

長寿医療研究委託事業  
総括研究報告書

高齢者うつ病における生活改善を含めた予防法及び治療法の開発  
に関する研究（18公-8）

研究代表者 服部英幸（国立長寿医療センター行動・心理療法科医長）

研究要旨

高齢者の身体特性を考慮し生活指導を考慮した包括的な評価方法と治療法の開発が必要である。本研究では総合的うつ病評価法の確立に加え、東洋医学、身体医学、リハビリテーション、介護といった多方面から高齢者うつ病への効果的治療法開発をおこなった。各研究者ごとに基礎、臨床研究をおこなう形とした。臨床研究を行う班員は評価法を統一した。高齢者の特性を考慮したうつ病の評価研究では認知症をとまなううつ病の心理特性が明らかとなり、前頭葉機能の低下、日常生活動作能力の低下が反映される評価法の開発がすすめ、いくつかの計測モデル作成を完了した。治療のための研究では運動療法、デイケアにおいて一定の効果が期待できることが示唆された。認知行動療法では高齢者に応用するための修正法を作成した。漢方薬の効果については基礎的研究では明らかであったが臨床段階では有意な結果は得られなかった。

分担研究者

谷井久志(三重大学大学院医学系研究科神経感覚医学講座精神病態学分野准教授)

小長谷陽子(認知症介護研究・研修大府センター研究部長)、

長屋政博(老人保健施設ルミナス大府施設長)、

佐竹昭介(国立長寿医療センター)、

溝口和臣(国立長寿医療センター)、

古田伸夫(浴風会病院)

服部英幸(国立長寿医療センター)

るQOL, ADLの低下を招きやすい。また認知機能低下を合併することが多い。こうした高齢者うつ病の治療には従来の抗うつ薬を用いた薬物療法では対応しきれない。高齢者の身体特性を考慮し生活指導を考慮した包括的な評価方法と治療法の開発が必要である。本研究では総合的うつ病評価法の確立に加え、東洋医学、身体医学、リハビリテーション、介護といった多方面から高齢者うつ病への効果的治療法開発をおこなう。

(倫理面への配慮)

本人及びその家族にたいして十分な説明をし、インフォームドコンセン

研究目的=高齢者のうつ病は精神症状に加えて運動抑制、意欲低下などによ

トに基づき同意が得られた場合にのみ行う。患者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果得られるいかなる情報も、研究以外の目的には使用されることはない。研究結果は専門の学会あるいは科学的雑誌に発表される場合があるが、その場合も患者のプライバシーは守秘する。本人及び家族には文書および口頭で説明し、研究の目的や内容を理解した上で同意が得られた場合にのみ実施し、その旨を著した同意書に署名してもらう。研究に参加する、参加しないの判断は完全に患者及び家族の自由意志に基づいておこなわれ、拒否することによって本人及び家族がいかなる不利益も被らないことを予め明らかにする。

研究方法=今回の班研究では高齢者うつ病の特性に応じたさまざまな方面からの介入・治療法について各研究者ごとに基礎、臨床研究をおこなう形とした。

初年度は研究デザイン作成と研究組織の構築に多くの時間を必要とした。研究デザインにおいて臨床研究を行う班員は評価法を統一した。すなわち、うつ症状の有無および重症度の評価として自記式である「老年期うつ病尺度 (GDS)」、観察式である「MADRS-J」の両方を同時に施行することとした。うつ病の基準として DSM-IV-TR における大うつ病診断基準を用い、大うつ病およびそれに達しないうつ状態を区別するようにした。認知機能の評価として Mini-Mental State

Examination (MMSE) をおこなった。うつ状態との鑑別が重要であるアパシーの評価としてやる気スコア (小林ら) を施行した。次年度からは症例集積につとめ、最終年度にいたって解析可能な症例数に達することができた。以下に各研究者の研究方法を概略する。

谷井は、高齢者うつ病の総合的評価尺度を開発を目的として、高齢者のうつ病患者における、精神症状および身体症状の評価や日常生活動作能力の評価、認知機能の変化に関する検討を行なった。評価項目として、①うつ病診断 (DSM-IV) ②MMSE, GDS-15, MDRS-j, SDS③日常生活動作能力の評価 ④前頭葉機能検査などからうつ症状、認知機能低下と関連する要素をとり入れた新しい評価尺度を作成した、

