

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20700455

研究課題名(和文)

脳卒中後うつに対する塩酸パロキセチン投与が長期的な ADL、QOL に及ぼす影響

研究課題名(英文)

Efficacy of paroxetine on longitudinal ADL and QOL in post-stroke depression

研究代表者

高橋 真紀 (TAKAHASHI MASANORI)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：10441825

研究成果の概要(和文)：脳卒中後うつ(PSD)の患者に対し、選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)のひとつである塩酸パロキセチンもしくはコントロールとしてニセルゴリンを8週間投与し、投与開始から8ヶ月間のうつの重症度、脳卒中の障害、QOLなどを評価、比較したところ、薬剤投与中は塩酸パロキセチンを投与した群はコントロール群に比べうつが改善していたが、薬剤投与終了時の歩行能力やADLの改善には差を認めなかった。しかし、入院期間は塩酸パロキセチンを投与した群で短い傾向であった。また、薬剤投与開始8ヶ月後のADLやQOLは2群間で差を認めなかった。PSDに対するSSRIの投与は長期的なADLとQOLには影響を与えていなかったが、脳卒中回復期にPSDを的確に診断しSSRIを投与することはうつを早期に改善し、入院期間を短縮する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We administered paroxetine, one of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), or nicergoline as a control to patients with post-stroke depression (PSD) for eight weeks and evaluated the severity of depression, disabilities of stroke and QOL for eight months. The severity of depression was improved at the group which administered paroxetine during a medicine dosage period in comparison with the control group, but did not recognize a difference in ability of gait and ADL at the time of the medicine dosage end. However, it was the tendency that the hospitalization came to shorten in the group which administered paroxetine. The dosage of the SSRI for PSD did not affect longitudinal ADL and QOL. But it improves depression early to diagnose as PSD and administer SSRI, and it may shorten hospitalization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総 計	1,500,000	450,000	1,950,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：脳卒中後うつ(PSD)、塩酸パロキセチン、ADL、QOL

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳卒中発症後に、しばしばうつ状態が出現することが知られており、脳卒中後うつ

(post-stroke depression; PSD)と呼ばれている。その発症頻度は報告により異なるが、5～60%と報告されており、我々が実施した予

備的研究「脳卒中後うつ状態に関する回復期リハビリ病棟共同研究」ではPSDの有症率は17.2%であった。

(2)PSD に対する抗うつ薬の効果を評価した研究としては、Lipsay らが三環系抗うつ薬であるノルトリプチリンかプラセボによる6週間の二重盲検試験を行い、うつの重症度を評価したところ、ノルトリプチリン投与群は治療開始後4週、6週でうつの重症度がプラセボ投与群より有意に改善したと報告している。また、抗うつ薬の中でも、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は副作用や、薬剤相互作用が少なく安全性の高い薬剤として高齢者や多剤内服者を含めた患者のうつ病治療に広く用いられている。Andersen らはSSRIであるシタロプラムかプラセボをPSD患者に投与した二重盲検試験を行い、投与6週間における有効性を報告している。また、その他のSSRIにおいてもPSD患者に対する有効性が幾つか報告されており、投与開始後短期間での精神症状における有効性の報告は散見される。

(3)脳卒中に PSD を合併した場合、患者はリハビリテーションの進行に影響を受け、ADLが低下するとの報告があるが、逆にPSDに対し適切な治療を行うとリハビリテーションの進行を円滑にし、最終的な脳卒中の障害を軽減し、さらにはQOLを改善する可能性がある。しかし、PSDの薬物治療後の長期的なうつ、ADL、QOLなどの予後についての報告はほとんどない。

2. 研究の目的

塩酸パロキセチンは本邦でも発売されているSSRIのひとつであり、高齢者をはじめとした患者のうつ病治療に広く用いられている。本研究の目的は、脳卒中回復期のPSD患者を対象にSSRIである塩酸パロキセチンもしくはコントロールとして脳梗塞後の意欲低下に対し用いられる脳循環・代謝改善薬のニセルゴリンを8週間投与した上で投与開始後8ヶ月間のうつの重症度、脳卒中の障害、QOLを評価、比較し、その効果を検討することである。

3. 研究の方法

(1)対象

産業医科大学近隣の病院の回復期病棟に入院中で、脳卒中発症から90日以内であり、年齢が40～80歳の患者のうち、
①本研究の趣旨に同意し、
②うつのスクリーニング検査を行い
Self-rating depression scale(SDS)で42点

