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　　作成
2022 年 7 月 1 日　　改訂

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[12)]、前嶋仁[8)]、松田勇紀[4)]、山崎龍一[4)]

(所属は次頁に掲載)

アドバイザー
Professor J. Craig Nelson
Professor Eric J. Lenze
Professor Benoit H. Mulsant

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　国立精神・神経医療研究センター病院/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
12　心明会中村病院

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＞
吉富薬品株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、持田製薬株式会社、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、共和薬品工業株式会社、ヴィアトリス製薬株式会社、エーザイ株式会社、武田薬品工業株式会社、塩野義製薬株式会社

・押淵英弘
なし

・河野仁彦
＜講演、原稿料など＞
大塚製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、共和薬品工業株式会社、武田薬品工業株式会社、大日本住友製薬株式会社、福岡産業保健総合支援センター、株式会社医学書院

・鬼頭伸輔
＜講演、原稿料など＞
インターリハ株式会社、ヴィアトリス製薬株式会社、大塚製薬株式会社、共和薬品工業株式会社、帝人ファーマ株式会社、大日本住友製薬株式会社
＜共同研究など＞
帝人ファーマ株式会社

・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、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、ヴィアトリス製薬株式会社、第一三共株式会社、ユーシービージャパン株式会社
＜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
＜講演、原稿料など＞
ヤンセンファーマ株式会社

・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、武田薬品工業株式会社、ルンドベックジャパン株式会社、高岡厚生センター、株式会社星和書店、株式会社メディカルレビュー社

・忽滑谷和孝
＜講演、原稿料など＞
塩野義製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、持田製薬株式会社、大塚製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、エーザイ株式会社、MSD 株式会社、ヴィアトリス製薬株式会社、共和薬品工業株式会社、イーライリリー株式会社、株式会社先端医学社

・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、MSD 株式会社、共和薬品工業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ヴィアトリス製薬株式会社、大塚製薬株式会社、持田製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ルンドベックジャパン株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、沢井製薬株式会社、EA ファーマ株式会社、マイラン EPD 合同会社、株式会社先端医学社、株式会社星和書店、株式会社医薬情報研究所、アルタ出版株式会社、株式会社共和企画、株式会社医学書院、株式会社文光堂
＜奨学寄付金など＞
エーザイ株式会社

・藤瀬　昇
＜講演、原稿料など＞
熊本県医師会、熊本県庁、公益財団法人肥後医育振興会、株式会社先端医学社
＜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)

・前嶋　仁
＜講演、原稿料など＞
Meiji Seika ファルマ株式会社、大塚製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、ルンドベックジャパン株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、株式会社羊土社、株式会社アークメディア

・松田勇紀
＜講演、原稿料など＞
大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社
＜共同研究など＞
帝人ファーマ株式会社

・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、株式会社ツムラ、大塚製薬株式会社
＜奨学寄附金など＞
エーザイ株式会社

・三村　將
＜講演、原稿料など＞
バイオジェンジャパン株式会社、大日本住友製薬株式会社、デマント・ジャパン株式会社、エーザイ株式会社、日本イーライリリー株式会社、株式会社 FRONTEO、富士フィルム RI ファーマ株式会社、H.U.フロンテイア株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、持田製薬株式会社、MSD 株式会社、マイラン EPD 合同会社、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、ヴィアトリス製薬株式会社
＜共同研究など＞
第一三共株式会社、ファイザー株式会社、白寿性科学研究所、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、帝人ファーマ株式会社
＜奨学寄付金など＞
大塚製薬株式会社、エーザイ株式会社、ミネベアミツミ株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社

・山﨑龍一
＜講演、原稿料など＞
大日本住友製薬株式会社、株式会社アークメディア

高齢者のうつ病

序

改訂にあたり

2022 年 7 月 1 日

本ガイドラインの改訂版は, 初版をもとに, 国際的な専門家からの指摘や公開された最新のエビデンスを取り入れて作成・改訂されたものである。

具体的には初版を英文化し、日本精神神経学会の学会誌である Psychiatry and Clinical Neuroscience に Frontier Review として投稿し、この分野で著名な海外の専門家たちによる国際的な査読を受けた。査読による指摘と最新のエビデンスを取り入れて改訂された本ガイドラインの英語版は、2022 年 2 月に同誌に受理され、同年 3 月に公開された。そしてこの英語版をもとにオリジナルの日本語版も改訂された。

