

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) とした²⁹⁾³¹⁾³²⁾。以上の結果は、後下前頭部 (BA 44) が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³¹⁾³²⁾。

MEGの臨床応用

MEGによる脳機能解明研究に基づいて臨床応用が進行しつつある。MEGによる脳機能評価の対象となり得る疾患は、表2に示すように多彩である。これまでは、中枢占拠性病変の術前脳機能評価、中心溝同定や、てんかん源性発作波焦点の同定が臨床応用の中心であった。しかし近年、術後や脳梗塞などによる機能障害の病態解明のみならず、術後や発症後の経時的記録により、脳機能の可塑性、代償機能の機序解明や、それに基づく機能訓練を含めた治療方針の確立、決定に客観的なデータを提供するなど、その臨床応用が拡大しつつある。

1. 背景自発脳磁場

先に述べたように、背景自発脳活動に認められる周波数は、それぞれ種々の脳活動を反映している。アスペルガー症候群 (AS) の患者に動作の模倣課題を課した場合、健常者と同様に20Hz帯域の脳活動を一次運動野に認めた³³⁾。これは、ASにおける模倣障害は運動皮質の障害ではないことを示唆している。また、耳鳴、パーキンソン病、うつ病などの疾患では、 θ 波帯域のリズムが増加しているが、これは感覚運動や認知機能に関与しているとされる γ 帯域のリズムとの、視床皮質における不均衡によるものであると考

表2 脳磁場計測による脳機能評価の対象となり得る疾患

頭蓋内占拠性疾患
脳腫瘍
発作性疾患
てんかん
片頭痛
一過性全健忘
めまい
耳鳴
痴呆(認知症)性疾患
脳血管性痴呆(認知症)
アルツハイマー病
軽度認知障害
その他の認知症
脳血管障害
脳梗塞
脳出血
一過性脳虚血発作
先天性血管奇形-脳動静脈奇形、もやもや病
その他
うつ病、PTSDなどの精神疾患
頭部外傷後障害
高血圧、糖尿病、高脂血症、心疾患、血液疾患などのハイリスクグループ

えられている³⁴⁾。また、アルツハイマー病 (AD) では後頭部優位の α リズムが減衰し、前頭中央部で徐波成分の増大を認める。このように、基礎律動の変化から、疾患特異的な領域を有さない中枢神経疾患の病態が明らかになりつつある。単純ヘルペス脳炎の病初期に認められる自発背景活動の減衰と病巣部に一致した周期的鋭波や、視床内側部の梗塞例でローランド領域のリズム異常を認める³⁵⁾³⁶⁾。またEEGと同じ周波数帯域で、中心頭頂紡錘波を両側半球で評価することができ、両側半球の中心溝の前後に活動源が推定されている。一側視床に脳梗塞などの病変が存在する場合、一側半球上に認められる紡錘波の分布や振幅が影響を受ける。これらの所見は皮質上に認められる律動と視床との関係を示唆するものである。

2. てんかん(発作性脳磁場)

てんかん発作間歇期の異常波からの信号源推定はMEGの臨床応用の初期から行われ、難治性側頭葉てんかんの焦点同定やてんかん外科における術前診断にMEGは威力を発揮している。Landau-Kleffner症候群のように両側に発作波を認める場合でも、全頭型MEGの出現により、てんかん源性発作波の焦点が両側シルビアン裂内側の皮質に推定できるようになった³⁷⁾。局所性大脳皮質形成異常の症例でも、巨大細胞と大好酸性細胞を認める皮質に、深部電極記録で同定したてんかん源性焦点に一致してMEGでも焦点が推定され、MEGの有用性が示されている³⁸⁾。側頭葉内側部などの脳深部からの異常波の局在診断はMEGの性質上困難を伴うが、てんかん源性神経活動を双極子の方向によって、てんかん易誘発部位を明らかにすることができ、部分切除術前診断に有効である³⁹⁾。また、脳領域の部分切除術後においても、頭骸骨や硬膜の欠損による信号の歪みがないため、てんかん源性活動の再評価に有用である³⁹⁾。

3. 誘発脳磁場

SEFによる脳機能メカニズムの解明のみならず、機能代償、機能予後の評価が行われている。一側頭頂部梗塞例において、正中神経電気刺激により同側半球のS I並びにS IIの応答が異常で、健側S IIのSEFが正常に誘発されたことから、刺激対側ではS IとS IIが連続的に活動するのに対して、刺激同側のS IIでは、刺激末鞘神経から直接感覚入力を受けると考えられた⁴⁰⁾。一方、S IとS IIの反応がほぼ同じ潜時(刺激後約20~30msec)で誘発され、S IからS IIへの遠心路以外に、S IIへ

の視床皮質投射路の存在の可能性も示唆されている⁴¹⁾。

皮質反射性ミオクロヌスに認められる巨大SEPの起源は、3b野に加えて中心溝前壁であり、感覚運動野の病的興奮がその病態であることがMEGで明らかになった⁴²⁾。ADとLennox-Gastaut症候群に認められる、中心前野に由来する自発性ミオクロヌスの頭皮上極性を比較し、皮質性ミオクロヌスとは異なる中心前野の層状構造の活動様式が示唆された⁴³⁾。これらの結果は病態解明に基づく治療への道を切り開くものである。

感覚野領域に発生した脳梗塞例では、障害側のみならず、健側においても感覚野領域が拡大することがあるが、両半球の感覚野領域が非対称であるほど、臨床的予後が不良という⁴⁴⁾。左前頭・頭頂ローランド領域に動脈奇形を有する症例で、右半身での感覚刺激に対する応答が、右半球の下頭頂部から島周辺にかけて、左半身からの刺激に対するものと同様に体性局在分布を認めた。また、左側頭・頭頂部に出生前から梗塞を持つ脳性麻痺例で、右手への触覚刺激に対して両側半球のSIにSEFが誘発され、左手刺激による右SIにおけるSEFの局在配列は空間的に縮小していた⁴⁵⁾。

4. 視覚機能障害

フラッシュ刺激はパターン刺激と異なり固視する必要がないため、小児や視野測定が困難な頭蓋内病変を有する症例に対する多角的な視野の検査として有用で、MEGにおいても半盲の他覚的検査として用いられている。

相貌失認の主要部位は後側頭下内側部紡錘回、特に右側であると言われている⁴⁶⁾。MEGによる顔認知の評価で

は、顔写真の刺激後約160msec前後で紡錘回に活動を認めており⁴⁷⁾、相貌失認の非侵襲的診断の可能性を示唆している。半側空間無視は、右半球頭頂葉が主責任病巣と考えられている⁴⁸⁾。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、その病態の評価が可能である²⁸⁾。

5. 聴覚機能障害

環境音と言語音の脳内処理機構は左右半球で異なる。言語音に対する20～45Hzの脳活動は、右半球の活動に比べて左半球後中側頭部や内側側頭部が早期に活動するのに対して、非言語環境音では逆に右半球の方が早期に活動する⁴⁹⁾。耳鳴側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、耳鳴に対応した周波数で逸脱しており⁵⁰⁾、聴覚野における可塑的变化と考えられ、耳鳴の臨床診断と治療の指針となり得る。

AD患者の両耳に純音の反復刺激を与えた際、左半球のN100mの潜時が健常者に比べて有意に遅延しており、ADの皮質機能障害の重症度評価に有用である⁵¹⁾。吃音は聴覚性のフィードバックの障害が原因であると考えられているが、吃音者では自発的に音声を発する時にN100mの大きさが左右聴覚野において著しく不均衡になっている⁵²⁾。

6. 運動障害

高次運動機能障害として、運動失行や口部顔面失行などの失行は麻痺、不随意運動、失調などの障害に伴う運動器官の異常がないにもかかわらず、目的に沿った運動・動作を遂行できない病態で、言語命令、模倣命令のいずれ

においても運動・動作の再現ができない。つまり失行は、運動・動作の理解の障害が存在するのではないかと考えられる。AS患者では、この部位の活動が健常者に比べて有意に小さく、かつ応答潜時が遅延していた⁵³⁾。これらは、失行やASの病態生理解明、診断に繋がるものと期待される。

7. 言語機能障害

失読症では、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、健常者に比べて約100msec遅くかつ小さい⁵⁴⁾。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、健常者では刺激提示後400msec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、吃音者ではこの順序が逆になっている⁵⁵⁾。また、健常者では発話中に右運動野と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⁵⁶⁾。

左側被殻、島の出血後梗塞により運動性失語を呈した症例で、言語機能回復訓練開始前と1ヵ月後でのブローカ野の活動の変化を比較したところ、機能訓練後のブローカ野の活動は健常者に比べて遅延しているものの(25～50msec)、増強していた。このことは機能訓練に伴う脳機能の客観的な評価にMEGが有効であることを示している。

おわりに

MEGの臨床応用は、ようやく途に着いたばかりであるが、高い時間空間分解能を持つMEGの脳機能評価にお

ける有用性は証明されてきた。臨床応用においては、体内に金属を保有する場合には計測が困難であり、また、てんかんの重積発作時や脳虚血発作急性期などの病態によって検査が不可能となるといった制約や、活動源の電流の方向により評価が困難であるなど、MEGによってすべての脳機能が評価されるわけではない。したがって、従来の脳機能評価法や近年の脳機能イメージングと連携を図り、診断などに供していくことが肝要である。

