

SPM {T} maps were then interpreted by referring to the probabilistic behavior of Gaussian random fields. The data were initially thresholded at $p < .001$ uncorrected at the voxel level, and regions about which we had an a priori hypothesis were reported at this threshold (Elliott et al 2000). For regions about which there was no clear a priori hypothesis, a more stringent threshold of $p < .05$ corrected at the cluster level for multiple comparisons was used. Only regions that survived at this threshold were reported.

The x-, y- and z-coordinates provided by SPM, which were in MNI brain space, were converted to the x-, y-, and z-coordinates in Talairach and Tournoux's (TT) brain space (Talairach and Tournoux 1988) using the following formula: {TT-x = MNI-x * .88 - .8; TT-y = MNI-y * .97 - 3.32; TT-z = MNI-z * .05 + MNI-y * .88 - .44}. Labels for brain activation foci were obtained in Talairach coordinates using the Talairach Daemon software (Research Imaging Center, University of Texas, San Antonio, Texas), which provides accuracy similar to that of neuroanatomical experts (Lancaster et al 2000). The labeling of areas given by this software was then confirmed by comparison with activation maps overlaid on MNI-normalized structural MR images.

Results

Comparison of brain activation upon performing the fat-image task versus the real-image task showed significant activation of the bilateral prefrontal cortex (PFC) (Brodmann area (BA) 13, 47, 9), the left limbic area including the amygdala, and the right cerebellum in the women, and significant activation of the right occipital lobe including the primary and secondary visual cortices (BA 17, 18), the right temporal lobe and parietal lobe, and the left cerebellum in the men while performing the fat-image task.

Comparison of brain activation upon performing the thin-image task versus the real-image task showed significant activation of the left PFC (BA 32, 13), the left limbic area including the cingulate gyrus, the paralimbic area including the insula, and the left cerebellum in the women, and significant activation of the occipital lobe including the left primary and secondary visual cortices (BA 17, 18, 19), the temporal lobe including the bilateral fusiform gyrus, and the right parietal lobe in the men while performing the thin-image task.

Regarding the behavior of the subjects, on each fat-image task, the subjects in both genders tended to select the fat image as more unpleasant image and the women tended to select the fat image more frequently than did men (see Figure 2; Tables 3 and 4).

Discussion

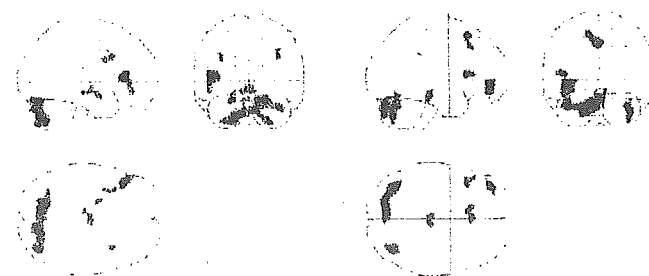
In the present study, upon performing the fat-image task, the PFC and limbic/paralimbic lobe were activated in the women but not in the men, and the dorsal and ventral pathways of the visual system in the occipital, temporal and parietal lobes were activated in the men but not in the women. Our data are the first to demonstrate clear gender differences in brain activation pattern when men and women are confronted with their own distorted body image. These results suggest that the gender differences in brain activation pattern may explain the differences in cognition of distorted body image.

It has been suggested that the amygdala is involved in fear conditioning (Buchel et al 2000; LaBar et al 1998; LeDoux et al 2000; Morris et al 1998), in the recognition of fearful facial expressions (Adolphs et al 1995, 1999), and in evocation of fearful emotional responses from direct stimulation (Halgren et al

Female subjects (n=11)

fat-body task

thin-body task



Male subjects (n=11)

fat-body task

thin-body task

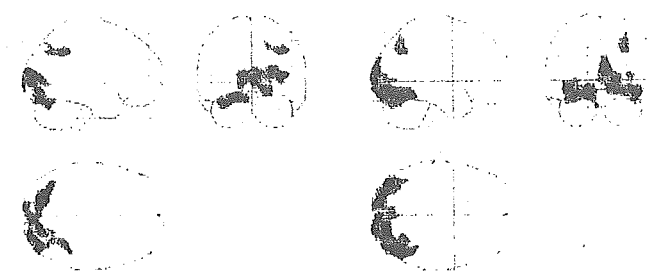


Figure 2. Differences in brain activation pattern between the two genders upon comparison of brain activation while performing the fat-body task and thin-body task. Three-dimensional "look-through" projections of statistical parametric maps of the brain regions are shown. One-sample Student's *t*-test; corrected $p < .05$ at the cluster level; $n = 11$; $df = 10$.

