

鬱病^{うつ}と高齢社会

吉井光信
榎林義孝

はじめに

日本は世界一の長寿国であり、平均年齢は八〇才を超えている。六五才以上（高齢者）の割合が七%を超えれば「高齢化社会」であり、一四%を超えれば「高齢社会」と定義されている。日本はかつて「高齢化社会」と呼ばれていたが、一九九四年に高齢者が一四%を超えて「高齢社会」となり、現在に至っている。

先進諸国において「高齢化社会」から「高齢社会」に移行するのに、フランスでは一一五年、スウェーデンでは八五年、イギリスでは四七年、ドイツでは四〇年かかっている。一方、日本では僅か二四年しかかからず、非常にハイスピードで高齢化が進んでいることになり。厚生労働省（人口統計）によると、二〇三〇年には六五才以上が約三五〇〇万人となり、人口の三〇%に達することが予測されている。

すなわち、日本はすでに「超高齢社会」になっているということである。

若い人の流入が多い東京圏（東京・埼玉・千葉・神奈川）では、二〇〇〇年の時点で高齢者の比率が一五%前後であるが、二〇二五年には二五%を超えるようになる。他の地域と比較して、東京圏が今後二〇年間に最も速く高齢化が進むことが予測されている。

他の地域では、東北・山陰・四国などで二〇〇〇年に既に二〇%を超えている県が多くあり、このような「高齢化先進地域」では自殺が多いことが報告されている（相原ら 2003）。高齢化が自殺に関係するのは、鬱病との関連があるからである。

このように、高齢化が進む社会では自殺に結びつく「高齢鬱病」が重要課題となっている。厚生労働省もこの課題に力を入れており、

「自殺関連うつ対策戦略研究」という国家プロジェクトが平成一八年から立ち上がっている。

本稿では、高齢鬱病の問題点と特徴を概説し、続いて高齢鬱病の原因に関する我々の仮説を紹介し、最後に高齢鬱病の治療法に関する最新の知見を述べる。

自殺と高齢鬱病

一九九八年以降、毎年三万人以上が自殺によって命を絶っている。自殺者の五〇％が鬱病に罹っており、また鬱病患者の一五％が自殺するという報告がある。自殺未遂者の精神障害の研究により、年齢が高くなると抑鬱障害で自殺する傾向が顕著に高くなることが分かった(図1)⁽¹⁾。これは高齢化ファクター(因子)が自殺率の上昇に関与しているからである。

現在、厚生労働省の「自殺関連うつ対策戦略研究」が始まっているが、それには先駆的研究があった⁽²⁾。新潟県松之山町は自殺率が大変高いというところで一九八五年に研究が始まった。自殺はタブー視されており、当初は行政や住民の理解と協力が得られなかった。これに屈せず地道に調査が続けられ、鬱病が問題であるとの確信を抱くに至った。そこで地域の保健婦や行政の職員を巻き込んで鬱病をピックアップ(スクリーニング)して介入していった。その結果、自殺率が三一九から九五名に激減し、非常に効果あることが証明された。このよう

