

Table 1 Brain areas significantly activated during response inhibition

Area	BA	Cluster level		Voxel level				
		p	k	p	T	x	y	z
R superior temporal gyrus	22	0.000	1193	0.003	9.82	58	-42	18
R middle temporal gyrus	37			0.095	7.05	60	-52	8
R middle temporal gyrus	37			0.153	6.67	52	-60	10
R middle frontal gyrus	6	0.003	276	0.133	6.78	26	4	50
R precentral gyrus	9			0.983	4.42	44	12	38
R middle frontal gyrus	9	0.005	258	0.177	6.55	40	34	30
R middle frontal gyrus	46			0.288	6.15	48	30	18
R middle frontal gyrus	46			0.639	5.38	52	26	26
R cuneus	7	0.001	332	0.230	6.34	24	-76	40
R cuneus	19			0.292	6.14	34	-74	34
R precuneus	7			0.596	5.46	10	-66	52

The names of areas described above point to the peaks of activation within each cluster
p corrected *p* values for spatial extent (cluster level *p* value) and peak height (voxel level *p* value) of the activation; all areas exceeding the corrected cluster level threshold of 0.05 are displayed; *k* number of voxels in cluster; *T* *t* score; *x*, *y*, *z* localization according to the standard Talairach coordinates (in mm); *L* left; *R* right

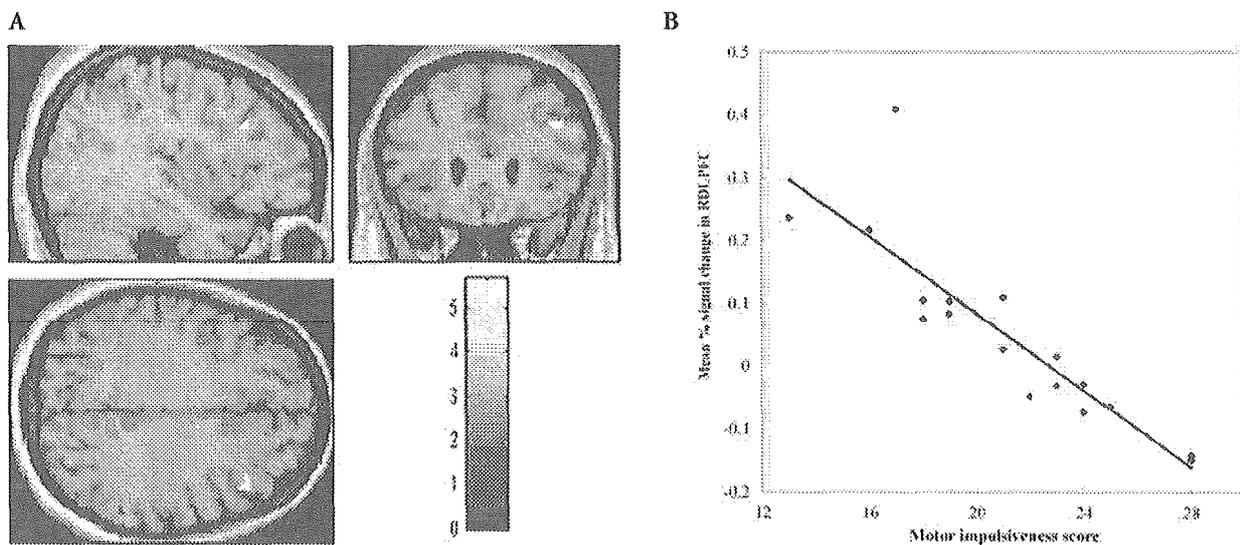


Fig. 2 **A** Statistical parametric maps of brain region (on the regression analysis for the 17 subjects) showing significant activation negatively associated with the motor-key score of BIS-11, within the areas activated during response inhibition, at a statistical threshold of $P < 0.05$ (uncorrected) on the single voxel level and $P < 0.05$ (corrected) on the cluster level. The region corresponds to the RDL-PFC: $x, y, z = 34, 22, 29$; area 9; t -value = 5.66; 42 voxels. Clusters of activation are shown as through-projections onto representations of standard stereotactic space. *Sagittal* side view; *coronal* view from back; *transverse* view from above. **B** Correlation between mean percentage of signal change within the RDL-PFC shown in Fig. 2A and the motor-key scores of BIS-11. The correlation coefficient is $r = -0.93$; $p < 0.01$

Discussion

In the present study, we examined the brain areas associated with impulsiveness as measured by BIS-11 in healthy volunteers. We have shown a significant negative correlation between the motor-key score of BIS-11 and the magnitude of activation in the right dorsolateral prefrontal cortex (RDL-PFC) during the No-Go condition compared to that of the Go condition (i.e., as the motor-key score of BIS-11 increases, the signal intensity seen in the region including the RDL-PFC decreases). These results suggest that the RDL-PFC may play a more

important role in response inhibition in motor inhibitory control than other brain regions.

We used BIS-11, a self-report measure, in the assessment of impulsiveness. This scale was designed to measure temperament, a long lasting characteristic of the personality of the subject. In addition, we can gather consistent information that is not affected by experimental methods or tasks. Our results illuminated the motor impulsiveness of BIS-11 as only a subscale, which has a significant association with the activation in the RDL-PFC during response inhibition. Although the BIS-11 and its subscales have sufficient internal consistency reliability, other subscales did not show any association

between any brain regions activated during response inhibition. That may be because the Go/No-Go task we employed is a task emphasized on the motor response inhibition. Barratt (1994) reported that college students scored higher on average for motor impulsiveness than a mixed adult population and lower for cognitive impulsiveness, whereas a group of psychiatric inpatients scored high mainly on the non-planning impulsiveness [2]. This indicates that motor impulsiveness is more sensitive than other subscales of BIS (i. e. cognitive impulsiveness and non-planning impulsiveness) in young healthy persons and supports our result, which illuminated motor impulsiveness in our comparatively young (25.1 years old on average) healthy subjects.

In this study, brain activation associated with successful response inhibition was observed as a distributed network in the right hemisphere, which was consistent with the results of previous functional brain imaging studies that suggest right hemisphere regions, including the RDLPFC, the inferior parietal cortex and, medially, the anterior cingulate cortex (ACC), are especially important for inhibitory control [6, 7, 13, 20, 21, 27, 43]. In particular, the importance of the RDLPFC was emphasized after regression analysis. The RDLPFC is one of the most consistently activated areas in regard to inhibitory control, and is thought to participate in the active suppression of inappropriate movement and behavior. The right lateral prefrontal regions have been shown to be activated in countering proactive interference [7], set-shifting involving the inhibition of the previous rule in the Wisconsin Card Sorting task [27], response inhibition in the Stop paradigm [39, 43], suppression of imitative behavior [5], and a range of clinical disinhibition syndromes that follow right hemisphere damage [46, 48]. In addition to being involved in the suppression of movement and behavior, the RDLPFC is also associated with the voluntary suppression of a positive emotional reaction, such as sexual arousal [4], and the voluntary suppression of a negative emotion, such as sadness [29]. These facts indicate that the RDLPFC is a key structure involved in the variety of inhibitory control.

We did not observe any significant correlation between the performance data (i. e., the number of commission errors and omission errors, response time) and the magnitude of brain activation during response inhibition. This result is not consistent with the results of Garavan et al. (1999), which suggest that the faster a subject was in responding to the targets, the greater the signal intensity seen in the regions, including the right inferior frontal cluster and the left inferior parietal lobule cluster, during response inhibition [21]. Comparing our performance data with theirs, the percentage of commission errors and omission errors are almost the same. Therefore, it may be difficult to interpret the inconsistency simply as the task level of difficulty. Another possible interpretation is the difference of strategies in executing the task. The response time to targets and the accuracy of responses are conflicting natures in execut-

ing the Go/No-Go task. Both of these parameters may be sensitive and variable to the difference in strategies each subject used to emphasize the response time to targets or the accuracy of responses, when they are demanded to manage both. Actually, the mean response time to targets in our subjects (326 ms) was considerably shorter than that of the subjects in the other study (460 ms).

