental University*
- 3) *Institute of Applied Brain Sciences, Organization for University Research Initiatives, Waseda University*
- 4) *Department of Forensic Psychiatry, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry*

Informed consent for electroconvulsive therapy (ECT) must be obtained from the patient as a general rule. In the Medical Treatment and Supervision Act, it is important that medical staffs give sufficient information about treatment and obtain the informed consent. Thirteen patients had been prescribed ECT in the Medical Treatment and Supervision Act. We had experienced a first case who was prescribed mECT in this Act. We had frequently obtained patient's consent in the course of ECT. Furthermore, it is considered that ethics conference worked effectively for treatment decision. However, we consider that there are some matters (e. g. the assessment of urgency of need for involuntary intervention or competence to consent to treatment) to be resolved for ECT in the future.

<Authors' abstract>

3) The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 851-862

4) The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011 ; 476 : 214-219

5) Whitton JL, Fujinami RS, et al. : Viruses as triggers of autoimmunity : facts and fantasies. *Curr Opin Microbiol* 1999 ; 2 : 392-397

6) Wucherpfening KW, Strominger JL, et al. : Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity : viral peptides active human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995 ; 80 : 695-705

7) Henderson APD, Barnett MH, Parratt JDE, et al. : Multiple sclerosis : distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 739-753

8) Khan O, Filippi M, Freedman SM, et al. : Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010 ; 67 : 286-290

## 9 精神症状への対応

野田隆政  
安藤久美子  
清水 悠

国立精神・神経医療研究センター病院精神科  
国立精神・神経医療研究センター病院精神科/同 精神保健研究所司法精神医学研究部  
国立精神・神経医療研究センター病院精神科

### Essential Points

- ◆ MSの主症状は運動麻痺や感覚障害だけでなく、認知機能障害、精神症状などもある。精神症状で最も多くみられるのは抑うつ症状である
- ◆ MS患者の抑うつ症状の発生率は健常者の2、3倍であり、45歳以下の女性で多い
- ◆ MS患者の抑うつ症状の誘因の多くはMSという診断に対する反応性のものだが、前駆症状として抑うつ症状が出現することもあるため、精神科医にもMSに関する知識が求められる
- ◆ 文献では、概ねIFNβは抑うつ症状を悪化させないという結論になっているが、診療にあたっては抑うつ症状の有無や希死念慮、自殺企図に注意する必要がある
- ◆ MSの精神症状に対しては、まず患者に起こっている症状がMSによる抑うつ症状であるのか、通常の抑うつ症状であるのかを理解しておく必要がある
- ◆ MS患者における自殺リスクは高く、特に診断から5年以内の若年男性はハイリスクである
- ◆ MSの抑うつ症状のスクリーニングは2項目質問法で十分という報告がある
- ◆ MSの抑うつ症状に対する治療は、薬物療法のほかに認知行動療法(CBT)、電話カウンセリング、ソーシャルサポートの有効性が報告されている

多発性硬化症(multiple sclerosis : MS)は、中枢神経系の再発と寛解を繰り返す慢性脱髄疾患である。おもな症状は運動麻痺や感覚障害だけでなく、認知機能障害、精神症状などがあげられる。MSにおいて最も多くみられる精神症状は抑うつ症状であり、その生涯有病率は50~59%に上る<sup>1)</sup>。MS患者の多くは再発進行期において抑うつ症状を呈することが多く、その結果、生活の質(quality of life : QOL)の低下や治療コンプライアンスの低下に至ることもある。また、認知機能障害や幻覚・妄想が生じることもあり、MSで出現する精神症状は多様といえる。

そこで本項では、筆者の経験した実際の症例を交えて、MSに合併する精神症状について抑うつ症状

を中心に解説する。なお、MS患者は倦怠感や不眠、集中力の低下など、通常のうつ病と同様の症状を示すため、MSそのものによる症状とうつ病による症状との鑑別が時に困難となる。したがって、本項では症状レベルでの記載は“抑うつ症状”に統一する。

### 1 MSでみられる精神症状

MSでは、その経過中に抑うつ症状、脱抑制、人格変化、認知機能障害などを認めることがある。精神症状で最も多いものは抑うつ症状である。後述するが、その生涯有病率は50~59%と非常に高い確率で抑うつ症状を呈する。脱抑制はMS治療の経過中に

しばしば起こり、多幸的な気分(euphoria)を示す。躁うつ病でみられる軽躁状態というほどではなく、本来の状態よりも高揚した気分となる。誘因なく発生することもあるが、ステロイドによる治療中、特にステロイドパルス療法の施行中に起こりやすい。人格変化は20~40%にみられ、易刺激性が亢進して“イライラ”したり、物事に関心を示さなくなることがしばしばある。

## 2 抑うつ症状(図1~図3)

### a 頻度

抑うつ症状は、MS患者に最も出現しやすい精神症状である。生涯有病率は50~59%<sup>12)</sup>、12か月間のある有病率は約15%とされている。抑うつ症状の発生率は健常者の2.3倍であり、45歳以下の女性で多い。しかし、MSの抑うつ症状は見落としやすく、その約60%が未治療のままである<sup>13)</sup>。Mohrらによると、260例のMS患者のうち26%が「精神障害の診断と統計の手引き」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM)の第4版修正版(DSM-IV-TR)による大うつ病性障害(major depressive disorder)の診断基準を満たし、その2/3が抗うつ薬による治療を受けていなかった<sup>14)</sup>。

### b 原因、誘因

抑うつ症状の誘因の多くはMSという診断に対する反応性的のものであるが<sup>15)</sup>、MS患者の14%は発症前に前駆症状として抑うつ症状が出現することもあり<sup>16)</sup>、精神科医にもMSに関する知識が求められる。