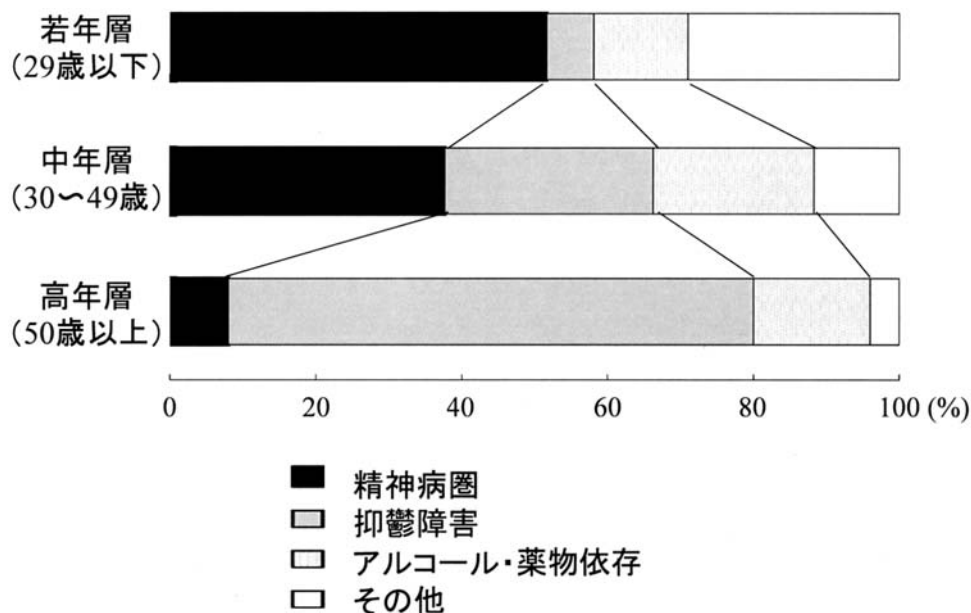


図1. 自殺失敗者の年齢層別の診断割合。飛鳥井(1994)による⁽¹⁾。

な先行研究が岩手県や秋田県などでも行われるようになった。

こうした研究のなかで、鬱病・自殺の危険因子（リスクファクター）が分かってきた。この重点5項目は以下の通りである。

1. 毎日の生活が充実しているか？
2. 楽しんでやれていたことが今も楽しめているか？
3. 楽にできていたことが億劫に感じられるか？
4. 役に立つ人間だと考えることができるか？
5. わけもなく疲れたような感じがするか？

スクリーニングにより上記5項目のうち2項目以上が当てはまる人を見つけ、介入していくと自殺予防に非常に効果があることが分かっている。高齢者の鬱の場合には、抑鬱感よりも気力・活力の低下が大きなファクターになっていることを注意すべきである。

厚生労働省の「自殺関連うつ対策戦略研究」においては、地域特性に応じた自殺予防地域介入研究と、救急部門に搬送された鬱患者への再発防止研究が大きな柱となっている。前者では、主役は医師ではなく、地域の保健スタッフや住民ネットワークなどであり、介入研究を行っている。後者では、病院の救急部門にきた鬱病患者や自殺未遂者の追跡・介入研究である。筆者らの研究所も東京都立松沢病院の精神科救急とタグを組み、この研究に参加している。

医師は目の患者が良くなれば問題が解決したと考えるが、病気は

それだけではない。とくに高齢化・鬱・自殺に関しては社会全体の在り方が重要であり、医師の力を超えたこのようなジャンルが必要となったのである。

高齢鬱病の問題点

鬱病は、以下の9項目により診断する。

1. 気分の落ち込み（二週間以上、毎日つづく）
2. 楽しめない、興味が持てない（二週間以上、毎日つづく）
3. 眠れない
4. 食欲低下、体重減少
5. 元気が出ない、集中できない
6. 自信が持てない、自分を責める
7. 決断できない
8. 死にたくなる
9. 時間がかかる、能率がならない

このうち、1の「気分の落ち込み」（抑鬱気分）は鬱病のイメージに最も近いが、2の「楽しめない、興味が持てない」（興味関心の喪失）も鬱病の重要な症状である。鬱病の診断には、1と2のどちらかの症状が必須となる。以下、3から9までは副次項目と云い、鬱の随

伴症状を示す。

高齢者の鬱病には、さらに次のような特徴がある。

1. 心氣的傾向が強い（身体愁訴が多い）
2. 実際に身体合併症が多い
3. 不安・焦燥感が強い
4. 妄想形成を来しやすい（微少妄想・被害妄想）
5. 意識障害を伴うことがある（薬物作用による鬱状態が多い）
6. 仮性認知症（認知症のように見える鬱状態）
7. 女性に多い（五五～八八歳、それ以上では男女同数）
8. 自殺が多い

高齢鬱病には心氣的傾向が強い（身体愁訴が多い）のは際立った特徴であるが、実際に身体合併症が多い。体の機能が徐々に落ちてきており、体のどこかに悪いところが見つかれば調子が悪いのはこのせいだと思いき、体の症状を重点的に治療する傾向にある。鬱の症状がひどくなると、不安・焦燥感が全面に出てくるが多くなる。妄想形成を来しやすくなり、意識障害を伴うことがある。