小長谷は介護施設における高齢者のうつ病の評価をして実態を把握し、ADLの維持、QOLの向上という観点からの効果的なアプローチの方法を開発をめざした。介護施設に通所しデイケア (通所リハビリテーション) を行っている高齢者を対象とし女性 20 名、男性 12 名合計 32 名 (平均年齢 79 歳) について 6 ヶ月間の追跡調査をおこなった。うつ状態、認知機能、心理状態を介入前と 1 か月後、6 か月後の 3 回評価した。対象者には調査の目的、内容等を詳細に説明し、書面によって同意を得られた人のみに調査を施行した。

長屋は施設利用者におけるうつ状

態を主とした心理的および身体的機能の評価と運動療法がそれらにおよぼす効果を検討した。介護老人保健施設に3ヶ月以上の長期入所している高齢者35例で、MMSEが10点以上でうつ状態を主として、心理および身体的機能の評価した。次に、特別養護老人ホームに通所および入所している高齢者で、MMSEが10点以上で、抑うつ状態にある対象者に対して、上肢・下肢筋力強化、バランス訓練などの身体活動を向上させるプログラムを行い、介入前後での心理検査およびADLへの効果を検討した。対象は特別養護老人ホーム入所中およびデイサービス利用中の65歳以上の高齢者28例である。同意取得時の認知障害は、問わないが解析には、MMSE10点以上のものを対象とした。

佐竹はうつ病と生活習慣病との関連を検討した。国立長寿医療センター高齢総合外来に通院している65歳以上の患者のうち、生活習慣病を有する患者を対象とした。DSM-IVによる基準で、うつ病と考えられる患者（大うつ病7名、閾値下うつ病6名）とそれ以外の対照者（32名）の結果を検討した。MMSE15点未満例は除外した。生活習慣病は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、虚血性心疾患、脳血管疾患の5つを対象とした。評価項目は、年齢、体型、血圧、動脈硬化危険因子（高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、肥満）の数、血液検査、心理・認知機能検査である。各群間の比較は、Mann-Whitney U-testで解析した。

古田は高齢者により適した認知行動療法の方法論を検討している。65歳以上、MMSE24点以上、うつ病の治療歴のないうつ病・抑うつ状態患者17例を対象とした。A群：通常治療（精神科医による薬物療法、精神療法）、B群：通常治療+臨床心理士による認知行動療法（CBT）群、に割り当て、両群の12週間の治療経過を比較、検討した。高齢者に適用するに当たり、通常のCBTの心理教育に、高齢者特有の認知に対する心理教育（身体の衰えに対する認知、重要他者を失った悲嘆など）を加えた。初期は主訴の聞き取り・ラポールの形成に重点を置いた（回想法の要素を加える）。認知・感情・行動の変容について、理解しやすいよう繰り返しフィードバックした。面接中は、思考記録表などの記入は負担を考えセラピストが代筆した。記憶保持を助けるため、プリント・カードを効果的に用いた。原則2週ごとの通院治療にて自記式評価尺度（SDS、GDS、やる気スコア）とうつ病評価尺度（MADRS-J）を用いて病状を評価した。

溝口は老化による前頭前野の機能低下、特にドーパミン神経機能低下の発生機構を解析する目的で、老齡ラットの脳内チロシンヒドロキシラーゼ（TH）活性を酵素学および免疫組織化学的に解析した。また、前年度に見出された、老化による前頭前野のGR減少の神経系における機能的意義を推察する目的で、GR mRNAに対するsiRNAを用いて、前頭前野特異的なGRノックダウ

ンモデルを作製した。その後、動物の抑うつ状態や認知機能を行動学的に、シナプスからのドーパミンおよびセロトニン放出量を神経化学的に解析した。また、八味地黄丸 (TJ-7)、柴胡加竜骨牡蛎湯 (TJ-12) および抑肝散 (TJ-54) の、老化による前頭前野におけるドーパミンおよびセロトニン放出量の減少と TH 活性の低下への改善効果を解析し、前年度に見出した、これら漢方薬の老化による抑うつ状態や認知機能障害に対する改善作用機序を推定した。