インターフェロン(interferon: IFN)βと抑うつ症状との関連を調べた研究はいくつかある。Pattenらは、IFNβによる抑うつ症状への影響を調査するためにMS患者267例を無作為にIFNβ群とプラセボ群に割り付けて検討した。抑うつ症状は、治療開始時、6、12、18、24か月後にCenter for Epidemiological Studies Depression Rating Scale(CES-D)を用いて評価した。その結果、最初の6か月間におけるCES-Dによるうつ病の発生率は15.6%であり、IFNβと抑うつ症状との関連はなかったと報告した<sup>17)</sup>。また、365例の二次進行型MS(secondary progressive MS: SPMS)患者を対象とした36か月間の

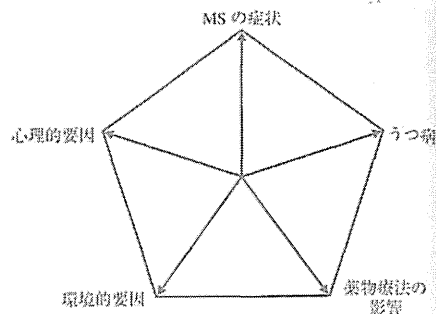


図1 抑うつ状態の分析図

別の大規模臨床研究においても、IFNβ群とプラセボ群で抑うつ症状に差はなかったと報告した<sup>18)</sup>。Zephirらは、IFNβで治療した106例の再発寛解型MS(relapsing-remitting MS: RRMS)患者を対象として、Beck抑うつ質問票(Beck Depression Inventory-Second Edition: BDI-II)を用いて評価した。12か月後のBDI-II得点はベースラインと変化がなく(p=0.63)。MS患者の抑うつ症状に対するIFNβの影響はないようだ<sup>19)</sup>と考察している<sup>20)</sup>。なお、ベースラインの時点で85%のMS患者が軽度以下の抑うつ症状を有していたという報告は重要な所見である。さらに、Nikfarらのメタ解析においても、IFNβと抑うつ症状との有意な関連はないと報告されている<sup>21)</sup>。これらの報告から考えると、文献では概ねIFNβは抑うつ症状を悪化させないという結論になる。

しかし、IFNβ治療中のMS患者でうつ病を合併したとする症例報告があり、実際のMS診療においても、IFNβ治療後に抑うつ症状が悪化した症例を経験する医師も多い。MS患者では抑うつ症状の合併が多いことから、診療にあたっては抑うつ症状の有無や希死念慮、自殺念慮に注意する必要がある。

Siegtららは、抑うつ症状と認知機能障害との関連を検討した報告は多数あるが、強い相関はみられないとしている。中等症から重症の抑うつ症状は、情報処理速度やワーキングメモリー、遂行機能に影響する可能性がある。抑うつ症状の改善に対して認知機能障害が可逆的か否かについては結論が出ていない<sup>22)</sup>。

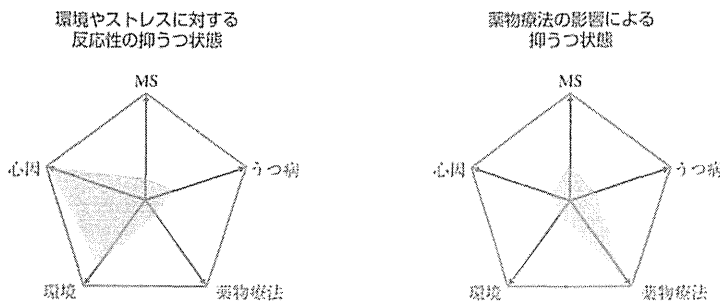
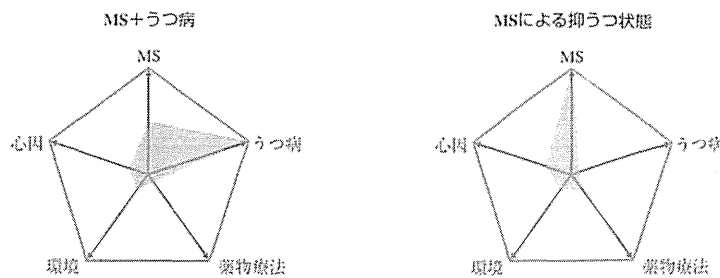


図2 各病態における抑うつ状態の分析図

また、心理・社会的な要因の重要性も指摘されている。Feinsteinは、不安や不適切なコーピング(coping)、無力感、レクリエーション機会のなさ、親密でない対人関係、強いストレス、倦怠感がうつ病に関与していると報告した<sup>23)</sup>。Pakenhamらは、問題に焦点を当てた解決方法よりも感情に焦点を当てるほうがうつ病のリスクを高めることを指摘している<sup>24)</sup>。Lynchらは、うつ病の予測因子として、不安や希望の喪失、感情レベルのコーピング、身体的機能障害の程度があると報告している<sup>25)</sup>。

### c 症状

一般的に、精神疾患であるうつ病の臨床症状が参考となる。米国精神医学会(American Psychiatric Association: APA)によるDSM-IV-TRが参考になる(表1)<sup>26)</sup>。DSM-IV-TRの大うつ病エピソードをみると、MS患者でみられる臨床症状と共通している項目がある。具体的には、易疲労感や精神運動抑制、集中力の低下、睡眠・食欲の変化である。Feinstein

表1 大うつ病エピソードの診断基準

以下の症状のうち5つ以上が2週間以内に存在し、病前の機能から変化していること。さらに、これらのうち少なくとも1つは下記1か2であること。

- 1 抑うつ気分
- 2 興味・喜びの喪失
- 3 著しい体重増加・減少、著しい食欲減退・増加
- 4 不眠・睡眠過多
- 5 精神運動性の焦燥・制止
- 6 易疲労感、気力の減退
- 7 無価値観、過剰であるか不適切な罪責感
- 8 思考力・集中力の減退、決断の困難
- 9 死についての反復的思考

白文字はMSの臨床症状と共通の症状。(DSM-IV-TRより改変)

がまとめた総説では、MSで出現する症状として最も多いのは倦怠感であり、ほかに不眠、食欲の変化、集中力の低下、記憶力の低下があり、うつ病の診断が偽陽性になってしまうことがあるとしている<sup>1)</sup>。

