

見逃されたせん妄、亡くなった男性患者 - 認知症～急性期病院が向き合うとき (4)

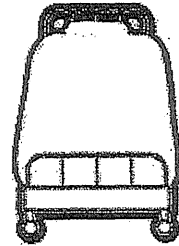
【国立がん研究センター東病院 精神腫瘍科長 小川朝生】

前回まで、主に急性期病院における認知症ケアについて現状や課題を整理してきた。今回は、認知症と関連付けられることの多いせん妄について考えてみたい。

■せん妄は早急な対応が必要な身体的問題

【症例：70歳代男性（入院前の認知症の症状はなし）】

2か月前より背部痛があり、総合病院内科を受診したところ、腹部CTにて膵頭部腫瘍を疑われ、精査目的で入院となった。入院3日後より、不眠・昼夜逆転が出現。日中うつらうつらと眠り、夜になると落ち着かずに興奮し、「会社に行く」などの見当識障害を疑う行動が見られた。担当医は不眠と判断し、ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬を処方したが、昼夜のリズムは回復せず、日中はうつらうつらとする日が続いた。食事摂取も進まな



かった。

入院7日目に心肺停止状態で発見。蘇生処置を試み、一時的に回復したが、3日後に死亡した。CTにて肺塞栓を認めただけ、蘇生中の血液検査からは脱水が認められた。

入院前後からの脱水と引き続くせん妄の結果、食事摂取がさらに落ち、せん妄が遷延したことが疑われた。

（残り1802字／全2266字）

次回配信は9月25日15：00を予定しています

せん妄と認知症は、急性期病院では認知機能障害として、ひとくりにまとめられることが多い。確かに、見当識障害など症状が似通っている面がある。しかし、せん妄は、あくまで身体疾患を原因とする意識障害の一群であって、早急な原因探索と治療が必要な病態である。にもかかわらず、身体管理の必要性が知られていない。

■せん妄の治療は急性期管理そのもの

【せん妄が引き起こす問題】

1. 事故（転倒、転落、暴行）
2. 全身管理上の問題（問題の早期発見、早期対応が困難になる）
3. 入院期間の長期化、再入院リスクの増加
4. 医療スタッフの疲弊
5. 意思決定の問題

特に注意したいのは「せん妄は多臓器不全の一種である」ということである。せん妄を見逃すことは、全身状態の変化を早期に発見する機会を逃すことだ。せん妄の治療・対応は、単に転倒・転落を防ぐ医療安全上の問題だけではなく、急性期管理の問題そのものなのである。

■表面化しにくい低活動型にこそ注意



せん妄は急性期病院に入院中の患者のうち、15～30%に認められる病態である。しかし、これほど一般的であるにもかかわらず、その70～80%が見落とされていることも指摘されている。特に軽度のせん妄の場合、不眠や不安と誤解されがちである。せん妄に伴う睡眠覚醒リズムの障害を不眠と見誤り、睡眠導入薬（特に多いのがゾレピデムやトリアゾラムなどの超短時間型睡眠導入薬）を用いた結果、せん妄が一気に増悪する例は非常に多い。

これまで認知症ケアに関しても指摘したのと同様、急性期病院ではせん妄の問題となると、どうしても転倒転落やルートの自己抜去など、医療安全上の問題に関心が向きがちである。そのため、問題行動として取り上げられがちな過活動型せん妄への対応が話題の中心になる。しかし、在院日数の短縮化とともに問題として挙がってくるのは、むしろ低活動型せん妄の問題である。

低活動型せん妄は、昼夜を問わず、活動が全般に低下するせん妄のサブタイプである。活動性や自発性が低下する特徴から、問題として認識されにくく、低栄養やADL低下が生じて在宅移行が困難になることで、ようやく表面化する例が多い。

■せん妄の治療・ケア、ここがポイント！

せん妄は身体疾患が原因であることから、せん妄への対応は

1. まず原因を同定する
 2. 身体的な原因を除去する
 3. 注意障害や精神症状に対する抗精神病薬による薬物療法を行う
- ーを検討する。

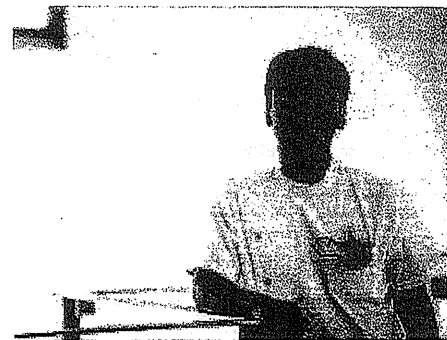
特に、高齢者のせん妄の原因として挙げられるのは、脱水と感染、薬剤の3点である。この3点は、せん妄の原因となる頻度の高いことと、確実な対処方法があることで、介入効果が高い。

とりわけ薬剤については、向精神薬の理解が鍵となる。せん妄に対しては、抗精神病薬を使用し、ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬や抗不安薬は、かえってせん妄を増悪させるために用いないのが基本だ。しかし、この違いが意識されず、誤った使い方をされることが多いため、注意が必要になる。

また、抗精神病薬を使用する場合も、その目的を正しく理解したい。せん妄に対して抗精神病薬を用いるのは、せん妄に伴う注意障害や精神症状(幻視・妄想)等に対する症状改善を目指してのことだ。しかし、「抗精神病薬の投与→寝かせる」という誤解があり、入眠や鎮静を目的として誤って使用されるケースがある。

代表的な例に、ハロペリドール(商品名セレネース)の使用がある。ハロペリドールはせん妄に対する非経口治療の代表的な薬剤である。ハロペリドール自体は鎮静・催眠作用は弱く、そもそも鎮静(興奮を鎮める)には向いていない。しかし、その薬効を誤解し、せん妄に対して「寝かせる」ことを目的に用い(せん妄が夜間に増悪することから、不眠時という形で用意することがまた誤解を招くのだが)、効かないと判断して指示を繰り返した結果、過量投与に至り、翌日の過鎮静や誤嚥、薬剤性パーキンソン症候群の誘発などを生じることがある。経口投与では、リスパリドン(商品名リスパダール)で同様の事態を生じがちである。

もともと、現場スタッフが相対的に少ないわが国では、夜間帯での対応が薄いというやむにやまれぬ事情がある。そのため、夜間の睡眠リズムを早期に回復させることが意識されるが、その場合には催眠作用が強く、半減期が短く、調整の効きやすいクエチアピン(商品名セロクエル)での対応が理にかなっている。薬剤のプロフィールを踏まえた使い方がポイントである。



小川朝生(おがわ・あさお)

国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発分野分野長。1999年阪大医学部卒、2004年阪大大学院医学系研究科卒。12年7月より現職に就任(東病院精神腫瘍科長を併任)。14年度厚生労働科学研究費補助認知症対策総合研究事業において、主任研究者として認知症に対する包括的支援プログラム開発を担当。学術研究助成基金助成金「がん診断後のうつ病の背景因子に関する分子疫学的検討」班でも主任研究者を務める。

入院患者のせん妄、対応のポイントは - 認知症～急性期病院が向き合うとき(5)

【国立がん研究センター東病院 精神腫瘍科長 小川朝生】

前回、急性期病院におけるせん妄への対応の現状について概説した。今回は引き続き、せん妄への組織立った対応について考えてみたい。

■せん妄には組織立った取り組みで

せん妄の原因と治療については前回も触れたが、せん妄対応のガイドラインは現在までに海外から示されている。その指針の大きな方向性は、以下の2点にまとめられる。



1.発症予防

：入院初期のハイリスク患者の同定と、ハイリスク患者に対する▽促進因子の調整（見当識の補強、疼痛等症状管理の強化）▽直接因子の(可能な限りの)予防（脱水の予防、多剤併用の整理、感染予防）

2.重症化予防

：ハイリスク患者に対して、定期的にせん妄症状評価を実施することによる早期発見・早期対応

これに沿って対応のポイントを具体的に見ていこう。

(残り1614字/全1964字)

1) ハイリスク患者を同定する



せん妄への対応という点、日本では、時計やカレンダーの設置、日中の覚醒の促しのように「せん妄が発症してからの個別のケア」に関心が向きがちである。しかしガイドラインにある通り、発症・重症化の予防という点では、まず「せん妄は見落としが多い」という事実を踏まえ、評価の定まったスクリーニングをチームとして行い、その情報を共有することが要になる。

言い換えれば、せん妄に対して看護ケアが効果を発揮するためには、ハイリスク患者を網羅し、かつ継続したリスク管理を行う体制を確保することが必要であり、そのためには、施設や病棟を挙げての組織立った取り組みが求められる。

2) ハイリスク患者に予防的に介入する

せん妄への対応として、看護が力を発揮する領域に環境調整があるが、とすれば外部環境の調整（照明調整や昼夜のリズムづくり）にばかり目が向きやすい。しかし、促進因子への対応の中で、より基本的かつ強力な介入は、実は身体環境の管理、特に疼痛の管理である。

これは日本ではまだ十分に意識されていないことが多い。しかし、疼痛管理やその他の苦痛、排便等、身体症状管理の徹底は、地道ではあるが、最も介入効果の高いところであるため、院内教育などで意識したい点である。

あわせて、直接因子への対応も同じく、地味ながら効果的な介入方法である。特に、脱水の予防は、入院・外来の高齢者で必ずと言ってよいほど出てくる、せん妄の主要な因子である。入院していて、かつ食事摂取量を管理していれば、脱水は起きないと思われがちだが、

脱水は、海外の介護施設での身体管理の指標にもなるほど、重要なせん妄予防のポイントでもある。

3) 定期的に症状評価を行う

ハイリスク患者に対しては上記のような予防的介入と並行して、定期的にせん妄の症状評価を行い、早期に発症を見つけ、対応を開始することが必要である。特にせん妄の主症状である注意の障害と、症状の急激な変動を見つけることがポイントになる。

典型的には、夕方にかけて症状の増悪が起こりやすいため、日中と比較した重症度評価を行う必要があることから、チーム内での定まった症状評価と情報共有が重要になる。

4) 早期発見・早期対応

抗精神病薬の使用方法も重要である。せん妄を発症した場合、意識障害の原因となる身体要因を除去することが治療方針となるが、9割以上に抗精神病薬の治療が併せて行われる。

せん妄への薬物療法に関連して、抗精神病薬は鎮静効果が弱いということは前回も触れた。せん妄に対して抗精神病薬を用いる目的は、注意の障害の改善や幻視、妄想などの精神症状の改善であって、決して「寝かせる」ことではない。しかし、どうしてもせん妄が重症化してから発見されると、その過活動となった行動自体を管理せざるを得なくなる。結果として「寝かせ」ざるを得なくなり、抗精神病薬もいきおい鎮静を目指した使い方となる。すると過量投与になり、過鎮静などの有害事象が生じやすくなる。

このような有害事象を避けるためにも、できる限り早期に発見することが治療の質を上げるうえで肝心である。

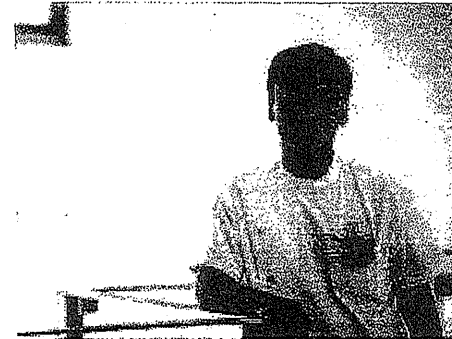
■ポイントは疑う目と情報共有

筆者の勤務する国がん東病院では、せん妄への対応をいかに効果的に行うかを検討してきた。上記の問題を踏まえ、医療安全部門と看護部の全面的な協力を得て、▽症状評価に関する知識・技術について、ビデオ学習を取り入れた教育プログラム▽せん妄を疑った場合にチーム内あるいは職種を越えて情報共有を行う研修プログラムを作り、公開・提供している（関心のある方は、当院臨床開発センター精神腫瘍学開発分野までお問い合わせいただきたい）。

◇◇◇

急性期病院で増え続ける入院患者の認知症・せん妄への対応について、5回にわたり解説してきたが、これらは、高齢者ケアに広く共有される課題でもある。医療安全の点からも、患者の療養生活の質の向上の点からも、より適切な対応が広まることを願っている。

ご愛読いただきました「認知症～急性期病院が向き合うとき」は今回が最終回です。



小川朝生（おがわ・あさお）

国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発分野分野長。1999年阪大医学部卒、2004年阪大大学院医学系研究科卒。12年7月より現職に就任（東病院精神腫瘍科長を併任）。14年度厚生労働科学研究費補助認知症対策総合研究事業において、主任研究者として認知症に対する包括的支援プログラム開発を担当。学術研究助成基金助成金「がん診断後のうつ病の背景因子に関する分子疫学的検討」班でも主任研究者を務める。

● 総説 ●

認知症患者のがん診療

小川 朝生*

(Jpn J Cancer Chemother 41(9):1051-1056, September, 2014)

Cancer Treatment for Patients with Dementia: Asao Ogawa (Division of Psycho-Oncology, National Cancer Center Hospital East) Summary

Cancer is a disease associated with aging. In Japan, the rate of aging is estimated to be over 25%. Further, the prevalence of dementia also increases with age, and cancer patients with dementia are becoming more common. Dementia is a progressive condition characterized by impairment in memory and at least one other cognitive domain (language, praxis, gnosis, or executive function), as well as a compromised ability to perform daily functions. Impairment of short-term memory and executive function in particular are associated with an increased risk for functional decline and mortality. Assessment of cognitive function is necessary to ensure that cancer patients can provide informed consent and understand the risks, benefits, and alternatives of therapeutic treatment. The health care team needs to ascertain whether patients have the mental capacity for cancer treatment, will comply with the treatment schedule, and will understand when to seek help. Elderly cancer patients undergoing treatment need to be assessed for vulnerability with the comprehensive geriatric assessment (CGA). Key words: Cancer, Geriatric oncology, Psycho-oncology, Dementia, Corresponding author: Asao Ogawa, Division of Psycho-Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

