

日本うつ病学会治療ガイドライン 高齢者のうつ病治療ガイドライン

2020年7月1日

制作

日本うつ病学会
気分障害の治療ガイドライン検討委員会

ドラフト作成ワーキンググループメンバー(50音順)

伊賀淳一¹⁾、押淵英弘²⁾、河野仁彦³⁾、鬼頭伸輔⁴⁾、
木村真人⁵⁾、武島稔⁶⁾、忽滑谷和孝⁷⁾、馬場元⁸⁾、
藤瀬昇⁹⁾、水上勝義¹⁰⁾、三村將¹¹⁾

協力者(50音順)

島野嵩久⁸⁾、前嶋仁⁸⁾、松田勇紀⁴⁾、山崎龍一⁴⁾

(所属は次頁に掲載)

執筆関係者の所属(順不同)

- 1 愛媛大学大学院精神神経科学講座
- 2 東京女子医科大学精神医学講座
- 3 都城新生病院
- 4 東京慈恵会医科大学精神医学講座
- 5 日本医科大学千葉北総病院メンタルヘルス科
- 6 明心会柴田病院／東京医科大学精神医学分野
- 7 東京慈恵会医科大学附属柏病院精神神経科
- 8 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック
- 9 熊本大学保健センター
- 10 筑波大学人間総合科学学術院
- 11 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

利益相反開示(50音順、金額を問わない)

・伊賀淳一

〈講演、原稿料など〉

MSD 株式会社、エーザイ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、吉富薬品株式会社、大塚製薬株式会社、サノフィ株式会社、持田製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、大日本住友製薬株式会社、小野薬品工業株式会社

・押淵英弘

〈講演、原稿料など〉

株式会社南江堂

〈共同研究など〉

持田製薬株式会社、アステラスファーマテック株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社

〈奨学寄付金など〉

大塚製薬株式会社、株式会社ツムラ、持田製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社

・河野仁彦

〈講演、原稿料など〉

大日本住友製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、大塚製薬株式会社、吉富薬品株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、株式会社羊土社、株式会社医学書院、株式会社照林社

・鬼頭伸輔

〈講演、原稿料など〉

帝人ファーマ株式会社、ファイザー株式会社、大塚製薬株式会社、共和薬品工業株式会社、吉富薬品株式会社

・木村真人

〈講演、原稿料など〉

持田製薬株式会社、大塚製薬株式会社、エーザイ株式会社、日本イーライリリー株式会社、大日本住友製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、吉富薬品株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、日本精神科病院協会

〈奨学寄付金など〉

塩野義製薬株式会社、持田製薬株式会社

・島野嵩久

なし

・武島 稔

〈講演、原稿料など〉

共和薬品工業株式会社、大日本住友製薬株式会社、吉富薬品株式会社

・忽滑谷和孝

〈講演、原稿料など〉

ヤンセンファーマ株式会社、エーザイ株式会社、MSD 株式会社、小野薬品工業株式会社、持田製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、塩野義製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、大日本住友製薬株式会社

・馬場 元

〈講演、原稿料など〉

大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社、小野薬品工業株式会社、MSD 株式会社、共和薬品工業株式会社、日本イーライリリー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ファイザー株式会社、大塚製薬株式会社、八潮市、岐阜県精神科病院協会、医療法人社団薫風会山田病院、医歯薬出版株式会社、株式会社アークメディア、株式会社先端医学社、株式会社星和書店

〈奨学寄付金など〉

ノバルティスファーマ株式会社、エーザイ株式会社

・藤瀬 昇

〈講演、原稿料など〉

熊本県医師会、国立病院機構熊本医療センター、熊本県立大学、熊本県庁、熊本県精神保健福祉協会、公益財団法人肥後医育振興会

〈共同研究など〉

公益社団法人熊本県精神保健福祉協会(三村基金)

〈奨学寄付金など〉

医療法人社団自由が丘

〈旅費・贈答品など〉

公益社団法人日本精神神経学会、日本うつ病学会

・前嶋 仁

なし

・松田勇紀

〈講演、原稿料など〉

田辺三菱製薬株式会社、吉富薬品株式会社、共和薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社

・水上勝義

〈講演、原稿料など〉

エーザイ株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、株式会社ツムラ、MSD 株式会社

・三村 将

<講演、原稿料など>

バイエル薬品株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社、日本イーライリリー株式会社、久光製薬株式会社、MSD 株式会社、マイラン EPD 合同会社、ノバルティスファーマ株式会社、小野薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社、ファイザー株式会社、武田薬品工業株式会社、株式会社ツムラ、塩野義製薬株式会社

<共同研究など>

第一三共株式会社、ファイザー株式会社、武田薬品工業株式会社、株式会社ツムラ、塩野義製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社

<奨学寄付金など>

大塚製薬株式会社、エーザイ株式会社

・山崎龍一

<講演、原稿料など>

インターリハ株式会社

高齢者のうつ病

序

高齢者のうつ病治療ガイドライン作成の経緯

日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン検討委員会では、「うつ病の治療ガイドライン」の次回改訂にむけて、日本医療研究開発機構 (AMED) の支援を受け、新たに「高齢者のうつ病」パートを作成することを決定した (2018 年 7 月)。高齢者のうつ病では成人早期のうつ病と比べて、診断や治療の過程で考慮すべき点に違いがあるが、こうした高齢者のうつ病の臨床課題は現在のうつ病治療ガイドラインでは十分に網羅されておらず、これを補完する必要があると考えられたためである (「はじめに」参照)。全体の構成を治療導入に際して確認すべきこと (項目 A) や症状の評価、基礎的な介入など (項目 B) を示した「総論」と、具体的な治療 (項目 C) を示した「各論」の 2 部構成とし、「総論」はこれまでのうつ病治療ガイドラインと同様の記述的 (ナラティブ) レビューをもとに作成し、「各論」は一部医療情報サービス (Minds) のプロトコルに準拠した系統的 (システマティック) レビューに基づいて作成することとなった。また高齢者のうつ病が対象となることから、本パートを作成するにあたっては、日本老年精神医学会の承認と協力を得て、ドラフト作成ワーキンググループには同学会から推薦されたメンバーも参加することとなった。2018 年 11 月にドラフト作成ワーキンググループが発足し、2019 年 1 月に第 1 回ミーティング、同年 5 月に第 2 回ミーティングが開催され、第 16 回日本うつ病学会総会 (2019 年 7 月、徳島) でドラフト初版が公開された。2020 年 1 月にパブリックコメントの募集を行い、これによる改訂がなされた。2020 年 6 月にドラフトの最終版が気分障害の治療ガイドライン検討委員会を経て、同学会の理事会での承認を受け、同年 7 月に高齢者のうつ病治療ガイドラインとして公開された。

ガイドライン作成に関して 本章の基本理念

本章は本体であるうつ病治療ガイドラインと同様、精神科専門医を対象として作成された。本章は高齢者のうつ病の臨床場面において、診療の支援を目的に作成されたものであり、治療を決定づけるものではないため、時と場合に応じてガイドラインにしばられずに医師の裁量で治療を工夫することも必要である。

免責事項

基本理念にあるように、本ガイドラインは治療を決定づけるものではない。このため、治療に際しては、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできず、一方で本ガイドラインから逸脱したことを過失とみなすこともできない。つまり本ガイドラインの内容は医療訴訟の根拠となるものではない。

本章の構成と作成方法

本章では全体を「総論 (A, B)」と「各論 (C)」の 2 部の構成とした。

「総論」では治療導入に際して把握・確認すべき高齢者のうつ病の診断、臨床的特徴、薬物動態、状態の評価と基礎的介入について取り上げた。可能な限り最新のエビデンスを盛り込んだが、内容の性質上、系統的レビューを行うことが困難であるため、記述的レビューに基づいて作成した。

「各論」は医療情報サービス (Minds) による「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2017」に一部準拠することとしたが、現在の実臨床との極端な乖離が生じないような配慮もなされた。スコープとそれに基づく重要検討課題を設定し、課題毎にクリニカルクエスチョン (CQ) を挙げ、各 CQ に対して系統的レビューと、それぞれのエビデンスレベルの評価を行った。その結果に基づいて推奨度を検討し、推奨文を作成した。

系統的レビューに際して

本章の系統的レビューでは PubMed と医中誌を文献データベースとして用いた。レビュー体制が不十分なことから、定量的レビューは努力目標とし、定性的レビューを中心とした。

本章で扱う「うつ病」は基本的に DSM または ICD の診断基準に基づくものであり、多くの研究がそれによって診断されたものであるが、系統的レビューにおいては、エビデンスの質が確保されている研究であればそれに限定していない。

「高齢者」を何歳以上にするかの議論もなされた。「高齢者」の明確な定義は国連や WHO においてもなされていないが、多くの国で 65 歳以上とされており、一部では 60 歳以上とする国もある (甲斐, 2018)。わが国では行政機関を中心に 65 歳以上を高齢者としているため、65 歳を基準とする考えが一般的である。しかし高齢者のうつ病を対象とした研究では、高齢者を 50 歳以上としたものから 75 歳以上としたものまで様々である。また、高齢者を対象とした研究数が限られていることもあり、例えば 65 歳以上に限定すると系統的レビューに十分なエビデンスが集積できないと判断された。このため本ガイドラインでは高

高齢者のうつ病について明確な年齢の基準は設定せず、系統的レビューでは、タイトルに「高齢」ないし「老年」に関する用語が用いられている論文を1次スクリーニングにかけることとし、PubMedの検索式は(elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI])に統一した。

推奨とエビデンスの強さ

表1 推奨の強さ

推奨の強さ	内容	表現例
1 強い推奨	行うこと、または行わないことを強く推奨する	～を推奨する
2 弱い推奨	行うこと、または行わないことを弱く推奨する	～が望ましい

表2 エビデンスの強さ

A 強い	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B 中等度	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C 弱い	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D とても弱い	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

用語について

本章で用いた用語や略語は基本的にうつ病の治療ガイドラインの本体に準じている。

はじめに

エミール・クレペリンがその教科書第8版『初老期精神病』の中で「初老期精神病の領域は現在おそらく精神医学全体の中で最も不明な領域である」と述べたのは1910年のことである。

それから100年余をへて、高齢者のうつ病ないし老年期うつ病を中核とする高齢者の精神医学的問題はきわめて多様であり、クレペリンの時代よりもさらに複雑さ、不確かさを増しているとも言える。

本ガイドラインは「序」で述べたように、日本うつ病学会が作成している「うつ病の治療ガイドライン」の高齢者パートとして企画された。わざわざ高齢者のうつ病を別に取り上げるのは、この領域の診療が成人早期のうつ病の診療と比べて、さらに難しい点があるからである。今日、プライマリ・ケアの臨床場面においても、老年期うつ病の患者さんが受診し、その対応を求められることはまれではない。高齢者のうつ病では、しばしば思考制止や注意・集中力の低下を示し、一見認知症のようにみえる(うつ病性仮性認知症)。したがって、老年期うつ病と認知症との鑑別はしばしば容易ではない。近年では、老年期うつ病と認知症とは鑑別の対象であるだけでなく、むしろ老年期うつ病が認知症のリスクファクターであること、すなわち老年期うつ病から認知症に移行することも少なくないことがわかってきた。また、認知症以外にもせん妄や薬剤性のうつ状態、身体疾患に伴ううつ状態などは高齢者でよく目にする病態である。

治療においても、高齢者のうつ病では成人早期のうつ病と比べて、薬物療法の効果には大きな差がないとする報告が多いが、一方で高齢者のうつ病では薬物の副作用、有害事象が生じやすく、注意を要する。また、認知行動療法をはじめとする精神療法は成人早期のうつ病ではむしろ治療の主体として高いエビデンスを示してきているが、高齢者のうつ病でも同様であるのかの検証はまだ十分なされていない。生活においてさまざまな喪失体験に直面する高齢者こそ、十分な精神療法的介入の有効性の証左が欲しいところである。

本ガイドラインはこれら高齢者のうつ病で頻繁に生じるさまざまな臨床的疑問に答えるべく作成された。基本理念の項でも述べているように、この領域はエビデンスが十分とは言えず、系統的レビューが困難な部分が多々存在する。したがって、本ガイドラインはむしろ、本邦で高齢者のうつ病の診療・研究の第一線にいる者たちの、いわば「エキスパートコンセンサス」となっている部分も多い。特に、クレペリンの時代から連綿と続く精神症候学と、現時点で収集しうる精神薬理学や神経科学、疫学研究などの知見をつなぎ合わせることで、高齢者のうつ病診療に携わる際の道標となるものと考えている。

A.