初版　序

2020 年 7 月 1 日

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)のプロトコー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、不明確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はなく、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と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。「うつ病」と「高齢者」の定義については序文の「系統的レビューに際して」を参照されたい。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うつ病がある。若年発症と高齢発症のうつ病ではその病因や臨床経過、予後に違いがあることが指摘されている。(Alexopoulos et al, 1997 ; Ismail et al,2013)。

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。したがって、高齢者の大うつ病エピソードを診療する際は、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。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、高齢者のうつ病に比較して、初回大うつ病エピソードの早期発症（60 歳未満）、頻回の大うつ病エピソード（4 回以上）、抑うつ性混合状態（混合性うつ病）の頻度が有意に高い(Takeshima and Kurata, 2010)。これらの特徴は、双極性障害とうつ病の鑑別診断の手掛かりになる。

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や、これらの併存の見極めである。特に高齢発症の抑うつ症状は認知症の初期症状である可能性がある。そのため、臨床医はうつ病と認知症を鑑別する必要があるが、同時にうつ病と認知症の両疾患を併存している可能性も考慮する必要がある（馬場,2017)。

アルツハイマー型認知症(AD)の病初期には、記銘力がより強く障害されるため、近時記憶と再認が障害される。反応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)では認知機能障害や幻視、パーキンソニズムなどの中核的症状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(Fujishiro et al, 2013)。レム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 DLB の病初期に認められることが多い。幻視やパレイドリア、カプグラ症候群やファントムボーダー症候群などの誤認妄想が、DLB の精神病症状として、しばしばみられる(McKeith et al,2017;石川ら, 2017)

前頭側頭葉変性症のサブタイプのひとつである前頭側頭型認知症の行動障害型では、脱抑制やアパシー（後述)、固執・常同性、食行動変化（甘いものを極端に好む、同じものを食べ続けるなど）などの性格・行動の変化が病初期より認められる。（田渕,2018)。

1 つのメタ解析と（Nelson et al, 2011）と 1 つの大規模研究（Banerjee et al. 2011）では、認知症に伴ううつ病患者に対する抗うつ薬の有効性は示されなかった。

アパシーは抑うつ状態と区別することが困難な場合がある。アパシーのいくつかの症状は抑うつ症候群であることが指摘されているが、抑うつ気分や苦痛を伴わないアパシーの場合は、臨床医は前頭葉の障害や血管性障害、他の変性疾患を疑う必要がある。アパシーの治療法は確立されていないため、不必要な治療を避けるために鑑別診断が重要である。抑うつ状態とアパシーの臨床的鑑別のポイントを表 3.に示す(城野ら,2008；馬場,2018)。

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(Lipowski,1989)。せん妄はうつ病と比較して、発症が急激で症状が変動しやすく、夜間に発症することが多い。注意・集中力は極めて散漫となり、多くの場合会話の内容が混乱している。またせん妄では見当識障害も顕著であり、幻覚がみられる場合もある（田中,2011)。

表 3　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。

c) 身体疾患・脳器質性疾患に基づく抑うつ状態、薬剤誘発性の抑うつ状態

身体疾患や脳器質性疾患、薬剤による抑うつ状態と、原発性のうつ病との鑑別のポイントは①抑うつ状態と身体・器質性疾患の発症、悪化、寛解、あるいは薬剤の使用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、臨床経過、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)。(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Ⅰ－3 を参照)

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**
- **高齢であることは治療反応性の予測因子である**
- **再発率が高く、維持療法が重要である**
- **自殺や認知症への進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)。入院中の高齢者のうつ病の 45%が精神病性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「精神病性うつ病」の項参照)。