要旨 超高齢化社会を迎えるとともに高齢がん患者が増加している。高齢がん患者の増加とともに、認知症を合併したがん患者を治療する機会も増えてきた。認知症を合併した場合、がん治療を遂行する上で意思決定能力の有無の確認やアドヒアランスの確保、緊急時の判断が困難になる問題があり、その背景には認知症に伴う短期記憶障害と遂行機能障害が関与する。認知症のがん患者の治療を考える上で、遂行機能障害の有無、社会的支援の有無を評価することは重要であり、高齢者総合的機能評価 (CGA) の実施など包括的のアセスメントの確立・普及が望まれる。

はじめに

わが国は、2013年には65歳以上の老年人口が3,079万人となり、余人口の24.1%を占めるに至った¹⁾。がんは45～89歳までの男性、40～84歳までの女性の最大の死因であるように広い年齢に分布する。そのなかで特に高齢者の罹患に注目すると、全悪性新生物死亡数のうち65歳以上が78%を占めている。がんは正に高齢者の疾患である。

平均寿命が延びることは、高齢者のがん発症率・有病率が増大することを意味する。同時に高齢者の人口が増加することは、がん治療において高齢がん患者が増加す

ることを示唆する。超高齢化社会を迎えたわが国は、高齢がん患者特有の問題を考慮に入れたがん治療のあり方を検討する必要に迫られている。

1. 加齢とそれに伴う生理的变化

加齢に伴い身体には多様な生理的变化が生じ、がんとその治療に大きな影響を与える。代表的な変化には、①体内総水分量の減少、体脂肪の増加、②腎機能の低下(腎血流量の低下に伴うGFR低下)、③感覚系の機能低下(視覚:白内障、緑内障の合併、聴覚:老人性難聴)、④心血管系障害:起立性低血圧、期外収縮の増加、⑤呼吸器系:肺活量の減少、残気量の増加、⑥消化管:肝臓の薬物

代謝機能低下、⑦神経系:認知機能障害の増加がある。特に、神経系に関しては年齢の影響が大きく、年齢群による差が大きいこと、また個体差も大きいのが特徴である。神経系の最大の問題に認知症がある。

II. 認知症

認知症とは一般には、「一度正常に発達した認知機能が、後天的な器質性障害(神経変性など)により持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障を来すようになった状態を指し、これらの症状に感情、意欲、性格などの障害が加わることもあるが、意識障害のない時にみられる」と表現される²⁾。

認知症を考える上で注意をしたい点は、「認知症(dementia)」は、特定の病理学的背景をもつ疾患に対する診断名というよりは、臨床的な状態像として用いられる点である。特に近年では、「認知症=アルツハイマー病」との誤解が生じがちであるが、認知症のなかには他の疾患(たとえば血管性認知症、レビイ小体型認知症など)を含む。

認知症の罹患率は過去には65歳以上の人口の約4%程度と見られていたが、近年では高齢人口の増加や日常生活障害が重視されるようになった影響もあり、65歳以上の約10%と見積もられている。年齢別では65歳1.5%、70歳で約4%、75歳で約7%、80歳で約15%である³⁾。平成21～24年度の調査では、全国の認知症の全国有病率推定値は15%(約439万人)、mild cognitive impairment (MCI:正常と認知症の中間状態)の全国有病率推定値は13%(MCI有病者数は約380万人)と推定されている³⁾。

これほど認知症の有病率が高いにもかかわらず、急性期病院においては認知症が高い頻度で見落とされていることも知られている。海外においても、認知症患者は急性期一般病棟の9～50%に認められるが^{4,5)}、認知症患者のうち正確な診断を受けている者は半数以下であり、しかも急性期病院に身体疾患の治療目的で入院してから気付かれることがしばしばある^{6,7)}。高齢者病棟に入院したがん患者の27%に認知機能障害を認めたと、そのうちの36%は認知機能障害(認知症、せん妄)のアセスメントがなされていなかった⁸⁾。

認知症には大きく4種の病型があり、最も有病率の高いアルツハイマー型認知症をはじめとして血管性認知症、レビイ小体型認知症、前頭側頭型認知症がある(表1)。それぞれの病型ごとに臨床症状が異なり、治療への影響も異なる。

III. 認知機能障害のあるがん患者のマネジメント

認知機能障害のあるがん患者をマネジメントする上で参考になる指針に、NCCNのSenior Adult Oncologyのガイドラインがある(図1)⁹⁾。ガイドラインでは、①腫瘍が予後や苦痛に関連することを確認し、②患者が自分で治療を決めることができるかどうかを判断(意思能力の評価)、③治療のゴールが患者の希望と一致しているかを確認し、リスク評価を行った上で治療を実施するステップが示されている。

1. 腫瘍と予後

認知症は患者のセルフケア能力を低下させ、症状発見の遅れと関連する。認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病では発症からの生存期間は10～15年といわれているが、合併症やケアの質も影響し、予後にはばらつきがある。一般には認知症の診断後からの生存期間はもっと短く4～7年程度といわれている。

2. 意思決定能力の評価

がん医療において、インフォームド・コンセントの重要性は指摘するまでもないが、適切なインフォームド・コンセントが成立するためには、患者が医療者から受けた説明内容を適切に判断する能力を有することが前提となる。この前提となる能力を「意思決定能力(competency)」という。意思決定能力の欠如とは自己の判断や行動が求められる状況において、特定の判断や行動をする能力に欠けている、という意味で使われる。

意思決定能力がないことを判断する際には、二点おさえるべき点がある。具体的には、①精神や脳に機能障害があること、または精神や脳の働きに影響を与える外傷があること、②障害や外傷が特定の意思決定能力に影響を与えていることを確認する。

詳細に述べると、以下となる。

- ・意思決定がなされるべきことに関する情報を患者が理解する。
- ・患者がその情報を心にとめておくことができる。
- ・患者がその情報を意思決定プロセスの一部として使用したり、検討したりすることができる。
- ・判断を伝えることができる。

意思決定能力の有無は、本来は法的に決定されるものである。しかし、わが国の代理人制度である成年後見制度の後見人には、生命を左右する医療行為については同意権が与えられていない。現時点で、意思決定能力がないと判断された治療拒否のケースにどのように対応したらよいか法的な回答はない。そのため、生命に関連する事柄において、医師は自らが行う説明を患者が判断できるかどうかを個々の事柄に合わせて判断していかねば

* 国立がん研究センター東病院・精神腫瘍科

連絡先: 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1 国立がん研究センター東病院・精神腫瘍科 小川 朝生

表1 認知症の主要な疾患と症状

疾患のメカニズム	脳内部位	中枢症状	周辺症状	治療のポイント
アルツハイマー型認知症	アミロイドβ蛋白の脳内沈着が原因となり、神経線維変化が生じ、神経細胞死に至る	側頭葉・頭頂葉を中心とした症状から始まり、しだいに全般的な機能低下に至る	記憶障害: 最近の出来事か思い出せない、思い出せない・忘れたこと自体に気付くことが難しい 見当識障害: 時間や場所、人物の認識が難しくなる。最初は昼と夜を間違え、夜中に戸を開けたりすることで気付かれる。しだいに道に迷うようになる 遂行機能障害: 物事の段取りを組むことが難しくなる。仕事を効率よくこなせなくなる。女性では、切る・焼く・炒めるなどのそれぞれの動作はできるものの、一つの料理を完成させることができなくなる	抑うつ、意欲の低下、実行機能の低下に伴って、作業の負荷が大きくなるなどの環境要因と神経細胞の脱落という器質的な要素が絡む 妄想: 物盗られ妄想が多い(物をどこかにしまい、しまった場所がわからなくなる。そうすると、身近な介護者が盗んだと確信して責める) 徘徊、失禁
血管性認知症	脳血管障害に関連して出現した認知症を総称する	視察・出血を生じた部位に関連して機能障害が生じる	意欲の低下、抑うつ、軽度・出血に関連した脳機能の低下 人格の先鋭化: 人格の特徴がより強くでてくる。慎重な性格が頭面で融通の利かない人格へ、マイペースな性格が自己中心的な人格に、気さくな性格が、無遠慮で横柄な人格になる	視察・出血に関連した神経症状への対応(嚥下困難、片麻痺など) 安定した環境の提供、せん妄の予防と対応
レビー小体型認知症	αシヌクレインが蓄積し、レビー小体となり、神経細胞死を誘導する	後頭葉を中心とした症状(幻視)から始まり、しだいに全般的な機能低下に至る	抑うつ・不安: 初期には記憶障害や幻視に先行して、意欲の低下や抑うつ気分、不安焦燥感で受診する場合がある せん妄に対しては、パーキンソン症状: 前傾姿勢やすり足歩行、姿勢反射障害、固縮などがやすい 抗精神病薬への過敏性: 少量でもパーキンソン症状や過鎮静が生じやすい	抑うつ・不安への対応: 環境調整や薬物療法を行う 幻視に対しては、塩酸ドネペジルを使用 せん妄に対しては、パーキンソン症状の出現しにくい非定型抗精神病薬を少量使用する
前頭側頭葉型認知症	3リピートタウの蓄積が関係	前頭葉から側頭葉にかけての機能障害が生じる	常同行動: 同じ言動を日課のように繰り返す 脱抑制: 欲求のコントロールが難しくなり、周囲への配慮に欠ける言動が増える 注意力障害: 注意の転導性亢進、集中維持が難しくなる。ちょっとした周囲の刺激に反応してしまい、作業を続けることが難しくなる	被影響性の亢進: 外界からの刺激に影響されて、相手の動作をまねたり、同じ言葉発する(オウム返しができる) 自覚性の低下、感情の平板化: 進行すると無関心が目立ちはじめ、最終的には意欲も低下する

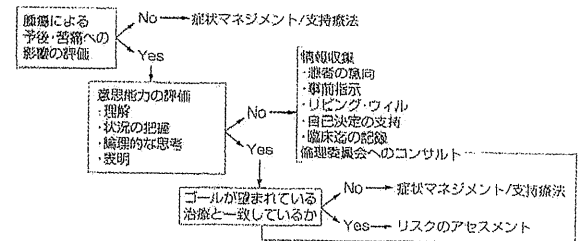


図1 高齢がん患者への対応 (NCCN guidelines, Senior Adult Oncology ver. 2, 2014より)

表2 FAST stage

FAST stage	特徴	臨床症状
1. 認知機能の障害なし	主観的・客観的機能低下なし	
2. 非常に軽度の認知機能低下	物の置き忘れ、喚起困難	名前や物の場所、約束を忘れることがあるが年齢相応の変化
3. 軽度の認知機能低下	新しい場所に旅行することが困難	初めての土地への旅行のような複雑な作業を遂行する場合に機能低下が明らかになる
4. 中等度の認知機能低下	家計の管理、買い物に支障を来す	買い物に必要なものを必要な量だけ買回ることができない、誰かがついていないと買い物の勘定を正しく払うことができない、着替え・入浴は可能
5. やや高度の認知機能低下	洋服を着ることができない、なだめて入浴をさせる	家庭での日常生活でも自立できない。買い物をするのはできない
6. 高度の認知機能低下	不適切な着衣、入浴が困難・失禁	
7. 非常に高度の認知機能低下	言語機能の喪失、歩行機能の喪失	

ればならない。意思決定能力の判断には一定の原則はあっても、確立した法的判断基準があるわけではなく、患者の利益を第一に慎重に個別に対応する。

臨床場面において、意思決定能力が適切に判断されていないとの指摘が以前よりなされてきた¹⁰⁾。大きくは、認知症と診断された患者に対しては能力低下が過度に評価され、適切な医療が提供されていない問題がある一方¹¹⁾、軽度認知障害のある患者では見落とされている。

3. 治療のゴールを設定する

認知症はそれ自身が全身機能低下を示す症候群である。高齢者総合的機能評価(CGA)を用いてがん治療の方針を決めることが望ましい¹²⁾。CGAとは comprehensive geriatric assessmentの略で、疾患のある高齢者に対して、機能的、社会的、精神心理的観点からその高齢者の生活機能障害を総合的に評価する手法である¹³⁾。特にがん医療においてはCGAを実施することにより、合併症(たとえば神経傷害性疼痛による転倒)や社会的支援不足(日中独居の患者への支援)、摂食不良[認知症によるアパシー(意欲低下)]など、がん治療の阻害因子となり得るリスクをあらかじめ同定することができる。

特に認知症をもったがん患者の治療を検討する上で評価が必要な点は、① 意思決定能力の有無、② 経口抗がん

剤を選択する場合、スケジュールどおりの内服が困難、過量投与のリスクと関連する点、③ 有害事象を理解し、支援を求めたり、受診が必要な時かどうか判断が必要となる時に自ら選択することができない点がある。

IV. 認知症の評価

認知症の症状という点、「物忘れ」のイメージが強い。しかし、認知症患者の治療を進める上では遂行機能障害の評価が重要である。遂行機能(executive function)は、「目的のある一連の行動を有効に行うために必要な、計画・実行・監視能力などを含む認知機能」を指す。遂行機能が障害されると、決まりきったやり方がなくなること、新しいことへの対応がうまくできなくなる。日常生活では、料理の手順がうまく組めなくなる。通常、認知症が明らかになる(この時点で中等度まで進行していることが多く、記憶力が低下し、服を着ることができなくなるなど、日常生活の支障が出現する)前の軽度の段階ですでに出現している(表2)。がん治療の場面では、症状がたまたま緊急受診の相談や来院ができなくなる、電用薬がうまく使えない、など症状の変化に対応できないことで問題と気付かれることが多く、セルフケア能力の