高齢者の場合には、高血圧やリウマチのために降圧剤や抗炎症剤を常用するケースが増える。何軒もの病院を掛け持ちして、それぞれの病院から処方された多量の薬を総べて服用すると鬱に似た症状が出てくることがある。本当に鬱があると、いとも簡単に意識障害が出てく

るのである。あるいは、認知症に見えるような状態も出てくることがある。高齢者は記憶などの脳の高次機能が落ちてくるので、見た目は認知症と区別がつかなくなる。

高齢鬱病は女性に多いのも特徴である。八八歳くらいまでは女性が多いが、それ以降は男女同数だと云われている。自殺も多いという問題もある。

鬱の鑑別診断

高齢鬱病は身体疾患との合併が非常に多く、糖尿病などとの鑑別が必要である。糖尿病は長い病歴があるが、鬱病を伴うことが多い。また、高齢になるとライフイベントとして配偶者との死別があり、鬱に陥りやすい。不安障害、パーキンソン病にも鬱病がよく合併しする。アルツハイマー病を中心とした認知症、脳出血や脳梗塞などの脳血管障害も鬱病をよく合併すると云われている。この外に、難聴、アルコール依存症、薬物中毒との鑑別も必要とされている。

あまり知られていないのは、心筋梗塞に伴う鬱病である。心筋梗塞を起こした患者の二〇％に鬱症状が現れることが分かっている。しかも鬱病の治療により、心筋梗塞の再発が顕著に抑制されるという報告がある。このことより、鬱病は身体疾患に絡んで、そういった病気を重症化させているという傾向がある。しかも医療費の増大にも繋がっている。鬱病はそういった観点からも非常に重要なものである。

プライマリケアへの受診状況

高齢鬱病患者の八割はプライマリケアを受けている。そのうち精神科に紹介されるのは一割程度であり、残りは内科医などにかかっている。高齢鬱病の重要な問題は、鬱病をかかえる高齢者の多くが、有効な治療法があるのも拘わらず治療を受けていないということである。

プライマリケアを受診した高齢者は、受診しない高齢者に比べ鬱病の有病率が約二倍になっているというデータがある。自殺者の約半数が自殺前にプライマリケア医を訪れているのである。そこで自殺の兆候をピックアップできなかったという問題がある。

高齢鬱病の疫学

上記の鬱病診断項目を総べて満たすものは「大鬱病」と呼ばれている。高齢者における鬱病有病率は、大鬱病の場合には平均一・八%に過ぎない^③。このような診断項目は、若い人も含めて診断がつけられるようになってきているからである。上記の項目総べては満たさないが、臨床症状的に鬱を呈するものは「閾値下鬱病」と呼ばれ、高齢者の有病率は一〇%を超える。小鬱病や気分変動症もこれに含まれ、大鬱病も加えた高齢鬱病患者は一三%にもなる。

前述のごとく、本邦では二〇三〇年には高齢者が約三五〇〇万人になることが見込まれており、単純計算では一三%に当たる四五〇万人が鬱病に罹ることになる。

高齢鬱病の危険因子

高齢鬱病の危険因子としては、鬱病の既往、慢性的な身体疾患、單身（とくに配偶者との死別）、金銭困難、支持的な社会ネットワーク欠落、性差（女性）がある。奇妙なことに、高齢者の自殺は単身者よりも家族と一緒にいる人のほうが多いのである。これは家族の中で疎外感を味わうことが自殺に繋がるのではないかと解釈されている。そういう意味でも、前述した介入研究の重要性が解るかと思う。

鬱病に係わる脳部位

鬱病に罹っている若い患者の脳を機能的画像検査（SPECやPET）で調べると、脳の特定部分（前頭葉や扁桃体^④など）が活性化していることが分かる。これまでの研究で、鬱病に関与するのは(1)思考・判断・意欲など脳の高次機能を司る前頭前野（眼窩部・腹内側部・背外側部）、(2)記憶を司る海馬、(3)情動反応に深く関わる扁桃体、(4)感情や記憶に関与する前部帯状回の各部位であることが分かっている（図2）^④。これらの部位は、神経の連絡網で繋がっている。

