

脳血管障害—研究と診療の進歩 (9)

血管性うつ診断と治療

¹至誠会第二病院神経内科²東京女子医科大学神経内科ミヤザキ カズヒデ ウチヤマシンイチロウ イワタ マコト
宮崎 一秀¹・内山真一郎²・岩田 誠²

(受理 平成19年8月6日)

Cerebrovascular Disease: Recent Progress in Research and Clinical Practice (9)

Vascular Depression—Diagnosis and Treatment—

Kazuhide MIYAZAKI¹, Shinichiro UCHIYAMA² and Makoto IWATA²¹Department of Neurology, Shiseikai-Daini Hosopital²Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

Depression is a frequent symptom of cerebrovascular disease. Depression associated with cerebrovascular disease includes two entities: post-stroke depression (PSD) and vascular depression (VD). Depression which develops after stroke was named PSD by Robinson et al. They suggested that there was a relationship between the location of the lesion and depression. VD frequently occurs in elderly persons with asymptomatic cerebral infarction. Cerebral white matter lesions identified using magnetic resonance imaging are thought to be related to depression. The purpose of this review is to compare the risk factors, clinical features, pathophysiology, course and prognosis of PSD and VD.

Key words: post-stroke depression, vascular depression, cerebral infarction, white matter lesion

はじめに

脳血管障害に合併する「うつ」は、脳卒中のリハビリテーションの妨げとなり、入院期間を長期化させること、身体機能および認知機能の予後や quality of life を悪化させること、死亡率を増加させることが報告されており、医療的かつ社会的な問題を包含している¹⁾。また脳血管障害に合併するうつには、脳卒中後うつ (post-stroke depression: PSD) と血管性うつ (vascular depression: VD) という異なる二つの概念がある。この総説では PSD と VD の疫学、臨床的特徴、経過、病態生理、予後を比較し、その診断と治療について解説する。

歴史的背景

脳血管障害に関連して発症するうつについては、1905年に Gaupp が「動脈硬化性うつ病」について論じたのが最も古い記載である¹⁾。1921年、Kraepelin

は脳血管障害患者が抑うつに対する脆弱性、情動の不安定性を有することを指摘し、動脈硬化は時に随伴現象として躁うつ病や抑うつ状態を引き起こすと記載している¹⁾。1970年代以降、computed tomography (CT) の登場により脳血管障害の病変部位が特定できるようになり、脳損傷による機能局在の研究が進歩した。1977年、Folstein らは脳梗塞患者と整形外科患者を比較し、身体機能障害の程度が同レベルであっても脳梗塞患者に有意にうつが多いことより、脳梗塞後のうつは身体機能の喪失による反応だけでは説明できないことを示した²⁾。1984年、Robinson らは PSD と病変部位の関連に着目し、左前頭葉病変で最も抑うつを来すことが多く、次いで右頭葉病変に多いと報告した³⁾。病変部位と抑うつの関連については、現在も意見の分かれるところではあるが、この論文がきっかけとなり、うつが脳卒中の随

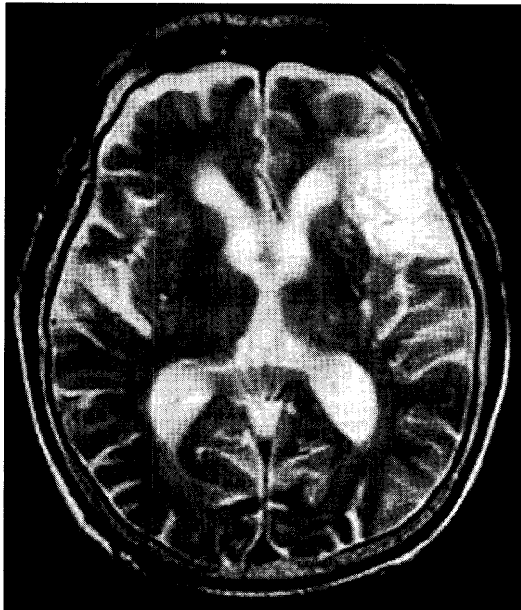


図1 PSD症例のMRI (文献23)より)

78歳, 男性. 突然の失語, 右片麻痺にて近医に入院. 心房細動による心原性脳塞栓症と診断された. 1ヵ月後に片麻痺は改善, 軽度の失語のみとなったが, 不眠, 抑うつ, 意欲低下が著明となった. 左前頭葉~側頭葉, 島回に比較的大きな梗塞巣を認め, 両側基底核, 左視床に少数のラクナ梗塞を認める.