表3 診療場面と遂行機能障害の症状

代表的な診療場面	遂行機能障害の例
診療受付	受付がうまくできない、支払いができない、予約が取れない
服薬	処方されたおりに内服ができない、指示どおりに服薬が実行できない
問診	症状をうまく説明できない、家族の顔をみながら返答をする
緊急対応	熱発した時に病院へ電話をかけることができない(発想が通かない)、処方薬を使うことができない(指示はわかっていても具体的に行動が起これない)

確認を是非お願いしたい。

遂行機能の障害をスクリーニングする上で、「通常は何気なく行っているが、よく考えてみると状況に応じて手順を調整する必要があるかどうか」を尋ねる。女性であれば料理や掃除、男性であれば仕事の手順や能率などを確認する。他にも意向を尋ねると併せて、「今後治療が落ち着いたら、どのような生活をしていきますか」、「どこか旅行をしてみたいですか」など計画を尋ね、計画性や実現性などを確認することもできる(表3)。

V. 社会的支援の確認

家族と物理的に離れて居住したり独居している状態は、社会的支援の低下をとおしてがん治療にも影響し、予後の悪化やアドヒアランスの低下に影響する^{13,14)}。併せて高齢者に対する虐待・ネグレクトも評価の必要な問題である。虐待は数%存在するといわれているが、医療者が聞きだすことに時間を要する上、患者自身切りださない話題であるため見過ごされている危険がある。医療者は患者が可能な限り在宅で自立した生活を送れるように支援するが、その際にネグレクトなどのリスクがないか確認する。

VI. 自宅の評価

認知症は環境面での適応能力も低下させる。緊急時にはどのように通報をするのか、病院への連絡は誰がどのようにするのか、自宅での処置や医療機器の扱いを確認する。自宅での評価をするために家族外の者の視点から生活を見ることは、虐待やネグレクトを防ぐ意味でも重要である。

VII. 認知症と予後

治療と関連して、認知症を合併したがん患者は進行がんの比率が高く、staging が不明の患者が多い¹⁵⁾。

また、認知症を合併すると予後にも影響する。Medicare のデータベースを用いた米国の後方視的研究では、大腸がん患者において認知症の合併がないがん患者の6か月以内の死亡率が8.5%だったのに対して、認知症を合併した場合には33%に上った¹⁶⁾。死亡率が上昇した理由には、認知症を合併した患者ではstageが不明の症例が多いこと、進行期で発見されていることが多いことがあげられている。一方、前立腺がんではstageを調整すると、認知症ががん関連死に与える影響はほとんどなかった。認知症とがん、がん治療との関連は治療のモダリティも絡む複雑な問題である。

おわりに

認知症とがん治療との関連をまとめた。高齢者では合併症が多いこともあり、臨床試験と実臨床との相違が大きくなる。認知症をもったがん患者にとっては最適な治療を検討する上で、臨床の実態把握は喫緊の課題である。臨床ベースの症例登録の実現が望まれる。

文 献

- 1) 内閣府:平成25年版高齢社会白書. <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html>
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition, 2013.
- 3) 朝川 隆:都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 総合研究報告書, 2013.
- 4) Hickey A, Clinch D and Goarke EP: Prevalence of cognitive impairment in the hospitalized elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 12(1): 27-33, 1997.
- 5) Feldman E, Mayou R, Hawton K, et al: Psychiatric disorder in medical in-patients. *Q J Med* 63(2): 405-412, 1987.
- 6) Harwood DM, Hope T and Jacoby R: Cognitive impairment in medical inpatients. II: Do physicians miss cognitive impairment? *Age Ageing* 26(1): 37-39, 1997.
- 7) Joray S, Wietlisbach V and Bülla CJ: Cognitive impairment in elderly medical inpatients: detection and associated six-month outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 12(6): 639-647, 2004.
- 8) Flood KL, Carroll MB, Le CV, et al: Geriatric syndromes in elderly patients admitted an oncology-acute care for elders unit. *J Clin Oncol* 24(15): 2298-2303, 2006.
- 9) NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Senior Adult Oncology ver. 2, 2014.
- 10) Markson LJ, Kern DC, Annas GJ, et al: Physician assessment of patient competence. *J Am Geriatr Soc* 42(10): 1074-1080, 1994.
- 11) Karlayish J: Measuring decision-making capacity in cognitively impaired individuals. *Neurosignals* 16(1): 91-98, 2008.
- 12) 西永正典: 総合機能評価 (CGA) の臨床応用とその意義. *日老医誌* 37(11): 859-865, 2000.
- 13) Osborne C, Ostir GV, Du X, et al: The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 93(1): 41-47, 2005.
- 14) DiMatteo MR: Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychol* 23(2): 207-218, 2004.

- 15) Gupta SK and Lamont EB: Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc* 52(10): 1681-1687, 2004.

- 16) Raji MA, Kuo YF, Freeman JL, et al: Effect of a dementia diagnosis on survival of older patients after a diagnosis of breast, colon, or prostate cancer. *Arch Intern Med* 168(18): 2033-2040, 2008.

肝癌に対する栄養療法と精神腫瘍学



国立がん研究センター東病院精神腫瘍科
比嘉謙介 (写真) 小川朝生
Higo, Kenzke Ogasawara, Asuna



精神腫瘍学 (psycho-oncology),

抑うつ, せん妄, 認知症, 栄養学

はじめに

肝癌患者に対し栄養管理を行うにあたり、抑うつや認知機能障害などの精神症状を考慮することは重要である。本稿では、がん患者およびその家族の心理・社会的な問題を扱う精神腫瘍学について紹介するとともに、臨床で頻度の高い精神症状として、抑うつ、認知機能障害、せん妄について概説する。

精神腫瘍学

精神腫瘍学とは、がん患者およびその家族の心理・社会的な問題を扱う学問であり、海外ではサイコオンコロジー (psycho-oncology) と呼ばれている。用語の成り立ちとしては、“こころ”の研究を行う心理学 (psychology) と“がん”を研究する腫瘍学 (oncology) が組み合わされている。20世紀初頭、がん医療は外科切除にはじまり、1940年代からは化学療法が発展した。がんの生存者は徐々に増加し、がんの心理社会的な側面が問題となってきた。これらの背景をふまえて

1980年代に世界保健機構 (WHO) にて quality of life (QOL) に関する会議が開かれ、1984年に国際サイコオンコロジー学会 (IPOS) が結成された。日本においては1986年に日本臨床精神腫瘍学会 (現:日本サイコオンコロジー学会) が創設された。1994年には厚生労働省第二次がん克服戦略事業のQOL分野で精神腫瘍学の研究が設定され、がん患者の抑うつ症状有病率、脳画像、心理社会的介入、コミュニケーション技術、遺族調査、サバイバーシップなどの研究が行われている¹⁾。

肝癌と精神症状

肝癌は初期には無症状のこともあるが、進行すると右季肋部痛、食欲不振、倦怠感、黄疸などの症状を呈する。これらの症状はしばしば難治性で、抑うつや不安につながる場合がある。さらに、肝癌の原因の一つであるC型慢性肝炎にともなう感染症に対する誤解や偏見、治療薬であるインターフェロンによって生じる抑うつも配慮が必要である。心理的な問題に加え、高齢化にともなう認知症の増加や身体的負荷によって生じるせん妄 (意識障害) も臨床場面において頻度の高い疾患である。

表1 認知症の病型による栄養管理上のポイント

病型	障害発生の部位	認知・神経の障害	認知機能障害に付随する症状	対応のポイント
アルツハイマー型	側頭葉・頭頂葉	記憶障害 見当識障害 実行機能障害	抑うつ (気持ちの落ち込み) 不安 物忘れ妄想 徘徊	・食事の準備や安定した食事がとれているか確認 ・配食サービス
血管性	梗塞・出血などの血管障害の部位	記憶障害 見当識障害 覚醒度の変動 実行機能障害 パーキンソンズム	意欲の低下 人格の先鋭化	・嚥下の評価 ・とろみ食 ・配食サービス
前頭側頭型	前頭葉・側頭葉	常同的な行動 実行機能障害	被影響性の亢進 自発性の低下 人格変化	・常同的な行動によって栄養が偏っていないか確認 ・配食サービス
レヴィー小体型	後頭葉	幻視 パーキンソンズム 記憶障害 見当識障害	抑うつ 不安	・嚥下の評価 ・とろみ食 ・配食サービス

- ・記憶障害: 主に最近のできごとから思い出せなくなり、忘れたこと自体に気づくのが困難になる。食事を忘れたり、安定した受診ができなくなることに繋がる。
- ・見当識障害: 時間・場所・人の認識が困難になる。昼と夜の区別がつかない。進行すると介護者を認識できない場合がある。
- ・実行機能障害: 予定や段取りを立てることがむずかしくなる。調理の場面では切る、焼くなどの一つひとつの動作はできるが、調理の手順を組み立てることができずに料理を完成させるのが困難になる。
- ・パーキンソンズム: 運動の巧緻性が障害され、嚥下機能の低下も生じる。食事摂取に時間を要し、誤嚥のリスクも高まる。
- ・被影響性の亢進: 周囲からの刺激に影響されて、相手の動作を真似たり、相手と同じ言葉を繰り返す。
- ・人格の先鋭化: 認知症発症前の性格の特徴が強くなること。たとえばおおらかだった人が整容や人間関係を注意を払わなくなるなどである。

抑うつ症状

日本における通院中の肝細胞癌患者を対象にした調査では、抑うつ症状が28.3%に認められる²⁾。がん治療の過程において、がんの疑い、検査、診断、再発、がん治療の中止などさまざまな場面で、患者はストレスを受け、抑うつ症状を呈することがある。通常、ストレスを受けた場合、その後後に気分の落ち込みを経験し、その多くは2週間程度で回復していく。しかし、2週間が経過しても回復がみられない場合は、うつ病や適応障害といった治療を要する抑うつ症状を疑う。うつ病や適応障害は、その症状として食欲低下や味覚鈍麻が出現することがあり栄養という観点からも重要な疾患である。それに加えて全般的

QOLの低下³⁾、抗がん治療のコンプライアンス低下、家族の心理的苦痛などと関連することが指摘されている。

うつ病や適応障害が疑われる場合には、ストレスなどの気持ちのつらさに影響を及ぼすような因子をできるだけ取り除くとともに、日常生活への支障度に応じて専門の医療機関への紹介を検討することが重要である。

認知機能障害

認知機能障害をきたす疾患として認知症を例に述べる。認知症とは、正常に発達した認知機能が、神経の変性などの後天的な要因により持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態である。認知症は物忘れの症状が目立つが、このほかにも

表2 認知症ががん患者に与える影響

1. 抗がん治療における問題
・医療機関にかからずに診断が遅れる（進行期で発見される）
・意思決定が困難になる
・セルフケアの低下（有害事象の発見が遅れる）
2. 精神症状の問題
・合併症によるせん妄のリスク
・抑うつや不安のリスク
3. 家族の介護負担
・夜間の見守り
・食事や入浴の介助

実行機能の障害、自覚性の低下などがみられる。さらに介護の負担から家族の精神的な健康にも影響する。

わが国における65歳以上の高齢者の人口は、3,186万人（2013年）と、総人口の25.0%³⁾を占めており、超高齢社会を迎えている。認知症は高齢者の合併症の一つとして重要な疾患である。罹患率は地域によらずほぼ一定しており、65歳以上の約6%が認知症を有し、今後も増加⁴⁾していくことが予測されている。認知症の病型としては、アルツハイマー型認知症が50～70%でもっとも頻度が高く、次いで血管性認知症が15～25%、前頭側頭型認知症、レヴィー小体型認知症があげられる。疾患によって認知機能障害のパターンやケアの方法が異なる（表1）。

認知症は栄養管理上の問題だけではなく、がん患者の診断や治療、療養生活にさまざまな影響を及ぼす⁵⁾（表2）ため、がんの治療経過や認知症の進行に応じて、多職種による定期的な評価を行い必要な支援を検討していくことが望まれる。

せん妄

せん妄は意識（覚醒度）の障害であり、それによって認知、注意、知覚などさまざまな

機能に影響を及ぼす。抑うつ症状などの心理的要因とは区別され、具体的な症状としては“ぼんやりしてつじつまの合わないことをいう”“周囲に気を配ることができず、会話が続かない”“場所や時間が曖昧になる”“場にそぐわない易怒性がある”などであり、これらの症状が数時間から数日単位で変動することが特徴である。かつては逸脱行為に特徴づけられる急性の不穏状態として用いられてきたが、現在は、活動性によって過活動型と低活動型、両者が混在した混合型に分類される⁶⁾。とくに高齢者に多い低活動性せん妄⁷⁾は見落とされやすく、うつ病と誤診されることも多い。その結果、抗うつ薬によって対応され、さらにせん妄が悪化する場合があるため注意が必要である。

せん妄は、治療初期から終末期まであらゆる段階で認められ、急性期病院においては有病率18～32%、発症率32～45%であり⁸⁾、がんの治療経過では、終末期にかけて発症率は高まり最終的に80%以上がせん妄⁹⁾を呈する。せん妄の発症機序としては、高齢・認知症・脳転移・脳卒中の既往などの脳の脆弱性に、睡眠覚醒を妨げる音や光、身体的刺激などの環境的な要因や、脱水・炎症・電解質異常・麻薬・睡眠剤など意識障害をきたす要因が加わることによるものと考えられている。これらの要因を評価することで、せん妄が発症するリスクや可逆性を見通しを立てることができる。

