



2022年5月12日放送

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

愛媛大学大学院 精神神経科学講座

准教授 伊賀 淳一

はじめに

我が国の人口の高齢化に伴い、高齢者の精神神経疾患の治療は重要な課題となっています。近年の認知症診療の進歩は目覚ましいものがありますが、その重要な鑑別疾患である高齢者のうつ病にも注目が集まっています。そのような中、2020年7月に日本うつ病学会から高齢者のうつ病治療ガイドラインが発表されました¹。このガイドラインには高齢者のうつ病治療に求められるきめ細やかな対応が詳細にまとめられています。本日はその中でも高齢者のうつ病における薬学的なトピックスを紹介したいと思います。

鑑別疾患

まず高齢者のうつ病には様々な鑑別疾患があることが重要です。アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症でもしばしば抑うつ症状が見られます。認知機能検査や画像検査を用いてできるだけ鑑別することが必要です。また通常の成人と同様に双極性障害の鑑別も重要です。過去の躁病・軽躁病エピソードを丁寧に聴取する必要があります。また低活動性せん妄も一見落ち込んでいるように見えるのでうつ病と鑑別が必要です。意識レベルの確認やせん妄の原因となる身体疾患の精査が重要となります。高齢者のうつ病の治療においてはその前提として正確な診断が求められます。

薬物動態の注意点

次に高齢者のうつ病における薬物動態の注意点を述べます。薬物動態を考える際には吸収、分布、代謝、排泄における加齢性変化に配慮する必要があります¹。吸収においては消化管機能の低下により吸収が遅れる可能性があります。分布においては細胞内水分が減少

することから水溶性薬剤の濃度は上昇し、相対的に脂肪量が増加することから脂溶性薬剤は蓄積しやすくなります。代謝では肝機能低下に伴い代謝機能も低下します。また高齢者ではしばしば複数の薬剤を使用しますが、相互作用により血中濃度が上昇しやすくなります。排泄では腎機能低下による血中濃度の上昇、P糖タンパクの発現低下から脳内や消化管からの薬剤排泄の遅延が起こります。薬力学的にはベンゾジアゼピンの作用や抗コリン作用は同じ血中濃度でも通常成人よりも強く出ることが知られています。つまり高齢者では通常成人と比べて血中濃度が想定以上に遅れて上昇しやすく、同じ血中濃度でも感受性が高いことに注意が必要です。例えばノルウェーにおける高齢者の抗うつ薬の血中濃度を測定した研究では、投与量が標準量であったにもかかわらず、多くの患者で血中濃度が過剰になっていたことが示されています²。

そこで高齢者に薬剤を投与するときは、まず血中濃度に影響を与える要因がないか、全身状態と併用薬を確認します。肝機能、腎機能、心機能は血中濃度に影響するだけでなく、副作用として傷害されやすい臓器であり、治療開始前に血液検査等で確認しておくことが大切です。多剤併用は飲み忘れや飲み間違いにつながり、転倒骨折のリスクが上昇することも知られています³。お薬手帳を利用することで同効薬の重複や相互作用のある薬剤がないか確認する必要があります。

抗うつ薬の一部は相互作用が多いことが知られており、特にフルボキサミンやパロキセチンでは併用薬の血中濃度が上昇することに注意が必要です。また抗うつ薬の副作用として抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）は嘔気、筋力低下、けいれん、意識障害など重篤な症状を引き起こします。高齢者において特に頻度が高いので定期的な血液検査でナトリウム値をチェックします。三環系抗うつ薬は抗コリン作用による便秘や口渇、認知機能低下、抗アドレナリン α 1受容体作用による起立性低血圧や過鎮静に注意します。

炭酸リチウムも高齢者では注意が必要です。腎機能低下、脱水、NSAIDs やアンギオテンシン変換酵素阻害剤の併用などで血中濃度が上昇する可能性があります。投与初期は1週間に一度程度、維持期でも2~3か月に一度程度の定期的な血中濃度測定を行います。

増強療法や精神病性うつ病で抗精神病薬もしばしば併用されますが、錐体外路症状や抗コリン性の副作用、QT延長などに注意します。

ベンゾジアゼピン系の抗不安薬や睡眠薬を使用する場合は、転倒や認知機能障害、せん妄に注意します。睡眠薬についてはGABA受容体を介さないラメルテオン、スボレキサント、レンボレキサントの安全性が示唆されていますが、これらの薬剤においても相互作用や過鎮静などの副作用に注意します。

このような状況から高齢者のうつ病における薬物療法は、まずその必要性から吟味する必要があり、必要な場合でも安全性に十分配慮して薬剤を選択します。抗うつ薬は通常成人よりも少量から開始して、まずは適用量の半分程度で効果を確認します。効果が不十分であれば副作用に注意しながら適用最大量まで増量することも検討します。