不安・恐怖・怒りなどの情動は、「感情の脳」と云われる大脳辺縁系が大きく関与している。大脳辺縁系は、上記の扁桃体・海馬・前部帯状回などで構成されている。とくに扁桃体および海馬は、大脳皮質からのあらゆる感覚情報が収束しており、情動発現および記憶形成に重要な役割を果たしている。これらの扁桃体および海馬からの情報は

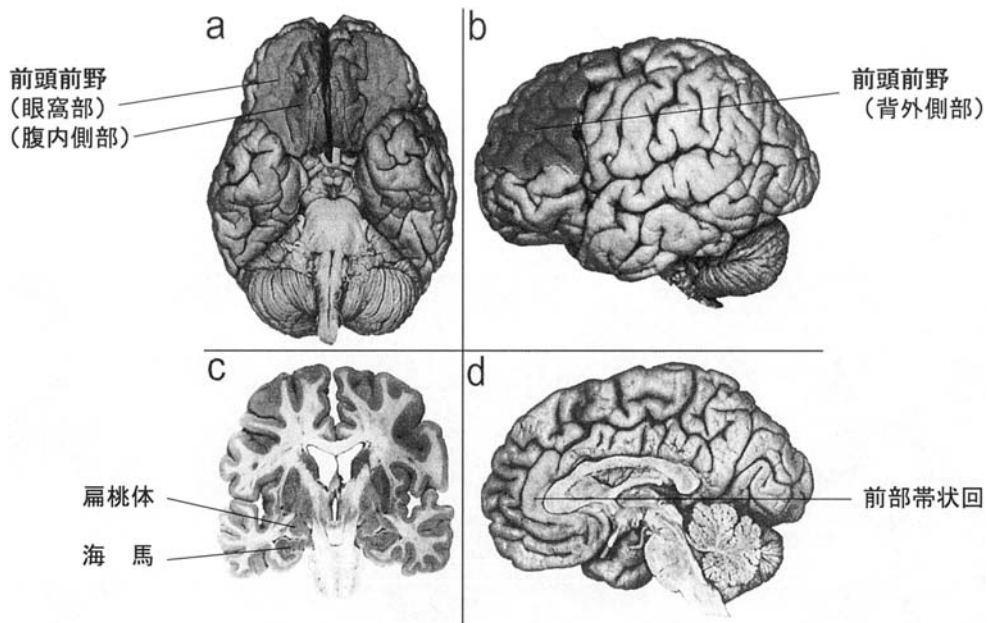


図2. 鬱病に関連する重要な脳部位。Davidson ら (2002) による⁽⁴⁾。

前頭葉へ送られ、前頭前野における高次精神活動に多大な影響を及ぼしている。さらに、大脳辺縁系は視床下部を介して自律神経系とも連携が深い。

海馬における神経新生

脳を構成する神経細胞（ニューロン）は、一度死ぬと二度と再生しないことで知られている。ところが、海馬の歯状回という部位では、七〇―八〇歳の高齢になっても神経細胞が新たに生じていることが一〇年ほど前より分かってきた⁵⁾。その後、この領域の研究は爆発的に広がった。現在、海馬歯状回における神経新生の異常は鬱病に関連するのではないかとする「鬱病の神経新生異常仮説」が提唱されている。

鬱病の神経新生異常仮説

海馬における神経新生は、鬱病の危険因子として一重要視されている。ストレスによって減少することがラットやマウスで調べられている。これは、ストレスホルモンとして知られるコルチゾールによっても減少することが確認されている。さらに、老化や炎症によっても減少することが分かっている。

一方、ラットやマウスを豊かな環境で飼育すると、神経新生が増加する。ランニングホイールなどの遊戯施設により運動量が増えれば神経新生が促進する。さらに神経新生が増加する要因として、学習・女

性ホルモン・抗鬱薬・電気痙攣療法けいれん・リチウムなどが挙げられている。

鬱病に対する諸々の治療法が神経新生を促すことにより、「鬱病の神経新生異常仮説」が支持されている。電気痙攣療法は高齢者の鬱病に著効を示すことがある。痙攣を伴うので以前は敬遠されていたが、麻酔により痙攣を抑えて安全に行われるようになり、抗鬱薬が効かないケースの治療法として受け入れられてきている。また、リチウムは躁鬱病の治療薬として広く使われている。