２）治療反応・寛解

高齢であること、治療開始時に重症であること、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(Kok et al,2012; Henssler et al,2018 ; Tunvirachaisakul et al,2018)。生涯のうつ病エピソードの期間はプラセボ反応性の低下と関連しており、結果的に薬剤とプラセボの反応率の差が大きくなることが示されている(Nelson et al, 2013)。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、非精神病性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)。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)、認知症への進行に注意が必要である。例えば軽度認知障害(MCI)の患者におけるうつ病の有病率は25～40%であり(Ismail et al, 2017)、うつ病は正常な認知機能の高齢者が MCI に進行するリスクを約1.5倍押し上げる(Hu et al, 2020)。しかしこれらの患者にドネペジルなどのコリン系薬剤を使用するリスクとベネフィットについては慎重に検討されるべきである(Nelson et al, 2019)。高齢者のうつ病はその後にAD (Diniz et al, 2013; Saez-Fonseca et al,2007)やDLBを発症するリスクが高い可能性がある(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4)。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 (Kok et al,2017)。

表 4. 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

2)各向精神薬について

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)、および三環系抗うつ薬(TCA)はチトクローム P450 (CYP) を介して肝臓で代謝される。そのため、患者の肝機能を検査し、また、薬剤相互作用に注意する必要がある。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、腎臓で代謝される薬剤についてはクレアチニンクリアランス等の腎機能を検査する必要がある。

TCA は、SSRI、SNRI に比して忍容性が低く、使用には注意を要する。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 α1 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 α1 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。

抗うつ薬は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)を引き起こすことがある。特に高齢者で頻度が高い(De Picker L et al, 2014; Filippatos et al,2017; Farmand 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(Shi et al,2017; Brown et al,2018; 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非ステロイド性抗炎症薬 (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)。

b) 炭酸リチウム

一般的に忍容性が高い(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(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。

c) 抗精神病薬

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二世代抗精神病薬の使用が推奨され、初回投与量を少量とすることが推奨される。

付記)
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PHQ-9、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)。日本語版は新野らにより作成されており、妥当性や信頼性も検証されている(Niino et al, 1991; Sugishita et al, 2017)。また、米国のプライマリケアにおいて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Patient Health Questionnaire(PHQ-9)も有用で、日本語版についても妥当性および有用性が検討されている(Kroenke et al, 2001; Muramatsu et al, 2018)。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,2003)。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(落合ら,2009; 馬場,2011)。

また、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

CQ 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)。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,2006)。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)を限定するに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、汎用頻度は高いが技法は非特異的であるため、標準化されておらず、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。

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) 。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)。各治療間での効果や忍容性に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る。

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(A)、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。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; Nelson et al.

2018)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; Nelson et al. 2018)。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; Nelson et al. 2018)。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プラセボ対照試験はないが、ランダム化対照薬比較試験で 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他の新規抗うつ薬と同等の有効性・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)。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、慢性の患者などに対する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最小有効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、まずは最小有効量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（パロキセチンによる 10 週間の試験）によるランダム化比較試験（RCT）では、パロキセチン CR 25 mg/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示され、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。

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ベネフィットが期待できる。そのためまずは最小有効量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、最小有効量で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(A-iiiおよび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？

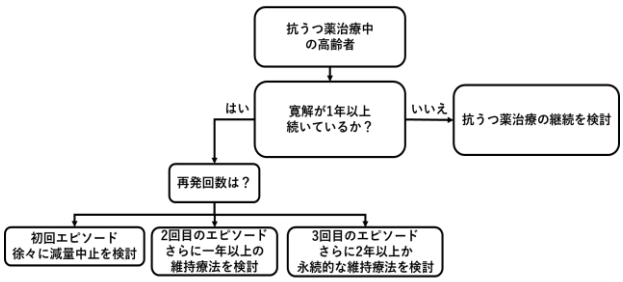
推奨

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一年間寛解が続けば、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)（図１）。再発の予測因子として、直近のエピソードが重症、寛解までに多くの治療を要した、うつ病エピソードの間隔が短い、うつ病のリスク因子を有する（慢性の経過、身体疾患の併発による機能低下、ソーシャルサポートの不足など）が挙げられる(Kok et al,2017)。

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）



CQ 6. 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

抗うつ薬の変更は、過去の適切な抗うつ薬治療の回数と種類を十分に評価して試みるのが望ましい(2C)。ミルタザピンの SSRI への追加を含む抗うつ薬の併用療法は、慎重に行うことが望ましい(2D)。