治療導入に際して

i. 高齢者のうつ病の診断

サマリー

- うつ病の診断は高齢者においても一般成人と同じである
- 発症年齢によって病態や臨床経過・予後に違いがある
- 鑑別や併存などを配慮すべき疾患・病態として双極性障害、認知症、アパシー、せん妄、身体疾患・脳器質疾患に基づく抑うつ状態や薬剤誘発性の抑うつ状態などがあげられる

1) 診断

高齢者であってもうつ病の診断は基本的には一般的なうつ病の診断と変わらない。操作的診断基準としては、米国精神医学会のDSM-5(American Psychiatric Association, 2013)や世界保健機関のICD-10(WHO, 1990)、ICD-11(WHO, 2019)などが用いられるが、いずれの診断基準においても高齢者のうつ病を独立したカテゴリーとして扱ってはならず、「うつ病/大うつ病性障害」や「うつ病エピソード」には高齢患者も包含されている。このため本ガイドラインにおける「高齢者のうつ病」はこうした診断基準に基づいたものである。

高齢者のうつ病には、より若い年齢でうつ病を発症し、高齢になって再発した若年発症の高齢者のうつ病と高齢になってはじめてうつ病を発症した高齢発症の高齢者のうつ病がある。高齢発症のうつ病では高率に大脳深部白質の血管病変を認めることが示されており、これが病態や病状に影響を与えることが示唆されている。こうした脳血管病変を伴ううつ病を「血管性うつ病(vascular depression)」と呼ぶこともある(Alexopoulos et al, 1997)。若年発症のうつ病と比較して、高齢発症のうつ病はより慢性の経過をたどり、再燃率、身体疾患合併率、認知機能障害、死亡率などのアウトカムにおいて予後不良である(Ismail et al, 2013)。

本邦では従来から高齢者のうつ病の臨床的(症候学的)下位分類として、定型うつ病、焦燥性うつ病、仮面うつ病を提案し、鑑別として退行期メランコリーやアパシー、抑うつ体験反応などを重視してきた(古茶ら, 2009)。こうした視点も高齢者のうつ病の解明やきめ細やかな臨床にとって重要であると考えられる。

2) 配慮すべき疾患・病態

a) 双極性障害

双極性障害のうつ病相(大うつ病エピソード)に対しての、抗うつ薬の有用性は明確ではないので、(単極性の)うつ病と双極性障害の鑑別は重要である。

成人期同様、高齢者でも双極性障害の経過中で優勢な病相はうつ病相であるとされている (Nivoli et al, 2014) が、その臨床的特徴に関する知見は非常に少ない。イタリアにおける研究では、外来通院中で大うつ病エピソードを呈している 50 歳以上の患者のうち、双極 II 型障害の頻度は 32.9% だったことが報告されている (Benazzi, 2001)。また、大うつ病エピソードで入院した 60 歳以上の 87 症例を対象にした国内研究 (Takeshima and Kurata, 2010) では、患者の 36.8% が最終的に双極性障害であると診断され、その内訳は双極 I 型障害 6.9%、双極 II 型障害ないし特定不能の双極性障害(軽躁病エピソードの持続期間が 4 日未満) 29.9% だった。双極 I 型障害の患者の 34.0% が入院時には単極性うつ病などの別の診断を受けており、双極 II 型障害ないし特定不能の双極性障害では実に 73.0% の患者が入院時は別の診断をなされていた(うつ病 61.0%、認知症ないし適応障害 12.0%)。すなわち、入院・外来を問わず高齢者の大うつ病エピソードの背景には、30%前後という高い頻度で双極性障害が存在し、そのうち相当数が単極性のうつ病と診断されているということになる。

高齢者の大うつ病エピソードを診療する際は、成人期例と同様に過去の躁・軽躁病エピソードの有無を、本人や家族から聴取することが必須である。しかし、高齢者では、本人・家族ともに長い人生の中での躁・軽躁病エピソードを想起できない場合が少なくない。高齢者の双極性障害では、双極性障害やうつ病の家族歴を持つ例が 39% に上るとされており、双極性障害を疑う一つのヒントになる (Depp and Jeste, 2004)。また、高齢者の双極 II 型障害ないし特定不能の双極性障害では、表 3 に示す臨床的な特徴がうつ病より有意に多いことが報告されている (Takeshima and Kurata, 2010)。これらの特徴の存在に着目することは、双極性障害の鑑別診断の手掛かりになるだろう。

表 3 高齢者の双極 II 型障害ないし特定不能の双極性障害* (DSM-IV-TR) に多い臨床的特徴 (Takeshima and Kurata, 2010)

臨床的特徴
●初回大うつ病エピソードを 60 歳未満で経験している
●4 回以上の大うつ病エピソードを経験している
●抑うつ性混合状態(混合性うつ病)** を示している

* 大うつ病エピソードと、持続期間が 4 日未満の軽躁病エピソードを認める例
 **大うつ病エピソードの期間内に、精神運動性の焦燥、易怒性、思考競合、多弁など 3 個以上の躁症状が併存している状態

b) 認知症・アパシー・せん妄

高齢者のうつ病の診断において、しばしば問題となるのが認知症やせん妄との鑑別である。うつ病と認知症は鑑別が困難な場合が少なくないが、その要因として①うつ病と認知症に類似しないしオーバーラップした臨床症状があること(仮性認知症など)、②認知症に抑うつ状態が高率に合併すること、③うつ病から認知症への移行が多いことなどが挙げられる(馬場, 2017)。

認知症の原因疾患としてアルツハイマー型認知症 (AD) がもっとも多い。AD では病初期から記憶力障害と想起障害の両方を認めるが、特に記憶力障害がより強く障害されるため、近時記憶がより障害され、再認障害もみられる。遠隔記憶は比較的保たれやすい。一方うつ病では注意・集中の障害に加えて想起障害を認めるため、記憶の再生は不良だが、再認は保たれることが多い。また取り繕い反応や振り返り徴候も AD でしばしばみられる徴候である。反応の速度はうつ病で低下することが多いが、初期の AD では低下しない(松田, 2010; 馬場, 2017)。

レビー小体型認知症 (DLB) は AD 以上にうつ病との親和性が高く (Boot et al, 2013)、認知機能障害や幻視、パーキンソニズムなどの中核的症狀が明らかになる前から抑うつ症状が出現することが多いので (Fujishiro et al, 2013)、病初期はうつ病との鑑別がより困難となる。うつ病と比較して DLB で認められやすい臨床症状として、REM 睡眠行動障害や嗅覚障害、起立性調節障害や排尿調節障害、発汗異常などの自律神経症状、向精神薬への過敏性などが挙げられる。パーキンソニズムでは初期には振戦は少なく、寡動や易転倒性が多い。精神病症状としては幻視やパレイドリアなどの視覚認知障害、替え玉妄想(カプグラ症候群)や幻の同居人(ファントムボーダー症候群)などの誤認妄想がしばしばみられる (McKeith et al, 2017; 石川ら, 2017) が、こうした精神病症状は幻視、誤認、妄想に分類され、それぞれ脳の異なるネットワークが関係していることが指摘されている (Nagahama et al, 2007; Nagahama et al, 2010)。

前頭側頭葉変性症のひとつである前頭側頭型認知症 (FTD) の行動障害型 (bvFTD) では、脱抑制やアパシー、固執・常同性、食行動変化などの性格・行動の変化が病初期より認められる。アパシーによる活動性や関心の低下は、うつ病の症状と類似する。うつ病と bvFTD との鑑別には、後述する抑うつ状態とアパシーの鑑別のポイントのほかに、bvFTD の特徴である甘いものを極端に好む、同じものを食べ続けるといった嗜好や食行動の変化も有用な所見となる (田淵, 2018)。

うつ病と認知症との鑑別の補助として頭部 MRI や脳血流 SPECT、DLB の鑑別にはさらに DAT スキャンや MIBG 心筋シンチなどの画像検査も有用である。

抑うつ状態と臨床上類似した状態にアパシー*がある。アパシーは認知症に限らず、脳卒中やパーキンソン病な

どの神経疾患でも高率に認められ、「動機付け(モチベーション)の減弱ないし欠如」を中核とし、無感情、感情の平板化など情動領域の障害、興味喪失、無関心など認知領域の障害、発動性(自発性)の低下など意欲障害、行動領域の障害が現れる(Robert et al, 2009 ; 小林, 2016)。抑うつ状態とアパシーの臨床的鑑別のポイントを表に示す(表 4)(城野ら, 2008 ; 馬場, 2018)。

表 4 抑うつ状態とアパシーの臨床的鑑別のポイント
(馬場, 2018 より一部改変)

	抑うつ状態	アパシー
感情・情動	抑うつ気分 落ち込み、悲哀、不安、焦燥、絶望	無感情、感情の平板化 あらゆる出来事に対する情動反応の減退・喪失
興味・関心	興味・喜びの喪失 否定的出来事・自己の変調・不調に対する関心はむしろ過剰(心気など)	無関心 肯定的・否定的な出来事に対しての関心の喪失 自己に対しての関心も喪失
意欲・行動	精神運動制止 行動するモチベーションは保たれる 活動性の低下に葛藤・苦痛を伴う	自発性の低下 行動するモチベーションの欠如 活動性の低下に葛藤・苦痛を伴わない

*精神医学領域においては、本来アパシーは無感動・無感情を示す用語であり、ここで用いたアパシーはアパシー症候群と呼ぶべきであるが、煩雑をさけるために、本ガイドラインではアパシー症候群をアパシーと記載することとした

せん妄もうつ病の抑うつ状態との鑑別を要する場合がある。特に活動低下型のせん妄(Lipowski, 1989)は混乱と傾眠に特徴づけられるので、うつ病と鑑別を要する場合があるが、せん妄は発症が急激で夜間に多く、症状は変動的である。注意・集中力は極めて散乱しており、多くの場合語る内容が混乱している。見当識障害も顕著で、幻覚がみられる場合もある。一方うつ病では一般に緩徐に発症し、せん妄に比べて症状の変動や見当識障害も少なく、幻覚は通常認めない(田中, 2011)。

c) 身体疾患・脳器質疾患に基づく抑うつ状態、薬剤誘発性の抑うつ状態

高齢者では身体疾患や脳器質性疾患を有することが多く、またその疾患の治療に薬剤が使用されていることが多いので、これらによる抑うつ状態に特に注意を要する。抑うつ状態を生じやすい身体疾患や脳器質性疾患、および薬剤についてはうつ病の治療ガイドラインの第1章「うつ病治療計画の策定」のA. 把握すべき情報 ii. 既往症の表(表 I-3)を参考されたい。

身体疾患や脳器質性疾患、そして薬剤によって生じた

抑うつ状態と、いわゆる原発性のうつ病との鑑別のポイントは①身体・器質性疾患の発症、悪化、寛解、あるいは薬剤の使用と抑うつ状態のそれとの間に時間的な関連があること、②原発性のうつ病とは異なる非定型的な特徴がみられること(発症年齢、経過、家族歴など)、③その身体・器質性疾患あるいは薬剤と抑うつ状態との間に直接的な関連を示す文献的証拠があること、などである(上島, 2008)。

ii. 高齢者のうつ病の臨床的特徴

サマリー

- 自殺念慮、悲観、精神運動激越、心気症、身体症状、精神病症状の頻度が高い
- より高齢であるほど抗うつ薬への反応は悪い
- 再発率が高く、維持療法が重要である
- 自殺や認知症への移行に注意が必要である

1) 臨床症状

抑うつ気分と興味・喜びの喪失は高齢者のうつ病と成人早期のうつ病の共通の中核症状であるが、それに続く中核症状は高齢者では自殺念慮、悲観であるのに対して(Belvederi et al, 2018)、成人早期では易疲労感や食欲の変化であった(Cramer et al, 2016; Fried et al, 2016)。また高齢者のうつ病と成人早期のうつ病のHAM-D スコアを直接比較した研究では、高齢者のうつ病では精神運動激越、心気症、身体症状(一般的)、身体症状(消化器系)の重症度が高く、罪責感と生殖器症状は低かった(Hegeman et al, 2012)。一方で強い罪責感や罪業妄想を伴う場合は、自殺のリスクが高い(Gournellis et al, 2019)。高齢者のうつ病では入院患者の45%が精神病的うつ病であったという報告がある(Coryell et al, 1996; Maj et al, 2007)(うつ病の治療ガイドライン「精神病的うつ病」の項参照)。

2) 治療反応・寛解

より高齢になるほど反応率・寛解率ともに低くなる傾向にある(Kok et al, 2012; Nelson et al, 2008; Tham et al, 2016; Henssler et al, 2018)。ほかに治療開始時に重症、不安症状の合併、現在のエピソードが長い、身体疾患の合併、遂行機能障害の存在は治療反応性不良の予測因子であり、治療早期の反応は治療反応性良好の予測因子である(Tunvirachaisakul et al, 2018)。精神病症状を伴う高齢者のうつ病は、抗うつ薬と抗精神病薬の併用やECTを用いることで、非精神病的のうつ病と同等の反応が期待できる(Gournellis et al, 2014)。

3) 再発・再燃

高齢者のうつ病は再発率が高く (Mueller et al, 2004; Mitchell et al, 2005)、残遺症状の存在は再発率を上げることから、維持療法は重要である (Kiosses et al, 2013)。抗うつ薬による 12 か月の維持療法はプラセボと比較して有意に再発・再燃を予防し (NNT=5)、有害作用による脱落には有意差はない (Wilkinson et al, 2016)。