文 献

- 1) Hari R, Forss N : Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **354** : 1145-1154, 1999
- 2) Simoes C, Hari R : Relationship between responses to contra- and ipsilateral stimuli in the human second somatosensory cortex SII. *Neuroimage* **10** : 408-416, 1999
- 3) Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, et al : Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol* **83** : 1770-1776, 2000
- 4) Shigeto H, Tobimatsu S, Yamamoto T, et al : Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation : a study on the neural generators of N75, P100 and N145. *J Neurol Sci* **156** : 186-194, 1998
- 5) Portin K, Vanni S, Virsu V, et al : Stronger occipital cortical activation to lower than upper visual field stimuli. *Neuromagnetic recordings. Exp Brain Res* **124** : 287-294, 1999
- 6) Tikhonov A, Haarmeier T, Their P, et al : Neuromagnetic activity in medial parietooccipital cortex reflects the perception of visual motion during eye movements. *Neuroimage* **21** : 593-600, 2004
- 7) Palomaki K, Alku P, Makinen V, et al : Sound localization in the human brain : neuromagnetic observations. *Neuroreport* **11** : 1535-1538, 2000
- 8) Fujiwara N, Nagamine T, Imai M, et al : Role of the primary auditory cortex in auditory selective attention studied by whole-head neuromagnetometer. *Brain Res Cogn Brain Res* **7** : 99-109, 1998
- 9) Dhond RP, Buckner RL, Dale AM, et al : Spatiotemporal maps of brain activity underlying word generation and their modification during repetition priming. *J Neurosci* **21** : 3564-3571, 2001
- 10) Laine M, Salmelin R, Helenius P, et al : Brain activation during reading in deep dyslexia : An MEG study. *J Cogn Neurosci* **12** : 622-634, 2000
- 11) Helenius P, Tarkiainen A, Cornelissen P, et al : Dissociation of normal feature analysis and deficient processing of letter-strings in dyslexic adults. *Cereb Cortex* **9** : 476-483, 1999
- 12) Pulvemuller F, Assadollahi R, Elbert T : Neuromagnetic evidence for early semantic access in word recognition. *Eur J Neurosci* **13** : 201-205, 2001
- 13) Pyllkanen L, Stringfellow A, Marantz A : Neuromagnetic evidence for the timing of lexical activation : an MEG component sensitive to phonotactic probability but not to neighborhood density. *Brain Lang* **81** : 666-678, 2002
- 14) Sekiguchi T, Nishitani N, Nakajima Y : Effect of neighborhood size on cortical magnetic responses during word completion task. *Neurosci Res* **46** (Suppl.1) : S168, 2002
- 15) Wada J, Rasmussen T : Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Experimental and clinical observations. *J Neurosurgery* **58** : 266-282, 1960
- 16) Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, et al : Assessment of functional cerebral laterality for language using magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol* **15** : 364-372, 1998
- 17) Breier JI, Simos PG, Zouridakis G, et al : Language dominance determined by magnetic source imaging. A comparison with the Wada procedure. *Neurology* **53** : 938-945, 1999
- 18) Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JI, et al : Insights into brain function and neural plasticity using magnetic source imaging. *J Clin Neurophysiol* **17** : 143-162, 2000
- 19) Nishitani N, Nagamine T, Fujiwara N, et al : Cortical-hippocampal auditory processing identified by magnetoencephalography. *J Cogn Neurosci* **10** : 231-247, 1998
- 20) Nishitani N, Ikeda A, Nagamine T, et al : The role of the hippocampus in auditory processing studied by event-related electric potentials and magnetic fields in epilepsy patients before and after temporal lobectomy. *Brain* **122** : 687-707, 1999
- 21) Halgren E, Raij T, Marinkovic K, et al : Cognitive response profile of the human fusiform face area as determined by MEG. *Cereb Cortex* **10** : 69-81, 2000
- 22) Nagamine T, Kajola M, Salmelin R, et al : Movement-related slow cortical magnetic fields and changes of spontaneous MEG- and EEG-brain rhythms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **99** : 274-286, 1996
- 23) Pedersen JR, Johannsen P, Bak CK, et al : Origin of human motor readiness field linked to left middle frontal gyrus by MEG and PET. *Neuroimage* **8** : 214-220, 1998
- 24) Gerloff C, Uenishi N, Nagamine T, et al : Cortical activation during fast repetitive finger movements in humans : steady-state movement-related magnetic fields and their cortical generators. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **109** : 444-453, 1998
- 25) Hari R, Imada T : Ipsilateral movement-evoked fields reconsidered. *Neuroimage* **10** : 582-588, 1999
- 26) Babiloni C, Carducci F, Pizzella V, et al : Bilateral neuromagnetic activation of human primary sensorimotor cortex in preparation and execution of unilateral voluntary finger movements. *Brain Res* **827** : 234-236, 1999
- 27) Volkman J, Schnitzler A, Witte OW, et al : Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *J Neurophysiol* **79** : 2149-2154, 1998
- 28) Nishitani N, Uutela K, Shibasaki H, et al : Cortical visuomotor integration during eye pursuit and eye-finger pursuit. *J Neurosci* **19** : 2647-2657, 1999
- 29) Nishitani N, Hari R : Temporal dynamics of cortical representation for action. *Proc Natl Acad Sci USA* **97** : 913-918, 2000
- 30) Nishitani N, Hari R : Viewing lip forms : Cortical dynamics. *Neuron* **36** : 1211-1220, 2002
- 31) 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* Functional neuroimaging of visual cognition. Attention and Performance XX, ed by Kanwisher N, Duncan J. New York, Oxford Univ. Press, 463-479, 2004
- 32) Nishitani N, Schurman M, Amunts K, et al : Broca's region : From action to lan-

- guage. *Physiology* **20** : 54-63, 2005
- 33) Avikainen S, Kulomaki T, Hari R : Normal movement reading in Asperger subjects. *Neuroreport* **10** : 3467-3470, 1999
- 34) Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, et al : Thalamocortical dysrhythmia : A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA* **96** : 15222-15227, 1999
- 35) Makela JP, Salmelin R, Hokkanen L, et al : Neuromagnetic sequelae of herpes simplex encephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **106** : 251-258, 1998
- 36) Makela JP, Salmelin R, Kotila M, et al : Modification of neuromagnetic cortical signals by thalamic infarctions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **106** : 433-443, 1998
- 37) Paetau R, Granstrom ML, Blomstedt G, et al : Magnetoencephalography in presurgical evaluation of children with the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* **40** : 326-335, 1999
- 38) Morioka T, Nishio S, Ishibashi H, et al : Intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia as revealed by magnetoencephalography and electrocorticography. *Epilepsy Res* **33** : 177-187, 1999
- 39) Baumgartner C, Pataraja E, Lindinger G, et al : Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* **17** : 177-189, 2000
- 40) Forss N, Jousmaki V : Sensorimotor integration in human primary and secondary somatosensory cortices. *Brain Res* **781** : 259-267, 1998
- 41) Karhu J, Tesche CD : Simultaneous early processing of sensory input in human primary (SI) and secondary (SII) somatosensory cortices. *J Neurophysiol* **81** : 2017-2025, 1999
- 42) Mima T, Nagamine T, Nishitani N, et al : Cortical myoclonus : sensorimotor hyperexcitability. *Neurology* **50** : 933-942, 1998
- 43) Mima T, Nagamine T, Ikeda A, et al : Pathogenesis of cortical myoclonus studied by magnetoencephalopathy. *Ann Neurol* **43** : 598-607, 1998
- 44) Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, et al : On the reorganization of sensory hand areas after mono-hemispheric lesion : a functional (MEG) /anatomical (MRI) integrative study. *Brain Res* **782** : 153-166, 1998
- 45) Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JJ, et al : Insights into brain function and neural plasticity using magnetic source imaging. *J Clin Neurophysiol* **17** : 143-162, 2000
- 46) De Renzi E : Prosopagnosia. *in Behavioral Neurology and Neuropsychology*, ed by Feingerg TE, Farah MJ. New York, MacGraw-Hill, 245-255, 1997
- 47) Halgren E, Raj T, Marinkovic K, et al : Cognitive response profile of the human fusiform face area as determined by MEG. *Cereb Cortex* **10** : 69-81, 2000
- 48) Perenin MT : Optic ataxia and unilateral neglect : Clinical evidence for dissociable spatial functions in posterior parietal cortex. *in Parietal lobe contributions to orientation in 3D space*, ed by Their P, Karnath HO. Berlin, Springer-Verlag, 289-308, 1997
- 49) Palva S, Palva JM, Shtyrov Y, et al : Distinct gamma-band evoked responses to speech and non-speech sounds in humans. *J Neurosci* **22** : RC211 : 1-5, 2002
- 50) Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, et al : Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* **95** : 10340-10343, 1998
- 51) Pekkonen E, Jaaskelainen IP, Hietanen M, et al : Impaired preconscious auditory processing and cognitive functions in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* **110** : 1942-1947, 1999
- 52) Salmelin R, Schnitzler A, Schmitz F, et al : Functional organization of the auditory cortex is different in stutterers and fluent speakers. *Neuroreport* **9** : 2225-2229, 1998
- 53) Nishitani N, Avikainen S, Hari R : Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Ann Neurol* **55** : 558-562, 2004
- 54) Helenius P, Salmelin R, Service E, et al : Semantic cortical activation in dyslexic readers. *J Cogn Neurosci* **11** : 535-550, 1999
- 55) Salmelin R, Schenitzler A, Schmitz F, et al : Single word reading in developmental stutterers and fluent speakers. *Brain* **123** : 1184-1202, 2000

Hidehisa Yamashita · Yasumasa Okamoto · Shigeru Morinobu · Shigeto Yamawaki · Seppo Kähkönen

Visual emotional stimuli modulation of auditory sensory gating studied by magnetic P50 suppression

Received: 18 November 2003 / Accepted: 11 June 2004 / Published online: 12 November 2004

Abstract The auditory sensory gating system modulates its sensitivity to incoming stimuli and prevents higher brain functions from sensory overload in the primary auditory cortex. We investigated whether visually evoked emotional stimuli affect auditory sensory gating. Magnetic P50 (P50m) suppression was evaluated by magnetoencephalography in fifteen healthy subjects while they viewed slides varying in emotional valence and arousal. The ratio of strength of dipole moments of the 2nd to the 1st P50m and the anatomical location of their sources were calculated. Negatively valenced slides significantly attenuated P50m suppression, as compared to neutral ones, while the effects of positive slides were insignificant. No effects on latencies or the location of P50m sources were observed. Thus, negative emotional stimuli may modulate sensory gating.