Casey et al. (1997) showed a significant negative correlation between the number of commission errors and the volume of activation in the orbital frontal gyrus [11]. Regrettably, our experimental conditions did not show a significant activation in the orbitofrontal cortex, as did other fMRI studies. This inconsistency may be due to the difference of methods employed. The correlation the other studies observed maybe reflected the developmental difference between adults and children, because those studies mixed adults and children as subjects in their experiment. In fact, those studies also showed that the volume of activation was significantly greater in children relative to adults when performing the No-Go condition of the task. However, the location of activation in the PFC was not different between the age groups. This observation may be due to susceptibility effects at the air-tissue interface in the perinasal sinuses, which renders orbitofrontal activation difficult to observe in fMRI. However, lesion studies in animals and in humans have traditionally implicated the orbitofrontal cortex in behavioral inhibition [19]. Therefore, we cannot exclude a potential role of the orbitofrontal cortex in inhibitory control based on fMRI data.

Liddle et al. (2001) [30] reported that the activation of ACC during No-Go trials was not substantially greater than that during Go trials under circumstances in which No-Go trials and Go trials were equally probable. In addition, they reported that the activation of ACC was related to decision formation and monitoring, rather than to response inhibition. These results may explain why our results have not shown activation in the ACC. We used a standard blocked design [11] in this study as a way to provide and maintain a high level of prepotent response. Randomly presenting an equal number of Go and No-Go stimuli would have eliminated a buildup of a prepotent response. In such a situation, the subjects were required to make and monitor decisions attentively during both conditions, which might result in little difference between the activation of the ACC during No-Go conditions and that during Go conditions.

In addition to those areas discussed above, we detected activities in other areas including the right middle frontal/the right precentral gyrus (frontal cortex) and the right cuneus/precuneus (parietal cortex). Moreover, a correlation was detected between both areas by analyzing the mean percentage signal changes in the regions during response inhibition. The observed activation in these two areas might be related to motor imagery, which is defined as the mental simulation of a motor act [12, 14], and is reported from neuroimaging studies to share neural substrates with those underlying motor execution [31, 40, 41]. The precentral sulcus at the level of middle

frontal gyrus and the posterior superior parietal/pre-cuneus were reported to be activated more during motor imagery than the motor execution [23] and are thought to correspond to a 'negative motor area' where electrical stimulation causes a cessation of movement [32] because activity for inhibiting movement would be needed during motor imagery. Therefore, our observation that these areas are activated may be reasonable.

One of the most important issues of the present results is why high impulsive subjects perform as well as low impulsive subjects with less activity in the RDLPFC. It may be possible to explain this by the fact that a parametric manipulation of the ratio between Go and No-Go stimuli revealed the RDLPFC increases as inhibitory difficulty decreased, that is, as the relative numbers of No-Go stimuli increased, thereby diminishing response prepotency [10, 13]. That is thought to reflect the importance of maintaining relevant stimulus information against interference from competing non-target stimuli. Therefore, the high impulsive subjects with less activation in the RDLPFC may have less capacity left for response inhibition than that of less impulsive subjects. However, some fMRI studies concerning working memory showed an increased activity in the PFC with increasing memory loads, possibly due to a limited capacity of the system for controlled processing [25, 44]. Therefore, the relationship between the task difficulty and the activation in the PFC may depend on the tasks which require different processes of cognitive functions. Further studies are needed to clarify this issue.

One of the limitations of this study is that a block design was used for investigating motor response suppression. When employing block design, it is difficult to control for the difference in frequency of motor responses between blocks that differ in the proportion of Go and No-Go events. Casey et al. (1997) tried to avoid this difficulty by comparing the epochs containing Go and No-Go responses with two baseline conditions that contained only Go trials. One baseline was established from a frequency of Go trials that matched that in the No-Go condition (ensuring approximate matching of number of motor responses), while the other baseline was established with the total number of trials matching the No-Go condition (ensuring matching of the number of stimuli presented) [11]. Their results showed that the same areas were activated during No-Go conditions and Go conditions in both contrasts. Together, these results may support the validity of our study using the latter baseline. Another possible limitation is in measuring impulsiveness using questionnaires, which are subjective. Shortcomings on self-report measures include the need to rely on the honesty of the individuals completing the questionnaire.

Conclusion

We observed a negative correlation between the motor impulsiveness assessed by BIS-11 and the activation of

the RDLPFC during response inhibition in healthy subjects. Our findings highlight the importance of the activity in the RDLPFC as the area most sensitive to the differences in individual motor impulsiveness, even in the healthy subjects. However, the role of the RDLPFC remains unclear, thus, further studies are needed.

References

1. af Klinteberg B, Schalling D, Edman G, Orelund L, Asberg M (1987) Personality correlates of platelet monoamine oxidase (MAO) activity in female and male subjects. *Neuropsychobiology* 18:89-96
2. Barratt ES (1994) Impulsiveness and aggression. In: Monahan J, Steadman HJ (eds) *Violence and mental disorder: developments in risk assessment*, Chicago. University of Chicago Press, pp 61-79
3. Barratt ES (1985) Impulsiveness subtraits, arousal and information processing. In: Spence JT, Itard CE (eds) *Motivation, emotion and personality*. North Holland: Elsevier Science, pp 137-146
4. Beauregard M, Levesque J, Bourgoin P (2001) Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *J Neurosci* 21:RC165
5. Brass M, Zysset S, von Cramon DY (2001) The inhibition of imitative response tendencies. *Neuroimage* 14:1416-1423
6. Braver TS, Barch DM, Gray JR, Molfese DL, Snyder A (2001) Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cereb Cortex* 11:825-836
7. Bunge SA, Ochsner KN, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (2001) Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain* 124:2074-2086
8. Butters N, Butter C, Rosen J, Stein D (1973) Behavioral effects of sequential and one-stage ablations of orbital prefrontal cortex in the monkey. *Exp Neurol* 39:204-214
9. Carrillo-de-la-Pena MT, Otero JM, Romero E (1993) Comparison among various methods of assessment of impulsiveness. *Percept Mot Skills* 77:567-575
10. Casey BJ, Forman SD, Franzen P, Berkowitz A, Braver TS, Nystrom LE, Thomas KM, Noll DC (2001) Sensitivity of prefrontal cortex to changes in target probability: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 13:26-33
11. Casey BJ, Trainor RJ, Orendi JL, Schubert AB, Nystrom LE, Giedd JN, Castellanos FX, Haxby JV, Noll DC, Cohen JD, Forman SD, Dahl RE, Rapoport JL (1997) A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a go/no-go task. *J Cogn Neurol* 9:835-847
12. Crammond DJ (1997) Motor imagery: never in your wildest dream. *Trends Neurosci* 20:54-57
13. de Zubicaray GI, Andrew C, Zelaya FO, Williams SC, Dumanoir C (2000) Motor response suppression and the prepotent tendency to respond: a parametric fMRI study. *Neuropsychologia* 38: 1280-1291
14. Decety J (1996) The neurophysiological basis of motor imagery. *Behav Brain Res* 77:45-52
15. Dickman SJ (1990) Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol* 58: 95-102
16. Evenden JL (1998) The pharmacology of impulsive behaviour in rats IV: the effects of selective serotonergic agents on a paced fixed consecutive number schedule. *Psychopharmacology (Berl)* 140:319-330
17. Fallgatter AJ, Herrmann MJ (2001) Electrophysiological assessment of impulsive behavior in healthy subjects. *Neuropsychologia* 39:328-333
18. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, (1999) How many subjects constitute a study? *Neuroimage* 10:1-5
19. Fuster JM (1989) *The prefrontal cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. Raven Press, New York, p 110

