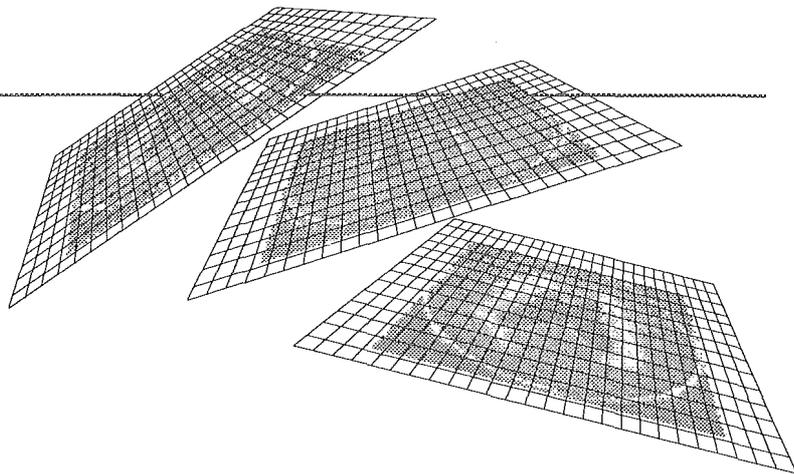


脳磁図による 脳機能の解明

国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所
感覚機能系障害研究部感覚認知障害研究室長

西谷信之
Nishitani Nobuyuki



脳磁場の主な発生源は、大脳皮質錐体細胞の尖樹状突起内に誘発される興奮性後シナプス電位の変化による細胞内電流であると考えられている。この細胞内電流の周囲に、右ねじの法則に従って発生する磁場を計測している(図1)。ほとんどの脳磁場計測装置(magnetoencephalography: MEG)は、脳表に平行な尖樹状突起内の細胞内電流が形成する垂直方向の磁場成分を記録するのに対して、脳波は脳表に対して垂直水平両方向の細胞内電流を計測することから、両者は相補的な関係にあると考えられる。

脳磁図(magnetoencephalogram: MEG)計測の基礎研究は、1960年ころより始められたが、当初計測チャンネルの少ない磁場計測装置であったために、脳全域からの同時記録が不可能であった。また、地磁場に比べて約10億分の1程度と非常に微弱なために、安定した脳磁場の計測が困難であった。しかしその後1970年代に入り、極低温下における超伝導技術を用いた超伝導量子干渉素子(superconducting quantum interference device: SQUID)が開発され、磁場計測が実用されるようになった。さらに計測コイルの多様化と、チャンネル数が増加し、現在ではほぼ頭部全体を覆う多チャンネル脳磁場計測装置が開発されている(図2、3、p14)。

脳磁場計測の特徴は、優れた時間・空間分解能にある。1ミリ秒のレベルで複数の脳活動部位の時間的関係を明らかにすることが出来る。また、頭蓋骨・脳脊髄液・脳・硬膜などの頭部の構成組織の透磁率は均一とみなされるために、頭部術後や頭部挫傷後などの構成組織の変化による頭皮上の磁場信号とその分布には歪みが生じない。その結果、計測された磁場信号に基づく脳内活動源を数mm以内の誤差で推定することが出来る。また活動の大きさは、脳波のような基準電極との相対値ではなく、絶対値として求められる。

MEGを用いて、認知・記憶・言語等の高次脳機能に関して、

多くの基礎および臨床研究が実施されてきた。さらに最近社会的要請により、びまん性軸索損傷に代表されるような、構造的に著明な変化のない症例での認知障害などの高次脳機能の解明にも応用されている。本稿では、近年のMEGによる脳機能解明の一部を紹介する。

随意脳活動

近年最も臨床応用がなされているのは、てんかんの発作波の活動源推定であり、特に難治性側頭葉てんかんの海馬、偏頭核部分切除術に対する、てんかん源性発作焦点の術前診断の手法として重要な役割を担っている。一方、随意脳活動のひとつとして、睡眠時第2段階に認められる紡錘波の発生機序の解明にも応用されている。図4(p14)は、14 Hz中心頭頂紡錘波の頭皮上脳波と脳磁場の同時記録である。頭皮上脳波と同じ周波数帯域の紡錘波を、脳磁場計測でも両側半球に認める。この大脳皮質内活動源は、両側半球の中心溝の前後に求められる。一方、視床などの深部発生源も同定されているが、頭皮上に認められる紡錘波の発生に、どのように深部構造がかかわっているかの解明は、今後の課題となっている。

高次視聴覚機能

視覚系の磁場応答に関するMEGの応用も多くなされている。このなかで視覚系高次機能の障害には、幻視、変形視、色覚障害等々が存在するが、ここでは相貌失認(prosopagnosia)、半側空間無視(unilateral spatial neglect / hemispatial neglect)について述べる。相貌失認は、身近な人や有名でよく知っているはずの人々の顔が識別できないのに対して、声・服装・髪型などの特徴により、だれであるか

を認知できる病態である。その主病巣部位は後側頭葉下内側部 (fusiform gyrus)、特に右側にあるといわれている¹⁾。MEGでの研究では、顔写真の刺激後約120～160ミリ秒前後で fusiform gyrus に活動を認めており、深部電極記録と一致した結果が得られている²⁾。半側空間無視は刺激に対する反応や行動において、感覚や運動障害が存在しないにもかかわらず、大脳病巣の反対側の刺激や空間に気付かない病態である。右半球頭頂葉が主責任病巣と考えられている³⁾。この頭頂部は視覚運動統合機構において、視線・四肢追視運動制御の中心部位であることから、頭頂部の活動の程度を明らかにすることで、半側空間無視の病態の評価が可能であると考えられる (図5、p14)⁴⁾。

一方、刺激音の周波数と一次聴覚野の推定発生源の位置との関係では、周波数が高くなるに従い推定電流源は深くなることわかっている (spatial tonotopy)。このことは、閾値レベルの刺激においても保たれて、音刺激消失後数秒間持続する聴覚残像においても同様な spatial tonotopy が認められる。一方、耳鳴りの存在する耳とは対側の一次聴覚野においては、健常者に認められる spatial tonotopy が耳鳴りに対応した周波数で逸脱しており (図6、p15)⁵⁾、聴覚野における可塑的变化と考えられ、耳鳴りの臨床診断と治療に活用されることが期待される。

注意は脳幹と大脳辺縁系および皮質の、それぞれの活動の相互作用であり、さまざまな脳活動が注意の強さに依存する。一般にわれわれは、騒音の中にも、ある特定の音や声を聞き分けることが可能である (カクテルパーティー現象)。両側耳に呈示した複数の異なる周波数の純音のうち、

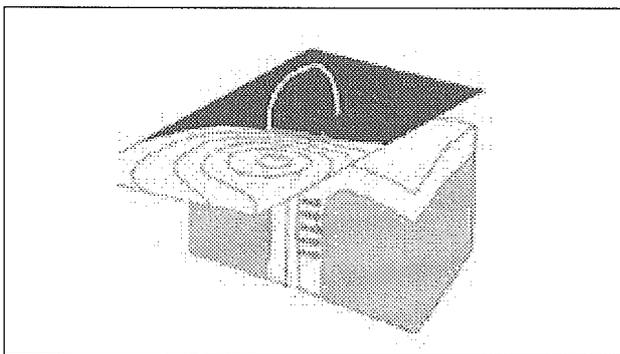


図1 電流源と磁場分布

頭表に水平な電流源の直上の頭皮上に、双極状に磁場分布が形成されている。この磁場分布に基づいて、脳内活動源が推定される。灰色部分：磁場の吹き出し、白色部分：磁場の吸い込み。小矢印：脳溝内に発生した電流源、大矢印：等価電流双極子

