

## 臨床医のために

## 脳血管障害を伴ううつ病

木村 真人

日本医科大学精神医学

Depression with Cerebrovascular Disorders

Mahito Kimura

Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School

## Abstract

The association between cerebrovascular diseases and depression has been recognized for many years. Studies have found much information about the pathogenesis and treatment of post-stroke depression in the West since the 1970s. On the other hand, the concept of vascular depression was introduced in 1997, as the prevalence of silent cerebral infarctions detected by MRI scans in patients with late-onset depression is higher than that in non-depressed patients. This paper gives an outline of the clinical findings about vascular depression including post-stroke depression.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 12-16)

Key words: cerebrovascular disorders, depression, post-stroke depression, vascular depression

## はじめに

脳血管障害後にうつ病が出現することは古くから知られているが、欧米では脳卒中後うつ病 (post-stroke depression; PSD) として、1970年代から実証的な研究が積み重ねられている。一方、MRIなどによる画像診断の進歩により、高齢者のうつ病では無症候性の脳血管性障害の頻度が多いことが明らかとなり、1997年血管性うつ病 (vascular depression; VDep) の概念が提唱されている。本稿では脳血管障害を伴ううつ病として PSD と VDep についてこれまでの知見を概説する。

## 1) PSD 研究の歴史的背景

PSD は当初脳卒中による運動障害や言語障害などに対する了解可能な心理的反応によるものだという考

え方が優勢だった。しかし、1977年 Folstein ら<sup>1</sup> は、年齢、性別、身体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けるうつ病の発症頻度を比較したところ、前者が 10% であったのに対して、後者は 45% であったことから、PSD は単純な心理学的反応ではなく、直接的な脳損傷がうつ病発症の要因になっていることを明らかにした。その後 Robinson ら<sup>2,3</sup> が、左前頭葉の脳卒中ほどうつ病の頻度が高く、脳病変の前端が前頭極に近いほどうつ病の重症度も高いという左前頭葉障害仮説を提唱した。この報告を契機として、それまであまり注目されていなかった PSD の国際的関心が惹起され、脳損傷のない機能性うつ病の病因研究にも重要な手がかりを与え今日まで多くの議論がなされている。

表1 DSM- 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引き起こしている
サブタイプ 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 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業感
(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
(DSM- 「精神疾患の診断・統計マニュアル」 <sup>4)</sup> を改変して掲載引用)

## 2) PSD の診断と発症頻度

PSD と機能性うつ病における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<sup>4)</sup> では PSD は「(一般身体疾患を示すこと)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。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に示した。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。小うつ病の診断基準は表1に示した大うつ病の診断基準のなかで抑うつ気分と興味の減退のいずれかを含む大うつ病の症状が少なくとも2つ以上5つ未満存在することが必要である。

発症頻度については、対象患者の評価時期やその他の背景因子、さらに診断方法などによっても異なるが、DSM を用いた診断報告によると、脳卒中急性期の入院患者においては、大うつ病が平均 22%、小うつ病が平均 17% と報告されている<sup>5)</sup>。

## 3) PSD と病変部位との関連

前述した Robinson らの左前頭葉障害仮説は、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報告や左右差は認められないとする報告など統一した見解は得られていない。最近 Robinson らのグループ<sup>6)</sup>はこの不一致に対する一つの解答として、各研究の観察時期の違いに注目し、脳卒中後2年間の追跡調査を行っている。それによると PSD は脳卒中後の急性期では左前部病変と関連し、3~6カ月後では左あるいは右半球病変患者の両者が前部病変と関連し、脳卒中後1~2年の慢性期では右後部病変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、生物学的要因が強く、1~2年後に発症するうつ病は、社会機能障害や 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。しかしこの修正仮説に対しても反論があり、今後統一した方法論を用いた多数例による検討が必要であろう。

## 4) VDep の概念と発症メカニズム

高齢者のうつ病に脳器質的な関与が大きいことは従来から指摘されていたが、1980年代以降の MRI など

表2 Steffens と Krishnan の血管性うつ病 (VDep) の診断基準<sup>12)</sup>(1988)

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か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、パピンスキー反射陽性、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(1988)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
診断は以下の特徴によって支持される。	
1)	50歳以上発症のうつ病、50歳以前の発症では、脳血管障害によってうつ病の経過が変化
2)	興味や喜びの顕著な減退
3)	精神運動制止
4)	気分障害の家族歴が少ない
5)	道具の利用や自己管理における日常生活動作の顕著な障害

を用いた画像診断の進歩とともに、詳細な検討がなされるようになり、1988年に Krishnan ら<sup>7)</sup>は、高齢うつ病者が健常対照者に比較してMRIで同定される深部白質病変すなわち白質高信号が多いことを報告した。その後、同様な報告が相次ぎ、本邦においても Fujikawa ら<sup>8)</sup>が、高齢うつ病者に潜在性脳梗塞の合併が多いことを報告している。Krishnan らと Alexopoulos らは、これらの研究成果を踏まえた協議によって、1997年脳血管性の器質的要因を伴ううつ病を“血管性うつ病”(VDep)と呼ぶことを提唱した<sup>9)</sup>。

