

## 1. 血管性うつ病 (vascular depression)

木村 真人\*

## I. はじめに

わが国の脳卒中死亡率は急性期治療の進歩とともに低下しているが、後遺症を抱えた脳卒中の有病率は年々増加しており、厚生労働省研究班の調査<sup>23)</sup>によると、そのピークは2020年で約288万人に達すると推測されている。寝たきり老人の約4割、要介護者の約3割を脳血管障害患者が占めており、脳血管障害の予防対策とともにその後遺症に対する対策は急務である。脳血管障害後の後遺症の中でうつ状態は、出現頻度も高く、脳卒中後うつ病 (post-stroke depression: PSD) と呼ばれているが、今なお適切な診断や治療がなされていないのが現状である。

一方、近年の画像診断の進歩によって、高齢うつ病者では無症候性の脳血管障害の合併が多いことが判明して、血管性うつ病 (vascular depression: VDep) の概念が提唱され、脳血管障害を基盤としたうつ病ということで PSD もその中に包含されている。

本稿は PSD を含めた VDep の診断と治療について概説する。

## II. 脳卒中後うつ病 (PSD)

脳卒中後にみられる症候性ないし二次性のうつ病は PSD と呼ばれる。脳血管障害とうつ病との

関連は古くから知られており、1900年代初頭から多数の症例報告がある。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であるという「脳障害説」と、身体機能障害や言語障害などに対する理解可能な心理的反応であるという「心因説」である。両者の議論が続いている中で、1977年、Folsteinら<sup>24)</sup>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ではなく、直接的な脳損傷がうつ病の発症に関与していることを明らかにした。その後、1981年、Robinsonら<sup>16)</sup>が、脳卒中患者において脳病変が左半球の前頭極に近いほど PSD の頻度も重症度も高いという「左前頭葉障害仮説」を報告し、PSD についての国際的関心が惹起され、今日に至るまで彼らの精力的な研究報告を中心に多くの議論が続いている。

## III. PSD と病変部位

Starksteinら<sup>20)</sup>は病変部位を細分類して、皮質および皮質下の局在に関わらず左半球病変をもつ患者で有意にうつ病の頻度が高いこと、皮質下病変では左基底核病変で脳卒中後の大うつ病の頻度が高いことなどを報告し、Robinsonの左前頭葉障害仮説を発展させている。

その他多くの研究者が PSD と病変部位の検討を行っており、Robinsonらの仮説を支持する報告が多いものの、右半球病変の方がうつ病頻度が高いとするものや、PSD と局所脳病変との関連は認められないとする報告まで存在し、いまだに

議論が続いている<sup>17)</sup>。

Robinsonらのグループはこの不一致に対する1つの回答として、それぞれの研究の観察時期、すなわち脳卒中からの期間の違いに注目し、脳卒中後の急性期は左前頭部病変と関連し、1~2年の長期追跡時では右半球病変の大きさと病変の後頭極からの近さに関連することを示し、急性期は脳損傷による生物学的な要因、慢性期は社会心理学的な要因が大きく影響し、PSDの発症を規定する因子は時間経過とともにより複雑になるといった修正仮説を報告している<sup>19)</sup>。しかし、これらの結果に対する反論があるばかりか、そもそも PSD は心理的反応である破局反応に他ならないとする意見<sup>7)</sup>も存在するなど、PSDの病態研究は一定の見解を得るためには今後のさらなる検討が必要である。

## IV. PSD の診断と有病率

PSDの診断は、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 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM) を用いている。最新版の DSM-IV-TR<sup>25)</sup>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」と「うつ病性の特徴を伴うもの」に分類される。この中で、「うつ病性の特徴を伴うもの」は軽症の PSD と考えられるが、実際にどの程度の臨床症状を呈するものか曖昧であるため、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)。

DSM 診断を用いた PSD の有病率は、脳卒中後の大うつ病が11~40%、小うつ病が8~44%で、平均すると両者とも約20%であることが報告されている<sup>17)</sup>。したがって軽症例を含めた PSD の発症は脳卒中患者の約40%に及ぶことから、その病態の正しい認識と治療は非常に重要である。

しかし、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、PSDは過診断され、見過ごされていることが少なくない。

PSDの早期発見については、① PSDは急性期でも慢性期でも発症することを認識する、②患者

表1 PSDのDSM-IV-TR診断 (文献<sup>25)</sup>より引用作成)

一般身体疾患によるうつ病性障害	
A	顕著かつ持続性の気分の障害が臨床像において優性であり、抑うつ気分、または、すべてまたはほとんどすべての活動における興味や喜びの著明な減退
B	既往歴、身体診察所見、または検査所見から、その障害が一般身体疾患の直接的な生理学的結果であるという証拠がある
C	その障害は他の精神疾患 (例: 一般身体疾患にかかっているというストレスに反応した「適応障害、抑うつ気分を伴うもの」) ではうまく説明されない
D	その障害はせん妄の経過中のみ起こるものではない
E	症状が、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
うつ病性の特徴を伴うもの→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*	
優鬱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	
大うつ病様エピソードを伴うもの	
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	

\*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。

の表情や態度をよく観察し、元気がないと感じたらうつ症状を確認する、③リハビリテーションが進まなかったり、悲観的言動に注意する、④可能なら、うつ病のスクリーニングを実施する、ことなどが重要である。筆者の勤務する病院の脳神経

\*日本医科大学千葉北総病院メンタルヘルス科  
〔〒270-1694 千葉県印西市鎌苅1715〕  
Mahito Kimura, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, 1715, Kamakari, Inzai-shi, Chiba, 270-1694 Japan.

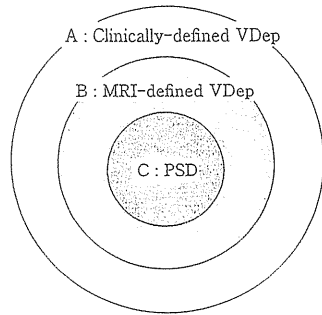


図1 血管性うつ病の分類

- A: 65歳以上発症で高血圧、脂質異常症、狭心症、心筋梗塞の既往などの血管障害の危険因子がある場合  
 B: MRIによって潜在性を含め脳梗塞の病変が確認できる場合  
 C: 明らかな脳卒中後うつ病

センターでは、DSMの診断基準を簡略化した自己記入式のスクリーニングを実施し、PSDが疑われた場合には、精神科医の往診や外来診察によって、改めてPSDの診断・治療を行っている。

### V. 血管性うつ病 (VDep) の概念

1988年、Krishnanら<sup>12)</sup>は、高齢うつ病者が高齢健常者に比較して、T<sub>2</sub>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Fujikawaら<sup>9)</sup>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)うつ病の大多数に潜在性脳梗塞が認められると報告している。

Krishnanらは、それらの患者を当初arteriosclerotic depressionと命名したが、Alexopoulosらとの協議を経て、1997年DSM-IV診断における血管性認知症(vascular dementia)の概念と一致させ、VDepの概念を提唱した。同年、Krishnanら<sup>13)</sup>はMRI上に潜在性脳梗塞を認めるMRI-defined VDepを規定し、Alexopoulosら<sup>1)</sup>は脳血管障害の存在のみならず、その危険因子を有する高齢うつ病に対してもVDepの診断は可能であ

るとしてclinically-defined VDepという病態を規定した。また、VDepは脳血管障害を基盤とするうつ病全体を包括する概念として、彼らはPSDをその中に包含した(図1)。現在VDepの診断基準としては、高齢発症で血管障害の危険因子が存在すれば診断が可能であるとする予防医学的側面の強いAlexopoulosら<sup>1)</sup>のものと、脳血管障害の確証があることに基づいたSteffensとKrishnan<sup>22)</sup>のものがある(表2)。

またVDepの臨床的特徴としては、脳血管障害に基づく要因が加わることで、機能的うつ病とは異なった特徴が指摘されている(表3)。

### VI. VDepの発症メカニズム

VDepの発症メカニズムとしては、前述したPSD研究から導かれた左前頭葉障害仮説などの「局所脳病変仮説」とともに、これまでの高齢者のうつ病研究に基づく「閾値仮説(threshold hypothesis)」の両者が提唱されている<sup>1)</sup>。閾値仮説は脳病変の部位よりも脳血管病変の蓄積が、うつ病発症の閾値を低下させることによって発症するというものである。いずれの場合においても情動系神経回路として皮質-線条体-淡蒼球-視床-皮質(cortico-striato-pallido-thalamo-cortical: CSPTC)回路の障害が、うつ病発症に重要な役割を果たしていると想定されており、①背外側前頭前野、眼窩前頭部、前部帯状回経路の直接的な障害②線条体-淡蒼球-視床-皮質経路の制御を遮断する脳幹から上行するモノアミン神経伝達経路の障害③眼窩前頭経路の機能障害やセロトニン作働性の縫線核による前頭前野の調整障害を導く基底核の障害といったメカニズムの関与が示唆されている<sup>1)</sup>。

ところで、一般的には脳血管障害がうつ病を引き起こしているという考え方を中心に議論が進められてきたが、最近ではうつ病自体が血管障害を促進しているといった双方向性の議論が活発になっている。例えばうつ病における血小板凝集能の亢進、オメガ3系脂肪酸の減少、脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor: BDNF)の減少、視床下部-下垂体-副腎系(hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA系)を介したグルコ

表2 血管性うつ病の診断基準

Alexopoulosらの診断基準(基本的特徴)(1997)(文献 <sup>1)</sup> より引用)	
脳血管障害あるいは脳血管障害危険因子が臨床所見と検査所見あるいはそのいずれかで認められる	
臨床所見	脳卒中や一過性脳虚血(TIA)の既往、局所神経徴候、心房細動、狭心症、心筋梗塞の既往、頸動脈雑音、高血圧、脂質異常症
検査所見	穿通枝領域の白質高信号、脳梗塞、内頸動脈の閉塞、Willis動脈輪の狭窄
65歳以上発症のうつ病が若年発症で脳血管障害によりうつ病エピソードの頻度が増加したり持続的になった症例	
SteffensとKrishnanの診断基準(1998)(文献 <sup>22)</sup> より引用)	
Aに加えてB1, B2, B3のいずれかを満たす(大うつ病性障害あるいは双極性障害における現在ないし最も新しい大うつ病エピソードに関連して)	
A	大うつ病が脳血管性障害が神経心理学的障害に基づく臨床所見と画像所見あるいはそのいずれかに関連して出現している
B1	臨床所見には、脳卒中の既往、一過性脳虚血発作、局所神経徴候のいずれかを含んでいる(例えば、深部腱反射の亢進、バビンスキー反射陽性、仮性球麻痺、歩行障害、四肢脱力)
B2	画像所見には、白質または灰白質の高信号(Fazekasらの基準で2点以上、あるいは直径5mm以上の輪郭不明瞭な病変)、白質病変の融合、皮質または皮質下の梗塞のいずれかを含んでいる
B3	遂行機能(例えば計画、組織化、順序化、抽象化)、記憶、情報処理速度の障害に基づく認知障害

ルチコイドやサイトカインの増加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<sup>3)</sup>。

### VII. アパシー(無感情)との鑑別

脳血管障害と関連した症候として、自発性の低下を主体としたアパシー(無感情)という病態を呈することが少なくない。うつ病の意欲低下は、

やりたくてもできないのに対して、アパシーはやりたくない意欲そのものが起こらない状態と考えられる。また、うつ病が自己の状態に悩むのに対して、アパシー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。

### VIII. 治療

#### 1. 脳血管障害の予防と治療

VDepは脳血管障害を基盤としたうつ病であり、脳血管障害の危険因子となる高血圧、脂質異常症、糖尿病など生活習慣病の予防は重要であり、食生活や適度な運動などライフスタイルの改善と教育は重要である。

#### 2. 薬物治療

PSDに罹患すると認知機能がより障害され<sup>21)</sup>、ADLの回復が遅延し<sup>15)</sup>、死亡率も3倍以上増加すること<sup>14)</sup>が示されている。抗うつ薬治療によって、認知機能<sup>10)</sup>やADL<sup>4)</sup>さらには生存率<sup>9)</sup>までも改善させることが示されており、このような観点からもPSDを見逃さず適切な治療を行うことが重要である。

PSDを含めたVDepの薬物治療としては、脳の脆弱性があり、副作用が惹起されやすいため、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。また、VDep患者は多剤を服用している場合があり、抗うつ薬の選択では、薬物相互作用が少なく、良好な忍容性と過量服薬時の安全性が求められる。したがって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(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor: 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(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA)などの忍容性に優れた薬剤が選択される。それらの薬剤で効果が得られない場合には、三環系抗うつ薬の中では有効性の報告が多いnortriptylineが推奨される。またlithium carbonate、甲状腺ホルモンあるいは非定型抗精神病薬などの

表3 血管性うつ病の臨床的特徴

臨床的特徴	機能性の高齢うつ病	血管性うつ病
発症年齢	限定されないが、より若年	より高齢 (65歳以上が多い)
症状	不安焦燥感が目立つ、時に希死念慮	精神運動抑制やアパシーが目立つ、易刺激性や罪業感、は乏しい
精神病像	心気・貧困・罪業妄想などが目立つ	妄想症状は少ない
病識	比較的保たれる	より乏しい
認知機能	重症例では仮性認知症	比較的軽症例でも課題遂行能力の障害に局限しない認知障害
身体機能障害	目立たない	比較的目立つ
精神障害の家族歴	多い	少ない

増強療法が必要な場合もある。

最近 Robinson らは、脳卒中患者に escitalopram を投与することで、PSD の発症予防<sup>18)</sup>とともうつ状態の改善による認知機能の改善ではなく、脳卒中自体による認知機能障害の改善作用を示したことを報告している<sup>9)</sup>。彼らは、これらの結果から抗うつ薬には脳機能改善作用があり、脳卒中のようなうつ病発症リスクの高い病態に対しては、抗うつ薬の予防的投与を考慮することも必要であると主張している。

アパシーが強い場合には、抗うつ薬の反応性は不良であり、methylphenidate (本邦では使用不可)、amantadine、pramipexole などのドーパミン作動薬のほか olanzapine などの非定型抗精神病薬の有用性が報告されている<sup>11)</sup>。

### 3. 修正型電気けいれん療法 (modified electroconvulsive therapy : m-ECT)

身体的重症度の精査や麻酔、通電による影響を十分考慮しなければならないが、m-ECT の有効性を示した報告もある。特にうつ病の重症例や抗うつ薬による副作用のため薬物治療が十分に行えない場合、あるいは慢性化した難治例などで有用であるが、アパシーに対する効果の検証は不十分であり、今後の検討課題である。