4) 予後

未治療の場合、遷延して生命予後も悪い (Cole et al, 1999)。本邦においても自殺者の約 4 割は高齢者であり、うつ病が大きな要因である。高齢者の抑うつ症状が認知症の前駆症状であることや (Singh-Manoux et al, 2017)、抑うつエピソードが認知症のリスクとなることが指摘されており (Kessing et al, 2004; Diniz et al, 2013)、認知症への移行に注意が必要である。高齢者のうつ病の 5~7 年の追跡調査では、認知機能が正常であった患者の 18.2% が認知症に移行していたのに対して、認知機能低下があったうつ病 (仮性認知症) 患者では 71.4% が認知症に移行した (Saez-Fonseca et al, 2007)。レビー小体型認知症への移行も多い (Chiu et al, 2017; Fujishiro, 2019)。

iii. 高齢者における薬物動態

サマリー

- 加齢による薬物動態、薬力学の変化から有害事象が発現しやすい
- 全身状態、特に肝・腎・心機能障害に留意する
- 向精神薬以外の併用薬との相互作用に留意する
- 向精神薬の多剤・併用投与を避け、少量から開始し、漫然と使用しない

1) 概要

薬物動態ならびに薬力学の加齢に伴う変化

薬物動態は加齢により影響を受けるため、向精神薬による薬物有害事象も増加する (日本老年医学会, 2015; 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2019)。高齢者では様々な理由から薬剤の血中濃度が上昇しやすいため、薬効と有害事象が大きくなりやすい (表 5)。また、ベンゾジアゼピン受容体作動薬や抗コリン作用のある薬剤に対して高齢者は感受性が亢進していることが指摘されている。高齢者に向精神薬を投与する際は、現在の全身状態 (肝・腎・心機能障害の有無) や併用薬の有無を事前に評価し、慎重に処方する。また、漫然と処方せず随時有効性と有害事象を評価

することが望ましい。血液検査や心電図検査による身体状態の確認が必要である。高齢者に対して向精神薬の多剤併用療法は有害事象が出現しやすいことから推奨されない (Ko et al, 2017)。

2) 各向精神薬について

表 5. 薬物動態と薬力学の加齢性変化

薬物動態	吸収	消化管機能が低下し、影響を受ける
	分布	細胞内水分が減少し水溶性薬剤の血中濃度が上昇する
		脂肪量は増加し脂溶性薬剤が蓄積しやすい
	代謝	肝血流量の低下、肝細胞数の減少、酵素活性の低下、肝細胞に薬を運搬する薬物トランスポーターの減少により代謝が低下する 肝代謝率の高い薬剤で血中濃度が上昇しやすい。肝チトクローム P450 (CYP) の代謝効率が低下する。多くの向精神薬が CYP で代謝されるため薬物の血中濃度が高くなる (特に CYP1A2, 2C19, 3A)
排泄	1. 腎血流量の低下、腎機能低下、腎機能障害による腎排泄型薬剤の血中濃度上昇	
	2. 脳血液関門の P 糖タンパク質発現低下による脳から静脈への薬剤排泄遅延	
	3. 消化管の P 糖タンパク質発現低下による体内各組織からの薬剤排出遅延	
	4. 胆汁分泌遅延による排出遅延	
薬力学	薬効と有害事象ともに、大きくなりやすい	

a) 抗うつ薬

高齢者のうつ病に対して抗うつ薬を使用する際に注意すべき副作用に、低ナトリウム血症、転倒、骨折、骨密度低下、不整脈、錐体外路症状、セロトニン症候群、消化管出血が挙げられる。抗うつ薬の効果発現より早くに有害事象が生じるため、早期発見に努める。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) は、三環系抗うつ薬 (TCA) に比して忍容性が高い。一方で CYP に対する阻害作用があるために、薬剤相互作用に注意が必要がある。CYP の薬剤相互作用の度合いは、フルボキサミン、パロキセチンが強く、デュロキセチン、セルトラリンが中等度で、エスシタロプラム、ミルタザピン、ベンラファキシンは弱い (Keneddy et al, 2016)。また、SSRI は主に CYP を介して肝臓で代謝され腎臓から排泄される。

TCA は、SSRI、SNRI に比して忍容性が低く、使用には注意を要する。TCA は CYP を介して肝臓で代謝され、グルクロン酸抱合を受け、主に腎臓から排泄される。また、TCA

は抗コリン作用、抗ヒスタミン作用、抗アドレナリン $\alpha 1$ 受容体作用があり、高齢者には忍容性が低い。アドレナリン $\alpha 1$ 受容体の遮断により起立性低血圧や頻脈を生じると、ふらつきや転倒の原因となる。起立性低血圧を生じた場合は、減量もしくは対症的な昇圧剤の投与、手すりにつかまる等の生活指導を行う。

抗うつ薬による薬剤性SIADHは無症状の場合もあるが、程度によって嘔気、筋力低下、けいれん、意識障害などを引き起こす。特に高齢者で頻度が高く (De Picker L et al, 2014; Filippatos et al, 2017)、SSRI や SNRI が他のクラス (TCA や NaSSA) より多い (Filippatos et al, 2017; Farmand et al, 2018)。うつ病自体が心血管疾患や不整脈のリスクであるが (Shi et al, 2017; Brown et al, 2018)、TCA や新規抗うつ薬は心臓突然死や致死性不整脈のリスクとなる (Jolly et al, 2009; Leonard et al, 2011)。特に高用量の TCA は注意が必要である (Ray et al, 2004)。TCA とエスシタロプラムは QT 延長に注意が必要である (Ojero-Senard et al, 2017; Beach et al, 2014)。TCA やエスシタロプラムを投与する際は心電図検査などを行い、特に循環器系への合併症に十分注意する必要がある。なお高齢者に限ったことではないが、SSRI のまれではあるが重大な副作用として上部消化管出血が挙げられる。特に高齢者で頻度が高い NSAIDs や抗血小板薬の併用時にリスクが上昇するため、これらの薬剤を併用中の高齢者では特に注意する (Anglin et al, 2014; Jiang et al, 2015)。

SSRI、SNRI、TCA とともに、肝代謝であれば各薬剤の CYP に対する影響を知る必要があり、また患者の肝機能を把握する。また、腎代謝の薬剤であれば患者のクレアチニンクリアランスなど腎機能を把握する。

b) 炭酸リチウム

一般的に忍容性が高い (Fotso Soh et al, 2019)。一方で、有効血中濃度 (0.4~1.2mEq/L) が、中毒濃度 (1.5mEq/L 以上) に近接しているためリチウム中毒に注意する。リチウムは腎排泄の薬剤であり、腎機能低下時には特に血中濃度に注意する。添付文書上、重篤な心疾患、リチウムの体内貯留を起こしやすい状態、腎障害のある患者、脱水状態または発熱、発汗、下痢を伴う疾患がある患者、食塩制限患者などでは禁忌となっている。また、血中濃度を上昇させる可能性がある薬剤 (非ステロイド性抗炎症薬 [NSAIDs]、利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤等) の併用時には血中濃度に細心の注意を払う必要がある。投与初期や増量時には 1 週間に 1 回を目途に、維持量の投与中には 2~3 か月に 1 回を目途に最低血中濃度を評価する。

c) 抗精神病薬

うつ病に対して、抗精神病薬の併用を行う際、高齢者では血中濃度半減期が延長し CYP 活性が低下するために、初期投与と維持投与を行う場合ともに低用量で行う必要

がある。高齢者への抗精神病薬の選択は、錐体外路症状や抗コリン性の副作用に注意して行う必要があり、第二世代抗精神病薬を選択することが望ましい。抗精神病薬による有害事象は、ドパミン D2 受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、アドレナリン $\alpha 1$ 受容体、ヒスタミン H1 受容体を遮断することによって起こる。注意すべき有害事象は、錐体外路症状や抗コリン性の副作用、そして QT 延長に伴う重症の心室性不整脈や心臓突然死である。抗精神病薬を処方されている高齢者、特に電解質異常や不整脈の既往がある場合は定期的な心電図検査による QTc 間隔の測定が望ましい。以上より高齢者では第一世代抗精神病薬の使用は控え、初回投与量を少量とすることが推奨される。

d) ベンゾジアゼピン受容体作動薬 (BZD) および

他の不眠症治療薬

BZD 含め不眠症治療薬について述べる。うつ病の経過に不眠症や不安症の合併は多く、補助的な治療として BZD を併用した治療が行われる (Fava et al, 2006)。ベンゾジアゼピンは基本的に CYP で代謝される。また、蛋白結合率が高い。そのため、低タンパク血症や肝障害があるときには薬効が大きくなるために注意する。加齢のみによる薬力学的変化も大きく、薬効は 2~3 倍増強すると報告されているため、臓器障害がなくとも高齢者への使用には注意を要する (Hammerlein et al, 1998)。BZD の作用特性の違いは、主に作用時間 (最高血中濃度到達時間と代謝半減期) の違いである。高齢者に BZD を使用する際には、転倒のリスクを高めるほか、認知機能障害やせん妄症状を引き起こす可能性に留意する。よって、高齢者では、長時間作用型を高用量で投与することは避けることが望ましい。また、作用時間が短い薬剤であっても、夜間せん妄のリスクとなりうるため注意が必要である。長期的に投与することによる依存形成や離脱症状の出現にも注意する。不眠に対する使用は不眠の期間のみに限定し、徐々に減量を行うことで中断に伴う離脱症状に備える。GABA 受容体を介さない不眠症治療薬としてメラトニン受容体作動薬 (ラメルテオン) とオレキシン受容体拮抗薬 (スボレキサント) があげられる。ラメルテオンは CYP を介し肝臓で代謝され、高度な肝障害下での使用とフルボキサミンとの併用が禁忌となっている。スボレキサントは覚醒維持にかかわるオレキシン受容体を選択的に阻害する薬剤であり、添付文書では高齢者に使用する際はスボレキサント 15 mg の投与にとどめるよう記載されている。ただしいずれの薬剤もうつ病の不眠に対する系統的な検討は行われておらず、添付文書には「精神疾患 (統合失調症、うつ病等) の既往又は合併のある患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない」、「二次性不眠症に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない」と記載されている。効果等詳細についてはうつ病の治療ガイドライン第 6 章を参照されたい。

B.

状態の評価と基礎的介入

i. 状態の評価

サマリー

- 自記式評価尺度としてはGDSやQIDS-SR、他覚的評価尺度としてはHAM-DとMADRSが代表的である
- 前者は主にスクリーニング、後者は重症度の評価に用いられる
- アパシーの評価としては、Apathy scaleや標準意欲評価法が作成されている
- 食欲低下や脱水等の全身状態に注意することが重要である

高齢者のうつ病をスクリーニングする目的で開発された自記式評価尺度としては、Geriatric Depression Scale (GDS)がよく知られている。15項目からなる短縮版が最も汎用されており、妥当性や信頼性も検証されている(Yesavage et al, 1983)。日本語版は笠原らにより作成されている(笠原ら, 1995)、妥当性や信頼性については検証されていない。また、Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self Report (QIDS-SR)は、後述するHAM-D等との相関が示され、妥当性や信頼性も検証されている自記式評価尺度である(Reilly et al, 2015)。その他の自記式評価尺度については、うつ病の治療ガイドライン第1章「うつ病治療計画の策定」の「B. 施行すべき検査、iv心理検査」や成書を参照されたい。

他覚的評価尺度としては、Hamilton Rating Scale for Depression; HAM-D (Hamilton, 1960)とMontgomery - Åsberg Depression Rating Scale; MADRS (Montgomery & Åsberg, 1979)が代表的である。いずれもうつ病を診断するために作成されたものではなく、すでに「うつ病」と診断された患者の重症度評価に用いられるものである。質問が構造化され、アンカーポイントも決められ、評価者間の信頼性が検証されているHAM-D改訂版として、GRID-HAMD (Tabuse et al, 2007; Williams et al, 2008)および構造化ハミルトンうつ病評価尺度 (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale; SIGH-D) (Williams, 1988)がある。日本語版SIGH-Dは中根らが作成し(中根ら, 2004)、信頼性と妥当性も検証されている(Naritaら, 2002)。また、17項目版では評点による重症度も示されている(Kearns et al, 1982)。MADRSは身体症状の影響を極力除外し、精神症状を中心とした抑うつ症状と無快感症(anhedonia)に重点が置かれているのが特徴である。日本語版は上島らによりMADRS-Jが作成され、信頼性と妥当性も検証されている(上島ら, 2003)。構造化MADRS (Structured Interview Guide for MADRS; SIGMA)も開発され、さらに高い評価者間の信頼性

も得られている(Takahashi et al, 2004)。

一方、高齢者のうつ病と認知症を鑑別する上で重要な臨床症候であるアパシーの評価については、自記式評価尺度としてApathy Evaluation Scale (Marin et al, 1991)やApathy Scale (Starkstein et al, 1992)が作成されており、後者は岡田らにより「やる気スコア」として日本語訳が作成され、妥当性も検証されている(岡田ら, 1998)。また日本高次脳機能障害学会によって「標準意欲評価法」が作成されている(日本高次脳機能障害学会 Brain Function Test 委員会, 2006)。