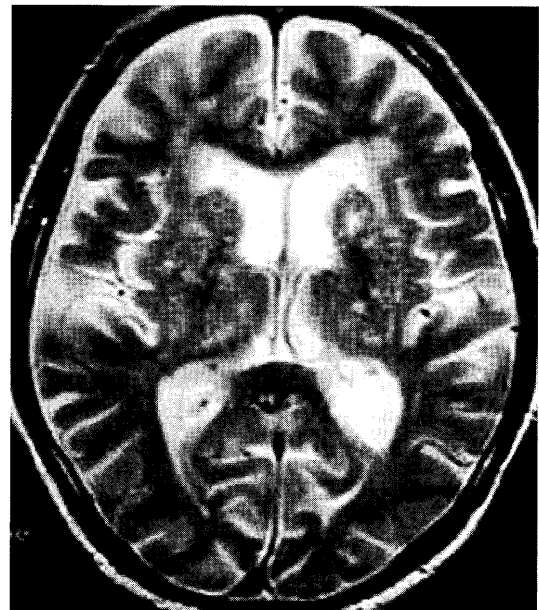


図2 VD症例のMRI

80歳, 男性. 10年前に構音障害, 歩行障害にて入院. 多発性脳梗塞と診断, 不眠, 抑うつ, 意欲低下が次第に進行し, VDと診断. 両側の前頭葉白質, 基底核, 視床に多発性梗塞を認める.

伴症状のひとつとして認識され, PSDの研究が展開されることになった. 図1に典型的なPSD症例のMRIを示す.

Magnetic resonance imaging (MRI) によって無症候性脳梗塞の同定が可能になった1980年代後半には, PSDとは異なる新しい概念としてVDが生まれた. 高齢のうつ病患者では健常者や統合失調症患者と比較してMRI上の深部白質病変が多い⁴⁾. 図2は典型的なVD症例のMRIである. FujikawaらはMRI上の潜在性脳梗塞は初老期(50~64歳)のうつ病では半数に, 老年期(65歳以上)のうつ病では大部分に認められることを報告した⁵⁾. 1997年にAlexopoulosらはVDの臨床的表現型を定義した. その定義によると, VDとは脳血管障害またはその危険因子が臨床所見または検査所見で認められる65歳以降に発症したうつ病, もしくは若年発症のうつ病が脳血管障害発症後に悪化したものとされる. 最も注目すべき点は一過性脳虚血, 頸動脈狭窄, 心房細動といった脳血管障害の危険因子を有するうつ病をVDに含めている点である⁶⁾.

罹患率と危険因子

PSDの罹患率は脳卒中発症後3~6ヵ月が最も多

く, 9~34%とされている⁷⁾. VDの罹患率についての報告はないが, 65歳以上のmajor depressionの発生率が1,000人に1.25人であり, この年齢に初発したうつの大部分にMRI上白質病変を認めることより, 65歳以上の高齢者におけるVDの罹患率は約0.1%と推測される⁸⁾.

PSDの発症前危険因子として女性, 高齢, 不安・気分障害の家族歴・既往歴, 神経症的性格, 日常生活動作の制限, 配偶者を含む社会的援助の不足などが報告されているが, 疫学的調査では高血圧, 心房細動, 喫煙, 糖尿病, 心疾患など脳血管障害の危険因子の関与は明らかではない¹⁾. 60歳以上に初発したうつと, 脳血管障害の危険因子との間には明らかな相関がある⁸⁾. しかし前向き研究では, 60歳以上の高齢者における脳血管障害の危険因子と, 1年以内のうつの発症率の間に有意な相関はないという報告もあり, VDにおいても関与は確立していない⁹⁾. 抑うつ患者では血小板放出因子(血小板第4因子, β -トロンボグロブリン)や血小板の5-HT₂受容体の結合密度の上昇がみられ, 血小板活性化が示唆されることより, 抑うつが脳卒中の発症に先行する可能性も指摘されている¹⁰⁾¹¹⁾. また, Ohiraらは脳卒中の危険因子を有する場合に抑うつの発症頻度が多く, 抑うつ症状が脳卒中発症に先行して出現する可能性を