20. Garavan H, Ross TJ, Murphy K, Roche RA, Stein EA (2002) Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage* 17: 1820–1829
21. Garavan H, Ross TJ, Stein EA (1999) Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:8301–8306
22. Godefroy O, Rousseaux M (1996) Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain Cogn* 30: 155–174
23. Hanakawa T, Immisch I, Toma K, Dimyan MA, Van Gelderen P, Hallett M (2003) Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *J Neurophysiol* 89:989–1002
24. Iversen SD, Mishkin M (1970) Perseverative interference in monkeys following selective loss of the inferior prefrontal convexity. *Exp Brain Res* 11:376–386
25. Jaeggi SM, Seewer R, Nirkko AC, Eckstein D, Schroth G, Groner R, Gutbrod K (2003) Does excessive memory load attenuate activation in the prefrontal cortex? Load-dependent processing in single and dual tasks: functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 19:210–225
26. Kawashima R, Satoh K, Itoh H, Ono S, Furumoto S, Gotoh R, Koyama M, Yoshioka S, Takahashi T, Takahashi K, Yanagisawa T, Fukuda H (1996) Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection – A PET study in man. *Brain Research* 728:79–89
27. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y (1999) Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 122:981–991
28. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10:120–131
29. Levesque J, Eugene F, Joanette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P, Beauregard M (2003) Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 53:502–510
30. Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM (2001) Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp* 12:100–109
31. Lotze M, Montoya P, Erb M, Hulsmann E, Flor H, Klose U, Birbaumer N, Grodd W (1999) Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *J Cogn Neurosci* 11:491–501
32. Luders HO, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E, Comair YG (1995) Cortical electrical stimulation in humans. The negative motor areas. *Adv Neurol* 67:115–129
33. Milich R, Kramer J (1984) Reflections on impulsivity: an empirical investigation of impulsivity as a construct. *Advances in Learning and Behavioral Disabilities* 3:57–94
34. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC (2001) Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 158: 1783–1793
35. Monterosso J, Ainslie G (1999) Beyond discounting: possible experimental models of impulse control. *Psychopharmacology (Berl)* 146:339–347
36. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113
37. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995) Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51:768–774
38. Paulsen K, Johnson M (1980) Impulsivity: a multidimensional concept with developmental aspects. *J Abnorm Child Psychol* 8: 269–277
39. Pliszka SR, Liotti M, Woldorff MG (2000) Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biol Psychiatry* 48:238–246
40. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P (2000) Ipsilateral involvement of primary motor cortex during motor imagery. *Eur J Neurosci* 12:3059–3063
41. Porro CA, Francescato MP, Cettolo V, Diamond ME, Baraldi P, Zuiani C, Bazzocchi M, di Prampero PE (1996) Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 16:7688–7698
42. Reist C, Helmeste D, Albers L, Chhay H, Tang SW (1996) Serotonin indices and impulsivity in normal volunteers. *Psychiatry Res* 60:177–184
43. Rubia K, Russell T, Overmeyer S, Brammer MJ, Bullmore ET, Sharma T, Simmons A, Williams SC, Giampietro V, Andrew CM, Taylor E (2001) Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *Neuroimage* 13:250–261
44. Rypma B, Berger JS, D'Esposito M (2002) The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 14:721–731
45. Sasaki K, Gamba H, Tsujimoto T (1989) Suppression of visually initiated hand movement by stimulation of the prefrontal cortex in the monkey. *Brain Res* 495:100–107
46. Shulman KI (1997) Disinhibition syndromes, secondary mania and bipolar disorder in old age. *J Affect Disord* 46:175–182
47. Someya T, Sakado K, Seki T, Kojima M, Reist C, Tang SW, Takahashi S (2001) The Japanese version of the Barratt Impulsiveness Scale, 11th version (BIS-11): its reliability and validity. *Psychiatry Clin Neurosci* 55:111–114
48. Starkstein SE, Robinson RG (1997) Mechanism of disinhibition after brain lesions. *J Nerv Ment Dis* 185:108–114
49. Swann AC, Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM (2002) Two models of impulsivity: relationship to personality traits and psychopathology. *Biol Psychiatry* 51:988–994
50. Walderhaug E, Lunde H, Nordvik JE, Landro NI, Refsum H, Magnusson A (2002) Lowering of serotonin by rapid tryptophan depletion increases impulsiveness in normal individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 164:385–391

高齢うつ病の現状と課題

山脇成人, 山下英尚

広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学

近年急速に進展する高齢化社会において、わが国では 65 歳以上の老年人口が急激に増加している。2003 年 10 月現在、65 歳以上の人口は 2431 万人であり、この内男性は 1026 万人と初めて 1000 万人を超え、高齢化率は全人口の 19%以上を占めるに至った (2004 年度高齢社会白書)。高齢化の速度は今後ますます速まり、2030 年には 30%を超え、2050 年には 36%に達すると予測され、今後我が国は国民の 3 人に 1 人が 65 歳以上であるという世界中が体験したことのない未曾有の超高齢化社会を迎える事となる。

高齢者の精神疾患の中でうつ病は痴呆と並んで頻度の多いものである。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。更井は抑うつ自己評価尺度である Self-rating Depression Scale 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 (更井、1979)。また、平成 11 年の厚生労働省による患者調査によると躁うつ病も含めた気分障害による受診者数は入院・外来患者ともに 65-74 歳の年齢にピークがあり、高齢者においてうつ病は非常に頻度の高い疾患であることがわかる。高齢者のうつ病ではごくありふれた変化がうつ病の症状であることが多い。それまで普通に暮っていた人が何とはなしに外出やテレビを見ることに興味を失う、入浴したり身なりを整えるのを億劫がる、人と接触したり、話をしたりするのを嫌がるなどがよく見られる。また、いままで可愛がっていた孫が煩わしく感じるといった変化がみられることもある。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家族だけでなく、医療者、更には当の高齢者の間にも蔓延していたため、これまで高齢者のうつ病は見逃さ

れ、適切な治療の機会を失ってきたのが現状であろう。しかし、うつ病は加齢の自然な経過によって生じる一般的な状態ではなく、身体疾患や不良な環境要因によって引き起こされる当然の反応でもない。また、うつ病に罹患することでうつ病そのものにより、あるいは合併する身体疾患の治療経過に悪影響を及ぼすことで死亡率を高める (Ramasubbu, 2003)。また、高齢患者が原因不明の身体的症状を訴える場合にその背後にうつ病の存在が影響を与えている場合が多い事も報告されている (Schneider 2003)。このようにうつ病は高齢者の生活の質 (Quality of life; QOL) に対して重大な影響を与え、時には生命で脅かすこともある重大な病気である。

高齢者のうつ病と関連した重大な問題として自殺の問題が取り上げられる。自殺者のほとんどは自殺を行う前には何らかの精神疾患の状態にあり、高齢者では 8 割以上は自殺を行う前にはうつ病の状態にあったと言われている (Conwell, 1991)。自殺による死亡は、うつ病に対する認識や適切な治療に欠ける高齢者において大きなリスクとなりうる。昨今の厳しい社会情勢を反映して自殺者は 6 年連続して 3 万人を超え、2003 年の自殺者数は過去最多の 34,427 人を数えたと報告された (2004 年警察庁統計)。自殺による死亡者数は交通事故による死亡者数 (8326 人:2002 年) の約 4 倍にものぼり、男性では全死因の中で 6 番目の多さである。近年の自殺者の増加にはリストラや会社の倒産などの経済生活問題による中高年男性の自殺者数の増加が大きく影響していると言われているが、年代別の自殺者数ではむしろ 60 歳以上の方が多い。自殺死亡率は男性では 50-55 歳と 80 歳以上で 2 峰性のピークがあり、女性では加齢に従いほぼ直線的に増加していく。また、国際的に見ても我が国の自殺死亡率は高い傾向にある。人口

10万人あたりの自殺死亡者数は日本の27.0人(2003年)に対してアメリカは12.0人(1994年)、お隣の韓国では9.5人(1994年)であり、いわゆる先進諸国の中で日本に近い自殺死亡率を示す国はフィンランドやスイスなどごくわずかである。

このようにうつ病は高齢者のメンタルヘルスやQOL、更には生命予後に非常に大きな影響を与えており、加齢がうつ病の発症、経過や治療に対してどのように影響しているかを明らかにすることは高齢者のQOLの向上を図っていく上で非常に重要な問題である。ここ10年の間に高齢者のうつ病に関する研究が急増しており、これらの研究により、高齢者のうつ病の性質、臨床経過および治療に対する理解に大きな進展がもたらされた。

その一例としては老年期になって発症するうつ病患者と脳血管障害との関連が挙げられる。従来から老年期うつ病の成因に加齢による脳の器質的な変化が関与していると漠然と考えられていたが、1990年代に入り、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。これらの報告から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)と呼ぶことが提唱された(Alexopoulos, 1997, Krishnan, 1997)。vascular depression患者の臨床上的特徴については我々の教室も含めて様々な施設から多くの報告がなされており、脳血管障害の存在が高齢発症のうつ病で大きな役割を果たしていることは現在ではほぼコンセンサスを得られている。