老化による脳の変化

老化によって脳にはどのような変化が生じるのか？ よく知られているのが(1)神経細胞の減少である。子供の時に生じた神経細胞は、その後は減る一方であり、一説には一日に一〇万個ずつ減っているとのことである。それから(2)神経髄鞘の破壊である。神経細胞には長い軸索(アクソン)があり、髄鞘とはこれを包む絶縁体のことである。老化により髄鞘が破壊される。高齢者の脳には萎縮がみられるが、神経細胞の減少と髄鞘の破壊がその原因である。

以上は脳の生理的な老化現象であるが、病的な変化として(3)異常蛋白の蓄積がある。アルツハイマー病で現れる神経原繊維変化と老人斑がこれに当たる。これ以外の病的なものとして(4)虚血性変化があり、脳血管の老化によるものが多い。

アルツハイマー病に関しては、鬱症状が先行して現れる場合がある。このときに鬱症状を治療することが認知症にどのような影響を及ぼすのかは良く知られていない。高齢者に抑鬱気分、興味関心の喪失、活力の低下、集中力の低下などの鬱症状が現れたら、鬱病の治療を本格的に行おうという動きがアメリカを中心に出てきている。

高齢鬱病の治療

高齢鬱病の治療には、(1)身体療法(Bio)、(2)心理治療(Psycho)および(3)環境調整(Social)の三つがある。

鬱病治療の第一選択は身体療法である。薬物療法が中心であり、時には電気痙攣療法が行われる。このような身体療法をベースに、心理治療(サイコセラピー)が加わる。心理治療には「認知行動療法」と呼ばれるものがあり、ある程度の治療効果が認められている。

これら心身両面からの治療に加えて、周囲と信頼関係などに関する環境調整が必要である。とくに高齢者の場合には、適切な社会的ネットワークや援助が非常に重要になっている。このようなソーシャルサポートシステムは、一部の地域では進んでいるものの、遅れているところは少なくない。保健所や精神保健センター(東京)が中心となっており、積極的な活用が望まれる。

鬱病の薬物療法

鬱病の薬物療法として現在、「新世代抗鬱薬」と呼ばれている薬剤が高齢者に頻繁に使われている。以前より「三環系」あるいは「四環系」と云われている抗鬱薬があるが、心臓や腎臓に悪影響を及ぼすことがある。心臓を患っている人には三環系抗鬱薬は使えない。これに比し、最近使われ始めたSSRI（セロトニン選択的再取り込み阻害薬）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）といった新世代抗鬱薬は、副作用が少ないと云われている。

このような新世代抗鬱薬で治療すると、鬱病の改善に非常に効果があることが示されている。しかし、副作用は少ないとはいえず全くないわけではない。とくに高齢者の場合には注意を要する。体の状態に個人差が大きく、肝臓や腎臓の機能が一見して分からないことがある。内臓疾患があれば薬の影響を受けやすくなり、決められた投与量でも副作用が現れることがある。このような場合には、高齢者の状態に合わせて薬物を減量しても抗鬱効果が現れることが分かっている。

一方、認知症と鬱とは関連があると考えられており、抗認知症薬が鬱病にも有効である可能性があり、一部で研究されている。現在、抗認知症薬として日本で認可されているのはドネペジル（商品名：アリセプト）のみである。

また、鬱病の薬物療法で重要なのは身体合併症の治療である。上述のように、高齢鬱病には身体合併症が多い。身体合併症を一緒に治療することにより、鬱病の根本的な解決に繋がる可能性がある。

いつまで抗鬱薬を服用すべきか？

鬱病の薬物療法に関しては、その理解が専門家やプライマリケア医に十分には浸透していない。抗鬱薬により症状が良くなったので、すぐ投薬を中止するプライマリケア医がいる。そんな薬は飲まないほうがよい、というような不安を抱く患者もいる。治療に支障をきたすので、服用期間の正しい知識をもつことが必要である。