服部は認知症を伴ううつ病の心理的特性を大うつ病との比較において明らかにした。国立長寿医療センター高齢者うつ病専門外来「こころの元気外来」および認知症専門外来「物忘れ外来」の 65 歳以上の症例 122 例について大うつ病、うつ状態を示すアルツハイマー病、軽度認知障害 (MCI) の 3 群に分け、コーネルメディカルインデックス (CMI)、Geriatric depression scale (GDS)、やる気スコアなどで評価した。また全例で脳血流シンチグラフィを施行し、SPM による統計解析画像を作成して局所脳血流所見の比較をおこなった。評価方法として Normal Control (NC) と AD、MD との局所脳血流比較および AD、MD の直接比較をおこなった。NC として当院における脳血流データベースから年齢対応させた群を用いた。さらに、溝口と共同で、八味地黄丸の臨床効果をオープントライアルで検討した。大

うつ病例 36 例である。投与方法は 5.0 g/日を 2 回に分けて食前ないし食間に服薬させた。八味地黄丸単独投与では 4 週間後の評価で無効の場合、SSRI を追加した。SSRI 既投与例では効果が不十分な例で八味地黄丸を追加した。投与前と投与後 4 週間での GDS30、やる気スコア、MADRS を評価した。

結果と考察=谷井の結果：高齢者うつ病の総合評価における多項目評価のためには、次元 dimensional な量 (血圧、血糖値などの連続量、知能指数、うつ評価尺度など) と範疇的 categorical な概念 (人為的区分点設定 (e. g. うつ気分、躁気分)) との取り扱いをどのようにするかが問題となる。また、生活機能に障害をきたしているという価値基準が併用される。それらの因子を考慮した評価式を作成した。 $TGDS1$  (高齢者うつ病総合評価尺度)  $(-200 \sim +300) = 6.7 * GDS15 + 1.7 * MADRS-J + 2.4 * やる気スコア - ADL$  (Barthel Index) (100) 各評価スコアがトータル 100 で評価する。この尺度を用いて三重県内で有用性の確認作業を行なっている。

小長谷の結果：平均年齢 78.4 歳 (SD=9.4 歳)、デイケア回数平均 2.3 回/週、疾患は脳血管障害が約 50% で腰椎圧迫骨折など整形外科疾患が約 20%、神経症性抑うつは 1 名であった。DSM-IV で 32 名中 1 名がうつに該当したが、GDS15 の評価で 47% にうつ傾向と把握された。またデイケア (通所リ

ハビリテーション) 施行前と6ヵ月後を比較するとGDSにてうつ傾向ありと評価された群においてMADRSの結果が有意に改善していた。以上からデイケアはうつ改善に有用であることが推察された。

長屋の結果：介護老人保健施設入所中の高齢者において、GDSで5点以上のうつ状態である高齢者は、74.3%と高頻度であることがみられた。施設入所の高齢者のうつ状態は、日常生活動作や身体機能と相関はみられなかった。また、MMSEやHDS-Rとも相関はみられなかった。運動療法を施行することにより、GDSは有意に改善がみられた。運動療法によりやる気スコアも有意に改善がみられた。運動療法を施行することにより、MMSEの改善がみられた。特に語想起と3段階の命令の項目で有意に改善がみられた。HDS-Rは、運動療法前後で改善がみられたが、調査開始時とは差がみられなかった。膝の伸展、特に大腿四頭筋を中心とした部位に筋力の向上がみられた。股関節屈曲、特に腸腰筋を中心とした部位に筋力の向上がみられた。10m歩行時間に変化はみられなかった。

佐竹の結果：生活習慣病を有する高齢者のうち、うつ病を合併する群としない群の比較で、体型や生活習慣病の内容に差は認めなかったが、うつ病群でアディポネクチン値は有意に低下していた。心理・認知機能検査では、MMSEの結果がうつ病群で低下していた。うつ病を合併していない群において、高血圧を合併する率が高かった。