特定の音に選択的に注意を向けた場合、その音に対する応答磁場が有意に増加することが明らかにされている (図7、p15)⁶⁾。

言語

多くの言語機能に関する研究において、視聴覚的に呈示された語の理解や語の作成にかかわる脳活動の時間的流れも (一次視聴覚野から側頭部、下頭頂部、後下前頭部そして運動野)、全頭型 MEG の出現により明らかになった⁷⁾。また、母音刺激では左半球での応答が有意であることから、言語優位半球ならびに言語領域の同定が試みられている^{8, 9)}。

単語を読む際には、視覚的に入力された単語を特定するために、単語の形や音に関する知識 (語彙表象) が検索され、感覚情報との照合が行われる (語彙アクセス)。単語認知に関する心理学的なモデルでは、その際、入力された単語の語彙表象だけでなく (例: こんや→コンヤ)、それと類似した単語の語彙表象も候補として検索され (候補の生成、例: こんや→コンキ、コンド、ホンヤなど)、そのなかから適切なものが選ばれと仮定されている。この類似語の候補の生成と抽出は、左上側頭部において処理されており、特に類似語数の多い単語が刺激呈示された場合で、より強度に脳活動が賦活される (図8、p15)¹⁰⁾。

失読症 (dyslexia) では、単語呈示後約100ミリ秒での後頭内側部の活動には健常者との変化を認めず、文脈中での単語の意味付けにおいて、文脈中の語彙理解に関係すると考えられる左上側頭部の活動が、健常者より約100ミリ

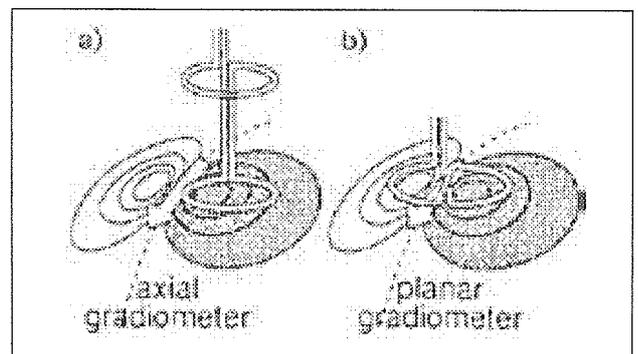


図2 MEGに用いられている磁場検出センサーの形状

- a)：一次微分軸型 (axial型)。磁場の吹き出し、吸い込みを検出し、比較的深部の記録に適している
b)：一次微分型 (planar型)。センサー直下の活動を主として検出し、脳表の記録に適している

秒遅れ、応答磁場も有意に小さくなっていったなど、約150～200ミリ秒の間で障害があることが明らかにされている¹¹⁾。これは、言語処理の前段階での障害によると考えられ、健常者と失読症患者では、文脈全体の中で単語を認識処理する過程が異なることを示唆している。

単語の発話は、健常者では刺激呈示後400ミリ秒以内に左下前頭部・左運動野・運動前野の順に活動するのに対して、吃音者ではこの順序が逆になっているという¹²⁾。これは発音のコード化の前に、運動準備が始まっている可能性を示唆

するものである。また、発話中には健常者では右運動野・運動前野の活動も認められるが、吃音者では認められなかったという¹²⁾。

感覚運動連関機能

手指の動きや口唇形状のみを変化させた顔の静止画像の観察、模倣、ならびに自動動作に同期した脳活動について明らかにされている^{13, 14)}。手指の動作の観察にかかわる脳活

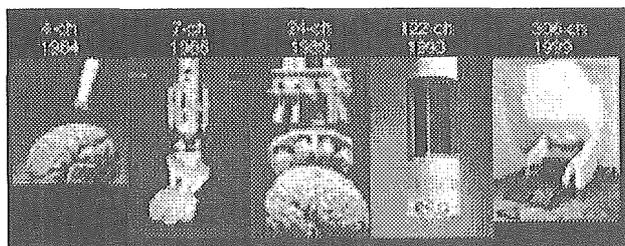


図3 MEGの進化
少数チャンネルから、全頭を覆う多チャンネルへと開発が進められた

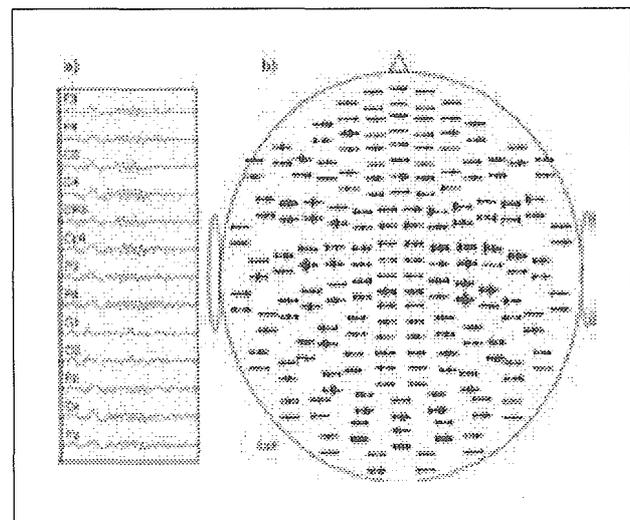


図4 頭皮上脳波と脳磁場の同時記録による睡眠紡錘波
a)：頭皮上脳波記録より、紡錘波を認める主要チャンネルを抜粋。中心頭頂部を中心に14 Hzの紡錘波を認める
b)：脳波と同潜時帯におけるMEGによる紡錘波形(204チャンネル分を表示)。左右両半球で、中央部チャンネルを中心に広汎に分布しているのがわかる

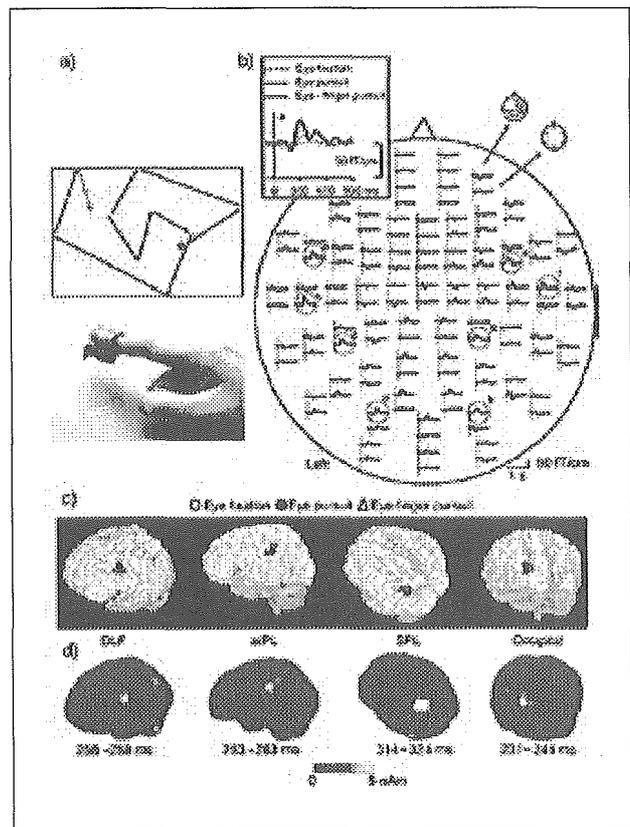


図5 視覚性滑動性追跡運動時における脳活動
a)：被験者の眼前に設置されたスクリーン上のフレーム内を滑動性に移動し、かつフレームの辺縁で反射する標的を、両側眼球、両側眼球および右手第2指にて追跡する
b)：MEGによる応答磁場波形
c)：MRI上に重畳した、両側半球の後頭部・前下頭頂部・外側前頭部・上頭頂部に推定された主活動源
d)：脳表の磁場分布による活動源を表す。後頭部、前下頭頂部、外側前頭部、そして上頭頂部の順に活動が推移していた。それぞれの部位における活動は、眼球と手指による追跡・模倣課題遂行時に、またいずれの課題においても、前下頭頂部が最大に活動していた
DLF：dorsolateral frontal area, alPL：anterior inferior parietal lobule, SPL：superior parietal lobule, Occipital：occipital area
(Nishitani et al. 1999⁴⁾より改変)