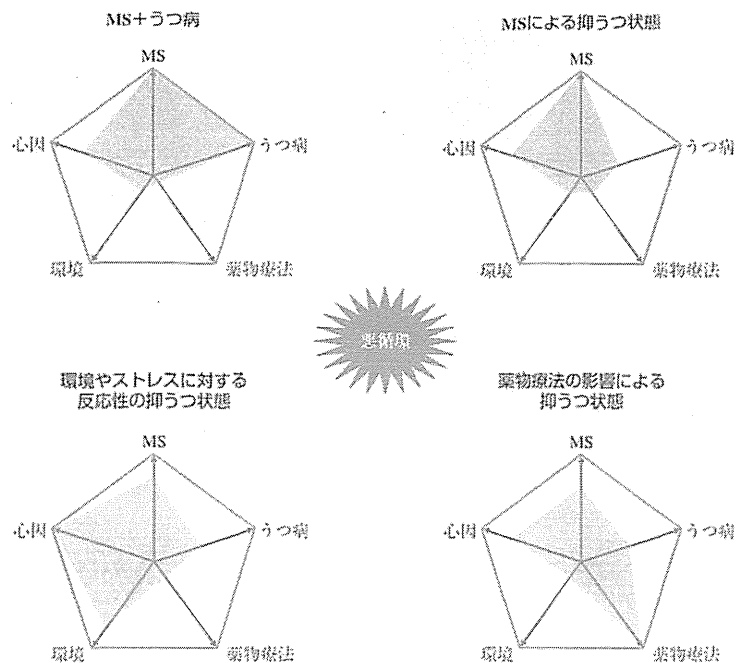


図1 悪循環が生じたときの抑うつ状態の分析図

倦怠感や不眠、集中困難などのMSによる症状はうつ病による症状との鑑別が時に困難となる。すなわち、MSの精神症状に対処するためには、まず患者に起こっている症状がMSによる抑うつ症状であるのか、通常の抑うつ症状であるのかを理解しておく必要がある。

MS患者における自殺リスクは高く、28.6%の患者が自殺を考え、6.4%が自殺企図をしており<sup>18)</sup>、MS患者の自殺は偶然という頻度を超えている。そのリスクファクターは、大うつ病の合併、うつ病の重症度、社会的孤立、アルコールの乱用である。自殺の疫学調査では、一般人口と比較して、カナダで7倍<sup>19)</sup>、北欧人では少なくとも2倍<sup>20)</sup>という結果であった。特にMSの診断から5年以内の若年男性はハイリスクである<sup>1)</sup>。

#### d 評価

倦怠感や集中力の低下、不眠などのMSによる症状とうつ病の症状が類似する点については、臨床医

による診察が必要なのはいうまでもないが、前段階の対策として、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)<sup>18)</sup>やBeck Depression Inventory-Fast Screen for depression in medically ill patients<sup>21)</sup>などの自記式の評価尺度が用いられる。これらはMS患者の評価においての妥当性が検討されている<sup>20,21)</sup>。また、日本人女性を対象として、HADSの信頼性、妥当性の検討が進められている<sup>22)</sup>。しかし、自記式評価尺度ではうつ病の診断は確定されず、診断確定のためには臨床診察が必要である<sup>1)</sup>。抑うつ症状のスクリーニングとして、Mohrらは260例のMS患者を対象に2項目質問法(表2)を用いた研究報告を行った。彼らは、2項目中の1つ以上を満たした場合を陽性とする。感度99%、特異度87%という結果であり、スクリーニングとしては2項目質問法で十分であると報告した<sup>4)</sup>。

表2 2項目質問法

あなたはここ2週間に、

1. 気が滅入ったり、気分が落ち込んだり、希望を失ったりすることで悩んでいましたか?
2. 物事への興味がなくなったり、楽しめなくなったりすることで悩んでいましたか?

(Mohr DC, Hart SL, Julian L, et al.: Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Mult Scler* 2007; 13: 215-219より改変)

## e 治療

### 1) 薬物療法

KockらがCochrane Libraryにまとめた総説によると<sup>23)</sup>、うつ病を合併したMS患者を対象とした盲検化ランダム化プラセボ比較試験は2つ報告されている。1つは三環系抗うつ薬(tricyclic antidepressant: TCA)である塩酸デシプラミン(desipramine hydrochloride)を用いた5週間の試験<sup>24)</sup>。もう1つは選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)である塩酸パロキセチン水和物(paroxetine hydrochloride hydrate)を用いた12週間の試験<sup>25)</sup>であった。Schifferらは、大うつ病性障害を合併したMS患者28例を対象として、塩酸デシプラミンを用いた5週間の二重盲検ランダム化プラセボ比較試験を実施した。なお、両群ともに個人精神療法を併用している。その結果、Hamiltonうつ病評価尺度(Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D)において、塩酸デシプラミン群はプラセボ群と比べて有意に抑うつ症状が改善したが、血圧の低下や口渇、便秘などの副作用により約50%の患者の投与量が1/2となった<sup>24)</sup>。Ehdeらは、大うつ病性障害を合併したMS患者42例を対象として、塩酸パロキセチン水和物を用いた12週間の二重盲検ランダム化プラセボ比較試験を実施した。抑うつ症状の評価はHAM-Dを用いた。塩酸パロキセチン水和物群はプラセボ群に比べてHAM-D得点が改善していたが、HAM-Dが50%以上改善した患者は治療群で57.1%、プラセボ群で40%と有意な差はなかった。副作用としては、頭痛や嘔気があった<sup>25)</sup>。Mitsonisらは、ストレスフルなライフイベントとMS再発の関連について検討した。検討では、ストレスによって再発したRRMS患者の女性48名を対

象として、エスシタロプラム(escitalopram)10 mg/day投与群と通常の治療群に無作為に割り付けた。その結果、蓄積された再発の危険性は通常の治療群のほうが2.9倍高く、長期にわたるストレスによる再発リスクはエスシタロプラム群のほうが4倍低かった。すなわち、ストレスによる再発予防にエスシタロプラムが効果的であるとしている<sup>26)</sup>。