また、高齢者のうつ病では、食欲低下や脱水などから身体的に衰弱し、全身状態が不良になることがしばしばある。このため高齢者のうつ病の診療の際には、全身状態を定期的に評価し(うつ病の治療ガイドラインの「必要な検査」参照)、必要に応じた対応に留意することも重要である。

ii. 基礎的な介入

サマリー

- 本格的治療を導入する以前に、本人・家族および介護者に対する心理教育、環境調整を行う
- さまざまな喪失体験を背景とした老年期心性に対して十分な受容的・共感的態度を示すことが重要である
- 家族が疲弊していることも多く、家族へも共感的態度を示しつつ、老年期心性への理解を促すことが必要である
- 高齢者のうつ病は自殺リスクが高く、注意が必要である

うつ病の治療ガイドライン第1章「うつ病治療計画の策定」の「D. 治療開始に際して考慮すべき点」や第2章「軽症うつ病」における「B. 基礎的介入」のところでも述べられている通り、薬物療法や体系的な精神療法などの本格的治療を導入する以前に、本人・家族および介護者に対する心理教育、環境調整を行い、高齢者においては特に身体的状態にも注意しながら治療計画を立てることが推奨される。その上で、高齢者のうつ病においては、さまざまな喪失体験を背景とした老年期心性に対して十分な受容的・共感的態度を示すことが重要である。すなわち、身体的機能の低下、社会的役割の縮小、近親者との死別などを比較的短期間に複数体験し得るということである。また、独居あるいは同居の家族がいてもその家族自体が患者への対応ですでに疲弊していることも多く、その場合、環境調整はとて重要である。家族の疲弊の要因として、敬愛してきた身内に対して尊厳ある生活態度を求めてしまうが、患者がその期待に応えてくれない葛藤の存在が認められることがしばしばあるため、その場合は、家族に対しても共感的態度を示しつつ、老年期心性への理解を促すことが必要である(落合ら, 2009; 馬場, 2011)。

また、本章A「治療導入に際して」のii「高齢者のうつ病の臨床的特徴」にも述べられている通り、高齢者のうつ病は自殺リスクが高く注意が必要である。希死念慮や悲観的な言動等が認められる場合は、躊躇せずしかるべき対応をとる必要がある(うつ病の治療ガイドライン第1章「うつ病治療計画の策定」の「C. 注意すべき徴候」を参照)。

C.

治療の各論

QQ 1. 高齢者のうつ病に有用な精神療法はあるか？

推奨

高齢者のうつ病に対して、精神療法(認知行動療法(B)、問題解決療法(B)、回想療法・ライフレビュー療法(B)や行動活性化療法(C))はうつ症状の軽減に有効であり、明確な有害事象の報告はなく試みるべき治療法である(1B)。ただ、各療法間で有効性の差を示す明確なエビデンスはない(D)。

解説

高齢者のうつ病に対するうつ症状の改善効果は、精神療法全般的に通常の一般的治療と比較して優れているというメタ解析結果がある(Cuijpers et al, 2006; Huang AX et al, 2015)。また、9つのCBTと1つのIPTを合わせたメタ解析では寛解率において薬物療法と同等であり、脱落率においては精神療法の方が少なく優れている結果が示されている(de Maat et al, 2007)。一般的に精神療法は軽症から中等症でおこなわれることが多いが、殆どのメタ解析では重症度を明記しているものはなく、病期(急性と慢性)や治療環境(外来と入院、施設)を限定することとどめていることが多い。唯一 de Maatらの論文では、中等症でもうつ症状の軽減効果はあるが軽症の方がその効果は大きく、重症のうつ病に対する効果のエビデンスはないとしている。むしろ重症患者では精神療法が心理的負担にならないような配慮も必要である。

一般的に用いられる支持的精神療法は、汎用頻度の高さと技法の非特異性から、統計的な有効性を示す報告はない。しかし、精神療法としては基本をなすものであり、うつ病の治療ガイドラインの項を参照されたい。一方、特異的な精神療法の有効性に関して、多くのメタ解析の報告がなされている。個別にみると、認知行動療法(Pinquart et al, 2001; Pinquart et al, 2007; Payne et al, 2008; Gould et al, 2012; Holvast et al, 2017) (B)、問題解決療法(Jonsson et al, 2016; Frost et al, 2018)、回想療法／ライフレビュー(Bohlmeijer et al, 2003;

Song et al, 2014; Jonsson et al, 2016)、行動活性化療法(Orgeta, 2017)が支持されている。

回想療法はうつ病治療には馴染みがないが、高齢者に対して行われる精神療法であり、自分の人生を振り返る過程に専門家が受容的共感的態度で意図的に働きかけ、回想を積極的に評価することで、過去の未解決な問題を処理し自尊心を向上させ、人格の統合を目指すものである。ライフレビューとほぼ同義語として用いられているが、ライフレビューは過去の出来事の意味や価値を与えるプロセスである評価を通して、人生の統合や受容を主な目的にしているのに対して、回想療法は Quality of Life (QOL) を高める楽しい経験の提供や参加者間の交流の促進も含まれている(加藤敏ら, 2011)。この回想療法やライフレビューも高齢者のうつ病治療には有効である(Jonsson et al, 2016)。一方、対人関係療法の有効性は示されているが、現時点ではメタ解析の報告はない。高齢者の場合、認知機能の低下の影響で精神療法の効果が疑問視されている。対象者に認知症の併存を含めた行動活性化療法のメタ解析において、その効果があるとの報告(Orgeta, 2017)はあるが、認知症や認知機能の低下を併存するうつ病高齢者に限定した研究のメタ解析はない。

介入時期として、急性期でも効果は期待できる(Huang, 2015)。介入効果の持続期間は、認知行動療法において6か月との報告がある(Gould et al, 2012; Holvast et al, 2017)。系統的レビューではあるが、6か月以降の効果の持続は期待できない(Krishna et al, 2013)。一方、回想療法では、その効果持続期間は3か月と認知行動療法と比べ短く、6か月後ではその効果を認められない(Song et al, 2014)。いずれにせよ、6か月以降の効果を目指すことは難しくブースターセッションが必要であろう。認知行動療法に限定されるが、集団療法と比較して個人療法での効果が大きいという報告(Pinquart et al, 2001)や有意差はないという報告もあり(Cuijpers et al, 2006)一定していない。適切な介入期間は7~12週という報告がある一方、回数と効果には関係がないとの報告もあり一貫はしていない。ただ、集団療法や長期間の介入は脱落率が高まるので注意が必要である(Pinquart et al, 2007)。各治療間での有用性では差を認めない報告も多く(Cuijpers et al, 2006; Wilson et al, 2008; Peng et al, 2009; Gould et al, 2012)、評価方法、対象年齢、介入方法、介入期間など条件を一致させることが困難であり、現時点では、治療技法による明らかな差は認められない。

CQ 2.

高齢者のうつ病に対して推奨される抗うつ薬はどれか？

推奨

高齢者のうつ病に対して、抗うつ薬治療による有効性（急性期および維持期治療）が示されているが(B)、抗うつ薬のクラス間での有効性の差を示す明確なエビデンスはない。

一方安全性に関して、有害事象は新規抗うつ薬(SSRI, SNRI およびミルタザピン)や non-TCA に比べて TCA で多い傾向にある(B)。

以上より、高齢者のうつ病に対しては、新規抗うつ薬ないし non-TCA が推奨される(1B)。

なお、新規抗うつ薬間での有効性および安全性の比較に関しては、エビデンスが十分とは言えず、現時点で順位付けはできない(D)。

解説

高齢者のうつ病に対する抗うつ薬による急性期治療に関するメタ解析では、反応率(Nelson et al, 2008; Tedeschini et al, 2011; Kok et al, 2012) および寛解率(Nelson et al, 2008; Kok et al, 2012)において抗うつ薬のプラセボに対する有意な有効性が示されており、また抗うつ薬による維持期療法に関するメタ解析でも有意な再発予防効果が示されている(Kok et al, 2011; Tham et al, 2016)。ただし 65 歳以上の患者においてはプラセボに対して有意な有効性が示されなかったとする報告もあるので(Tedeschini et al, 2011; Tham et al, 2016)、より高齢な患者に抗うつ薬による薬物療法を行う際は、十分にそのリスクとベネフィットを鑑みることが必要である。

抗うつ薬のクラスによる有効性や安全性を比較したメタ解析では、抗うつ薬のクラス(SSRI, SNRI, TCA, non-TCA)で有効性に差はないとした報告が多い(Mittmann et al, 1997; Mottram et al, 2006; Nelson et al, 2008; Mukai et al, 2009; Kok et al, 2011; Kok et al, 2012; Tham et al, 2016)。ネットワークメタ解析でも SSRI と SNRI のプラセボに対する有意な有効性が示された(Thorlund et al, 2015)。

一方副作用の発現や副作用による脱落などの有害事象は、抗うつ薬のクラス間で差がないとした報告もあるが(Mittmann et al, 1997; Kok et al, 2011)、SSRI や non-TCA に比べて TCA で有害事象が多いとした報告もある(Wilson et al, 2004; Mottram et al, 2006)。

ミルタザピンについては高齢者のうつ病を対象としたランダム化二重盲検比較試験(RCT)で SSRI(Schatzberg et al, 2002) および少量の TCA(Høyberg et al, 1996)と比較して有効性において非劣性が示されており、有害事象も SSRI と同等またはそれ以下だったことから新規抗うつ薬として SSRI と同等の有効性・安全性があるものと評価した。

CQ 3.

高齢者のうつ病に対して薬物療法と精神療法の併用は単独治療より有用か？

推奨

高齢者のうつ病に対する精神療法は薬物療法と併用することが有効であるという明確なエビデンスはない(D)。しかし、慢性経過の患者に対しては有効である可能性が示唆されており、精神療法と薬物療法の併用は一定の有用性が期待できる(2D)。

解説

うつ病に対する薬物療法単独と、薬物療法に精神療法を併用した場合の効果比較に関する論文は多々あるが、高齢者に限定すると少ない(Cuijpers et al, 2015)。

認知行動療法と三環系抗うつ薬の併用療法と認知行動療法単独ではその効果に有意差はないが、三環系抗うつ薬単独よりも優れ、うつ病が中等症であれば併用療法が有効としている(Thompson et al, 2001)。そのほかにも、認知行動療法や、対人関係療法においても薬物療法と併用することで、単独よりも効果を示す報告はいくつかある(Sirey et al, 2005; Hollon et al, 2005; Cuijpers et al, 2013)。メタ解析の報告が1件あり、それによると、55 歳以上の RCT に限定した 14 研究の解析結果、抗うつ薬との併用と精神療法単独(CBT、回想療法)との差は認められなかった。しかし、2004 年以降の研究が含まれておらず、併用療法に関するエビデンスは乏しい(Peng et al, 2009)。高齢者に限定してはいないが、Hollon ら(2005)の報告では、高齢者を含めた成人を対象とした系統的レビューで、慢性うつ病ではより効果がある可能性が示唆されている。また、併用療法することで寛解率は上がるが、統計的有意差までには至らない報告もある(Reynolds, et al, 1999; Reynolds et al, 2010)。

以上よりエビデンスは限定的であるが、慢性の患者などに薬物療法と精神療法の併用には一定の有用性が期待できる。

CQ 4. 高齢者のうつ病に対して低用量の抗うつ薬の投与は有用か？

推奨
 高齢者のうつ病に対する低用量の抗うつ薬の投与に関するエビデンスは限定的だが、新規抗うつ薬において低用量(適用量の半量)での有効性が示され、また有害事象が少ないことが報告されている(C)。
 以上より高齢者うつ病に対して抗うつ薬を使用する際には、まずは低用量(適用量の半量程度)での効果を確認することが推奨される(1D)。

解説

ここではCQ2の推奨に沿って、新規抗うつ薬(国内承認薬、国内承認用量)による試験を対象とした。

高齢者のうつ病を対象とした低用量の抗うつ薬の有効性と安全性に関する試験としては、パロキセチンCR 25mg/日によるプラセボ対照試験(10週間)では、パロキセチンCR 25mg/日においてプラセボに対する反応率、寛解率ともに有効性が確認されており、50mg/日の試験より有害事象が少ないことが報告された(Rapaport et al, 2009)。

高齢者のうつ病を対象とした新規抗うつ薬による有効性と安全性に関するプラセボ対照試験では、パロキセチン(Rapaport et al, 2003)、フルボキサミン(Wakelin, 1986)、セルトラリン(Schneider et al, 2003; Sheikh et al, 2004)、デュロキセチン(Raskin et al, 2007; Wise et al, 2007; Raskin et al, 2008a; Raskin et al, 2008b; Robinson et al, 2014)で通常適用量でのプラセボに対する有効性および安全性が示されている。エスシタロプラム(Kasper et al, 2005)とベンラファキシン(Schatzberg et al, 2006)ではプラセボに対する有効性が示されなかった。

他の抗うつ薬との比較対照試験では、低用量(50mg/日)のセルトラリン(Forlenza et al, 2000; Forlenza et al, 2001)、通常適用量のミルナシプラン(Tignol et al, 1998)、ベンラファキシン(Allard et al, 2004; Hwang et al, 2004)、ミルタザピン(Schatzberg et al, 2002; Høyberg et al, 1996)で対照薬に対する同等の有効性と安全性が示されている。