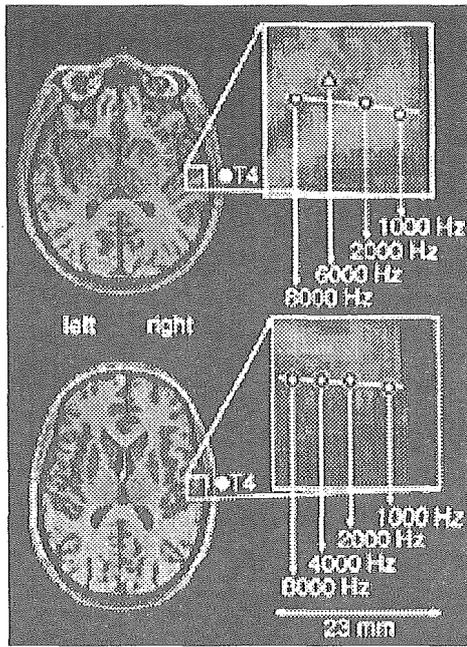


図6 一次聴覚野の各周波数に対応した応答部位
耳鳴りの周波数による音刺激に対する一次聴覚野の応答部位が、耳鳴り患者(上段)において、その空間配列が逸脱していることが、健常者(下段)と比較してわかる (Muhnicket al. 1998⁵⁾より引用)

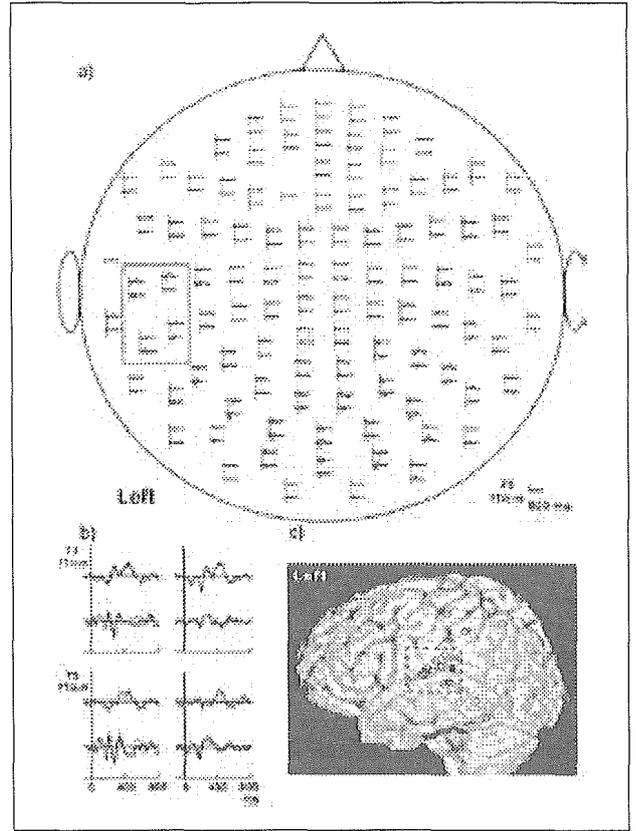


図8 類似語に関連する脳活動
この結果は、類似語の語彙表象へのアクセスが、特に候補語数の多い単語においてより多く、その処理が左上側頭部において行われていることを示唆するものであると考えられる (Sekiguchi et al. 2003¹⁰⁾より改変)

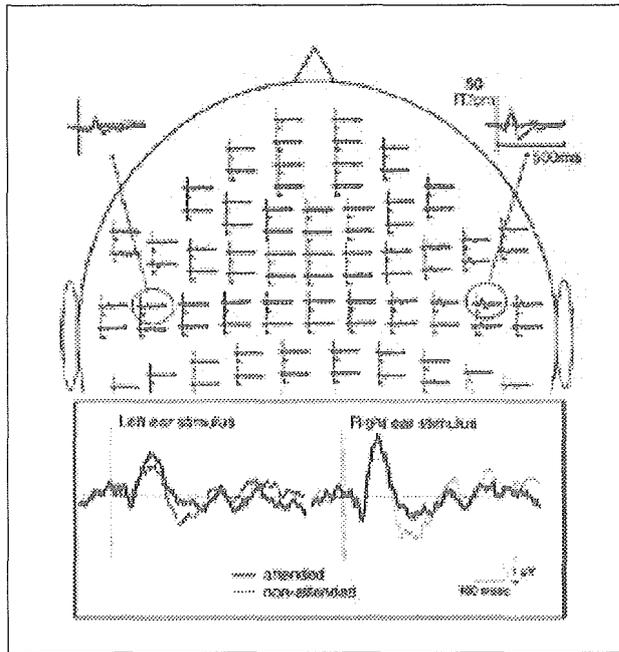


図7 聴覚誘発脳磁場と選択的注意の影響
上段: 左耳に呈示された頻回トーンバーストに対する注意関連磁場応答波形。注意関連磁場応答は、両半球側頭部に認める。赤線および青線: 注意および非注意時の応答磁場波形
下段: 左右耳それぞれに呈示された頻回トーンバーストに対する頭皮上電極Fzにおける事象関連電位。太線および細線: 注意および非注意状態での反応 (Fujiwara et al. 1998⁶⁾より改変)

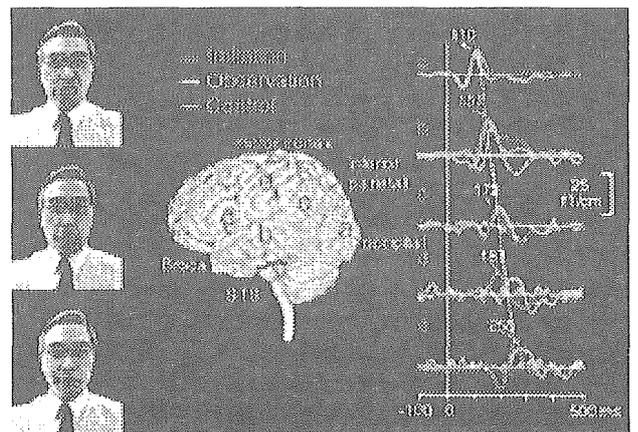


図9 口唇形状の観察・模倣における脳磁場応答波形と主要活動部位(左半球)
大脳皮質内では、後頭部、上側頭溝、下頭頂部、後下前頭部(ブローカ野)、一次運動野の順に活動することが明らかになった。言語性口唇形状の同様の課題、また右半球においても同様の活動を認めた。模倣において、後下前頭部(ブローカ野)、一次運動野で活動が有意に大きくなることを認めている (Nishitani and Hari, 2002¹⁴⁾より改変)

動は、最初に後頭部が、次にブローカ野(特にブロードマン44野)、左側運動野、そして右側運動野の順に活動を認めた。また口唇形状のみを変化させた顔の静止画像の観察、模倣課題時での活動は、後頭部視覚野、上側頭溝、下頭頂部、ブローカ野、そして一次運動野の順に認められた。いずれの場合も、ブローカ野と一次運動野の活動の大きさは、模倣課題時で最大であった。左半球の活動は、言語化可能な口唇形状に対する課題のほうが言語化不可能な口唇形状に対するより優位であり、右半球ではその逆であった(図9、p15)。