大うつ病エピソード

A 1	この2週間以上、毎日のように、ほとんど1日中ずっと憂うつであったり沈んだ気持ちでいましたか？	いいえ	はい	1
A 2	この2週間以上、ほとんどのことに興味がなくなっていたり、大抵いつもなら楽しめていたことが楽しめなくなっていましたか？	いいえ	はい	2
A 3	この2週間以上、憂うつであったり、ほとんどのことに興味がなくなっていた場合、あなたは：			
a	毎日のように、食欲が低下、または増加していましたか？または、自分では意識しないうちに、体重が減少、または増加しましたか（例：1カ月間に体重の±5%、つまり70kgの人の場合、±3.5kgの増減）？ 食欲の変化が、体重の変化のどちらかがある場合、「はい」に○をつける。	いいえ	はい	3
b	毎晩のように、睡眠に問題（たとえば、寝つきが悪い、真夜中に目が覚める、朝早く目覚める、寝過ぎてしまうなど）がありましたか？	いいえ	はい	4
c	毎日のように、普段に比べて話し方や動作が鈍くなったり、またはいらいらしたり、落ち着きがなくなったり、静かに座っていられなくなりましたか？	いいえ	はい	5
d	毎日のように、疲れを感じたり、または気力がないと感じましたか？	いいえ	はい	6
e	毎日のように、自分に価値がないと感じたり、または罪の意識を感じたりしましたか？	いいえ	はい	7
f	毎日のように、集中したり決断することが難しいと感じましたか？	いいえ	はい	8
g	自分を傷つけたり自殺することや、死んでいればよかったと繰り返し考えましたか？	いいえ	はい	9
A 1～A 3の回答に、少なくともA 1とA 2のどちらかを含んで、5つ以上「はい」がある				

図3 Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (文献14) より)

指摘した¹²⁾。

臨床的特徴

PSDと内因性うつ病を比較すると、PSDはアパシー（無気力）、破局反応（問題を解決できない時に起こる不安・焦燥などの全般的な行動変化）、情動過剰、気分のばらつきが多く、希死念慮、アンヘドニア（快楽欠如）が少ないとされている¹³⁾。VDでは認知機能のなかで特に遂行機能（計画、組織化、問題解決など）、流暢性、物品呼称などが障害されることが多い。また、内因性うつ病と比較してアパシー、精神運動抑制、身体機能障害などが多いとされる⁶⁾。しかし、症候のみでPSDあるいはVDと内因性うつ病を鑑別することは困難である。

診断および評価

PSD、VDはDSM-IVの「一般身体疾患による気分障害」に含まれるが、正確な診断基準は確立していない。大規模研究ではDSM-IIIやICD-10などが用いられているが、日常診療で用いることは困難である。Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (図3)は、DSM-IVの診断基準に基

づいて作成された簡易面接法であり、PSD、VDの診断にも有用と考えられる¹⁴⁾。一部の研究ではZung's Self-rating Depression Scale (SDS)¹⁵⁾が使用されているが、これらはあくまで評価尺度であり重症度判定には適しているが、診断に用いるべきではない。日本脳卒中学会によって作成された脳卒中うつスケール (Japan Stroke Scale—Depression Scale: JSS-D)、脳卒中情動障害スケール (Japan Stroke Scale—Emotional Disturbance Scale: JSS-E)は評価項目の重みづけにより定量的評価が可能であり、PSDやVDの経過観察、治療評価などに有用と考えられる¹⁶⁾。

病態生理

脳病変の局在とPSDの発症については未だに議論が続いている。RobinsonらはPSDの発症と病変部位の関連に着目し、左前頭葉病変で最も抑うつを来すことが多く、次いで右後頭葉病変に多いと報告し、多くの研究がこれを支持してきた。Carsonらは病変部位とPSDについて研究した43の報告についてメタ解析を行い、左前頭葉病変とPSDの有意な関

連はないと報告した¹⁷⁾。しかし、メタ解析に含まれる研究の方法論の不均一性を指摘する意見もある。Narushimaらは発症から6ヵ月以内の患者では左前頭葉の病変とうつの間に強い関連があることを報告している¹⁸⁾。BryerらはPSD患者髄液中の5-HIAA濃度が、健常者および抑うつのない脳卒中患者に比べて有意に低下していることを報告し、セロトニン系の抑制がPSDの病因に関与することを示した¹⁹⁾。MaybergらによるPETの研究では、PSD患者脳の病変部位でセロトニン受容体の結合能が低下しており、抑うつの改善とともにセロトニン受容体の結合能も改善することを示した。特に左半球の脳卒中患者では、S2セロトニン受容体結合能が低く、左半球病変にPSDが多い生化学的根拠を示した²⁰⁾。