Krishnan ら<sup>9)</sup>は、神経学的徴候を示さずMRIによって脳血管障害の存在が認められるうつ病をMRI-defined VDepとして報告し、これらの患者は、より高齢で、60歳以上の発症であること、精神病像が少ないこと、また精神障害の家族歴が少なく、無快楽症や身体的機能障害が多いことなどを示した。

一方、Alexopoulos ら<sup>10)</sup>はMRIなどの画像診断を用いずに高血圧や一過性脳虚血などの臨床所見や既往歴によってVDepを規定し(clinically defined VDep)、これらの患者が、全般的な認知障害と身体的機能障害がより強く、流暢性や呼称などがより障害され、精神運動抑制が強く、易刺激性や罪業感は乏しく、病識はより欠如していることを示した。彼ら<sup>11)</sup>はVDepを血管性障害と関連したうつ病として幅広くとらえ、明らかな脳卒中後に生じるPSDとKrishnanらのMRI-defined VDepに加えて、MRIなどによる画像所見が認められず血管障害の危険因子のみを有する症例を包含した概念として規定した。

しかし彼らの診断基準では、従来の高齢うつ病者との間に特異性を見出せないという指摘も少なくなく、

Krishnan らはあくまでもMRIによる画像所見を重視した診断基準を用いることを主張している。現在VDepの診断基準にはAlexopoulosらのものとKrishnanらのものがあり、どちらを用いるかについても研究者間で分かれており、その概念も定まっていなのが現状である。ここでは画像所見を重視し、わが国でも利用者の多いSteffensとKrishnan<sup>12)</sup>の診断基準を表2に示した。

VDepの発症メカニズムは、病変部位、臨床的現症、発症時期、認知障害の程度、非生物学的因子の関与も考慮しなければならず複雑であるが、現時点ではPSD研究から導かれた“局所病変仮説”とMRI-defined VDepの研究から導かれた“閾値仮説”(threshold hypothesis)の二つが想定されている。前者はRobinsonらが主張する左前頭葉障害仮説などのある特定の病変部位に基づいたものであり、後者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。これまでの研究報告から情動を司るneuron network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VDepの発症に重要な役割を果たしていると考えられている<sup>11)</sup>。

### 5) VDep の治療

Alexopoulos らがVDep診断のなかに血管障害の危険因子のみを有する症例を含めたことについては異論もあるが、これまでの高齢うつ病者の治療において脳血管障害に対する予防や治療の重要性を喚起し、VDepの発症の予防や予後の改善に貢献できるとすれ

表3 脳卒中後うつ病 (PSD) に対する抗うつ薬治療の主な報告<sup>17)</sup>

報告者	N	評価尺度	デザイン	投薬内容	期間	結果
Lipsy ら (1984)	34	HAMD Zung's SDS	DB/PC	NOR (20 ~ 100mg) PL	4 ~ 6w	NOR > PL
Reding ら (1986)	27	Zung's SDS Barthel ADL	DB/PC	TRZ (50 ~ 200mg) PL	32 ± 6d (TRZ) 25 ± 4d (PL)	TRA > PL
Lauritzen ら (1994)	20	HAMD MES	DB	IMP + MIA (平均 75 + 25mg) DMI + MIA (平均 66 + 27mg)	6w	IMP > DPM
Andersen ら (1994)	66	HAMD MES	DB/PC	CPM (10 ~ 40mg) PL	6w	CPM > PL
Gonzalez- Torrecillas ら (1995)	48	HAMD Barthel ADL	Open	FLX (20mg), NOR (25 ~ 75mg) 未治療	6w	FLX, NOR > 未治療
Dam ら (1996)	52	HAMD Barthel ADL	DB/PC	MAP (150mg), FLX (20mg) PL	3M	FLX > MAP > PL
Wiert ら (2000)	31	MADRS	DB/PC	FLX (20mg) PL	45d	FLX > PL
Robinson ら (2000)	104*	HAMD	DB/PC	FLX (10 ~ 40mg), NOR (25 ~ 100), PL	12w	NOR > PL FLX
著者ら (2002)	12	HAMD	Open	MIL (30 ~ 75mg)	6w	寛解率 70% (継続例) 58% (全例)

HAMD: ハミルトンうつ病評価尺度, Zung's SDS: ツングの自己評価うつ病尺度, Barthel ADL: パーセル日常生活動作指数, MES: メランコリック評価尺度, MADRS: モントゴメリー・アスペルグうつ病評価尺度, DB: 二重盲検, PC: プラセボ対照, PL: プラセボ, NOR: ノルトリプチリン, TRA: トラゾドン, IMP: イミプラミン, DMI: デシプラミン, CPM: シタロプラム, FLX: フルオキセチン, MAP: マプロチリン, MIA: ミアンセリン, MIL: ミルナシبران, \* 48 例の非うつ病者を含む

