

特集

小児期のうつ病・うつ状態

高橋長秀*

はじめに

30年ほど前には、児童思春期では成人と同様の基準で診断できるよううつ病は存在しないと考えられていたが、1970年代後半から、児童思春期においても成人の診断基準を満たすうつ病が存在することが明らかになった。最近の疫学的報告では、うつ病の初発エピソードの頻度が最も多いのは10代であることが示されている¹⁾。また文部科学省による調査では、1998年度から2013年度まで小・中学生の不登校生徒数が約12万人(1,000人当たり11人前後)で横ばいであったのに対し、2020年度には19.6万人(1,000人当たり20.5人)と8年連続で増加し過去最大となっており、その主たる要因の半数近くが本人の無気力、不安となっており、この中にはうつ病・うつ状態が多数含まれていることが推察される²⁾。さらに、COVID-19の流行以降、若年者のうつ病は増加傾向にあり、メタ解析では25.2%がうつ病に罹患しているとの報告もある³⁾。一方で、小児期のうつ病・うつ状態に対して、適切な対応がなされているかという点、我が国では児童青年精神医学会認定医が443名、日本小児精神神経学会認定医が245名、2015年にスタートし2022年より本格的な研修システムが稼働した一般社団法人子どもこころ専門医機構の専門医は745名であり、

米国の児童精神科専門医数の12,180名と比較すると段違いに少ないのが現状で、圧倒的にリソースが不足していると言える。さらに、我が国では、18歳以下のうつ病・うつ状態に適応を有する薬剤は存在せず、エビデンスが不足している上に、海外で有効性が示されている心理療法についても、これを行える治療者は限られており、またこれに対する診療報酬についても十分なものとは言えない。

以上のような臨床上の制約をふまえた上で、本誌の読者の臨床に有用かつ著者が把握している範囲での最新の知見をご紹介します。

I. 小児期のうつ病の特徴

米国精神医学会による操作的診断基準であるDSM-5⁴⁾では、児童思春期のうつ病に対しては基本的には成人と同一の診断基準が用いられる(表1)。診断基準は「抑うつ気分」もしくは「興味、喜びの著しい減退」のどちらか1つを含む5つ以上の症状(表1)が、2週間以上ほとんど一日中かつ毎日見られ、学校や家庭での機能障害が明らかであることである。但し児童思春期のうつ病においては、「抑うつ気分」ではなく「易怒的な気分」、また「体重減少」ではなく「期待される体重増加が見られないこと」の場合も症状としてカウントしてよい。この「イライラ感」は小児には特徴的であるが、一時期米国で小児の双極性障害と診断される例が過剰になっているという懸念から、重篤気分調節症(Disruptive Mood Dysregulation Disorder; DMDD)という診断が、抑うつ障害群の下位分類として追加された。しかし、この診

—Key words—

うつ病, 小児, 抗うつ薬, 自殺関連行動

* Nagahide Takahashi : 名古屋大学医学部精神科・親と子どもの心療科

表1 うつ病エピソードの診断基準

A. 以下の症状のうち5つ以上が同一の2週間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも一つは1または2である
<ol style="list-style-type: none"> 1. ほとんど一日中、毎日の抑うつ気分(小児や青年ではいらいらした気分もありうる) 2. ほとんど一日中、毎日の活動における興味・喜びの著しい減退 3. 著しい体重減少または体重増加、ほとんど毎日の食欲の減退または増加 4. ほとんど毎日の不眠または睡眠過多 5. ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止 6. ほとんど毎日の易疲労性、または気力の減退 7. ほとんど毎日の無価値観、または過剰・不適切な罪責感 8. ほとんど毎日の思考力や集中力の減退、決断の困難 9. 死についての反復思考
B. 症状は臨床的に著しい苦痛または社会的・職業的機能の障害を引き起こしている
C. エピソードが物質や他の医学的状態による影響ではない