また、これからの高齢者のうつ病に対する地域精神保健サービスのあり方を考えていく上で新潟県松之山町における高齢者のうつ病早期発見プログラムと介入研究も非常に示唆に富む研究である。この研究ではまずは対象地域の65歳以上の高齢者全員に対してうつ病に関する質問紙(Self-rating Depression Scale)によりスクリーニングをおこない、一定点数以上の対象について精

神科医による診断面接(Research Diagnostic Criteria: RDC)をおこない、RDCに従いうつ病、自殺のリスクの評価を行っている。自殺のリスクがあると診断された対象については保健師による訪問後に、保健師、町立診療所医師、精神科医を交えたミーティングにより処遇を検討し、それぞれの立場で継続的な支援をおこなっている。このような地道な取り組みを1985年から現在に至るまで継続しておこなうことで、松之山町のうつ病患者は取り組み前に比べてほぼ半減し、高齢者の自殺死亡率は1/5まで減少している。松之山町の取り組みに刺激を受けて、同様の取り組みは青森県、秋田県の各町村においても報告されている(大野2001、合川町2002)。これらの報告においては高齢者個人に対する医学的なケアだけでなく、うつ病に関する講演会や地域に向けての啓発活動、高齢者の社会参加を促すような地域拠点を作るなど地域全体に対する取り組みに発展してきている。このように近年では行政も高齢者の自殺予防、うつ病対策の重要性を認識し始め、厚生労働省でも平成14年8月には「自殺予防に向けての提言について」の中で中高年の自殺予防対策として、「うつ病」「抑うつ状態」についての対策の推進、地域での支援・環境づくりやコミュニティの支援・機能強化なども含めた、社会全体での対策を実施していく視点を強調した提言をおこない、高齢者におけるうつ病対策が国民全体の心の健康問題に関する施策として取り上げられ始めている。厚生労働省の施策に刺激され、ここで取り上げた自治体以外でも様々な自治体で今までになかった高齢者うつ病に対する地域精神保健サービスに取り組み始めている。

それでは加齢に伴い認められる高齢者のうつ病の特徴にはどのようなものがあるのだろうか。ここでは代表的なものとしていくつか取り上げてみたい。加齢に伴い高齢者はさまざまな変化にさらされる。老年期は「喪失の世代」とであるとよく言われるが、加齢に伴う生理的な変化としては記憶力の低下に代表される精神機能の低下、体力の低下として実感される身体機能の低下が誰しも認められ、これらの変化による気

力の衰えや行動範囲の狭まりは多くの高齢者で認められる。これらの生理的な老化に加えて、身体疾患への罹患、退職や役職からの引退、経済的な基盤の喪失、妻や夫、友人などの同年代の親しい人の死、親としての役割の減少など、これまでに経験されたことのない様々なものの喪失が次々と経験される。これらの喪失体験は高齢者においてうつ病の発病や病状の遷延化に影響するストレス因子として重要であることは論を待たないが、近年では加齢による脳を含めた身体の器質的な変化がストレスに対する脆弱性をもたらし、うつ病発症に大きな役割を果たしているとの報告が数多くなされている。加齢に伴い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、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。上述した vascular depression に関する議論やがんや慢性の身体疾患を持つ患者でのうつ病の有病率の高さは加齢とうつとの関係を考えていく上で非常に重要な問題である。

診断の困難さも高齢者のうつ病の特徴として重要なもののひとつである。高齢者のうつ病では抑うつ気分が目立たないわりに、身体的・心氣的訴えが多いことがその理由として考えられる。また、高齢者のうつ病でよく認められる訴えである身体的な愁訴は実際に身体疾患を合併している場合も多く、周囲の人間はこれらに訴えを加齢による仕方のない変化として捉えがちであることも原因のひとつである。

うつ病の治療に関しては従来から抗うつ薬を中心とした薬物療法と十分に休養を取ることの重要性が指摘されている。高齢者のうつ病の予後についてはこれまでは悲観的な考え方が主流であったが、近年は本質においては若年で見られるうつ病と変わらないという考え方になりつつある。対象を高齢うつ病患者に絞った抗うつ薬の効果に関する研究では三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、モノアミン酸化酵素阻害剤ともに治療効果が認められ、3種類の薬剤いずれも治療効果の点では差が認められなかったと報告されている (Wilson 2001)。但し高齢者の中でも脳血管障害など脳の器質的な変化を伴う患者では抗うつ薬による中枢神経系副作用が出現

しやすいこと (Fujikawa et al. 1996) が報告されており、脳機能や身体機能の低下が認められる患者では薬物療法をおこなう際には特別の注意をはらう必要がある。また、うつ病の治療は長期の治療が必要である。うつ病はよく「心の風邪」とも言われ風邪のように誰にでもかかりうることが強調される。ストレスに満ちた現代社会ではうつ病は誰もがかかりうる病気ではあるが、治療すればすぐに治る風邪のようなものではなく、糖尿病、関節炎などの病気と同じように慢性で再発性であるため長期の治療が必要となる。そのためには生活様式を変えたり、環境を工夫することもしばしば必要となる。また、うつ病の急性期に有効であった治療法を長期間続ける必要があるという結論が臨床試験から得られており (Frank, 1990)、うつ病再発歴がある高齢者では、良好な状態を保つためには無期限の治療が必要となることもある。そのため、高齢者の大半にとって、社会的支援、特に家族による支援は、長期治療と再発防止に重要な要素となる。しかし、このような治療には大きな負担が伴い、介護者にとっては持続的な終わりの見えないストレスと感じられ、介護者自身にうつ病などの精神病の重大な症状が生じることがよく見られる。高齢患者の治療には家族全体に対する治療やその他の支援が欠かせない。このような高齢患者および家族全体に対する支援をおこなうためには病院を中心とした患者本人に対する医療的な支援だけではなく、介護者への心理社会的サポートや介護負担の軽減を目的とした地域における支援活動も重要となってくる。

このようにうつ病は有効な治療法が確立されており、高齢者のうつ病でも早期に発見されて適切な治療を受ければ大部分が改善することが明らかとなってきている。しかし、現実には、うつ病にかかった人のうち、ごく一部しか医療機関に受診していない状況であり、精神科医療を受けている人は、その中でもさらに限られているのが現状である。高齢者のうつ病に早く気づき診断を求め治療を開始することは、生活の質を改善し早すぎる死を防ぎ機能レベルを最適に保ち、また高齢者の自立を維持する良

い機会となる。今後、高齢人口のますますの増加とともに高齢者のうつ病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うつ病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。

本連載においては「加齢とうつ」の関係について発症要因、治療はもちろん、家族や地域との関わりなどについて以下のようなテーマで各方面の専門家に多面的な観点から解説いただく予定としている。

- 1 高齢うつ病の診断 朝田隆 筑波大学臨床医学系精神医学教授
- 2 ライフイベントと高齢うつ病 堀口淳 島根大学医学部医学科精神医学教授
- 3 身体疾患と高齢うつ病(がんも含む) 一瀬邦弘 東京都立豊島病院精神科
- 4 脳血管障害と高齢うつ病 藤川徳美 国立賀茂病院精神科
- 5 高齢うつ病の治療(薬物療法) 青葉安里 聖マリアンナ医科大学神経精神科教授
- 6 うつと家族のつきあい方 荒井由美子 長寿医療研究センター研究所長寿看護・介護研究室長
- 7 高齢うつ病の地域ケア(介護保険など) 本間昭 東京都老人総合研究所参事研究員

References:

合川町・秋田大学医学部公衆衛生学講座：「合川町における心の健康づくりの基礎調査報告書」。平成14年3月

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al : 'Vascular depression' hypothesis. Arch-Gen-Psychiatry 54: 915-22, 1997.

Conwell Y, Olsen K, Caine ED, et al. Suicide in later life: psychological autopsy findings. Int Psychogeriatr. 1991, 3:59-66.

Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry. 1990, 47:1093-9.

Fujikawa T, Yokota N, Yamawaki S, 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.

Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG: MRI-defined vascular depression. Am-J-Psychiatry 154: 497-501, 1997.

大野裕：うつ状態のスクリーニングとその転帰としての自殺の予防システム構築に関する研究。平成11年～12年度総括・分担研究報告書 厚生科学研究費補助金 障害保健福祉総合研究事業。平成13年3月

Ramasubbu R, Patten SB. Effect of depression on stroke morbidity and mortality. Can J Psychiatry. 2003, 48:250-7.