以上より高齢者のうつ病に対する低用量の抗うつ薬の有効性と安全性についてのエビデンスは、パロキセチンのデータに限定されているが、その有効性とより高い安全性からは、他の新規抗うつ薬においても同様の有用性が期待されるため、まずは通常適用量の半量程度での効果を確認することが推奨される。一方、多くの新規抗うつ薬において、通常適用量での有効性と安全性が示されていることから、低用量の効果が不十分な場合は、有害事象に十分注意しながら、適用最大量まで増量することが推奨される。ただし、TCAを増量する際には、有害事象の出現により注意が必要である(CQ2参照)。

CQ 5. 高齢者のうつ病に対する維持療法における適切な抗うつ薬の投与期間は？

推奨
 高齢者のうつ病は再燃・再発リスクが高いことから、寛解後少なくとも1年は持続療法を行う(1C)。その後の維持療法の期間は再発リスクや患者家族の希望を考慮して決定する(2D)。

解説

高齢者のうつ病は再燃・再発しやすいことが知られているが(Mueller et al, 2004; Mitchell et al, 2005)、抗うつ薬による持続/維持療法により再燃・再発は予防できる可能性がある(Wilkinson et al, 2016)。3つの小規模RCTのメタ解析から、6か月以上寛解が続いて回復した後も抗うつ薬を継続することで、1年間は有意に再発が減少することが示されている(Kok et al, 2011)。また持続療法によって年間寛解が続けば、初発エピソードなら漸減中止、2回目のエピソードなら1年間は維持療法を継続、3回目以上のエピソードなら2年以上か無期限で維持療法を継続すべきというエキスパートコンセンサスがある(Kok et al, 2017)。再発の予測因子として、重症のエピソード、不安症状の併存、遂行機能障害の併存などが知られており(Tunvirachaisakul et al, 2018)、再発リスクが高い場合は長期の維持療法を考慮する(図1)。

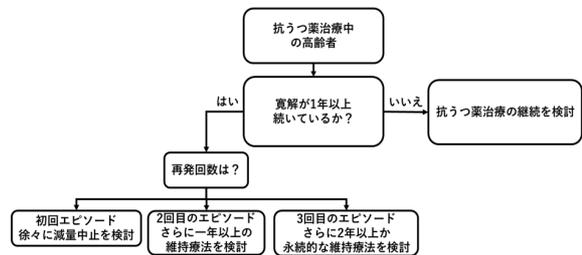


図1 高齢者のうつ病に対する抗うつ薬維持療法のアルゴリズム (Kok et al, 2017より改変)

Q6. 第一選択薬による治療に成功しない高齢者のうつ病に対して、抗うつ薬の変更ないし併用を行うことは有用か？

推奨
 高齢者では、抗うつ薬の変更ならびに併用の有用性を判断するに足るエビデンスはほぼない(D)。抗うつ薬の変更は、前薬による治療で反応が得られない場合や、前薬の忍容性が不良の場合に試みることを提案できる(2D)が、抗うつ薬の併用は、高齢者では向精神薬の多剤併用療法で有害事象が出現しやすい可能性があり、行わないことが望ましい(2D)。

解説

第一選択薬による治療に成功しないうつ病に対する薬物療法戦略には、抗うつ薬の増量、抗うつ薬の変更、抗うつ薬の併用、抗うつ薬以外の薬物の追加(増強療法)がある。抗うつ薬の増量の詳細は CQ4 を、増強療法の詳細は CQ7 を参照いただきたい。

高齢者で抗うつ薬の変更や併用の有用性を検討した研究は非常に少ない。抗うつ薬変更の有用性を検討した研究は、いずれも小規模な単盲検 RCT 1 報(Mazeh et al, 2007)と比較群のないオープン試験 3 報(Whyte et al, 2004; Karp et al, 2008; Kok et al, 2009)のみであり、20-80%の抑うつ症状に対する有効率と 0-12.5%の有害事象による脱落率が報告されている。抗うつ薬併用の有用性を純粋に検討した研究は存在せず、パロキセチン反応不良例にプロピオン SR、ノルトリプチリン、炭酸リチウム(うつ病には適用外)のいずれかを併用した比較群のないオープン試験が 1 報(Dew et al, 2007)あるのみである。この試験では全体で 50%が回復した一方、51%が有害事象で脱落した。併用薬ごとの効果は記載がない。抗うつ薬治療に反応不良な高齢者うつ病に対する薬物療法のメタ解析は 1 報のみ(Cooper et al, 2011)存在し、上述の全報告が含まれ、全体で約 50%の患者に反応が得られることが示されている。しかし、この解析には炭酸リチウム等による増強療法 10 試験の成績も統合されており、抗うつ薬の変更ないし併用に限定した抑うつ症状に対する有効性は示されていない。

以上より、エビデンスは不十分であるが、第一選択薬による治療に成功しない高齢者のうつ病に対して、抗うつ薬の変更は一定の有用性があると考えられる。一方、抗うつ薬の併用は有効性がリスクを上回るとは言えず、行わないことが望ましい。

Q7. 第一選択薬による治療に成功しない高齢者うつ病に対して、抗うつ薬以外の薬物の追加(いわゆる増強療法)は有用か？

推奨
 アリピプラゾール(A)ならびに炭酸リチウム(B)による増強療法の抑うつ症状に対する有効性が示されている。アリピプラゾールによる増強療法は、急性期ではアカシジアやパーキンソニズムの発現が多いが、全脱落率はプラセボと差がなく忍容性が高い(A)。しかし、半年を超える長期投与の知見は乏しいので、ジスキネジアなどの遅発性の有害事象に留意しつつ行うことを提案する(2A)。炭酸リチウムによる増強療法は重篤な有害事象の発現例があり、脱落率が高い可能性がある(B)、血中濃度や重篤な有害事象に留意しつつ行うことを提案する(2B)。

解説

炭酸リチウム(うつ病には適用外)による増強療法の報告が最も多いが、良質の研究は存在せず、小規模なオープン RCT 1 報と、6 報のケースシリーズないし比較群のないオープン試験があるのみである。TCA ないしベンラファキシン XR への反応不良例を対象としたフェネルジン(MAOI、発売中止)との 6 週間のオープン RCT (Kok et al, 2007)では、フェネルジン群に寛解例がなかったのに対して、炭酸リチウム群の寛解率は 33.3%だった。リチウム血中濃度は平均 0.71mEq/L で、80%に振戦が出現したが、脱落例はなかった。CQ6 で引用したメタ解析 (Cooper et al, 2011)では、この RCT 以外の試験 6 報中 5 報の成績が統合されており、反応率は 42% (57 例、95%信頼区間 21-65%)だった。6 報のリチウム血中濃度の平均は 0.61-0.82mEq/L であり、有害事象は振戦、腎障害、転倒、意識レベル低下、失調などで、発現頻度とそれに伴う脱落率は、各 9.1-42.9%、0-41.0%と幅があった。なお、高齢者はリチウムの血中濃度上昇を起こし易い身体疾患の合併や薬剤の内服機会が多いので、B. iii 「高齢者における薬物動態」の項を参照し、適正な使用に留意されたい。

アリピプラゾールによる増強療法は、ベンラファキシン XR に反応が不良な 60 歳以上の 181 例を対象とした 12 週プラセボ対照二重盲検 RCT (Lenze et al, 2015)で抑うつ症状に対する有効性が示されている(寛解率: 実薬 44%対プラセボ 29%、NNT 6.6、寛解例の投与量中央値 7mg/日)。全脱落率は実薬 4.4%に対してプラセボ 7.8%で差がなかった。有害事象としてはアカシジアとパーキンソニズムがプラセボに比較して多く発現した(各々実薬 26.7%対プラセボ 12.2%、p = 0.02; 実薬 17.4%対プラセボ 2.5%)が、重症度は軽く、有害事象による脱落率は実薬、プラセボとも 3.3%で差がなかった。寛解例を対象とした 12 週の継続治療期の観察でジスキネジアが実薬群の 2/38 例(5.3%)に発現したが、プラセボ群でも 1/25 例(4%)の発現があり、

両者に差はなかった。アリピプラゾールによる増強療法は、18-67歳のSSRIないしSNRIに反応が不良な例を対象とした同一デザインの3つのプラセボ対照二重盲検RCTから50-67歳の高齢者409例のデータを抽出した事後研究(Steffens et al, 2011)でも抑うつ症状に対する有効性が示されている(実薬32.5%対プラセボ17.1%、NNT 7、投与量平均値9.9mg/日)。全脱落率は実薬12.3%に対してプラセボ12.1%で差がなかった。アカシジアがアリピプラゾールの最多の有害事象であり(実薬17.1%対プラセボ3.9%)、有害事象による脱落率は実薬5.7%に対してプラセボ2.0%だった。この研究では高齢群と若年群(18-49歳)の比較も行われており、抑うつ症状に対する有効性と有害事象による脱落率は両群で同等だった。以上、アリピプラゾールによる増強療法は、アカシジアの発現に留意する必要があるが、プラセボに比較して全脱落率に差はなく、有害事象による脱落率も同等か大きく超えるものではないので、急性期の忍容性は良好だといえる。遅発性ジスキネジアの発現率は半年までの期間においてはプラセボと差がなかったが、年単位に及ぶ長期投与の知見は乏しいことに留意する必要がある。他の抗精神病薬では、リスペリドン(うつ病には適用外)の比較群のないオープン試験が1報あるのみである(Alexopoulos et al, 2008)。

甲状腺製剤(うつ病には適用外)による増強療法は高齢者の報告はない。メチルフェニデート(うつ病には適用外)は二重盲検RCTでシタロプラムとの併用でシタロプラム単剤に比較した有用性が示されているが(Lavretsky et al, 2015)、うつ病の治療ガイドラインの見解に準じて本ガイドラインでも推奨しない。コリンエステラーゼ阻害薬(うつ病には適用外)による増強療法の有用性は否定的である(McDermott and Gray, 2012)。

Q8. 高齢者のうつ病に対して電気けいれん療法(ECT)は薬物療法と比較して有用か？

推奨
 高齢者のうつ病に対して、ECT単独療法は薬物療法と比較して有効である(C)。また、ECTと薬物療法の併用療法は薬物療法単独と比較して有効である(C)。しかし、高齢者へのECTでは、記憶障害、頭痛、めまい、嘔気・嘔吐などの副作用が出現しやすい(D)。ただし、認知機能への影響が長期にわたって持続する根拠はない(C)。以上より、高齢者のうつ病に対して、ECTは薬物療法単独と比較して有用である(2C)。

解説

ECTは、高齢者のうつ病に対して有効性が高い治療であり(0' Leary et al, 1994)、治療効果が薬物療法より、速やかに得られる可能性がある(Spaans et al, 2015)。一方、全身麻酔を要し、健忘などの有害事象が生じることから、

自殺念慮が切迫した場合、低栄養状態にある場合、抗うつ薬による治療が忍容性により困難な場合などに選択される。このような経緯から、RCTを実施することが難しく、薬物療法と比較しECTに関するエビデンスが蓄積しにくいと考えられる。

高齢者のうつ病を対象とした5つのRCTとその系統的レビューでは(Dong et al, 2018)、ECT単独療法と抗うつ薬の有効性を比較した3つのRCTのうち、2つのRCTで抗うつ薬と比較して、ECT単独療法がうつ症状の改善に有意に優れていることが示された(Zhang et al, 2014; Chen et al, 2013)。1つのRCTでは有意な差は認められなかった(Wang et al, 2012)。抗うつ薬とECTの併用療法と抗うつ薬単独の有効性の比較では、2つのRCTが抗うつ薬単独と比較し抗うつ薬とECTの併用療法がうつ症状の改善に優れていることを示した(Ma et al, 2016; Jiang et al, 2014)。ECTでは、記憶障害、頭痛、めまい、嘔気・嘔吐などの副作用が認められた(Zhang et al, 2014; Chen et al, 2013; Wang et al, 2012; Ma et al, 2016; Jiang et al, 2014)。

高齢者のうつ病を対象とした観察研究を含む121研究を包括した系統的レビューは、ECTの急性期治療における有効性と安全性を支持している(Wurff et al, 2003)。

高齢者のうつ病では精神病症状を伴うことが少なくない。精神病症状を伴う高齢者のうつ病を対象とした薬物療法とECTの有用性を比較したRCTはないが、うつ病を対象としたECTの治療効果を調査したメタ解析では、精神病症状を伴うこと、高齢であることが、寛解と反応に関する良好な予測因子であった(Diermen et al, 2018)。精神病症状を伴ううつ病についてはうつ病の治療ガイドライン第4章「精神病性うつ病」も参考にされたい。

なお、ECTの刺激条件による違いについては、対象を高齢者のうつ病に限定した場合、有用性に関するエビデンスは乏しい。しかし対象を一般のうつ病とした場合、メタ解析において、右片側短パルスECT群と右片側超短パルスECT群を比較し、前者で有効性が高かったが、後者では治療後の認知機能において優れていた(Tor et al, 2015)。