Key words emotion · auditory sensory gating · magnetoencephalography (MEG) · P50 suppression

Introduction

Sensory gating is defined as the pre-attentive ability of the brain to modulate its sensitivity to an incoming stimulus, and is hypothesized to be a protective mechanism that prevents sensory overload of higher brain functions by filtering out the irrelevant sensory input (Braff and Geyer 1990). Deficit in sensory gating could result in an overload of irrelevant stimuli, which in turn may lead to perceptual and attentional impairments associated with psychiatric disorders such as schizophrenia (McGhie and Chapman 1961).

A paired click paradigm is used to evaluate the auditory sensory gating. In this paradigm, two identical stimuli (1st: conditioning stimulus and 2nd: test stimulus) are presented with a short inter-stimulus interval (ISI) of 500 ms and a longer inter-pair interval. The P50 appears as a positive peak in electroencephalography (EEG), at about 50 ms after the stimulus onset. Under normal conditions the amplitude of the P50 for test stimuli is smaller than that for conditioning stimuli, and this suppression of P50 is typically quantified as a ratio (S2/S1). This phenomenon is referred to as P50 suppression (Adler et al. 1982).

Magnetoencephalography (MEG) offers a non-invasive method for functional brain studies with high temporal resolution equal to that of EEG, but it enables more accurate source localization. MEG measures selectively the activity from tangential sources and is well suited for the measurement and localization of primary auditory cortical activity (Hämäläinen et al. 1993). MEG studies indicate that the magnetic P50 (P50m) counterpart is generated in the superior aspects of temporal lobes, near the primary auditory cortex (Hari et al. 1980; Reite et al. 1988; Mäkelä et al. 1994).

Cognitive and affective processing are two basic interacting modes of information processing (LeDoux 1993). Several studies have shown that emotional visual stimuli can have an effect on visual evoked potentials (VEPs), especially late component P300 in healthy sub-

H. Yamashita (✉)
1-2-3, Kasumi, Minami-ku
Hiroshima 734-8551, Japan
Tel.: +81-82/257-5208
Fax: +81-82/257-5209
E-Mail: hidehisa@hiroshima-u.ac.jp

H. Yamashita · Y. Okamoto · S. Morinobu · S. Yamawaki
Department of Psychiatry and Neurosciences
Graduate School of Biomedical Sciences
Hiroshima University, Japan

H. Yamashita · Y. Okamoto · S. Morinobu · S. Yamawaki
Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST) of
Japan Science and Technology Corporation (JST)

S. Kähkönen
BioMag Laboratory
Medical Engineering Center
Helsinki University Central Hospital, Finland

S. Kähkönen
Cognitive Brain Research Unit
Department of Psychology
University of Helsinki, Finland

jects (Lang et al. 1990; Laurian et al. 1991; Kayser et al. 1997; Cuthbert et al. 2000). Only a few studies have investigated the effect of visual emotional stimuli on auditory information processing and have shown that emotional stimuli may in fact affect auditory processing (Schupp et al. 1997; Surakka et al. 1998). However, the exact role of the interaction between emotion and cognition remains to be elucidated. In this study, we examined whether visually evoked emotional stimuli could affect auditory sensory gating, as measured by P50m suppression in healthy subjects.

Methods

Subjects

Fifteen healthy, right-handed volunteers (14 males and 1 female), aged 22–38 years (mean age 29.5 ± 5.1 y), participated in the experiment consisting of three sessions in a randomized order. The subjects reported having no history of neurological or psychiatric disorders or of any drug use for 2 weeks before the study. Because acute nicotine ingestion within 0.5 h of testing may alter P50 suppression, subjects were not permitted to smoke at least 1 h before until the end of the measurement (Adler et al. 1992). Informed consent was obtained from each subject according to institutional guidelines, and the study was approved by an institutional ethical committee.

Task procedure

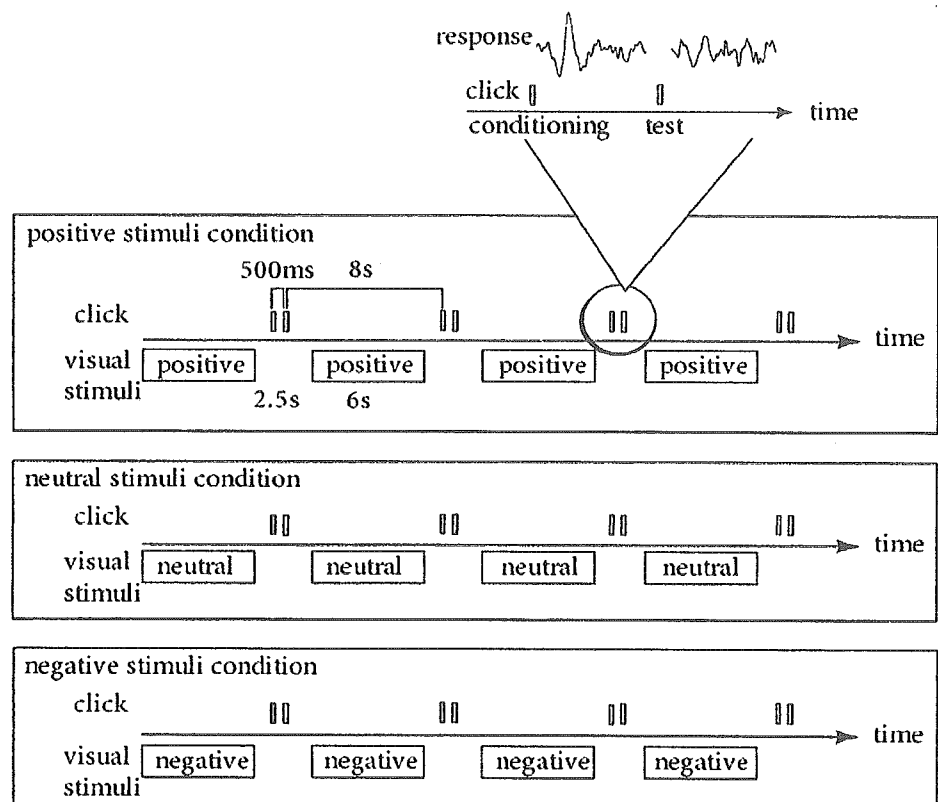
During the MEG recording, the subject sat in a comfortable chair in a magnetically shielded room. The auditory evoked magnetic fields

were recorded with a 204 channel MEG (Neuromag Ltd., Finland). The paired-click paradigm with an inter-click interval of 500 ms with click pairs (0.1 ms, 60 dB above the individually determined subjective hearing threshold) separated by 8 s inter-pair was used. The stimuli were delivered binaurally to subjects through a non-magnetic, echo-free plastic tube system, because all previous studies which investigated P50 suppression have used bilateral stimuli (Adler et al. 1982; Braff et al. 1990; Adler et al. 1992; Light et al. 1999; Patrick et al. 1999; Adler et al. 2001), and the ipsilateral P50 response to monoaural stimuli is so small that it is difficult to detect. Three hundred digitized pictures (one hundred per category) were chosen from the International Affective Picture System (IAPS) (Lang et al. 1997). The categories were negative, neutral, and positive (e.g., mutilations, buildings, and pleasant landscapes, respectively). The visual stimuli were presented by projection onto a screen during the interval of click pair presentation for 6 s, from 1 s after the second click to 1 s before the first click of the next pair (Fig. 1). The viewing distance was 3 m, and light was dimmed during the measurement. Three sessions were recorded for 15 minutes per session in a randomized order. The subjects rated their experiences evoked by stimuli, on two dimensions: valence and arousal (Lang et al. 1997). The ratings were made on a nine-point visual analog scale. The valence scale varied from unhappy to happy. The arousal scale varied from calm to highly arousing.