治療反応性について

次に高齢者のうつ病の治療反応性について説明します。うつ病に対する抗うつ薬の臨床試験では、高齢者を対象とすると抗うつ薬の反応率・寛解率ともに低くなることが分かっています。例えば 65 歳以上を対象とした新規抗うつ薬の臨床試験では反応率・寛解率ともプラセボと有意差がなく、副作用による脱落は抗うつ薬で有意に多いことがメタ解析で示されています⁴。より重症であること、不安症状を合併していること、現在のエピソードが長いこと、身体疾患を合併していること、認知機能が低下していることなどが治療反応性不良の予測因子となります。治療早期の反応はその後の治療反応性良好の予測因子になります⁵。最近の研究では高齢者のうつ病患者でも脳内にアミロイドが蓄積している場合は抗うつ薬の効果が乏しいことが示されていますので、老化や認知症の病態が抗うつ薬の治療反応性低下に影響していることが示唆されています⁶。アリピプラゾールによる増強療法は高齢者のうつ病においても有用です。アリピプラゾール増強療法も認知機能の低下がないことや不安症状を合併していないことが反応性良好の予測因子になります⁷。このように高齢者のうつ病の治療反応性には認知機能が影響する可能性が指摘されています。一方で電気けいれん療法は高齢であること、精神病症状を伴うことが反応性良好の予測因子となっていて⁸、抗うつ薬の弱点を補完する治療と考えられます。抗うつ薬に反応が乏しい、精神病症状を伴う、自殺念慮が強く早急な治療が望まれる高齢者のうつ病では電気けいれん療法を検討します。近年は経頭蓋反復磁気刺激療法（rTMS）の有用性も示されており、さらなるエビデンスの集積が期待される治療です。

高齢者のうつ病は通常成人のうつ病と比較して再燃・再発率が高いことも臨床上重要な課題です。ガイドラインにおいては持続療法、つまり寛解したときと同じ薬剤を継続することで再燃を予防する治療ですが、この持続療法を少なくとも 1 年間行って再燃がないことを確認することが推奨されています。その後は初回エピソードであれば漸減中止、2 回目のエピソードであればさらに 1 年以上の維持療法、3 回目のエピソードならさらに 2 年以上かあるいは永続的な維持療法を検討します。つまり通常成人と比較すると長期の持続療法、維持療法が推奨されています。抗うつ薬による維持療法は再発が多い高齢者でも通常成人と同程度に再発リスクを低減できることが最新のメタ解析からも示されています⁹。抗うつ薬は急性期での有効性は乏しいものの、いったん良くなれば継続することによる再発予防効果は高いので通常成人よりも長期の維持療法が推奨されています。

まとめ

まとめますと、高齢者のうつ病における適切な薬物療法の前提には認知症や双極性障害などの鑑別を含めた正確な診断が重要です。薬物療法を行うにあたっては、加齢や身体合併症の影響、薬物相互作用によって血中濃度上昇による副作用を生じないように注意します。また SIADH など高齢者に多い副作用にも注意が必要です。そこで抗うつ薬を開始するに当

たってはまずは低用量、適用量の半量程度で効果を確認します。抗うつ薬は維持期において特に効果を発揮するので、通常成人より長期間の維持療法が推奨されています。詳細については日本うつ病学会のホームページから無料でダウンロードできる高齢者のうつ病治療ガイドラインをぜひご参照ください。

文献

- 1 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. 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).
- 2 Tveit, K. et al. Use of Antidepressants in Older People during a 10-Year Period: An Observational Study on Prescribed Doses and Serum Levels. *Drugs Aging* 37, 691-701, doi:10.1007/s40266-020-00784-9 (2020).
- 3 Iihara, N. et al. Polypharmacy of medications and fall-related fractures in older people in Japan: a comparison between driving-prohibited and driving-cautioned medications. *J Clin Pharm Ther* 41, 273-278, doi:10.1111/jcpt.12381 (2016).
- 4 Mallery, L. et al. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. *BMC Geriatr* 19, 306, doi:10.1186/s12877-019-1327-4 (2019).
- 5 Tunvirachaisakul, C. et al. Predictors of treatment outcome in depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 227, 164-182, doi:10.1016/j.jad.2017.10.008 (2018).
- 6 Taylor, W. D. et al. Preliminary Evidence That Cortical Amyloid Burden Predicts Poor Response to Antidepressant Medication Treatment in Cognitively Intact Individuals With Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 29, 448-457, doi:10.1016/j.jagp.2020.09.019 (2021).
- 7 Kaneriya, S. H. et al. Predictors and Moderators of Remission With Aripiprazole Augmentation in Treatment-Resistant Late-Life Depression: An Analysis of the IRL-GRey Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 73, 329-336, doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.3447 (2016).
- 8 van Diermen, L. et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 212, 71-80, doi:10.1192/bjp.2017.28 (2018).
- 9 Kato, M. et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, doi:10.1038/s41380-020-0843-0 (2020).