また、高齢者うつ病へのECTの認知機能を調べた系統的レビューでは、高齢者のうつ病へのECTは、発作間・発作後の認知機能を悪化させるが、長期(6か月以上)に及ぶことを示唆する知見はない(Kumar et al, 2016)。

高齢者のうつ病への薬物療法の副作用については、iii. 高齢者における薬物動態およびQ2、4、6、7をあわせて参照されたい。

以上より、高齢者のうつ病に対して、ECTは薬物療法と比較して有用である。

Q9. ECT と薬物療法の併用療法によって寛解した高齢者のうつ病患者の維持療法に ECT は有用か？

推奨
ECT と薬物療法の併用療法によって寛解した高齢者のうつ病患者の維持療法には、薬物療法と比較し、ECT と薬物療法の併用療法がうつ症状の軽減に有効である (A)。一方、認知機能への影響に有意な差はない (A)。以上より、維持療法には、ECT と薬物療法の併用療法が有用である (2A)。

解説

ECT とベンラファキシンの併用療法により、寛解した高齢者のうつ病を対象とし、ECT と薬物療法(ベンラファキシン、炭酸リチウム)の併用療法と薬物療法(ベンラファキシン、炭酸リチウム)による維持療法(24週間)の有用性を比較した質の高いRCT では、ECT と薬物療法(ベンラファキシン、炭酸リチウム)の併用療法による維持療法を受けた患者で、HAM-D スコアが有意に低かった(Kellner et al, 2016)。一方、MMSE のスコアには有意な差は認められなかった(Kellner et al, 2016)。

精神病症状を伴う高齢者の単極性うつ病で ECT とノルトリプチリンの併用療法によって寛解した患者を対象とし、ノルトリプチリンと ECT の併用療法とノルトリプチリンによる維持療法(2年間)の有用性を比較した 2 つの RCT では、再燃・再発までの期間は、ノルトリプチリンと ECT の併用療法を受けた患者で有意に長く(Navarro et al, 2008)、また、再燃・再発のリスクは有意に低かった(Serra et al, 2006)。

al, 2007; George et al, 2010; Levkovitz et al, 2015)。国内では、2017 年 9 月に初めて治療用の rTMS 装置が承認された。その適応は、抗うつ薬による薬物療法によっても、治療効果が得られない中等症以上の成人のうつ病患者であり、精神病症状を伴うものは含まれない。rTMS 療法の詳細な適応については、2018 年 4 月に日本精神神経学会が公表した適正使用指針を参照されたい(日本精神神経学会, rTMS 適正使用指針)。

高齢者のうつ病患者を対象とした RCT では、反応率および寛解率において、偽刺激と比較し、rTMS 療法が有意に優れていた(Kaster et al, 2018)。この RCT では、より脳深部を刺激できる H1 コイルが使用され(Levkovitz et al, 2015)、H1 コイルを使用した rTMS は国内既承認である(2019 年 1 月)。よって、2018 年 4 月に公表された rTMS 適正使用指針にはまだ反映されておらず、改訂が検討されている。刺激部位の痛みは、最も一般的な副作用である(日本精神神経学会, rTMS 適正使用指針)。実刺激と偽刺激を受けた患者では、それぞれ 4 名(16%)、0 名であり、刺激時の痛みが理由で中断となった患者は実刺激群の 1 名であった(Kaster et al, 2018)。他の副作用では特に有意な差は認められなかった(Kaster et al, 2018)。一方、認知機能については、実刺激と偽刺激で有意な差は認められなかった(Kaster et al, 2018)。

その他、平均年齢 60 歳以上のうつ病患者を対象とした RCT が 2 つあったが、現在の標準的な刺激条件(O' Reardon et al, 2007; George et al, 2010; Levkovitz et al, 2015)と比較して、刺激強度、刺激回数が十分ではなかったため、推奨に含めなかった (Manes et al, 2001; Mosimann et al, 2004)。

以上より、高齢者のうつ病に対して rTMS は有用である。

Q10. 高齢者のうつ病に反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法は有用か？

推奨
薬物療法の治療効果が得られない高齢者のうつ病(ただし、精神病症状を伴うものは除く)に対して、rTMS 療法は偽刺激と比較し、うつ症状の軽減に有効である (B)。一方、刺激部位に痛みが生じることがある (B)。また、rTMS 療法は認知機能障害を伴わない (B)。したがって、高齢者のうつ病に対して、rTMS 療法は有用である (2B)。

解説

反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS)は、低侵襲的に大脳皮質を直接刺激し、皮質や皮質下の活動性を修飾する技術である (Ridding and Rothwell, 2007; Kito et al, 2008)。rTMS 療法は、うつ病への有効性および安全性は偽刺激を対照とした複数の RCT で実証されている (O' Reardon et

Q11. 高齢者のうつ病に有用なその他の治療はあるのか？

推奨
比較的軽症の高齢者のうつ病に対しては、運動療法 (C)の有効性および安全性が示されており、行うことが望ましい(2C)。また高照度光療法(C)、食事療法(C)も一定の効果が示されており、有用である(2C)。ただし、それぞれの治療において、種類・強度・量・介入期間について有効性の差を示す明確なエビデンスはない(D)。

解説

高齢者のうつ病に対するその他の治療としてさまざまなものが報告されているが、GDSなどで評価された抑うつ状態を対象とした調査や、小うつ病性障害や気分変調症など、比較的軽症の患者を対象とした調査が多く、大うつ病性障害を対象とした調査は一部である。これは重症の

うつ病や全身状態の悪い患者は運動療法などの対象になり得ないためであろう。こうした比較的軽症なうつ病ないし抑うつ状態の患者を対象として、運動療法については3本のメタ解析が報告されており、いずれも有効性及び安全性が示されている(Schuch et al, 2016; Catalan-Matamoros et al, 2016; Bridle et al, 2012)。運動の内容については、積極的な運動のほうが寛解率や寛解に至る時間経過が有意に短かったとするRCTの報告がある(Murri et al, 2015)。よって運動を行うことが可能で、かつ積極的に運動に参加する意思がある高齢者のうつ病患者に対して、運動療法は有用である(Kok RM et al, 2017)。高照度光療法についてはメタ解析が2本報告されており、非季節性うつ病を含めて、いずれも有効性が示されている(Zhao et al, 2018; Chang et al, 2018)。一方で、コントロール群に比べ抑うつ症状の軽減は有意ではなかったとするRCTも報告されている(Wu et al, 2015)。さらに食事療法としては、青魚やナッツ類に多く含まれ、eicosapentaenoic acid(EPA)や docosahexaenoic acid(DHA)に代表されるオメガ3不飽和脂肪酸について4本のメタ解析があるものの、軽症から中等症のうつ病においてのみ有効とする報告(Bae & Kim, 2018)、有効性は示されなかったとする報告(Bai et al, 2018)、研究間のばらつきが大きく有効性は限定的とする報告(Appleton KM et al, 2006; Appleton KM et al, 2010)など、さまざまな結果が示されている。また、オメガ3不飽和脂肪酸の摂取量の多さと大うつ病の有病率の低さに関連していたとする日本人におけるコホート研究も報告されている(Matsuoka et al, 2017)。

以上より、運動が可能で、運動療法を希望する比較的軽症の高齢者のうつ病、抑うつ状態の患者に対しては、運動療法は有効性と安全性に対する一定のエビデンスがあり、推奨される。高照度光療法も一定のエビデンスがあるので、有用と考えられる。食事療法は効果のエビデンスにばらつきが多いが、有害事象は極めて少ないことから、一定の有用性があると考えられる。

D.

まとめ

高齢者のうつ病の治療に際しては、まずその診断において、双極性障害や認知症との鑑別、身体疾患や脳器質疾患、薬剤の影響を慎重に検討することが重要となる。しかし高齢になってから躁病相が出現する場合や、認知症が合併することや認知症へ移行する場合もあるので、そのことも念頭に置いて経過を観察することも大切である。そして高齢者のうつ病の臨床的特徴を十分に理解した上で、病因や病態に影響を与える患者それぞれの心理・社会的背景の把握や状態の評価を行い、これらに基づく基礎的な介入を行うことが必須である。

具体的な治療については、精神療法、薬物療法、ECTのいずれも高齢者のうつ病に対して有用であることが示されているが、特に薬物療法を行う際には高齢者における薬物動態を理解し、より若い世代の患者以上に有害事象の出現に注意を払う必要がある。

精神療法、薬物療法、ECT およびその他の治療のいずれの治療についても、調査ごとのばらつきが大きいことから、高齢者のうつ病に対するエビデンスは十分とは言えず、今回のガイドラインでは高いエビデンスレベルに基づく推奨を出すには至らなかった。一方でこのことは高齢者のうつ病にはより若い世代のうつ病以上に多様性があることも示唆しており、高齢者うつ病の治療に際しては、様々な状態、状況を鑑みて、患者それぞれに応じたきめ細やかな治療が必要となる。

文献

序

甲斐一郎：高齢者の定義. 老年医学（上）基礎・臨床研究の最新動向 老年医学総論. 日本臨床 76 増刊 5, 211-215, 2018.

A. 治療導入に際して

i. 高齢者のうつ病の診断

1) 診断

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al: 'Vascular depression' hypothesis. Arch Gen Psychiatry 54, 915-922, 1997.

Ismail Z, Fischer C, McCall WV: What characterizes late-life depression? Psychiatr Clin North Am 36, 483-496, 2013.

古茶大樹, 三村将, 仲秋秀太郎(編)：老年期うつ病総論 2. 疾患概念総論 II—老年期うつ病の臨床的症候学的分類. 老年期うつ病ハンドブック, 診断と治療社, 東京, 85-89, 2009.

2) 配慮すべき疾患・病態

a) 双極性障害

Nivoli AM, Murru A, Pacchiarotti I, et al : Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients. Acta Psychiatr Scand 130, 364-373, 2014.

Benazzi F : Bipolar II depression in late life: prevalence and clinical features in 525 depressed outpatients. J Affect Disord 66, 13-18, 2001.

Takeshima M, Kurata K : Late-life bipolar depression due to the soft form of bipolar disorder compared to unipolar depression: an inpatient chart review study. J Affect Disord 123, 64-70, 2010.

Depp CA., Jeste DV : Bipolar disorder in older adults: a critical review. Bipolar Disord 6, 343-367, 2004.

b) 認知症・アパシー・せん妄

馬場元：老年期の抑うつ症候群. 精神医学症候群(第2版). 発達障害・統合失調症・双極性障害・抑うつ障害. IV. 抑うつ障害群 8. 抑うつ症候群の病型. 日本臨床 別冊精神医学症候群 I, 540-545, 2017.

松田実：代表疾患 1. アルツハイマー病. 三村将(編)新しい診断と治療のABC 66 精神 6 認知症. 最新医学社, 大阪, 2010.

Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, et al: Risk factors for dementia

with Lewy bodies: a case-control study. Neurology 81, 833-840, 2013.

Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, et al: Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. Psychogeriatrics 13, 128-138, 2013.

McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology 89, 88-100, 2017.

石川正憲, 朝田隆：認知症の診断ストラテジーと鑑別のポイント. 認知症対応力のエッセンス この患者さん認知症? いかに拾い上げ見極めるか! 薬局 68, 2233-2239, 2017.

Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, et al: Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. Am J Geriatr Psychiatry 15, 961-967, 2007.

Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, et al: Neural correlates of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. Brain 133, 557-567, 2010.

田淵肇：うつ病と前頭側頭型認知症. うつ病と認知症鑑別と関連性 老年精神医学雑誌 29, 274-280, 2018.

Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al: Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. Eur psychiatry 24, 98-104, 2009.

小林祥泰(編)：脳疾患によるアパシー(意欲障害)の臨床 改訂版. 東京: 新興医学出版社, 2016.

城野匡, 池田学：高齢者のうつ病とアパシー.(特集：高齢者のうつ病とその周辺.)老年精神医学雑誌 19, 420-427, 2008.

馬場元：脳神経内科診療に役立つ精神科の知識 うつ病・抑うつ状態とアパシー. BRAIN and NERVE 70, 961-970, 2018.

Lipowski ZJ: Delirium in elderly patient. N Engl J Med 320, 578-582, 1989.

田中稔久, 武田 雅俊：うつ病, せん妄と認知症. 認知症学 (上) その解明と治療の最新知見 臨床編. 日本臨床 69, 384-389, 2011.

c) 身体疾患・脳器質疾患に基づく抑うつ状態、薬剤誘発性の抑うつ状態

上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, 他：薬剤性誘発性の抑うつ状

態. 気分障害. 医学界新聞 2787号, 医学書院, 東京, 2008.

ii. 高齢者のうつ病の臨床的特徴

Belvederi Murri M, Amore M, Respino M, et al: The symptom network structure of depressive symptoms in late-life: Results from a European population study. *Mol Psychiatry* 2018.

Cramer AO, van Borkulo CD, Giltay EJ et al: Major Depression as a Complex Dynamic System. *PLoS One* 11, e0167490, 2016.

Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, et al: What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord* 189, 314-320, 2016.

Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, et al: Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 200, 275-281, 2012.

Gournellis R, Efstathiou V, Yotsidi V, et al: Guilt Delusional Beliefs Increase the Risk of Suicidal Attempt in Elderly Unipolar Psychotic Depressives. *J Nerv Ment Dis* 207, 29-33, 2019.

Coryell W, Leon A, Winokur G, et al: Importance of psychotic features to long-term course in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 153, 483-489, 1996.

Maj M, Pirozzi R, Magliano L, et al: Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry* 68, 1411-1417, 2007.

Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ: Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 141, 103-115, 2012.

Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS: Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry* 16, 558-567, 2008.

Tham A, Jonsson U, Andersson G, et al: Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord* 205, 1-12, 2016.

Henssler J, Kurschus M, Franklin J, et al: Long-Term Acute-Phase Treatment With Antidepressants, 8 Weeks and Beyond: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Clin Psychiatry* 79, 15r10545, 2018.

Tunvirachaisakul C, Gould RL, Coulson MC, et al: Predictors of treatment outcome in depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 227, 164-182, 2018.

Gournellis R, Oulis P, Howard R: Psychotic major depression in older people: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 29, 789-796, 2014.

Mueller TI, Kohn R, Leventhal N, et al: The course of depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 12, 22-29, 2004.

Mitchell AJ, 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.

Kiosses DN, Alexopoulos GS: The prognostic significance of subsyndromal symptoms emerging after remission of late-life depression. *Psychol Med* 43, 341-350, 2013.

Wilkinson P, Izmeth Z: Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 9, CD006727, 2016.

Cole MG, Bellavance F, Mansour A: Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156, 1182-1189, 1999.

Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al: Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry* 74, 712-718, 2017.

Kessing LV, Andersen PK: Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1662-1666, 2004.

Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al: Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 202, 329-335, 2013.

Sáez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z: Long-term outcome of

depressive pseudodementia in the elderly. *J Affect Disord* 101, 123-129, 2007.

Chiu PY, Wang CW, Tsai CT, et al: Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PLoS One* 12, e0179399, 2017.

Fujishiro H: Late-Life Depression and Lewy Body Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 27, 287-289, 2019.

iii. 高齢者における薬物動態

日本老年医学会. 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班(編): 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. 東京: メジカルビュー社, 2015.

2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 67, 674-694, 2019.

Kok RM, Reynolds CF 3rd: Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA* 317, 2114-2122, 2017.

Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al: CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry* 61, 540-560, 2016.

De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, et al: Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 55, 536-547, 2014.

Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, et al: Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 12, 1957-1965, 2017.

Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, et al: Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *Am J Med* 131, 56-63, 2018.

Shi S, Liu T, Liang J, et al: Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Arrhythmias: A Meta-Analysis. *Psychosom Med* 79, 153-161, 2017.

Brown L, Karmakar C, Gray R, et al: Heart rate variability alterations in late life depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 235, 456-466, 2018.

Jolly K, Gammage MD, Cheng KK, et al: Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 68, 743-751, 2009.

Leonard CE, Bilker WB, Newcomb C, et al: Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20, 903-913, 2011.

Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al: Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 75, 234-241, 2004.

Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, et al: A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 234, 3075-3081, 2017.

Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al: Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 75, e441-449, 2014.

Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P, et al: Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 109, 811-819, 2014.

Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, et al: Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13, 42-50.e3, 2015.

Soh JF, Klil-Drori S, Rej S: Using Lithium in Older Age Bipolar Disorder: Special Considerations. *Drugs Aging* 36, 147-154, 2019.

Fava M, McCall WV, Krystal A, et al: Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59, 1052-1060, 2006.

Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT: Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 35, 49-64, 1998.

B. 状態の評価と基礎的介入

i. 状態の評価

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al: Development and validation of a geriatric depression screening scale : A

preliminary report. J Psychiatr Res 17, 37-49, 1983.

笠原洋勇, 加田博秀, 柳川裕紀子: うつ状態を評価するための測度(1). 老年精神医学雑誌 6, 757-766, 1995.

Reilly TJ, MacGillivray SA, Reid IC, et al: Psychometric properties of the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 60, 132-140, 2015.

Hamilton M: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23, 56-62, 1960.

Montgomery SA, Åsberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry 134, 382-389, 1979.

Tabuse H, Kalali A, Azuma H, et al: The new GRID Hamilton Rating Scale for Depression demonstrates excellent inter-rater reliability for inexperienced and experienced raters before and after training. Psychiatry Res 153, 61-67, 2007.

Williams JB, Kobak KA, Bech P, et al: The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. Int Clin Psychopharmacol 23, 120-129, 2008.

Williams JBW: A structured interview guide for the Hamilton depression rating scale. Arch Gen Psychiatry 45, 742-747, 1988.

中根允文, Janet Williams: HAM-D 構造化面接 SIGH-D, 星和書店, 東京, 2004.

Narita T, Kim N, Nakane Y, et al: Reliability and validity of the Structured Interview Guide of the Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-D). Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology 6, 77-82, 2003.

Kearns NP, Cruickshank CA, McGuigan KJ, et al: A comparison of depression rating scale. Br J Psychiatry 141, 45-49, 1982.

上島国利, 樋口輝彦, 田村かおる, 他: Montgomery Asberg depression rating scale:(MADRS)の日本語版の作成経緯. 臨床精神薬理 6, 341-363, 2003.

Takahashi N, Tomita K, Higuchi T, et al: The inter-rater reliability of the Japanese Version of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale:(MADRS) using a Structured Interview Guide for Montgomery-Åsberg depression rating scale:(MADRS) (SIGMA). Hum Psychopharmacol Clin Exp 19,

187-192, 2004.

Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S: Reliability and validity of the Apathy evaluation Scale. Psychiatry Res 38, 143-162, 1991.

Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, et al: Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 4, 134-139, 1992.

岡田和悟, 小林祥泰, 青木耕, 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.

日本高次脳機能障害学会 Brain Function Test 委員会: CAT・CAS 標準注意検査法・標準意欲評価法. 新興医学出版社, 2006.

ii. 基礎的な介入

落合結介, 笠原洋勇: 高齢者のストレス. 三村将, 仲秋秀太郎, 古茶大樹(編) 老年期うつ病ハンドブック, pp18-20, 診断と治療社, 東京, 2009.

馬場 元: 老年期うつ病診療のポイント. 野村総一郎(編) 多様化したうつ病をどう診るか, pp97-128, 医学書院, 東京, 2011.

C. 治療の各論

QQ 1. 高齢者のうつ病に有用な精神療法はあるのか?

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.

Huang AX, Delucchi K, Dunn LB, et al: A systematic review and meta-analysis of psychotherapy for late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 23, 261-273, 2015.

De Maat S, Dekker J, Schoevers, et al: Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis. Psychotherapy Research 16, 566-578, 2006.

Pinquart M, Sörensen S: How effective are psychotherapeutic and other psychosocial interventions with older adults? A meta-analysis. J Ment Health Aging 7, 207-243, 2001.

Pinquart M, Duberstein PR, Lyness, JM: Effects of psychotherapy and other behavioral interventions on clinically depressed older adults: A meta-analysis. Aging Ment Health 11, 645-657, 2007.

Payne KT, Marcus DK. The efficacy of group psychotherapy for older adult clients: A meta-analysis. *Group Dynamics: Theory, Research and Practice* 12, 268-278, 2008.

Gould RL, Coulson MC, Howard RJ: Cognitive behavioral therapy for depression in older people: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 60,1817-1830, 2012.

Holvast F, Massoudi B, Voshaar RCO, et al: Non-pharmacological treatment for depressed older patients in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 12, e0184666, 2017.

Jonsson U, Bertilsson G, Allard P, et al: Psychological treatment of depression in people aged 65 years and over: a systematic review of efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Plos One* 11, e0160859, 2016.

Frost R, Bauernfreund Y, Walters K: Non-pharmacological interventions for depression/anxiety in older adults with physical comorbidities affecting functioning: Systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 31, 1-16, 2018.

Bohlmeijer E, Smit F, Cuijpers P: Effects of reminiscence and life review on late-life depression: A meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 18, 1088-1094, 2003.

Song D, Shen Q, Xu TZ, et al: Effects of group reminiscence on elderly depression: A meta-analysis. *Int J Nurs Sci* 1, 416-422, 2014.

Orgeta V, Brede J, Livingston G: Behavioural activation for depression in older people: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 211, 274-279, 2017.

加藤敏, 神庭重信, 中谷陽二, 武田雅俊, 鹿島晴雄, 狩野力八郎, 市川宏伸(編). 現代精神医学事典. 弘文堂, 東京, 2011.

Krishna M, Honagodu A, Rajendra R, et al: A systematic review and meta-analysis of group psychotherapy for sub-clinical depression in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 28, 881-888, 2013.

Wilson KCM, Mottram PG, Vassilas CA: Psychotherapeutic treatments for older depressed people. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD004853, 2008.

Peng XD, Huang CQ, Chen LJ, et al: Cognitive behavioural therapy and reminiscence techniques for the treatment of

depression in the elderly: A systematic review. *J Int Med Res* 37, 975-982, 2009.

検索式 :

[PubMed] (2019/5/27)

depression [Majr] AND (elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND (psychotherapy[TI] OR cognitive behavioral therapy[TI] OR cognitive behavior therapy [TI] OR behavioral activation therapy[TI] OR behavior therapy[TI] OR interpersonal psychotherapy[TI] OR problem solving therapy[TI] OR reminiscence[TI])

depression [Majr] AND (elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND (psychotherapy[TI] OR cognitive behavioral therapy[TI] OR cognitive behavior therapy [TI] OR behavioral activation therapy[TI] OR behavior therapy[TI] OR interpersonal psychotherapy[TI] OR problem solving therapy[TI] OR reminiscence[TI]) AND (meta analysis OR systemic review)

00 2. 高齢者のうつ病に対して推奨される抗うつ薬はどれか？

Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS: Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry* 16, 558-567, 2008.

Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, et al: Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 72, 1660-1668, 2011.

Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ: Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 141, 103-115, 2012.

Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA: Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. *Am J Geriatr Psychiatry* 19, 249-255, 2011.

Tham A, Jonsson U, Andersson G, et al: Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord* 205, 1-12, 2016.

Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, et al: The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 46, 191-217, 1997.

Mottram P, Wilson K, Strobl J: Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD003491, 2006.

Mukai Y, Tampi RR: Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clin Ther* 31, 945-961, 2009.

Thorlund K, Druyts E, Wu P, et al: Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 63, 1002-1009, 2015.

Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 754-762, 2004.

Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al: Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 10, 541-550, 2002.

Høyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, et al: A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 93, 184-190, 1996.

検索式 :

[PubMed] (2019/2/20)

depression [Majr] AND (elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND antidepressant [Majr] AND meta analysis [PT]

depression [Majr] AND (elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND mirtazapine [Majr] AND "randomized controlled trial" [PT]

[医中誌] (2019/2/20)

うつ病/MTH and (高齢者/TI or 高齢/TI or 老年期/TI) and (抗うつ薬/MTH or 抗うつ剤/MTH) and (メタアナリシス/TH or メタ解析/AL)

QQ3. 高齢者のうつ病に対して薬物療法と精神療法の併用は単独治療より有用か？

Cuijpers P, de Wit LM, Weitz E, et al: The combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of adult depression: a comprehensive meta-analysis. *J Evid Based Psychother* 15, 147-168, 2015.

Thompson LW, Coon DW, Gallagher-Thompson D, et al:

Comparison of desipramine and cognitive/behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 9, 225-240, 2001.

Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS: The Treatment Initiation Program: an intervention to improve depression outcomes in older adults. *Am J Psychiatry* 162, 184-186, 2005.

Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, et al: Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: Which monotherapy or combined treatment? *J Clin Psychiatry* 66, 455-468, 2005.

Cuijpers P, Berking M, Andersson G, et al: A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry* 58, 376-385, 2013.

Peng XD, Huang CQ, Chen LJ, et al: Cognitive behavioural therapy and reminiscence techniques for the treatment of depression in the elderly: A systematic review. *J Int Med Res* 37, 975-982, 2009.

Reynolds CF 3rd, Miller MD, Pasternak RE, 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.

Reynolds CF 3rd, Dew MA, Martire LM, et al: Treating Depression to Remission in Older Adults: A Controlled Evaluation of Combined Escitalopram with Interpersonal Psychotherapy versus Escitalopram with Depression Care Management. *Int J Geriatr Psychiatry* 25, 1134-1141, 2010.

検索式 :

[PubMed] (2019/5/27)

depression [Majr] AND (elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND (psychotherapy[TI] OR cognitive behavioral therapy[TI] OR cognitive behavior therapy [TI] OR behavioral activation therapy[TI] OR behavior therapy[TI] OR interpersonal psychotherapy[TI] OR problem solving therapy[TI] OR reminiscence[TI]) AND combination

depression [Majr] AND (elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND (psychotherapy[TI] OR cognitive behavioral therapy[TI] OR cognitive behavior therapy [TI] OR behavioral activation therapy[TI] OR behavior therapy[TI] OR interpersonal psychotherapy[TI] OR

problem solving therapy[TT] OR reminiscence[TT]) AND combination AND (meta analysis OR systemic review)

Q4. 高齢者のうつ病に対して低用量の抗うつ薬の投与は有用か？

Rapaport MH, Lydiard RB, Pitts CD, et al: Low doses of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 70, 46-57, 2009.

Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, et al: Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry* 64, 1065-1074, 2003.

Wakelin JS: Fluvoxamine in the treatment of the older depressed patient: double-blind, placebo-controlled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1, 221-230, 1986.

Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, et al: Sertraline Elderly Depression Study Group. An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am J Psychiatry* 160, 1277-1285, 2003.

Sheikh JI, Cassidy EL, Doraiswamy PM, et al: Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness. *J Am Geriatr Soc* 52, 86-92, 2004. Erratum in: *J Am Geriatr Soc* 52, 1228, 2004.

Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al: Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 164, 900-909, 2007.

Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, et al: The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J Clin Pract* 61, 1283-1293, 2007.

Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, et al: Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 28, 32-38, 2008. a

Raskin J, Xu JY, Kajdasz DK: Time to response for duloxetine 60 mg once daily versus placebo in elderly patients with major depressive disorder. *Int Psychogeriatr* 20, 309-327, 2008. b

Robinson M, Oakes TM, Raskin J, et al: Acute and long-term

treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo. *Am J Geriatr Psychiatry* 22, 34-45, 2014.

Kasper S, de Swart H, Friis Andersen HF: Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 13, 884-891, 2005.

Schatzberg A, Roose S: A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 14, 361-370, 2006.

Forlenza OV, Stoppe Júnior A, Hirata ES, et al: Antidepressant efficacy of sertraline and imipramine for the treatment of major depression in elderly outpatients. *Sao Paulo Med J* 118, 99-104, 2000.

Forlenza OV, Almeida OP, Stoppe A Jr, et al: Antidepressant efficacy and safety of low-dose sertraline and standard-dose imipramine for the treatment of depression in older adults: results from a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Psychogeriatr* 13, 75-84, 2001.

Tignol J, Pujol-Domenech J, Chartres JP, et al: Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode. *Acta Psychiatr Scand* 97, 157-165, 1998.

Allard P, Gram L, Timdahl K, et al: Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 1123-1130, 2004.

Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ: Comparison study of venlafaxine and paroxetine for the treatment of depression in elderly Chinese inpatients. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 189-190, 2004.

Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al: Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 10, 541-550, 2002.

Høyberg OJ, Maragakis B, Mullin J, et al: A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 93, 184-190, 1996.

検索式：

[PubMed] (2019/2/20)

depression [Majr] AND (elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND antidepressant [Majr] AND "randomized controlled trial" [PT]

[医中誌] (2019/2/20)

うつ病/MTH and (高齢者/TI or 高齢/TI or 老年期/TI) and (抗うつ薬/MTH or 抗うつ剤/MTH) and (ランダム化比較試験/TH or RCT/AL)

Q05. 高齢者のうつ病に対する維持療法における適切な抗うつ薬の投与期間は？

Mueller TI, Kohn R, Leventhal N, et al: The course of depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 12, 22-29, 2004.

Mitchell AJ, 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.

Wilkinson P, Izmeth Z et al: Continuation and maintenance treatments for depression in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD006727, 2016.

Kok RM, Heeren TJ, Nolen WA: Continuing treatment of depression in the elderly: a systematic review and meta-analysis of double-blinded randomized controlled trials with antidepressants. *Am J Geriatr Psychiatry* 19, 249-255, 2011.

Kok RM, Reynolds CF 3rd: Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA* 317, 2114-2122, 2017.

Tunvirachaisakul C, Gould RL, Coulson MC, et al: Predictors of treatment outcome in depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 227, 164-182, 2018.

検索式：

[PubMed] (2019/3/3)

(elderly[TI] OR older [TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI]) AND depression AND antidepressant AND maintenance AND review

[Cochrane] (2019/3/3)

older depression AND maintenance

Q06. 第一選択薬による治療に成功しない高齢者のうつ病に対して、抗うつ薬の変更ないし併用を行うことは有用か？

Mazeh D, Shahal B, Aviv A, et al: A randomized, single-blind, comparison of venlafaxine with paroxetine in elderly patients suffering from resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 22, 371-375, 2007.

Whyte EM, Basinski J, Farhi P, et al: Geriatric depression treatment in nonresponders to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 65, 1634-1641, 2004.

Karp JF, Whyte EM, Lenze EJ, et al: Rescue pharmacotherapy with duloxetine for selective serotonin reuptake inhibitor nonresponders in late-life depression: outcome and tolerability. *J Clin Psychiatry* 69, 457-463, 2008.

Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ: Outcome of late-life depression after 3 years of sequential treatment. *Acta Psychiatr Scand* 119, 274-281, 2009.

Dew MA, Whyte EM, Lenze EJ, et al: Recovery from major depression in older adults receiving augmentation of antidepressant pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 164, 892-899, 2007.

Cooper C, Katona C, Lyketsos K, et al: A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry* 168, 681-688, 2011.

検索式：

[PubMed] (2019/1/12)

(depression[TI] OR depressive disorder[TI]) AND (elderly[TI] OR "late* life"[TI] OR old*[TI] OR geriatric[TI]) AND (refractory OR resistant OR adjunctive OR "add on" OR augment* OR combination)

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Guideline; Meta-Analysis; Observational Study; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Humans; English

Q07. 第一選択薬による治療に成功しない高齢者うつ病に対して、抗うつ薬以外の薬物の追加(いわゆる増強療法)は有用か？

Kok RM, Vink D, Heeren TJ, et al: Lithium augmentation compared with phenelzine in treatment-resistant depression in the elderly: an open, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 68, 1177-1185, 2007.

Cooper C, Katona C, Lyketsos K, et al: A systematic review of

treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry* 168, 681-688, 2011.

Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al: Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 386, 2404-2412, 2015.

Steffens DC, Nelson JC, Eudicone JM, et al: Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder in older patients: a pooled subpopulation analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 26, 564-572, 2011.

Alexopoulos GS, Canuso CM, Gharabawi GM, et al: Placebo-controlled study of relapse prevention with risperidone augmentation in older patients with resistant depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 16, 21-30, 2008.

Lavretsky H, Reinlieb M, St Cyr N, et al: Citalopram, methylphenidate, or their combination in geriatric depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 172, 561-569, 2015.

McDermott CL, Gray SL: Cholinesterase inhibitor adjunctive therapy for cognitive impairment and depressive symptoms in older adults with depression. *Ann Pharmacother* 46, 599-605, 2012.

検索式 :

[PubMed] (2019/1/12)
(depression[TI] OR depressive disorder[TI]) AND (elderly[TI] OR "late* life"[TI] OR old*[TI] OR geriatric[TI]) AND (refractory OR resistant OR adjunctive OR "add on" OR augment* OR combination)

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Guideline; Meta-Analysis; Observational Study; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews; Humans; English

QQ 8. 高齢者のうつ病に対して電気けいれん療法(ECT)は薬物療法と比較して有用か?

O'Leary D, Gill D, Gregory S, et al: The effectiveness of real versus simulated electroconvulsive therapy in depressed elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 9, 567-571, 1994.

Spaans HP, Sienaert P, Bouckaert F, et al: Speed of remission in elderly patients with depression: electroconvulsive therapy v. medication. *Br J Psychiatry* 206, 67-71, 2015.

Dong M, Zhu XM, Zheng W, et al: Electroconvulsive therapy for older adult patients with major depressive disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Psychogeriatrics* 18, 468-475, 2018.

Zhang X, Li YJ, Sun W: Efficacy observation of MECT in the treatment of senile depression. *Contemp Med Forum* 222, 221-221, 2014.

Chen W, Wang YM, Zhang XL: The treatment and care of MECT in patient with late-life depression. *J Aerospace Med* 24, 1429-1430, 2013.

Wang YY, Ruan YS, Cai YQ: The efficacy and safety assessment of MECT in 60 patients with late-life depression. *J Jiujiang Univ* 27, 76-78, 2012.

Ma L, Wu L, Wu H: Efficacy observation of escitalopram combined with MECT in senile depression. *Med J Chin People Health* 28, 38-39, 2016.

Jiang XQ, Yang KR, Zheng LF et al: MECT combined with sertraline in treatment of elderly patients with major depression. *Zhejiang Med J* 1254, 1245-1247, 2014.

van der Wurff FB, Stek ML, Hoogendijk WJG, et al: The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. *Int J Geriatr Psychiatry* 18, 894-904, 2003.

van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, et al: Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 212, 71-80, 2018.

Tor PC, Bautovich A, Wang MJ, et al: A Systematic Review and Meta-Analysis of Brief Versus Ultrabrief Right Unilateral Electroconvulsive Therapy for Depression. *J Clin Psychiatry* 76, e1092-e1098, 2015.

Kumar S, Mulsant BH, Liu AY, et al: Systematic Review of Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 24, 547-565, 2016.

検索式 :

[PubMed] (2019/3/25)
(elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND (electroconvulsive OR ect) AND (depress* OR affective OR mood)

QQ 9. ECT と薬物療法の併用療法によって寛解した高齢者のうつ病患者の維持療法に ECT は有用か？

Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, et al: CORE/PRIDE Work Group. A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry* 173, 1110-1118, 2016.

Navarro V, Gastó C, Torres X, et al: Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am J Geriatr Psychiatry* 16, 498-505, 2008.

Serra M, Gastó C, Navarro V, et al: Maintenance electroconvulsive therapy in elderly psychotic unipolar depression. *Med Clin (Barc)* 126, 491-492, 2006.

検索式 :

[PubMed] (2019/3/25)
(elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI])
AND (electroconvulsive OR ect) AND (depress* OR affective OR mood)

QQ 10. 高齢者のうつ病に反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法は有用か？

Ridding MC, Rothwell JC: Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nat Rev Neurosci* 8, 559-567, 2007.

Kito S, Fujita K, Koga Y: Changes in regional cerebral blood flow after repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20, 74-80, 2008.

O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al: Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 62, 1208-1216, 2007.

George MS, Lisanby SH, Avery D, et al: Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 67, 507-516, 2010.

Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, et al: Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 14, 64-73, 2015.

日本精神神経学会. rTMS 適正使用指針作成ワーキンググループ: 平成 29 年度 新医療機器使用要件等基準策定事業 (反復経頭蓋磁気刺激装置) 事業報告書, 2017.

Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y, et al: Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 43, 2231-2238, 2018.

Manes F, Jorge R, Morcuende M, et al: A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. *Int Psychogeriatr* 13, 225-231, 2001.

Mosimann UP, Schmitt W, Greenberg BD, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 126, 123-133, 2004.

検索式 :

[PubMed] (2019/6/10)
(elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI])
AND (repetitive transcranial magnetic stimulation OR rTMS)
AND (depress* OR affective OR mood)

QQ 11. 高齢者のうつ病に有用なその他の治療はあるのか？

Schuch FB, Vancampfort D, Rosenbaum S, et al: Exercise for depression in older adults: a meta-analysis of randomized controlled trials adjusting for publication bias. *Braz J Psychiatry* 38, 247-254, 2016.

Catalan-Matamoros D, Gomez-Conesa A, Stubbs B, et al: Exercise improves depressive symptoms in older adults: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychiatry Res* 244, 202-209, 2016.

Bridle C, Spanjers K, Patel S, et al: Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 201, 180-185, 2012.

Murri MB, Amore M, Menchetti M, et al: Physical exercise for late-life major depression. *Br J Psychiatry* 207, 235-242, 2015.

Kok RM, Reynolds CF 3rd: Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA* 317, 2114-2122, 2017.

Zhao X, Ma J, Wu S, et al: Light therapy for older patients with non-seasonal depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 232, 291-299, 2018.

Chang CH, Liu CY, Chen SJ, et al: Efficacy of light therapy on nonseasonal depression among elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14, 3091-3102, 2018.

Wu MC, Sung HC, Lee WL, et al: The effects of light therapy on depression and sleep disruption in older adults in a long-term care facility. *Int J Nurs Pract* 21, 653-659, 2015.

Bae JH, Kim G: Systematic review and meta-analysis of omega-3 fatty acids in elderly patients with depression. *Nutr Res* 50, 1-9, 2018.

Bai ZG, Bo A, Wu SJ, et al: Omega-3 polyunsaturated fatty acids and reduction of depressive symptoms in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 241, 241-248, 2018.

Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, et al: Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr* 84, 1308-1316, 2006.

Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR: Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr* 91, 757-770, 2010.

Matsuoka YJ, Sawada N, Mimura M, et al: Dietary fish, n-3 polyunsaturated fatty acid consumption, and depression risk in Japan: A population-based prospective cohort study. *Transl Psychiatry* 7, e1242, 2017.

検索式 :

[PubMed](2019/9/21)

depression [Majr] AND (elderly[TI] OR late-life [TI] OR geriatric [TI] OR older [TI]) AND (exercise [TI] OR light therapy [TI] OR diet [TI] OR omega-3 fatty acids [TI] OR yoga [TI] OR non-pharmacological treatment [TI])