降圧剤がうつ病を

予防しうるか否かは明らかでなかった。

古田の結果：A群は10例、B群は7例のエントリーがあり、現在治療中である。A群の1例は12週間の期間を終了している。GDS、SDS、MADRS-Jの結果は対照群に比し、同様の改善効果が見られているが現段階で有意差は得られていない。患者の性格傾向、認知の歪みが背景にあるものと考えられる。語流暢検査にて軽度の得点低下、前頭葉機能。思考力の低下が認められていたが、抑うつ症状の改善に伴い改善がみられている。今回の研究で以下のことが明らかになった。当初の予定であった7回のカウンセリングでは難しい。

(高齢者に対するCBTで20回程度で終結したとの報告あり)。アセスメント・ラポール形成に十分に時間をかける方が良い(2~3回程度)。ホームワークはC1の状態に合わせて、シンプルなものにする(思考記録表よりも、活動記録表にする等)。趣味とつながるようなホームワークを提示する(花の観察日記等)。“○○が変わった”“○○ができた”等、認知面を含めたC1の変化を肯定的にフィードバックして意識させると再発防止につながる。

溝口の結果：老齡ラットのの前頭前野においてTH活性の減少が確認されたが、ドーパミン神経の起始核である腹側被蓋野での変化は確認されなかったことから、前年度に見出された、老化によるドーパミン放出量の低下は局所での合成の低下に

基づくと考えられた。GR ノックダウン動物においても TH 活性の減少に加え、ドーパミンおよびセロトニン放出量の低下、抑うつ状態、認知機能障害が観察され、前頭前野の機能維持における GR の重要性が示唆された。また、老化による GR 減少改善作用を持つ TJ-7 あるいは TJ-54 は、老化によるドーパミン放出量の減少を改善し、TJ-7 の改善には TH 活性の増加が伴った。また、3 種の漢方薬は、老化によるセロトニン放出量の低下を改善した。このような神経系に対する作用機構が、3 種の漢方薬が老化による前頭前野の機能低下に基づく抑うつ状態や認知機能障害を改善する機序と考えられる。

服部の結果：高齢者うつ病と MCI、アルツハイマー病の比較研究においては、アルツハイマー病では認知機能が保たれているほど精神的に不安定である傾向を認めたが今後の検討が必要であった。MCI、アルツハイマー病では不適応感が特徴であることが示された。認知機能低下が環境への適応不全をおこしうつ状態へ至る可能性が示唆された。アルツハイマー病への心理学的介入法開発のための手がかりとなると考えられた。脳血流シンチの解析では血流低下部位の違いと共に両者に共通する部分もあり、最近報告されている大うつ病とアルツハイマー病の病態基盤の共通性を反映する可能性が示唆された。八味地黄丸の高価については GDS、MADRS、や

る気スコア共に有意な効果を認めなかった。今後はアパシー優位の症例や、認知症に伴う低活動状態への効果検証を行っていく必要があると考えられた。

結論=高齢者の特性を考慮したうつ病の評価研究では認知症をともなうつ病の心理特性が明らかとなり、前頭葉機能の低下、日常生活動作能力の低下が反映される評価法の開発がすすんでいる。介護施設におけるうつ状態例は高頻度に見られることが明らかになったが、治療のための研究では介護施設での運動療法、デイケアにおいて一定の効果が期待できることがわかった。このことは今後の高齢者うつ病への対応という観点において重要な示唆を与えるものである。高齢者うつ病に対する認知行動療法は現在、開発段階にあり、本研究によってこれまでの技法に高齢者特有の心理特性を加味した修正を加えることでより大きな効果が得られることが示唆された。身体疾患とうつ病の関連では生活習慣病、特に動脈硬化との関連が重要であることが改めて確認され、危険因子のマーカーとしてアディポネクチンが有用である可能性が示唆され、今後研究が発展する可能性が大きいことがわかった。漢方薬の効果については基礎的研究では、八味地黄丸によるグルコルチコイドレセプター活性化によりセロトニン、ドーパミン系への促進作用が明らかにされた。しかしながら、臨床段階では残念ながら有意な結果は得られなかった。今後は認知症

に伴う例、アパシーを伴う例などへの  
応用が期待される。

専門学術雑誌への発表、学会での講演、  
発表など研究成果の公表状況=

服部英幸：高齢者うつ病。日本老年医  
学会雑誌。 45, 451-461, 2008

Hattori H, Yoshiyama K, Miura R and  
Nakazawa Y: Psychological  
assessment of elderly depression  
outpatients with dementia. IPA2007  
Osaka Silver Congress. Osaka,  
2007/10/15