VDの病因にはセロトニン系およびアドレナリン系の変化を伴う、線条体-淡蒼球-視床-皮質回路の損傷が関与すると考えられている。AlexopoulosらはVDの病因としての白質病変の役割について、①個々の病変による線条体-前頭葉回路の破綻、②病変の集積による閾値効果、という二つのメカニズムを示した。前頭葉深部白質、基底核の病変はうつに関与しており、病変の数や重症度とうつの相関が認められる。VDにおいて左半球病変の重要性を示唆する研究はきわめて少ない。また、VDでは病変の累積により病状が重症化するのとは対照的に、PSDにおいては脳卒中の大きさは関与しない¹⁾。

治療について

Nortriptylineなどの三環系抗うつ薬により、PSD患者のうつおよび認知機能が改善するとされているが、三環系抗うつ薬は抗コリン作用を有しており特に高齢者では傾眠、せん妄、認知機能障害などを来す可能性がある。その点では選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は抗コリン作用、錐体外路症状の副作用も少ないためPSDに対しても投与しやすい。SSRIのなかでsertraline(ジェイゾロフト)、citalopram(本邦未承認)、fluoxetine(本邦未承認)は無作為化比較試験でPSDに対する有効性が確認されており²¹⁾、本邦で発売されているparoxetine(パキシル)、fluvoxamine(デプロメール、ルボックス)についても有効性が示唆されている²²⁾²³⁾。VDは一般に抗うつ剤の反応が低く、副作用も多いとされている。VDに対してSSRIであるfluoxetineとカルシウムチャンネル阻害剤nimodipineを併用した二重盲検無作為化臨床試験では、偽薬群と比較して寛解率が高く再発が少なかった。この治療方法は、セロト

ニン系の賦活によるうつ症状の改善に加えて、神経細胞に流入するカルシウムを阻害することにより、グルタミン酸による興奮毒性に由来する血管損傷を抑制するという、VDの病態生理に基づいた試みである¹⁾。

SSRIは抗利尿ホルモン分泌異常症候群(SIADH)、出血傾向、セロトニン症候群など重篤な副作用を来すことがあり、注意を要する。重症例やSSRIが無効の症例では、選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)であるmilnacipran(トレドミン)や三環系抗うつ薬を考慮する必要がある。SSRI、SNRIとも嘔気、食欲低下などの消化器系副作用のため時に継続困難となるが、mosapride(ガスモチン)などの消化管運動改善薬の併用が有効である。

経過と予後

PSDは脳卒中の発症より数週間~1年後に出現し、6ヵ月以上持続し多くは寛解するとされている²⁴⁾。脳卒中発症から数週間以内にうつの出現した患者は1年以内に自然軽快することが多いが、うつの発症が7週間以降の脳卒中患者は自然寛解の率が低く症状が持続することが多いとする報告もある²⁵⁾。PSDにおけるうつの重症度は日常生活動作および認知機能障害の長期予後と相関することが報告されている²⁶⁾。

VDの経過は慢性、持続性であり、予後も不良である。VDの病因と同様に、白質病変の拡大は予後にも影響する。Taylorらは白質病変の容積が1%増加すると、うつの治療反応性が7%低下し予後悪化に影響すると報告している²⁷⁾。また、遂行機能障害とMRI上の白質病変のあるVD患者は、時間が経つと血管性認知症に発展することが多く、VDが認知症の前駆症状となる可能性が示唆されている²⁸⁾。

PSD、VDのいずれも死亡率と相関するが、PSDにおいてより死亡率が高いことが報告されている。PSDでは発症1年後の死亡率はうつのない患者と比べて約50%増加する²⁹⁾。また、脳卒中発症6ヵ月後までに12週間抗うつ剤(fluoxetineまたはnortriptyline)を投与したところうつの有無に関わらず生存率が上昇することも報告されている³⁰⁾。しかし、脳卒中患者全例に抗うつ剤を投与し、PSDの発症を抑制する予防戦略は、偽薬と有意差なし、有効、あるいは有効であったが中止後にむしろうつが悪化するなど結果は様々であり、現時点でエビデンスはない¹⁾。