栄養管理の観点からみると、指導の効果の低下、覚醒度が不十分なときに食事をすることによる誤嚥、セルフケア能力の低下により経口摂取困難につながったり、栄養が十分でない場合、脱水や電解質異常をきたしせん妄

各種肝疾患病態における臨床栄養の役割

表3 肝癌患者にみられる精神症状の特徴

	うつ病	認知症	せん妄
発症様式	数週～数カ月	数カ月～数年	数時間～数日
経過	無治療の場合数カ月持続	変動が少なく進行	原因が除去されれば改善
物忘れの訴え	強調する	無自覚のことが多い	個人差あり
主な症状	抑うつ気分 興味関心の欠如	記憶障害 セルフケア能力低下	注意力障害 睡眠覚醒リズム障害
身体症状の合併	個人差あり	個人差あり	合併している
意識障害の有無	なし	基本的になし	あり
認知障害の有無	なし	あり	あり
気分	抑うつ	不安定	不安定
器質性	まれ	あり	個人差あり

を誘発することがあるため、栄養管理が果たす役割は大きい。

おわりに

以上、肝癌患者にみられる精神症状について、うつ病、せん妄、認知症を例に概観した。これらは鑑別に苦慮したり、合併する場合があるため表3で特徴を整理する。

精神症状のアセスメントを行う場合には、患者の十分な観察に加えて、患者および家族からの生活状況の確認が必要である。たとえば入院中は問題なかった栄養状態が、退院後数週間で脱水やアルブミン値の低下が出現した場合には、上述のような精神症状、家族による介護状況、訪問看護などの必要な社会資源が導入されていないことなど、さまざまな原因が考えられる。これらの原因に対応する際に重要なのは、多職種によるチーム医療である。栄養士や医師、看護師に加えて、身体機能や嚥下機能を支援するリハビリテーションのスタッフ、薬剤の相互作用の情報提供や服薬指導を行う薬剤師、在宅の環境や転院の調整を行う医療ソーシャルワーカー、地域で

活動しているケアマネジャー、介護福祉士、保健師などが緊密な連携をとることが望まれる。

文献

- 1) 日本サイコオンコロジー学会. <http://www.jpoo-society.org>.
- 2) Mikoshiba N, Miyashita M, Sakai T, et al. Depressive symptoms after treatment in hepatocellular carcinoma survivors; prevalence, determinants, and impact on health-related quality of life. *Psychooncology* 2013 May 19. doi: 10.1002/pon.3300. [Epub ahead of print]
- 3) 総務省統計局. 高齢者の人口. <http://www.stat.go.jp/index.htm>
- 4) 内宮廣介, 小川朝生, 編. 精神神経学: 医学書院: 2011.
- 5) Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54(11 Suppl 5): S4-9.
- 6) Lipowski ZJ. Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1426-36.
- 7) Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, et al. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2467-73.
- 8) Breitbart W, Alici Y. Agitation and delirium at the end of life: "We couldn't manage him". *JAMA* 2008; 300: 2898-910.

Two cases of emotional disorder after middle cerebral artery infarction showing distinct responses to antidepressant treatment

Kengo Shimoda
Mahito Kimura

Nippon Medical School Department
of Psychiatry, Nippon Medical School,
Chiba Hokusou Hospital, Chiba, Japan

Abstract: Many emotional disturbances such as post-stroke depression (PSD) and emotional incontinence (EI) commonly occur following cerebrovascular events. The efficacy of antidepressants for these conditions has been established but their comorbid treatment has not been well characterized. In the current study, the authors describe two cases of post-stroke emotional dysregulation: one case with EI; and the other with EI complicated by PSD. The authors describe their differential responses to treatment. Case 1 developed EI after an infarct due to occlusion of the penetrating branches of the left middle cerebral artery (MCA). Case 2 developed both PSD and EI after right MCA stem occlusion. Both patients were initially treated with the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine. Case 1 reacted promptly to SSRI treatment. However, Case 2 had only a partial response to paroxetine, even after many months of treatment. Adjunctive therapy with low-dose aripiprazole was eventually added, resulting in complete improvement of both EI and PSD after 2 additional months of treatment. Thus, Case 2 required a different treatment strategy than Case 1. These findings suggest that aripiprazole adjunctive therapy could be effective for some complex post-stroke emotional disorders.

Keywords: post-stroke disorder, post-stroke depression, emotional incontinence, antidepressants, aripiprazole adjunctive therapy

Introduction

Emotional disorders are common in post-stroke patients. Many studies have examined the effects and treatment of post-stroke depression (PSD).¹ Patients with left-sided basal ganglia lesions have shown a significantly higher frequency and severity of depression compared with patients with right-sided basal ganglia or thalamic lesions.² Emotional lability – described as emotionalism, pathological laughing, crying and emotional incontinence (EI) – are common complications in stroke patients. The prevalence of EI has been reported to be 15%–20%.³ A previous study showed that EI was frequent in patients with small lenticulocapsular strokes, and was often associated with lesions affecting the dorsal rather than ventral part of the globus pallidus.⁴ Infarcts of the corona radiata are common in the regions supplied by the small blood vessels of the middle cerebral artery (MCA). Thus, ischemic injury involving the internal capsule and basal ganglia seems to be associated with emotional disorders as a result of a stroke. The pathogenesis of post-stroke emotional disorders can involve damage to the biogenic amine pathways, such as serotonin projections that play an important role in the modulation of mood.²

Controlled studies of cases with post-stroke emotional disorders (EI and PSD) have examined the effectiveness and tolerability of selective serotonin reuptake

inhibitors (SSRIs) such as citalopram, fluoxetine, and paroxetine.^{5–7} Many patients with EI have shown a rapid response to low-dose SSRI treatment. Based on evidence of intolerance or poor treatment response to SSRIs, it has been reported that a change in lamotrigine dosage has been effective.⁸ A rapid response to mirtazapine was observed in a study where subjects with both EI and PSD failed to respond to SSRIs.⁹ Moreover, in a double-blind study using nortriptyline for EI, the non-PSD group showed greater improvements in EI compared with the PSD group.¹⁰ As a result, it appears that improvements in PSD are not directly associated with improvements in EI. To the current authors' knowledge, studies on the treatment of complex emotional disorders such as comorbid EI and PSD following stroke did not include the use of adjunctive therapy. The current study reports two cases of emotional disorders following corona radiata infarct that required differential treatment, thereby suggesting that low-dose aripiprazole adjunctive therapy could be effective in some patients with complex emotional disorders.

Case 1

A 60-year-old woman being treated for hypertension developed dysarthria, right hemiplegia, and tingling. As a result, a diagnosis of acute phase ischemic stroke in the perforating arteries of the MCA was made. Evidence of a single infarct of the left corona radiata was observed on magnetic resonance imaging (MRI) taken the next day (Figure 1). The patient

had no history of psychiatric illness such as depression on presentation, and there was no history of psychiatric treatment. Six months after her stroke, the patient displayed daily uncontrollable crying. Although this distressed her caregivers, it was not initially recognized as a psychiatric problem. As a result, the patient only received a psychiatric examination 13 months later. She had been crying for no reason more than ten times a day, but it was also observed that occasionally she could not stop laughing. She described the crying spells as lasting several minutes and stated that she could not resist them. A depressed mood and symptoms consistent with a mood disorder were dismissed following medical examination. The patient had a Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD17)¹¹ score of 10 points out of a possible 50 (10/50).

To measure the severity of the EI, the current study evaluated the patient using the Pathological Laughter and Crying Scale (PLACS).¹⁰ A pretreatment PLACS score of 21/27 points suggested moderate disability. Paroxetine 10 mg daily, an SSRI whose efficacy has been supported by previous treatment case reports of EI, was administered. At 2 week follow-up, the subject reported that her crying spells had significantly decreased after initiation of paroxetine, and her PLACS score had decreased from 21 points to 10 points. After 4 weeks of treatment, her PLACS score had decreased to 4/27. At 8 weeks follow-up, she described that her crying spells had ceased. The patient then stopped her hospital visits and

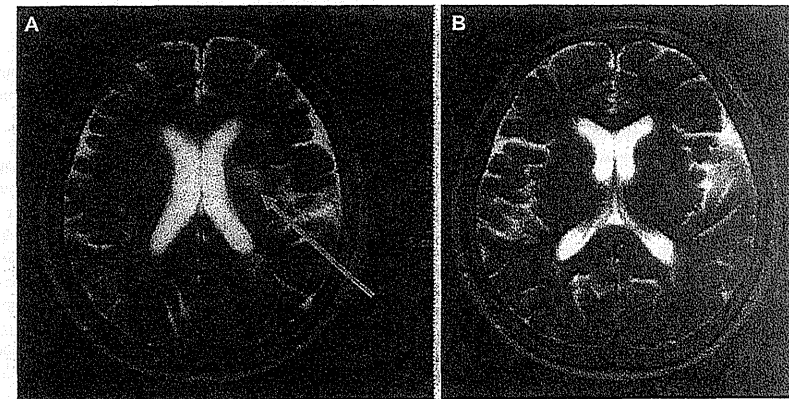


Figure 1 Axial T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the body of the lateral ventricle showing a single infarction in the left corona radiata. Notes: (A) The arrow points to the major pathological feature. (B) Axial T2-weighted MRI of the basal ganglia showing periventricular hyper-intensity and subcortical white matter hyperintensities in both hemispheres, without major brain infarction.

Correspondence: Kengo Shimoda
Nippon Medical School Department
of Psychiatry, Chiba Hokusou Hospital,
1715 Kamagari, Inzai, Chiba 270-1694,
Japan
Tel +81 476 99 1111
Fax +81 476 99 1926
Email kshimoda@nms.ac.jp

discontinued paroxetine. She subsequently had a relapse of crying spells 2 months later accompanied by a PLACS score of 19/27. Treatment with paroxetine 10 mg was restarted and EI was rapidly alleviated. Within 4 weeks, the patient's PLACS score decreased to 2/27. Medication with low-dose paroxetine was continued for 3 months and then treatment was stopped with no signs of recurrence of EI.

Case 2

A 67-year-old man with a history of depression since age 50 presenting with symptoms of dysarthria and left hemiplegia was admitted to the stroke care unit. An MRI showed an infarct of the right corona radiata as well as infarcts in the caudate nucleus, lentiform nucleus, and right posterior temporal lobe (Figure 2) due to occlusion of the MCA. An MCA stem (M1) occlusion was observed on brain angiography. He showed improvements in blood flow to the MCA after treatment based on acute stroke treatment guidelines; after 30 days, he was transferred to a rehabilitation hospital. Three months after his stroke, he was crying for no reason several times a day and complained of loss of interest and a tendency to be pessimistic. An HRSD17 score of 18/50 suggested that the patient had developed mild to moderate depression and a PLACS score of 20/27 suggested moderate disability.

A score of 28 on the Mini Mental State Examination (MMSE)³ did not suggest significant cognitive impairment. As a result, he was diagnosed with comorbid PSD and EI and

was started on paroxetine 10 mg. Paroxetine was gradually increased to 40 mg over 12 weeks. The PLACS score decreased to 10/27 during the first 4 weeks and HRSD17 decreased to 13. However, PLACS and HRSD17 scores did not decrease over the next 8 weeks. The left hemiplegia did not improve, even 9 months after his stroke, and he subsequently received superficial temporal artery-to-middle cerebral artery bypass surgery after assessment by cerebral angiography. Administration of paroxetine 40 mg was continued.

He was transferred again to the rehabilitation hospital, where his clinical symptoms improved after surgery. His MMSE score did not decrease but his PLACS and HRSD17 scores did not decrease. In addition, unstable emotional thinking, pessimistic irritability, and aggressive behavior were observed. Therefore, with the informed consent of the patient and family, adjunctive therapy with low-dose aripiprazole 3 mg/day was started. Within 4 weeks, uncontrolled crying spells stopped. Aripiprazole was increased to 6 mg/day over 2 weeks, and after 2 more weeks, his depressive symptoms, irritability, and aggressive behavior were relieved, with a HRSD17 score of 7 and sustained clinical improvement in EI. No adverse effects from the aripiprazole were seen. His lower limb remained hemiplegic but the decreased motivation for rehabilitation was markedly improved. PSD and EI remained in remission (PLACS 0; HRSD17 4) after 2 months of adjunctive therapy with aripiprazole.

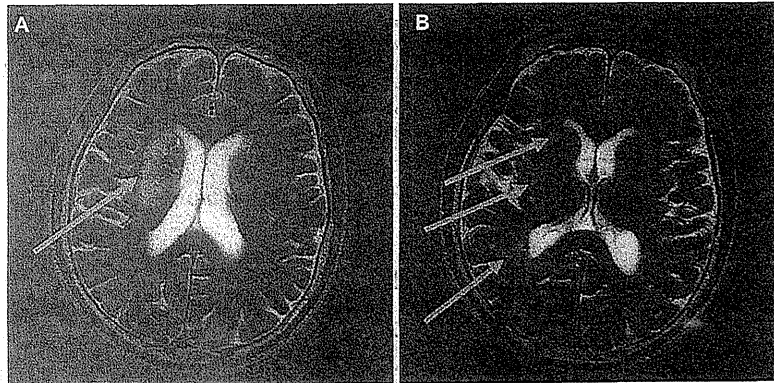


Figure 2 Axial T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the body of the lateral ventricle showing infarction of the right corona radiata, without major brain infarction in the left hemisphere.
Notes: (A) Axial T2-weighted MRI of the basal ganglia showing infarction of the caudate nucleus, lentiform nucleus, and right posterior temporal lobe. (B) Subcortical white matter hyperintensities in both hemispheres are present. Arrows point to the major pathological features.