### 2) その他の治療法

精神療法が有効であり、Mohrらは認知行動療法(cognitive behavioural therapy: CBT)と支持的表出的精神療法(supportive expressive therapy: SET)、SSRIである塩酸セルトラリン(sertraline hydrochloride)(ジェイゾロフト)を16週間比較した。その結果、CBTは塩酸セルトラリンと同等の有効性を示し、両者はSETよりも有効であることがわかった<sup>27)</sup>。Mohrらは、電話カウンセリングの有効性についても報告している<sup>28)</sup>。さらに、ソーシャルサポートの重要性も指摘されており、密なソーシャルサポートはQOLと有意に相関したという報告もなされている<sup>29)</sup>。また、Brajkovićらは、抑うつと不安、倦怠感に影響を与えるコーピングについて検討した。ポジティブな解釈やユーモア、社会的、情動的な支持などは症状を改善させた。一方、否認などは症状を悪化させるという結果であった<sup>30)</sup>。

このように、心理・社会的な問題はMS患者に限らず慢性疾患に罹患した患者に共通する問題であるが、前述のような不安や無力感、レクリエーション機会のなさ、親密でない対人関係、強いストレス、倦怠感、希望の喪失、感情レベルのコーピング、身体的機能障害の程度がうつ病に関連しており、心理・社会的サポートが重要であることがわかる。また、Brajkovićらは、否認は症状を悪化させると報告している。慢性疾患であるMSでは、患者にとってMSと“戦う”ことは“こころ”の消耗にも繋がる。むしろ、MSと向き合って、“うまく付き合っていく”ことにより“こころ”が安定し、さらにはMSにもよい影響があるものと考えられる。疾病の受容は大変重要な問題であり、この点においても医療・福祉・家族のサポートが求められる。

### f 予後

MS患者にとって、抑うつ症状の合併は死亡率の

増加と関連しており、QOLに影響する要因の1つである<sup>12)</sup>。

### 3 人格変化

いくつかの研究において、MS患者と健常者では性格的な違いがある可能性が指摘されているが、BruceらはMS患者85例を対象として、MS患者に起こりやすい気分や不安と元来の性格傾向をNEO-FFI (Neuroticism Extraversion Openness-Five Factor Inventory) 人格検査を用いて調査した。その結果、抑うつ症状や不安症状を伴ったMS患者は健康な精神状態のMS患者や健常者と比べて神経質(neuroticism)であり、外向的(less extroversion)、調和性(less agreeableness)、誠実性(less conscientiousness)に乏しいという特徴があったとしている。また、抑うつ症状や不安症状が伴わないMS患者は健常者と元来の性格傾向に違いはなかった<sup>13)</sup>。ほかの報告においても、誠実性の乏しさや損害回避(harm avoidance)という特徴があった<sup>14)</sup>。

### 4 症例提示

以下に、具体的な症例を提示する。

#### a 症例1

〔症例〕40歳代、女性、うつ病を合併したRRMS(EDSS:4.0)

〔治療、経過〕X-4年の長女出産後から会話をしなくなり、人付き合いがおっくうになるなど、うつ病への親和性があった。X-2年6月頃、足が動かしにくく引きずって歩くようになった。7月になって両上下肢のしびれが出現し、皮膚感覚が低下したため、A病院救急外来を受診した。髄液検査、頭部MRIの結果、MSと診断され、1か月間の入院治療を行った。ステロイドパルス療法施行後に下肢の動きが70%程度改善したが、しびれは改善しなかった。MS発症後から“どうして自分は病気になったのだろう”とふさぎこみ、将来への不安が募るようになった。X-1年からは何をやっても楽しくなく、やる気や集中力が低下し、何かをやろうと

思っても実行するまでに時間がかかり、もどかしさを感じていた。次第に眠れなくなり、MSへの不安から家族との関係もぎくしゃくするようになった。X年、下肢のしびれが増悪し尿意もなくなったため、B病院を受診した。各種検査の結果から、MSの再発と考えられた。抑うつ症状が合併していたため精神科を受診してうつ病と診断され、神経内科、精神科による治療が始まった。うつ病は塩酸セルトラリンにより速やかに改善した。

本症例は、うつ病を合併したMS患者に対し、SSRIが奏功してうつ病が速やかに改善した典型例である。このようなタイプには抗うつ薬が著効する。

#### b 症例2

〔症例〕20歳代、女性、心理的要因が影響して抑うつ状態となったRRMS(EDSS:2.5)

〔治療、経過〕もともと両親が不仲であり、患者がMSを発症してからも責任を押しつけ合うなどしていたことがストレスとなっていた。X-10年、右手足の脱力があり、歩行、筆記の困難が出現した。同月に神経内科を受診し、髄液所見からMSが疑われたためステロイドによる治療が始まり歩行可能となった。X-5年には回転性のめまいが出現し、しゃべりにくくなり、ステロイドパルス療法にて入院治療を行って退院した。その頃から再発による精神的な辛さを口にするようになった。X-3年には右手足の異常感覚が出現し、それを苦に抑うつ的となり精神科を受診した。操作的診断基準であるDSM-IV-TRを用いると大うつ病エピソードの診断基準を満たすが、その背景には“MSに罹って将来が心配”と“常につきまとう不安”があった。一方で、MSの知識は十分でなく、自らが受けている治療についても不十分な理解であった。そのため、疾病教育と不安を対象とした精神療法、薬物療法として抗不安薬を処方した。その結果、不安感は軽減し、職場復帰を果たした。

本症例は、心理的要因が影響して抑うつ状態となったMS患者である。不安から抑うつ状態を呈し、“心の不安定さ”からくるストレスが

MS自体に悪影響を及ぼしたことが推測できる。このような症例に抗うつ薬などの薬物療法のみでは十分な改善は得られず、疾病教育や精神療法が奏功する。

### 5 おわりに

MS患者の抑うつ症状の評価と治療は、その頻度や患者の苦悩、QOLへの影響などから考えると、もはやMS治療の柱の1つといえる。そのためには、スクリーニング、診断、評価、治療という一連の流れを円滑に進めることが重要であり、神経内科と精神科の連携が求められる。さらには、神経内科・精神科の領域を越えた、包括的な治療モデルへ発展していくことが期待される。