1978). Using fMRI, Ellison et al (1998) found that adult female anorectic patients, when viewing pictures of high-calorie drinks, had increased signal changes in the left amygdala-hippocampal region. They discussed that visual images of high-calorie food are fearful stimuli for patients with anorexia nervosa (AN). An fMRI study on brain reaction to distorted body image reported that female AN patients showed activation of the right amygdala (Seeger et al 2002). Our finding in the present study that the amygdala was activated in the female subjects upon viewing one's own fat body image suggested that a fat shape of her own body was interpreted as fearful information not only in patients with ED, but also in healthy women.

Previous studies suggested that the anterior cingulate gyrus is involved in attention tasks (Casey et al 1997), and in self-monitoring, conflict-resolution, and reward-based decision making (Bush et al 2002; Carter et al 1998; Devinsky et al 1995). Functional MRI studies in female AN patients revealed that the anterior cingulate gyrus was activated when the subjects viewed food stimuli or distorted body images (Ellison et al 1998; Uher et al 2003; Wagner et al 2003). Our finding that the anterior cingulate (BA 32) was activated upon viewing the thin body image only in the women indicates that the attention network was activated in the women and suggests that women tend to perceive their own body image with attentional and self-monitoring processes.

An fMRI study reported that the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and orbitofrontal cortex (OFC) are essential for volitional regulation of emotional impulses mediated by limbic/paralimbic structures (Lévesque et al 2003). The medial PFC (MPFC) has connections to limbic/paralimbic structures and

Table 3. Relative Increases in Brain Activity Associated with the Distorted-Body-Image Task Compared with the Real-Image Task

	Cluster	BA	t-Score	x	y	z
Female subjects (n = 11)						
Fat > Real						
Left inferior frontal gyrus ^a	330	13	13.12	-40	26	6
Left middle frontal gyrus ^a		47	4.68	-45	34	-6
Right cerebellum	1456		8.93	6	-79	-34
Right cerebellum			8.00	12	-77	-24
Right inferior frontal gyrus	44	9	5.84	31	10	28
Left amygdala	32		5.42	-20	-3	-15
Left middle frontal gyrus	64	9	4.99	-31	12	29
Left precentral gyrus		6	4.59	-31	3	25
Thin > Real						
Left cerebellum	1028		8.72	-17	-79	-38
Left cerebellum			8.69	-22	-79	-33
Left cerebellum			7.67	-8	-77	-31
Left superior frontal gyrus	169	6	5.81	-13	20	50
Left cingulate gyrus		32	5.31	-1	20	39
Left cingulate gyrus		32	5.05	-8	18	43
Left insula	90	13	5.78	-38	16	8
Left inferior frontal gyrus		13	4.69	-45	26	8
Left inferior frontal gyrus	279	10	5.60	-36	43	-2
Male Subjects (n = 11)						
Fat > Real						
Right middle occipital gyrus ^a	1568	18	8.25	36	-85	4
Right lingual gyrus ^a		17	6.40	3	-89	-5
Right lingual gyrus ^a		18	6.28	12	-81	-11
Left cerebellum	711		8.17	-20	-75	-22
Left cerebellum			6.41	-29	-69	-25
Right superior temporal gyrus	307	39	6.07	31	-52	31
Right precuneus		7	4.61	26	-67	31
Right precuneus		7	4.52	17	-67	37
Thin > Real						
Left inferior occipital gyrus ^a	1255	18	10.93	-38	-81	-11
Left lingual gyrus ^a		17	10.93	-13	-93	-17
Left fusiform gyrus ^a		18	7.20	-29	-83	-17
Right cuneus ^a	2482	18	10.82	3	-93	7
Right fusiform gyrus ^a		19	9.06	34	-69	-13
Right fusiform gyrus ^a		37	8.73	36	-50	-15
Right precuneus ^a	389	7	5.83	26	-63	30

Stereotaxic coordinates were derived from the human atlas of Talairach and Tournoux (6) and refer to the medial-lateral position (x) relative to the midline (positive = right), anterior-posterior position (y) relative to the anterior commissure (positive = anterior), and superior-inferior position (z) relative to the commissural line (positive = superior). Only the activated brain areas within the gray matter are displayed. *t*-scores were obtained with one-sample *t*-test. BA, Brodmann area.