更井啓介：うつ状態の疫学調査。精神経誌 81:777-853. 1979

Schneider G, Wachter M, Driesch G, et al. Subjective body complaints as an indicator of somatization in elderly patients. Psychosomatics. 2003, 44:91-99.

高橋邦明、内藤明彦、森田昌宏他：新潟県東頸城郡松之山町における老人自殺予防活動-老年期うつ病を中心に-。精神経誌、100:469-485,1998

Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, et al. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD000561.

高齢者の抗不安薬の使い方

山下英尚、山脇成人

広島大学大学院精神神経医科学

●抗不安薬として主に使用されているのはベンゾジアゼピン系薬剤 (BZP) であるが、BZP は抗不安作用の他に鎮静・催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用などを併せ持つ

●高齢者では BZP の副作用として転倒・骨折や過鎮静などが問題になりやすく、半減期の短い薬剤の使用が望ましい

●選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) やセロトニン (5HT) 1A アゴニストなども新たに抗不安薬として使用され始めている

●高齢者の不安に対しては抗不安薬の使用とともに傾聴を主にした支持的精神療法が効果的なことが多い

key words ベンゾジアゼピン系薬剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、セロトニン (5HT) 1A アゴニスト

●はじめに

高齢者の不安障害の薬物療法において抗不安薬は主軸となる薬剤であり、精神科以外の臨床各科で最も頻用されている向精神薬でもある。その理由は高齢患者では身体疾患の治療のために受診する患者でも不安症状を訴える割合が高いこと、効果発現が速く重篤な副作用がなく使いやすいことなどが挙げられる。しかし高齢患者では複数科から重複して抗不安薬が処方されている場合や、加齢による薬物動態の変化などにより思わぬ副作用を引き起こす場合も少なくない。本稿においてはまず、本邦において最も頻用されている抗不安薬であるベンゾジアゼピン系薬剤 (BZP) について解説をおこない、その後新しい抗不安薬として用いられ始めている選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) やセロトニン (5HT) 1A アゴニストなどについても解説する。

●ベンゾジアゼピン系薬剤 (BZP) の薬理作用

ベンゾジアゼピン系薬剤は脳内のベンゾジアゼピン受容体に作用して GABA_A 受容体の親和性を高め、Cl⁻を細胞内に流入させることによって、神経終末に GABA_A 受容体を持つノルエピネフリン (NE)、セロトニン (5HT)、ドパミン (DA) ニューロンなどの神経活動を抑制することで抗不安作用を発揮すると考えられている。BZP の薬理作用は抗不安作用の他に鎮静・催眠作用、筋弛緩作用、抗けいれん作用が挙げられる。抗不安薬として高齢者に用いる場合、抗不安作用以外の作用は副作用と言うことになるが、現在のところ抗不安作用だけを選択的に有する BZP は存在しない。脳内のベンゾジアゼピン受容体には BZ1 と BZ2 の 2 種類ある。BZ1 は主に小脳、黒質、淡蒼球、BZ2 は脊髄、海馬、線条体に多く分布しており BZ 系薬剤で問題になりやすいふらつきや記憶障害は主に BZ2 受容体が関与しているとの報告がなされている。BZP の中でも睡眠導入剤では BZ1 選択性の高い薬剤が開発され、ふらつきや記憶障害などの副作用の軽減が期待されているが、現在上市されている抗不安薬はすべて非選択的なベンゾジアゼピン受容体アゴニストである。

●加齢による薬物動態の変化

吸収：一般に BZP は消化管からの吸収は良好で、更に血中に入って後数分のうちには血液脳関門を通過するので、経口摂取後 30-60 分もすると効果が発現する。吸収過程については加齢による変化は少ない。時に速く効果を得たい場合にジアゼパムの筋肉内注射をおこなう場合があるが、筋肉内注射での吸収は経口投与より遅くかつ血中濃度の上昇も低いため (Hillestad 1974)、即効性を期待して注射をおこなう場合には必ず静脈内投与をおこなう必要がある。

分布：BZP のほとんどは高い脂質親和性を持つ。高齢者では体重に占める脂肪組織の

割合が増加するため分布容積が増加する。そのため高齢者では投薬中止後にも薬剤が完全に体内から排出するのに時間がかかるため副作用が持続することがあり注意が必要である。また、高齢者ではさまざまな原因で血清アルブミンの低下をきたしやすいため、効果・副作用ともに強く出ることがある。

代謝：肝臓での代謝には主に2つのタイプの化学反応が見られる。第1のものは脱メチル化あるいは水酸化によるもので、代謝物は活性を持っているものが多い。第2のものは主にグルクロン酸飽合によるもので親化合物や活性代謝物がこの過程により非活性化される。BZPのほとんどは両方のタイプの代謝を受けるが、ロラゼパムではグルクロン酸飽合だけで代謝される。上述の脂質親和性の違いや肝臓での代謝速度の違いなどにより半減期が規定される。高齢者では心拍出量の低下に伴う肝臓への血流量の低下、肝臓の酵素活性の低下などが認められやすく、半減期が延長しやすい。

排泄：加齢によってクレアチニンクリアランスは低下し、高齢者では成人の半分以下になると考えられているが、BZPは脂質親和性が高いため腎臓から直接排出される割合は少ないので加齢による影響は小さい。

●BZPは必要最小限を短期間使用する

高齢者に限ったことではないが、BZPの効果は投与初期に最も大きく、数週間後にはプラセボとの差は徐々に少なくなる。また、投与中止時の離脱症状の出現頻度は3か月以上の連用例で高くなるという報告もあるため(Petrovic 2003)、長期の漫然とした投与は避け、必要最小量を短期間使用することが望ましい。長期にわたって服薬を続けている例では少なくとも半年毎にBZP服薬によるメリットとデメリットの評価(表2)をおこない、デメリットが上回るような例ではBZPの中止を試みる必要がある。

●BZPは半減期の短いものを使用する

高齢者のBZPの使用において最も問題となるのは転倒・骨折や過鎮静などのBZPの薬理作用に基づく副作用である。半減期の長い薬剤では定常状態に達するまでに時間がかかることで、服薬の初期には薬物の血中

濃度が低いために臨床的効果もすぐには発現しにくいいため処方量が多くなり易い。また、上述の加齢による薬物動態の変化により半減期は更に延長しやすく、服薬中止後も作用が容易に消退しない。BZPの使用による転倒・骨折の危険性は半減期の短い薬剤に較べて半減期の長い薬剤で高くなることが示されており(Ray WA, 1989)、高齢者へのBZPの使用に際しては半減期の短い薬物を使用することが推奨されている。半減期の短い薬剤では反跳性の不安や離脱症状は若干頻度が高いことが示されているが(Noyes R Jr, 1991)、このデメリットを考慮に入れても高齢者での長時間作用型のBZPの使用は短時間作用型の薬剤の使用が奏功しない場合に限るべきであろう。

●BZPと相互作用

抗潰瘍薬であるシメチジン、後述するフルボキサミンなどはBZPの代謝を阻害するために血中濃度を上昇させるために注意を払う必要がある。アルコールとの併用は交互耐性があるため常用している場合にはBZPの効果が減弱するが、単回投与で併用する場合には血中濃度が上昇するため思わぬ副作用が出現する可能性がある。

●肝機能異常が存在する例では直接グルクロン酸飽合で体外に排出される薬剤を使用する

BZPは肝臓の何種類かの酵素で脱メチル化あるいは水酸化物に代謝され、これらの代謝物は活性を持っている。活性代謝物はグルクロン酸飽合で不活性化され、尿中に排泄される。ロラゼパムは直接グルクロン酸飽合を受けて代謝されるので活性代謝物はない。肝硬変や肝機能障害を合併している例では脱メチル化や水酸化の部分障害され、体外への排泄が遅延するのでロラゼパムの使用が勧められる。

●選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)やタンドスピロンなどの使用

近年、BZP以外で選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、5HT_{1A}受容体アゴニストなどの不安障害に対する効果が報告され、新たな抗不安薬として使用され始めている(Vaswani 2003, Small 1997)。