上記の A～C 全てを満たす必要がある。

(文献4より抜粋)

表2 小児期のうつ病エピソードの特徴

・抑うつ気分を訴えることが少なく、焦燥(イライラ感)が前景にたつ
・自然軽快が多い(60～90%)が、再燃も多い(50～70%)
・身体症状(頭痛、腹痛、腰痛、易疲労感、倦怠感)が多い
・自殺企図が多い
・学力低下、引きこもり、不登校、家庭内暴力などを伴うことがある
・精神病症状(幻聴など)が30～50%に見られるという報告もある
・非定形の特徴も伴う(過眠、過食など)
・薬物療法への反応性が低い
・三環系抗うつ薬の有効性が示されていないが、背景に、プラセボ反応率の低さ、忍容性の低さがあると考えられている
・SSRI：セルトラリン、エスシタロプラムが12～18歳で有効(本邦未承認)、フルオキセチン(本邦未発売)：8～18歳で有効
・抗うつ薬の投与初期、増量時に自殺関連事象が起きやすい
・認知行動療法、対人関係療法の有効性が報告されている

断はまだ「研究のための診断基準」であり、実際の診断として有用かどうかは今後の検討が必要である。

また、児童思春期のうつ病では、低年齢では身体化症状を訴えることが多い。30～50%に精神病症状(特に幻聴)を伴うという報告もある⁵⁾。さらに、自殺に関連する行動が多いことを念頭において、自殺行動の有無について必ず評価を行うべきである(表2)。

II. 診断

診断時の評価においては、児童思春期の精神疾患の半構造化面接である Mini-international neuropsychiatric interview for children/adolescents (M.I.N.I.-KID)があり、児童思春期のうつ病に特化したものとしては Depression Self-Rating Scale for Children (DSRS-C)があり、いずれも日本語版が入手可能である⁶⁾が、日常診療で