Neuroimaging data collection

The position of the subject's head relative to the recording instrument was determined by measuring the magnetic fields produced by marker coils in relation to cardinal points of the head (nasion, left and right pre-auricular points), which were determined before the experiment using an Isotrack 3D-digitizer (Polhemus, Colchester, VT, U.S.A.) (Ahlfors and Ilmoniemi 1989). The recording passband was 0.1–200 Hz for MEG and EOG, and the sampling rate was 600.025 Hz. Digital band-pass filtering was performed off-line at 5–50 Hz (Light et al. 1999). The first few responses and the entire epoch coinciding with EOG or MEG changes exceeding $150 \mu\text{V}$ or 3000 ft/cm, respec-

Fig. 1 Schematic diagram of the stimulus sequences in the three experimental conditions. Auditory stimuli (60 dBHL, click; depicted as bars) were presented as trains of pairs in a conditioning (1st)-testing (2nd) paradigm. The inter-pair interval was 500 ms and the intra-pair interval was 8 s. The rectangles below the sounds represent visual stimuli. The visual stimuli were presented during the interval of click pairs presentation for 6 s, from 1 s after the second click to 1 s before the first click of the next pairs. Three sessions (negative, neutral, and positive slide conditions) were recorded separately



tively, were omitted from averaging. An epoch lasted 550 ms, including a 100 ms prestimulus baseline. Electrodes were attached below the right eye and above the left eye to minimize potential electrooculogram artifacts. The electrode impedances were below 5 k Ω . Subjects were monitored visually for signs of sleep. At least, 70 responses were averaged in each condition.

MEG source localization

All analyses were conducted blind to the session condition. An individual sphere model of the head was constructed from the local radius of curvature on the basis of individual MRI images. MRI was performed using a 1.5-T apparatus (General Electric Co., Milwaukee, WI, USA). The P50m peaks were obtained from the latency ranges of 35–80 ms after the stimulus presentation. The latency, location, and strength of the P50m source were analyzed with single equivalent current dipole modeling, determined by a least-squares fit using a subset of 34 channels separately over each auditory cortex (Hämäläinen et al. 1993). Dipole fits with at most 40% residual variance and with at most 4186 mm³ confidence volume (10 mm radius sphere) were considered successful. The latency, location and dipole moments of P50m for conditioning stimuli (Qc) and test stimuli (Qt), and the t/c ratio (Qt/Qc) in the positive and negative slide conditions were compared to those in the neutral slide condition.

Data analysis

For statistical analysis, one or two-way analyses of variance (ANOVA) for repeated measures were used. Fisher's PLSD was used for post-hoc

tests. Stepwise forward multiple regression analysis was used to examine the Qc, Qt, and t/c ratio-related factors. Qc, Qt, and t/c ratio were entered into the analysis as a dependent variable. Sex, age, hemisphere, valence, and arousal during individual sessions (negative, neutral, and positive) in all subjects were entered as independent variables. In addition, the relationships between the three dependent variables and independent variables were investigated. The results are expressed as a mean \pm standard deviation.

Results

The self-ratings of experiences evoked by the positive, neutral, and negative slide sessions were, respectively, 7.3 ± 0.6 , 4.8 ± 0.5 , and 2.2 ± 0.6 for valence; and 4.4 ± 1.1 , 4.2 ± 1.0 , and 7.5 ± 0.9 for arousal. A one-way ANOVA revealed a significant main effect of slide category on valence ratings ($F[2,28] = 286.4$; $p < 0.01$). Post-hoc tests showed that all the pair-wise differences were significant ($p < 0.01$). For arousal ratings ANOVA also showed a significant main effect of slide category ($F[2,28] = 67.8$; $p < 0.01$). Post-hoc test showed that the negative slides were experienced as significantly more arousing, in comparison to neutral or positive slides ($p < 0.01$).

Fig. 2 shows the typical response waveform over the left primary auditory cortex and dipole location in one

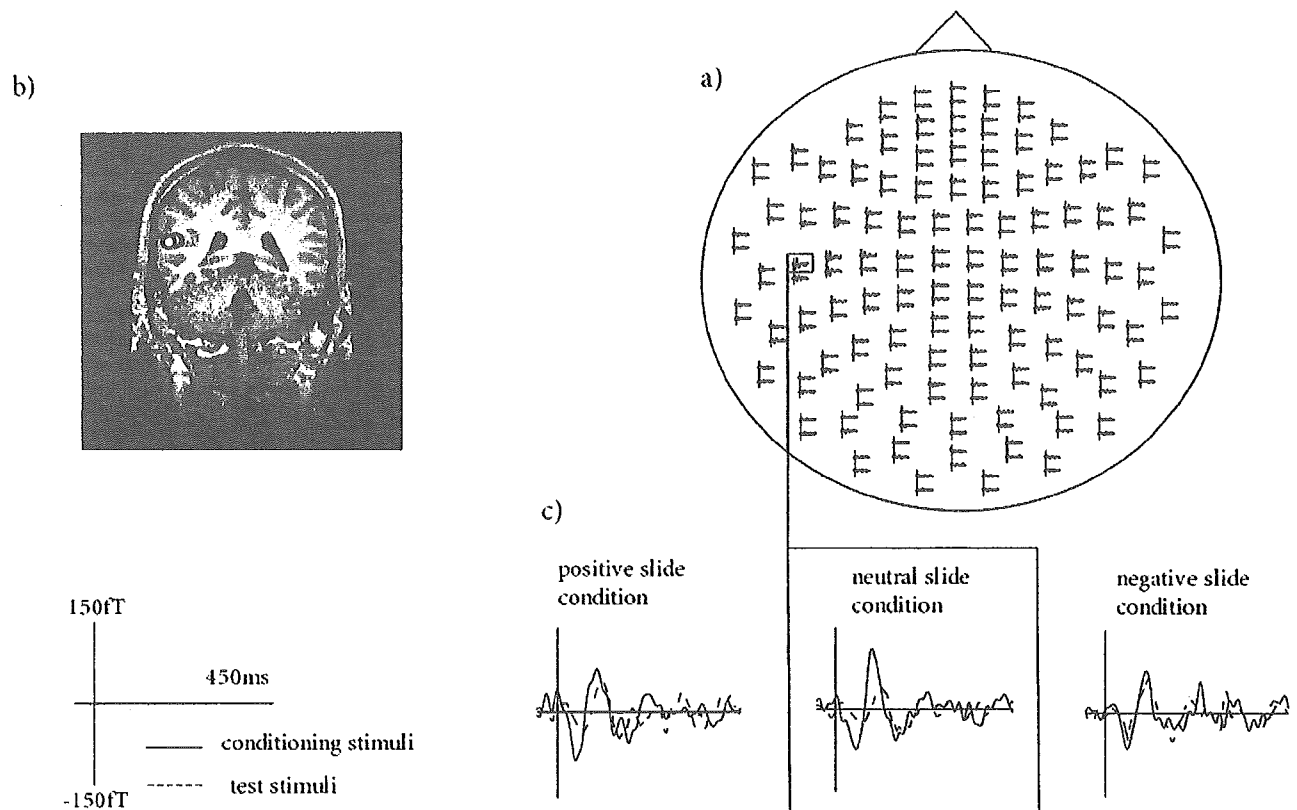


Fig. 2 a The average response waveform in the neutral slide condition of one representative subject. b Dipole locations over the left primary auditory cortex of one representative subject. The white dot represents the dipole to the conditioning click and the gray dot represents the dipole to the test click. c The response waveform at the channel showing maximal response in the left hemisphere in negative (left), neutral (middle), and positive slide conditions (right). The solid line represents the response to the conditioning click and the dashed line, the response to the test click. Note that the amplitude of response waveforms do not directly reflect the intensity of the underlying neural activation, which was estimated on the basis of magnetic field distribution at the sensors and the relative position of the head with respect to the sensors

subject. A significant difference between Qc and Qt in the neutral slide condition was observed in both hemispheres (left: $t=7.85$; $p<0.01$, right: $t=5.19$; $p<0.01$). The strength of Qc was not affected significantly by the slide category or hemisphere. A two-way ANOVA revealed a significant main effect of the slide category on Qt ($F[2,48]=4.27$; $p<0.05$), and t/c ratio ($F[2,48]=15.97$; $p<0.01$), and a significant main effect of hemisphere on t/c ratio ($F[1,24]=6.29$; $p<0.05$). Post-hoc tests showed that Qt and t/c ratio in the negative slide condition were larger than those in the positive and the neutral slide conditions, and t/c ratio in the right hemisphere was larger than that in the left hemisphere (Table 1). Slide category \times hemisphere interactions were not significant in any of the analyses. P50m latencies and the source location were not significantly influenced by emotional condition (data not shown).