### 4. 心理社会的療法

高齢者が中心であり、生活上での様々な困難を抱えている場合が多く、心理社会的アプローチは必須である。抗うつ薬の忍容性が乏しい患者や対人関係に問題を抱えている患者では、認知行動療法や対人関係療法がより有用である。PSD では認知行動療法の効果は乏しいとの報告もあるが、ケースバイケースだと思われる。もちろん傾聴と支持的な共感のような簡便な精神療法も欠かせない。薬物治療と心理社会的療法のどちらか一方だけでは効果は不十分であり、両者を併用することが望ましい。

### 5. リハビリテーション

PSD においては、リハビリテーションは非常に重要であるが、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、PSD 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活動的・行動療法的なアプローチが必要になる。

また、医療用に開発されたトレーニングマシンを使用し、低負荷によるトレーニングによって筋

力増強訓練ではなく、普段使われていない神経筋システムの活性化を図るパワーリハビリテーションも有用と思われるが、このアプローチは設備を有している施設に限られる。

## IX. おわりに

VDep は加齢による脳器質的变化やその危険因子を診断に取り入れた斬新な概念である。今後疾患単位として確立するためには、血管性の病態をどこまで含めるか、抑うつ状態と脳血管障害の相互の関連など、なお解決すべき課題も遺されている。しかし、これまで個々の疾患として取り扱われることの多かった脳血管障害とうつ病を包括したことで、高齢者におけるうつ病の病態解明や治療的戦略の進展に寄与したことは間違いない。また PSD については、本邦においても啓発を進めるとともに、緩和ケアと同様なチーム医療体制と地域医療連携ネットワークの構築が望まれる。

## 文 献

- Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C. et al. : 'Vascular depression' hypothesis. Arch. Gen. Psychiatry, 54 : 915-922, 1997.
- American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision. APA, Washington, D.C., 2000. (高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳 : DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 東京, 2002.)
- Camus, V., Kraehenbuhl, H., Preisig, M. et al. : Geriatric depression and vascular diseases : what are the links? J. Affect. Disord., 81 : 1-16, 2004.
- Chemerinski, E., Robinson, R.G., Arndt, S. et al. : The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living in a double-blind randomized treatment study. J. Nerv. Ment., 189 : 421-425, 2001.
- Folstein, M.F., Maiberger, R. and McHugh, P.R. : Mood disorder as a specific complication of stroke. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 40 : 1018-1020, 1977.
- Fujikawa, T., Yamawaki, S. and Touhoda, Y. : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. Stroke, 24 : 1631-1634, 1993.
- Gainotti, G., Azzoni, A. and Marra, C. : Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. Br. J. Psychiatry, 175 : 163-167, 1999.
- Jorge, R.E., Robinson, R.G., Arndt, S. et al. : Mortality and poststroke depression : a placebo-controlled trial of antidepressants. Am. J. Psychiatry, 160 : 1823-1829, 2003.
- Jorge, R.E., Acion, L., Moser, D. et al. : Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. Arch. Gen. Psychiatry, 67 : 187-196, 2010.
- Kimura, M., Robinson, R.G. and Kosier, J.T. : Treatment of cognitive impairment after post-stroke depression : a double-blind treatment trial. Stroke, 31 : 1482-1486, 2000.
- 木村真人 : 老年期の抑うつ・アパシー (特集 : 老年期にみられる症候から診断への手順). 老年精神医学雑誌, 20 : 1224-1232, 2009.
- Krishnan, K.R., Goli, V., Ellinwood, E.H. et al. : Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. Biol. Psychiatry, 23 : 519-522, 1988.
- Krishnan, K.R., Hays, J.C. and Blazer, D.G. : MRI-defined vascular depression. Am. J. Psychiatry, 184 : 497-501, 1997.
- Morris, P.L., Robinson, R.G., Andrzejewski, P. et al. : Association of depression with 10-year poststroke mortality. Am. J. Psychiatry, 150 : 124-129, 1993.
- Parikh, R.M., Robinson, R.G., Lipsey, J.R. et al. : The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. Arch. Neurol., 47 : 785-789, 1990.
- Robinson, R.G. and Szetela, B. : Mood change following left hemispheric brain injury. Ann. Neurol., 9 : 447-453, 1981.
- Robinson, R.G. : The Clinical Neuropsychiatry of Stroke. Cambridge University Press, Cambridge, 1998. (遠藤俊吉, 木村真人監訳 : 脳卒中における臨床神経精神医学. 墨和書店, 東京, 2002.)
- Robinson, R.G. and Arndt, S. : Incomplete financial disclosure in a study of escitalopram, and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression. JAMA, 301 : 1023-1024, 2009.

- 19) Shimoda, K. and Robinson, R.G.: The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol. Psychiatry*, 45: 187-192, 1999.
- 20) Starkstein, S.E., Robinson, R.G. and Price, T.R.: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain*, 110: 1045-1059, 1987.
- 21) Starkstein, S.E., Robinson, R.G. and Price, T.R.: Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45: 247-252, 1988.
- 22) Steffens, D.C. and Krishnan, K.R.: Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol. Psychiatry*, 43: 705-712, 1998.
- 23) 鈴木一夫 (主任研究者): 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 厚生労働科学研究費補助金 (健康科学総合研究事業) 平成17年度総括研究報告書, 2006.

## 第6章 身体疾患と抑うつ

## 2. パーキンソン病とレビー小体型認知症

笠貫 浩史\*.\*\* 井関 栄三\*.\*\*

## はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) に随伴する精神症状は抑うつ, 幻覚, 不安, 強迫など多岐にわたる<sup>20)</sup>。なかでも抑うつ (depression in PD: dPD) は出現頻度が高く, dPDは患者の quality of life に最も影響を与える症状であることが指摘されている<sup>11)</sup>。抑うつの出現時期に関しては, 運動症状が明らかになる以前に前駆・初期症状として生じる場合と, 運動症状の顕在化後に生じる場合の二通りがあり, 狭義の dPD は後者を意味する。レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) においても抑うつ症状の存在は重要で, 診断基準の支持症状にも含まれる<sup>20)</sup> が, PD と比較して既報告は限られている。本稿では dPD の疫学, 診断, 病態生理と治療に関して総括し, DLB に関しては当施設での後方視的検討と自験例を中心に述べる。

## I. dPD について

## 1. 疫学

PD の患者数は米国の統計で約 100 万人, 65 歳以上の有病率が 9.5 / 1,000 人である<sup>12)</sup>。dPD の

出現頻度は対象と選別基準によって大きく異なるが, 横断研究報告ではおよそ 40% 程度である<sup>19)</sup>。Reijnders が行ったメタ解析では PD 患者のうち 17% が大うつ病性障害, 22% が小うつ病性障害, 13% が気分変調性障害を有したと報告されている<sup>23)</sup>。反対にうつ病エピソードの既往が PD の発症リスクを上昇させるかどうかに関して, オランダの後方視的コホート研究がある。1975 年から 1990 年までにうつ病を呈した 1,358 人中 19 人 (1.4%) が 2000 年までに PD を発症し, うつ病のない群 67,570 人中の 259 人 (0.4%) と比較して, PD 発症のハザード比は 3.13 (年齢・性別・社会経済的背景を調整) であった<sup>27)</sup>。この報告ではうつ病エピソード時の年齢が 50 歳以下の群では対照群に比べハザード比 2.38, 50 歳以上の群では 3.27 で, より高齢でのうつ病罹患が PD 発症に強く影響することが示唆される。

## 2. 診断および他精神症候との関係

## 1) 評価尺度

PD では部分症状として表情の乏しさ, 精神運動の遅延化, 易疲労やエネルギーの減退, 不眠, 食欲低下が生じ, これらは症候学的に抑うつ症状と区別がつきにくい。一方で罪悪感, 自責, ふがいなさなどは抑うつのない PD では認めない<sup>9)</sup>。評価尺度については, 2007 年に Movement Disorder Society より妥当性が検討され<sup>26)</sup>, スクリーニング目的では Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Montgomery-Åsberg Depression Rating Scales (MADRS) および Geriatric Depression Scale (GDS) が有用で, 抑うつ症状の重症

\*順天堂東京江東高齢者医療センターメンタルクリニック / PET-CT 認知症研究センター / \*\*順天堂大学医学部精神医学教室

(\*〒136-0075 東京都江東区新砂 3-3-20)

Koji Kasanuki, M.D., Ph.D., Eizo Iseki, M.D., Ph.D.: \*Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, PET-CT Dementia Research Center, 3-3-20, Shinsuna, Koto-ku, Tokyo, 136-0075 Japan. / \*\*Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine.

は頻度の高い症状ではなくなり、かわって幻視がしばしば遭遇する症状となる。「躁状態」もこのように、高齢者に親和性のある症状として捉えることが必要ではなかろうか。

いずれにしても高齢者の躁状態・躁病についてはその薬物療法も含め、まだほとんど知見が集まっていない。今後高齢化社会の到来に向け重視すべき領域の1つと思われる。

#### 文 献

- 1) Arora, M., Daughton, J. : Mania in the medically ill. *Curr. Psychiatry Rep.*, 9 : 232-235, 2007.
- 2) Bayer, J.L., Siegal, A., Kennedy, J.S. : Olanzapine, divalproex and placebo treatment, non-head to head comparisons of older adults acute mania. 10th Congress of the International Psychogeriatric Association. Nice (France), September 9-14, 2001.
- 3) Center for Drug Evaluation and Research : Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral distributions [FDA public health advisory]. US Food and Drug Administration, 2005. Available at : <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm053171.htm>
- 4) Evans, D.L., Byerly, M.J., Greer, R.A. : Secondary mania : diagnosis and treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 56 Suppl. : 31-37, 1995.
- 5) Koenigsberg, H.W. : Manic Pseudodementia :

Case Report. *J. Clin. Psychiatry*, 45 : 132-134, 1984.

- 6) Krauthammer, C., Klerman, G.L. : Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical illness or drugs. *Arch. Gen. Psychiatry*, 35 : 1333-1339, 1978.
- 7) 新里和弘 : 高齢者の躁状態—二次性躁病とその周辺. *老年精神医学雑誌*, 22 : 914-919, 2011.
- 8) Sajatovic, M., Gyulai, L., Calabrese, J.R. et al. : Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 13 : 305-311, 2005.
- 9) Sajatovic, M., Calabrese, J.R., Mullen, J. : Quetiapine for the treatment of bipolar mania in older adults. *Bipolar Disord.*, 10 : 662-671, 2008.
- 10) Sajatovic, M., Chen, P. : Geriatric bipolar disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 34 : 319-333, 2011.
- 11) 坂元 薫 : 老年期の躁病・躁状態. *臨床精神医学*, 24 : 1287-1292, 1995.
- 12) Shulman, K.I., Tohen, M., Satlin, A. et al. : Mania compared with unipolar depression in old age. *Am. J. Psychiatry*, 149 : 341-345, 1992.
- 13) Stone, K. : Mania in the elderly. *Br. J. Psychiatry*, 155 : 220-224, 1989.
- 14) Wada, K., Yamada, N., Sato, T. et al. : Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders : diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures. *Psychosomatics*, 42 : 461-466, 2001.

## 特集

高齢発症の気分障害の増加と認知症

### 高齢うつ病者のうつ状態に対する対応

—非薬物療法を中心に—

下田 健吾\* 木村 真人\*

抄録 : 高齢化社会の中で増加している高齢うつ病の治療、介入は重要な問題である。高齢うつ病は遺伝・生育的要因のみならず神経生物学的要因、器質的要因や社会心理的要因などさまざまな要因が発症に関与し、個々の患者においてその割合は異なるため多面的な評価とアプローチが必要である。本稿では非薬物療法の中で、有効性のある治療として心理療法(認知行動療法, 対人関係療法, 問題解決療法), コミュニティレベルでの介入, 電気けいれん療法, 経頭蓋磁気刺激法, 運動療法について概説した。心理療法や電気けいれん療法はエビデンスの高い治療法として確立しているが、経頭蓋磁気刺激法, 運動療法については今後の研究成果の蓄積が待たれる。高齢うつ病の治療において重要なことは薬物療法, 非薬物療法の線引きをすることではなく、全人的立場から最適な治療が提供されることであり、有効性の実証されているコミュニティレベルでの介入の普及が必要である。

臨床精神薬理 15 : 1643-1650, 2012

Key words : late-life depression, non pharmacological interventions, psychotherapy, electroconvulsive therapy, depression care management

#### はじめに

本邦の少子高齢化は類を見ない速度で進展しており、2011年の総務省の発表によると65歳以上の高齢者人口は2,980万人で、総人口に占める割合は23.3%と過去最高の割合を記録した。これは4人に1人が高齢者ということになる。75歳以上の割合は11.6%に増加し、実に高齢者の半数は75歳以上である。このような高齢化に伴い、高齢うつ病や認知症も増加の一途をたどることが予想される。高齢のうつ状態は一般的に見られる病態であるが、高齢者特有のさまざまな要因にマ

クされ、加齢に伴う身体状態や、心理状態として了解し、治療の必要なうつ病を見逃してしまうことが少なくないと思われる。また高齢うつ病者は身体的合併症や器質的背景を有し、認知障害の合併が見られるケースが多く、治療に難渋することも少なくないため、臨床医が悲観的な考えを持ちながらも薬物療法を開始することはよく見られることである。確かに高齢うつ病の長期予後は回復するケースが12~26%と低い割合で報告<sup>3)</sup>されているが、系統的レビューによると<sup>2)</sup>中年発症のうつ病と高齢者のうつ病の治療反応性や寛解率は同等である。高齢うつ病者においても長期にわたる積極的な治療が必要であるという意義深い主張も見られる<sup>3)</sup>。高齢うつ病は前出の通り、遺伝・生育的要因のみならず神経生物学的要因、器質的(身体的)要因や社会心理的要因の影響が強い。その割合は個々の患者によって異なり多面的な捉え方が必要である。治療において大切と思わ

Non pharmacological interventions for late-life depression.

\*日本医科大学千葉北総病院 メンタルヘルス科

(〒270-1694 千葉県印西市鎌苅1715)

Kengo Shimoda, Mahito Kimura : Department of Mental Health, Nippon Medical School Chiba Hokusai Hospital. 1715 Kamagari, Inzai-shi, Chiba, 270-1694, Japan.