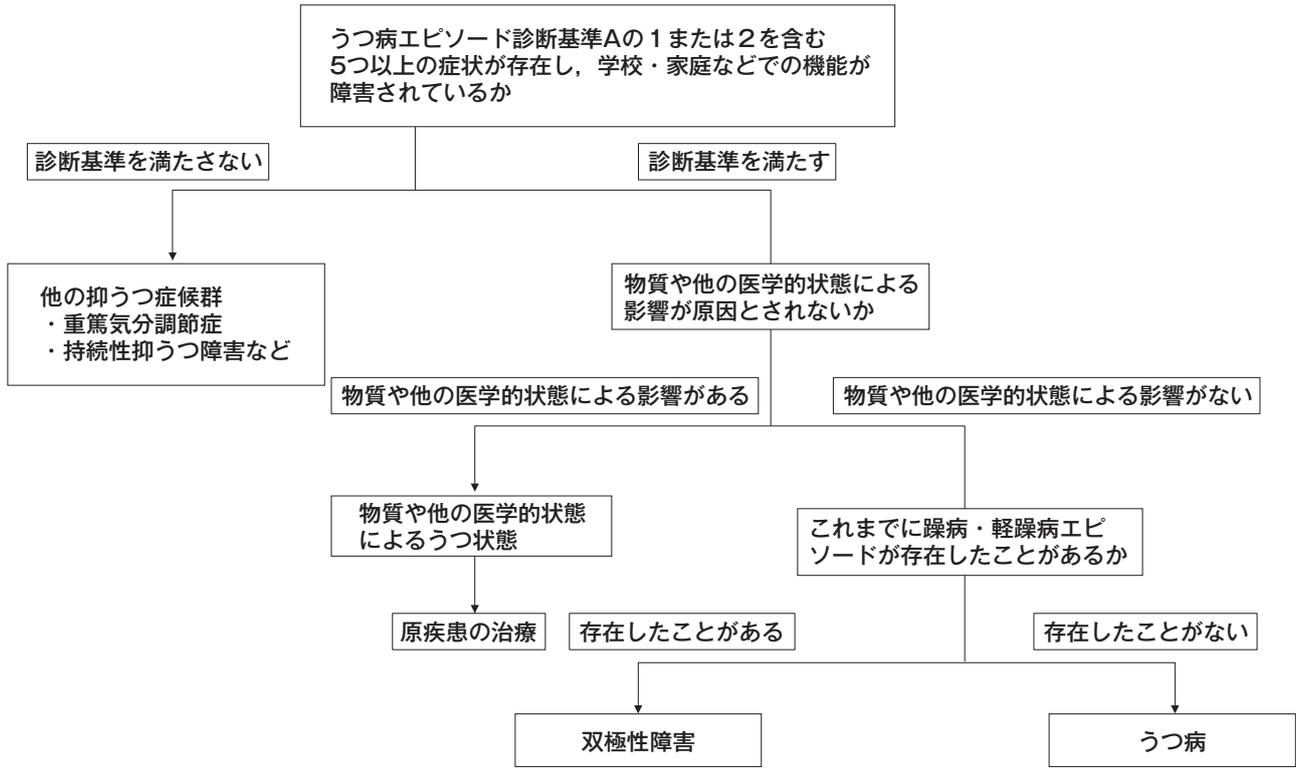


図1 うつ病の鑑別

(高橋長秀：小児科臨床 2021 増刊号：117-121 より)

用いるには時間を要することが問題である。

他の医学的疾患による抑うつ障害との鑑別や、身体合併症の有無を確認するために、血液検査(甲状腺機能を含む)、画像検査(CT, MRI)などを行う。

鑑別診断として重要なのは双極性障害である。双極性障害の発症年齢は低く、抑うつエピソードが最初のエピソードであることも多い。双極性障害の可能性を念頭において、非定型症状(過眠、過食など)、精神病症状、家族歴、過去の躁病エピソードの有無などについても情報を得ておく必要がある⁷⁾。特に過去の躁病エピソードの有無を確認するためには、第三者からの情報の収集が必須であり、客観的な行動の変化についての情報を学校・家族などから得る。

さらに神経発達症の有無の確認も必要である。データによってばらつきがあるが、2020年の42,283人の自閉スペクトラム症(ASD)を対象とした報告では6~11歳のASDの11.7%、12~17歳

の25.03%にうつ病が見られたとされている⁸⁾。注意欠如・多動性障害(attention-deficit hyperactivity disorder: ADHD)については、ADHD患者が双極性障害、うつ病を有するリスクは高く、研究によって大きくばらつくが、メタ解析によって11歳以下のうつ病の30%程度に、12~17歳の20%にADHDが存在し、双極性障害に至っては11歳以下では70%に、12~17歳では50%にADHDが存在するとされている⁹⁾。神経発達症を有する子どもがうつ病を発症した際には、重症度の高いものを優先的に対応する(多くの場合うつ病)べきであるが、その後ADHD治療を行う際には、双極性障害を見逃してADHD治療薬を投与すると、躁転のリスクがあることは念頭においておくべきである。知的発達症については、13~18歳を対象に行われた研究によると、うつ病のリスクは上昇させないが、双極性障害のリスクは8.65倍と高く¹⁰⁾、双極性障害のうつ状態との鑑別が必要である(図1)。神経発達症とうつ