Table 2 shows the predictors of Qc, Qt, and the t/c ra-

Table 1 Source activations in different emotional conditions

	Slide category		
	Negative	Neutral	Positive
Left hemisphere			
Qc (nAm)	15.0 \pm 3.7	18.3 \pm 7.4	18.4 \pm 6.7
Qt (nAm)	8.9 \pm 3.6*	6.0 \pm 3.4	6.5 \pm 4.2
t/c ratio	0.61 \pm 0.24**	0.33 \pm 0.17	0.33 \pm 0.17
Right hemisphere			
Qc (nAm)	14.0 \pm 7.3	16.7 \pm 7.6	16.7 \pm 7.0
Qt (nAm)	10.7 \pm 7.9*	8.0 \pm 3.6	7.2 \pm 3.9
t/c ratio	0.77 \pm 0.25** ^a	0.48 \pm 0.21 ^a	0.45 \pm 0.22 ^a

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, compared to Neutral and Positive slide conditions

^a $p < 0.05$, compared to left hemisphere

Qc strength of the P50m response (dipole moment) to conditioning stimuli; Qt strength of the P50m response (dipole moment) to test stimuli

Table 2 Multiple regression analysis of predictors of Qc, Qt, and t/c ratio

Independent variables	Coefficient	Standardized coefficient	F	p
Qt				
Valence of stimuli	-0.508	-0.221	4.108	0.046
t/c ratio				
Valence of stimuli	-0.056	-0.454	15.338	< 0.0001
Right hemisphere	0.142	0.268		

There was no significant predictor of dipole moment of Qc response

Qt Multiple R = 0.221, Multiple R² = 0.049, Adjusted R² = 0.037

t/c ratio Multiple R = 0.529, Multiple R² = 0.280, Adjusted R² = 0.261

Table 3 Correlations between P50 responses and independent variables

	Qc		Qt		t/c ratio	
	r-value	p-value	r-value	p-value	r-value	p-value
age	-0.054	0.63	-0.063	0.57	-0.055	0.62
sex	0.084	0.45	0.028	0.81	-0.072	0.52
Arousal of stimuli	0.006	0.95	0.205	0.07	0.301	0.006
Valence of stimuli	0.189	0.09	-0.221	0.04	-0.456	< 0.0001

p-values were obtained with Pearson's correlation analysis

tio. There was no significant predictor of the dipole moment of the Qc response. A stepwise forward multiple regression analysis revealed that the self-rating valence of the emotional slides may have been predictive of dipole moment of Qt response, and t/c ratio and right hemisphere predicted a higher t/c ratio. The relationship between the separate independent variables and the dependent variables is shown in Table 3. The self-rating valence of the emotional slides was significantly correlated with the Qt response, and the t/c ratio. In addition, the t/c ratio was positively correlated with arousal by the emotional slides.

Discussion

The present study demonstrated that P50m suppression was attenuated by negative visual stimuli, and that this modulation effect predominated in the right, rather than the left hemisphere, and was related to emotional valence. Our study suggests that negative emotions could modulate sensory gating in the auditory cortex.

A deficit in sensory gating has been identified in a number of psychiatric disorders, most notably schizophrenia (Adler et al. 1982). Furthermore, drugs affecting emotional tone such as amphetamines (Light et al. 1999), marijuana (Patrick et al. 1999), and cocaine (Adler et al. 2001) have been reported to disrupt the P50 suppression. Although emotional stress contributes to the onset and exacerbation of illness in patients with psychiatric disorders, no study has been conducted which attempted to determine the effect of emotional stress on P50 suppression.

There have been a few studies which evaluate the effect of emotional stimuli on other components of event-related potentials (ERP). Schupp et al. (1997) reported that auditory P300 amplitudes were modulated by picture arousal, with smaller auditory P300 responses elicited when viewing highly arousing pictures regardless of their valence. They speculated that attentional resources are needed for the late information processing because they are very complicated and have more cognitive factors. On the other hand, Surakka et al. demonstrated that the mismatch negativity, an ERP component elicited by sound change that peaks about 150 ms after stimulus presentation, was attenuated by positively valenced and little arousing visual emotional stimuli (1998). Our results showed that emotional modulation of sensory processing could occur even at earlier (about

50 ms) cortical stages of auditory processing and that this modulation was related to emotional valence. Together, these results suggest that auditory processing can be affected by emotional stimuli, and in earlier stages, the emotional valence of the stimuli may predominate over the arousal effect. However, due to the small sample size, the results should be confirmed by further studies with a larger number of subjects.

The amygdala is thought to play an important role in the perception of emotionally meaningful information (Morris et al. 1996), and neurons in the amygdala of rats behave similarly to the human P50 in response to repeated auditory stimuli (Bordi and LeDoux 1992). In addition, it has been reported that fear conditioning enhances auditory evoked activity in the amygdala in response to repetitive auditory stimuli (Rogan et al. 1997). The amygdala is richly interconnected with the neocortex. Some amygdalofugal projections to auditory areas have been found, in addition to projections to visual regions (Amaral et al. 1992). Thus, we speculate that the effect of emotional visual stimuli on auditory P50m suppression, at least in part, might be mediated by the amygdala.

This P50m suppression study showed that auditory sensory gating at the primary auditory cortex was affected by emotional stimuli, and that this effect may be related more to the emotional valence than to the arousing effect of the stimuli. We suggest that a pre-attentive, automatic mechanism of the brain to gate out incoming irrelevant sensory input is affected by emotional valence.

Acknowledgment This study was supported in part by a Health Science Research Grant for Research on Brain Science from the Ministry of Health, Welfare, and Labor of Japan.

References

- Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J, Waldo MC, Freedman R (1992) Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 32:607–616
- Adler LE, Olincy A, Cawthra E, Hoffer M, Nagamoto HT, Amass L, Freedman R (2001) Reversal of diminished inhibitory sensory gating in cocaine addicts by a nicotinic cholinergic mechanism. *Neuropsychopharmacology* 24:671–679
- Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R (1982) Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 17:639–654
- Ahlfors S, Ilmoniemi RJ (1989) Magnetometer position indicator for multichannel MEG. In: Williamson SJ, Hoke M, Romani GL (eds) *Advance in Biomagnetism*, Plenum Press, New York, pp 673–676
- Amaral DG, Price JL, Pitkänen A, Carmichael ST (1992) Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: Aggleton JP (eds) *The Amygdala: Neurological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*, Wiley-Liss, New York, pp 1–66
- Bordi F, LeDoux J (1992) Sensory tuning beyond the sensory system: an initial analysis of auditory response properties of neurons in the lateral amygdaloid nucleus and overlying areas of the striatum. *J Neurosci* 12:2493–2503
- Braff DL, Geyer MA (1990) Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47:181–188
- Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ (2000) Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol Psychol* 52:95–111
- Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993) Magnetoencephalography – theory, instrumentation, application to noninvasive studies of working brain. *Rev Mod Phys* 65:413–498
- Hari R, Aittoniemi K, Jarvinen ML, Katila T, Varpula T (1980) Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain. Localization of neural generators. *Exp Brain Res* 40:237–240
- Kayser J, Tenke C, Nordby H, Hammerborg D, Hugdahl K, Erdmann G (1997) Event-related potential (ERP) asymmetries to emotional stimuli in a visual half-field paradigm. *Psychophysiology* 34:414–426
- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1997) *International Affective Picture System (IAPS)*. NIMH Center for the Study of Emotion and Attention
- Lang SF, Nelson CA, Collins PF (1990) Event-related potentials to emotional and neutral stimuli. *J Clin Exp Neuropsychol* 12:946–958
- Laurian S, Bader M, Lanares J, Oros L (1991) Topography of event-related potentials elicited by visual emotional stimuli. *Int J Psychophysiol* 10:231–238
- LeDoux JE (1993) Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* 58:69–79
- Light GA, Malaspina D, Geyer MA, Luber BM, Coleman EA, Sackeim HA, Braff DL (1999) Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects. *Biol Psychiatry* 46:990–996
- Mäkelä JP, Hämäläinen M, Hari R, McEvoy L (1994) Whole-head mapping of middle-latency auditory evoked magnetic fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92:414–421
- McGhie A, Chapman J (1961) Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 34:103–116
- Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ (1996) A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383:812–815
- Patrick G, Straumanis JJ, Struve FA, Fitz-Gerald MJ, Leavitt J, Manno JE (1999) Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marijuana users: a pilot study. *Biol Psychiatry* 45:1307–1312
- Reite M, Teale P, Zimmerman J, Davis K, Whalen J (1988) Source location of a 50 msec latency auditory evoked field component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70:490–498
- Rogan MT, Staubli UV, LeDoux JE (1997) Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* 390:604–607
- Schupp HT, Cuthbert BN, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ (1997) Probe P3 and blinks: two measures of affective startle modulation. *Psychophysiology* 34:1–6
- Surakka V, Tenhunen-Eskelinen M, Hietanen JK, Sams M (1998) Modulation of human auditory information processing by emotional visual stimuli. *Brain Res Cogn Brain Res* 7:159–163

加齢とうつ

高齢うつ病の現状と課題

山脇 成人 広島大学大学院医歯薬学総合研究科(精神神経医学)教授
山下 英尚 広島大学大学院医歯薬学総合研究科(精神神経医学)

近年急速に進展する高齢化社会において、我が国では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2,431万人であり、このうち男性は1,026万人と初めて1,000万人を超え、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こととなる(図1)。

高齢者の精神疾患のなか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。更井は抑うつの自己評価尺度である Self-rating Depression Scale 改変版で50点以上を示した者の割合は、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¹⁾。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。それまで普通に暮していた人が何とはなしに外出やテレビをみ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みられる。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、さら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²⁾。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ことも報告されている³⁾。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、時には生命ま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いわれている⁴⁾。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