以上もしくはやる気スコアで16点以上であり、

③Mini-Mental State Examination(MMSE)による評価で重度の認知機能低下がなく、重度の失語症がない、

①～③のすべてを満たす患者に対し精神科医による構造化面接もしくはDSM-IVに即した簡易構造化面接法である

Mini-International Neuropsychiatric Interview(MINI)を行い、DSM-IVの大うつ病もしくは小うつ病と診断された場合をPSDとし、本研究の対象とした。

なお、対象者の性別は問わない。

対象者は無作為に塩酸パロキセチン投与群(以下、パロキセチン群)とニセルゴリン投与群(以下、コントロール群)の2群に割り付けた。

(2)薬剤投与の方法

パロキセチン群に対しては塩酸パロキセチンを1日1回5mgより投与を開始し、副作用がないことを確認して10mg/日、20mg/日と1週間毎に増量する。20mg/日を維持量とし、投与開始より計8週間投与した。コントロール群に対しては、ニセルゴリン15mg/日を8週間投与した。

(3)うつと不安の重症度評価

評価は、うつと不安の重症度評価としてHamiltonうつ病評価尺度(HAM-D)、Hamilton不安評価尺度(HAM-A)、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale(MADRS)を薬剤投与開始前、薬剤投与開始4週間後、薬剤投与開始8週間後に実施した。また、薬剤投与開始8ヶ月後に郵送による質問紙法にてSDSとやる気スコアを実施した。

(4)脳卒中の障害、QOLの評価

基本的ADLの評価としてBarthel Index(BI)を薬剤投与開始前、薬剤投与開始8週間後、薬剤投与開始8ヶ月後(8ヶ月後のみ郵送による質問紙法にて実施)に行った。応用的ADLの評価としてFrenchay Activities Index(FAI)、主観的QOLの評価としてSatisfaction in daily life(SDL)を薬剤投与開始8ヶ月後に郵送による質問紙法により実施した。

(5)その他

統計学的検定には統計ソフトSPSS Statistics 17.0を用い、パロキセチン群とコントロール群の2群間の平均値の比較にはMann-Whitney U検定を用いた。

なお、本研究を実施するにあたり、研究開始前に産業医科大学倫理委員会において承認を得ており、すべての対象者から文書により同意を取得した。

4. 研究成果

(1) 産業医科大学近隣の病院の回復期病棟に入院中の脳卒中患者 178 名に対し、SDS とやる気スコアにてスクリーニング検査を行い、SDS で 42 点以上もしくはやる気スコアで 16 点以上であったのは 50 名であった。50 名に対し、精神科医等による診察を行い、PSD と診断されたのは 27 名であり、PSD の発症頻度は 15.2%であった。

27 名のうち、研究参加の同意が得られたのは 17 名であったが、研究期間中に 3 名が脱落したため、最終的に完全なデータが得られたのは 14 名であった。14 名は男性 5 名、女性 9 名であり、年齢（これより以下の表記はすべて平均値±標準偏差）は 62.9±11.2 歳、脳卒中発症から PSD の診断までの平均期間は 56.7±24.3 日であった。14 名のうち、8 名はパロキセチン群、6 名はコントロール群であった。

(2) 2 群の患者特性

パロキセチン群は男性 3 名、女性 5 名、コントロール群は男性 2 名、女性 4 名であった。平均年齢はパロキセチン群 64.3±12.0 歳、コントロール群 61.0±10.7 歳であり、2 群間に有意差はなかった。脳卒中の病型は、パロキセチン群は脳梗塞 6 名（アテローム血栓性 3 名、心塞栓性 1 名、ラクナ 2 名）、脳出血 2 名、コントロール群は脳梗塞 4 名（アテローム血栓性 1 名、心塞栓性 1 名、ラクナ 1 名、その他 1 名）、脳出血 2 名であった。MMSE の平均点数はパロキセチン群 26.6±2.9 点、コントロール群 25.0±5.9 点であり、両群間に有意差は認めなかった (P=0.76)。

(3) 薬剤投与中のうつと不安の重症度の変化

薬剤投与開始前のうつと不安の重症度評価は、HAM-D 17.1±4.2/16.0±4.4（パロキセチン群/コントロール群）、HAM-A 14.9±5.0/13.5±5.7、MADRS 19.9±6.9/19.0±6.4 であり、いずれも 2 群間での有意差は認めなかった (P=0.76、P=0.57、P=0.95)。