解説

高齢者の治療抵抗性うつ病に対する、抗うつ薬の変更ないし併用の有用性に関する強いエビデンスはない。半数以上を高齢者が占める治療抵抗性うつ病患者群を対象にした、ブプロピオン（ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬、国内未承認）への変更、ブプロピオンの併用、およびアリピプラゾールによる増強療法の 3 群の有用性を比較した RCT(Mohamed et al, 2017)では、寛解率において、変更群と併用群に有意差はなかったが、アリピプラゾールによる増強療法群は、変更群を軽度に上回った。しかし、ブプロピオン以外の抗うつ薬にこの結果を一般化できるかどうかは不明である。

高齢者うつ病に対する抗うつ薬の変更の有効性についてのエビデンスとしては、徐放性ベンラファキシンへの切り替えの反応性を、それ以前の抗うつ薬治療への反応性ごとに検討したオープン研究(Buchalter et al, 2019)がある。その研究では、ベンラファキシンによる寛解率は、それ以前の適切な抗うつ薬治療の回数と逆相関していた。また、以前の抗うつ薬治療に SNRI が含まれる場合、ベンラファキシンで寛解が得られる可能性は更に少なかった。治療抵抗性高齢者うつ病に対する抗うつ薬の変更の有用性は、小規模な１つの単盲検 RCT と 3 つのオープン試験でも検討されており、20-80%の反応率と 0-12.5%の有害事象による脱落率が報告されている(Mazeh et al, 2007; Whyte et al, 2004; Karp et al, 2008; Kok et al, 2009)。

治療抵抗性うつ病に対する抗うつ薬の併用の有用性を、高齢者に限定して検討した研究はない。成人患者におけるSSRIへのミルタザピン追加の有用性については、一定の結果は得られていない(Blier et al, 2010; Kessler et al, 2018)が、ミルタザピンは高齢患者の睡眠や食欲の改善に有益な可能性がある。したがって、SSRIにミルタザピンを非常に少量(例:7.5mg/日)から慎重に併用することは考慮できるかもしれない。

CQ 7.	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

治療抵抗性の高齢者のうつ病に対して、アリピプラゾールによる増強療法の有効性と忍容性が示されている(A)。しかし、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)。また炭酸リチウムによる増強療法の有効性が報告されてきたが、エビデンスレベルはアリピプラゾールより低い(B)。この戦略はリチウム血中濃度と重篤な有害事象に留意しつつ行うのが望ましい(2B)。

解説

ベンラファキシンXRによる治療に反応しない高齢うつ病患者を対象とした12週の二重盲検RCTにおいて、アリピプラゾールはプラセボに比較して有意に高い寛解率を示した(Lenze et al,2015)。有害事象では、アカシジアとパーキンソニズムがアリピプラゾール群でより多かったが、それらの重症度は軽度であった。寛解例を対象に二重盲検を継続した12週の追加観察では、遅発性ジスキネジアの発現率は、実薬群とプラセボ群で差がなかった。しかし、6か月を超える長期のアリピプラゾール投与による遅発性ジスキネジアの発現頻度はほとんど知られていないことに留意する必要がある。SSRIないしSNRIによる治療に抵抗性のうつ病患者を対象とした3つのプラセボ対照二重盲検RCTから高齢患者を抽出した事後研究(Steffens et al,2011)においても、アリピプラゾールによる増強療法は、先の研究と同様の結果を示した。この研究では高齢者群と若年者群の比較も行われており、有効性と有害事象による脱落率は両群で同等であった。アリピプラゾールによる増強療法を受けた高齢者群のアカシジア発現率は、若年者群より低かった。

炭酸リチウム(うつ病には適用外)の追加は、もっとも多く報告されている高齢者治療抵抗性うつ病に対する増強療法である。しかし、この戦略に関する質の高い研究はない。高齢者治療抵抗性うつ病に対する薬物療法のメタ解析(Cooper et al,2011)では、炭酸リチウムによる増強療法の5つのケースシリーズないしオープン試験の結果が統合されており、42%の反応率が示されている。TCAないしベンラファキシンXRによる治療に抵抗性の高齢者うつ病に対する小規模なオープンRCTでは、炭酸リチウムによる増強療法は、フェネルジン(MAOI、発売中止)による増強療法に比べて有意に高い寛解率を示した(Kok et al,2007)。高齢者はリチウム血中濃度の上昇を起こし易い身体疾患の合併や薬剤内服の機会が多いので、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。