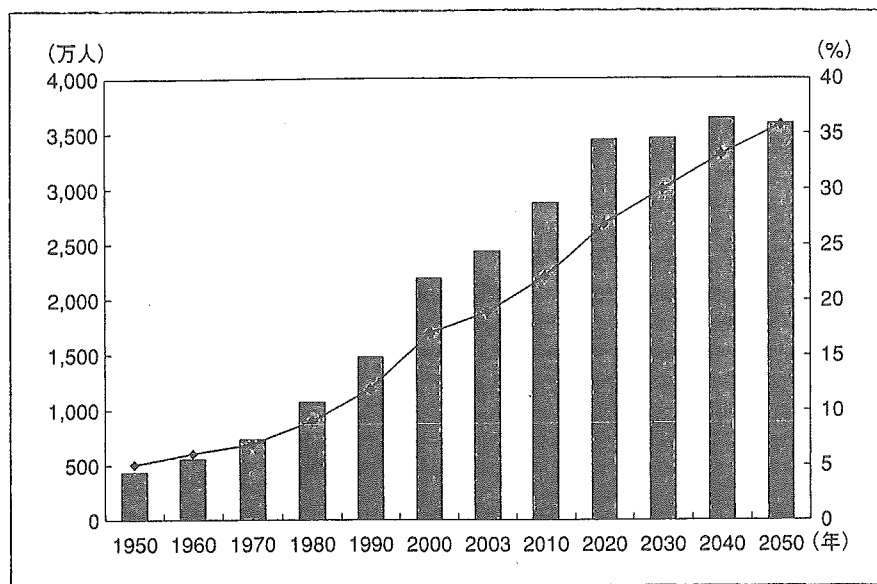


図1 高齢化の推移

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(8,326人:2002年)の約4倍にもほり、男性では全死因のなかで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いわれているが、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60歳前後と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(図2)。また、国際的にみ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なか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、さら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うえ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あげられる。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危険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が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⁵⁾⁶⁾。vascular depression患者の臨床上的特徴についてはわれわれの教室も含めてさまざまな施設から多くの報告がなさ

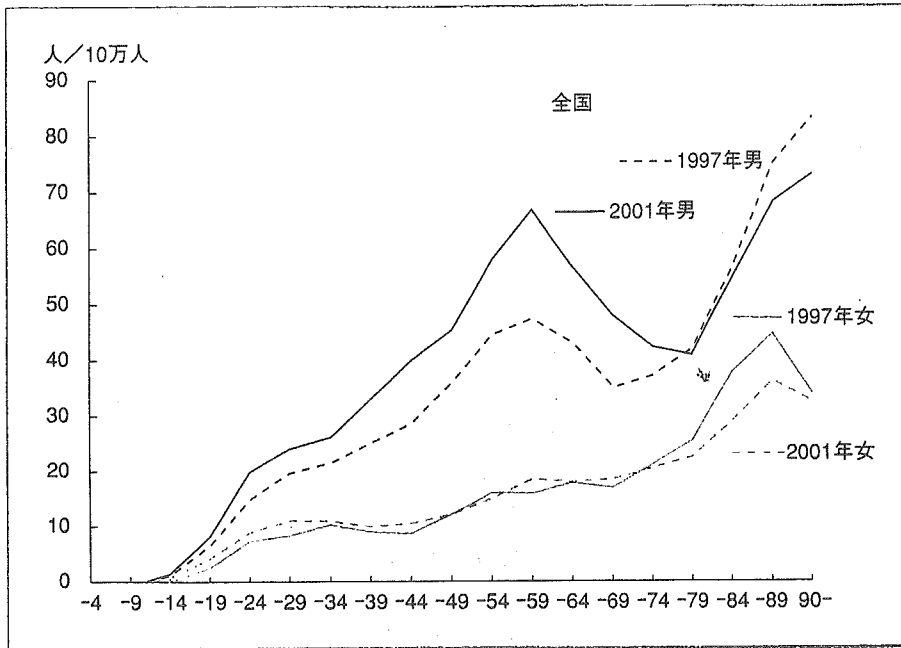


図2 年齢階層別自殺率の変化
[厚生労働省「人口動態統計」より引用改変]

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うえ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⁷⁾。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行い、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)を行い、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行っている。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行うことで、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

5分の1にまで減少している。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⁸⁾⁹⁾。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つく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」のなか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行い、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さまざま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でしょうか。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」とであるとよくいわれるが、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、これまでに経験したことのないさまざま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。加齢に伴ううつ病発症に対する遺伝的要因が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・社会的要因が関与する割合は増加する。上述した vascular depression に関する議論やがんや慢性の身体疾患をも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うえ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1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の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1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みられるうつ病と変わらないという考え方がなりつつある。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¹⁰⁾。ただし高齢者のなか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¹¹⁾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行う際には特別の注意を要する必要がある。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」ともいわれ、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¹²⁾、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み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的な重大な症状が生じることがよくみられる。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行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、うつ病に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た。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を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、そのなか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、生活の質を改善して早すぎる死を防ぎ、機能レベルを最適に保って高齢者の自立を維持するよい機会となる。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(心理学的要因)

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

●参考文献

- 1) 更井啓介：うつ状態の疫学調査。精神経誌 81：777-853, 1979
- 2) Ramasubbu R, Patten SB.: Effect of depression on stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry* 48:250-257, 2003
- 3) Schneider G, Wachter M, Driesch G, et al.: Subjective body complaints as an indicator of somatization in elderly patients. *Psychosomatics* 44:91-99, 2003
- 4) Conwell Y, Olsen K, Caine ED, et al.: Suicide in later life: psychological autopsy findings. *Int Psychogeriatr* 3:59-66, 1991
- 5) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al.: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 54:915-922, 1997
- 6) Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG: MRI- defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154:497-501, 1997
- 7) 高橋邦明, 内藤明彦, 森田昌宏ほか：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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, et al.: Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD000561, 2001
- 11) 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* 27:2040-2042, 1996
- 12) Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al.: Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 47:1093-1099, 1990

する。代表例としては、統合失調症やうつ病、摂食障害、認知症疾患に対する心理教育などが挙げられ、近年は高齢者を対象とした精神疾患への効果も明らかになりつつある。

●●●おわりに

近年高齢者に対するさまざまな心理療法が医療現場のみではなく、老人保健施設や福祉施設などでも取りあげられ、治療効果や意義についての報告が見

受けられている。高齢者の心理療法では、その治療効果や、治療目標が設定しにくい、もともとの心理療法の意義や目的が希薄なまま導入されがちな面がある。そのため高齢者の心理療法に携わる専門家は、用いている専門的技法が高齢者個々や集団に適しているのか、またその効果や意義がどのように発生し、高齢者自身に役立っているかということに常に振り返る必要がある。

(上村直人)

●文献

- 1) Fenichel O : The psychoanalytic theory of neurosis. W.W.Norton, New York, 1945.
- 2) Hollandre MH : Individualizing the aged. Soc Case Work 33 : 337-342,1952.
- 3) Erikson EH : The problem of ego identity. J Am Psychoanal Assoc 4 : 56-121,1956.
- 4) Grotjahn H : Analytic psychotherapy with the elderly. P Sychoanal Rev 42 : 419-429,1955.
- 5) 宮岡 等 : 経験すべき診察法・検査・手技 ; 基本的な身体診察法 ; 精神面. Medicina 40(12) : 145-149, 2003.
- 6) Kahana RJ : Strategies of dynamic psychotherapy with the wide range of older individuals. J Geriatr Psychiatry 12 : 71-100,1979.
- 7) 黒川由紀子 : 高齢者の心理. 老いの臨床心理 ; 高齢者の心のケアのために, pp9-32, 日本評論社, 東京, 1998.
- 8) 進藤貴子 : 高齢者の介護とこころ. 高齢者の心理, pp95-123, 一橋出版, 東京, 2001.
- 9) 西園昌久 : 精神療法. 精神医学の現代, pp114-136, 中山書店, 東京, 2003.

4. 高齢者へのリエゾン精神医学

●●●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65歳以上の老年人口が全人口の19%以上を占め(2004年度高齢社会白書)、世界有数の長寿国となっている。加齢とともに身体疾患への罹患率が増加することはもちろんであるが、精神疾患への罹患率も同様に増加する。今後、高齢人口のますますの増加とともに高齢者の精神疾患はますます増加すると考えられるが、高齢者の精神疾患では最初にかかりつけ医を受診する例が多く、高齢者へのリエゾン精神医学の重要性は高まっていくであろうことが予測される。

高齢者へのリエゾン精神医学で問題となる点として under diagnosis の問題がまず取りあげられる。これまで「歳をとると元気がなくなるのは当たり前である」などといった考えが家族だけでなく、医療者、さらには当の高齢者の間にも蔓延していたため、高齢者の精神疾患は見逃され、適切な治療の機

会を失ってきた例も少なくなかった。高齢者自身が納得のいく人生を創造していくためには今まで以上に精神疾患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くてはならない。

また、リエゾン精神医学の対象となる患者は身体疾患にも罹患しているため、身体疾患やその治療薬が精神症状に与える影響を考えながら診療にあたる必要がある。さらにはリエゾン精神医学で使用されることの多い向精神薬そのものが過鎮静やせん妄などの精神症状を引き起こす場合もあり注意が必要である。高齢者では罹患している身体疾患、服用している薬剤とも多数に及ぶ例が多く、加齢に伴い脳も含めた諸臓器の機能は低下してくるため、これらの点にも注意が必要である。

本稿ではまず、リエゾン精神医学の概念について、高齢者へのリエゾン精神医学で注意すべき加齢による身体機能の変化について、その後、高齢者へのリエゾン精神医学で実際に遭遇することの多い問題と