Discussion

This study reported two cases of emotional disorder after corona radiata infarct. Case 1 showed post-stroke EI after a single lesion infarct of the left corona radiata who responded rapidly to low-dose SSRI. Case 2 showed both post-stroke PSD and EI after multiple lesions, including a right corona radiata infarct. In Case 2, SSRI treatment showed partial efficacy for the post-stroke EI but was ineffective for the depressive symptoms of PSD. Adjunctive therapy with low-dose aripiprazole was beneficial for the treatment of post-stroke EI and PSD. These results suggest that the course of post-stroke emotional disorders and prognosis for successful treatment after infarction of the MCA can be different in subjects with EI or with a combination of EI and PSD.

In a previous report on the association between PSD and corona radiata infarction, Vataja et al¹³ reported that in PSD patients, the brain infarct often significantly affected the basal ganglia, mainly the caudate, putamen and pallidum, as well as the posterior corona radiata. They also reported that the frequency of depression was greater in these subjects, with larger infarct size at the sites. However, a clear relationship between specific stroke lesion and development of EI was not established. Previous studies have reported that small lenticulocapsular strokes of the basal ganglia in the right anterior region were closely related to EI.¹⁴⁻¹⁶ Patients with lenticulocapsular stroke more often develop EI than depression.⁴ The risk factors associated with PSD are: history of depression, increased stroke severity, and post-stroke cognitive or physical impairment.¹⁷ However, EI does not appear to be related to the presence of motor or general disability.⁴ Most EI patients also have PSD. EI was found to be significantly correlated with mood score and post-stroke depression, as well as with lesion size, activities of daily living (ADL) scores, and intellectual impairment, but not with lesion location, history of stroke, or depression.¹⁸

Another study found that a past history of depression and cortical lesions were independent predictors of EI.¹⁹ PSD patients with EI had more severe depressive symptoms compared with patients without comorbid EI.³ Therefore, it is thought that the pathologies of post-stroke EI and PSD are partially linked. These previous reports suggest a possible explanation for the two cases in the current study. Case 1 with no history of depression appeared to have pure EI due to a single small corona radiata infarction that was disrupting serotonergic ascending projections. In Case 2, there was a possibility that the activity of other monoamines and serotonin was reduced by multiple infarctions, including the corona radiata, and that history of depression and physical

impairment also played an important role in the appearance of both PSD and EI. Starkstein et al²⁰ reported that PSD following MCA lesions was of significantly longer duration than PSD following brainstem and/or cerebellar infarcts. Moreover, ADL were more significantly impaired in patients without PSD than in patients with PSD in the MCA group.²⁰ Thus, the delays in recovery from PSD and recovery from physical impairment were interrelated in Case 2.

The most interesting finding in these case reports was that low-dose aripiprazole adjunctive therapy could be effective for post-stroke emotional disorders that were not improving with SSRIs alone. The efficacy of antidepressant treatment for PSD and EI is well-established, and SSRIs are the first-line drugs of choice. Many pure EI cases showed a rapid response to low-dose SSRI treatment as in Case 1. Andersen et al²¹ investigated the correlation between severity of post-stroke pathological crying with lesion size and location in twelve EI patients. Patients with the most severe EI had relatively large bilateral pontine lesions without lesions in the hemispheres, and clinically least-affected patients had mainly unilateral large subcortical lesions. Therefore, the authors concluded that the destruction of serotonergic raphe nuclei or their ascending serotonergic hemispheric projections could be underlying causes of EI.⁶

This hypothesis is supported by positron emission tomography (PET)-mapping results of high-binding serotonin 5-HT_{1A} receptors in the raphe nuclei of patients with post-stroke EI.²² In addition, polymorphisms in the serotonin transporter 5-HTT gene have been shown to be associated with a prevalence of post-stroke EI, with the 5-HTT gene-linked promoter region 5-HTTLPR genotype conferring increased susceptibility to EI.²³ There was rapid improvement in EI symptoms with antidepressant administration but PSD did not improve. The effectiveness of SSRIs for PSD has not been completely established but a more significant effect of nortriptyline compared to fluoxetine has been reported.¹

A recent study reported on the efficacy and tolerability of adjunctive aripiprazole in patients with treatment-resistant major depression and partial response to antidepressant treatment.²⁴ The authors stated that aripiprazole is a second generation antipsychotic with pharmacological properties distinct from other antipsychotics. It acts as a partial agonist at dopamine D₂ and D₃ and serotonin 5-HT_{1A} receptors, and as an antagonist at 5-HT_{2A} receptors. Activity at these receptors is shared by a number of antidepressant agents, giving aripiprazole a pharmacological rationale for use in depression.²⁴

Herrmann et al reported that atypical antipsychotics can be associated with an increased risk of stroke

in the elderly.²⁵ US Food and Drug Administration approved revisions to the safety labeling for aripiprazole warn of the risk of cerebrovascular adverse events, including stroke, associated with its use in elderly patients with dementia-related psychosis. In recognition of these findings, the current study added a low dose of aripiprazole to the case with post-stroke emotional disorder without dementia that had not improved with SSRI treatment, expecting that its dopamine and serotonin agonism would target the symptoms of irritability and aggressive behavior. Severity of depression, other psychopathologies, and neurobiological factors appear to contribute to irritability and aggressive behavior in stroke patients. Moreover, post-stroke irritable and aggressive patients with higher HRSD17 scores responded more favorably to antidepressants.

Although depressed mood was more likely to occur in subjects with emotionalism, most of them were not depressed.²⁶ Calvert et al²⁷ reported that post-stroke EI was associated with simple depression, irritability, and ideas of reference among 14 possible psychiatric symptoms derived by aggregating scores from individual items of using a short form of the Present State Examination (PSE) administered during the interview. Post-stroke emotional disorder can have a negative impact on a patient's participation in the rehabilitation process and associated rehabilitation outcomes and be a cause of caregiver stress.² Accordingly, early medical assessment for PSD and appropriate treatment can lead to improved physical and cognitive recovery and decreased mortality.

It is well known that serotonergic and noradrenergic fibers that originate from the brainstem nuclei and innervate the limbic system, prefrontal cortex, and associated structures are involved in the regulation of mood. Furthermore, dopaminergic pathways seem to play a crucial role in mood and depression. The effectiveness of a combination of modafinil, a dopamine agonist, and aripiprazole in a young adult PSD case with aggressive behavior and emotional lability has been reported.²⁸ In addition to monoamines, the cholinergic system, through nicotinic acetylcholine receptors, has recently been suggested to be involved in the etiology of major depressive disorders. These pathways can be disrupted by the stroke lesion, which can result in depression and contribute to the complexity of the disorder.²⁹

The first-line treatment for PSD are antidepressants but there are exceptions. Dementia was not a factor in the current study, but the risks of using second generation antipsychotics in elderly patients should have been considered. Adjunctive therapy with aripiprazole to minimize sedation can be effective in antidepressant refractory post-stroke emotional

disorders, particularly those associated with irritability and aggression. Further studies are required to clarify the efficacy of antipsychotic drugs in complex post-stroke emotional disorders.

Acknowledgment

We would like to thank Dr Usuda who provided carefully considered feedback and valuable comments.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(3):351-359.
- Robinson RG. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke: Cognitive, Behavioral and Emotional Disorders following Vascular Brain Injury*. 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press; 2006.
- House A, Dennis M, Molyneux A, Warlow C, Hawton K. Emotionalism after stroke. *BMJ*. 1989;298(6679):991-994.
- Kim JS. Post-stroke emotional incontinence after small lentilocapsular stroke: correlation with lesion location. *J Neurol*. 2002;249(7):805-810.
- Müller U, Murai T, Bauer-Wittmund T, von Cramon DY. Paroxetine versus citalopram treatment of pathological crying after brain injury. *Brain Infj*. 1999;13(10):805-811.
- Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*. 1994;25(6):1099-1104.
- Wiart L, Petit H, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke*. 2000;31(8):1829-1832.
- Ramasubbu R. Lamotrigine treatment for post-stroke pathological laughing and crying. *Clin Neuropharmacol*. 2003;26(5):233-235.
- Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lim SY, Yang SI, Yoon JS. Mirtazapine treatment for pathological laughing and crying after stroke. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(5):249-251.
- Robinson RG, Parikh RM, Lipsey JR, Starkstein SE, Price TR. Pathological laughing and crying following stroke: validation of a measurement scale and a double-blind treatment study. *Am J Psychiatry*. 1993;150(2):286-293.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
- Vataja R, Pohjasvaara T, Leppävuori A, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):925-931.
- MacHale SM, O'Rourke SJ, Wardlaw JM, Dennis MS. Depression and its relation to lesion location after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):371-374.
- Kim JS, Choi KS. Poststroke depression and emotional incontinence: correlation with lesion location. *Neurology*. 2000;54(9):1805-1810.
- Choi KS, Han K, Choi S, et al. Poststroke depression and emotional incontinence: factors related to acute and subacute stages. *Neurology*. 2012;78(15):1130-1137.
- Johanson JL, Minarik PA, Nyström KV, Bautista C, Gorman MI. Post-stroke depression incidence and risk factors: an integrative literature review. *J Neurosci Nurs*. 2006;38(4):316-327.
- Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M. Post-stroke pathological crying: frequency and correlation to depression. *Eur J Neurol*. 1995;2(1):45-50.
- Tang WK, Chan SS, Chiu HF, Ungvari GS, Wong KS, Kwok TC. Emotional incontinence in Chinese stroke patients—diagnosis, frequency, and clinical and radiological correlates. *J Neurol*. 2004;251(7):865-869.
- Starkstein SE, Robinson RG, Berthier ML, Price TR. Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain*. 1998;111(Pt 2):375-387.
- Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Vestergaard K, Riis JO. Pathoanatomic correlation between post-stroke pathological crying and damage to brain areas involved in serotonergic neurotransmission. *Stroke*. 1994;25(5):1050-1052.
- Møller M, Andersen G, Gjedde A. Serotonin 5HT1A receptor availability and pathological crying after stroke. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(2):83-90.
- Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. Associations of serotonergic genes with poststroke emotional incontinence. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(8):799-806.
- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):156-165.
- Hemmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1113-1115.
- Chan KL, Campayo A, Moser DJ, Arndt S, Robinson RG. Aggressive behavior in patients with stroke: association with psychopathology and results of antidepressant treatment on aggression. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(6):793-798.
- Calvert T, Knapp P, House A. Psychological associations with emotionalism after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(6):928-929.
- Capaldi II VF, Wynn GH. Post Stroke Depression: Treatments and Complications in a Young Adult. *Psychiatr Q*. 2010;81(1):73-79.
- Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med*. 2012;16(9):1961-1969.

Neuropsychiatric Disease and Treatment

Publish your work in this journal

Neuropsychiatric Disease and Treatment is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical or pre-clinical studies on a range of neuropsychiatric and neurological disorders. This journal is indexed on PubMed Central, the "PsycINFO" database and CAS.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/neuropsychiatric-disease-and-treatment-journal>

and is the official journal of The International Neuropsychiatric Association (INA). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

X 脳卒中に伴う諸症状とその管理

脳卒中後うつ病の診断と管理

Diagnosis and management of post-stroke depression

木村 真人

Key words : 脳血管障害, 脳卒中後うつ病, 予後, 薬物治療

はじめに

我が国における脳卒中の死亡率は治療技術の進歩とともに減少傾向にあるものの、後遺症を抱えた脳卒中の有病者数は年々増加しており、厚生労働省研究班の調査によると、そのピークは2020年で総患者数は約288万人、介護が必要な患者も178万人に達することが推測されている¹⁾。脳卒中患者のQOL向上を考えた場合、脳卒中の予防対策とともに出現頻度の高い脳卒中後のうつ状態に対する対策は急務である。

1 脳卒中後のうつ状態

脳卒中後にうつ状態が出現することは古くから知られている。脳卒中は脳梗塞、脳出血などに分類されるが、その後出現するうつ症状には大きな差異がないことから、脳卒中後うつ病 (post-stroke depression: PSD) として一括して扱われることが多い。PSDは脳卒中後にみられる器質性ないし二次性のうつ病であるが、脳卒中は他の身体疾患と異なり脳自体が損傷されるため、当初から2つの病因論的視点が議論されてきた。一つは脳損傷そのものによる病態生理学的変化の結果うつ病を引き起こすという‘脳傷害説’であり、もう一つは言語障害や身体機

能障害などによる了解可能な心理的反応であるという‘心因説’である。Goldsteinは、脳損傷によって、挫折感、抑うつ感、困惑などの情動的な症状が突然発現する心理的反応を破局反応 (catastrophic reaction) として記述しているが、Gainottiらは、PSDは抑うつ破局反応そのものであるという主張を続けている²⁾。

一方Folsteinら³⁾は、身体機能障害の程度を一致させた脳卒中患者と整形外科患者においてうつ病の発現頻度を比較したところ、整形外科患者が10%であるのに対して脳卒中患者は45%であったことから、PSDは身体機能障害に対する単純な心理的反応だけでは説明がつかず、直接的な脳の損傷がうつ病発症に関与していることを明らかにした。その後、1980年代になってRobinsonらのグループ⁴⁾が、脳卒中急性期の患者においては、脳病変が左前頭葉や左基底核にある場合にPSDの頻度が高く、脳卒中後6か月までは左前頭葉の病変部位が前頭極に近いほどうつ病の重症度が高いというPSDと病変部位との関連を報告し、世界的議論に発展した。彼らは、破局反応は当然出現するが、破局反応のみでPSDすべてを説明することは困難であり、脳卒中急性期は、前頭-基底核-視床の情動系神経回路が障害され、生物学的要因の強いPSDの発症が多く、慢性期では右半球病

