

平成 30 年 10 月 4 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461774

研究課題名(和文)脳梗塞後うつ病のリスクファクターの解明と治療システムの構築

研究課題名(英文)Risk factor analysis and building of a therapeutic system for depression after cerebral infarction

研究代表者

三上 克央(MIKAMI, Katsunaka)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：90548504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、脳梗塞発症から6週間以内の成人患者を対象に、うつ病に罹患する頻度と臨床的特徴について1年間追跡調査した。脳梗塞発症後1年間にうつ病に罹患した患者を蓄積すると、被験者の16.7%にうつ病を認めた。うつ病群の被験者は、向精神薬の内服経験がある頻度が有意に高く、また、脳梗塞急性期にうつ状態を評価した自己記入式と他覚的評価尺度のスコアが有意に高かった。本研究により、向精神薬の使用経験が脳梗塞後うつ発症の危険因子である可能性が考えられた。また、脳梗塞急性期のうつ状態の評価が、脳梗塞後1年間のうつ発症の予測につながる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study evaluated the frequency and characteristics of adult patients presenting with depression within 6 weeks of cerebral infarction during the first year. In the study, 16.7% of the patients had a diagnosis of depression. A history of psychoactive drug usage was more frequent in the depression group. Moreover, the scores on either a self-administered or an objective questionnaire used during the acute phase of cerebral infarction were higher in the depression group. A history of psychotropic drug use might be a risk factor for depression after cerebral infarction. In addition, the evaluation of a depressive state in the acute period of cerebral infarction might be a predictive factor for depression within the first year.

研究分野：精神医学

キーワード：脳梗塞 うつ病 アパシー

## 1. 研究開始当初の背景

脳卒中後にうつ病に罹患した場合、通常の脳卒中患者と比べて、認知機能や身体機能の回復を一層遅らせ、さらに近年では生命予後に関わることが知られるようになり、脳卒中患者の日常生活行動に大きな影響を及ぼすと考えられている。しかし、これまでわが国の脳卒中患者のうつ病の罹患の頻度や臨床的特徴について、脳卒中後の追跡調査により把握されることはほとんどなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は、脳梗塞で入院となった患者に対して、研究参加時だけでなく研究参加後3ヶ月ごとに1年間追跡調査し、うつ病の頻度と臨床的特徴、リスクファクターを探索的に解明することを目的とした。また、脳梗塞後のうつ病に対して抗うつ薬による治療を行い、その治療効果を確認することを目的とした。そして、神経内科と精神科領域の連携により脳梗塞後うつを早期に発見し治療を開始するシステムの構築を目指した。

## 3. 研究の方法

### (1) 追跡研究

脳梗塞にて東海大学医学部付属病院神経内科に入院となり、脳梗塞発症から6週間以内の成人患者を対象とした。また、意識障害を認める患者や精神病性障害の既往のある患者、物質関連障害を認める患者、評価が困難な程度に失語を認める患者などは除外対象とした。脳梗塞は、神経内科医が神経所見や頭部MRI、その他の医学的所見に基づいて診断した。被験者の評価は、研究参加時と研究参加から3ヶ月ごとに1年間行った。本追跡研究の主要評価項目は脳梗塞後のうつの評価であり、被験者が大うつ病に該当した場合も、本研究を終了とした。

評価項目は、研究参加に際し生活歴や身体合併症などの背景情報を確認し、TOAST 分類により脳梗塞を分類し、NIH stroke scale (スコアが高いほど程度が重い)によって脳梗塞の重症度を評価した。さらに、modified Rankin Scale (スコアが高いほど程度が重い)により身体機能を、Mini-Mental State Examination (MMSE) と前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery at bedside, FAB) (両者ともスコアが高いほど程度が軽い)により認知機能の評価した。うつ病は、Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID) による半構造化面接によって評価した。さらに、抑うつ状態については、他覚的には Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) を使用し、自覚的には日本語版 Patient