表 1 に薬剤投与開始前から薬剤投与開始 4 週後のうつと不安評価の点数の変化を示す。うつの重症度評価である HAM-D と MADRS ではパロキセチン群がコントロール群に比べ有意に改善していたが、不安の評価である HAM-A の改善には有意差を認めなかった。

表 2 に薬剤投与開始前から薬剤投与開始 8 週後のうつと不安評価の点数の変化を示す。HAM-D はパロキセチン群がコントロール群に比べ有意に改善していたが、HAM-A、MADRS については有意差を認めなかった。

表 1. 薬剤投与開始前と薬剤投与開始 4 週後

のうつと不安評価の点数の変化

	HAM-D	HAM-A	MADRS
パロキセチン群	-9.0±4.3	-7.3±4.0	-6.3±5.2
コントロール群	-3.7±3.9	-3.3±3.9	0.8±3.3
P 値	0.04	0.08	0.03

表 2. 薬剤投与開始前と薬剤投与開始 8 週後のうつと不安評価の点数の変化

	HAM-D	HAM-A	MADRS
パロキセチン群	-11.5±3.7	-9.0±3.8	-13.4±6.3
コントロール群	-6.3±5.1	-5.8±3.5	-7.7±6.9
P 値	0.03	0.14	0.23

(4) 薬剤投与中の ADL、歩行能力の変化と入院期間

薬剤投与開始前と薬剤投与開始 8 週後の基本的 ADL の点数と点数の変化を表 3 に示す。薬剤投与開始前、薬剤投与開始 8 週後の ADL はパロキセチン群とコントロール群の間で有意差はなく、点数の変化についても有意差は認めなかった。

歩行能力（中央値）は薬剤投与前はパロキセチン群 3、コントロール群 3 であり、投与開始 8 週後はパロキセチン群 2、コントロール群 2 でそれぞれ両群間での有意差は認めなかった (P=0.95、P=0.76)。

平均入院期間はパロキセチン群 89.4±40.5 日、コントロール群 120.7±29.8 であり、パロキセチン群の入院期間がやや短い傾向であった (P=0.09)。

表 3. 薬剤投与開始前と薬剤投与開始 8 週後の基本的 ADL の点数と点数の変化

	治療前 ADL	8 週後 ADL	点数変化
パロキセチン群	68.3±18.6	79.8±16.2	11.5±7.2
コントロール群	62.5±30.7	75.8±25.2	13.3±9.5
P 値	0.85	0.95	0.95

(5) 薬剤投与開始 8 カ月後の評価

薬剤投与開始 8 ヶ月後の SDS の点数は 40.8±5.7/36.8±12.4（パロキセチン群/コントロール群）、やる気スコアは 14.0±3.8/13.5±8.2 であり、SDS、やる気スコアとも両群間で有意差は認めなかった (P=0.66、P=0.41)。

薬剤投与開始 8 ヶ月後の基本的 ADL、応用的 ADL と主観的 QOL の比較を表 4 に示す。薬剤投与開始 8 ヶ月後の時点では基本的 ADL、応用的 ADL にはパロキセチン群とコントロール群の間で能力に有意差はなかった。

また、主観的 QOL についてもパロキセチン

群とコントロール群の間に有意差は認めなかった。

表 4. 薬剤投与開始 8 ヶ月後の基本的 ADL、応用的 ADL と主観的 QOL の比較

	基本的 ADL	応用的 ADL	主観的 QOL
パロキセチン群	82.5±14.9	7.6±3.1	23.3±3.8
コントロール群	76.7±25.6	9.5±5.4	24.8±6.4
P 値	0.85	0.41	0.34

(6) 考察とまとめ

PSD を合併した回復期脳卒中患者に対し、SSRI のひとつである塩酸パロキセチンを投与し、うつ重症度、脳卒中の障害、QOL への効果と影響について薬剤投与開始後 8 ヶ月間に渡り調査を行った。