肝臓や腎臓などの臓器には「予備能」があり、多少の損傷があっても機能の低下を来さない。脳も例外ではなく、鬱症状が改善しても脳にはダメージが残っている可能性がある。従って、脳の修復のためには、鬱症状が改善してからも最低六ヶ月は服薬を維持した方がよいとされている。これは若年者の場合であり、再発を防ぐ効果がある。中高年者の場合には一二月以上の服薬が必要とされるが、再発を繰り返すケースでは二年以上の長期維持服用が必要である。

最近の抗鬱薬は非常に安全になっており、昔の三環系にあったような心毒性も非常に減り、長期服用が可能になっている。高齢者の場合、三年間の維持服用により再発が少なくなったとの報告がある。少ない量でも長く継続した方が予後は良いことは確かである。

電気治療の再評価・改良

薬物による鬱病の治療効果は六〇―七〇％程度である。高齢者の場合には率はもっと低くなり、薬物療法では治らない人もいる。このよ

うな難治性の鬱病患者に電気痙攣療法を行うと劇的に改善することがある。高齢者の場合には特に有効で、八〇%近くが治ると言われている。

しかし、電気治療にも問題がある。速効性はあるが、効果は長続きしないことである（例えば、六ヶ月後に再発してしまう）。従って、定期的に痙攣療法を行うこと（維持電気痙攣療法）が提唱されている。

電気痙攣療法とは、こめかみ（前頭側部）に通電し、全身の痙攣発作を惹き起こす荒っぽい治療法である。痙攣による怪我や人権などの問題が多く、社会問題にもなり、一時中止されていたが、薬物抵抗性鬱病などの難治性精神疾患に対する治療効果が見直されている。

現在は痙攣を伴わないように改良され、安全性が確保されている（修正型電気痙攣療法）。すなわち、静脈麻酔やガス麻酔と筋弛緩剤により痙攣を起こさないようにしている。さらに、原法より弱い通電でも治療できるようなパルス波が導入され、非常に安全な治療法となっている。

高齢鬱病の予防

前述した「鬱病の神経新生異常仮説」に高齢鬱病予防のヒントが隠されている。ラットやマウスを豊かな環境で飼育すると、運動や学習により海馬歯状回の神経新生が促される。事実、通常のマウスケージで飼育されたマウスと、色々な玩具が置かれた広いケージ（豊かな環

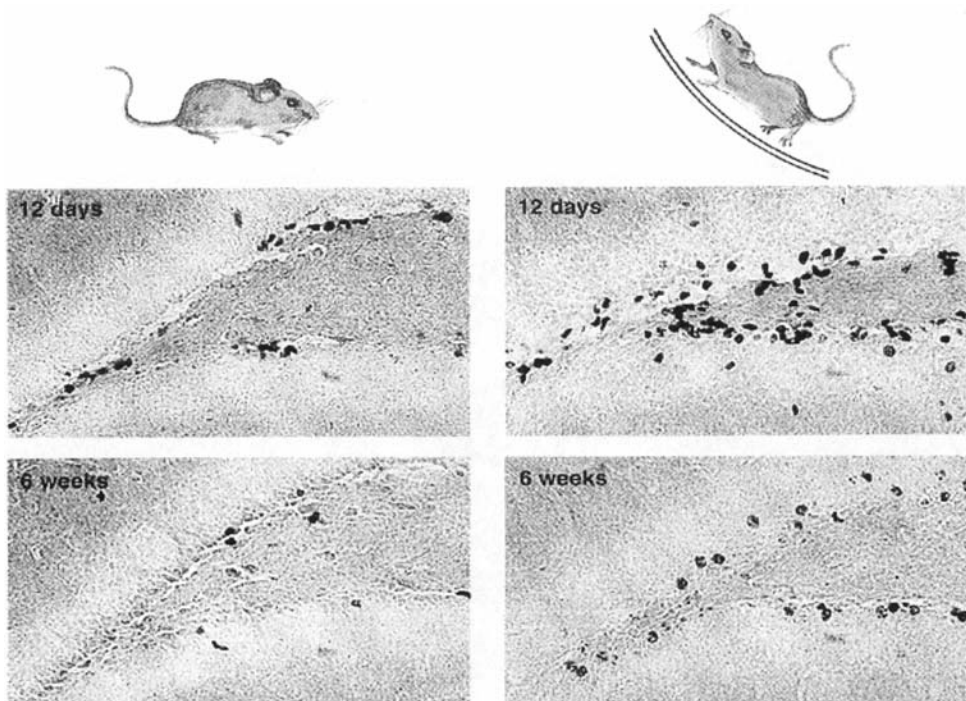


図3. ランニングによる海馬歯状回神経細胞の増殖と新生。対照(左図)に比して細胞が増加(右図)。12日後(上図)と6週間後(下図)の組織標本。van Praagら(1999)による⁽⁶⁾。