表1 PSDのDSM-IV-TR診断(文献⁹⁾より引用し症候のみを記載した)

大うつ病様エピソードをもつもの
下記の症状のうち1)または2)の症状のいずれかを含んで、少なくとも5つが2週間の間存在する
1) ほとんど1日中毎日の抑うつ気分
2) 興味、喜びの著しい減退
3) 著しい体重減少あるいは増加
4) 不眠または睡眠過多
5) 精神運動性の焦燥または制止
6) 易疲労感または気力の減退
7) 無価値感、または過剰であるか不適切な罪責感
8) 思考力や集中力の減退、または決断困難
9) 死についての反復思考、自殺念慮、自殺企図
うつ病性の特徴を伴うもの
優劣な気分は抑うつであるが大うつ病の診断基準を完全には満たさない
→研究用カテゴリーの小うつ病の診断を用いることが多い
小うつ病は上記の症状のうち1)または2)の症状のいずれかを含んで、少なくとも2つ以上5つ未満が2週間の間存在する

※上記の症状によって臨床的に著しい苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしていることが必要。

変に関連した心理社会的要因の強いPSDの発症が多いと主張している。

2 PSDの診断と発症頻度

PSDと器質的要因を伴わない機能性うつ病の臨床症状の異同については議論のあるところであるが、その診断においては、多くの研究者がアメリカ精神医学会の精神疾患の分類と診断の手引き(DSM)を用いている。DSM-IV-TR⁹⁾では、PSDは他の気分障害の中の‘一般身体疾患による気分障害’に該当し、‘大うつ病様エピソードを伴うもの’(以下大うつ病)と‘うつ病性の特徴を伴うもの’に分類される。この中の‘うつ病性の特徴を伴うもの’は軽症のPSDと考えられ、DSM-IVの研究用カテゴリーにある‘小うつ病’の診断基準が用いられることが多い(表1)。

PSDの重症度については、多くの臨床報告で、客観的指標であるハミルトンのうつ病評価尺度が用いられている。一般的にPSDでは機能性うつ病に比較すると軽症例が多いことが指摘さ

れている。また、PSDの有病率は、調査時期によってばらつきはあるが、DSM診断を用いた検討では、脳卒中後の大うつ病が11-40%で平均20%、小うつ病が8-44%で平均20%となり、脳卒中患者の実に約4割がPSDに罹患する⁴⁾。発症時期と持続期間についてRobinsonらは、脳卒中後の少なくとも2年間は発症の危険があり、自然経過では、多くの症例は1年以内に改善するが、反復性の症例もあること、また小うつ病が持続して大うつ病に発展する症例も少なくないことを報告している⁴⁾。

3 PSDの早期発見と病前危険因子

脳卒中後は、認知障害、運動麻痺、失語、構語障害など様々な巣症状にマスクされ、うつ症状がつかみにくい。また脳卒中後の落ち込みは当然な反応として治療対象と見なされず、過小診断されてしまうことが多い。

PSDの早期発見のためには、①急性期でも慢性期でも発症することを認識する、②患者の表情や態度をよく観察する(表面的には無理

Mahito Kimura: Department of Mental Health, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital 日本医科大学千葉北総病院 メンタルヘルス科

脳卒中に伴う諸症状とその管理

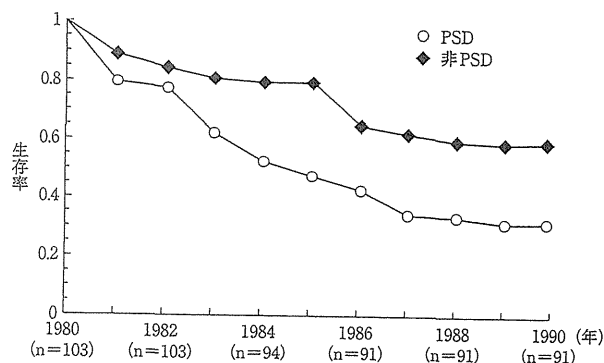


図1 脳卒中後のうつ病の有無による生存率(文献¹⁰⁾より引用)
脳卒中後10年間の追跡調査で、PSDに罹患すると、死亡率が3.4倍になる。

して元気に振る舞うこともあるので注意), ③リハビリテーションが進まない状況や悲観的な言動には注意が必要, ④元気がないと感じたら患者の置かれた状況を共感したうえで, うつ症状を確認する, ⑤可能ならうつ病のスクリーニングを実施する, などあげられる。

スクリーニングツールとしてはDSM診断に準拠したPHQ-9日本語版‘こころとからだの質問票’⁶⁾, 自己評価抑うつ尺度のSDS(Self-rating Depression Scale)⁷⁾, JSS-D・E(Japan Stroke Scale; 脳卒中感情障害スケール)⁸⁾などが用いられている。

またPSD発症の病前危険因子の検討では, 軽度の皮質下萎縮, 性差(大うつ病は女性に多く, 小うつ病は男性に多い), 感情障害の既往歴や家族歴(家族歴については右半球病変が多い), 神経症性の性格傾向, 年齢, 日常生活動作(activities of daily living: ADL)障害(特に男性では若年者でADL障害の程度が関連), 貧弱な社会的支援, 生活上の好ましくない出来事などが単独あるいは複雑に絡みあって影響を与えていることが報告されている⁴⁾。

4 アパシー(無感情)との鑑別

アパシーは, 目標志向性の行動, 認知, 情動の減退であり, 意識障害, 認知障害, 情動障害

によらない一次的な動機の欠如であり, 感情, 情動, 興味, 関心が欠如した状態であると定義されている⁹⁾。意欲低下がある場合には, うつ病とアパシーの鑑別が必要になる。うつ病が自己の状態に悩むのに対して, アパシーの場合は自己の状態に無関心で悩まないことが鑑別点として重要である。

5 PSDの予後に及ぼす影響と治療の必要性

PSDに罹患するとADLの回復遅延, 認知機能の悪化, 更に死亡率も高まることが明らかにされている⁴⁾。脳卒中後10年間の生存率を調査した研究¹⁰⁾によると, 脳卒中後にPSDに罹患すると死亡率が3.4倍になり, 死因の判明した患者では脳卒中再発28%, 心不全44%, 呼吸不全17%, その他11%と, 脳心血管障害による死亡が増加している(図1)。

一方, PSD患者に適切な抗うつ薬治療を行うと, ADLや認知機能ばかりでなく生存率までも改善することが示されている⁴⁾。脳卒中後6カ月の間に12週間の抗うつ薬, あるいはプラセボの投与を受けた患者(PSD治療試験とPSD予防試験を合わせて検討しており, PSD患者と非PSD患者が含まれている)において抗うつ薬を服用した群は, プラセボを服用した群に比べ9

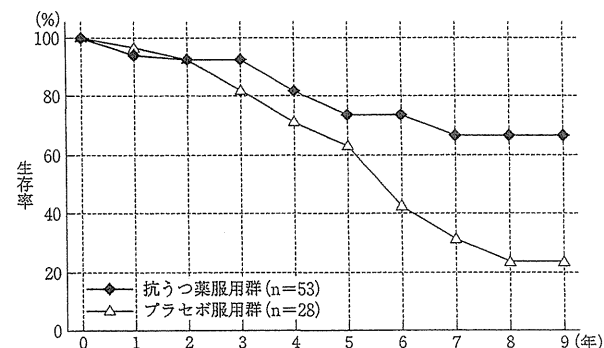


図2 抗うつ薬治療による生存率の改善(文献¹¹⁾より引用)
脳卒中後の治療試験で, 抗うつ薬服用群がプラセボ服用群に比べ, 9年後の生存率が有意に高かった(p=0.004, カプランマイヤーの生存分析)。

年後の生存率が倍以上になるという劇的な結果が示されている(図2)¹¹⁾。我が国における脳卒中死亡率は減少しているものの, いまだ死因の第4位であり, 抗うつ薬治療による死亡率の改善は脳卒中治療において大きな意味をもつと思われる。

近年, うつ病と脳血管障害は相互に関連した病態であることが明らかにされている。例えばうつ病における血小板凝集能の亢進, ω 3脂肪酸の減少, 脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor: BDNF)の減少, 視床下部・下垂体・副腎皮質(HPA)系を介したグルココルチコイド分泌の増加, 炎症反応を調整するサイトカイン系の亢進などが血管障害のリスクを高めていると推測されている¹²⁾。また共通の規定因子としては, 心理社会的ストレスが, うつ病を引き起こすとともに, 交感神経系やHPA系を介して血圧を上昇させたり, 生活習慣を悪化させて, 動脈硬化を促進し, 脳・心血管イベントの発症を促進することが指摘されている。したがって, うつ病が発症すると, 脳・心血管イベントの促進が起こり, 再梗塞などによる死亡率の増加につながるため, 脳血管障害とうつ病両者の予防・治療が非常に重要になる(図3)。

6 PSDに対する薬物治療とリハビリテーション

PSDは高齢者が多く, 脳の脆弱性もあるため, 抗うつ薬治療では副作用の発現に注意し, どの薬剤も低用量から開始し, 増量も緩徐に行うことが原則である。

第一選択薬としては, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)や選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI), あるいはノルアドレナリン作動性/特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)などの忍容性に優れた薬剤が選択される。それらのうち我が国で使用されている薬剤について特徴を含めて表2に示した。

上記の薬剤で十分な効果が得られないときには, 三環系抗うつ薬の中ではノルトリプチリンの有効性の報告が多い⁴⁾。また治療抵抗性の場合には, リチウム, 甲状腺ホルモンあるいは非定型抗精神病薬などの増強療法が必要な場合もある。不安焦燥感が強い場合には, 抗うつ薬の効果が現れるまで, ベンゾジアゼピン系の抗不安薬の併用も有用であるが, 認知機能の低下や筋弛緩作用による転倒などのリスクがあり, 半減期の短い薬剤を限定的に用いることが望ましい。不眠に対してもベンゾジアゼピンよりは睡

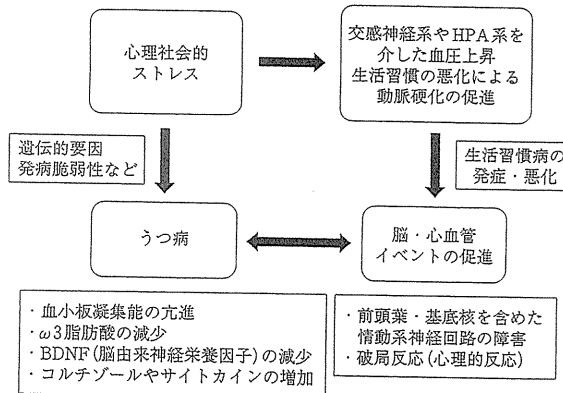


図3 うつ病と脳血管障害の相互関連性

表2 PSDに対して第一選択薬として用いられる抗うつ薬

	薬剤名(1日使用量)	特徴・注意点
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)	・ エスシタロプラム (5-20 mg) ・ セルトラリン (25-100 mg) ・ パロキセチン CR (12.5-50 mg) ・ フルボキサミン (25-150 mg)	・ 投与初期の嘔気などの消化器系の副作用が比較的多い ・ 薬物相互作用に注意(エスシタロプラム, セルトラリンは比較的相互作用が少ない) ・ エスシタロプラムはQT延長に注意
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor: SNRI)	・ ミルナシブラン (25-100 mg, 高齢者は60 mg まで) ・ デュロキセチン (20-60 mg)	・ 薬物相互作用は比較的小さい ・ 嘔気のほか、尿閉や血圧上昇が出現することがあり注意 ・ 痛みに対する効果
ノルアドレナリン作動性/特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA)	・ ミルタザピン (15-45 mg)	・ 消化器系の副作用や薬物相互作用が少ない ・ 抗不安作用と食欲増進作用が強い ・ 抗ヒスタミン作用による初期の強い眠気や過鎮静に注意 ・ SSRI, SNRI との併用で抗うつ作用増強

眠作用のあるミルタザピン、ミアンセリン、トラゾドンなどの抗うつ薬の使用が推奨される。また、抑うつ心性を伴わないアパシーでは、SSRIなどの抗うつ薬よりもアママンジンやロピニロールなどのドーパミン作動薬やアセチルコリン作動薬が有効である。リハビリテーションについては重度のPSDの場合には、無理をさせずに休養させたり、軽

い負荷の他動的運動療法を考慮する。軽度から中等度の場合には、ある程度の有酸素運動が有効と思われるが、常に患者への共感と支持が必要である。抑うつ心性を伴わないアパシーでは、うつ病とは異なり、休養ではなく、むしろレクリエーションを含めた行動療法的なアプローチが必要になる。

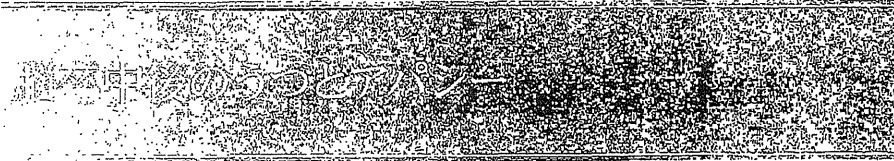
おわりに

脳卒中治療においては予防、急性期治療、後遺症・合併症に対する総合的医療が必要であり、脳神経外科、神経内科、リハビリテーション科、精神科などの連携とともに看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士、臨床心理士、ソーシャルワ

ーカーなど多職種によるチーム介入が重要である。現在、著者らはPHQ-9日本語版を用いたPSDの評価と治療体制を組み込んだ脳卒中地域医療連携バスの運用を検討しているが、患者、家族、医療スタッフが情報を共有し、適切な援助を提供できる地域ネットワークの構築が望まれる。

文献

- 鈴木一夫：地域脳卒中発症登録を利用した脳卒中医療の質の評価に関する研究，厚生労働省科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)総括研究報告書，2005。
- Gainotti G: Emotional behavior and hemispheric side of the lesion. *Cortex* 8: 41-55, 1972.
- Folstein MF, et al: Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40: 1018-1020, 1977.
- Robinson RG: *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*, 2nd ed, Cambridge University Press, 2006. (木村真人監訳：脳卒中における臨床神経精神医学，第2版，星和書店，2013.)
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders Fourth Edition Text Revision*, 2000. (高橋三郎ほか訳：DSM-IV-TR精神疾患の分類と診断の手引，医学書院，2003.)
- 村松公美子，上島国利：プライマリ・ケア診療とうつ病スクリーニング評価ツール；Patient Health Questionnaire-9日本語版「こころとからだの質問票」．*診断と治療* 97: 1465-1473, 2009.
- 福田一彦：自己評価式抑うつ性尺度の研究．*精神神経学雑誌* 75: 673-679, 1973.
- 日本脳卒中学会：脳卒中感情障害(うつ・情動障害)スケール．*脳卒中* 25: 206-214, 2003.
- Marin RS: Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3: 243-254, 1991.
- Morris PL, et al: Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 150: 124-129, 1993.
- Jorge RE, et al: Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 160: 1823-1829, 2003.
- Camus V, et al: Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord* 81: 1-16, 2004.
- 木村真人ほか：脳卒中地域医療連携バスにおけるうつ病の評価と治療．*日社精医会誌* 22: 147-154, 2013.