Health Questionnaire (PHQ-9) (両者ともスコアが高いほど程度が重い) を使用して評価した。また、複雑な健康問題を有する患者の治療計画を評価するために日本語版 INTERMED (スコアが高いほど個人を取り巻く問題が大きい) を使用し、生活の質の評価のために日本語版 SF-36 (スコアが高いほど生活の質が高い) を使用した。さらに、アパシーについては、やる気スコア (Apathy Scale, AS) (スコアが高いほど程度が重い) を使用して評価した。

### (2) 治療研究

治療研究については、脳梗塞後に大うつ病と診断された成人患者を対象とし、上記追跡研究で大うつ病に該当した患者に限らなかった。抗うつ薬は、Escitalopram を1日5mg から開始した。意識障害を認める患者や物質関連障害を認める患者、精神病性障害や双極性障害の既往のある患者、てんかんの既往のある患者、自殺の危険が高い患者、心電図上QT延長を認める患者、重篤な身体合併症を有する患者、評価が困難な程度に失語を認める患者などは除外対象とした。

研究参加に際し、生活歴や既往症、身体合併症などの背景情報を確認し、大うつ病の診断はSCIDにて評価した。主要評価項目は、抑うつ状態についてMADRSを使用して投与開始後6週目に評価した。副次的評価項目としてMMSEやFABで認知機能を、mRSで身体機能を、SF-36で生活の質を、ASでアパシーの程度を投与開始後8週目に評価した。

なお、以上の2つの研究は、東海大学医学部付属病院の臨床研究審査委員会の承認を得て開始した。

## 4. 研究成果

### (1) 追跡研究

2017年5月の時点で46名から研究参加の同意を得た。その被験者中、診断面接を少なくとも1回終了した42名を本報告の解析対象とした。結果は、42名中うつ病を7名(16.7%)(大うつ病5名、小うつ病2名)に認めた。また、アパシーを12名(28.6%)に認めた。

追跡期間中にうつ病に罹患した被験者群(平均年齢70歳、以下うつ病群)とうつ病に罹患しなかった被験者群(平均年齢68歳、以下非うつ病群)に分類して解析すると、うつ病群は、向精神薬の内服経験の頻度が有意に高かった。また、研究参加時の認知機能の評価したMMSEのスコアが、うつ病群において有意に高かった。さらに、研究参加時の抑うつ状態を評価したMADRSと

PHQ-9 のスコアが、うつ病群において有意に高かった。さらに、研究参加時の生活の質を評価した SF-36 における精神的健康を表す MCS のスコアが、うつ病群において低い傾向を認めた。

これらの研究参加時の評価の結果が、脳梗塞後1年間のうつ発症の危険因子になるかどうかの判断は、研究の終了を待たなければならない。しかし、向精神薬の使用経験が脳梗塞後うつの危険因子であることが示唆されれば、かかる患者の精神状態を一層注意深く観察する端緒となり得る。また、脳梗塞急性期に上記の評価尺度を使用し脳梗塞後1年内のうつ発症の予測が可能となれば、脳梗塞後うつの早期発見に役立つことが期待された。

なお、追跡研究の被験者の募集は既に終了しているが、追跡調査は現在も継続中であり、研究の終了を待って脳梗塞後うつとアパシーの臨床的特徴を明らかにする予定である。

## (2) 治療研究

結果は、大うつ病に該当した患者1名が治療研究の被験者となったが、消化器症状などの有害事象により途中で脱落となった。本治療研究は脳梗塞患者を広く対象としたが、上記追跡研究の被験者については、追跡中に大うつ病の診断に至った場合には、精神科によるうつ病の治療を推奨した。しかし、実際には1名の研究参加にとどまった。