さらに、模倣困難を呈する Asperger syndrome の患者における口唇形状の模倣時の脳活動を、健常者の結果と比較した¹⁵⁾。それによると、両側半球のブローカ野と運動野の活動は有意に小さく、かつ応答潜在時間が遅延していた。この結果は、Asperger syndrome の模倣障害、新しいスキルの獲得における障害の機序を考えるうえで貴重なデータと考えられる。

他人の動作、もしくは動作を示唆する静止画像・写真を観察している場合でも、自ら同様の動作を遂行したときのように、これらの領域が活動することを示しており、他人の動作をあたかも自らの動作として映し出しているかのようなことから、Human Mirror Neuron System (HMNS) とよんだ^{13, 16, 17)}。以上の研究は、後下前頭部(BA 44)は動作の理解とその再現に重要な役割を担っていることを示唆するものである。

MEG は完全な非侵襲的記録法で反復記録が可能であること、優れた時間・空間分解能を保有していること、MEG 計測装置の多チャンネル化が実現したことなどから、臨床検査法のひとつとして確立されつつある。今後、fMRI などの他の脳機能評価方法との有機的連携により、脳機能に関連する研究と臨床応用に貢献するものと期待されている。

文 献

- 1) De Renzi E, Prosopagnosia. In: Feingerg TE, Farah MJ, editors. Behavioral Neurology and Neuropsychology. NewYork: Mac-Graw-Hill; 1997. p. 245-55.
- 2) Halgren E, Raij T, Marinkovic K, Jousmaki V, Hari R. Cognitive response profile of the human fusiform face area as determined by MEG. Cereb Cortex 2000; 10 (1): 69-81.
- 3) Perenin M-T. Optic ataxia and unilateral neglect. In: Their P, Karnath H-O, editors. Clinical evidence for dissociable spatial functions in posterior parietal cortex. Parietal lobe contributions to orientation in 3D space. Berlin: Springer-Verlag; 1997. p.289-308.
- 4) Nishitani N, Uutela K, Shibasaki H, Hari R. Cortical visuomotor integration during eye pursuit and eye-finger pursuit. J Neurosci 1999; 19 (7): 2647-57.
- 5) Muhlneckel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95 (17): 10340-3.
- 6) Fujiwara N, Nagamine T, Imai M, Tanaka T, Shibasaki H. Role of the primary auditory cortex in auditory selective attention studied by whole-head neuromagnetometer. Brain Res Cogn Brain Res 1998; 7 (2): 99-109.
- 7) Dhond RP, Buckner RL, Dale AM, Marinkovic K, Halgren E. Spatiotemporal maps of brain activity underlying word generation and their modification during repetition priming. J Neurosci 2001; 21 (10): 3564-71.
- 8) Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, Papanicolaou AC. Assessment of functional cerebral laterality for language using magnetoencephalography. J Clin Neurophysiol 1998; 15 (4): 364-72.
- 9) Papanicolaou AC, Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, Willmore LJ, Wheless JW, et al. Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. J Neurosurg 1999; 90 (1): 85-93.
- 10) Sekiguchi T, Nishitani N, Nakajima Y. Effect of neighborhood size on cortical magnetic responses during word completion task. Neurosci Res 2003; 46 (Suppl 1): S168.
- 11) Helenius P, Salmelin R, Service E, Connolly JF. Semantic cortical activation in dyslexic readers. J Cogn Neurosci 1999; 11 (5): 535-50.
- 12) Salmelin R, Schenitzler A, Schmitz F, Freund HJ. Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. Brain 2000; 123 (6): 1184-202.
- 13) Nishitani N, Hari R. Temporal dynamics of cortical representation for action. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97 (2): 913-8.
- 14) Nishitani N, Hari R. Viewing lip forms: Cortical dynamics. Neuron 2002; 36 (6): 1211-20.
- 15) Nishitani N, Avikainen S, Hari R. Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. Ann Neurol 2004; 55 (4): 558-62.
- 16) Hari R, Nishitani N. From viewing of movements to understanding and imitation of other person's acts: MEG studies of the human mirror-neuron system. In: Kanwisher N, Duncan J, editors. Functional neuroimaging of visual cognition: Attention and Performance XX. New York: Oxford Univ. Press; 2004. p.463-79.
- 17) Nishitani N, Schürman M, Amunts K, Hari R. Broca's region: From action to language. Physiology 2005; 20 (2): 54-63.

高齢者の気分障害

広島大学大学院精神神経医科学

山下英尚、山脇成人

はじめに

近年急速に進展する高齢化社会において、わが国では老年人口が全人口の17%以上を占め、世界有数の長寿国となっている。高齢者の精神疾患の中で気分障害は痴呆と並んで頻度の多いものである。しかし、「年を取ると元気がなくなるのは当たり前である」「気分が沈むのは体の病気をしているので仕方ない」などといった考えが若年者だけでなく、当の高齢者の間にも蔓延しているため、これまで高齢者の気分障害は見逃され、適切な治療の機会を失ってきたのが現状であろう。今後、高齢人口のますますの増加とともに高齢者の気分障害はさらに増加すると考えられるが、高齢者自身が納得いく人生を創造していくためには今まで以上に気分障害に対して関心が払われ、適切な治療の機会を逃さないようにしなければならない。DSM-IVの気分障害には気分変動性障害や気分循環性障害も含まれるが、老年期精神科臨床場面での各疾患の比重や各疾患に関する報告の数などを考慮し、本稿では主に大うつ病性障害と双極性障害について述べることにする。

1) うつ病性障害

(a)大うつ病性障害

1 診断

現在精神科領域で使用されることの多い精神疾患に関する診断基準であるDSM-Vでは高齢者のうつ病に関する診断基準を特別に設けてはおらず、高齢者のうつ病においても使用されている診断基準は若年者におけるものと同じである(APA 2000)。診断をおこなう上で注意しなければならない点としては、診断基準の中に抑うつ気分などの主観的な症状とともに制止や焦燥などの他覚的な症状も含まれているため、本人の訴えだけではなく、本人をもっとも良く知っている人への面接も併用しなければ正確な診断をおこなうことが難しいことである。高齢者のうつ病においては身体疾患への罹患や脳血管障害の合併など器質的要因の関与の大きさが言われているが、実際に診療をおこなう場面を想定すると、うつ病そのものの重症度や認められる症状の同定をおこなうとともに、それぞれの患者における器質的要因の関与の大きさを検討していくという2つの方向での評価が大切である。

2 疫学

抑うつ症状の出現率は加齢とともに増加することは数多く報告されている。更井はSDS改変版で50点以上を示したものの割合は、20代で37.8%、30~50代40%、60代56.2%、70代67.7%、80代以上73.7%であったと

報告している(1979)。このような結果からうつ病の有病率も加齢とともに増加することが予想されるが、The Epidemiologic Catchment Area (ECA) study によれば 65 歳以上の高齢者の大うつ病の有病率は約 1%で、より若い年代よりもむしろ低いことが示されている (Myers 1984)。

3 成因

遺伝的要因

気分障害の家族歴はうつ病発病のリスクファクターとなるとの報告が数多くあり、大うつ病性障害においても遺伝的要因が重要であることは間違いない。しかし高齢者の場合は、高齢になるほどうつ病発症に対する遺伝的要因の関与する割合は小さくなり (Hopkinson 1964)、その他の身体的要因、脳器質的要因、心理・環境・社会的要因の関与する割合が増加するという考え方が一般的である。

ライフイベント

老年期は社会的には退職や役職からの引退、経済的な基盤の喪失、親としての役割、配偶者、知人などさまざまな喪失体験を経験する年代であり、これらの喪失体験が老年期のうつ病発症の誘因になっているとの指摘は以前からなされている (Murphy 1982)。老年期のうつ病とライフイベントとの関連について有意な関連はないとする報告も少なくないが、これらの役割や愛する対象の喪失という体験は、うつ病患者では特に自己の役割意識にこだわるような人物が多い