#### 文献

- 1) Feinstein A: Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011; 17: 1276-1281
- 2) Byatt N, Rothschild AJ, Riskind P, et al.: Relationships between multiple sclerosis and depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011; 23: 198-200
- 3) Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, et al.: Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1862-1868
- 4) Ziemssen T: Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci* 2009; 277(Suppl 1): 37-41
- 5) Mohr DC, Hart SL, Julian L, et al.: Screening for depression among patients with multiple sclerosis: two questions may be enough. *Mult Scler* 2007; 13: 215-219
- 6) Patten SB, Metz LM: Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: an analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001; 7: 243-248
- 7) Patten SB, Metz LM: SPECTRIMS Study Group. Interferon beta 1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 2002; 59: 744-746
- 8) Zephir H, De Seze J, Stojkovic T, et al.: Multiple sclerosis and depression: Influence of interferon  $\beta$  therapy. *Mult Scler* 2003; 9: 284-288
- 9) Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M: A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- $\beta$  in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther* 2010; 32: 1871-1888
- 10) Siegert RJ, Ahernethy DA: Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 469-475
- 11) Feinstein A: The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis. New York: Cambridge University Press 2007: 51-52
- 12) Pakenham KI: Adjustment to multiple sclerosis: application of a stress coping model. *Health Psychol* 1999; 18: 383-392
- 13) Lynch SG, Kroenke DC, Denney DR: The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping and hope. *Mult Scler* 2001; 7: 411-416
- 14) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. text revision. American Psychiatric Association, Washington, D. C., 2000 (高橋三郎, 大野 裕, 柴久俊幸(訳): DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引 新訂版, 医学書院, 東京, 2002)
- 15) Feinstein A: An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59: 674-678
- 16) Sadovnik AD, Eisen RN, Ebers GC: Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991; 41: 1193-1196
- 17) Stenager EN, Stenager E, Koch-Henrikson N, et al.: Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 542-545
- 18) Zigmond AS, Snaith RP(著), 北村俊則(訳): The Hospital Anxiety and Depression Scale(HADS 尺度). 精神科診断 1993; 4: 371-372
- 19) Beck AT, Steer RA, Brown GK: BDI-Fast Screen for medical patients: manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation 2000
- 20) Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, et al.: Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 393-396
- 21) Honarmand K and Feinstein A: validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2009; 15: 1518-1524
- 22) 八田宏之, 東 あかね, 八城博子, ほか: Hospital Anxiety and Depression Scale 日本語版の信頼性と妥当性の検討: 女性を対象とした成績. 心身医学 1998; 38: 309-315
- 23) Koch MW, Glazynborg A, Uyttenboogaart M, et al.: Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Datab Syst Rev* 2011; 16: CD007295
- 24) Schiffer RB, Wineman NM: Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1493-1497
- 25) Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, et al.: Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*



- 26) Mitsonis CI, Zervas IM, Potagas CM, *et al.* : Effects of escitalopram on stress-related relapses in women with multiple sclerosis : An open-label, randomized, controlled, one-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010 ; 20 : 123-131
- 27) Mohr DC, Boudewyn AC, Goodkin D, *et al.* : Comparative outcomes for individual cognitive-behavior therapy, supportive-expressive group therapy, and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2001 ; 69 : 942-949
- 28) Mohr DC, Hart SL, Julian L, *et al.* : Telephone administered psychotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005 ; 62 : 1007-1014
- 29) Jaracz K, Pawlak M, Górna K, *et al.* : Quality of life and social support in patients with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2010 ; 44 : 358-365
- 30) Brajković L, Bras M, Milunović V, *et al.* : The connection between coping mechanisms, depression, anxiety and fatigue in multiple sclerosis. *Coll Antropol* 2009 ; 33 : 135-140
- 31) Bruce JM, Lynch SG : Personality traits in multiple sclerosis : association with mood and anxiety disorders. *J Psychosom Res* 2011 ; 70 : 479-485
- 32) Christodoulou C, Deluca J, Johnson SK, *et al.* : Examination of Cloninger's basic dimensions of personality in fatiguing illness : chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1999 ; 47 : 597-607

## 10 対症療法

国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 岡本智子

### Essential Points

- ◆ MSでは、痙性、疲労、抑うつ、不随意運動、痛み・しびれ、皮膚冷感、認知機能障害、痙攣、性機能障害、睡眠障害、排尿・排便障害などが対症療法の適応となる
- ◆ 対症療法としての薬物療法はエビデンスが十分に確立されていない場合もあるが、経験的な観点から有効と考えられる治療を試み、患者の苦痛をしっかりと認識したうえで緩和することが重要である
- ◆ 薬物療法の副作用として、MSの症状に類似した症状が起こりうるため注意が必要である

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)の治療は、再発予防や進行抑制のための治療の発展に伴い、近年著しく進歩している。その一方で、急性期治療で十分に回復せず、長期にわたって症状が残存して機能障害をきたしてしまうことも少なくない。MS診療では、本疾患が多様な症状を呈することを認識し、痙性や感覚障害、自律神経障害、疲労、認知機能障害など、慢性期の症状に十分な注意を払うことが求められる。これらの諸症状に対しては対症療法を行い、生活の質(quality of life: QOL)の向上に寄与するよう努めることが重要である<sup>1,2)</sup>。

本項では、MSにおける対症療法の適応となる症状とその対処法について述べる。一般的に、薬剤投与は少量から開始し、漸増を基本とする。

より痙性が強くなることもある。

治療は理学療法や適度な運動、ストレッチなどが大切である。薬物療法では、バクロフェン(baclofen)、チザニジン(tizanidine)、ジアゼパム(diazepam)、ガバペンチン(gabapentin)が有効である。これらの薬物療法では、副作用として眠気や脱力が起こりうるので注意する。また、下肢の脱力や痙性がとれることにより、むしろ歩き辛くなることもあるため少量からの開始が勧められる。ただし、1剤の常用量が効果に十分な場合には、複数の薬剤使用が必要となる。痙性が非常に強い場合はボツリヌストキシン(botulinum toxin)の局所注射やバクロフェンのポンプによる膵腔内持続注入療法が有効との報告がある。