今回の調査では PSD の発症頻度は 15.2%とこれまでに報告されている頻度 (5~60%) の中では低値であるが、その原因は診断方法、脳卒中発症からの診断時期、診断場所の違いなどが考えられる。診断法は報告により様々であるが、SDS などのうつのスクリーニングテストの点数から診断しているものも多く見られ、今回 SDS などでスクリーニングをし、陽性であった患者に DSM-IV を用いて厳密に診断を行ったことが、発症率が低い原因のひとつであると思われる。また、診断時期により、PSD の発症率が異なることが報告されており、Aben らは DSM-IV で PSD を診断した場合の脳卒中発症からの期間別 PSD 有病率は 1 ヶ月の時点で 21.6%、3 ヶ月で 5.1%であったと述べており、本研究は発症から診断までの平均期間が 56.7 日であったことから Aben らの結果と矛盾しない。さらに、積極的なリハビリテーション治療を行う回復期リハビリテーション病棟に入院している患者を対象としたため、急性期病院から転院する際に PSD 患者が除かれている可能性がある。

今回の調査結果では塩酸パロキセチンによる治療はニセルゴリンを投与した場合と比較し、投薬期間中のうつの重症度を有意に改善させた。SSRI の PSD に対する効果についてはシタロプラム、フルオキセチンなどで報告されており、塩酸パロキセチンについても同様の効果を認める可能性が高いことが示唆された。一方、薬剤投与開始 8 週後の時点での ADL および歩行能力の改善についてはコントロール群と比較し効果が高いという結果は得られなかった。Gillen らは急性期脳卒中患者で PSD を合併した場合、より重症の PSD 患者群は重症度の低い患者群と比較するとリハビリテーションの効果が低く、急性期のうつはリハビリテーション病棟での長い入院期間と関連があると報告している。本研究では MADRS によるうつの評価では薬剤投与開

始 4 週後では両群間でうつの改善に有意差があったものの 8 週後には差がみられなかった。ADL と歩行能力は薬剤投与開始 8 週後のみの評価であったため、うつの重症度の改善に差があった薬剤投与開始 4 週後の時点では機能レベルの改善にも差があり、その影響でパロキセチン投与群の入院期間が短い傾向であった可能性がある。

今回、薬剤投与開始 8 ヶ月後の時点での基本的 ADL、歩行能力、応用的 ADL、QOL について、すべての項目でパロキセチン投与群とコントロール群との間に有意差を認めなかった。Lai らは、脳卒中発症後 6 ヶ月以内では、PSD 患者はそうでない患者と比較すると ADL および IADL 能力は低かったと報告している。しかし、それ以後の期間での ADL 能力の違いおよび QOL についての報告はない。脳卒中維持期では PSD は治療を行わなかった場合でもうつ症状は自然に改善する症例も多いため、治療群とコントロール群で ADL 能力や QOL に差が見られなかった可能性がある。また、今回の対象者の多くは自宅退院をしていることから、自宅退院後数週間が経過した時点での QOL には差がつきにくくなったことも今回の結果の原因として考えられた。

本研究の問題点としては、対象者数が少ないことと回復期リハビリテーション病棟入院中の患者のみを対象としたことが挙げられる。調査開始の時点で、以前の報告による PSD 発症率を参考に対象者数を予測していたが、前述した通りに今回の調査での PSD 発症率が低値であったため、対象者数も予測より大きく下回ってしまった。今後対象者数を増やし、更なる追加検証を行うことが必要である。また、調査対象を回復期リハビリテーション病棟入院中の患者とした点については、回復期リハビリテーション病棟は機能回復や在宅復帰を目的にリハビリテーションを積極的に行う特色があるため、極軽度や最重度の機能障害を持つ患者、認知機能障害の強い患者などは急性期病院から転院をする時点で除かれている可能性がある。従って、今回の結果を回復期脳卒中患者にそのまま当てはめることについては問題があり、この点についても他の方法での検討が必要であると考えられる。

今回、回復期リハビリテーション病棟に入院している PSD 患者に対し、SSRI のひとつである塩酸パロキセチンもしくはコントロールとしてニセルゴリンを投与し、投与開始から 8 ヶ月間のうつの重症度、脳卒中の障害、QOL などを評価した。その結果、薬剤投与期間中は塩酸パロキセチン投与を行った患者はコントロールに比べうつが有意に改善していたが、歩行能力や ADL の改善には差を認めなかった。しかし、入院期間は塩酸パロキセチンを投与した群で短い傾向であった。ま

た、薬剤投与開始8ヶ月後のADLやQOLについても差を認めなかった。脳卒中回復期に合併したPSDに対するSSRIの投与は、長期的なADLとQOLには影響を与えていなかったが、PSDを的確に診断しSSRIを投与することはうつが早期に改善し、入院期間を短縮する可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 真紀 (TAKAHASHI MASANORI)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：10441825

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし