

4 検査所見

a 形態画像検査(頭部 CT, 頭部 MRI)

JA 吉田総合病院精神神経科 萬谷昭夫／ふじかわ心療内科クリニック 藤川徳美

本項の Points

- 1 *post-stroke depression* の研究の歴史
- 2 *MRI-defined vascular depression* の研究の歴史
- 3 脳血管性うつ病(*vascular depression ; VD*)の概念
- 4 *VD* の診断と臨床的特徴

老年期うつ病においては、近年の magnetic resonance imaging(MRI)の解像度の向上により、computed tomography(CT)では捉え切れなかった脳梗塞や深部白質病変が目されるようになり、脳血管障害に起因したうつ病、すなわち脳血管性うつ病(*vascular depression ; VD*)という概念が定着してきた。本項では *VD* の研究の歴史、診断、臨床的特徴について形態画像を中心に概説する。

1 *post-stroke depression* の研究の歴史

1970年代後半にCTが導入され、それから1980年代にかけて脳卒中発作後に発症するうつ病、すなわち *post-stroke depression*(*PSD*)の研究が盛んに行われるようになった。*PSD*の発症には、脳梗塞部位および重症度が関係しており、Robinsonらは左前頭葉病変を有する症例に *PSD*が多いことを繰り返し強調している(表1)¹⁾。また左半球障害患者では、前頭葉から病変部位までの距離が短いほど抑うつ症状が強く、また社会的機能が障害されている症例ほど抑うつ症状が強いと報告している。2007年のHamaら²⁾による大規模な患者調査結果でも、両側大脳基底核、左前頭葉の脳梗塞が *PSD*発症と関連が強いことが証明された(図1)。

障害半球および障害部位などの器質的因子以外で *PSD*の発症に関与していると考えられるものとして、①感情障害の家族歴があると *PSD*を生じやすいこと、②疾病期間における社会的援助が少なければ *PSD*を生じやすいこと、などが指摘されている。つまり、*PSD*は単に脳病変の部位・重症度のみで発症が規定されているものではなく、器質的因子、内因性因子、社会心理学的因子の複合要因が関与していると考えられている。

2 *MRI-defined vascular depression* の研究の歴史

1980年代後半からMRIが導入され、それまでのCTでは捉え切れなかった深部白質病変が特に注目されるようになった(図2)。1988年にKrishnanら³⁾は、老年期において脳卒中発作と関係なくうつ病が高頻度に見られることをはじめ報告したうえで、老年期うつ病では健常対照群に比べ深部白質高信号域(*deep white matter hyperintensity ; DWMH*)が多いことを報告した(表1)。これは老年期うつ病の病態には脳血管障害が関与していることを示唆したものであるが、筆者らも当時からMRIで認められる局所神経徴候や脳卒中発作の既往を伴わない、いわゆる潜在性脳梗塞(*silent cerebral infarction ; SCI*)が老年期うつ病に頻繁に認められることに注目しており、1993年に初老期発症うつ病(50～64歳)の約半数、老年期発症うつ病(65歳以上)の大多数に *SCI*の合併を認めるこ

とを明らかにした⁴⁾。

1996年頃から皮質下灰白質病変、深部白質病変、脳質周囲高信号域のそれぞれについて多数の研究がみられるようになり(表1)、脳卒中発作を伴わないもののMRIで同定される程度の脳血管病変が原因で発症するうつ病、すなわちMRI-defined VDの概念が確立されていった。

MRI-defined VDでは、尾状核、被殻、淡蒼球の皮質下灰白質、あるいは左前頭葉深部白質、左被殻

表1 脳血管性うつ病(VD)と頭部CT, 頭部MRIに関する主たる報告

著者	報告年	対象(例数)	所見
Robinson RG, <i>et al.</i> ¹⁾	1982	103例	左前頭葉の脳梗塞後にPSDが多い
Krishnan KPR, <i>et al.</i> ³⁾	1988	22例	老年期うつ病に深部白質病変を示すものが多い
Coffey CE, <i>et al.</i>	1990		老年期うつ病で前頭葉の体積減少や脳室周囲の皮質下の高信号域を指摘した
Fujikawa T, <i>et al.</i> ⁴⁾	1993	41例	老年期うつ病にSCIが多いことを報告した
Iidaka T, <i>et al.</i>	1996	30例, コントロール30例	前頭葉、橋、淡蒼球に高信号域が多い
Salloway S, <i>et al.</i>	1996	若年期うつ病15例, 老年期うつ病15例	老年期うつ病は脳室周囲、深部白質の高信号域が多い
Lesser IM, <i>et al.</i>	1996	若年期うつ病35例, 老年期うつ病60例	老年期うつ病は深部白質高信号域が多い
Greenwald BS, <i>et al.</i>	1996	48例, コントロール39例	皮質下灰白質の高信号域が多い
Alexopoulos GS, <i>et al.</i> ¹²⁾	1997		PSDとMRI-defined VDを合わせてVDとよぶことを提唱した
Krishnan KPR, <i>et al.</i> ¹³⁾	1997		
Greenwald BS, <i>et al.</i>	1998	35例, コントロール31例	左前頭葉深部白質と左被殻に高信号域が多い
Steffens DC, <i>et al.</i>	1998	68例, コントロール28例	左被殻のiron depositが多い
Simpson S, <i>et al.</i>	2000	44例	DWMHの体積と精神運動遅延に関連がある
MacFall JR, <i>et al.</i> ⁵⁾	2001	88例, コントロール47例	内側眼窩前頭前野に高信号域が多い
Thomas AJ, <i>et al.</i> ⁶⁾	2002	20例, コントロール20例	背外側前頭前野により大きな高信号域が多い
Steffens DC, <i>et al.</i> ⁷⁾	2003	145例, コントロール100例	APOE ε4 alleleを有していると深部白質病変、灰白質病変が多い
O'Brian JT, <i>et al.</i> ⁸⁾	2006	626例(LADIS study)	前頭葉、側頭葉DWMHがうつ症状と関連する
Krishnan MS, <i>et al.</i> ⁹⁾	2006	626例(LADIS study)	DWMHがうつ病発症と関連する
Steffens DC, <i>et al.</i> ¹¹⁾	2007	161例	うつ病患者においてDWMHは認知症への進行と関連がある
Teodorczuk A, <i>et al.</i>	2007		DWMHはうつ病発症やQOL, disability増悪の危険因子
Hama S, <i>et al.</i> ²⁾	2007	237例の脳血管性うつ病患者	大脳基底核や左前頭葉の脳梗塞患者にうつ病が優位に多い
David C, <i>et al.</i>	2008	60才以上の217例のうつ病患者	5HTTLPR heterozygotesは深部白質高信号域が多い
Takahashi K, <i>et al.</i> ¹⁰⁾	2008	25例, コントロール14例	前頭葉、頭頂・後頭葉のDWMH0がうつ病発症に関連あり

SCI : silent cerebral infarction, PSD : post-stroke depression, VD : vascular depression, DWMH : deep white matter hyperintensity lesions, 5HTTLPR : セロトニントランスポーター遺伝子プロモーター領域, APOE : apolipoprotein E.

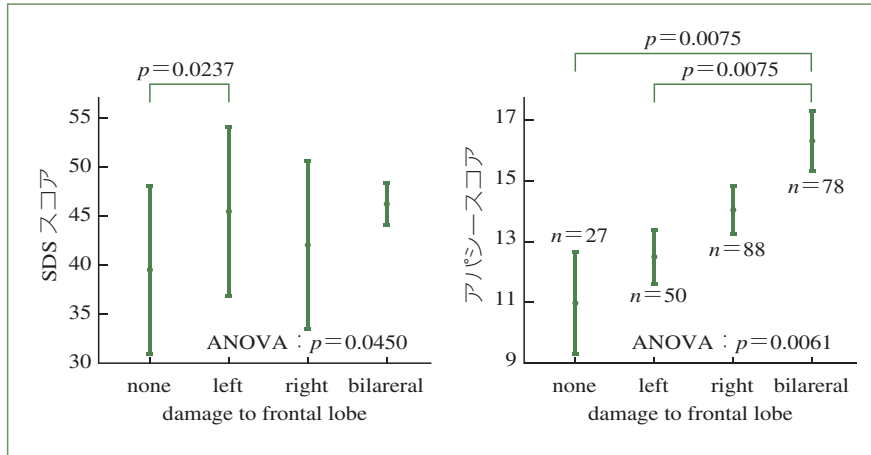


図1 脳梗塞の部位と評価スコアとの関係

抑うつは左前頭葉病変と、アパシーは両側基底核と、特に関連している。

SDS：自記式うつ病評価尺度 (self-rating depression scale)。

(Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, *et al.* : Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location : left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007 ; 257 : 149-152)

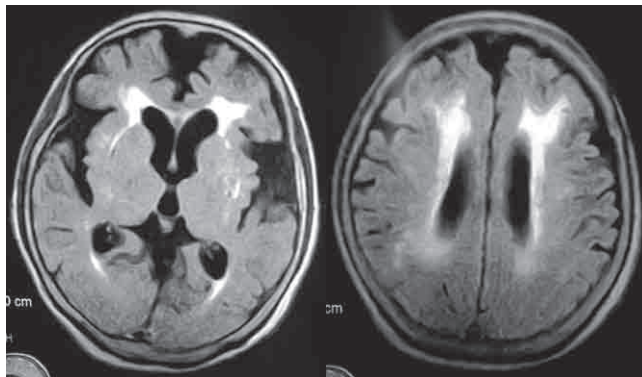


図2 MRI-defined VD 患者の頭部 MRI 所見

深部白質高信号域，脳室周囲高信号域が認められる。

などの病変が報告されてきた^{2,5-10)}。

2006年 の O'Brien ら⁸⁾，Krishnan ら⁹⁾による大規模な LADIS study の結果は，前頭葉，側頭葉の DWMH がうつ症状と強い関連を示しており (図1)，MRI-defined VD においても前頭前野と基底核を結ぶ調節経路，特に情動を司る神経回路である皮質-線条体-淡蒼球-視床-皮質回路 (cortico-striato-pallido-thalamo-cortical : CSPTC) が DWMH に一致した脳血管病変により崩壊したことが原因であると考えられた。

2007年 Steffens ら¹¹⁾は 161 例の老年期うつ病患者において DWMH を認める患者は高率に認知症へ移行することを明らかにしており，DWMH はうつ病，認知症の両疾患にとって注目すべき重要な所見であると考えられるようになっている。

3 脳血管性うつ病 (VD) の診断

1997年，Alexopoulos, Krishnan らは PSD と MRI-defined VD を合わせて VD とよぶことを提唱した^{12,13)}。つまり，VD は脳血管障害が臨床所見 (脳卒中発作の既往，局所神経徴候)，もしくは検査所見 (CT, MRI) にて認められるものを示し，①脳卒中後にうつ病を発症する PSD と，②MRI にて SCI を認める MRI-defined VD に分類した。

うつ病の診断はアメリカ精神医学会が作成した精神疾患の分類と診断の手引き (DSM-IV-TR) や WHO が定めた臨床記述と診断ガイドライン (ICD-10) にて診断基準を満たすことが条件となる。

表2 Coffey classification system

score	DWMH lesions	subcortical gray matter hyperintense lesions
0	absent	absent
1	punctuate foci	punctuate
2	beginning confluence of foci	multipunctate
3	large confluent areas	diffuse

皮質下灰白質か深部白質のいずれかのスコアが2点以上であればうつ病の原因となりうる程度の病変であったと判定し、脳血管性うつ病と診断する目安としている。サイズは直径5 mm以上のものを脳梗塞として判断するのが一般的であるが、基底核のisointensityなものは血管周囲腔の拡大と間違ふことが多いためこの基準からは除外することとなっている。DWMH：deep white matter hyperintensity.

(Coffey CE, Figiel GS : Neuropsychiatric significance of subcortical encephalomalacia. In : Carroll BJ, Barrett JE (eds), *Psychopathology and the Brain*. Raven Press, New York, 1991 ; 243-264)

表3 Scheltens rating scale

score	periventricular hyperintensitiy	DWMH	basal ganglia	infratentorial region
0	absent		no abnormalities	
1	≤ 5 mm		< 5 mm, n ≤ 5	
2	6 ~ 10 mm		< 5 mm, n ≥ 6	
3	≥ 11 mm		6 ~ 10 mm, n ≤ 5	
4			6 ~ 10 mm, n ≥ 6	
5			≥ 11 mm, n ≥ 1	
6			confluent	

脳質周囲高信号域、深部白質高信号域、基底核高信号域、テント下領域のそれぞれについて判定し、四つの合計を total MRI score として評価する。

n : number of lesions, DWMH : deep white matter hyperintense.

(Scheltens PH, Barkhof F, Valk J, *et al.* : White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Brain* 1992 ; **115** : 735-748)

SCIが実際にうつ病発症の原因になったのかどうか判断困難な症例に遭遇することもあるが、脳梗塞の重症度を評価する基準がいくつか報告されており、これらの尺度を用いて客観的に評価してみることをお勧めしたい。皮質下灰白質または深部白質の最もシビアな病変で判定する Coffey classification system¹⁴⁾(表2)や Fazekas classification system¹⁰⁾(図3)、病変のサイズや数で判定する Scheltens rating scale¹⁵⁾(表3)などを使用している研究が多くみられる。

4 脳血管性うつ病(VD)の臨床的特徴

VDの臨床症状の特徴として Krishnan ら¹³⁾は、①高齢であること、②60歳以上の高齢発症であること、③精神病像を伴わないタイプであること、④性欲低下・活動性低下が存在すること、を指摘している。