表1 うつ病に特徴的な認知の歪み

恣意的推論	証拠が少ないのに自分の考えをめぐらせ独断的に推測して判断する「自分は誰の役にもたつておらず嫌われものだ」
二分割思考	常に白黒させないと気がすまない「こんなこともできないようでは価値がない」
拡大視	関心のあること（自己の失敗）のみ大きく捉える「何をやっても失敗ばかりだ」
極端な一般化	ごくわずかな事実を恒常的であると決めつける「二回失敗したから自分は駄目な人間だ」
自己関連づけ	悪い出来事を自分のせいにする「こうなったのは自分のせいだ」
選択的抽出	自分が関心のある事柄のみに目をむけ抽象的に結論づける「健康状態がすべてでちょっとした不調にばかり気をとられる」
情緒的理由づけ	その時点の悪い感情状態から偏って判断する「こんなに不安に思うのだったら仕事をこなせない」

れることは、高齢者に見られる、器質的背景やライフイベントにおける心的喪失や個々の性格傾向に対して目を向け、薬物療法のみならず、全人的立場から患者に最適な治療法を選択することであろう。本稿では高齢うつ病者の治療、特に非薬物療法について概説することにする。

### I. 心理療法

高齢うつ病に対する心理療法は認知障害など、高齢者特有の問題などから懐疑的とする傾向があるが、高齢うつ病者においても効果的であるというエビデンスが確立してきている。これまでの臨床研究では、認知行動療法、対人関係療法、問題解決療法は6～12回の短期介入で抗うつ薬による薬物療法と同等の治療効果があるとされており<sup>20)</sup>、50%以上の症状改善率を示す割合はメタ解析に取り上げられた報告を見ても45～70%とされている<sup>9)</sup>。また他職種によるうつ病のケアマネジメント（Depression care management）に対するエビデンスも集積されてきている<sup>21)</sup>。うつ病の重症度という観点から見ると、軽症例では傾聴や支持的な簡易精神療法、問題解決療法で改善する症例も少なくなく、中等度のうつ病に対しても認知療法が抗うつ薬による治療よりも勝っていたというメタ解析の結果もある<sup>14)</sup>。また重症のうつ病に対しても薬物療法と心理療法の併用が、それぞれ単独の療法より効果が優れているとされ

る<sup>20)</sup>。よって、高齢うつ病ではいかに心理的介入が重要であるかはエビデンスとして実証されていると言える。

#### 1. 認知行動療法（cognitive behaviour therapy : CBT）

人の気持ちや行動は、日々の生活において認知と呼ばれる考え方や受け取り方に大きな影響を受けている。こうした精神活動は普段は意識することなく自動的かつ適応的にうまく働いているが、うつ病になると非適応的な方向に向かい、否定的な指向が抑うつ感情を悪化させ、非適応的な行動が行われるという悪循環に陥る。認知行動療法は自然に自動的に浮かんでくる自己否定的な考えやイメージ、いわゆる自動思考に注目し、現実に見ながら心理的苦痛を和らげ認知の修正をすることによってもとの適応的な行動が取れるような手助けをしていくとともに、その課程において患者が陥っている偏った考え方のスキーマに気づきを与え、問題解決パターンを新たに獲得し、そのことによって抑うつ症状を軽減していく。うつ病患者に見られる認知の歪みには恣意的推論、二分割思考、拡大視、極端な一般化など（表1）があるとされる。

高齢者ではそれ以外の若い世代に対するCBTに大きな変更を加えなくても同等の効果があるとされているが、高齢うつ病の場合、多様な要因が背景にあるため、時に治療目標の設定、技法の選

表2 対人関係療法で取り上げる4つの領域

悲哀	配偶者の喪失など
対人関係上の役割をめぐる不和	子供や配偶者との経済的な問題、子育てや介護の問題など
役割の変化	稼ぎ頭から引退し、健康を害して病院通いなど
対人関係の欠如	いままで満足できる人間関係が持てなかったなど

択、介入のスピードなど高齢者の特徴に合わせて対応が必要である。具体的には、CBTに対する理解とラポール形成に時間をかける、認知の再構成というより抑うつと相容れない行動をするような行動の変容から認知の変化を行う、セルフコントロール能力を身につける、などが挙げられている<sup>7)</sup>。

#### 2. 対人関係療法（interpersonal therapy : IPT）

対人関係療法は、精神科的障害は、その原因が多面的であっても通常人間関係状況が発症と進行に関与しているという根拠のもとに、重要な他者との現在の関係に焦点を当て、抑うつ症状との関連を理解し、対人関係問題に対処する能力を見いだすことで症状を改善していく期間限定の精神療法である。現在では認知行動療法と同等かそれ以上の有効性を示すエビデンスがあり<sup>18)</sup>、認知機能の低下した高齢うつ病患者でも有効性が報告されている<sup>20)</sup>。

実際の治療は、CBTと異なり認知そのものには焦点を当てない。患者と重要な他者（その人の情緒に最も影響を与える他者）との現在の関係に焦点を当て、対人関係問題への対処を見いだすことで症状の改善を図る。特に最も影響が現れているものの中で4つの問題領域、悲哀、対人関係上の役割をめぐる不和、役割の変化、対人関係の欠如を重要視して、この中のいずれか1つか2つを取り上げ、治療焦点として治療を進めていくことになる（表2）。IPTでは医学モデルが基本となっているため、患者に病者の役割が与えられる。病気は単なる状態ではなく、社会的役割でもあるという考え方は、高齢うつ病患者にとっては病気と捉えることが受け入れやすく罪悪感が軽減し治療に導入しやすい。

高齢うつ病ではIPTの問題領域が適用しやす

いというメリットがある。悲哀は、高齢者では身近な対象喪失後の悲哀のプロセスが進まず病的な悲嘆となっている場合が多く、対人関係上の役割をめぐる不和についても、配偶者や子供およびその配偶者との役割期待が思うようにならず行き詰まりを感じているケースが多い。役割の変化は、さまざまなライフイベントの多い高齢者ではよく見られ、健康上の不安を抱えそれに伴うさまざまな支障による生活上の変化にうまく適応できないことも多い。対人関係の欠如は高齢者であれば少なからず抱えている問題であるが、IPTでは対人構築がうまくできず引きこもっており、重要な他者が見当たらない場合に取り上げられる。高齢うつ病では家族など重要な他者と受診することが大多数であり、前出の他の3つの問題領域において該当するケースが多いため、問題領域として選ばれることが少ない。しかし独居老人や受診困難なケースの増加により今後変化する可能性はある。

IPTを高齢うつ病で行う上で留意する点は、特有の心性・価値観を理解すること、枠組みを明確にして焦点を維持するための工夫が挙げられる<sup>20)</sup>。また認知障害を有する高齢患者についてMillerら<sup>22)</sup>はIPTに家族療法的部分を取り入れ修正し、本来個人療法である治療プロセスに介護者も参加させ、場合によっては介護者のみの面接も柔軟に取り入れるという形式としている。これは介護者にとっても役割の変化が問題領域となるという認識に基づいている。

#### 3. 短期問題解決療法（brief problem-solving therapy）

うつ病になると社会的に肯定されている反応が得られなくなることから、悲観的となり非適応的な行動パターンとなる。それがより悪循環を招き



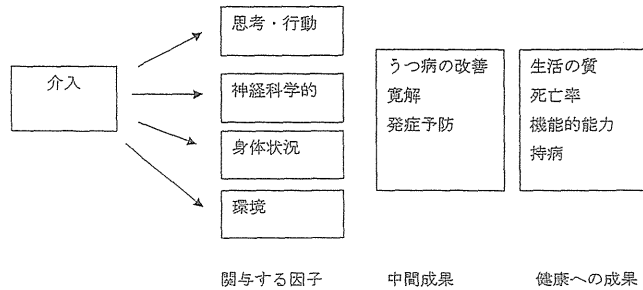


図1 高齢うつ病に対するコミュニティ・ベースの介入モデル (文献13より引用)

問題解決を妨げる。短期問題解決法とは、うつ病によって低下した問題解決能力に焦点を当て認知行動療法の技法を用いて、問題を解決できるように正の部分強化していく療法である。実際には①問題を解決可能などころまで細分化する。②問題を具体的な課題まで絞り込み明確化する。③できるだけ多くの解決策をリストアップする(どれが有用かの判断は行わない: 判断遅延の法則)。④実行可能性が高いものを十分な準備の上実施する。⑤実行策の評価を行い、成功していれば継続、成功していなければ問題を再設定し①から繰り返すことを行う。このことで問題を明確に整理し、段階的に問題解決をすることによって自己評価の高まりが得られ、抑うつを改善させるという治療法である。

高齢うつ病においても、CBT、IPTとともに有効性が実証されている<sup>11)</sup>。簡便で短期間に実施できるため、プライマリケアの場面でよく用いられる介入方法で、後述する他職種による介入モデル(ケアマネジメント)にも取り入れられている。

## II. コミュニティーにおけるうつ病治療

高齢うつ病においては、プライマリケアのレベルでの早期発見、治療が重要であり、社会的サポートを全人的立場から行う必要があるという考えから、コミュニティ・ベースにおける介入モデルが注目されている(図1)<sup>12,13)</sup>。また、うつ病も他の慢性疾患と同様に捉えられるべきであり、他職種による全体的なケアが求められるとい

う考えが定着してきている。系統的レビュー<sup>12)</sup>によって有効性が高い治療はケアマネジメントであった。

### 1. 在宅でのケアマネジメント

うつ病のケアマネジメント(depression care management: DCM)は、一般的にプライマリケア医、精神科医、理学療法士、心理士、看護師、ソーシャルワーカー等の多職種で構成されるチームで行うが、その中で看護師あるいはソーシャルワーカーが中核を担う全体的治療介入モデルである。系統的レビュー<sup>12)</sup>によると、在宅での治療介入は8つ(うち6つが無作為比較対照試験: RCT)行われており、6つの研究で有効性が認められている。代表的なものを挙げると、米国でのProgram to Encourage Active Rewarding Lives for Seniors (PEARLS) 研究<sup>9)</sup>では、DSM-IVにおける小うつ病または気分変調性障害に該当する患者を対象とし、1回50分の問題解決療法を在宅で19週間行い、Hopkins Symptom Check List-20で、対照群の15%に対して43%の改善(改善: 50%以上の症状軽減と定義)が得られている(オッズ比=5.21  $p<0.001$ )。また、1年後の寛解率は対照群の12%に対して、介入群で36%(オッズ比=4.96,  $p<0.002$ )と有意な効果が見られた。その他の研究を挙げると、介入チームに地域の精神科看護師が参加し、プライマリケア医と精神科看護師が協力してケアプランを実施することで、内服薬のコンプライアンスなどうつ病の治療に有効であったとするもの<sup>36)</sup>や、精神科医が手厚

い在宅看護を必要とする高齢うつ病患者のケアマネジメントプランを作成し介入した場合には6ヵ月後のフォローアップにおいて、介入群では58%が回復したのに対して、通常プライマリケア医による治療の場合は25%の回復率にとどまり、介入群で有意な効果が見られたとする報告もある<sup>3)</sup>。

本邦でも高齢うつ病による自殺の問題は深刻な社会問題である。そのためうつ病のスクリーニングや啓発・福祉活動を用いた地域介入研究が行われている。例えば、地域ベースで抑うつ状態の一次スクリーニングを自己記入式質問票で行い、陽性者には保健師、精神保健福祉士などが二次スクリーニングとして訪問、面接を行い、必要に応じて専門医受診を促す、あるいは精神科医が一次スクリーニングの結果から抑うつ症候群の診断を行うことで自殺死亡率の軽減が得られたという報告がある<sup>35)</sup>。

### 2. プライマリケアクリニックでのケアマネジメント

在宅におけるケアマネジメントより数は少ないが2つの大規模研究により有効性が示されている。

Untzlerら<sup>30)</sup>は、大うつ病または気分変調性障害の患者1,801人を対象に、精神科医の指導の下で、ケアマネジャーがプライマリケア医に対して抗うつ薬の投薬指導や管理を行い、必要に応じて簡易問題解決療法を提供した。介入群の50%で改善を示したのに対して対照群では19%であり(オッズ比=3.45,  $p<0.001$ )、関節炎その他の身体合併症を持つ高齢者でも同様に良好な効果を示したとしている。Bruceら<sup>9)</sup>は、大うつ病または小うつ病の患者598人を対象に、ケアマネジャーが、プライマリケア医がアルゴリズムに基づいた抗うつ薬治療を行っているか監査し、必要に応じて対人関係療法を行った。対照群と比較して、介入群では大うつ病患者において、うつ病の重症度、希死念慮の程度の両方において有意な改善を認めたと報告している。

ケアマネジメントはうつ病の全体的治療として理想的に思えるが、その問題点としては十分に教

育を受けたスタッフによるチーム作りが現時点では困難であること、プランによっては実現にコストがかかるという点が挙げられる。本邦ではこれらの諸問題について議論を重ね、より効率的な介入方法を考えていく必要がある。

## III. 特殊療法

### 1. 電気けいれん療法

電気けいれん療法(ECT)は古くからうつ病やその他の精神疾患に高い有効性を示すことが知られていた。侵襲が大きく、副作用の面から敬遠されていた時期もあったが、現在では通電前に静脈麻酔を施し、呼吸循環管理下で筋弛緩薬を投与して通電を行う修正型電気けいれん療法(modified electroconvulsive therapy: mECT)が一般的となり、より少ない電気量でけいれん誘発ができるようになった。さらに、個々の患者の発作閾値に応じた刺激用量を調節できる定電流短パルス矩形波治療器が2002年に導入されてから、侵襲が減り、施行後のせん妄や認知障害の遅延化が減少し、安全な治療という認識がされるようになった。薬物治療によって十分な効果が得られにくい症例や、身体合併症などの悪化から薬物療法の効果発現の時期を待てないケース、重症の大うつ病性障害で精神病像、緊張病症状、強い希死念慮を示す場合はECTの適応とされる<sup>27)</sup>が、こうしたケースは若年より高齢うつ病に多く、現在では高齢うつ病に欠かせない、より用いられることの多い治療法の1つとなっている。高齢うつ病に対するECTの寛解率は55~85%と報告されている<sup>35)</sup>。この中には薬剤抵抗性うつ病が含まれている可能性が高く、薬剤抵抗性うつ病は再発率も高いため、寛解維持のための治療戦略が重要である<sup>19)</sup>。

高齢うつ病に対するECTの反応性については、現在一般的とも言える治療法として認識されている割にRCT研究は少なく、前方視的研究が多い。急性期の治療有効性では若年者より有効性が高いとする報告が見られるが、その理由は明らかになっていない。ECTの有効性の予測因子については、精神病性の特徴、発症時のライフイベントの存在は有効性が高い因子であり、身体合併

症、反復性、遷延している症例は有効性が低くなるとする報告がある<sup>19)</sup>。また、長期にわたる有効性については報告が少ない。ECTは薬物療法に比べて再燃、再発が多いと考えられていたが、最近では高齢うつ病であっても非高齢者と長期予後に差がなく、薬物療法との比較において12ヵ月後の有効性に有意な差がないことが報告されている<sup>9)</sup>。また再燃に関連して継続ECTの有効性も示唆され、McDonaldらの報告によると継続ECTを行った場合、6ヵ月再燃率は薬物療法に比べて低いとされている<sup>20)</sup>。

ECTの実際の治療手技、治療計画については、劣位半球片側性ECTは通常の両側性ECTと同等の有効性・安全性を示す一方で、片側性は両側と比べてより高い刺激量を必要とするとされ<sup>20)</sup>、片側性からスタートし両側性に切り替えるケースも少なくない。治療頻度は週1回よりも週3回の方が有意な改善を示し、認知機能障害の副作用にも差がないとされている<sup>17)</sup>。しかし施行回数が増えるごとに逆行性健忘の増悪が見られるため、高齢うつ病におけるECTは週2回が適当であるとされている<sup>11)</sup>。

高齢うつ病に対するECT治療は一般的になっているが、有効性、副作用に関する大規模研究が必要である。今後RCTによるエビデンスが確立すれば、現状のように薬物治療を試した後ECTを選択するという手順でなく、より早期に患者の病状に合わせてECTが選択できる環境になっていくと思われる。

## 2. 経頭蓋磁気刺激法

経頭蓋磁気刺激法 (intercranial magnetic stimulation: TMS) は、磁場の変化により生じた弱い誘発電流を頭皮上から脳内に誘起させ刺激する、非侵襲的な治療法である。精神科領域ではうつ病や幻聴などに有効な治療法である可能性があるとして、反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive intercranial magnetic stimulation: rTMS) を用いた検討がされている。実際には右背外側前頭前野への低頻度刺激後に、左背外側前頭前野に対するrTMS連続刺激法が考案され、有意な抗うつ効果が認められることが研究で明らかとなった<sup>10)</sup>。

最近の研究<sup>10)</sup>では92人の血管性うつ病患者にrTMSを行い、12,000回および18,000回刺激を受けた群に分けて検討したところ、どちらも刺激を受けなかった群と比較して有意な抗うつ効果が認められ、さらに18,000回を受けた群のほうが改善率に優れていたことから、用量・反応関係があることも示唆された。また最近のメタ解析では、初期のrTMSの研究を対象にしたメタ解析結果と比較して、明らかにうつ病に対する有効性の向上が見られる<sup>10)</sup>。うつ病に対する治療としてはECTと比較して侵襲が少なく、一定の回数を行う必要があるが、外来でも行える治療であり、今後研究データが蓄積されることによってECTに匹敵するような確立した治療となることが期待されるが、現時点では有効性・速効性の面から、本邦ではECTに優位性があるとする意見が多い<sup>39)</sup>。

## IV. 運動療法

一定の身体運動をすることでうつ病の症状が改善することはよく知られており、中等度以上の無酸素運動が高齢うつ病の症状を改善させる<sup>39)</sup>。156人のうつ病患者について16週間70~85%の有酸素運動を週3回30分間行ったところ、薬物療法と運動療法単独は同等とする結果が得られたとしている<sup>9)</sup>。運動療法の有効性は最近のメタ解析<sup>20)</sup>によって実証されているが、一方でバイアスをできるだけ排除した、厳密な研究デザインで行われた報告が少ないことも同時に指摘されており、実際の有効性の検証は今後さらなる研究結果の蓄積を待たなければならない。

### おわりに

高齢うつ病の非薬物療法について、心理療法、ケアマネジメント、ECT、経頭蓋磁気刺激法、運動療法について概説したが、心理療法、ECTなどは確立した治療法であるが、単独療法として長期的な有効性や再発予防効果などの研究結果の蓄積が必要であり、他の経頭蓋磁気刺激法、運動療法についてはエビデンスとして確立するには、現時点では十分なデザインの研究報告が少ない。高齢うつ病の治療にとって必要なことは、薬物療法、

非薬物療法の優劣や線引きではなく、全人的・包括的モデルとして捉えることであり、高齢者の特性に配慮したケアマネジメントが患者に提供されることであろう。本邦でもその試みは一部で行われているが、今後、プライマリケアの段階で広く実施されることが期待される。

### 文献

- 1) Arean, P.A., Perri, M.G., Nezu, A.M. et al. : Comparative effectiveness of social problem-solving therapy and reminiscence therapy as treatments for depression in older adults. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 61 : 1003-1010, 1993.
- 2) Banerjee, S., Shamash, K., Macdonald, A.J. et al. : Randomised controlled trial of effect of intervention by psychoogeriatric team on depression in frail elderly people at home. *BMJ*, 313 : 1058-1061, 1996.
- 3) Blumenthal, J.A., Babyak, M.A., Moore, K.A. et al. : Effects of exercise training on older adults with major depression. *Arch. Intern. Med.*, 159 : 2349-2356, 1999.
- 4) Bosboom, P.R., Deijen, J.B. : Age-related cognitive effects of ECT and ECT-induced mood improvement in depressive patients. *Depress. Anxiety*, 23 : 93-101, 2006.
- 5) Brodaty, H., Harris, L., Peters, K. et al. : Prognosis of depression in the elderly. A comparison with younger patients. *Br. J. Psychiatry*, 163 : 589-596, 1993.
- 6) Bruce, M.L., Ten Have, T.R., Reynolds, C.F. 3rd et al. : Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 : 1081-1091, 2004.
- 7) 陳 峻雲, 高橋 史, 貝谷久宣 : 高齢者うつ病に対する認知行動療法の一例. *行動療法研究*, 34 : 67-79, 2008.
- 8) Ciechanowski, P., Wagner, E., Schmalting, K. et al. : Community-integrated home-based depression treatment in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291 : 1569-1577, 2004.
- 9) Cuijpers, P., van Straten, A., Smit, F. : Psychological treatment of late-life depression : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 21 : 1139-1149, 2006.

- 10) Fitzgerald, P.B., Benitez, J., de Castella, A. et al. : A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am. J. Psychiatry*, 163 : 88-94, 2006.
- 11) Flint, A.J., Gagnon, N. : Effective use of electroconvulsive therapy in late-life depression. *Can. J. Psychiatry*, 47 : 734-741, 2002.
- 12) Frederick, J.T., Steinman, L.E., Prohaska, T. et al. : Community-based treatment of late life depression an expert panel-informed literature review. *Am. J. Prev. Med.*, 33 : 222-249, 2007.
- 13) 藤澤大介 : 高齢者の精神療法—他の心理社会療法を含む. *老年精神医学雑誌*, 19 : 562-567, 2008.
- 14) Gloaguen, V., Cottraux, J., Cucherat, M. et al. : A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J. Affect. Disord.*, 49 : 59-72, 1998.
- 15) Gross, M., Nakamura, L., Pascual-Leone, A. et al. : Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr. Scand.*, 116 (3) : 165-173, 2007.
- 16) Jorge, R.E., Moser, D.J., Acion, L. et al. : Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65 : 268-276, 2008.
- 17) Kellner, C.H., Monroe, R.R. Jr., Pritchett, J. et al. : Weekly ECT in geriatric depression. *Convuls. Ther.*, 8 : 245-252, 1992.
- 18) Kiosses, D.N., Leon, A.C., Areán, P.A. : Psychosocial interventions for late-life major depression : evidence-based treatments, predictors of treatment outcomes, and moderators of treatment effects. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 34 : 377-401, 2011.
- 19) 今野倫子, 内山 真 : 高齢者のうつ病の電気けいれん療法. *Geriatr. Med.*, 47 : 1471-1475, 2009.
- 20) Loo, C.K., Schweitzer, I., Pratt, C. : Recent advances in optimizing electroconvulsive therapy. *Aust. NZ J. Psychiatry*, 40 : 632-638, 2006.
- 21) McDonald, W.M., Phillips, V.L., Figiel, G.S. et al. : Cost-effective maintenance treatment of resistant geriatric depression. *Psychiatr. Ann.*, 28 : 47-52, 1998.
- 22) Mead, G.E., Morley, W., Campbell, P. et al. : Ex-



- ercise for depression. *Mental Health and Physical Activity*, 2 : 95-96, 2009.
- 23) Miller, M.D., Reynolds, C.F. 3rd : Expanding the usefulness of interpersonal psychotherapy (IPT) for depressed elders with co-morbid cognitive impairment. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 22 : 101-105, 2007.
- 24) Miller, M.D. : Using interpersonal therapy (IPT) with older adults today and tomorrow: a review of the literature and new developments. *Curr. Psychiatry Rep.*, 10 : 16-22, 2008.
- 25) Mitchell, A.J., Subramaniam, H. : Prognosis of depression in old age compared to middle age : a systematic review of comparative studies. *Am. J. Psychiatry*, 162 : 1588-1601, 2005.
- 26) 水島広子 : 8. 精神療法 Topics 9 対人関係療法. 老年期うつ病ハンドブック (三村 将, 仲秋秀太郎, 古茶大樹 編集), pp.164-168, 診断と治療社, 東京, 2009.
- 27) 本橋伸高, 栗田主一 : 電気けいれん療法ガイドライン策定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業「精神疾患治療ガイドラインの策定に関する研究」(平成13年度～15年度主任研究者 鹿島晴雄), pp. 187-211, 2004.
- 28) 大山博史, 坂下智恵, 工藤 薫 他 : 高齢者のうつ病と自殺予防. *Geriatr. Med.*, 47 : 1477-1482, 2009.
- 29) Pinquart, M., Duberstein, P.R., Lyness, J.M. : Treatments for later-life depressive conditions : a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. *Am. J. Psychiatry*, 163 : 1493-1501, 2006.
- 30) Reynolds, C.F. III, Miller, M.D., Pasternak, R.E. et al. : Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am. J. Psychiatry*, 156 : 202-208, 1999.
- 31) 坂元 薫 : 老年期うつ病の現状と特徴. *Geriatr. Med.*, 43 : 1551-1555, 2005.
- 32) 内山 直 : うつ病の運動療法—研究の現状. *総合臨牀*, 59 : 1231-1235, 2010.
- 33) 鶴飼 聡, 篠崎和弘 : うつ病に対する電気けいれん療法の適応・運用法と反復経頭蓋磁気刺激治療の可能性. *総合臨牀*, 59 : 1191-1196, 2010.
- 34) Unützer, J., Patrick, D.L., Diehr, P. et al. : Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders. *Int. Psychogeriatr.*, 12 : 15-33, 2000.
- 35) van der Wurff, F.B., Stek, M.L., Hoogendijk, W.J. et al. : The efficacy and safety of ECT in depressed older adults : a literature review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 18 : 894-904, 2003.
- 36) Waterreus, A., Blanchard, M., Mann, A. : Community psychiatric nurses for the elderly: well tolerated, few side-effects and effective in the treatment of depression. *J. Clin. Nurs.*, 3 : 299-306, 1994.

## 高齢者における気分障害の診断と治療

—器質因との関連—

切目 栄司\* 辻井 農亜\* 松尾 順子\*\* 白川 治\*

抄録 : 高齢者の気分障害の診断では、罹患している一般身体疾患や中枢神経疾患による認知機能障害がその病像を修飾している可能性を常に念頭におくことが求められる。器質因を考慮すべき気分障害では身体疾患に対して既に複数の薬物投与を受けていることも多いため、向精神薬の投与にあたっては服用中の薬剤との相互作用に留意し、Short (投薬期間を最小限に)、Simple (種類を最小限に)、Small (用量を最小限に)の「3S」が望ましい。また、漸減・中止を含め処方薬の必要性を定期的に再評価すべきである。器質因の存在が疑わしい気分障害では、一般身体疾患鑑別のための検査を注意深く行うとともに、器質性気分障害と診断されれば原則的にはまず原因疾患の治療を行い、向精神薬を用いる場合は高齢者であることや原因疾患の存在に留意する。臨床精神薬理 15 : 1651-1657, 2012

Key words : organic mood disorder, vascular depression, Alzheimer disease, Parkinson disease, antidepressant

直接原因とされることが必要である。

身体疾患を見落とし内因性気分障害として治療を続けると十分な効果が得られないばかりか、背景身体疾患の進行・増悪をもたらしかねない。特に、高齢者の精神症状評価では、気分障害をきたしやすい基礎疾患・薬物について注意を払う必要がある(表1)。また、器質性評価のためには脳画像などの検査を行うべきであるとは言ってもない。治療に関しても高齢者であることや一般身体疾患の存在ゆえに注意すべき点も存在する。本稿では、一般身体疾患、特に、中枢神経疾患による気分障害を見落とさないための注意点や治療上の留意点を中心に、高齢者における気分障害の診断と治療について器質性気分障害の視点から述べる。

## II. 器質性気分障害

まず、器質性気分障害の症状、診断、並びに治療について概略を示し、その後、臨床現場で遭遇

## I. はじめに

高齢者の気分障害を診るとき、たとえば家庭内での立場の変化、経済的困窮、または配偶者や友人との死別などのライフイベントに注意を払うことはもちろんであるが、罹患している身体疾患や加齢もしくは中枢神経疾患による認知機能障害がその病像を修飾している可能性について常に念頭におくことが求められる。器質性気分障害は身体疾患の直接的な生理学的作用による気分変調を特徴とし、その診断には脳あるいは他の身体疾患が

Organic mood disorders in elderly.

\*近畿大学医学部精神神経科学教室

[〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2]

Eiji Kirime, Noa Tsujii, Osamu Shirakawa : Department of Neuropsychiatry, Kinki University School of Medicine. 377-2, Ohno-higashi, Osaka-sayama, Osaka, 589-8511, Japan.

\*\*近畿大学医学部奈良病院メンタルヘルス科

Junko Matsuo : Department of Neuropsychiatry, Nara Hospital Kinki University Faculty of Medicine.

# Q30

## 脳卒中後精神障害

回答 見野宏規 小田健吾 木村真久

### point

- 脳卒中後には精神障害、特にうつ病 (poststroke depression : PSD) が高率で出現する。
- PSD は脳卒中に罹患したことの心的反応ではない。
- PSD は患者の予後を悪化させる危険因子であり、早期の介入が必要である。
- PSD の診断は通常のうつ病の診断基準を用いるが、スクリーニングとしては Self-rating Depression Scale (SDS) や脳卒中うつスケール (JSS-D) が有用である。
- PSD の治療は薬物療法が中心であり、薬物相互作用などに気をつけ、副作用がより少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) あるいは選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor : SNRI) を少量より投与する。

### Q 脳卒中後にみられる精神障害には、どんなものがありますか？

**A** 急性期には意識障害を呈していることが多いので、せん妄というイメージがあるかもしれませんが、実際、急性期以降の精神症状で多いのはうつ病で、軽症なものも含めると30~40%に及ぶと報告されています<sup>1)</sup>。例えば、悪性腫瘍では部位によって差はあるものの20~40%、冠動脈疾患では20%

程度と推定されており(表1)<sup>2)</sup>、脳卒中後にうつがみられる割合はかなり高いこととなります。

仮にわが国の脳卒中患者総数を280万人とすると100万人以上がうつ病に悩まされると推定されます。脳卒中後に出現するうつ病は、一般的に脳卒中後うつ病 (poststroke

表1 各身体疾患のうつ病の有病率

身体疾患	うつ病有病率	身体疾患	うつ病有病率
冠動脈疾患	16~23%	脳卒中	30~40%
甲状腺機能低下症	56%	認知症	11%
糖尿病	8.5~27.3%	HIV 感染症	30.3%
癌	20~38%	慢性疼痛	21~32%

(文献1, 2を参照して作成)

depression : PSD) と呼ばれています。これは実は古くから認知されていて、1980年代から現在まで数多くの報告がされています。当初は心因説、脳障害説の2つが議論されました。その後、身体機能障害の程度を一致させた整形外科患者と脳卒中患者において、うつ病の発現頻度を比較したところ、前者が

10%で、後者は45%であったことから、PSDは身体機能障害に対する単純な破局反応(「用語解説」参照)ではなく、脳損傷が直接的に関与する病態を背景とするうつ病であることが現在まで共通した認識となっています<sup>3)</sup>。うつ病以外には不安障害、アパシー、情緒不安定などもよくみられる精神症状です。

### 用語解説

#### 破局反応

いわゆる失われたものに対する心的な反応で、突然の災害時に起きる反応として、逃避、無感情、悲嘆、抑うつ、怒りがみられることはよく知られています。破局反応という言葉は、脳損傷患者が脳障害のために困難な場面に遭遇すると激しいパニック行動を示すことから名付けられました<sup>3)</sup>。

### Q PSDは脳卒中後のどのような時期にみられますか？

**A** 脳卒中後3~6ヵ月以内が最も多いとされていますが、2~3年後の慢性期にも有病率が高くなる傾向があり、注意が必要です(図1)<sup>4)</sup>。この理由として、脳卒中後早期に出現するPSDは脳損傷による情動回路の直接的障害が主たる理由ですが、慢性期となると社会心理学的要因(社会にどのくらい適応できるか)や脳の萎縮といった要因も加わり、複合的な要因からうつになりやすくなるといわれています。よって、回復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を忘れてはならず、「気持ちのほうも元気ですか?」「夜は眠れてい

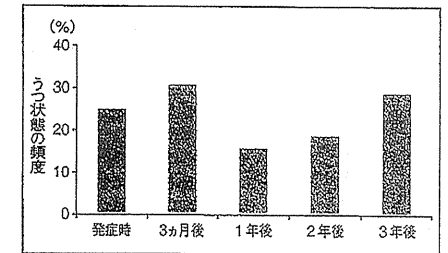


図1 脳卒中発症後の時間経過によるPSDの発現頻度 (文献4より引用)

ますか?」などと診察の際に確認することが必要です。

### メモ

#### ●PSDの起こりやすい脳部位

PSDと病変部位: Robinsonのグループは、PSDは病変部位(特に左前頭葉)と関連があると主張しており、これは一般にRobinsonの左前頭葉障害仮説としてよく知られています<sup>5)</sup>。しかしながら病変部位は無関係とする意見もあり<sup>6)</sup>、議論が絶えない問題です。



## PSDの診断はどのようにすればよいですか？ ポイントを教えてください



基本的に日常臨床でみられるうつ病と大きな違いはないと考えてよいと思います。ただし、PSDの診察の前に、以下のような点に注意する必要があります。

- 1) PSDは背景に器質的障害があるため、不眠や食欲低下などの身体的な症状が出現することはありうることであり、精神的な問題に起因するものではないと判断されることがよくあります。その結果として、見逃されたり、過小評価になることが患者の予後をどんどん不良にしていきます。
- 2) PSDの患者は身体的不全感にとらわ

れていることが多いため、その点を理解し、自己の病気に対する認識や情動や行動面についての訴えに注目する必要があります。

- 3) 急性期にみられるPSDは期間も短く、一見すると、脳卒中に罹患したことによる破局反応と区別がつきにくいことがあります。
- 4) 急性期以降に発症するPSDは身体的後遺症による不自由さ、思いどおりにならないもどかしさ、社会的不適応などの社会・心理学的背景を抱えていることを念頭におく必要があります。

表2 DSM-IV-TRによるPSDの診断

一般身体疾患（ここでは脳卒中）による気分障害
A. 顕著かつ持続性の気分の障害が臨床像において優性抑うつ気分、または、すべて、またはほとんどすべての活動における興味や喜びの減退
B. その障害が一般身体疾患の直接的な生理学的結果である
C. その障害は他の精神疾患、例えば一般身体疾患に罹患したストレスによる適応障害ではうまく説明されない
D. せん妄または痴呆の経過中にのみ起こるものではない
E. 臨床的に著しい苦痛または社会的、職業的、または他の機能障害をひき起こしている
サブタイプI うつ病性の特徴を伴うもの
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
サブタイプII 大うつ病様エピソードを伴うもの
下記の症状のうち少なくとも5つが2週間の間存在する このうち(1)または(2)の症状を1つ以上満たすことが必須条件
(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悪感
(8) 思考力や集中力の減退
(9) 死についての反復思考、自殺念慮、自殺企図

(文献6より引用)

## 1. 診断のポイント

- 1) PSDの診断には、通常、DSMの一般身体疾患による気分障害の診断基準(表2)<sup>6)</sup>が用いられることが一般的です。うつ病の基本症状は、抑うつ気分と興味・喜びの減退であることは最低でも覚えておかなければなりません。

- 2) スクリーニング検査としては、自己評価抑うつ尺度(Self-Rating Depression Scale: SDS)や日本脳卒中学会の提唱している脳卒中後うつスケール(JSS-D)(表3)<sup>7)</sup>を用いるとよいでしょう。

表3 脳卒中うつスケール(JSS-D)(日本脳卒中学会 Stroke Scale 委員会)(文献7より引用)

1. 気分	
A. 気分爽快やうつ気分はなく、普通にみえる	<input type="checkbox"/> A=-0.98
B. 気分がふさいでいる様子がある	<input type="checkbox"/> B=-0.54
C. 気分が沈む、寂しい、悲しいという明らかな訴えやそぶりがある	<input type="checkbox"/> C= 1.82
2. 罪悪感、絶望感、悲観的考え、自殺念慮	
A. 特に自分を責める気持ちはなく、将来に希望がある	<input type="checkbox"/> A=-2.82
B. 自分は価値がない人間だと思い、将来に希望をなくしている	<input type="checkbox"/> B=-0.88
C. 明らかな罪悪感をもつ(過去に過ちをした、罪深い行為をしたなどと考える)ないしは死にたいという気持ちをもつ	<input type="checkbox"/> C= 3.19
3. 日常活動(仕事、趣味、娯楽)への興味、楽しみ	
A. 仕事ないしは趣味・娯楽に対して、生き生きと取り組める	<input type="checkbox"/> A=-1.17
B. 仕事ないしは趣味・娯楽に対して、気乗りがしない	<input type="checkbox"/> B=-0.94
C. 仕事ないしは趣味・娯楽に対して完全に興味を喪失し、活動に取り組まない	<input type="checkbox"/> C= 2.11
4. 精神運動抑制または思考制止	
A. 十分な活気があり自発的な会話や活動が普通にできる	<input type="checkbox"/> A=-0.84
B. やや生氣や意欲に欠け、裏中力も鈍い	<input type="checkbox"/> B=-0.53
C. 全く無気力で、ぼんやりしている	<input type="checkbox"/> C= 1.37
5. 不安・焦燥	
A. 不安感やいろいろ感はない	<input type="checkbox"/> A=-1.11
B. 不安感やいろいろ感が認められる	<input type="checkbox"/> B=-0.64
C. いろいろ感をコントロールできず、落ち着きない動作・行動がしばしばみられる	<input type="checkbox"/> C= 1.75
6. 睡眠障害	
A. よく眠れる	<input type="checkbox"/> A=-1.83
B. よく眠れない(入眠障害、熟眠障害ないしは早朝覚醒)	<input type="checkbox"/> B=-0.64
C. 夜間の不穏(せん妄を含む)がある	<input type="checkbox"/> C= 2.47
※付加情報: Bを選択した場合、以下のうち認められるものに○をする。 複数選択可。	
入眠障害( ) 途中覚醒・熟眠障害( ) 早朝覚醒( )	
7. 表情	
A. 表情は豊かで、明るい	<input type="checkbox"/> A=-0.52
B. 表情が乏しく、暗い	<input type="checkbox"/> B=-0.79
C. 不適切な感情表現(情動失禁など)がある	<input type="checkbox"/> C= 1.31
TOTAL=	
CONSTANT +9.50	
TOTAL SCORE=	

## 2. 問診のポイント

◆本人の訴えでは、下記の症状がよく聞かれます。

- 睡眠が十分にとれない。
- 先のことが絶望的に思える。
- 情けなくて涙が自然と出る。
- 何をするのも嫌になった、リハビリをしても病気は治らない。
- 些細なことにいらいらする。
- 食欲がなく、便秘が気になってしょうがない。
- 家族との面会も疲れて会いたくない、寝ていたい。

しかし、本人のみの問診では病気に對する不自由さ、もどかしさが訴えの中心となることも少なくありません、そのため、自己の病気に對する認識を確認するとともに、医療スタッフや介護者から、

- しばしば感情失禁がみられる。
- 人柄が変わり、感情や行動が抑制できないことがある。
- 日常生活動作に関して促しても無関心。
- 関わりに無関心で交流に否定的である。

といった情動や行動面についての変化につい

ても確認しておきましょう。

3. うつ病の診断とともに把握しておくこと  
本疾患で自発的に受診するケースは、実は少ないのです。よって、身体科や家族の申し出から紹介された経緯、治療関係、自身の病気に對する認識や前向きな気持ちがあるかを尋ねると、その後の治療関係を良好にしてくれます。

### 1) 生活への支障は？

器質疾患があればADLの低下が通常みられるため、今の精神的な症状があることで、さらにどのくらい日常生活への復帰に支障が生じているか確認します。

### 2) ご自分では「何のせい」だと？

たいていは身体疾患が完治していないか、その後遺症ですという返答が返ってきます。このような場合は、

「気分的にもっと楽になったら病気のことをくよくよ考えたりしなくなり、もう少し前向きな気持ちでいられるとは思いませんか？」

と尋ねてみるとよいでしょう。

## TOPICS

### 〈PSDの早期発見の意義〉

PSDに限らず身体疾患に伴ううつ病は、早期発見が重要です。PSDの治療の遅れは患者の身体的機能回復を遅らせ、ひいては社会的損失につながるといわれています。本人だけでなく、家族にも大きな心理的負担を及ぼします。また、うつは血管障害の危険因子であり、再発や患者の生命予後にも深く影響していることが最近明らかとなっています<sup>9)</sup>。

## 症例提示

【症例】72歳、女性。

【主訴】不眠、やる気が出ない、リハビリに拒否的。

【既往歴】高血圧、糖尿病、脂質異常症。

【現病歴】夫と次男との4人暮らし。既往に糖尿病と高血圧症がある。X年12月に話しにくくなり、右手のしびれが出現。翌日病院を受診するとCT上左放線冠にLDAあり、同部位の血栓性穿通枝梗塞にて神経内科に入院となった。

【治療経過】入院時は意識清明、血圧は182/98 mmHg、右不全麻痺および軽度構音障害を認める。翌日のMRI diffusion 画像においても左放線冠に急性期脳梗塞の所見がみられる。入院直後より輸液、キサンボン®注射液、グリセオール®注の投与が開始され、順調に経過していた。第7病日には言語療法やリハビリテーションも開始される。ところが、13病日頃より入眠困難が出現、担当医よりベンゾジアゼピン系入眠剤リスミー®錠が処方されたが眠れず、翌日涙ながらに「何でこんな体になってしまったのか」「頑張ってもどうせ治らない」「採血もリハビリも行きたくない」と訴えるため、患者の拒否的な態度から、病棟スタッフが困惑している。指導医とともに診察したところ、診察時の対応は落ち着いていたが、「こんな病気になって家族にも申し訳ない、食欲もなく、夜も眠れない」と訴えた。ここでSDSを施行したところ60点でPSDが疑われたため、精神科にコンサルトした。その結果、PSDと診断され、トレドミン®錠30 mgから投与し50 mgまで増量したところ、第18病日より不安や不眠が徐々に改善し、リハビリに意欲的に参加するようになっていった。第25病日にはSDSは22点と改善していた。その後、32病日には右手に軽度のしびれが残るが、運動障害も目立たず、経過は良好で退院となった。退院後はトレドミン®錠50 mgにて、うつ病の再燃もなく経過している。

## Q PSDの治療は、どのように進めればよいですか？

A 脳血管障害後のうつ病治療は、身体疾患後ということで投与をためらうこともあるかもしれませんが、抗うつ薬による治療が中心であり、実際PSDに對する抗うつ薬の有効性は数多く研究され、確立されています<sup>9)</sup>。

### 1. 処方薬の選択

●副作用がより少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) あるいは選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenalin reuptake

inhibitor : SNRI) が第一選択薬です。

●その他の抗うつ薬で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 (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant : NaSSa) であるリフレックス® (レメロン®) 錠, 四環系抗うつ薬であるテトラミド®錠, αアドレナリンおよび緩徐なセロトニン再取り込み阻害作用のあるレスリン®などが挙げられます。

#### 【処方例】

##### ◆一般的な処方例

- ・ジェイゾフト®錠 25 mg 1日1回 1~2錠
- ・レクサプロ®錠 10 mg 1日1回 1錠
- または
- ・トレドミン®錠 15 mg 1日2回 1回 1錠
- ・サインバルタ®カプセル 20~30 mg 1日1回

##### ◆不眠や食欲不振が目立つ場合には,

- ・リフレックス® (レメロン®) 錠 15 mg 1日1回就寝前 0.5~1錠
- ・テトラミド®錠 10 mg 1日1回就寝前 1~2錠
- ・レスリン®錠 25 mg 1日1回就寝前 1錠

を試してもよい。

## Q 専門医にコンサルトするタイミングは?

**A** PSDのスクリーニングをして疑わしいと思った場合は、指導医に相談して抗うつ薬の投与を行うか、専門医にコンサル

## 2. 処方するうえでのポイント

●SSRIは忍容性が高いが、嘔気などの消化器系の副作用や他剤との薬物相互作用、血小板機能の抑制作用があり、現在服用している薬剤を念頭におきます。

●SNRIは薬物相互作用が少ないですが、ノルアドレナリンによる交感神経刺激作用による、血圧上昇のリスクに注意する必要があります。

●NaSSaであるリフレックス® (レメロン®) 錠, 四環系抗うつ薬であるテトラミド®錠, αアドレナリンおよび緩徐なセロトニン再取り込み阻害作用のあるレスリン®錠は、傾眠に注意が必要です。

●脳の脆弱性を有するPSDではいずれの抗うつ薬も低用量から開始し、増量も緩徐に行います。

●認知機能への影響、せん妄のリスク、脱力、傾眠などの副作用から、できるだけベンゾジアゼピン系抗不安薬を併用処方しないことが好ましいです。

●脳卒中のリスクを高め過鎮静になる可能性があるため、抗精神病薬 (非定型抗精神病薬を含む) を投与しないようにしましょう。

●他の治療薬との飲み合わせ、抗うつ薬の効果発現までの時間、副作用は本人のみならず家族に明確に伝えましょう。次回診察までの2週間は服薬を継続すると効果がみられることを強調するとよいです。

トするかの検討をすべきです。抗うつ薬の投与をすでに開始している場合、最低4週間は経過をみまわしましょう。ただし、うつが重症で、

焦燥感が強い場合、抑制が強くと昏迷を呈している場合、希死念慮が明確にみられる場合は早急にコンサルトしたほうがよいと思いま

す。また、下記に述べる精神障害を合併している、病状の把握がうまくできない場合も専門医にコンサルトしたほうがよいでしょう。

## Q PSD以外によくみられる精神疾患には、どのようなものがありますか?

**A** 脳血管性障害では様々な精神症状が現れます。特に不安障害、アパシー、情緒不安定障害は頻度が高いです。またPSDとの合併例も多いです。基本的にPSD

と合併している場合は専門医に診断・治療を依頼しましょう。ただし、それぞれの疾患がどのような臨床的特徴を有するかは基本的な知識として学習しておきましょう。

## Q 不安障害、アパシー、情緒不安定障害の特徴は?

**A** 1. 不安障害  
脳血管障害後の不安障害としては、全般性不安性障害 (generalized anxiety disorder : GAD) の頻度が高いといわれています。GADは、特に原因や理由もなく、過度な不安や心配が続く状態です。有病率は、脳卒中急性期では約25%と報告されています<sup>9)</sup>。GADは単独でみられることもありますが、PSDに高頻度で合併してみられることが大きな問題です。

です。出現率は20~30%とうつ病に近い高頻度でみられます<sup>9)</sup>。アパシーとうつ病は互いに独立して発生していますが、うつ病患者は、非うつ病患者と比較して有意にアパシーの合併率が高いとされています。アパシーでは確立した治療がなく、薬物療法だけにとらわれず心理療法も考慮されます。診断には、小林らの「やる気スコア」<sup>10)</sup>が有効です。

GADを併発したPSDは、GADを伴わないPSDと比較して、うつ病がより重症であり、また症状もより遷延するといわれています<sup>9)</sup>。このためGADの的確な診断は、患者の予後を予測するうえでも重要で、早期に適切な抗うつ薬治療が必要となります。

## 3. 情動不安定性障害

脳血管障害後の患者では感情の易変性が出現します。代表的なものが感情失禁 (病的泣き笑い、「メモ」参照) で、15~20%程度の患者にみられます<sup>9)</sup>。感情失禁はPSDの患者においても出現しますが、PSDとは独立した症状と考えられています。PSD同様に、抗うつ薬 (SSRI) の有効性が言われています。

## 2. アパシー

アパシーは感情、情動、興味、関心の欠如

## メモ

### ●感情失禁

情緒が不安定で、泣き崩れたり、取り乱している患者に「感情失禁」という用語を用いることがみられますが、これは正式には正しくありません。感情失禁とは、基底にある悲しみとは不釣り合いな泣きといった現象で、脳損傷後にみられる情動の運動的表出におけるコントロールの障害として捉えられるものなので、用語の用い方には注意しましょう。

### [文 献]

- 1) 久保千春：うつ病は身体疾患の発症や予後を左右する。医学の歩み 13：1125-1128, 2006
- 2) Robinson RG：Poststroke depression：prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. Biol Psychiatry 54：376-387, 2003
- 3) Robinson RG：The Clinical Neuropsychiatry of Stroke：Cognitive, Behavioral, and Emotional Disorders Following Vascular Brain Injury. Second edition.：Cambridge University Press, New York, 2006
- 4) Aström M, Adolfsson R, Asplund K：Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. Stroke 24：976-982, 1993
- 5) Carson AJ, MacHale S, Allen K et al：Depression after stroke and lesion location：a systematic review. Lancet 356：122-126, 2000
- 6) Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision；DSM-IV-TR. APA, American Psychiatric Press, Washington DC, 2000
- 7) 日本脳卒中学会 Stroke Scale 委員会（感情障害スケール作成委員会）：日本脳卒中学会・脳卒中感情障害（うつ・情動障害）スケール Japan Stroke Scale（Emotional Disturbance Scale）〈JSS-D・JSS-E〉。脳卒中 25：206-214, 2003
- 8) Robinson RG, Spalletta G：Poststroke depression：a review. Can J Psychiatry 55：341-349, 2010
- 9) 木村真人：老年期の抑うつ・アバシー。老年精神医学雑誌 20：1224-1232, 2009
- 10) 小林祥泰：抑うつと無気力（アバシー）。老年精神医学雑誌 16：16-23, 2005



【総説】

## 脳卒中後のうつ病とアパシー

木村真人  
日本医科大学千葉北総病院 メンタルヘルス科

Depression and apathy following stroke  
Mahito Kimura  
Department of Mental Health, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

### Abstract

Depression and apathy after stroke are very frequent and significant influence on quality of life in stroke patients. Robinson and his colleagues have argued specific relationship during acute period between the left frontal or left basal ganglia stroke and the high frequency and severity of post-stroke depression. This relationship has continued to dispute still remains unproven. Further research needs in this area.

The antidepressant treatment of post-stroke depression has been shown to improve activities of daily living, cognitive function and survival rate. Thus, appropriate diagnosis and treatment of post-stroke depression are very important. The apathy without depressed mood may mean the true apathy, in which cases, it is more effective dopamine agonists than antidepressants such as SSRI. The patients with severe depression need rest, but the patients with non-depressed apathy need behavioral therapy. In the future, it is very important the management by the medical team and to establish a community network to provide care and support for post-stroke patients.

Received: October 12, 2011 / Accepted: October 31, 2011

**Key words:** cerebrovascular accident, post-stroke depression, apathy, therapy  
脳血管障害, 脳卒中後うつ病, アパシー, 治療

◎ 資料請求先: 日本医科大学千葉北総病院 メンタルヘルス科/木村真人  
〒270-1694 千葉県印西市鎌刈 1715

### はじめに

わが国における脳卒中患者の死亡率は減少傾向にあるものの、いまだ死因の第3位を占めている。さらに、致死率の低下と高齢化に伴って、脳卒中有病者は年々増加しており、厚生労働省研究班の調査によると、2020年には約288万人に達すると推測されている<sup>1)</sup>。

寝たきりの高齢者の約4割、要介護者の約3割を脳卒中患者が占めており、今後さらに高齢化が進む日本において、脳卒中の予防とともに、脳卒中後の後遺症に対する対策も喫緊の課題である。

脳卒中の後遺症のなかで、うつ病やアパシーなどの出現があることは、古くから知られていたが、最近に至るまで、その認識は十分とは言えず、適切な診断と治療がなされていなかったのが現状である。しかし、脳卒中患

者のQOLを考えた場合、それらの病態を正しく認識し、薬物療法を含めた適切な対応が求められている。

### 脳卒中後うつ病 (post-stroke depression: PSD) の診断と有病率

PSDの診断は、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-TR<sup>2)</sup>ではPSDは「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」と「うつ病性の特徴を示すもの」に分類される。このなかで、「うつ病性の特徴を伴うもの」は軽症のPSDと考えられるが、実際にどの程度の臨床症状を呈するものか曖昧であるため、DSM-IVの研究用カ

Table 1 DSM-IV diagnostic criteria

Mood disorder due to a general medical condition, mood-incongruent delusions of hallucinations, or disorganized speech The essential feature is a prominent and persistent mood that is judged to be due to the direct physiological effects of a general medical condition
<b>Subtypes</b>
I. With depressive features: predominant mood is depressed but full criteria for a major depressive episode are not met → minor depression <sup>(*)</sup>
II. With major depressive-like episode
A. Five (or more) of the following symptoms present during the same 2-week period. At least one of the symptoms is either (1) depressed mood or (2) loss of interest or pleasure
1) Depressed mood most of the day
2) Markedly diminished interest or pleasure
3) Significant weight loss or weight gain
4) Insomnia or hypersomnia
5) Psychomotor agitation or retardation
6) Fatigue or loss of energy
7) Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt
8) Diminished ability to think or concentrate
9) Recurrent thoughts of death
B. Distress or impairment in social, occupation, or other functioning
C. Not bereavement
III. With manic features: predominant mood is elevated euphoric or irritable
IV. With mixed features: the symptoms of both mania and depression are present but neither predominates

The diagnostic category "mood disorder due to stroke" has four subtypes.

(\*) Minor depression is a term taken from research diagnostic criteria (RDC) to designate a subsyndromal form of major depression requiring at least two but less than five symptoms of major depression. (from APA, 2000)

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 (Table 1)。

この診断基準を使って、1983年から1995年にかけて、欧米の医療機関で実施された、PSDの有病率についての調査によると、脳卒中後の大うつ病が11~40%で平均約20%、小うつ病が8~44%で、平均約20%で、両者を併せると約40%に及ぶことが報告されており<sup>3)</sup>、脳卒中有病者数から試算すると、わが国の脳卒中患者のうち、100万人以上がPSDに罹患する可能性がある。

ところが、PSDは過少診断されやすい。それは脳卒中後の認知障害、運動麻痺、失語、構語障害などさまざまな単症状にマスクされ、うつ症状がつかみにくい点が上げられる。また意欲や活動性の低下、食欲不振、易疲労感、不眠といった症状は、脳卒中後には一般的にみられるもので、身体疾患の症状として捉えられてしまう。さらに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、見過ごされてしまうことが多い。

オーストラリアで行われた調査研究<sup>4)</sup>においても、脳卒中発症から5年後の289例を検討した結果、17%がうつ病に罹患していたにもかかわらず、抗うつ薬治療を受けていたのは、そのうちのわずか22%であり、この

うち72%の患者で治療効果が認められていた。このことから、PSDに対する認識を高め、早期発見と適切な治療が重要であると思われる。

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、などがあげられる。

### PSDの病変部位と発症メカニズム

1981年以降Robinsonらが、脳卒中患者において脳病変が左半球の前頭極に近いほどうつ状態の頻度も重症度も高いという左前頭葉障害仮説を発表し<sup>5)</sup>、PSDと病変部位の議論が活発になった。Starksteinら<sup>6)</sup>は病変部位を細分類して、皮質および皮質下の局在にかかわらず左半球病変をもつ患者で有意にうつ病の頻度が高いこと、皮質下病変では左基底核病変で脳卒中後の大うつ病の頻

度が高いことなどを報告し、Robinsonの左前頭葉障害仮説を進展させている。その他多くの研究者がPSDと病変部位の検討を行っているが、Robinsonグループの仮説を支持する報告<sup>6)</sup>がある一方で、右前頭葉<sup>7)</sup>、左右前頭葉<sup>8)</sup>、右後頭葉<sup>9)</sup>とPSDの関連を示唆する報告などさまざまである。Carsonら<sup>10)</sup>は、これまでのPSD研究の主要な報告をメタ解析し、特定の病変部位とPSDとの関連は見いだせなかったとしているが、その背景にはそれぞれの研究報告のsample sizeが小さいことや病変の重症度の評価が十分にされていないことなども指摘されている。しかしVatajaら<sup>11)</sup>は脳卒中から3ヶ月程度のPSD患者166例に対して、MRIを用いてより厳密な検討を行い、改めて左前頭前野と皮質下を結ぶ神経回路障害の重要性を強調している。

ShimodaとRobinson<sup>12)</sup>は、このような研究者間の不一致に対する一つの解答として、それぞれの研究の観察時期の違いに注目し、脳卒中後2年間にわたる追跡調査を行っている。それによとうつ病の重症度との相関において、脳卒中後の急性期は左半球病変と前頭極からの近さと関連し、脳卒中後3～6ヶ月の短期追跡では、左および右半球病変の患者の両者が病変の前頭極からの近さと関連し、12～24ヶ月の長期追跡時では右半球病変と後頭極からの近さと関連することを示し、このような脳卒中からの期間を考慮することで、研究者間の不一致は説明できるとしている。さらに、脳卒中後の急性期に発症するうつ病は、より生物学的要因が強く、脳卒中後1～2年に発症するうつ病では、社会機能障害や日常生活動作(ADL)障害との関連があり、心理社会的要因が強くなるという新しく修正した仮説を提唱している。

彼らは、急性期の生物学的要因について、脳損傷ラットの研究によって生体アミン含有細胞の障害による生体アミン合成の低下に対して、左半球よりも右半球で代償機能が優位であること、また後方の障害より前頭極に近いほど生体アミン経路を遮断する可能性が高いことなどが示されていることから、脳卒中患者においても左半球とくに前部病変でうつ病がより高頻度で発症し、とくに背外側前頭前野、眼窩前頭野、基底節頭核、尾状核、扁桃核、視床背内側核を含む腹外側辺縁系回路がPSDの発症メカニズムとして重要な役割を果たしていることと推測している<sup>3)</sup>。一方、慢性期のうつ病では、前述したように右半球後部の機能障害が関連し、例えば相貌認識、