木村真人¹⁾

脳卒中 脳卒中後うつ病 アパシー 薬物治療 リハビリテーション

はじめに

わが国における脳卒中の死亡率は治療技術の進歩とともに減少傾向にあるものの、後遺症を抱えた脳卒中の有病者数は年々増加しており、厚生労働省研究班の調査によると、そのピークは2020年で、総患者数は約288万人、介護が必要な患者も2025年には178万人に達することが推測されている¹⁾。脳卒中患者のQOL向上を考えた場合、脳卒中の予防対策とともに、出現頻度の高い脳卒中後のうつ病やアパシーに対する対策は急務である。

脳卒中後のうつ病

脳卒中後にうつ状態が出現することは古くから知られている。脳卒中は脳梗塞、脳出血等に分類されるが、その後出現するうつ症状には大きな差異がないことから、脳卒中後うつ病(post-stroke depression; PSD)として一括して扱われることが多い。PSDは脳卒中後にみられる器質性ないし二次性のうつ病である。病因論としては、身体機能障害等による了解可能な心理的反応(破局反応)であるとする「心因説」と、脳損傷そのものによる「脳障害説」の2つが議論されてきた。

その中で1977年、Folsteinら²⁾は、身体機能障害の程度を一致させた脳卒中患者と整形外科患者

において、うつ病の発現頻度を比較したところ、整形外科患者が10%であるのに対して脳卒中患者は45%であったことから、PSDは身体機能障害に対する単純な心理的反応だけでは説明がつかず、直接的な脳の損傷がうつ病発症に関与していることを明らかにした。その後、1980年代になってRobinsonらのグループが、脳卒中急性期の患者では、脳病変が左前頭葉や左基底核にある場合にPSDの頻度が高く、左前頭葉の病変部位が前頭極に近いほどうつ病の重症度が高いというPSDと病変部位との関連を報告し、世界的議論に発展した。彼らは、破局反応は当然出現するが、破局反応のみでPSDすべてを説明することは困難であり、脳卒中急性期は、前頭-基底核-視床の情動系神経回路が障害され、生物学的要因の強いPSDの発症が多く、慢性期では右半球病変に関連した心理社会的要因の強いPSDの発症が多いと主張している³⁾。

PSDの診断と発症頻度

PSDの診断においては、多くの研究者が米岡精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM)を用いている。DSM-IV-TR⁴⁾では、PSDは他の気分障害の中の「一般身体疾患によるうつ病性障害」に該当し、「大うつ病エピソードを伴うもの」(以下、大うつ病)と「うつ病性的特徴を伴うもの」に分類される。この中の「うつ病性的特徴を伴うもの」は軽症のPSDと考えられ、DSM-IV-TRの研究用基準案にある「小うつ病」

表1 PSDのDSM-IV-TR診断

一般身体疾患による気分性障害
大うつ病エピソードをもつもの
下記の症状のうち1)または2)の症状のいずれかを含んで、少なくとも5つが2週間の間存在する。
1) ほとんど一日中毎日の抑うつ気分
2) 興味、喜びの著しい減退
3) 著しい体重減少あるいは増加
4) 不眠または睡眠過多
5) 精神運動性の無様または制止
6) 易疲労感または気力の減退
7) 無価値感、または過剰であるか不適切な罪責感
8) 思考力や集中力の減退、または決断困難
9) 死についての反復思考、自殺念慮、自殺企図
うつ病性的特徴を伴うもの
優勢な気分は抑うつであるが大うつ病の診断基準を完全には満たさない。
→ 研究用基準案の小うつ病の診断を用いることが多い。
小うつ病は上記の症状のうち1)または2)の症状のいずれかを含んで、少なくとも2つ以上5つ未満が2週間の間存在する。
※上記の症状によって臨床的に著しい苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしていることが必要。(Folstein et al. 1977, 文献2より要約)

の診断基準が用いられることが多い(註5)。PSDの有病率は、調査時期によってばらつきはあるが、DSM診断を用いた検討では、脳卒中後の大うつ病が11~40%で平均20%、小うつ病が8~44%で平均20%となり、軽症を含めると脳卒中患者の実に約4割がPSDに罹患する³⁾。

PSDの早期発見のポイント

脳卒中後は、認知障害、運動麻痺、失語、構音障害等さまざまな症状に覆われ、うつ症状がつかみにくい。また、脳卒中後の落ち込みは当然な反応として治療対象とみなされず、過小診断されることが多い。

PSDの早期発見のためには、①急性期でも慢性期でも発症することを認識する、②患者の表情や態度をよく観察する(表面的には無理して元気に振る舞うこともあるので注意)、③リハビリテーション(以下リハ)が進まない状況や悲観的な言動には注意が必要、④元気がないと感じたら患者

の置かれた状況に共感したうえで、うつ症状を確認する、⑤可能なうつ病のスクリーニングを実施する、等が挙げられる。スクリーニングツールとして筆者らはDSM診断に準拠したPHQ-9(日本語版)“ここからからだの質問票”⁵⁾を用いている(註6)。

PSDの予後に及ぼす影響と治療の必要性

PSDに罹患すると、日常生活動作(activities of daily living; ADL)の回復遅延、認知機能の悪化、さらに死亡率もオッズ比で3倍以上になることが明らかにされている(註7)。

一方、PSD患者に適切な抗うつ薬治療を行うと、ADLや認知機能ばかりでなく生存率までも改善することが示されている(註8)。

近年、うつ病と脳血管障害は互に関連した病態であることが明らかにされている。たとえば、うつ病における血小板凝集能の亢進、ω3脂肪酸の減少、脳由来神経栄養因子(brain-derived

¹⁾ Mahito Kimura MD
日本医科大学千葉北総病院メンタルヘルス科

氏名: _____ 日付: _____

この2週間、次のような問題にどのくらい頻りに悩まされていますか?

	全く ない	数日	半分 以上	ほとん ど毎日
1. 物事に対してほとんど興味が無い、または楽しめない	0	1	2	3
2. 気分が落ち込む、憂うつになる、または絶望的な気持ちになる	0	1	2	3
3. 寝付きが悪い、途中で目が覚める、または逆に眠りすぎる	0	1	2	3
4. 疲れた感じがする、または気がない	0	1	2	3
5. あまり食欲がない、または食べ過ぎる	0	1	2	3
6. 自分はダメな人間だ、人生の敗北者だと気に病む、または自分自身あるいは家族に申し訳ないと感じる	0	1	2	3
7. 新聞を読む、またはテレビを見ることなどに集中することが難しい	0	1	2	3
8. 他人が気づくくらいに動きや話し方が遅くなる、あるいはこれと反対に、そわそわしたり、落ちつかず、ふだんよりも動き回ることがある	0	1	2	3
9. 死んだ方がましだ、あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある	0	1	2	3

合計点: _____

10. 上の1から9の問題によって、仕事をしたり、家事をしたり、他の人と仲良くやっていくことがどのくらい困難になっていますか?

全く困難でない	_____
やや困難	_____
困難	_____
視覚に困難	_____

1, 2のどちらか1項目以上が2点以上、かつ1~9の総掛け部分が2項目以上あれば「うつ病、うつ状態」、その他は「非うつ状態」。

軽症: 9点以下、中等症: 10~14点、やや重症: 15~19点、重症: 20点以上

“こことからだの質問票”はPRIME-MD™ PHQ-9の日本語版です

PHQ-9 Copyright © 1999 Pfizer Inc 無断複写・転載を禁じます。

PRIME-MD™ および PRIME MD TODAY™ はファイザー社の商標です

(村松・他, 2009)³⁾ (ファイザー株式会社)

図1 PHQ-9 (日本語版) “こことからだの質問票”

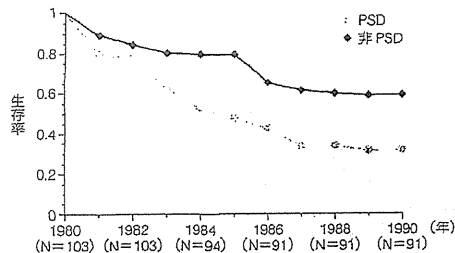


図2 脳卒中後のうつ病の有無による生存率

脳卒中後10年間の追跡調査で、PSDに罹患すると、死亡率がオッズ比で3.4倍になる。(Robinson, 2013)³⁾

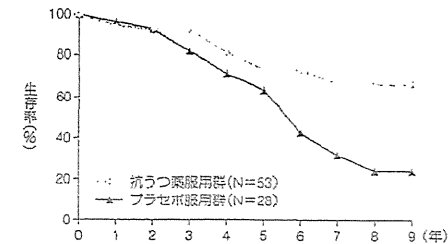


図3 抗うつ薬治療による生存率の改善

脳卒中後の治療試験で、抗うつ薬服用群がプラセボ服用群に比べ、9年後の生存率が有意に高かった(p=0.004、カプランマイヤーの生存分析)。(Robinson, 2013)³⁾

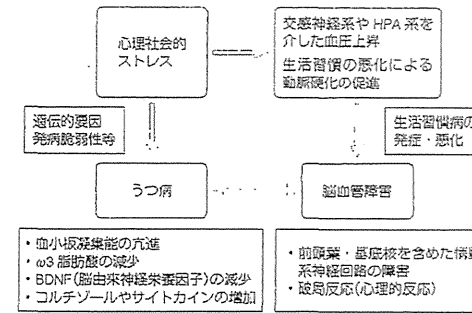


図4 うつ病と脳血管障害との関係

neurotrophic factor: BDNF)の減少、視床下部・下垂体・副腎皮質(HPA)系を介したグルココルチコイド分泌の増加、炎症反応を調整するサイトカイン系の亢進等が脳血管障害のリスクを高めていると推測されている⁶⁾。また、共通の規定因子としては、心理社会的ストレスが、うつ病を引き起こすとともに、交感神経系やHPA系を介して血圧を上昇させたり、生活習慣を悪化させて、動脈硬化を促進し、脳・心血管イベントの発症を促進することが指摘されている。したがって、うつ病が発症すると、脳・心血管イベントの促進が起こり、再梗塞等による死亡率の増加につながるため、脳血管障害とうつ病の両者の予防・治療が非常に重要になる(図4)。

脳卒中後のアパシー

脳卒中後にはPSDと混同されやすい病態として、自発性の低下を主体としたアパシー(無感情)という状態を呈することが少なくない。Marin⁷⁾は、アパシーを目標志向性の行動、認知、情動の減退であり、意識障害、認知障害、情動障害によらない一次的な動機欠如であると定義し、一部共通する症候学的特徴はあるが、アパシーとうつ病は、臨床的に独立した精神神経学的症候群であると主張している⁸⁾。

Levyら⁹⁾も選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)等のセロトニン作動薬はうつ病を改善させるが、アパシーを悪化させることがあり、ドパミ

表2 PSD に対して第一選択薬として用いられる抗うつ薬

	薬剤名(1日使用量)	特徴・注意点
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)	・ エスシタロプラム(10~20 mg) ・ セルトラリン(25~100 mg) ・ パロキセチン(10~40 mg) ・ フルボキサミン(25~150 mg)	・ 投与初期の嘔気等の消化器系の副作用が比較的多い。 ・ 薬物相互作用に注意(エスシタロプラム、セルトラリンは比較的少ない)。 ・ エスシタロプラムは QT 延長に注意。
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor; SNRI)	・ ミルナシبران(成人 25~100 mg, 高齢者 25~60 mg) ・ デュロキセチン(20~60 mg)	・ 薬物相互作用は比較的少ない。 ・ 嘔気その他、尿閉や血圧上昇が出現することがあり注意。 ・ 痛みに対する効果。
ノルアドレナリン作動性 / 特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant; NaSSA)	・ ミルタザピン(15~45 mg)	・ 消化器系の副作用や薬物相互作用が少ない。 ・ 抗不安作用と食欲増進作用が強い。 ・ 抗ヒスタミン作用による初期の強い眠気や過鎮静に注意。 ・ SSRI, SNRI との併用で抗うつ作用増強。

ン作動薬や認知症に対するアセチルコリン作動薬がアパシーを改善させることから、アパシーとうつは類似の神経回路が関与しているものの、神経伝達物質の働きは異なっており、傍辺縁系の神経伝達物質機能のアンバランスがうつを引き起こし、傍辺縁系と皮質の機能的断裂がアパシーを引き起こすのではないかと推測している。

したがって、うつとアパシーでは治療的なアプローチも異なることからその鑑別は重要である。筆者は、うつの意欲低下はやりたくてもできないのに対して、アパシーはやりたいという意欲そのものが起こらない状態で、うつが自己の状態に悩むのに対して、アパシーの場合には自己の状態に無関心で悩まないことが鑑別点として重要であると考えている。

脳卒中後のうつとアパシーに対する薬物治療とリハビリテーション

PSD は高齢者が多く、脳の脆弱性もあるため、抗うつ薬治療では副作用の発現に注意し、どの薬剤も低用量から開始し、増量も緩徐に行うことが原則である。

第一選択薬としては、SSRIや選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、あるいはノルアドレナリン作動性/特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)等の忍容性に優れた薬

剤が選択される。それらのうち、わが国で使用されている薬剤について特徴を含めて表2に示した。

上記の薬剤で十分な効果が得られないときには、三環系抗うつ薬の中ではノルトリプタリンの有効性の報告が多い³⁾。また、治療抵抗性の場合には、リチウム、甲状腺ホルモンあるいは非定型抗精神病薬等の増強療法が必要な場合もある。不安焦燥感が強い場合には、抗うつ薬の効果が現れるまで、ベンゾジアゼピン系の抗不安薬の併用も有用であるが、認知機能の低下や筋弛緩作用による転倒等のリスクがあり、半減期の短い薬剤を限定的に用いることが望ましい。不眠に対してもベンゾジアゼピンよりは睡眠作用のあるミルタザピン、ミアンセリン、トラゾドン等の抗うつ薬の使用が推奨される。

また、抑うつ心性を伴わないアパシーでは、SSRI等の抗うつ薬よりも、アマタンジンやロビニロール等のドーパミン作動薬や抗認知症薬であるアセチルコリン作動薬が有効である。

リハについては重症のPSDの場合には、無理をさせずに休養させたり、軽い負荷の他動的運動療法を考慮する。軽症~中等症の場合には、ある程度の有酸素運動が有効と思われるが、常に患者への共感と支持が必要である。抑うつ心性を伴わないアパシーでは、うつ病とは異なり、休養ではなく、むしろレクリエーションを含めた行動療法

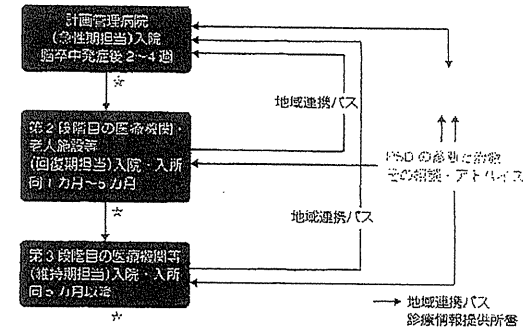


図5 脳卒中地域医療連携バスにおける PSD 評価と精神科との連携

的なアプローチが必要になる。

脳卒中地域医療連携バスにおける PSD の評価と精神科との連携

筆者らは2012年から3年計画の「身体疾患を合併する精神疾患患者の診療の質の向上に資する研究」という厚生労働科学研究(主任研究員 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所社会精神保健研究部 伊藤弘人)の中で、脳卒中地域連携バスに PSD の評価を盛り込んだバスの開発に着手している。実際には、PHQ-9(日本語版)“こころからだの質問票”を用いて、急性期担当計画管理病院を含め、回復期担当医療機関等、維持期担当医療機関等のいずれの時点でも、随時 PSD を評価し、精神科との連携を図ることで、見逃されることが多い PSD の診断と治療への導入を促進できるのではないかと考えている。軽症~中等症の PSD であれば、各ステージにおける身体科の主治医に PHQ-9(日本語版)を用いた診断判定と抗うつ薬治療を実施してもらうことを期待している。もちろん連携する精神科医療機関を

特定し、随時 PSD の診断・治療についての相談、アドバイスをを行う予定だが、特に重症例や治療が奏功せず症状が悪化したり、治療を開始して2カ月以上経っても改善がなければ、地域の総合病院精神科や精神科クリニックの精神科医と速やかに連携を取れる体制が望ましいと考えている(図5)。

おわりに

脳卒中治療においては予防や急性期治療の進歩は目覚ましいが、脳卒中後のうつやアパシーを含めた総合的医療を行うためには、脳神経外科、神経内科、リハ科等の身体科の医師と精神科の医師との連携が重要である。また、看護師、薬剤師、栄養士、理学療法士、作業療法士、臨床心理士、ソーシャルワーカー等多職種によるチーム介入も必要と思われる。さらに、脳卒中地域医療連携バス等を用いて、患者・家族、医療スタッフが情報を共有し、適切な援助を提供できる地域ネットワークの構築が望まれる。

文献

- 1) 鈴木一夫：地域脳卒中発症登録を利用した脳卒中医療の質の評価に関する研究。厚生労働省科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)総括研究報告書, 2005.
- 2) Folstein MF et al : Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 40 : 1018-1020, 1977.
- 3) Robinson RG : The Clinical Neuropsychiatry of Stroke, 2nd ed, Cambridge (MA), Cambridge University Press, 2006. (木村真人監訳：脳卒中における臨床神経精神医学 第2版, 星和宮店, 2013.)
- 4) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed, Text Revision, 2000. (高橋三郎・他訳：DSM-IV-TR 精神疾患の診断・分類マニュアル, 医学書院, 2002.)
- 5) 村松公美子, 上島國利：プライマリ・ケア診療とうつ病スクリーニング評価ツール：Patient Health Questionnaire-9 日本語版「こころとからだの質問票」について. *診断と治療* 97 : 1465-1473, 2009.
- 6) Camus V et al : Geriatric depression and vascular diseases : what are the links? *J Affect Disord* 81 : 1-16, 2004.
- 7) Marin RS : Apathy : a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3 : 243-254, 1991.
- 8) Marin RS et al : Group differences in the relationship between apathy and depression. *J Nerv Ment Dis* 182 : 235-239, 1994.
- 9) Levy ML et al : Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 10 : 314-319, 1998.
- 10) 木村真人・他：「精神疾患地域連携クリティカルパス」脳卒中地域医療連携パスにおけるうつ病の評価と治療. *日社精医会誌* 22 : 147-154, 2013.

特集/日常診療に役立つうつ病の知識

身体疾患と合併したうつ病の治療

脳 卒 中

下 田 健 吾* 木 村 真 人**

はじめに

我が国の65歳以上の高齢者が総人口に占める割合(高齢化率)は、1985年では10%程度であったが、平成25年版内閣府の高齢者白書によると平成24年には24.1%まで上昇し75歳以上の後期高齢者も11.9%を占めている。今や4人に1人が65歳以上のかつてない超高齢化社会を迎えている。このような中でWHOが採用した障害調整生命年(disability-adjusted life year: DALY)は死が早まることで失われた生命年数と健康でない状態で生活することにより失われている生命年数を合わせた時間換算の指標であるが、2004年の本邦におけるDALYの疾患別割合は精神疾患(主として気分障害:うつ病, 躁うつ病)19%, 悪性腫瘍18%, 脳血管障害9%と報告されている。また脳血管性障害による死亡率は医療の進歩とともに減少傾向にあるが、後遺症を抱えた脳血管障害患者の有病率は年々増加しており、厚生労働省研究班の調査によると、そのピークは2020年で約288万人、介護が必要な人も178万人に達すると推測されている¹⁾。このような背景を考えると高齢者が多く抱える身体疾患に伴ううつ病に対する対策は急務である。脳卒中後には20~30%の高い頻度でうつ病が出現し、これらは脳卒中後うつ病(post-stroke depression: PSD)と呼ばれ数多くの臨床研究がなされているが、いまなお適切な診断や治療が十分なされていないのが現状である。

一方、MRIの普及により明らかな脳卒中発作の既往が無く神経学的徴候も呈さない無症候性脳梗塞が高齢うつ病者に高頻度でみられることが明らかとなり、血管性うつ病(vascular de-

pression: VDep)という概念が提唱され、PSDもその中に包含されている。本稿では脳血管障害とうつ病について、PSDとVDepの知見を含め、その診断と治療について概説する。

I. 脳卒中後うつ病(PSD)とは

脳血管障害には脳梗塞、脳出血などがあり、さらに病因によって細分化されているが、脳血管障害後のうつ病症状には大きな差異がないため、ほとんどの研究者がPSDとして包括し臨床研究を行っている。PSDは脳卒中後にみられる器質性ないし二次性のうつ病であるが、脳卒中は他の身体疾患と異なり脳自体が損傷されるため、当初から2つの病因論的視点があり、脳損傷そのものによる病態生理学的変化の結果うつ病を引き起こすという「脳傷害説」と身体機能障害などによる了解可能な心理的反応であるという「心因説」である。1960年代までは、心因説を中心とした報告が多かったが、1977年Folsteinら²⁾は、身体機能障害の程度を一致させた脳卒中患者と整形外科患者において、うつ病の発現頻度を比較したところ、整形外科患者が10%であるのに対して脳卒中患者は45%であったことから、PSDは身体機能障害に対する単純な心理的反応だけでは説明がつかず、直接的な脳の損傷がうつ病発症に関与していることを明らかにした。

その後、1980年代になってRobinsonらのグループ³⁾が、脳卒中急性期(脳卒中後2ヵ月間)の患者においては、脳病変が左前頭葉や左基底核にある場合にPSDの頻度が高く、脳卒中後6ヵ月までは左前頭葉の病変部位が前頭極に近いほどうつ病の重症度が高いというPSDと病変部位との関連を報告した。その後PSDと局所病変部位との関連は世界的議論に発展し、脳

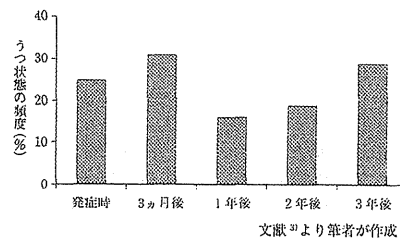


図1 脳卒中発症後の時間経過によるPSDの発現頻度

卒中急性期は、生物学的要因の強いPSDの発症が多く、慢性期(脳卒中後1~2年)では心理社会的要因の強いPSDの発症が多いと考えられているが、未だ完全な結論は得られていない。

II. PSDと発現時期の関連

脳卒中後3~6ヵ月以内が最も多いと考えられているが、2~3年後の卒中後慢性期にも有病率が高くなる傾向があり、注意が必要である(図1)。この理由として、脳卒中後早期に出現するPSDは脳損傷による前頭-基底核-視床の情動系神経回路が傷害されることによる直接的障害が主たる理由であるが、慢性期となると社会心理学的要因や脳の萎縮といった要因も加わり、複合的な要因からPSDが発症すると考えられている⁴⁾。よって回復期リハビリテーションの時期を過ぎても、患者の精神状態を把握することが必要である。

III. PSDの診断と臨床特徴

一般的にPSDは認知障害、運動麻痺、失語、構音障害などさまざまな巣症状が出現し、うつ症状をつかみにくい面もあり、治療、患者および家族も神経学的徴候に目が向きがちであり、悲しみは脳卒中に罹患したことによる心的反応であると解釈されやすい。PSDと器質的要因を伴わない機能的うつ病の臨床症状の異同については議論のあるところであるが、大きな相違はないと考えて良い。その診断においては、多くの研究者がアメリカ精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル(diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM)を用

いている。最新版のDSM-IV-TR⁵⁾ではPSDは「(一般身体疾患を示すこと)による気分障害」に含まれ、「大うつ病様エピソードを伴うもの」と「うつ病性の特徴を示すもの」に分類されている。DSM-IVに基づいた脳卒中による気分障害の診断基準を表1に示す。限られた時間の中でPSDを診断することは困難なこともあるため、筆者らは以下の症状がみられたらPSDを疑うべきであると考えている。

- 眠剤に反応しない不眠
- 食欲低下
- 自然と涙が出る
- ぼんやりしている
- 投げやりな態度
- 治療に拒絶的

IV. PSDの早期診断の重要性と推奨される評価ツール

PSDは脳血管障害患者の予後に大きな影響を及ぼすことが知られている。急性期から放置されていれば患者の身体的回復を妨げることになり、その後の認知障害からの回復、脳血管障害の再発などによる生命予後にまで関連するため⁶⁾、早期に診断し適切な治療が行われることが重要である。スクリーニング検査は、一般身体科医から多忙な中で行え、看護スタッフでも施行できるものはないかとの声を聞く。Zungのうつ病自己評価尺度や日本脳卒中学会の脳卒中うつスケール(JSS-D)などが知られているが、我々は、院内および地域連携脳卒中パスにおいても、DSM診断に準拠したところからの高いPHQ-9日本語版「こころとからだの質問票」⁷⁾を用いてうつ状態の評価することを推奨しており、PSDが疑われた場合は、主治医と相談検討した上で、メンタルヘルス科(精神科)への紹介を考慮することになっている。

V. 血管性うつ病(VDep)の概念

1988年Krishnanら⁸⁾は、高齢うつ病者が高齢健常者に比較して、T₂強調画像における白質高信号が有意に多いことを最初に報告したが、同様な報告が相次いでなされ、本邦においてもFujikawara⁹⁾が、初老期発症(50~64歳)うつ病の約半数、老年期発症(65歳以上)うつ病の

日本医科大学千葉北総病院メンタルヘルス科
*講師 **教授