だけに、役割の再構築という治療的視点から見ると重要である。

身体疾患

老年期のうつ病患者では遺伝的要因の関与が減少し、身体疾患への罹患や脳血管障害の合併など器質的要因の関与する割合が増加してくる。身体疾患への罹患の中でうつ病との関連がよく検討されているのは心疾患、がん、パーキンソン病などである。心筋梗塞後の患者の約 1/5 に大うつ病が認められた (Frasure-Smith 1993) と報告されている。がん患者についてもがんの種類による違いはあるものの大うつ病の合併率は同様に高い (Plumb 1981)。しかしこれらの報告では適切な対照群が設けられていないものが多いためこれらの身体疾患への罹患がうつ病への特異的な危険因子なのかどうかは明らかではない。

脳血管障害

従来より、老年期うつ病の成因に加齢による脳の器質的変化が関与していると漠然と考えられていたが、1980年代に、脳卒中の後に、症状プロフィールが大うつ病と非常に類似したうつ状態が高頻度に出現することが次々と報告され、post-stroke depression という概念が登場した。1990年代には、神経学的に異常が認められない老年期うつ病患者において、MRI により脳血管系の異常を反映すると考えられる所見が高頻度に観察されるようになり、老年期うつ病の発症規定因子として脳血管障害が注

目されるようになった。1997年に Krishnan、Alexopoulos らが、うつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害の関与しているうつ病を vascular depression (脳血管性うつ病)と呼ぶことを提唱し、老年期うつ病における脳血管障害の重要性が一般にも広く認識されるようになった。

4 臨床症状の特徴

老年期うつ病の臨床症状の特徴としては、まず病状の非定型さが挙げられる。すなわち、若年のうつ病患者に較べて抑うつ気分や精神運動抑制が目立たないわりに、身体的・心氣的訴えが多く、罪業・貧困・被害妄想を訴えやすい、自殺企図が多い、せん妄や仮性痴呆などを呈しやすいなどと指摘されている。これらの指摘は実際の臨床場面では十分に納得いくものではあるが、大うつ病のために入院した患者を対象にわれわれがおこなった調査では入院時の症状のプロフィール、重症度ともに老年期うつ病患者と若年患者でまったく差が認められず、老年期うつ病患者の中でも潜在性脳梗塞を伴う患者のみで心気症、睡眠障害、身体的不安症状の改善が小さかった (Yamashita 2001)。その他にも老年期うつ病と若年期のうつ病で臨床症状の特徴に差は認められなかったとの報告も散見される。老年期うつ病患者の症状の非定型さは比較的軽症の患者や、既に治療をおこなっている患者の治療に反応しにくい症状も含めた特徴である可能性もあるが、そうであればなおさらこれらの特徴に注意を払い治療をおこなって

いく必要がある。

心気性

若年期のうつ病患者にも全身倦怠感、頭重、めまい、肩こり、食欲不振、睡眠障害などのさまざまな身体症状が認められるが、老年期うつ病患者ではこうした身体的愁訴が心気性を帯びて執拗に繰り返されることが多い。一般に老年期ではさまざまな身体疾患を実際に合併している場合も多い。そのため家族・治療者も含めた周囲の人間はこれらに訴えを仕方のないものとして捉えがちであるが、心氣的訴えは不安や焦燥の表れである場合も多く、共感的な対応の欠如により自殺に結びつく場合もあるため注意が必要である。

不安・焦燥と自殺

不安・焦燥感が目立つ老年期うつ病では、落ち着きがなく意味もなく部屋中を歩き回り家族に対して大げさで依存的な訴えをする場合が多い。そのため家族や場合によっては治療者からも避けられやすいが、こうした症例では自殺企図を起こすことも多い。我が国では年齢が高くなるにつれて自殺率が上昇し、老年期の自殺率は諸外国と比較しても非常に高い (広瀬 1991)。老年期の自殺の大きな要因のひとつとしてうつ病の存在が挙げられ、不安・焦燥が目立つ患者では特に自殺の危険性について留意する必要がある。

せん妄

老年期うつ病患者では食欲低下により脱水や低栄養状態を呈しやすいことに加えて、抗コリン作用を持つ抗うつ薬や抗不安薬、身体疾患の治療薬の副作用という要因が加わるため、せん妄が出現しやすい。老年期うつ病患者の中でも脳血管障害を合併している患者では特にせん妄が出現しやすい (Fujikawa 1996)。せん妄が起こるとうつ病の治療を一度中断しなくてはならない場合も多く、病状を複雑化・遷延化させることになるため、せん妄のリスクが高い患者では抗コリン作用のある薬剤や抗不安薬の使用を最低限にするなど治療に注意を払う必要がある。

仮性痴呆

脳血管性痴呆、アルツハイマー型老年痴呆の初期には高い割合で抑うつ症状を呈すること (Sultzer 1993) に加えて老年期うつ病患者では思考や運動の抑制症状のために痴呆と間違われやすい症状を呈する場合がある (仮性痴呆) ため、うつ病による仮性痴呆と老年期痴呆を鑑別し、うつ病を治療する機会を逃さないようにすることは重要である。うつ病患者と比較して老年期痴呆患者では痴呆症状が抑うつ症状に先行して出現し、抑うつ気分の訴えには深刻味が少なく動揺しやすいなどの特徴があると言われている (笠原 2001) (表) が、上述したように老年期うつ病患者では脳血管障害などを伴っている場合も多く、認知機能障害や日常生活能力の障害が認められやすいため、その鑑別には特に注意を払う必要があ

ると考えられる。但し、最近の大規模研究 (Hebert 2000) では、うつ病の既往が脳血管性痴呆の有意な危険因子であることが示されており、うつ病と痴呆との関連に関しては鑑別をしっかりとおこなうという観点とともに、痴呆への進展の可能性も考慮に入れた診療や、より長期間で大規模な追跡研究が必要と思われる。

5 治療

薬物療法

これまでは高齢者のうつ病患者では薬物療法による副作用が出現しやすいため、若年者に対する処方量の 1/2 程度を使用すると記載されてきたが、高齢者のうつ病患者の中でも脳血管障害の有無により副作用の出現頻度が異なることが明らかとなってきている。更に副作用の多くは血中の薬物濃度が増加するに従って出現頻度が増加するため肝機能障害など薬物代謝・排泄に影響を及ぼすような疾患の有無にも注意を払う必要がある。Figiel らは老年期うつ病患者で MRI にて基底核に病変が認められた患者は同病変を伴わない患者と比較して抗うつ薬 (1989)、電気けいれん療法 (1990) によるせん妄の発現が有意に多かったと報告している。われわれの検討においても潜在性脳梗塞 (SCI) を合併する高齢うつ病患者では SCI を伴わない患者と較べてせん妄や薬剤性パーキンソニズムなどの中枢神経系副作用が出現しやすいことを明らかにしている (Fujikawa 1996)。

対象を高年齢うつ病患者に絞った抗うつ薬の効果に関するメタ解析研究では三環系抗うつ薬 (TCA)、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、モノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI) とともにプラセボと比較すると治療効果が認められ、3 種類の薬剤の間には治療効果や脱落率の点で差は認められなかったとしている (Wilson 2001)。セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) の効果はこのメタ解析では扱われていないが、ミルナシプランとイミプラミンを比較した二重盲検試験では効果は同等、安全性はミルナシプランの方が優れていた (Tignol 1998) との報告もあり、臨床効果においては TCA や SSRI と同等であると考えられる。また、ミルナシプランは薬物代謝がグルクロン酸飽合で排出されるため、肝機能障害のある患者には使用しやすい。このように各種の抗うつ薬の臨床効果には明らかな差はないものと考えられるが、本邦における老年期うつ病の薬物治療アルゴリズムでは副作用プロフィールの違い (表) から SSRI と SNRI が第一選択として推奨されている (小澤 2003)。少量の抗うつ薬を用いた研究は非常に数が少なく (Wilson 2001)、身体疾患を伴うような高年齢うつ病では少量の TCA (lofepramine 70mg/day など) はプラセボと比較すると治療効果が認められているが、高年齢うつ病一般ではその効果を確かめた研究はない。老年期うつ病におけるベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用については転倒の危険性や認知機能障害の可能性が示唆されるため、焦燥などが強い患