SSRIの不安障害に対する保険適応は本邦ではパロキセチンがパニック障害、フルボキサミンが強迫性障害のみであるが、海外ではさまざまな不安障害に対して適応があり、不安障害全般に有効であると考えられ、不安障害治療の第1選択薬となってきた。また、老年期の不安障害ではうつ病の合併が高率であり、SSRIの使用はこのような症例では特に有効性が高いと考えられる。

海外では全般性不安障害に対して5HT_{1A}受容体アゴニストであるブスピロンの有効性が広く報告されている。ブスピロンは本邦では認可されていないが、同様の5HT_{1A}受容体アゴニスト作用をもつタンドスピロンが上市されており、ブスピロンと同様に全般性不安障害に対しては有効であると考えられる。

SSRI、5HT_{1A}受容体アゴニストともにBZPで問題となる筋弛緩作用や依存性などの副作用も軽微であるため高齢者の不安に対してはもっと積極的に用いても良いものと思われる。但し、これらの抗不安作用をもつ新しい薬剤はBZPと比較すると即効性に劣るため服用開始当初には効果が乏しいと感じられることが多い(表3)。これらの薬剤を使用する際には患者に対して作用発現の遅さについて十分な説明をおこなう必要がある。

また、SSRIは肝臓の代謝酵素に影響を与え、併用薬剤の血中濃度の上昇をもたらす可能性がある。フルボキサミンは多くのBZPの代謝に関係しているチトクロームP450のうち3A4を阻害するためBZPの併用時には注意する必要がある。パロキセチンは2D6を阻害するため抗うつ薬、精神病薬の併用時には併用薬の血中濃度が上昇しやすい。イミプラミンやクロミプラミンなどの三環系抗うつ薬もパニック障害や強迫性障害への効果が数多く報告されているが、抗コリン作用や α_1 受容体遮断作用が強く、記憶障害や転倒・骨折などの危険性が高いため高齢者へは使用すべきではない。

●精神療法の併用

不安障害の治療における薬物療法の役割は障害そのものを治癒させることではなく、不安や身体的な愁訴を軽減させることにある。冷静な判断を妨げる焦燥感や集中力の

低下などが薬物により解消されることにより患者が自分の問題に対処する能力が高まる。不安障害の治療ストラテジーには薬物療法とともに認知行動療法や自律訓練法などの精神療法が挙げられているが、これらも患者自身の対処能力を高めるための方策に他ならない。高齢不安障害患者の日常臨床においては構造化された精神療法ではなくても患者の訴えにしっかり耳を傾け、患者のつらさに共感を示すような常識的な対応と薬物療法の併用によって軽快する例が少なくない。また、高齢者の不安障害患者では薬物に対して過剰な期待と不安を抱いている場合が多いため、薬物に万能感を持たせることなく、薬物に期待できる効果、その副作用などを教育していくことも患者の対処能力を向上させることにつながる。

References

DuPont RL. A practical approach to benzodiazepine discontinuation. *J Psychiatr Res.* 1990, 24 Suppl 2: 81-90.

Hillestad L, Hansen T, Melsom H, Drivenes A. Diazepam metabolism in normal man. I. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular, and oral administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1974, 16: 479-84.

Noyes R Jr, Garvey MJ, Cook B, Suelzer M. Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1991, 148: 517-23.

Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2003, 58: 27-36.

Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA.* 1989, 262: 3303-7.

Small GW. Recognizing and treating

Modern Physician 24(6), 1031-1034, 2004

anxiety in the elderly. J Clin Psychiatry.
1997, 58 Suppl 3:41-7

Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of
selective serotonin reuptake inhibitors
in psychiatric disorders: a
comprehensive review. Prog
Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.
2003, 27:85-102.

若田部博文：不安治療薬のスペクトラム－
ベンゾジアゼピン vs 5-HT アゴニスト vs
抗うつ薬－ 臨床精神薬理 1:507-517, 1998

抗うつ薬の急速な中断が悪性症候群もしくはセロトニン症候群を起こす可能性についてご教示下さい。

広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学
山下英尚、山脇成人

悪性症候群とは向精神薬の副作用の中では最も重篤なものの一つである。症状としては解熱剤に反応しにくい持続的な高熱、筋強剛、自律神経症状、精神症状の変化などが特徴的である。原因薬剤としてはドパミン遮断作用のある薬物がまず挙げられ、通常は抗精神病薬の使用により惹起されることがほとんどであるが、抗うつ薬の中ではドパミン遮断作用を持つ *sulpiride* や *amoxapine* などでも引き起こされる可能性がある(山脇ら 2003)。一方、セロトニン症候群は脳内のセロトニン機能の異常亢進によって見当識や錯乱といった意識の障害、不安、焦燥感などの精神症状、ミオクローヌス、筋強剛、振戦、失調などの神経症状、発熱、発汗、下痢、頻脈などの自律神経症状などが引き起こされる。抗うつ薬の中では選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の使用により引き起こされる場合が多く、症状の類似点から上述の悪性症候群との鑑別が問題になる場合がある(岩本ら 2003)。

上述のように、悪性症候群はドパミン神経系の機能低下、セロトニン症候群はセロトニン神経系の機能亢進により引き起こされるため、抗うつ薬の中断によって悪性症候群もしくはセロトニン症候群が引き起こされる可能性はかなり低く、注意しなければならないのは、むしろ抗うつ薬の離脱症候群の方でないかと考えられる。抗うつ薬の離脱症候群は1959年にMannらによって *imipramine* による症例が報告され(Mann et al. 1959)、その後その他の三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害剤、SSRIによるものも報告されている。抗うつ薬の離脱症状としては無気力、嘔吐、頭痛、不安や焦燥感、不眠などが認められ、セロトニン症候群や悪性症候群で認められる症状と一部重複する(表)。経過としては一般的に服薬中断後24-72時間で出現し、3週間以内に自然

に回復する。発生率に関してはプラセボを用いた研究では14-66%と報告されており(Rosenbaum et al. 1998)、一般に考えられているより抗うつ薬の離脱症候群の発生率は高い。

抗うつ薬の離脱症候群の出現に影響を与える要因としては抗うつ薬中断前の服薬期間、中止方法、半減期などが挙げられる。離脱症候群では一般的に、中断前の服薬期間が長いほど、急速に中断するほど、半減期の短い薬剤ほど離脱症候群を引き起こしやすいがこのことは抗うつ薬の離脱症候群にも当てはまる。抗うつ薬離脱症候群の発生予防としては、抗うつ薬を中止する際にはゆっくりと漸減すること、コンプライアンスの低い患者では特に半減期の長い薬剤を用いることなどが考えられる。抗うつ薬の服用期間を短くすることはうつ病の再発率を高めるため勧められない。抗うつ薬の離脱症候群が起こった場合の対処方法としては症状が軽い場合には患者に離脱症候群についての説明をおこない、すぐに症状がおさまることを説明するだけで対応可能な場合が多い。症状が重い場合には投与されていた薬剤を再開し、離脱症状がおさまった後ゆっくりと漸減していく。

文献

- 岩本泰行、山脇成人：臨床と研究. 2003, 80: 1670-1674
Mann AM, Macpherson AS.: Can Psychiatr Assoc J. 1959, 4:38-47.
Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL et al. : Biol Psychiatry. 1998, 44:77-87.
Tamam L, Ozpoyraz N.: Adv Ther. 2002,19:17-26
山脇成人、岩本泰行：検査と技術. 2002, 31: 72-74

SSRI 離脱症候群の診断基準

- A. 少なくとも 1 か月以上の SSRI 使用後の服薬の中断または減量により生じている
- B. 以下に挙げた症状が 2 つ以上、SSRI 使用後の服薬の中断または減量から 10 日以内に出現している
1. めまい、浮動感
 2. 悪心、嘔吐
 3. 頭痛
 4. 無気力
 5. 不安、焦燥感
 6. 知覚異常、感覚脱失、電撃様感覚
 7. 振戦
 8. 発汗
 9. 不眠
 10. 刺激性
 11. 回転性めまい
 12. 下痢
- C. 診断基準 B の症状は社会的、職業的、他の主要な領域の機能において、臨床的に有意に障害を及ぼしている
- D. 症状は一般身体疾患に基づくものではなく、元々の精神疾患の再燃および他の向精神薬の離脱によるものでもない

Tamam and Ozpoyraz, 2002 を一部改変

ストレスの適応破綻の脳内メカニズム:fMRI と MEG を用いた脳機能画像解析

The brain mechanism of a failure in adaptation to stress; neuroimaging studies by fMRI and MEG