理由の1つとして、わが国の脳卒中後うつの罹患率が少ない可能性が考えられた。欧米の先行報告では、脳卒中の急性期に22%が大うつ病に、17%が小うつ病に罹患するとされている (Robinson RG. The Clinical Neuropsychiatry of Stroke. 2nd ed. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2006)。一方、わが国では、脳卒中急性期の横断研究において20%がうつ病に罹患する (大うつ病は5%)とされ (Kaji Y et al. Neuropsychobiology. 2006;53:148-52)。我々の1年間の追跡研究でも16.7%がうつ病 (大うつ病は11.9%)に罹患するにとどまった。これらの研究だけでわが国の脳卒中後うつの罹患率が、欧米と比較して少ないと判断することは早計であるが、同じくアジア圏である香港での脳卒中急性期の横断研究において、16.4% (大うつ病は5.8%)にうつを認めた (Tang WK et al. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2005;18:45-51)。アジア圏の脳卒中後うつの研究自体が少ないが、アジア圏では脳卒中後うつの罹患が、欧米に比べて少ない可能性が考えられた。

次に、追跡研究の被験者が、ほとんど精神疾患の既往がなかったことが理由

として考えられた。すなわち、うつ病に罹患した患者の多くが、高齢になり初めて精神疾患に罹患し、精神科治療を躊躇したことも理由の1つと思われた。治療研究に参加した1名は、脳梗塞発症前に精神疾患の既往のある患者であった。神経内科と精神科の連携により、脳梗塞後うつを早期に発見するシステムを構築できたことは大きな成果であったが、脳梗塞後にうつ病に罹患した患者をどのように精神科受診に円滑につなぐかは、今後取り組むべき課題であった。

## 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1件)

- (1) Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, Arndt S, Jang M, Solodkin A, Small SL, Fonzetti P, Hegel MT, Robinson RG. Prevention of post-stroke generalized anxiety disorder, using escitalopram or problem-solving therapy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2014;26:323-328. 査読有

[学会発表](計7件)

- (1) シンポジウム  
Mikami K. Influence of poststroke apathy on physical and cognitive function. 17th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting. Symposium "Neuropsychiatric disorders and management of stroke." 2016, Kaohsiung.

Mikami K. Role of selective serotonin-reuptake inhibitors as an adjunctive treatment to physical recovery after stroke. 2016 International RANZCP (The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists) Congress of Psychiatry. Symposium "Depression, Self-Efficacy, and Antidepressant in Stroke." 2016, Hong Kong.

Mikami K. Advantages and disadvantages of antidepressants for recent poststroke patients. World Psychiatry Association International Congress of Psychiatry. Symposium "Neuropsychiatry in Stroke." 2015, Taipei.

Mikami K. Physical recovery after stroke using antidepressants.

World psychiatry association regional congress. Symposium “Neuropsychiatry in Stroke.” 2014, Hong Kong.

研究者番号：70197234

(2) 一般演題

木本啓太郎, 三上克央, 渡邊己弦, 須藤武司, 岩本美知代, 川村玲衣奈, 植杉剛, 永田栄一郎, 山本賢司, 瀧澤俊也, 松本英夫. 脳梗塞後アパシーの頻度と特徴. 第30回日本総合病院精神医学会総会. 2017, 富山.

(3) 連携研究者  
なし

(4) 研究協力者  
なし

Kimoto K, Mikami K, Sudo T, Watanabe N, Akama F, Kawamura R, Mizuma A, Nagata E, Takizawa S, Matsumoto H, Yamamoto K. Frequency and risk-related factors of post-stroke depression during the first year. World Psychiatric Association XVII World Congress of Psychiatry. 2017, Berlin.

木本啓太郎, 水間敦士, 三上克央, 植杉剛, 高地真以子, 祢津静花, 川村玲衣奈, 須藤武司, 滝澤毅矢, 岩本美知代, 渡邊己弦, 風張昌司, 松本英夫, 山本賢司, 永田栄一郎, 瀧澤俊也. 脳梗塞後うつもの追跡研究. 第29回日本総合病院精神医学会総会. 2016, 東京.

〔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〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三上 克央 (MIKAMI, Katsunaka)  
東海大学・医学部・准教授  
研究者番号：90548504

(2) 研究分担者

水間 敦士 (MIZUMA, Atsushi)  
東海大学・医学部・助教  
研究者番号：60609311

松本 英夫 (MATSUMOTO, Hideo)  
東海大学・医学部・教授  
研究者番号：90199886

瀧澤 俊也 (TAKIZAWA, Shunya)  
東海大学・医学部・教授