空間認識、非言語性記憶などの障害が、二次的に社会的関係を阻害し、うつ病を発症させる要因となっている可能性を指摘している<sup>3)</sup>。

しかし、PSDは破局反応そのものであると主張しているGainottiら<sup>13)</sup>は、従来の内因性うつ病とPSDの臨床症状の比較において、PSDの臨床症状のプロフィールは、脳卒中後からの期間とは無関係に同様な特徴を示し、内因性うつ病の臨床プロフィールとは明らかに異なると指摘し、急性期に生物学的要因が強いというRobinsonらの新しい修正仮説についても反論している。

このように病変部位を含めた病因論的仮説については、いまだに議論が続いている問題であり、今後統一した方法論を用いて、病変部位、脳卒中からの期間、臨床症状などについて多数例による検討が必要である。

### 脳卒中後のアパシー

PSDと混同されやすい病態として、脳卒中後には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。Marin<sup>14)</sup>は、アパシーを目的指向性の行動、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、感情、情動、興味、関心が欠如した状態であると定義し、18項目のapathy evaluation scale(AES)を作成した。彼らは、AESと17項目のハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)を用いて、アルツハイマー病ではAESが高得点でHAM-Dは低得点を示し、大うつ病と左半球障害の脳卒中ではHAM-Dが高得点でAESが低得点を示し、右半球障害の脳卒中では2つの評価尺度が同程度であったが、いずれの病態においてもアパシーと抑うつとの間に相関はなく互いに独立した症候群であることを主張した<sup>15)</sup>。

Starksteinら<sup>16)</sup>は、14項目からなるAESの修正版を作成し、急性期脳卒中患者80例を検討し、うつ病が23%、アパシーが11%、うつ病とアパシーの併発が11%に出現し、大うつ病では、小うつ病や非うつ病に比べてアパシーの併発が有意に多いこと、アパシー併発例は、より高齢で、認知機能や身体機能もより障害されていることを示した。さらに内包後脚を含む病変がある場合に有意に頻度が高く、これは内方後脚と淡蒼球周辺を含む前脈絡叢野領域の病変でアパシーの頻度が高いと

するHergasonら<sup>17)</sup>の所見と一致し、目的指向性行動に重要な役割を担っている淡蒼球からレンズ核ワシを通り脚橋被蓋核に投射する経路の障害を反映し、ドパミン性黒質線状系回路の断裂による生体アミン機能障害とも関連していると述べている。彼らは抑うつとアパシーは、互いに独立して存在するものの、大うつ病とアパシーにおいては皮質下生体アミン経路の阻害といったある種の病態生理学的メカニズムを共有しているのではないかと推測している<sup>3)</sup>。

一方、本邦においては岡田ら<sup>18)</sup>が、Sterksteinの修正版AESの日本語版「やる気スコア」を作成し、245例の慢性期脳卒中患者を検討し、うつ病が12%、アパシーが21%、うつ病とアパシーの併発が24%に認めるとして、脳卒中後には抑うつよりもアパシーの要素が大ききこと、アパシー症例では両側前頭前野の血流が低下し、認知機能も抑うつではなくアパシーの程度と相関を示し、脳卒中後のアパシーは血管性認知症の前段階としても注目する必要があると指摘している。彼らは、アパシーと抑うつは混同されやすいが、抑うつは感情障害因子であり、アパシーは身体行動因子であり異なった病態であるとする見解を支持している<sup>19)</sup>。

また、PSD研究ではないが、Lavretskyら<sup>20)</sup>は高齢者のうつ病とアパシーについてMRIによる詳細な検討を行った。彼らは、高齢うつ病者は高齢健常者に比較して眼窩前頭皮質の灰白質体積が減少していることを示し、一方アパシーの重症度が、右側の前帯状回灰白質体積の減少と関連を示していたことから、うつ病とアパシーは情動と認知機能を制御している前頭前野の異なる神経解剖学的特徴があることを示し、今後の画像研究の進歩が両者の鑑別をさらに明確にするであろうと述べている。

筆者らは現在、日本医科大学千葉北総病院・脳神経センターに脳血管障害で入院した患者のうち、抑うつ症状あるいは意欲低下を有している患者についてDSM診断によるうつ病とやる気スコアを用いたアパシーの割合を調査している。これまでに101例(男性53例、女性48例)の患者について検討し、その結果は、大うつ病のみ8例(7.9%)、大うつ病とアパシーの合併30例(29.7%)、小うつ病のみ26例(25.7%)、小うつ病とアパシーの合併29例(28.7%)、アパシーのみ8例(7.9%)で、大うつ病にアパシーの合併率が高いという点はStarksteinら

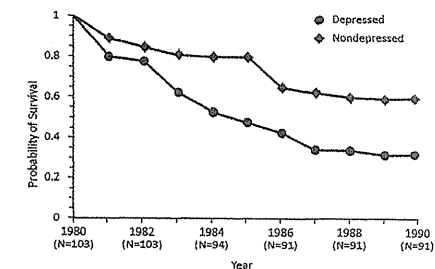


Fig. 1 Probability of survival following stroke for depressed and non-depressed patients

Forty-eight (53%) of the 91 patients had died. Patients with diagnoses of either major or minor depression were 3.4 times more likely to have died during the follow-up period than were non-depressed patients (OR = 3.4; 95%CI = 1.4-8.4; p = 0.007), and this relationship was independent of other measured risk factors such as age, sex, social class, type of stroke, lesion location, and level of social functioning. (from Morris PL et al. Am J Psychiatry 150: 124-129, 1993.)

の報告<sup>20)</sup>と一致したが、小うつ病のみ、小うつ病とアパシーの合併およびアパシーのみが全体の62.3%を占め、それらの群では右半球病変が有意に多かった。右半球病変は病態失認や半側空間無視などとも関連しており、それらの病態とアパシーとの関連も検討する必要があると思われる。

ところで、PSDのうつ症状が強いとやる気スコアも高得点になるが、うつ病の意欲低下は、やりたくてもできないのに対して本来のアパシーはやりたくない意欲そのものが起らない状態と考えられる。また、うつ病は、自己の状態に対して悩むが、アパシーは無関心で悩まない。また、うつ病に対してはSSRIなどのセロトニン作動薬が効果を示し、アパシーに対してはセロトニン作動薬の効果は乏しく、ドパミン作動薬やアセチルコリン作動薬の効果は指摘されている。これらのことからアパシーを検討するには抑うつ心性を伴うアパシー(depressed apathy)と抑うつ心性を伴わないアパシー(non-depressed apathy)を区別して検討する必要があると考えている。

### PSDの治療

PSDに罹患するとADLの回復遅延<sup>21)</sup>、認知機能の悪

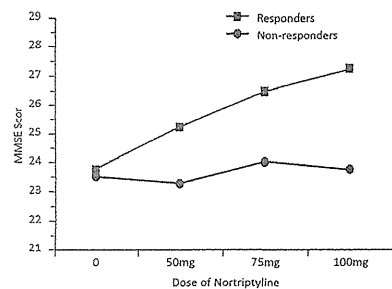


Fig. 2 Change of MMSE scores in patients with post-stroke depression who did or did not respond to treatment with nortriptyline or placebo in a double-blind study

The data from two studies was merged based on dose of nortriptyline (ie, 6-week trial in one and a 9-week trial in the other). Repeated measures ANOVA showed a group by dose interaction ( $F_{3, 108} = 4.45, p = 0.005$ ) with significantly better MMSE scores in the responder group at dose of 75 ( $p = 0.036$ ) and 100mg ( $p = 0.024$ ). (from Kimura M et al. Stroke 31; 1482-1486, 2000.)

化<sup>29</sup>、さらに死亡率も3倍以上高まること (Fig. 1) が報告されている<sup>29</sup>。しかし、PSDに対する適切な抗うつ薬治療によってADL<sup>24</sup>や認知機能 (Fig. 2)<sup>29</sup>ばかりでなく、生存率までも改善する (Fig. 3)<sup>29</sup>ことが示されている (Fig. 2)。このような観点からもPSDの治療は重要であり、脳血管障害に対する予防と治療とともに抗うつ薬を中心とした向精神薬による治療が不可欠である。

PSDの薬物療法においては、脳の脆弱性のため副作用が惹起されやすく、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 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor: SNRI) 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 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA) などの忍容性に優れた薬剤があげられる。

現在わが国で使用できるSSRIは、フルボキサミン (1日使用量25~150mg)、パロキセチン (1日使用量10~40mg)、セルトラリン (1日使用量25~100mg)、エスシタロプラム (1日使用量10~20mg) の4種類で

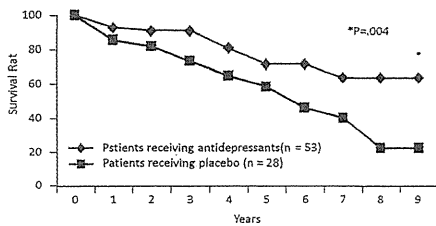


Fig. 3 Survival rates over 9-year follow up stroke patients who received a 12-week course of antidepressants or placebo during the first 6 months following stroke

Probability of survival was significantly greater in the patients receiving antidepressants ( $\chi^2 = 8.2, d.f. = 1, P = 0.004$ , Kaplan-Meier survival analysis, and log-rank test). (from Jorge RE et al. Am J Psychiatry 160: 1823-1829, 2003.)

ある。投与初期の嘔気などの消化器系の副作用や薬物相互作用に注意が必要であるが、上記のうちセルトラリンとエスシタロプラムは、比較的薬物相互作用は少ない。

SNRIとしては、ミルナシブラン (成人の1日使用量25~100mg、高齢者は25~60mg)、デュロキセチン (1日使用量20~60mg) があり、薬物相互作用は比較的少ないが、嘔気などの消化器症状のほか、尿閉や血圧上昇が出現することがあり注意が必要である。

NaSSAであるミルタザピン (1日使用量15~45mg) は、消化器系の副作用や薬物相互作用が少ない利点はあるが、抗ヒスタミン作用による初期の強い眠気に注意する必要がある。

それらの薬剤で効果が得られない場合には、三環系抗うつ薬の中では二級アミンで比較的副作用の少ないノルトリプチリンが推奨される。またリチウム、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。

不安焦燥感が強いときには、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、認知機能の低下や転倒などのリスクがあり、半減期の短い薬剤を頓用などで用いることが望まれる。

アパシーが強い場合には、抗うつ薬の反応性は不良であり、メチルフェニデート<sup>27</sup> (本邦ではナルコプレシン

のみの適応となり使用不可)、アマダジン<sup>28</sup>、プロモクリプチン<sup>29</sup>、ロビニロール<sup>30</sup>などのドーパミン作動薬のほか、ノルアドレナリン・ドーパミンの再取り込み阻害薬であるbupropion<sup>31</sup> (本邦未承認) やオランザピン<sup>32</sup>などの非定型抗精神病薬の有効性が報告されているが、いずれも症例報告程度の検討であり、今後RCTを用いた多数例による検討が必要と思われる。

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・活動療法的なアプローチが必要になる。

また、医療用に開発されたトレーニングマシンを使用し、低負荷によるトレーニングによって筋力増強訓練ではなく、普段使われていない神経筋システムの活性化を図るパワーリハビリテーションも有用と思われるが、このアプローチは設備を有している施設に限られる。

## おわりに

脳卒中に対しては、予防、急性期治療、後遺症・合併症に対する総合的ケアが必要である。脳神経外科、神経内科、リハビリ科、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も今後の課題である。PSDに対しても患者、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重要と思われる。

## 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) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition, Text Revision, Washington, DC, 2000. (高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸 (訳): DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引, 医学書院, 2002)
- 3) Robinson RG: The Clinical Neuropsychiatry of Stroke.

Cambridge University Press, Cambridge, 1998. (遠藤俊吉, 木村真人監訳: 脳卒中における臨床神経精神医学。星和書店, 東京, 2002)

- 4) Paul SL, Dewey HM, Sturm JW et al: Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. Stroke 37: 2854-2855, 2006
- 5) Starkstein SE, Robinson RG, Price TR: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. Brain 110: 1045-1059, 1987
- 6) Herrmann M, Bartels C, Wallech CW: Depression in acute and chronic aphasia: symptoms, pathoanatomical correlations and functional implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 672-678, 1993
- 7) Dam H, Pedersen HE, Ahlgren P: Depression among patients with stroke. Acta Psychiatr Scand 80: 118-124, 1989
- 8) House A, Dennis M, Warlow C, et al: Mood disorders after stroke and their relation to lesion location. A CT scan study. Brain 113: 1113-1129, 1990
- 9) Sinyor D, Jacques P, Kaloupek DG, et al: Poststroke depression and lesion location. An attempted replication. Brain 109: 537-546, 1986
- 10) Carson AJ, MacHale S, Allen K, et al: Depression after stroke and lesion location: a systematic review. Lancet 356: 122-126, 2000
- 11) Vataja R, Pohjasvaara T, Leppavuori A, et al: Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. Arch Gen Psychiatry 58: 925-931, 2001
- 12) Shimoda K, Robinson RG: The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. Biol Psychiatry 45: 187-192, 1999
- 13) Gainotti G, Azzoni A, Marra C: Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. Br J Psychiatry 175: 163-167, 1999
- 14) Marin RS: Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 3: 243-254, 1991
- 15) Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC: Group differences in the relationship between apathy and depression. J Nerv Ment Dis 182: 235-239, 1994
- 16) Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR: Apathy following cerebrovascular lesions. Stroke 24: 1625-1630, 1993
- 17) Helgason C, Wilbur A, Weiss A, Redmond KJ, et al: Acute pseudobulbar mutism due to discrete bilateral capsular infarction in the territory of the anterior choroidal artery. Brain 111: 507-519, 1988
- 18) 岡田和悟, 小林祥泰, 青木 耕, 須山信夫, 他: やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. 脳卒中 20: 318-323, 1998
- 19) 小林祥泰: BPSDの生物学-抑うつと無気力 (アパシー). 老年精神医学雑誌 16: 16-23, 2005