境)で飼育されたマウスとを比べると、豊かな環境により神経新生が促進されることが報告されている (Van Praagら1999)⁶⁾。ヒトの場合にも、お喋りするなどの社会的交流が脳の健康保持に非常に良いということが類推されよう。

マウスの場合には走るということによって神経新生が非常に増強されることが分かっている。ランニングホイール(走り車)による実験で、興味深い結果が報告されている。ランニングホイールでの時間帯に運動させるかによって神経新生の効果が異なる。マウスは夜行性なので、夕方が起きてすぐ運動する時間なので、ヒトでは朝ということになる。この時間帯にランニングホイールで走ると神経の新生が増えることが分かった。この知見より、我々はウォーキングするにあたり、夕方より朝の方が良いのではないかと思われる。

以上のように、ストレスのない豊かな環境で、お喋りなどの社会的インターラクション、早朝のウォーキングや運動が高齢鬱病の予防に役立つことが考えられる。

高齢鬱病治療の将来

現在の抗鬱薬は速効性がなく、SSRIなどの新世代抗鬱薬でも効果が現れるのに二週間はかかるといわれている。もし効果が現れないときは増量したり、他の薬に替えたり、あるいは他剤を加えるなどして最適な処方を探ることになる。もう少し速く治療効果がでる薬

物の開発が望まれている。

有効性に関しては六〜七割位の治癒率であり、三割強は無効である。このような薬物抵抗性の鬱病患者に対しては電気痙攣療法があるものの、やはり薬物による治療が望まれている。

将来の抗鬱薬に期待されるのは、速効性があり、有効性が高く、副作用がより少なく、根治できるものである。さらに、高齢者の場合は鬱症状と認知症状が関連しているので、認知症の治療法開発と共軌すべきであると考ええる。すなわち、アルツハイマー病の老人斑を除去する、あるいは神経原繊維変化を阻止する薬物が開発されれば、高齢鬱病の治療法のブレークスルーになるのではないかと考えている。

このような戦略のもとに世界中で鬱病治療薬の開発研究が行われている。我々の研究所でも、オーストリアの製薬会社が開発したセレプロライシンという薬剤について研究を行っている⁷⁾。

セレプロライシンは、脳血管障害、脳外傷の生活機能改善を対象にヨーロッパで臨床試験がされてきた。アルツハイマー病患者に対してもカナダ、ドイツ、中国で試験が行われ、日常生活性(活力、気力)が有意に改善するという効果が認められている。注目すべきは、その改善効果が六ヶ月近く持続することである。またこの薬は副作用が少ないという長所がある。鬱病患者に対しては、抗鬱薬と併用すると日常生活性の改善に加重効果があり、鬱病への適用が考えられている。

セレプロライシンは海馬歯状回の神経新生を刺激する作用があることを我々は確認しており、このような神経新生を促す薬剤が高齢鬱病

治療薬として有望であると考える。

文献

- (1) 飛鳥井望 (1994) 自殺の危険因子としての精神障害…生命的危険性の高い企図手段をもちいた自殺失敗者の診断学的検討. 精神神経学雑誌 96: 415-443.
- (2) 大川博史 (2003) 高齢者自殺予防マニュアル. 東京: 診断と治療社.
- (3) Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ (1999) Review of community prevalence of depression in later life. Br J Psychiatry 174: 307-311.
- (4) Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K (2002) Depression: perspectives from affective neuroscience. Ann Rev Psychol 53: 545-574.
- (5) Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med 4: 1313-1317.
- (6) van Praag H, Kempermann G, Gage FH (1999) Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. Nat Neurosci 2: 266-270.
- (7) Tarebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I (2003) The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. Acta Neuropathol (Berl) 105: 225-232.