者に対して必要最小限にとどめるべきであろう。

以上の結果をまとめると、高年齢者のうつ病性障害の治療においては脳血管障害や、肝機能障害の合併などリスクファクターを評価した上で、リスクファクターのない患者では副作用の発現には十分に注意を払いながら若年患者と同様に、リスクファクターが多い患者の場合には SSRI や SNRI など中枢神経系副作用が生じにくい薬剤を少量から漸増していくなど個々の患者に合わせた薬物療法をおこなっていく必要がある。

非薬物療法

高年齢のうつ病患者ではうつ病の症状そのものにより、あるいはさまざまな喪失体験によって自尊心が低下していることが多いため治療者は常に共感を持って支持的対応をおこなうことが求められる。つまり、年長者に対する敬意を忘れず、それぞれの価値観や生活史を知ること、身体疾患に対する助言を与えることなどが重要となってくる。更に心理教育として、うつ病が適切な治療で回復可能な疾患であることや経過の目安、病相期の過ごし方、家族としての対応の仕方などを本人だけでなく家族や関係者に説明し、理解を得るように努力することは高年齢者のうつ病においても大事なことである。近年うつ病の治療や再発予防において認知行動療法や対人関係療法などの精神療法的介入の有用性が報告されるようになってきている。高年齢うつ病患者における精神療法

的介入の効果については Scogin らが (1994) 17 の研究のメタ解析をおこなっているが、その効果は若年のうつ病患者に対するものと差がないことが示されている。高齢者では薬物療法による副作用の出現頻度が高いことを考え合わせると疾病教育に加えて精神療法的介入の導入も積極的に検討しても良いものと考えられる。

電気けいれん療法

強い希死念慮の存在する場合や薬物による副作用のために十分な治療をおこなうことが難しい場合には電気けいれん療法 (ECT) を積極的に検討する必要がある。老年期うつ病に対して ECT はメタ解析により高い有効性が示されている (Mulsant 1991)。今日では筋弛緩薬、静脈麻酔を併用して全身麻酔管理下で施行する修正型電気けいれん療法 (m-ECT) が一般的となっており、けいれんを伴う ECT は骨折などの危険を伴うために高齢者に対しては特別な事情がない限りおこなわないことが望ましい。また、近年認可されたパルス波を用いた m-ECT では健忘などの副作用も従来のものに較べて軽減されているため、高齢者に対しては特に有用性が高いと思われる。

(b) 気分変調性障害

1 診断

DSM-IV における気分変調性障害は、ほとんど 1 日中続く軽度の抑うつ気分が 2 年間以上にわたって持続し、少なくとも最初の 2 年間は大うつ病エピソードがあってはなら

ないというものであり、従来の診断では抑うつ神経症と呼ばれていた病態にほぼ相当する。Akiskal らによれば、気分変調性障害は若年で発症する例が多く、抗うつ薬を主にした治療に反応しやすい亜気分障害性気分変調性症と反応しにくい性格スペクトラム障害に分かれ、高齢発症ではより大うつ病性障害に近い例が多いとしている (1983)。

2 疫学

気分変調性障害の成人における有病率は多くの報告で 3% 程度であり、男女比では女性に多い (APA 2000)。The Epidemiologic Catchment Area (ECA) study による高齢者の有病率は男性で 1%、女性で 2.3% と報告されており (Weissman 1988)、若年成人と比較すると有病率はやや低い。

3 成因

高齢発症の気分変調性障害患者では若年発症患者と比較して気分障害の家族歴が認められる割合が少なく (Klein 1988)、高齢発症患者では遺伝的要因は比較的小さいと考えられる。一方で、若年成人の気分変調性障害と比較するとその他の精神疾患や人格障害の合併が少ないことも (Devanand 1994) 報告されており、高齢者の気分変調性障害は二次性の気分障害の特徴を備えているといえる。

4 臨床症状の特徴

気分変調性障害は「軽症」のうつ病と見な

されがちであるが、その社会機能障害は重大である。Cassano らによると大うつ病性障害患者と較べて気分変調性障害患者の方が社会機能が悪かった (1983) と報告している。その他にも同様の結果が数多く報告されており、抑うつ症状の程度に較べて社会機能が低いことは気分変調性障害患者の特徴であろう。気分変調性障害患者では抑うつ症状が一見軽症であるため発病から受診までに要する期間が大うつ病性障害患者と較べて長くかかるという報告もあり、病相が長期にわたることが社会機能の低さと関係しているのかもしれない。

5 治療

高齢者の気分変調性障害の薬物療法に関する研究はオープン試験のものが Nobler ら (1996) によっておこなわれているものが唯一のものである。彼らは fluoxetine を最大 40mg 用いて 8 週間治療をおこなっており、60% の患者が fluoxetine に対して反応したと報告している。高齢の気分変調性障害患者では性格スペクトラム障害よりもより気分障害に近い例の方が多いため、まず大うつ病性障害の準じた治療をおこなうべきであろう。

2) 双極性障害

(a) 双極 I 型障害

1 診断

大うつ病性障害の項でも述べたように

DSM-V では高齢者の精神障害において特別な診断基準を別に設けることはしておらず、双極性障害においても使用されている診断基準は若年者のものと同じである。双極 I 型障害では躁病エピソードの存在が必須であるが、高齢者では職業上や社会生活上も活動範囲が狭まっているため躁病エピソードの診断には困難が伴う。また、後述するように老年期の双極性障害では認知機能障害を伴う場合も多く、このような症例では焦燥の強い痴呆と診断してしまう可能性があるため注意が必要である。

2 疫学

老年期の躁状態は一般的に考えられているほどまれではないことがいくつかの研究で指摘されている。たとえば Roth らによると 60 歳以上の精神科入院患者のうち躁病は 6% にみられたと報告している (1995)。一方で The Epidemiologic Catchment Area (ECA) study による地域住民における躁病の有病率の調査では若年成人では 1.4% であったのに対して、65 歳以上では 0.1% 以下であり (Weissman 1991)、その他の報告でも地域住民での躁病の有病率は年齢とともに減少するとの報告が多い。これらの報告間の数字の乖離は対象の違い (入院・地域住民) によるところが大きい。

3 成因

双極性障害は単極性のうつ病性障害と比較すると発症に遺伝的要因がより強く関与していることが知られているが、若年発症の

患者と比較すると老年期発症の患者では気分障害の家族歴を有する割合は少ない (Mendelewicz 1972)。双極性障害においても加齢とともに遺伝的要因の関与する割合は徐々に低下してくるものと考えられる。双極性障害では発病時には何らかの誘因 (ライフイベント) が認められることが多いが、病相を重ねるに従って誘因の関与する割合が小さくなり自発的に病相が出現するようになる。一方、慢性的なストレスの存在は若年の双極性障害では再発頻度の増加に関連していることが報告されているが、高齢者においても同様であると思われる。ステロイドや L-dopa などの薬剤、甲状腺機能亢進症などの内分泌疾患や脳血管障害などの身体疾患が双極性障害の原因となり得ることは古くから知られている。高齢者においてはさまざまな身体疾患の好発年齢であり、上述したような薬剤を服用する例も増加することから身体疾患や薬剤の服用に起因する二次性躁病の比重が増加すると考えられる。われわれの検討でも老年期の双極性障害患者のうち、初老期以降発症の患者では若年発症の患者と比較して MRI 上潜在性脳梗塞 (SCI) を認める割合が有意に高かった (Fujikawa 1995)。気分障害の家族歴、既往歴がない場合には二次性躁病を疑い、器質因の検索をおこなう必要がある (表, McDonald 2000)。