さらに Alexopoulos ら¹²⁾は、①認知機能障害、②無力感、③流暢性・呼称・病識欠如の障害が強く、④罪業感が少ない、と述べている。

また筆者らの研究では、①VDは内因性うつ病患者と比較すると寛解退院率が低く、②抗うつ薬によるせん妄、③パーキンソンニズムなどの副作用が出現しやすいこと、が明らかとなった^{16~18)}。

VDは内因性うつ病に比べて治療抵抗性を示すものが多いため、VDの治療において慎重な治療方法の選択と注意深い観察が必要であることを付記しておく。

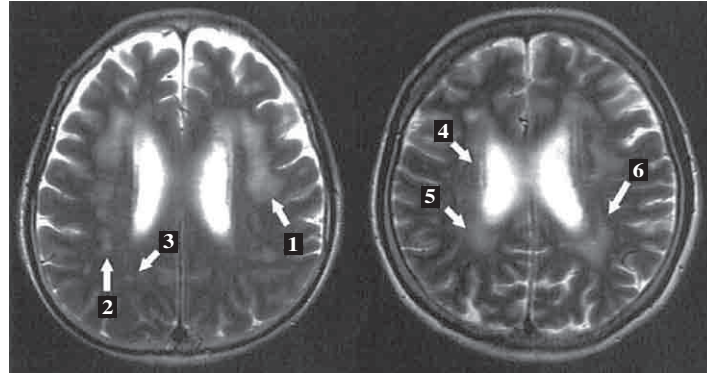


図3 Fazekas classification system の例

1 : grade 3, 2 : grade 2, 3 : grade 1 (PVH grade), 4 : grade 1, 5 : grade 2, 6 : grade 3.

(Takahashi K, Oshima A, Ida I, *et al.* : Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders. *J Psychiatr Res* 2008 ; **42** : 443-450)

文 献

- 1) Robinson RG, Price TR : Post-stroke depressive disorders : a follow-up study of 103 patients. *Stroke* 1982 ; **13** : 635-641
- 2) Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, *et al.* : Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location : left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007 ; **257** : 149-152
- 3) Krishnan KRR, Goki V, Ellinwood EH, *et al.* : Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biol Psychiatry* 1988 ; **23** : 519-522
- 4) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993 ; **24** : 1631-1634
- 5) MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, *et al.* : Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry* 2001 ; **49** : 803-806
- 6) Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, *et al.* : Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression : a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ; **59** : 785-792
- 7) Steffens DC, Trost WT, Payne ME, *et al.* : Apolipoprotein E genotype and subcortical vascular lesions in older depressed patients and control subjects. *Biol Psychiatry* 2003 ; **54** : 674-681
- 8) O'Brien JT, Firbank MJ, Krishnan MS, *et al.* : White matter hyperintensities rather than lacunar infarcts are associated with depressive symptoms in older people : the LADIS study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006 ; **14** : 834-841
- 9) Krishnan MS, O'Brien JT, Firbank MJ, *et al.* : Relationship between periventricular and deep white matter lesions and depressive symptoms in older people. The LADIS Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006 ; **21** : 983-989
- 10) Takahashi K, Oshima A, Ida I, *et al.* : Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders. *J Psychiatr Res* 2008 ; **42** : 443-450
- 11) Steffens DC, Potter GG, McQuoid DR, *et al.* : Longitudinal magnetic resonance imaging vascular changes, apolipoprotein E genotype, and development of dementia in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007 ; **15** : 839-849
- 12) Alexopoulos GS, Meyer BS, Young RC, *et al.* : Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; **54** : 915-922
- 13) Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG : MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997 ; **154** : 497-501
- 14) Coffey CE, Figiel GS : Neuropsychiatric significance of subcortical encephalomalacia. In : Carroll BJ, Barrett JE (eds), *Psychopathology and the Brain*. Raven Press, New York, 1991 : 243-264
- 15) Scheltens PH, Barkhof F, Valk J, *et al.* : White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Brain* 1992 ; **115** : 735-748
- 16) Fujikawa T, Yokota N, Muraoka M, *et al.* : Response of patients with major depression and silent cerebral infarction to antidepressant drug therapy with emphasis on central nervous system adverse reactions. *Stroke* 1996 ; **27** : 2040-2042
- 17) 萬谷昭夫, 藤川徳美, 大森信忠 : 低栄養状態を来し緊急を要した脳血管性うつ病に対し methylphenidate が有効であった2症例 : 精神医学 2007 ; **49** : 421-424
- 18) Mantani A, Fujikawa F, Ohmori N, *et al.* : Methylphenidate in the treatment of geriatric patients with vascular depression : A retrospective chart review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008 ; **16** : 336-337