まとめ

脳血管障害とうつの関連は約 100 年前から指摘されていたが、特にここ 20 数年間で脳血管性うつの研究は大きく進歩した。しかし、未だに一般的な認知度は低く、日常診療のなかで診断されないまま見逃されていることが多い。うつとの合併による入院長期化、社会復帰の遅延など社会的、医療経済的な面からも、血管性うつとのかかわりの確実な診断および治療は重要と考えられる。

文 献

- 1) **Newberg AR, Davydow DS, Lee HB:** Cerebrovascular disease basis of depression: post-stroke depression and vascular depression. *Int Rev Psychiatr* **18**: 433-441, 2006
- 2) **Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR:** Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **40**: 1018-1020, 1977
- 3) **Robinson RG, Kubos K, Starr LK et al:** Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion. *Brain* **107**: 81-93, 1984
- 4) **Krishnan KR, Goli V, Ellinwood EH et al:** Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biol Psychiatry* **23**: 519-522, 1988
- 5) **Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y:** Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* **24**: 1631-1634, 1993
- 6) **Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC et al:** Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* **154**: 562-565, 1997
- 7) **Whyte EM, Mulsant BH:** Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* **52**: 253-264, 2002
- 8) **Miller MD, Lenze EJ, Dew MA et al:** Effect of cerebrovascular risk factors on depression treatment outcome in late life. *Am J Geriatr Psychiatry* **10**: 592-598, 2002
- 9) **Lyness JM, King DA, Conwell Y et al:** Cerebrovascular risk factors and 1 year depression outcome in older primary care patients. *Am J Psychiatry* **157**: 1499-1501, 2000
- 10) **Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG et al:** Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiatry* **42**: 290-295, 1997
- 11) **Biegon A, Essar N, Israeli M et al:** Serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets as a state dependent marker in major affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. **102**: 73-75, 1990
- 12) **Ohira T, Iso H, Satoh S et al:** Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* **32**: 903-908, 2001
- 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) **Sheehan DV, Lecrubier Y 著, 大坪天平, 宮岡 等, 上島国利訳:** M.I.N.I. 精神疾患簡易構造化面接法 pp 3-24, 星和書店, (東京) 2000
- 15) **Zung WW:** A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* **12**: 63-70, 1965
- 16) **後藤文男, 岩田 誠, 大友英一ほか:** 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
- 17) **Carson AJ, MacHale S, Allen K et al:** Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *Lancet* **356**: 122-126, 2000
- 18) **Narushima K, Kosier JT, Robinson RG:** A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter-hemispheric lesion location using meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **15**: 422-430, 2003
- 19) **Bryer JB, Starkstein SE, Votupka V et al:** Reduction of CSF monoamine metabolites in poststroke depression: a preliminary report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **4**: 440-442, 1992
- 20) **Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF et al:** PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry* **145**: 937-943, 1988
- 21) **Van de, Meent H, Geurts AC, Van Limbeek J:** Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature. *Top Stroke Rehabil* **10**: 79-92, 2003
- 22) **Goodnick PJ, Hernandez M:** Treatment of depression in comorbid medical illness. *Expert Opin Pharmacother* **1**: 1367-1384, 2000
- 23) **宮崎一秀, 内山真一郎, 岩田 誠:** Fluvoxamine が有効であった脳梗塞後うつとの 2 症例. *脳卒中* **25**: 363-368, 2003
- 24) **Provinciali L, Coccia M:** Post-stroke and vascular depression: a critical review. *Neurol Sci* **22**: 417-428, 2002
- 25) **Anderson G, Vestergaard K, Ingermann-Nielsen M et al:** Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand* **92**: 193-198, 1995
- 26) **Hackett ML, Anderson CS:** Predictor of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* **36**: 2296-2301, 2005
- 27) **Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR et al:** White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry* **60**: 1090-1096, 2003
- 28) **Schweizer I, Tuckwell V, O'Brien J et al:** Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* **17**: 997-1005, 2002
- 29) **Wade D, Legh-Smith J, Hewer R:** Depressed mood after stroke. A community study of its frequency. *Br J Psychiatry* **52**: 253-264, 1987
- 30) **Jorge RE, Robinson RG, Arndt S et al:** Mortality and post stroke depression: A placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* **160**: 1823-1829, 2003