ば, その意義は大きいと考えられる。また, PSD は軽症例を含めると脳卒中患者の約 40% といった高頻度で発症し, 最近の治療研究においては, 抗うつ薬治療によって認知障害<sup>13)</sup> や日常生活動作<sup>14)</sup> が改善されること, さらに生存率までも改善することが示されている<sup>15)</sup>。このような観点からも PSD を含めた VDep の治療は重要であり, 脳血管障害に対する治療と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。

### 1) 脳血管障害に対する治療

脳血管障害の治療の詳細は他の成書に譲るが, 脳血管障害の危険因子である高血圧, 高脂血症, 糖尿病などの管理と治療は重要である。抗血小板療法や抗凝固療法も脳卒中の再発予防には有用であり, PSD には必要と考えられるが, MRI-defined VDep に対して, どの程度有用であるかは今後の検討を要する。最近, カルシウム拮抗薬であるニモジピン (本邦未発売) が VDep に対して標準的な抗うつ薬療法と併用することで, 寛解率を高め, 再発率を低下させることが報告<sup>16)</sup> されており興味深い。

### 2) 向精神薬による治療

VDep の向精神薬による治療は, PSD に対する治療報告が主体である。脳器質的関与が強い PSD には有

用な薬剤は VDep 全体に対しても有用と考えられる。これまでの PSD の治療研究を表 3 に示した<sup>17)</sup>。三環系抗うつ薬では, 比較的副作用が少ないとされる 2 級アミンのノルトリプチリンの有用性が多く報告されている。また抗コリン性の副作用が少ないとされるトラゾドンの有用性なども報告されているが, これらの薬剤ではせん妄や過鎮静などの副作用が少なくないことも指摘されている。

最近の報告では従来の抗うつ薬に比べて, それらの副作用が少ないとされる選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) であるシタロプラムやフルオキセチン (両薬剤とも本邦未発売) の有用性が報告され, VDep を対象とした治療研究でも, セルトラリン (本邦未発売) の安全性と有効性が示されている。しかし, SSRI においては嘔気や下痢などの消化器系の副作用が出現しやすいことも指摘されており, 脳の脆弱性のある VDep では副作用が惹起されやすいため, いずれの抗うつ薬においても少量から開始して, 増量する場合も副作用に注意しながら緩徐に行うことが望ましい。

また, 精神刺激薬であるメチルフェニデートが即効性があり有効であるとの報告もあるが依存の問題を含め安全性と効果については慎重な検討が必要である。

最近筆者ら<sup>18)</sup> はセロトニン・ノルアドレナリン再取

込み阻害薬 (serotonin noradrenalin reuptake inhibitor; SNRI) であるミルナシプランを用いて PSD に対する治療研究を行い, 1日 30~75 mg 程度の投与で高い治療効果のあることを報告している。PSD を含む VDep は降圧剤や他の循環器系の薬剤を服用していることが多く, 他剤との薬物相互作用の少ないミルナシプランはこのような病態に対して, より有用であると考えている。

したがって本邦における VDep の薬物療法では, まず SNRI (ミルナシプラン) あるいは SSRI (フルボキサミンとパロキセチン) を使用し, 効果が乏しい場合にはノルトリプチリンなどの使用を考慮しても良いかもしれない。

### 文 献

1. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR: Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 40: 1018-1020.
2. Robinson RG, Szetela B: Mood change following left hemispheric brain injury. *Ann Neurol* 1981; 9: 447-453.
3. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR: Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. *Brain* 1984; 107: 81-93.
4. American Psychiatry Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. 4th ed. 1994, American Psychiatric Press, Washington, DC: DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル。(高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳) 1996, 医学書院 東京。
5. Robinson RG: *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. 1998, Cambridge University Press, Cambridge: 脳卒中における臨床神経精神医学 (遠藤俊吉, 木村真人監訳) 2002, 星和書店 東京。
6. Shimoda K, Robinson RG: The relationship between poststroke depression and lesion location in long-term follow-up. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 187-192.
7. Krishnan KR, Goli V, Ellinwood EH, France RD, Blazer DG, Nemeroff CB: Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 519-522.
8. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y: Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993; 24: 1631-1634.
9. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG: MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 497-501.
10. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M: Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 562-565.
11. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 915-922.
12. Steffens DC, Krishnan KR: Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 705-712.
13. Kimura M, Robinson RG, Kosier JT: Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke* 2000; 31: 1482-1486.
14. Chemerinski E, Robinson RG, Arndt S, Kosier JT: The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living in a double-blind randomized treatment study. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 421-425.
15. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S: Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1823-1829.
16. Taragano FE, Allegri R, Vicario A, Bagnatti P, Lyketsos CG: A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of 'vascular depression'. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 254-260.
17. 木村真人: 血管性うつ病 (Vascular depression) の概念とその治療. *臨床精神薬理* 2002; 5: 1549-1556.
18. Kimura M, Kanetani K, Imai R, Suzuki H, Isayama K, Endo S: Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 121-125.

( 受付 : 2004年 12月 13日 )

( 受理 : 2004年 12月 24日 )