服部英幸：認知障害との関連から見た  
うつ症状とアパシーの検討。第 49 回  
日本老年医学会学術集会、札幌、平成  
19 年 6 月 22 日

吉山顕次、服部英幸他：認知障害を伴  
う高齢者うつ病の心理特性－非うつ  
病例、認知障害を伴わない例との比較  
検討 第 4 回日本うつ病学会、札幌、  
平成 19 年 6 月 29 日

服部英幸：高齢者のうつ病 第 14 回  
日本未病システム学会。金沢。平成 19  
年 11 月 3 日。

服部英幸、加藤隆司：高齢者うつ病(大  
うつ病)とアルツハイマー病に伴うう  
つ状態の比較検討。第 50 回日本老年  
医学会学術集会、幕張メッセ、平成 20  
年 6 月 21 日

森明子、小長谷陽子、相原喜子、鈴木  
亮子、服部英幸、菊池利衣子、井上豊  
子、川村陽一：通所サービスにおける  
高齢者のうつ状態と介入の効果。第 23  
回日本老年精神医学会、神戸、平成 20

年 6 月 27 日

服部英幸、吉山顕次、三浦利奈：高  
齢者うつ病とアルツハイマー病に伴  
ううつ状態の比較検討。第 5 回日本  
うつ病学会、福岡、平成 20 年 7 月 25  
日

服部英幸：うつ病。大内尉義監修、高  
齢者を診療する研修カリキュラム  
(財)長寿科学振興財団、愛知、239-244,  
2008

服部英幸：うつ病。大内尉義編著、実  
地医家のための高齢者診療ガイド。同  
人社、東京、189-188、2008

Inoue K, Tanii H, Nishimura Y,  
Okazaki Y, Fukunaga T, Abe S,  
Yokoyama C, Kaiya H, Nata M. The  
correlation between rates of  
unemployment and the suicide rate in  
Mie Prefecture, Japan. Am J Forensic  
Med Pathol. 2007 Dec;28(4):369-70  
Inoue K, Tanii H, Fukunaga T, Abe S,  
Nishimura Y, Kaiya H, Nata M,  
Okazaki Y. Analysis of pre-suicide  
signs: implications for suicide  
prevention. West Indian Med J. 2007  
Jun;56(3):312

Inoue K, Tanii H, Kaiya H, Nata M,  
Okazaki Y, Fukunaga T. The  
significant correlation of annual  
suicide rates with unemployment  
rate among males resulted in the  
rapid increase of the number of  
suicides in Gifu Prefecture, Japan,  
between 1990 and 2000. J Forensic Leg  
Med. 2008 Feb;15(2):125-6