### 1 痙性(表1)

MSにおける痙性(spasticity)は70~80%に認められ、これによって歩行能が妨げられることも少なくない。インターフェロン(interferon: IFN)β投与に

### 2 疲労(表2)

MSにおける疲労(fatigue)の発生頻度は高く、70~90%に認めるといわれる。特に暑い時期や時間帯などにより強くみられる。気圧変化や睡眠不足が誘因

## ① 頭蓋内疾患によるせん妄 症例 A

はじめに

せん妄は中枢神経系に対する器質的障害の程度と、せん妄を誘発する機能的障害の積算が一定以上の閾値を超えたとき誘発されると考えられる。せん妄は様々な精神症状を呈し、幻視を中心とした幻覚や被害妄想などを伴うこともある。精神疾患の分類と診断の手引第4版新訂版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR) によると、せん妄は認知の変化を伴う意識の障害であると定義されている。原因による分類をみると、身体疾患によるせん妄、物質誘発性せん妄、その他、複数の要因によるせん妄に大まかに分類されるが、その鑑別は専門医であっても難しいことがある。そこで、本稿では慢性硬膜下血腫によるせん妄の典型例を紹介する一方で、頭蓋内疾患が背景にあるが貧血によってせん妄を発症した症例、抗パーキンソン病薬によってせん妄が誘発されたパーキンソン病の症例を紹介しせん妄の診断に至る経緯や治療を解説するとともに、せん妄との鑑別を要した非けいれん性てんかん重積の症例を紹介することで、せん妄の鑑別診断の重要性を解説する。

## 症例①

慢性硬膜下血腫によるせん妄の典型例

72歳 男性

診断：慢性硬膜下血腫によるせん妄

【主訴】夜変なことを言って眠らない。失禁もしている。

【既往歴】50歳頃より高血圧

【受診までの経緯】元来まじめで几帳面な性格であった。「生来健康であり『大きな病気はしたことがない』が大酒家だった」と家族は言っていた。銀行員として働き65歳で定年退職した。退職後は再雇用され70歳まで休まず働いた。その後は孫の世話をしたり、老人クラブへ参加したり、趣味の園芸をしたりと活動的であった。X年10月、盆栽の品評会が近づいてきたため盆栽の手入れをしていたところ、脚立から転落した。軽く頭をぶつけた程度であったため、気にとめていなかった。これまで眠りが浅くて不眠を訴えるようなことはなかったが、同年11月上旬に突然夜中に起き出して「孫を迎えにいかないと」と着替えをし始めた。妻が指摘したことでその日は何とか床についたが、翌日に妻が確認すると、「何も覚えていない」と言い日中は盆栽の手入れをしていた。その日の夕方頃から再び「これから仕事に行かないといけなから」と支度し始め、その夜は一睡もしなかった。その他、ふらつきから転倒もしていた。心配した妻が付き添って翌日A病院を受診した。

【初診時の診察所見・検査所見】

バイタルサイン：血圧152/80mmHg、脈拍80/分、呼吸数16/分、SpO<sub>2</sub> 96%

所見：中肉中背の老年男性。病院では車椅子に乗車した。顔色不良で困惑し

た表情をしていた。傾眠傾向にあり、ろれつは回らないが、「大丈夫、これから盆栽をする」と言う。注意や了解、記銘力の障害を認めた。神経学的には瞳孔は左右同径で、正円、対光反射は正常であった。また、他の脳神経に明らかな異常所見はなかった。項部硬直も認めなかった。歩行は可能だが、ふらつくため介助が必要であった。反射の左右差はなく、指鼻試験は正常であった。病的反射は認めなかった。

血液検査：WBC 10000/ $\mu$ L, Hb 8.3g/dL, CRP 1.2mg/dL 以外異常所見なし。

長谷川式簡易知能スケール：4点

頭部 CT：右前頭～側頭部に三日月型の高吸収域を認めた。

【その後の経過】入院翌日に穿頭血腫除去術を施行した。術後3日間はhaloperidol（セレンース）5mg/日の持続点滴を行ったことでせん妄は出現しなかった。その後、リハビリによって運動および神経機能が回復した。

【考察】身体疾患である慢性硬膜下血腫によるせん妄を呈した典型的な症例を紹介した。動揺する意識障害を認めた時点でせん妄を疑うのであるが、その背景にある病態を適切に評価、診断することが求められる。本症例はふらつき、転倒、せん妄から頭部 CT を撮影し、慢性硬膜下血腫が判明した。なお、大酒家に慢性硬膜下血腫が発生しやすい傾向があり、後々判明したことだが、盆栽の最中に飲酒していたため転倒しやすい状況にあった。穿頭血腫除去術を施行したが、術前にせん妄が出現しており、術後も同様にせん妄のハイリスク患者であったため、あらかじめhaloperidolの持続注射を行った。高齢であるため経口摂取が可能であればquetiapine（セロクエル）などの非定型抗精神病薬が適切であると思われる。なお、quetiapine, olanzapine（ジプレキサ）は糖尿病患者への投与が禁忌となっているため注意が必要である。

## 症例②

貧血によりせん妄を呈した症例

76歳 男性

診断：貧血によるせん妄

【主訴】ソワソワと落ち着かずに病棟を徘徊するため、精神科にコンサルテーションされた

【嗜好歴】たばこ 20本/日×45年、ビール 350mL を毎晩晩酌

【既往歴】74歳から腰部脊柱管狭窄症、74歳時に脳梗塞（右不全麻痺の後遺症）、50歳から糖尿病

【現病歴】生来健康で定年退職まで町工場に勤め仕事一筋であった。几帳面、責任感が強い。ため仕事は丁寧で、職人気質が取引先から評価されていた。72歳頃から腰痛を自覚するようになり、74歳時の冬に近医整形外科クリニックを受診し、腰部脊柱管狭窄症と診断された。この数カ月は腰痛が悪化しており、疼痛時の頓服としてloxoprofen（ロキソニン）を処方されていた。その年の夏には脱水から脳梗塞を発症し、後遺症として左不全麻痺が残った。この数日は食後になると胸やけが出現し、時にみぞおちのあたりにうずくような痛みがあり、痛み止めとして処方されていた頓服を自己判断で追加内服していた。