広島大学大学院精神神経医科学

岡本泰昌、山下英尚、上田一貴、白尾直子、山脇成人

Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University

Y Okamoto, H Yamashita, K Ueda, N Shirao, S Yamawaki

KEY WORDS; functional magnetic resonance imaging (fMRI), Magnetoencepharography (MEG), Stress, Adaptation

和文抄録 兼 日本語訳

われわれはストレスの適応破綻の脳内メカニズムを明らかにするために、脳機能画像解析法を用いた検討を行っている。本稿ではその研究成果を中心に報告したい。まずストレス事象がどこで認知されるかを明らかにするために対人関係ストレスに関連する単語の認知の機能局在に関する検討を行った。次にストレスが脳内機構に与える影響について明らかにするために急性ストレスの感覚入力系に及ぼす影響について検討した。最後に予測がストレスへの適応破綻の防止に有効であると考え、ストレス事象の予測に関する脳科学的検討を行った。その結果、ストレス事象は脳内において認知されること、急性ストレスにより脳内機構の一部に変化が生じること、予測がストレス事象の入力を抑制する可能性が考えられた。

Abstract

To clear the brain mechanism of a failure in adaptation to stress, we have done neuroimaging studies used by fMRI and MEG. At first, to investigate which areas of the brain play an important role in the perception of stressful event, we performed a functional magnetic resonance imaging

(fMRI) study that involved recognition of unpleasant words concerning interpersonal relationships. Secondly, we evaluated the effect of various stress on sensory gating system by Magnetoencepharography (MEG), to show whether stress could affect in the brain mechanism. Finally, we studied the neural activity associated with the expectancy of emotional stimuli using fMRI and MEG, because of importance of expectancy in adaptation to stress. These results suggested that stressful events might be recognized in the some brain regions, that acute stress might affect one of brain mechanism, and that expectancy might suppress incoming stressful stimuli.

はじめに

適応困難なストレスに生体が暴露されると、種々の臓器で固有のホメオスタシスが障害され、適応破綻状態が引き起こされる。脳での適応破綻の表現型が精神機能の障害であり、精神医学的見地からみると外傷後ストレス障害や大うつ病がこれに該当すると考えられる。従って

ストレスに対する適応破綻の脳内メカニズムを解明することは、ストレス関連性精神障害の発症機序・治癒過程の解明にもつながり、現在その有病率の増大が懸念されているうつ病の治療法の改革にも寄与する重要な課題と思われる。このような観点から、われわれはストレスの適応破綻の脳内メカニズムを明らかにするために、機能的磁気共鳴画像法(functional Magnetic Resonance Imaging:fMRI)と脳磁場計測法(Magnetoencephalography:MEG)といった脳機能画像解析手法を用いていくつかの検討を行っている。まずストレス事象がいかなる脳部位において認知されるかを明らかにするために対人関係ストレスに関連する単語の認知の機能局在に関する検討を行った。さらに、ストレス事象が脳内機構にどのような影響を与えるかを明らかにするために急性ストレスの感覚入力システムに及ぼす影響について検討した。最後に、ストレス事象の予測がストレスへの適応破綻の防止に有効であると考え、ストレス事象の予測に関する脳科学的検討を行った。本稿ではこれらの研究成果を中心に紹介したい。

1. 情動的ストレス単語の認知の機能局在に関する検討 1)2)

ストレスは一般的に物理的ストレスと心理的ストレスの2種類に分けることができる。物理的ストレスとしては熱、寒さ、密集(過密)、騒音などが知られ、心理的ストレスとしては対人関係上の葛藤、孤立(別離)などが知られている。心理的ストレスは精神疾患の発症の誘因となることが多く報告され、とりわけ対人関係に関連したストレスは大きな割合を占め、言語や表情を介して伝わっているものと考えられる。

対人関係に関連した刺激の認知に関する研究としては、表情の認知を用いた研究が多く行われている。それらの研究からは、扁桃核、尾状核や視床を含む基底核領域の活性化が知られている。しかしながら対人関係ストレスに関連する単語

を刺激として用いた研究はなされておらず、情動的ストレスとなる言語がいかなる場所で認知されるかを明らかにすることは重要である。

健常者13例を対象に、1.5TのMRI装置(島津 Marconi 社製)を用い、emotional decision 課題遂行時のfMRIを撮像した。課題は、3語1組の対人関係ストレスに関連する負の情動価をもつ単語の中から最も不快な単語を選ぶ条件と、3語1組の情動的負荷を持たない中性の単語の中から最も中性な単語を選ぶ条件を交互に3回ずつ、計6ブロック繰り返した(FIGURE 1)。1ブロック=30秒間に5組の単語セットを呈示する。被験者は各単語セットに対してボタン押しにて解答した。解析はSPM99を用い、対人関係ストレスに関連した単語呈示時と中性の単語呈示時の脳活動領域を比較検討した。課題終了後、各被験者は課題に使用した単語の主観的な不快さを点数評価した。

中性の単語呈示時と比較して、対人関係ストレスに関連した単語呈示時には左右尾状核、左視床、左海馬傍回が賦活された。さらに、左右尾状核、左視床の活動はストレスフルな単語の快適さの評価と逆相関をしていた(FIGURE 2)。

この結果から、不快な単語刺激の認知における左右尾状核、左視床の役割が示唆された。また、この領域の活動の強さは刺激の主観的な不快さの程度と関連しているものと考えられた。これまでの研究からは尾状核や視床は失望した表情の認知に関連していることが判っている。また、これらの部位の活動がストレスフルな単語を不快と評価した被験者ほど強かったことから、ストレスフルな言語の入力を調節する役割をもつ可能性が推定された。

2. 急性ストレスの Sensory gating system に及ぼす影響 3)4)

ストレス事象が脳内情報処理機構に与える影響を検討することは、ストレスへの適応を理解する上で極めて重要と考えられる。今回は、ストレスの認知する際

の脳内情報処理機構の内、最初のコンポーネントにあたる感覚入力系 (Sensory gating system) に焦点をあて検討を行った。

Sensory gating system とは生体にとってあまり重要でない感覚刺激に対しては反応を小さくし (gating out)、重要な刺激に対しては反応を大きくする (gating in) 脳の前注意的な情報処理過程である。この情報処理過程は電気生理学的には、複数の事象関連電位によって構成されており、ストレスに対する適応機構として重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、ストレスに対する適応機構としての P50 suppression (gating out に対応) に着目し、様々な急性ストレス負荷の影響について検討した。

健常者を対象としてストレス負荷前後に P50 suppression の変化を 204 channel 脳磁計を用いて測定した。P50 suppression は 500 ms 間隔で呈示される一対のクリック音 (1st, 2nd) を 8 秒間隔で提示し、クリック音に対する反応の強度の比 (2nd / 1st : t/c ratio) で評価した (t/c ratio が小さいほど gating out の能力が高い) (FIGURE 3)。

ストレスとしては、4°C の氷水に 1 分間右手をつけるという物理的ストレス (cold pressor test) さらには情動的ストレスとして positive、neutral、negative な情動価を持つ情動スライド (International affective picture system; IAPS) を提示した (FIGURE 4)。

健常者 8 例において cold pressor test 実施前には、t/c ratio の減衰を認めたが、実施後には減衰を認めなかった。健常者 15 例において positive および neutral な情動スライド提示中には t/c ratio の減衰は認められたが、negative な情動スライド提示中には認められなかった (FIGURE 4)。すなわち、物理的ストレスだけでなく情動的ストレスも gating out を減弱させた。

今回の得られた所見は、ストレス負荷時には感覚入力システムの変更がおり、

より多くの外界からの情報にさらされることを意味している。このことは急性のストレス状況下では危機を事前に察知するための合目的な変化と考えられる。しかしながら、ストレス状況が遷延した場合あるいは断続的に繰り返し曝された場合などでは、本来は抑圧してもよいような感覚に曝され続けることになるかもしれない。したがってこの sensory gating system 上の変化がストレスに対する適応破綻を起こす引き金の一つになると考えることもできる。今後、この仮説を検証するために更なる検討を行っていく必要がある。

3. ストレス事象の予測に関する脳科学的検討 (5)6)