Inoue K, Tanii H, Abe S, Kaiya H,

- Okazaki Y, Nata M, Fukunaga T, The tendency of suicide among the elderly in Mie Prefecture, Japan. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 15: 64, 2008
- Inoue K, Tanii H, Kaiya H, Okazaki Y, Fukunaga T. The relationship between suicide and physical illness in Japan: A review, *Int Med Journal* 15: 35-37, 2008
- Inoue K, Tanii H, Abe S, Fujita Y, Kaiya H, Nata M, Okazaki Y, Fukunaga T Respiratory disease and temperature are correlated with suicide in Mie Prefecture, Japan, *Journal of Forensic and Legal Medicine* 15:409-410, 2008
- Inoue K, Tanii H, The measures of suicidal prevention in Mie Prefecture, Japan. *J Forensic Leg Med* 15:411-412, 2008.
- 谷井久志、井上顕、岡田元宏 地域における高齢者自殺予防活動 —三重県の実践から— *老年精神医学雑誌* 19(2): 205-210, 2008
- 井上顕、谷井久志、岡崎祐士、那谷雅之、西村幸香、西田淳志、梶木直美、横山和仁、小野雄一郎：わが国の年齢層における死因順位から検討した自殺について：第 32 回日本自殺予防学会総会：2008
- 佐竹昭介、三浦久幸、遠藤英俊  
抑うつ状態を合併する高齢生活習慣病患者の臨床像  
日本老年医学会学術集会・総会  
平成 20 年 6 月 19 日 幕 張  
メッセ国際会議場
- 佐竹昭介、三浦久幸、遠藤英俊  
高齢 2 型糖尿病患者の高次脳機能に及ぼす運動療法の影響 日本老年医学会東海地方会 平成 20 年 10 月 25 日  
名古屋大学医学部附属病院
- Sumi Y, Miura H, Nagaya M, Nagaosa S, Umemura O. Relationship between oral function and general condition among Japanese nursing home residents. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 48:100-105, 2009.
- 田中慎、長屋政博、他：実験動物の大腿骨 九州実験動物雑誌, 24. 3-8, 2008.
- 長屋政博、中澤信：疾患別 VF・VE のみかた パーキンソン症候群 *Journal of Clinical Rehabilitation* 17:479-484, 2008
- 長屋政博：高齢者の介護とリハビリテーション 大内尉義編：実地医科のための高齢者診療ガイド 139-145、同人社 初版 2008
- 原田敦・長屋政博：歩行障害 大内尉義編：実地医科のための高齢者診療ガイド 58-61、同人社 初版 2008
- 渡邊佳弘、長屋政博、他：強い過緊張性発声がみられ舌突出法と開口法変法の併用で改善が認められた小脳梗塞の 1 例  
第 3 回愛知県言語聴覚士会学術集会  
平成 12 年 5 月 25 日
- 小長谷陽子、藤井滋樹．認知症介護職員の教育について—認知症介護研究・研修センターの役割—*日本医事新報*. 4386 : 81-84, 2008

小長谷陽子、藤井滋樹. 認知症介護指導者の教育に関する意識調査～アンケートから見えたこと. 認知症介護. 9 (3) : 112-119, 2008

森明子、小長谷陽子、鈴木亮子、大嶋光子. 若年認知症のニーズについて～インタビュー調査から～ 愛知作業療法. 16 : 49-51, 2008

鈴木亮子、小長谷陽子. グループホーム入所の認知症 (アルツハイマー病) 高齢者に対する個人回想法の試み. 日本認知症ケア学会誌. 7 (1) : 70-84, 2008

小長谷陽子、渡邊智之、鷺見幸彦、太田壽城. 新しい認知機能検査、TICS-J の開発. 日本医事新報 4408 : 72-76, 2008

小長谷陽子、渡邊智之、高田和子、太田壽城. 新しい認知機能検査、TICS-J による地域在住高齢者のスクリーニング. 日本老年医学会雑誌 45 (5) : 532-538, 2008

小長谷陽子、渡邊智之、太田壽城、高田和子. 地域在住高齢者の Quality of Life (QOL) と認知機能の関連性. 日本老年医学会雑誌 46 (2) : 2009 (印刷中)

Mizoguchi K, Shoji H, Ikeda R, Tanaka Y, Maruyama W, Tabira T. Aging attenuates glucocorticoid negative feedback in rat brain. Neuroscience in press.

Mizoguchi K, Ikeda R, Shoji H, Tanaka Y, Jin XL, Kase Y, Takeda S, Maruyama W, Tabira T. Saikokaryukotsuboreito, a herbal medicine, prevents chronic

stress-induced anxiety in rats: comparison with diazepam. Nat. Med. (Tokyo). 63: 69-74, 2009.

Mizoguchi K, Shoji H, Ikeda R, Tanaka Y, Tabira T. Persistent depressive state after chronic stress in rats is accompanied by HPA axis dysregulation and reduced prefrontal dopaminergic neurotransmission. Pharmacol. Biochem. Behav. 91: 170-175, 2008.

Mizoguchi K, Ikeda R, Shoji H, Tanaka Y, Tabira T. Suppression of glucocorticoid secretion induces a behaviorally depressive state in rotarod performance in rat. Pharmacol. Biochem. Behav. 90: 730-734, 2008.

Mizoguchi K, Shoji H, Ikeda R, Tanaka Y, Maruyama W, Tabira T. Suppression of glucocorticoid secretion enhances cholinergic transmission in rat hippocampus. Brain Res. Bull. 76: 612-615, 2008.

特許の出願及び取得状況=なし