4 臨床症状の特徴

双極性障害では単極性のうつ病と比較すると遺伝的要因の関与が大きく、生物学的な

基盤を有する例が多いため、老年期の躁病においても、気分高揚、観念奔逸、発動性の亢進といった基本的な病像の特徴は若年者の躁病と変わりがないが、感情はやや色あせ、多幸・爽快気分よりも多動や多弁が目立ち、躁病相の症状はやや単調化・平坦化する例が多い。老年期の躁病患者において認知機能の障害は数多く指摘されている。Dhingra らによれば老年期の躁病患者 42 例を寛解後 5~7 年フォローアップし、その中で 30%以上が MMSE で 24 点以下の認知機能の低下をきたし、同年代の痴呆の出現率と比較して明らかに高いことを指摘している (1991)。

5 治療

対象を高齢者に絞った双極性障害の実証的治療研究は非常に数が少ないが、基本的には若年者の双極性障害の治療をおこなう場合との違いはあまりないと考えられている。但し、高齢者では腎機能の潜在的に存在していることがあり、特にリチウムを使用する際には注意が必要である。

躁状態の治療

気分安定薬

若年者の躁病においてはリチウムが第一選択薬として推奨されることが多い。リチウムの抗躁効果については年齢による違いは認められないが (Himmelhoch 1980)、高齢者においては加齢による腎機能の低下などにより容易に血中濃度が中毒域に達しやすいため頻回な血中濃度のモニタリングが必

要となる。高齢者では若年者の30~60%の投与量で同等の血中濃度が得られるとの報告 (Mirchandani 1993) があり、まず200mg/day 程度の少量から使用を開始し漸増していくべきであろう。更にリチウムと消炎鎮痛剤 (NSAIDs) と併用した場合に血中濃度の上昇を引き起こすためことが報告されており、原則として併用してはならない点にも注意を払う必要がある。

双極Ⅰ型障害全般の治療ガイドラインではバルプロ酸はリチウムとともに第一選択薬として推奨されている (岡本 2002)。特に不機嫌を伴うような例や、精神病像を伴う例、急速交代型などではリチウムよりも強く推奨されており、上述のリチウム中毒の問題も考え合わせると、血中濃度のモニタリングを頻回に行えないような状況ではまずバルプロ酸の使用を考慮しても良いと思われる。

カルバマゼピンの抗躁効果は本邦において初めて報告されたものである (Okuma 1973)。メタアナリシスではリチウムやバルプロ酸と抗躁効果は同等 (Emilien 1996) とされているが、汎血球減少などの副作用のため高齢者に使用する場合には注意する必要がある。

その他に抗てんかん薬である lamotrigine, gabapentin, topiramate などの有効性も報告されているがリチウムやバルプロ酸ほど研究結果が蓄積されておらず、今後の検討が望まれる。

抗精神病薬

躁状態の治療においては上述のように気分安定薬の使用が基本となるが、興奮が激しい場合などでは精神病薬の併用が必要となる。気分安定薬の単独での使用と比較して気分安定薬と抗精神病薬の併用は抗躁効果に優れている (Yatham 2003, Sachs 2002) と報告されており、気分安定薬の単独で効果発現が不十分な場合は抗精神病薬の併用を考慮する必要がある。抗精神病薬を併用する場合、高齢者ではパーキンソニズムや遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状が出現しやすい。オランザピンやリスペリドンなどの非定型抗精神病薬ではハロペリドールなどの定型抗精神病薬を併用した場合と比較して錐体外路症状が少ないと報告があり (Sachs 2002)、抗精神病薬を併用する場合には非定型抗精神病薬を使用し、併用期間は最小限にとどめる必要がある。

電気けいれん療法

薬物による治療の効果が不十分である場合や副作用のために十分な治療をおこなうことが難しい場合には電気けいれん療法 (ECT) を積極的に検討する必要がある。大うつ病の項でも述べたように高齢者では骨折などの危険性が高まるため、筋弛緩薬、静脈麻酔を用いた修正型電気けいれん療法 (m-ECT) をおこなう必要がある。多くの研究で m-ECT の躁状態に対する効果は80%程度とリチウムと同等以上であり、効果発現はむしろ速い (Mukherjee 1994)。

二次性躁病の治療ではまず原因となる身体

疾患の治療や原因薬物の中止が原則となるが、それだけで改善が得られる場合は少なく、上述のような躁状態に対する薬物治療を平行しておこなう必要がある。

うつ状態の治療

基本的には気分安定薬による治療が推奨されているがうつ状態が遷延した場合には抗うつ薬の使用が必要である場合もある。高齢者でのデータはないが、抗うつ薬の使用に際しては SSRI の使用では躁転が少ないことが報告されており (Boerlin 1998)、抗コリン作用の少なさなどから SSRI の使用が望ましいと考えられる。オランザピンやリスパリドンなどの非定型抗精神病薬の使用は双極性障害のうつ状態に対する効果も報告されており (Keck 2003)、うつ状態が遷延する場合には使用を考慮する価値がある。

再発予防療法

双極性障害は再発を繰り返す例が多く、再発予防のための治療は必須である。老年期の躁病入院患者においても 3 年間の経過観察期間中に半数以上が再入院を余儀なくされたと Stone らは報告しており (1989)、老年期の双極性障害においても再発予防療法は重要であることは論を待たない。若年者の双極性障害患者ではリチウムやバルプロ酸、カルバマゼピンの再発予防効果が認められているが、高齢患者では気分安定薬の再発予防効果を明らかにした報告はなく、老年期双極性障害患者の再発予防療法に関

する検討は今後の重要な課題である。実際の臨床場面では若年発症で再発を繰り返している双極性障害患者では若年期の患者と同様の治療ストラテジーで、老年期発症で躁病エピソードの出現回数が少ない患者では不眠などの初期症状に注意を払い、躁病エピソードの初期に迅速な治療をおこなえるように準備するなど、個々の症例に応じて再発予防のための方策を考える必要がある。

非薬物療法

双極性障害は再発を繰り返しやすい疾患であり、その治療において心理教育は重要な位置を占めてきた。双極性障害の心理教育では、疾患とその治療法について正しい知識を持つこと、疾患および治療の必要性を受容すること、病相のきっかけとなりやすい出来事をはっきりさせ今後のストレスを避ける方法を考えること、再発の初期徴候を自覚し早期治療に結びつけることなどを目標に若年患者だけでなく老年患者においてもおこなわれてきた。それに加えて近年では若年期の双極性障害の治療や再発予防において認知行動療法や対人関係療法などの精神療法的介入の有用性 (Frank 2001) が報告されるようになってきている。高齢の双極性障害を対象に検討した研究は存在しないが、高齢者においても心理教育も含めた精神療法的介入の導入は検討すべきであろう。

(b) 双極 II 型障害

1 診断

双極 I 型障害と双極 II 型障害の間の違いは躁病エピソードの重症度の違いのみであり、双極 I 型障害の項でも述べたように高齢者では職業上や社会生活上も活動範囲が狭まっているため躁病エピソードの診断には困難が伴う。高齢者の双極性障害で I 型と II 型を区別して検討した報告はほとんどなく、実際の臨床場面では双極 I 型障害、II 型障害を区別することなく双極性障害として扱うことが現実的であると思われる。