てせん妄、うつ病について取りあげる。

リエゾン精神医学の概念

近代医学は病気を人間から切り離して、その病因の解明と治療法の開発に全力を注ぐうちに、病気を有する人間を扱うという基本姿勢を見失っているとよく批判される。リエゾン精神医学はコンサルテーション・リエゾン精神医学ともいわれ、20世紀初頭にアメリカで登場した臨床形態である。精神医学と一般医学の間の隙間を埋め、連携(liaison)を図る精神医学の専門領域であり、精神科医が患者の精神症状だけでなく、患者-家族関係、患者-医療者関係、時には病棟における医療スタッフ間のメンタルヘルスにも関与する幅広い精神科医の活動であると定義される。日本でも1980年代に入りリエゾン精神医学の重要性が徐々に認識され始め、1990年以降全国各地の総合病院に精神科医の配置がなされるようになり、身体疾患をもつ患者の精神的問題を考えることの重要性が広く認識されるようになった。1977年にEngelは、医療の基本として患者の身体症状のみならず、心理社会的問題も包括して対応すべきであるという医療のbio-psycho-social modelを提唱しているが¹⁾、この考えがリエゾン精神医学の基本である。このbio-psycho-social modelを高齢者に当てはめてみると、biologicalには加齢や疾患への罹患による脳を含めた全身の諸器官の機能の低下、psychologicalには親としての役割、配偶者、知人などさまざまな喪失体験、socialには退職や役職からの引退、経済的な基盤の喪失などが認められることが多く、高齢患者にこそリエゾン精神医学的な対応が必要なのではないだろうか。しかし翻ってみると、これまでは高齢者の上述のような状況は「自然のもの」として受け止められることが多く、高齢患者に対してのリエゾン精神医学は必ずしも発展しているとは言い難い状況にあった。今後の高齢患者へのリエゾン精神医学では、精神疾患に対する対応のみならず、QOL(quality of life)、終末期医療など「生と死の問題」も大きなテーマの1つとなってくると思われる。一方でリエゾン精神医学の概念から多少外れるが、精神疾患への加療を行っている高齢患者の加齢による身体機能の低下、身体疾患への罹患に気を配ることも高齢患者の診察を行っていくうえで重

要である。

2 加齢による身体機能の変化

リエゾン精神医学で使用される向精神薬には鎮静効果をもつものが数多く認められる。若年者と比較して高齢者では向精神薬による過鎮静や認知機能障害などの副作用が高頻度に認められることは臨床医であれば実感されるが、高齢者で向精神薬による有害反応が増加する要因としては、①加齢に伴い脳の薬物に対する感受性が変化すること、②肝臓や腎臓などの機能が低下し薬物が体内に蓄積されやすくなること、③同一個体に投与される薬剤の種類が増加して薬物相互作用により有害反応が起こりやすくなっていること、などが挙げられる²⁾。

1 脳の薬物に対する感受性の変化

加齢により神経細胞のさまざまな神経伝達物質への感受性が変化することが報告されている。ドパミン系、アセチルコリン系、ベンゾジアゼピン系では受容体や神経細胞の減少とともに感受性の亢進が報告されており、臨床的には薬剤による有害反応の増加と関連している(ドパミン拮抗薬によるパーキンソニズム、アセチルコリン拮抗薬によるせん妄、ベンゾジアゼピン系抗不安薬によるふらつきや注意機能の障害など)。一方、ノルアドレナリン系に関しては β 受容体は減少しているにもかかわらず β 遮断薬であるプロプラノールの効果は減弱しており、加齢により感受性が低下している。セロトニン系に関しては報告により結果が一致していない。

2 薬物動態の変化

a. 吸収

胃酸分泌の低下、胃腸管運動の低下、小腸血流量、面積の減少などにより、加齢により向精神薬の吸収速度は若干低下するが、肝臓での初回効果も減弱するため吸収全体としては加齢による変化はあまりない。

b. 分布

向精神薬の多くは高い脂質親和性をもつ。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

容積が増加する。そのため高齢者では定常状態に達するまでに長期間かかることが多く、治療初期に効果が少ないからといってどんどん増量していくと結果的に過量投与となる場合が多い。投薬中止後に、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、遊離型薬物の割合が増加し効果・副作用ともに強く出ることがある。

c. 代謝

向精神薬の多くは肝臓で脂溶性から水溶性への変換を受けて排泄される。肝臓での代謝には主に2つのタイプの化学反応がみられる。第一のものは脱メチル化あるいは水酸化によるもので、チトクロムP450(CYP)がこの過程に関与している。CYPの中では2D6は加齢による活性の変化がないが、2C19、3A4、1A2は加齢により活性が減弱する。第二のものは主にグルクロン酸飽合によるものでこの過程は加齢により変化を受けない。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。

d. 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。向精神薬の多くは肝臓での代謝が中心であるが、リチウムは腎臓から排泄されるため腎機能に障害がある場合にはリチウムの用量を減量する必要がある。

3

せん妄

せん妄は多種多様な要因により、意識、注意障害、認知の全体的な障害、精神運動性障害、睡眠覚醒周期の障害、感情障害などが生じ、これらの障害が入り交じり多彩な臨床症状を示す⁹⁾。高齢者、特に身体疾患を合併している例では発症頻度が高い。

せん妄そのものも本人や家族にとっては大きな苦痛であるが、リエゾンで診療にあたる場合は、せん妄によって基礎疾患の治療を困難にしたり、転倒などの事故を誘発したり、基礎疾患の病像を複雑にして診断・治療を困難にすることも大きな問題となる。

1. 薬物療法を行う際の留意点

せん妄の治療は3つの側面からなっている。せん妄を引き起こしている原因の同定と除去あるいは補正、症状を軽減するための環境調整を含めた心理社会的なアプローチ、せん妄の症状に対する薬物療法があり、これらを同時に進めていくことが肝要である⁹⁾。せん妄を引き起こす直接原因としては薬物によるもの、代謝性脳症によるものが多く認められたと報告されている⁹⁾。リエゾン精神医療は身体疾患を抱えた患者を対象としており、まず現在治療中の身体疾患、治療薬の影響を検討する必要がある。誘発因子として多く認められるのは入院による環境変化、痛みなどによる睡眠剥奪、治療に伴う強制的安静などが挙げられる。誘発因子への対応としては昼夜の区別をきちんとさせ、安心して療養できるような環境整備、家族や看護者による心理社会的なケアが重要である。がんの終末期や腎不全末期の患者などではせん妄の改善する見込みが乏しい場合もあり、時には積極的な薬物療法を行わない方がよい場合もある。また、鎮静作用をもつ薬物は、逆にせん妄や身体状況をさらに増悪させる場合や脳血管障害などで意識レベルの評価が不確実となる場合も経験される。したがって、薬物療法開始前に、せん妄改善の見込み、薬物療法のベネフィット/リスクについて身体科医と話し合っておく必要がある。

2. 薬物選択

まず患者の身体状態として薬剤の経口投与が可能かどうかを判断する。経口可能なときはすべての剤型から選択できるが、経口不可のときは注射剤を選んで経静脈投与する。経口可能だが嚥下困難な場合は液剤の使用も考慮する必要がある。痛みを伴う筋注は患者の被害感を増強させるのでできるだけ避ける。さらに、せん妄のタイプと重要度を判断する。すなわち、常に精神運動興奮が顕著な過活動型、夜間のみ精神運動興奮が認められる混合型、明らかな精神運動興奮は存在しない低活動型の見極めとその程度を評価する⁹⁾。これらのタイプと重症度の評価から各薬剤の副作用プロフィールを考慮して種類、用量を決定する(図26)⁹⁾。

具体的には、過活動型で重度または経口不能の症例では、ハロペリドール[セレネース[®]注(5mg)]1～

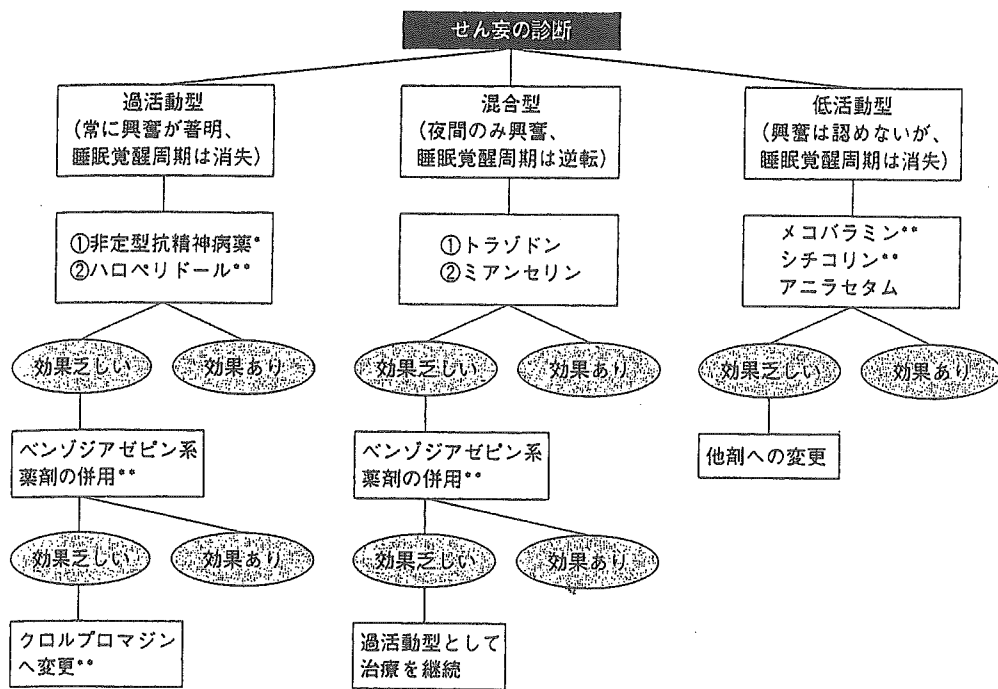


図26 せん妄の診断と治療

*リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン。このうちリスペリドンは液剤もある。

注射剤が存在するため、経口投与が不可能な場合にはのついた薬剤を使用する。

(岡本泰昌, 佐々木高伸: リエゾン精神医学で経験するせん妄の薬物療法, 臨床精神薬理1: 1277-1284, 1998, 萬谷智之, 岡本泰昌: せん妄, 精神科; 必須薬をさぐる, 宮岡 等(編), pp70-79, 中外医学社, 東京, 2004を一部改変)