高齢者治療抵抗性うつ病のみを対象にした他の増強療法のエビデンスはほとんどなく、リスペリドン(うつ病には適用外)の効果を示唆するオープン研究1報(Alexopoulos et al,2008)のみである。

CQ 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？

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(O' 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 CQ 2、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。

CQ 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？

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のみ(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、すべての神経認知機能のアウトカムには有意な差は認められなかった(Lisanby et al, 2022)。

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)。

CQ 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？

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 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)。上述した RCT では、実刺激を受けた患者 4 名(16%)が刺激時の痛みを訴

えた (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。

CQ11.	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とが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

高齢者のうつ病の診断と治療に際しては、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/TMS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。

高齢者のうつ病は不均一性が高く、またより若い世代と比べて高齢者のうつ病患者を対象としたRCTの数が少ないため、高齢者のうつ病に対する治療の推奨はより若い世代のうつ病に対するものよりも確信度が低いものである。したがって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.

2）配慮すべき疾患・病態

a) 双極性障害

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.

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. 三村將(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.

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.

田渕肇：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.

Nelson JC, Devanand DP. A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressant Studies in People with Depression and Dementia, J Am Geriatr Soc 59, 577-85, 2011.

Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 378, 403-11, 2011.

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.

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.

Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Moderators of outcome in late life depression: A patientlevel meta-analysis, Am J Psychiatry 170, 651–659, 2013.

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.

Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE,et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry 74, 58-67, 2017.

Hu M, Shu X, Wu X, et al. Neuropsychiatric symptoms as prognostic makers for the elderly with mild cognitive impairment: a meta-analysis. J Affect Disord 271, 185-192, 2020.

Nelson JC. Management of Late-Life Depression. Handb Exp Pharmacol 250, 389-413, 2019.

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.

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.

Niino N, Imaizumi T, Kawakami N. A Japanese translation of the Geriatric Depression Scale. Clin Gerontol 10, 85-87, 1991

Sugishita K, Sugishita M, Hemmi I, Asada T, Tanigawa T. A validity and reliability study of the Japanese version of the Geriatric Depression Scale 15 (GDS-15-J). Clin Gerontol 40, 233-240, 2017

Kroenke K, Spitzer PL, Williams JBW: The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. J Gen Intern Med 16, 606-613, 2001

Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K, Muramatsu Y, Tanaka Y, Hosaka M, Miwa Y, Fuse K, Yoshimine F, Mashima I, Shimizu N, Ito H: Performance of the Japanese

version of the Patient Health Questionnaire-9 (J-PHQ-9) for depression in primary care. Gen Hosp Psychiatry 52, 64-69, 2018

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

CQ 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.

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 psychoscial 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 praimary care: A systenatic 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)

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？

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.

Nelson JC. Management of Late Life Depression. in Handbook of Experimental Pharmacology, M. Macaluso and S.H. Preskorn eds, Springer International Publishing, Switzerland, 2018.

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)

CQ3. 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[TI] OR reminiscence[TI]) AND combination AND (meta analysis OR systemic review)

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？

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)

CQ5. 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.

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

CQ6. 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？

Mohamed S, Johnson GR, Chen P et al. Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment: The VAST-D Randomized Clinical Trial. JAMA 318, 132-145, 2017.

Buchalter ELF, Oughli HA, Lenze EJ et al. Predicting Remission in Late-Life Major Depression: A Clinical Algorithm Based Upon Past Treatment History. J. Clin. Psychiatry 80, 18m12483, 2019.

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.

Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. Am. J. Psychiatry 167, 281-288, 2010

Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). BMJ 363, k4218, 2018..

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

CQ7. 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？

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.

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.

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.

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.

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

CQ 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)

CQ 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.

Lisanby SH, McClintock SM, McCall WV et al. Longitudinal Neurocognitive Effects of Combined Electroconvulsive Therapy (ECT) and Pharmacotherapy in Major Depressive Disorder in Older Adults: Phase 2 of the PRIDE Study. Am J Geriatr Psychiatry 30, 15-28, 2022.

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)

CQ 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)

CQ 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])