2 成因

経過や転帰に関する複数の研究からは双極 I 型障害と II 型障害は非常に類似していることが示されており、双極 I 型障害に準じた成因を持つものと思われる。

3 臨床症状の特徴

双極 II 型障害では双極 I 型障害と比較すると、不安障害の合併が多く、より慢性の経過をたどりやすく、うつ病相の割合が大きいことが示されている。また、自殺のリスクが高いことも特徴的であると報告されている。双極 II 型障害で自殺企図率が高いことの原因としては軽躁の状態は本人にとっては自我親和的であるため受診が遅れやすいことや診断の困難さやも理由のひとつであると考えられる。

4 治療

上述した理由で双極 I 型障害に準じた治療をおこなう。現時点では若年患者において

さえ、双極 I 型障害と双極 II 型障害において異なる治療戦略が選択されるとの結論を導けるほどの報告はなされていない。

(c)気分循環性障害

DSM-IV における気分循環性障害の診断基準では軽躁、軽うつのエピソードを 2 年以上にわたり 2 か月以上の間欠期をはさむことなく頻回に繰り返す、少なくとも最初の 2 年間は大うつ病エピソードや躁病エピソードがあつてはならないというものである。近年の遺伝学的研究からは双極性障害との連続性が示唆されている。Akiskal らによる臨床研究 (1977) では 10 代から成人前期の発症が多く、人格障害の合併が多いなどの特徴が指摘されており、老年期に発症する例はわずかである。そのため老年期を対象とした気分循環性障害についての研究は皆無であり、診断や治療については現時点では若年の気分循環性障害に準じておこなわれるべきであろう。但し老年期の患者一般に関する注意として身体疾患や脳血管障害を合併している例が多く、このような例では副作用に留意しながら薬剤の選択をおこなう必要がある。

References

- Akiskal HS.
Dysthymic disorder: psychopathology of proposed chronic depressive subtypes.
Am J Psychiatry. 1983, 140: 11-20.
- Akiskal HS et al.
Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group.
Am J Psychiatry. 1977, 134: 1227-33.
- Alexopoulos et al.
'Vascular depression' hypothesis.
Arch Gen Psychiatry. 1997, 54: 915-22.
- American Psychiatric Association.
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. 4th Ed. , text revision Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Boerlin HL et al.
Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study.
J Clin Psychiatry. 1998, 59: 374-9.
- Cassano GB et al.
Social adjustment in dysthymia. Dysthymic Disorder, Burton SW, Akiskal HS (ed) pp78-85, Gaskell, London (1990)
- Devanand DP et al.
Is dysthymia a different disorder in the elderly?
Am J Psychiatry. 1994, 151(11):1592-9.
- Dhingra U et al.
Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up.
J Am Geriatr Soc. 1991, 39: 581-3.
- Emilien G al.
Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis.
Eur Neuropsychopharmacol. 1996, 6: 245-52.
- Figiel GS et al.
Radiologic correlates of antidepressant-induced delirium: the possible significance of basal-ganglia lesions.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1989, 1:188-90.
- Figiel GS et al.
Brain magnetic resonance imaging findings in ECT-induced delirium.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1990, 2: 53-8.
- Frank E et al.

老年精神医学講座：各論 日本老年精神医学会 131-149, 2004. ワールドプランニング, 東京

Progress in the psychotherapy of mood disorders: studies from the Western Psychiatric Institute and Clinic. Epidemiol Psychiatr Soc. 2001 ,10: 245-52.

Frasure-Smith N et al. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. JAMA. 1993, 270:1819-25.

Fujikawa T et al. Silent cerebral infarctions in patients with late-onset mania. Stroke. 1995, 26: 946-9.

Fujikawa T 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: 2040-2.

Hebert R et al. Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. Stroke. 31:1487-93. 2000.

Himmelhoch JM et al. Age, dementia, dyskinesias, and lithium response. Am J Psychiatry. 1980, 137: 941-5.

広瀬徹也：老年期の抑うつ感、臨床精神医学 20 : 21-27, 1991

Hopkinson G. A genetic study of affective illness inpatients over 50. Br J Psychiatry. 1964 110: 244-54

笠原恭輔ら：高齢者うつ病における脳血管性うつ状態の診断。脳血管性うつ状態の病態と診療。小林祥泰編。メディカルレビュー社、東京 (2001) p83-90

柿原慎吾ら：SNRI の臨床的な位置づけ 臨床精神薬理 5 : p1703-1707, 2002

Keck PE Jr et al. Advances in the pharmacologic treatment of bipolar depression. Biol Psychiatry. 2003, 53: 671-9.

Klein DN et al. Dysthymia in the offspring of parents with primary unipolar affective disorder. J Abnorm Psychol. 1988, 97: 265-74.

Krishnan KR et al. MRI-defined vascular depression. Am J Psychiatry. 1997 , 154: 497-501.

McDonald WM.

- Epidemiology, etiology, and treatment of geriatric mania.
J Clin Psychiatry. 2000, 61 Supp 13 :3-11.
- Mendlewicz J et al.
Manic-depressive illness: a comparative study of patients with and without a family history.
Br J Psychiatry. 1972, 120: 523-30.
- Mirchandani IC et al.
Management of mania in the elderly: an update.
Ann Clin Psychiatry. 1993, 5: 67-77.
- Mukherjee S et al.
Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience.
Am J Psychiatry. 1994, 151: 169-76.
- Mulsant BH et al.
A prospective naturalistic study of electroconvulsive therapy in late-life depression.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 1991, 4: 3-13.
- Murphy E.
Social origins of depression in old age.
Br J Psychiatry. 1982, 141:135-42.
- Myers JK et al.
Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities 1980 to 1982.
Arch Gen Psychiatry. 1984 , 41: 959-67.
- Nobler MS et al.
Fluoxetine treatment of dysthymia in the elderly.
J Clin Psychiatry. 1996, 57: 254-6.
- 岡本泰昌ら：双極 I 型障害の治療、双極性障害の治療スタンダード p68-79、樋口輝彦、神庭重信編、星和書店、東京、2002
- Okuma T et al.
Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report.
Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1973, 27: 283-97.
- 小澤寛樹ら：老年期の気分障害、気分障害の薬物治療アルゴリズム p101-110、精神科薬物療法研究会編、株式会社じほう、東京、2003
- Plumb M et al.
Comparative studies of psychological function in patients with advanced cancer. II. Interviewer-rated current and past psychological symptoms.

老年精神医学講座：各論 日本老年精神医学会 131-149, 2004. ワールドプランニング, 東京

- Psychosom Med. 1981, 43: 243-54.
- Roth M.
The natural history of mental disorder in old age. J Ment Sci 101: 281-301, 1955
- Sachs GS et al.
Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety.
Am J Psychiatry. 2002, 159: 1146-54.
- 更井啓介：うつ状態の疫学調査。精神経誌 81:777-853. 1979
- Scogin F et al.
Efficacy of psychosocial treatments for geriatric depression: a quantitative review.
J Consult Clin Psychol. 1994, 62 :69-74.
- 塩入俊樹ら：SSRI の臨床的な位置づけ 従来型に対する非定型として
臨床精神薬理 5 : p1691-1701, 2002
- Stone K.
Mania in the elderly.
Br J Psychiatry. 1989 ,155:220-4.
- Sultzer DL et al.
A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease.
Am J Psychiatry. 1993 Dec;150(12):1806-12.
- Yamashita H et al.
Clinical features and treatment response of patients with major depression and silent cerebral infarction.
Neuropsychobiology. 2001, 44:176-82.
- Yatham LN et al.
Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial.
Br J Psychiatry. 2003 , 182:141-7.
- Weissman MM et al.
The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment.
Am J Psychiatry. 1988, 145: 815-9.
- Weissman MM et al.
Affective disorders. In Robins LN, Regier DA (eds): Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area study. New York, Free Press, 1991, p53
- Wilson K et al.