ある日、胸やけがおさまらず悪心が出現し、上腹部痛が突然生じ、家族が救急要請した。救急車内で嘔気を訴えコーヒー残渣様の吐物を嘔吐し、救急外来に搬送された。

【初診時の診察所見・検査所見】

バイタルサイン：血圧 148/76mmHg, 脈拍 112/分, 呼吸数 16/分, SpO<sub>2</sub> 96%

身体所見：中肉中背の老年男性。見当識は良好，意識障害なし。軽度冷汗を認め顔色は不良。心窩部から臍部にかけて自発痛を訴える。神経学的には明らかな異常所見はなかった。反射の左右差はなく，指鼻試験は正常であった。病的反射は認めなかった。

血液検査：WBC 11000/ $\mu$ L，Hb 6.3g/dL，PLT 19万/ $\mu$ L，BUN 28.4 mg/dL，Cr 0.8mg/dL，CRP 4.3mg/dL

頭部 CT：1年前の頭部 CTと比較して変化なし。左側頭，頭頂領域に陳旧性の脳梗塞の所見を認める。

【その後の経過】上部消化管出血が疑われ，上部消化管内視鏡検査が施行された。幽門部に出血を伴う潰瘍が認められ，クリッピング術によって止血された。経過観察と精査・加療のため入院となった。なお，その後の精査で潰瘍の穿孔は認められなかった。

入院当日の夜から寝付けない様子であったが，夜中に「息子はどこに行った？」など奇異なことをつぶやきながら廊下を徘徊するようになった。看護師が病室に戻るよう促しても「自分の家だから」など見当識障害が認められ，混乱して点滴を自己抜去してしまった。内科当直医がせん妄を疑い，hydroxyzine（アタラックス P）25mg，haloperidol（セレネース）5mgの静脈注射が施行され，若干の落ち着きを取り戻したところで朝を迎えた。翌日，精神科にコンサルテーションされた。診察時，本人にこのエピソードを問うも覚えておらず，「ここは病院」「吐血して入院になった」など意識は清明で見当識障害は認められなかった。可逆性の意識変容が急激に起こり，見当識障害を伴い，夜間に出現するといった経過からせん妄と診断した。Omeprazole（オメプラール）の点滴が処方されていたが，せん妄を悪化させる可能性が否定しきれないため中止した。さらに，risperidone 内溶液（リスパダール）1mg/日を夕食後内服するように処方された。その後，日中は穏やかに家族と面会などして過ごしていたが，夜になると再度息子を探して独り言をつぶやきながらソワソワした様子で廊下を徘徊し，haloperidol 5mgの静脈注射が施行されるといった経過を2日間繰り返した。入院時に Hb 6.3g/dL と貧血が認められたことより，濃厚赤血球の輸血によ

り Hb 8.0g/dL まで改善していたが，貧血以外に電解質異常などを含めた血液検査所見に異常は認められなかった。その他，せん妄を惹起するような薬剤の使用やバイタルサインの異常もなく，貧血がせん妄の直接因子とされていると考えられた。同日，濃厚赤血球の輸血が追加されたところ，その日を境にせん妄は消失し，抗精神病薬の投与は不要となった。

【考察】非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs）内服により生じた出血性潰瘍の患者である。入院後，夜間に見当識障害が認められ，患者本人は夜間のエピソードを覚えておらず，日中は症状が改善するといった日内変動から，せん妄と判断するのは容易であった。問題となるのはせん妄の原因である。Lipowski ら<sup>1)</sup>のせん妄発症の要因別に検討すると，本症例は2年前に脳梗塞を発症しており，せん妄の準備因子があり，せん妄を引き起こす脳の脆弱性を有している。さらに，直接因子を検討すると，抗コリン薬や H<sub>2</sub> ブロッカーがせん妄の直接因子となるのは比較的名であるが，本症例においては proton pump inhibitor（PPI）である omeprazole も増悪因子となる可能性が否定しきれないと判断して中止した。その他，せん妄の原因となる異常所見はみられず，risperidone，haloperidol への反応は乏しく，せん妄状態が持続したことから貧血がせん妄の直接因子とされていると判断した。輸血の際には「Hb 8g/dL 程度まで」は1つの判断基準になっていると思われるが，本症例においては，せん妄の直接因子となりうる要因を除外した結果，貧血が治療対象として残ったため追加の輸血を行った。なお，本症例のように高齢，脳梗塞の既往といったせん妄の準備因子があり，せん妄の直接因子となった貧血の治療なしに haloperidol による治療を継続した場合，転倒や誤嚥性肺炎を併発しやすいことが予想される。このような症例では，せん妄の原因検索と治療を同時進行しなければいけないと考えられる。