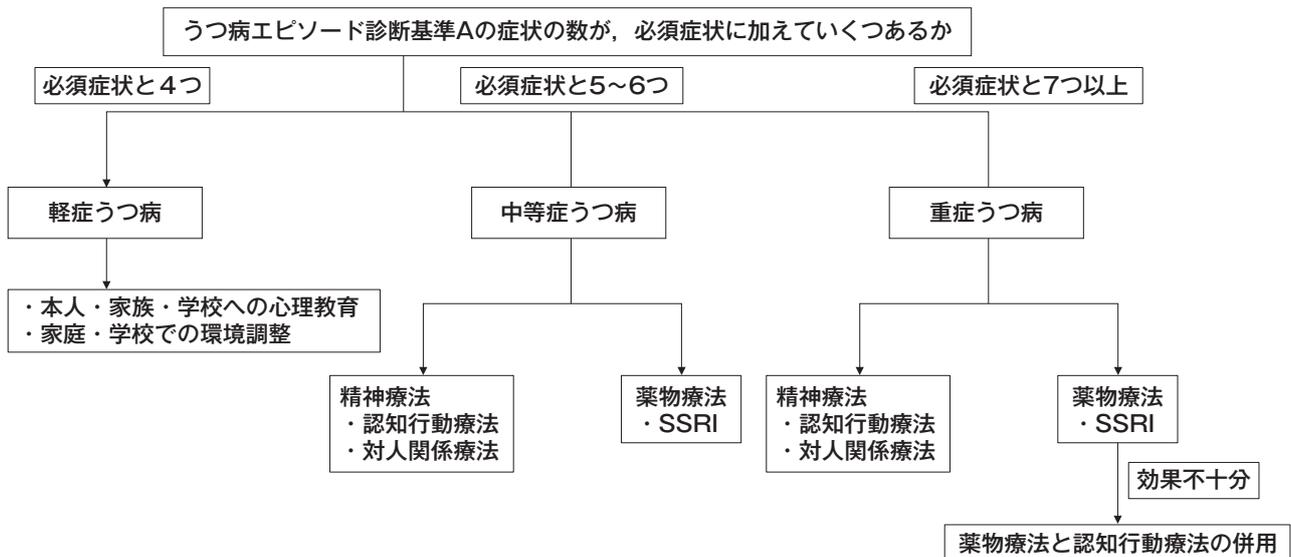


図2 うつ病の治療

(高橋長秀：小児科臨床 2021 増刊号：117-121 より)

病の発症リスクについては，近年個人々の疾患の発症リスクを示す指標としての利用が期待されている Polygenic Risk Score (PRS) を用いた研究において，ADHD の PRS が高いとうつ病の発症リスクが高まるという直接的な影響があるのに対し¹¹⁾，ASD では逆境体験が媒介し，うつ病の発症リスクが上昇するという報告がなされている¹²⁾。

Ⅲ. 治療

軽症のうつ病では，心理教育，家庭・学校での環境調整を行うことが推奨される。

中等症以上であれば，精神療法または薬物療法を行うことが推奨される。特に神経発達症を併存する小児では，環境調整によって驚くほど短期間に状態が改善することもある。また，薬剤に対する過敏性から有害事象が出現することも多く，薬物療法の開始には慎重であるべきである。

精神療法とくに認知行動療法，対人関係療法の有用性が報告されているが，児童思春期においては生物学的・認知的・情緒的発達段階の途上のため，患児のみでなく，家族へのアプローチや非言語的なアプローチなどの工夫が求められる。

薬物療法は，プラセボ対照二重盲検試験で有効性が確認されている薬剤は少なく，選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)のセルトラリン，エスシタロプラムにエビデンスがあるが，日本ではいずれも児童思春期のうつ病に対する適応を取得していない。また同じく SSRI であり児童思春期のうつ病に関するエビデンスも多い，フルオキセチンはわが国では上市されていない(図2)。

2020年にLancet誌に公表されたネットワークメタ解析においては¹³⁾，フルオキセチンが最も有効性が高いと報告されているが，この論文の解析手法に対しては批判が多く，その後出版されたCochrane Database Systematic ReviewにおいてはSSRI間には統計学的に有意な差はないとされている¹⁴⁾。FDA(米国食品医薬品局)は2003年に児童思春期の抗うつ薬の使用に関して，自殺関連行動・攻撃性が増加する可能性があるとして，インフォームドコンセントを行い，頻回の診察とモニタリングによる慎重な経過観察を求めている。さらに，FDAはパロキセチンを18歳以下への投与を禁忌としたが，その後実際に自殺者数が増加したことが報告されており，現在では抗うつ薬が自殺リスクを減少させること