3A 持続点滴]の経静脈投与が第一選択となる。せん妄が比較的軽度で経口投与が可能な症例では、副作用の少なからリスペリドン(リスパダール®0.25～3mg)、クエチアピン(セロクエル®25～200mg)、オランザピン(ジプレキサ®2.5～10mg)などの非定型抗精神病薬を使用する。抗精神病薬のみでコントロールが困難で入眠困難が認められる場合には半減期の短いベンゾジアゼピン系薬剤の併用が奏功する場合が多い。経口投与可能な混合型のせん妄では、トラゾドン(デジレル®25～200mg)を第一選択として使用してみるべきである。低活動型のせん妄は、身体状況は重篤で薬物療法の明確な効果が期待できない場合も多く、時には薬物療法も行わない決断も必要である。薬物療法を行う際にも原疾患や身体状況を増悪させる可能性の少ない薬物を選択する必要がある。そのため鎮静化作用をもたない薬物の使用が検討される。睡眠覚醒周期の是正を目的にメコバラミン(メチコバル®500～1,500μg)、認知機能の強化を目的としてシチコリン[ニコリンH®(500mg)1～3A]、アニラセタム(アリセプト®3～

5mg)が選択される。

それぞれの段階の効果判定には、鎮静作用をもつ薬物では2～3日程度、鎮静作用をもたない薬物では数週間程度が必要である。鎮静作用のある薬物は低用量から症状をみながら漸増し、十分な鎮静が得られる最小の用量を投与する。

4 うつ病

「歳をとると身体の病気が多くなるので気分が沈むのは当たり前である」といった考えは一般人のみならず医療従事者の間でもかつては一般的なものであり、高齢者の抑うつはこれまで治療の対象とされてこなかった。ところが近年の研究によると、高齢者のうつ病も若年者と同じく抗うつ薬治療に対して反応することが報告されるようになり、高齢者のうつ病をきちんと診断することの重要性が認識されるようになってきた⁹⁾。

1. 身体疾患とうつ病

身体疾患に罹患している患者のうつ病の有病率の高さについては数多くの報告がなされている。パーキンソン病患者では40%で抑うつ症状が認められ、そのうち1/3は大うつ病であったとCummingsは報告している⁹⁾。心筋梗塞後の患者では約1/5に大うつ病が認められたと報告されている¹⁰⁾。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¹¹⁾。脳血管障害とうつ病との関連も数多く報告され、うつ病の発症や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後¹²⁾、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。このように身体疾患に罹患している患者では身体疾患をもたない対象と比べてうつ病の有病率は非常に高い。高齢者では複数の身体疾患に罹患している患者も数多く認められることから、うつ病の存在を見逃さないように注意を払う必要がある。

2. 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、まず症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比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、せん妄や仮性痴呆(仮性認知症)などを呈しやすいなどと指摘されている。リエゾンにおける老年期うつ病患者の身体的愁訴に

関しては、身体疾患を実際に合併している場合も多いため、家族・治療者も含めた周囲の人間はこれらの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現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。

3. 鑑別診断

血管性痴呆(血管性認知症; VaD)、アルツハイマー型老年痴呆(アルツハイマー型老年認知症; SDAT)の初期には高い割合で抑うつ症状を呈すること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認知症と間違われやすい症状を呈する場合がある(仮性認知症)ため¹³⁾、うつ病による仮性認知症と老年期認知症を鑑別し、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認知症患者では認知症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いわれている(表51)が¹⁴⁾、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、最近の大規模研究では¹⁵⁾、うつ病の既往がVaDの有意な危険因子であることが示されており、うつ病と認知症との関連に関しては鑑別をしっかりと行うという観点とともに、認知症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。

表 51 ⑤ うつ病と老年期認知症の鑑別

	うつ病	老年期認知症
症状の経過	抑うつ症状→認知症症状	認知症症状→抑うつ症状
進行	急速	緩徐
抑うつ気分	持続的な訴え	訴えが弱く、動揺する
不安・焦燥	強い	弱い
精神運動抑制	強い	弱い
睡眠	しばしば不眠がみられる	傾眠傾向
意欲	単純な仕事も億劫がる	作業意欲はあるがまとまらない
能力低下の訴え	能力低下を強調し、深刻に悩む	能力低下を隠し、深刻味が薄い
返答	「わかりません」と答えることが多い	一生懸命考えるが、正答が少ないことが多い
社交性	回避傾向が強い	保たれていることが多い
注意力・集中力	比較的保たれている	著明に障害
見当識障害	少ない	しばしば出現

(文献14)を一部改変)

4. 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、器質的要因の大きさによって副作用の出現頻度が異なることが明らかになってきている。さら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。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を伴わない患者と比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¹⁰⁾。高齢者うつ病の診療においてはうつ病そのものの重症度や認められる症状の同定を行うとともに、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。本邦における老年期うつ病の薬物治療アルゴリズム¹¹⁾では副作用プロフィールの違い(表52)¹⁰⁾¹²⁾からSSRIとSNRIが第一選択として推奨されている。高齢者のリエゾン精神医療におけるうつ病性障害の治療では脳血管障害や、肝機能障害の合併などリスクファクターを評価したうえで、リスクファクターのない

表52 抗うつ薬の副作用プロフィール

I. 三環系・四環系抗うつ薬
ノルアドレナリン再取込み阻害
振戦、頻脈、勃起障害、射精障害、血圧上昇
セロトニン再取込み阻害
消化器症状(悪心、嘔吐)
ヒスタミンH ₁ 受容体阻害
鎮静、眠気、体重増加、低血圧
ムスカリン受容体阻害
口渇、かすみ眼、せん妄、便秘、イレウス、認知障害、尿閉
アドレナリン α 1受容体阻害
起立性低血圧、反射性頻脈、降圧薬の作用増強、めまい
II. SSRI
消化器症状(悪心、嘔吐)、食欲低下、頭痛、神経過敏性機能障害、断薬症候群、セロトニン症候群、錐体外路症状
薬物相互作用による副作用
(パロキセチン)口渇、かすみ眼
III. SNRI
尿閉、動悸、血圧上昇、めまい、不安、異常発汗

(文献18)19)を一部改変)

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(パキシル[®]10~30mg、デプロメール[®]50~150mg)やSNRI(トレドミン[®]25~100mg)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必要がある。

(山下英尚、山脇成人)

●文献

- Engel GL : The need for a new medical model ; a challenge for biomedicine. Science 196 : 129-136, 1977.
- Catterson ML, Preskorn SH, Martin RL : Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology. Psychiatr Clin North Am 20 : 205-218, 1997.
- The World Health Organization : ICD-10 精神および行動の障害 ; 臨床記述と診断ガイドライン. 融 道男, 中根充文, 小見山実(訳), 医学書院, 東京, 1993.
- Meagher DS : Delirium-optimising management. BMJ 322 : 144-149, 2001.
- 一瀬邦弘, 横田則夫, 内山 真, ほか : せん妄 : 診断, 治療, これからのアプローチ. 老年精神医学雑誌 5 : 142-149, 1994.
- 岡本泰昌, 佐々木高伸 : リエゾン精神医学で経験するせん妄の薬物療法. 臨床精神薬理 1 : 1277-1284, 1998.
- 高谷智之, 岡本泰昌 : せん妄. 精神科 ; 必須薬をさぐる, 宮岡 等(編), pp70-79, 中外医学社, 東京, 2004.
- Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, et al : Antidepressant versus placebo for depressed elderly. Cochrance Database Syst Rev (2) : CD00561, 2001.
- Cummings JL : Depression and Parkinson's disease ; a review. Am J Psychiatry 149 : 443-454, 1992.
- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M : Depression following myocardial infarction ; Impact on 6-month survival. JAMA 270 : 1819-1825, 1993.
- Plumb M, Holland J : Comparative studies of psychological function in patients with advanced cancer II ; Interviewer-rated current and past psychological symptoms. Psychosom Med 43 : 243-254, 1981.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al : 'Vascular depression' hypothesis. Arch-Gen-Psychiatry 54 : 915-922, 1997.
- Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, et al : A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. Am J psychiatry 150 : 1806-1812, 1993.
- 笠原恭輔, 糸賀 基, 妹尾晴夫, ほか : 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), pp83-90, メディカルレビュー社, 東京, 2001.