ストレスに対する心理的負荷を軽減するために、われわれはしばしば心理的な構えを準備する。例えば、結果が思わしくない場合に、結果発表の前に結果を予測し、これから受けるストレスを軽減するといったことを行うことがある。これらの心理的現象をふまえて、ストレス事象の予測がストレスの認知情報処理過程に大きな影響を与えていると考え、ストレス事象の予測に関する脳科学的検討検討を fMRI および MEG を用いて行った。

fMRI による検討は、健常者 15 例を対象に、1.5 T の MRI 装置 (島津 Marconi 社製) を用い、予測的反応時間課題遂行時の fMRI を撮像した。課題は、二つ 1 組の刺激 (警告刺激 S1 と標的刺激 S2) を一定の刺激間隔 (4sec) でモニターに呈示し、S2 後にボタン押し反応をさせた。S1 刺激として、○、△、□ の幾何学図形を呈示した (100 msec)。S2 刺激として、異なる情動価 (快/不快/中性; 各 30 枚) を持つスライドを呈示した (2sec)。被験者は、○-快、□-不快、△-中性のように S1-S2 の組み合わせを固定した条件 (予期可能条件) と、S1-S2 の組み合わせがランダムな条件 (予期不可能条件) を交互に行った。解析は SPM99 を用い、予測可能条件と予測不可能条件の時の脳活動領域を比較検討した (FIGURE 5)。

MEG を用いた検討は、健常者 6 例を対象に、全頭型 204 チャンネル脳磁図システム(Neuromag 社製)を用い、予測的反應時間課題遂行時の脳磁図を記録した。被験者は、○-快、□-不快のように S1-S2 の組み合わせを固定した条件で、脳磁場データは情動毎に S2 呈示後 1000msec を加算平均し、Visual evoked field (VEF) の脳内信号源の推定を行った(FIGURE 6)。

予測可能条件では予測不可能条件と比較して、前頭前野の領域(内側前頭前野、下前頭前野、背外側前頭前野)で有意な活動上昇を認めた(FIGURE 5)。

特に、不快刺激を予測している時では、右下前頭前野、右内側前頭前野、右扁桃体、左前帯状回、および両側の視覚野(左右後頭葉、右嗅部、左舌状回)の活動がみられた。

さらに同じ課題を用いて情動スライド提示後の後頭葉視覚野に認められる反応の大きさの違いについて検討した。快および不快な情動スライド提示後に、後頭葉視覚野のほぼ同じ位置に VEF を認めたが、VEF の強度は、快刺激の予測と比較して不快刺激を予測したものでは小さかった(FIGURE 6)。

これらの結果から、将来の情動ストレス事象の予測における前頭前野の役割が示唆され、また予測が視覚野におけるネガティブな情報の入力を調節に関与していることが予想された。すなわち、ストレス事象を予測することにより、前頭前野を含む脳内ネットワークを介して、感覚野におけるストレスフルな入力を減弱させることが推測された。

おわりに

以上の健常人を対象とした fMRI および MEG を用いた検討から、ストレス事象は脳内において認知されること、急性のストレスにより脳内機構の一部に変化が生じること、予測がストレス事象の入力を抑制する可能性が考えられた。現在、引き続き、ストレス適応が破綻したモデルとしてうつ病を考え、これらの課題

や手法を用いた研究を行っている。今後、うつ病を対象とした研究結果を踏まえて、ストレス適応破綻の脳内メカニズムや予防について更なる検討を行っていきたい。

謝辞

本研究は、厚生労働科学省研究費補助金こころの健康科学研究事業「ストレスへの適応破綻の脳内分子機構の解明と予防法の開発に関する研究」(主任研究者;山脇成人)の分担研究として行われた。

文献

1. Shirao N, Okamoto Y, Okada G, et al : Gender differences in brain activity toward unpleasant linguistic stimuli concerning interpersonal relationships: an fMRI study. (in submission)

2. 白尾直子,岡本泰昌,岡本百合 他 : 摂食障害患者と健常者における負の身体イメージ・負の情動に関連した単語と中性の単語の評の検討. 脳と精神の医学 14,141-147, 2003

3. Yamashita H, Okamoto Y, Morinobu S, et al : Visual emotional stimuli modulate auditory sensory gating: Studied by magnetic P50 suppression(in submission)

4. 山下英尚, 岡本泰昌, 岡田剛, 他; 脳磁図(MEG)を用いたストレス適応破綻の脳内機構に関する研究 Sensory gating system に焦点を当てた検討. 精神薬療研究年報 34, 273-278, 2002

5. Ueda K, Okamoto Y, Okada G, et al: Brain activity during expectancy of emotional stimuli: An fMRI study. NeuroReport, 14, 51-55, 2003 .

6. 岡本泰昌,岡田 剛,上田一貴 他: うつ病の病態解明に向けて-fMRI を用いた

心身医学 44(3), 185-192, 2004

検討-脳と精神の医学 14,119-126, 2003

うつ病患者の前頭葉機能に及ぼす抗うつ薬の効果：fMRIを用いた検討

岡田 剛***、岡本泰昌***、山下英尚***、上田一貴***、旭 修司***、山脇成人***

*広島大学大学院医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻 先進医療開発科学講座 (精神神経医科学)

**科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業 (CREST,JST)

抄録：うつ病患者10例、および年齢・性別・利き手をマッチングさせた健常ボランティア10例を対象とし、言語流暢性課題遂行中の脳活動を機能的磁気共鳴画像法で測定した。健常者群では先行研究に一致して言語流暢性課題遂行中に左前頭前野および帯状回前部において有意な活動上昇が認められた。うつ病患者群においては病相期、症状改善後ともに帯状回前部では有意な活動上昇がみられず、左前頭前野では活動上昇はみられたものの、健常者と比較して賦活領域は減少していた。今回の研究から、うつ病患者では健常者と比較して左前頭前野や帯状回前部において脳の賦活機能が低下していることが示唆された。また、抗うつ薬による症状改善後も直後には脳の賦活機能は改善しておらず、継続療法の必要性を示唆するものと考えられた。

Key words; Major Depression, Verbal fluency task, Prefrontal cortex, Anterior cingulate cortex, Functional magnetic resonance imaging

はじめに

近年、うつ病の脳機能障害を明らかにする目的で脳機能画像研究がさかんに行なわれている。その内、うつ病病相期の安静時の脳血流・代謝に関しては、ポジトロン断層撮像 (positron emission tomography: PET) を用いた研究から、左の前頭前野^{2,3,10,12,13}や帯状回前部^{3,5,10}での低下が比較的一致した見解として得られている。これに対して認知課題遂行時の脳活動測定は、うつ病の認知機能障害とその基礎となる脳活動の関連をより明らかにするうえで有用と考えられ、いくつかの先行研究^{4,6,7,11}が散見できるが、研究数も

少なく一致した見解は得られていない。機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) は前頭葉底部や側頭葉底部を撮像しにくいといった問題点はあるものの放射性被爆がなく、空間分解能、時間分解能ともにPETに比べ優れるという特徴から、課題遂行時の脳活動測定に広く用いられるようになってきている。今回われわれは、これまでの健常者を対象とした研究から左前頭葉^{8,9,14,15}や帯状回前部¹⁵などを賦活することが知られている言語流暢性課題を用い、うつ病患者の課題遂行時の脳活動を fMRI を用いて測定し、健常者の脳活動と比較検討を行うとともに、うつ病患者群に関しては病相期に加えて症状改善後にも測定を行なうことで、病状や抗うつ薬治療による脳の賦活機能の変化を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は DSM-IV¹ で大うつ病性障害の診断基準をみたす広島大学医学部附属病院精神科入院中のうつ病患者 10 例 (男性 8 例、女性 2 例、平均年齢±SD=47.2±8.2 才) および年齢・性別・利き手をマッチングさせた健常ボランティア 10 例 (平均年齢±SD=46.5±9.3 才) で、患者群では病相期 (17 item Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD=19.0±4.7 点) と抗うつ薬による治療で症状改善後 (寛解期) (HRSD=6.0±2.1 点) の 2 度測定を行なった。また患者群はいずれの測定時にも抗うつ薬を内服中であった (Table1)。なお、この研究は広島大学医学部倫理委員会の承認をうけたプロトコールに従い、対象者全員に書面によって研究の目的と内容を説明して、文書による同意を得たうえで行なわれた。