については、疑いのないものと考えられている¹⁵⁾。さらに、2002年までにニューヨーク州で自殺を既遂した18歳以下の若者では、死後の解析において87.8%で処方されていた抗うつ薬が検出されなかったことも報告されている¹⁶⁾。英国のガイドラインにおいては、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI) の投与は推奨されていないが¹⁷⁾、アメリカ小児科学会のガイドラインにおいては、shared-decision-makingの下、SNRIを使用することもあるとしている¹⁴⁾。前述のネットワークメタ解析、および我が国のうつ病ガイドラインにおいても、SNRI、特にベンラファキシンが自殺関連行動を増加させると警告されているが、特にネットワークメタ解析に用いられた試験においては、治療抵抗性うつ病、自殺リスクの高い患者を除いていないため、自殺念慮および自殺関連行動の両者を過剰に評価しているとの批判もあり、解釈には注意が必要である^{18, 19)}。薬物療法で十分な効果が得られない場合には認知行動療法を併用する²⁰⁾。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Zisook S, et al : Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1539-1546.
- 2) 文部科学省 : 令和2年度 児童生徒の問題行動・不登校等生徒指導上の諸課題に関する調査結果の概要 2021.
- 3) Racine N, et al : Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19 : a meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2021 ; 175 : 1142-1150.
- 4) Association AP : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed 2013 ; Washington, DC.
- 5) Carlson GA, et al : Phenomenology of major depression from childhood through adulthood : analysis of three studies. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 1222-1225.
- 6) 渡邊 衡ほか : 【精神科診療のエビデンス - 国内外の重要ガイドライン解説】 (第3章) うつ病 日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害 2016 ; 精神医学 2020 ; 62 : 542-549.
- 7) Angal S, et al : Clinical Conundrum : How do you treat youth with depression and a family history of bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2019 ; 21 : 383-386.
- 8) Kerns CM, et al : Prevalence and correlates of caregiver-reported mental health conditions in youth with autism spectrum disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2020 ; 82 : 20m13242.
- 9) Sandstrom A, et al : Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in people with mood disorders : A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2021 ; 143 : 380-391.
- 10) Platt JM, et al : Intellectual disability and mental disorders in a US population representative sample of adolescents. *Psychol Med* 2019 ; 49 : 952-961.
- 11) Rice F, et al : Characterizing developmental trajectories and the role of neuropsychiatric genetic risk variants in early-onset depression. *JAMA Psychiatry* 2019 ; 76 : 306-313.
- 12) Rai D, et al : Association of autistic traits with depression from childhood to age 18 years. *JAMA Psychiatry* 2018 ; 75 : 835-843.
- 13) Zhou X, et al : Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder : a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020 ; 7 : 581-601.
- 14) Hetrick SE, et al : New generation antidepressants for depression in children and adolescents : a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 ; 5 : CD013674.
- 15) Emslie G, et al : Treatment for adolescents with depression study (TADS) : safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 ; 45 : 1440-1455.
- 16) Leon AC, et al : Antidepressants and youth suicide in New York City, 1999-2002. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 ; 45 : 1054-1058.
- 17) Luxton R, et al : Depression in children and young people : identification and management NICE guidelines. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2022 ; 107 : 36-38.
- 18) Gibbons RD, et al : Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment : reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012 ; 69 : 580-587.
- 19) Klein DF : The flawed basis for FDA post-marketing safety decisions : the example of anti-depressants and children. *Neuropsychopharmacology* 2006 ; 31 : 689-699.
- 20) Davey CG, et al : The addition of fluoxetine to cognitive behavioural therapy for youth depression (YoDA-C) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial. *Lancet Psychiatry* 2019 ; 6 : 735-744.