- 20) Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, et al: Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *Am J Geriatr Psychiatry* 15: 386-394, 2007
- 21) Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, et al: The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol* 47: 785-789, 1990
- 22) Starkstein SE, Robinson RG, Price TR: Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion. *Arch Gen Psychiatry* 45: 247-252, 1988
- 23) Morris PL, Robinson RG, Andrzejewski P, et al: Association of depression with 10-year poststroke mortality. *Am J Psychiatry* 150: 124-129, 1993
- 24) Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT: Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 32: 113-117, 2001
- 25) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT: Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke* 31: 1482-1486, 2000
- 26) Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, et al: Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 160: 1823-1829, 2003
- 27) Padala PR, Burke WJ, Bhatia SC, Petty F: Treatment of apathy with methylphenidate. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19: 81-83, 2007
- 28) Kraus MF, Maki PM: Effect of amantadine hydrochloride on symptoms of frontal lobe dysfunction in brain injury: case studies and review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 222-230, 1997
- 29) Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, et al: Apathy: a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 23-30, 1995
- 30) Kohno N, Abe S, Toyoda G, et al: Successful treatment of post-stroke apathy by the dopamine receptor agonist ropinirole. *J Clin Neurosci* 17: 804-806, 2010
- 31) Corcoran C, Wong ML, O'Keane V: Bupropion in the management of apathy. *J Psychopharmacol* 18: 133-135, 2004
- 32) Marangell LB, Johnson CR, Kertz B, et al: Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, flexible-dose study. *J Clin Psychiatry* 63: 391-395, 2002

原稿受付日：2011年10月12日  
原稿受理日：2011年10月31日

施設種別	0	95	11	38	20	16	47	159	47
精神科病床 (認知症病棟)	0	59	39	27	15	8	7	98	31
一般病床	1	3	0	24	4	2	18	17	11
療養病床	0	5	0	16	2	6	22	40	7

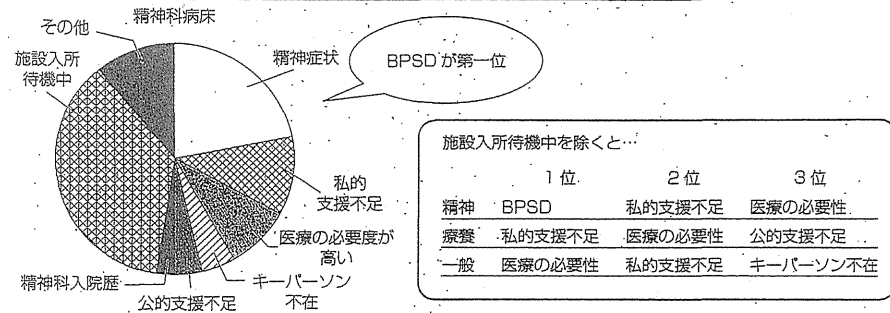


図8 病院種別にみる「とくに力を入れた」退院支援にもかかわらず、なお在院の理由(複数回答)

介護保険系機関が多くを占める。

### 9. 退院支援の失敗理由

精神科病院における失敗の理由としては、やはりBPSDが最も多く挙げられている(図8)。それに家族の受け入れや協力といった私的支援の不足が次いでいる。一般病院における失敗の理由、(高度の)医療が必要という実態とコントラストをなす実態がみえてくる。

### 10. 身体科病院と精神科病院の連携

一般病床では6割、療養病床では約8割の病院が、精神科病院との連携がないという回答を寄せている。精神科に身を置く者には心外な結果だが、精神科病院の敷居は身体科の医師にとっても高いものだという現実が想定される。

以上をまとめると、精神科はたしかにBPSDの激しい患者を多くケアしていることがみてとれる。しかしこのBPSDによって後方支援が得られず、入院の長期化に結びついている原因だと思われる。このように認知症医療における精神科の

最大の特徴はBPSDにあることは事実であろう。

### まとめ

精神科における認知症の医療サービスについては、認知症疾患センターを中心に地域での連携を推進すべく平成24年度診療報酬でも新対応法が盛り込まれた。こうしたものを起爆剤として精神科から一般科への呼びかけ・声かけが求められると思われる。

最後に、今後の認知症医療・サービスの骨格は以下の3点に集約されるといわれる。家族介護者へのケア、老々介護・認々介護ともいわれる新しい介護形態を支える社会サービス、それに医療系と介護保険系という枠を超えた安心のしくみ作りである。このような新たな方向性をリードする精神科の認知症医療が望まれる。

### 参考文献

- 1) 朝田 隆: 認知症の実態把握に向けた総合的研究。厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業 平成22年度総括・分担研究報告書, 2011.

## 精神科におけるBPSD治療の現状とこれから\*

数井 裕光\*1 武田 雅俊\*2

\*1大阪大学大学院・医学系研究科・精神医学 講師 \*2同 教授

### はじめに

認知症の患者では、中核症状である認知障害に加えて、しばしば精神行動障害(Behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)を認める。このBPSDは、家族介護者の介護負担を重くし、早期の施設入所の原因にもなる重大な症状である。しかしBPSDの治療や対応は必ずしも円滑に行われているわけではない。本稿では、BPSD診療に関して最近われわれが行った調査や研究を紹介しつつ、精神科診療におけるBPSD治療について考えてみたい。

### 認知症患者の基本的な診療の流れ

認知症の診療において最も重要なことは、認知症患者の診療は原因疾患の診断から始まるということである。現在では認知症の原因疾患の診断を行うのは当然のことであるが、10年前はまだ「認知症」「老年期認知症」などが最終診断として扱われることもまれではなかった。ここ10年の啓発活動により、認知症の原因となる疾患は、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)、血管性認知症(Vascular dementia: VaD)、レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies: DLB)、前頭側頭型認知症(Frontotemporal

dementia: FTD)、特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)などさまざまな原因疾患に応じて治療や対応を行うことの重要性が周知されるようになってきた。わかりやすい例としては、ADの徘徊とFTDの常同的周遊とがある。ともに第三者から見ると「理由のわからない外出、散歩」のようにみえる。しかし表1のように原因、配慮すべき点が異なり、対応法も異なる。

一般的な認知症患者の診療の流れを図1に示す。このなかで④の診療、介護を受けながら送る在宅療養生活が認知症患者の基本的な生活で、この在宅療養生活を長く安心して送れるよう支援することが重要である。その鍵となるのが家族介護者、介護専門職、かかりつけ医である。

### BPSD治療に関するアンケート調査結果

大阪府に在住の認知症家族介護者244名、介護専門職289名、かかりつけ医15名に対して平成21~22年度にアンケート調査を行った。まず、家族介護者に対して、Neuropsychiatric inventory (NPI)<sup>1)</sup>の12項目にわれわれが加えた症状のなかから「在宅生活で対応に困るBPSD」と「入院させたいBPSD」を、それぞれ上位3つ選択させた。その結果、睡眠障害、徘徊を含む異常行動は多くの人が対応に困り、かつ入院させたいと思う症状であった(図2)。妄想と幻覚は、多くの人が対応には困るが、入院させたいと思う人はそれよりは少なかった。逆に排泄物を認識できなくなるという症状と暴力は入院させたいと思う人が多かった。

BPSDの治療入院となると、現在のところ、精神科病院となることがほとんどである。そこでBPSD治療のために精神科病院に入院させること

\* Current situation and near future of treatment of BPSD in the field of psychiatry.

\*\* neuropsychiatric inventory dementia, behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD); psychiatric hospital, regional cooperation, neuropsychiatric inventory (NPI)

表1 徘徊と常同的周遊の違い

原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>自分の家を探している。</li> <li>何かを求めている。</li> <li>不安感、疎外感を持っている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>常同症によって同じ経路を散歩したいという強い欲求が生じている。</li> </ul>
配慮すべき点	<ul style="list-style-type: none"> <li>視空間認知障害のために道に迷う可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>視空間認知障害は通常ないため、迷う可能性は低い。</li> <li>欲求は強く制止困難。</li> <li>周遊の途中で、脱抑制のために欲しい物をお金を払わずにとるかもしれない。</li> </ul>
対応法	<ul style="list-style-type: none"> <li>安心させてあげる。</li> <li>途中で一緒に散歩して、忘れたころに家に連れて帰る。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>安全に周遊をさせてあげる。</li> <li>もしも物をとったら、「後で家族がお金を払いに行きます」と店の人に説明しておく。</li> </ul>

について調査した。設問 (a) 「BPSD を治療するため、精神科病院の受診/入院を勧められたらど

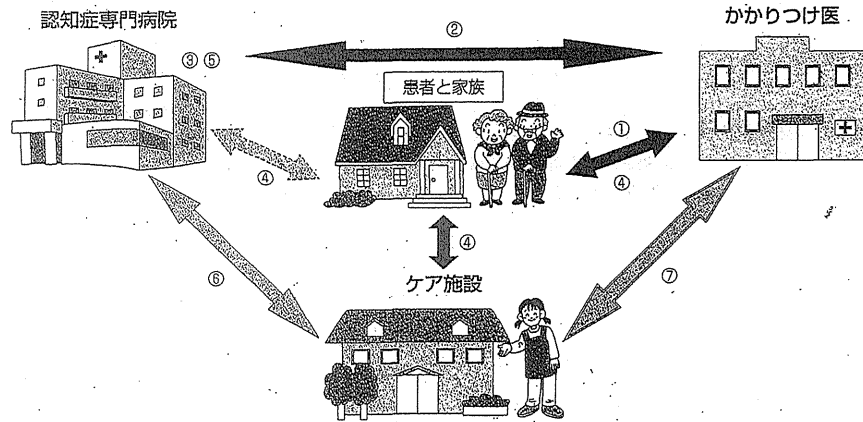


図1 一般的な認知症患者の診療の流れ

- ①患者は、通常かかりつけ医を有している。認知症についての相談も、まずかかりつけ医が対応する。
- ②認知症の精査が必要とかかりつけ医が考えたときには、かかりつけ医が認知症専門医を紹介。
- ③認知症専門病院では精査、診断、治療法の検討、治療の開始を行う。また患者と家族に今後望まれる生活や対応法を指導する。そしてこれらの情報をかかりつけ医に報告する。
- ④患者はかかりつけ医に戻って、ここで日常的な治療を継続してもらう。また介護保険の認定審査を受け、ケア施設での在宅介護サービスを利用する。かかりつけ医を2週間に1回程度受診しながら、認知症専門病院にも3、4か月に1回通うという、2人主治医制をとる地域もある。
- ⑤認知症患者の在宅療養生活中にはBPSDが悪化して、一時的に認知症専門病院で治療を受けることもある。この入院治療は最短にして、また在宅療養生活に戻ることを目指す。
- ⑥、⑦の連携はこれからの課題であり、今後はこの連携を推進していく必要がある。

うするか」との問いに対しては、かかりつけ医は全員が、家族介護者は半数以上が「入院させる」と回答した(図3(a))。しかし「積極的に入院させる」を選択した介護専門職は少なかった。

設問 (b) 「精神科病院での治療に対する抵抗感の理由は何か」の問いに対しては、介護専門職が「イメージが悪い」[具体的に(悪い話を)見聞きした]との回答が多かった(図3(b))。しかし家族介護者の約1/3と、かかりつけ医の約1/2は「抵抗ない」を選択した。

設問 (c) 「精神科病院でどのように治療されるのかについての情報が開示されれば、精神科病院への抵抗が減ると思うか」の問いに対しては、ほとんどの人がそう思うとの回答であった(図3(c))。設問 (b) と (c) の回答には関連があり、設問 (b) の個別の回答としては、「睡眠薬でずっと眠らされて床ずれができた人を知っている。

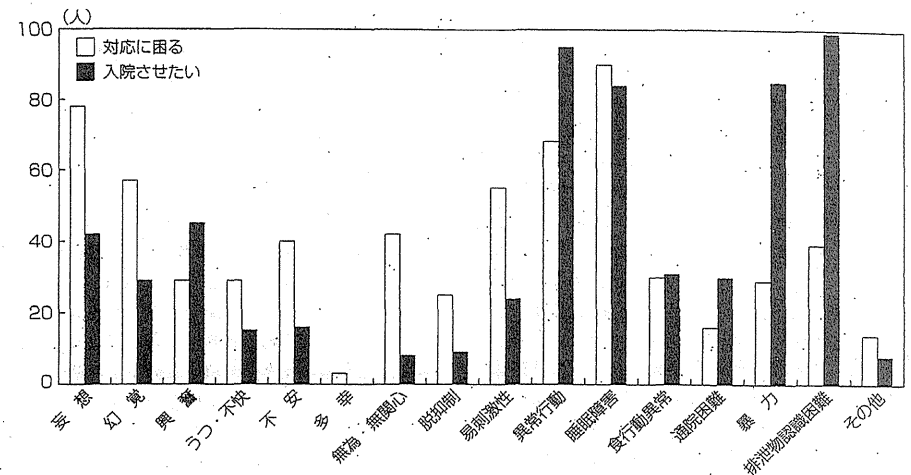


図2 家族介護者が対応に困るBPSDと入院させたいと思うBPSD

\*妄想から食行動異常までの12症状がNPIの項目である。

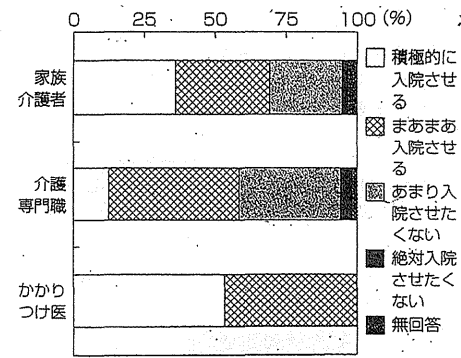


図3(a) 精神科病院への入院について

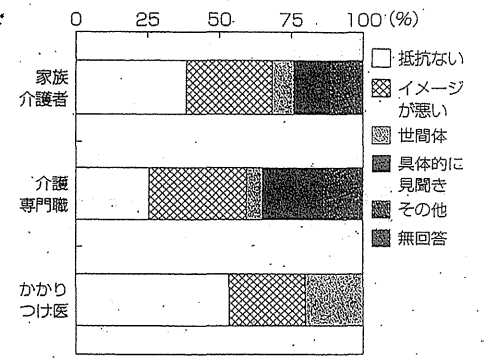


図3(b) 精神科病院入院に対する抵抗感の理由

暴力や拘束があると聞いている」「暴力をふるう人と同じ病室では不安」があった。また「認知症はケアで対応するもので、精神科病院での治療の問題とは思えない」「治療は期待できないのに薬の副作用で苦しむのはかわいそう」という回答もあった。これらの回答は誤解に基づいている可能性があり、情報開示、正しい知識の啓発で対応可

能と考える。すなわち前者については、通常、精神科病院に入院した場合、薬剤が増えることは少なく、逆にまず減薬したり中止したりして経過観察することが多いこと、拘束はやむを得ないときに限り家族への説明を経て行われること、当然、医療スタッフによる暴力はないこと、認知症以外の統合失調