## 症例③

せん妄が合併したパーキンソン病の症例

69歳 女性

診断：抗パーキンソン病薬によるせん妄

【主訴】振戦，歩行障害，「虫や鳥，ネズミが走っているの見える」といった幻視

【既往歴】特記すべきことなし

【家族歴】娘がうつ病で40歳で自殺

【現病歴】X-14年（55歳）から転倒しやすくなり，さらに左腕の振戦が出現した。X-11年（58歳）にパーキンソン病と診断され，以後，近医神

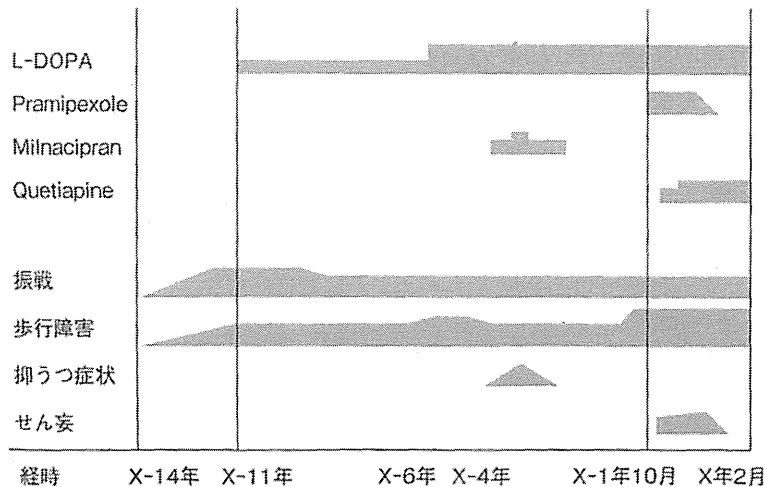


図1 症例3

経内科で levodopa（ドパストン）による薬物療法を開始された。X-6年（63歳）突進歩行や足の振戦が出現したため，levodopa が増量された。X-4年（65歳）「今後どうなるのだろう」と将来に対する不安が強くなり，「将来に明るく見えない」と悲観的となって，次第に意欲がなくなっていったため，抗パーキンソン病薬に加えて抗うつ薬である milnacipran（トレドミン）が処方された。X-3年（66歳）抑うつ症状や不安症状は薬物療法によって安定したため，milnacipran による治療は中止された。X-1年10月頃から小刻み歩行が悪化し転倒するようになったため，同年11月～X年2月にかけて神経内科へ入院した。入院後，歩行障害に対して pramipexole（ピ・シフロール）が加剤された。1週間後から夜間に「あれ？お母さんは？」と亡くなった母親を探して病棟内を徘徊したり，小さな虫がたくさん見えたり，鳥が襲ってきたり，ネズミが走っているのが見えたと言ってスタッフステーションに駆け込もうとして転倒するようになった。翌日その内容を記憶していないことから，せん妄が疑われて精神科へコンサルトされた。

### 【精神科診察時の診察所見・検査所見】

バイタルサイン：異常所見なし

身体所見：中肉中背の老年女性，顔色は不良。パーキンソン病の重症度は Yahr IV 度，疎通がとれ，見当識障害は認めなかった。前日の徘徊，虫の記憶はないという。神経学的には明らかな異常所見はなかった。自力歩行は困難な状況であった。

血液検査：異常所見なし

長谷川式簡易知能スケール：25点

血液検査：異常所見なし

頭部 CT：異常所見なし

【その後の経過】せん妄を鑑別するために夜間の症状が出現した際に診察したところ，一見疎通が良好であったが，注意は転導し，短期記憶，見当識の障害を認めた。長谷川式簡易知能スケールは昼間の25点から10点まで低下していた。動揺する見当識障害を呈しており，せん妄と判断した。原因検

索を行ったが検査上明らかな異常所見を認めなかった。治療は pramipexole を中止し、quetiapine (セロクエル) 50mg を開始した。さらに、転倒の危険性が著しいことから、本人を保護する目的で身体拘束を開始した。そうしたところ、2日後にはせん妄は消失し、昼夜の睡眠覚醒リズムを取り戻した。

【考察】本症例は Lipowski ら<sup>1)</sup>のせん妄発症の要因別に検討すると、パーキンソン病に14年間罹患しておりせん妄の準備因子と考えられる。さらに、直接因子として、時間的経過から pramipexole が原因の1つと判断した。また、せん妄の誘発因子として、入院による環境の変化がストレスとなったとも考えられ、これらの因子の相互作用によってせん妄が生じたと解釈した。今回は pramipexole が原因の1つと考えられたが、抗パーキンソン病薬の中でも抗コリン作用を有する薬剤はせん妄の直接因子となりうる。また、薬剤の種類、用量が多いほどせん妄を生じやすい<sup>2)</sup>ため、日常診療上、せん妄の準備因子を有している患者へは慎重に処方内容を検討する必要がある。治療においては直接因子と考えられた pramipexole を中止し、抗精神病薬である quetiapine 50mg を開始した。パーキンソン病は抗精神病薬によって運動症状の悪化を招く危険性がある。そのため、錐体外路症状の起こりやすい抗精神病薬を避けて、quetiapine を処方した。

## 症例④

せん妄との鑑別を要した非けいれん性てんかん重積の症例

45歳 男性

診断：非けいれん性てんかん重積

【主訴】おかしなことを言っている(妻)

【既往歴】特記すべきことなし

【家族歴】特記すべきことなし

【現病歴】生来健康でこれまでけいれん発作の既往はない。大学卒業後、保険会社へ勤務しこれまで欠勤することもなかった。X年「散歩に行ってくる」と言って昼食後に外出した。夕方になっても帰ってこないため、心配した妻が探しに出たところ、近所の公園のベンチに座っていた。どうしたのか問いかけたが「ああ」「わかった」など反応が乏しく、家に帰ろうと促しても、困ったような表情を浮かべて動かなかった。なんとか自宅まで連れてきたが、夕食は食わず呆然とテレビを見ていた。その日は入浴もせずいったん床についたが、早朝にリビングのソファに座しているところを妻が発見した。前日と同様に声をかけても反応が乏しく、心配した妻に連れられて総合病院の総合内科を受診した。バイタルサインは正常範囲であり、診察上、身体的な異常所見を認めなかった。また、血液検査、頭部CTにおいても異常所見はなかった。長谷川式簡易知能スケールが8点であったため、せん妄が疑われて精神科にコンサルトされた。

【精神科診察時の診察所見・検査所見】中肉中背の男性。じっと1点を見つめて、質問をしても的確な返答は得られなかった。表情はほとんど変化せず、ただ「困った。早く家に帰らないと」と繰り返した。困っている理由を尋ねると「う〜ん」と考え込むがしばらくすると「困ったな」と繰り返した。