^aExceeded the extent threshold of $P < .05$ corrected at the cluster level. All other areas that are shown exceeded the height threshold of $P < .001$ uncorrected at the cluster level and belonged to a cluster of activation with an extent of at least 30 voxels.

constitutes an interaction zone between emotional processing and cognitive processing (Drevets et al 1998). When individuals turn their attention inwards to themselves, the activity in the MPFC increases (Johnson et al 2002; Gusnard et al 2001; Kelley et al 2002; Zysset et al 2002). Our finding that the PFC (DLPFC: BA 9,10; OFC: BA 13, 17; MPFC: BA 32) and limbic/paralimbic lobes were activated in the female subjects upon performing both the fat-image task and thin-image task suggests that a woman tends to perceive her body shape with cognitive and emotional

processing, regulate emotional stimulation by herself, and turn attention inwards to assess emotional awareness about herself.

On the other hand, there was no significantly greater activation in the PFC and the limbic/paralimbic system upon performing the fat-image task versus the real-image task in the male subjects; on the contrary, the occipital lobe including the primary and secondary visual cortices, the temporal lobe and parietal lobe were activated in the male subjects. Within the visual cortex, the occipitotemporal pathway, or "ventral stream," is crucial for

Table 4. Percentage of Subjects who Selected the Real Image as the More Unpleasant Image in Each Gender (%)

Task	+25	+20	+15	+10	+5	-5	-10	-15	-20	-25
Women	.0	.0	.0	.0	13.3	80.0	60.0	46.7	53.3	13.3
Men	.0	6.1	6.1	18.2	30.3	51.5	33.3	33.3	39.4	30.3

the identification of objects including identification of features such as color, shape and faces, whereas the occipitoparietal pathway, or "dorsal stream," is crucial for spatial perception and observation of the movements of objects in space such as motion and information about location (Ungerleider et al 1998). The activation of the dorsal and ventral pathways was detected only among the men in this study as a subtraction between the reactions to both stimulations in this kind of analysis. These results suggest that men tended to pay attention to differences in size and shape between the distorted images of their own bodies and real images of their bodies, while women tended to pay the same attention to the distorted images of their own bodies and real images of their bodies.

In a previous study using positron emission tomography (PET), Bailer et al (2004) reported ED patients showed parietal lobe activity on the resting-state experiments. Wagner et al (2003) also reported parietal lobe activity in anorectic patients who viewed distorted body images, but they used a mosaic image as the control. It is difficult to compare our results with the results of previous studies because of differences in methodology.

Another finding of the present study was that the cerebellum was activated in both women and men upon performing the body image task. Neuroimaging studies have indicated that cerebellar regions are not only important in motor control, but also involved in several different types of higher cognitive operations (Kim et al 1994; Allen et al 1997). However, the distinct role of the cerebellar regions in these diverse and complex cognitive functions remains unclear.

Based on comparison of the fMRI images of the brain activation upon performing the fat- versus real-image task or thin- versus real-image task, our study showed that women tend to perceive their own distorted body images by complex cognitive processing of emotion, whereas men tend to perceive their own distorted body images by object and spatial visual processing. On the behavioral level, the female subjects were more sensitive to their fat body image with respect to unpleasant emotion than the male subjects (Table 4). These results and our finding that the amygdala or PFC was activated upon performing the distorted-image task in the women suggest that certain distorted body images in our paradigm may be fearful stimuli to the subjects. There were no significant differences in age, BMI or the EDI-2 total score between the male and female subjects (Table 1). Therefore, the areas of the brain that were activated in each gender may explain their style of cognition of distorted body shape. Taking into consideration the results of previous studies on EDs (Seeger et al 2002; Wagner et al 2003), our study suggests that the cognitive style of visual stimuli of body image in healthy women is more similar to that in ED patients with weight phobia, than to that in healthy men. These results may be related to the fact that women are approximately 10 times more likely to experience a lifetime episode of ED than men and the fact that women tend to be more sensitive to information about body image in daily life than men.

Our study has some limitations. First, we did not perform a structured interview during the selection of subjects for participation in the study. Nevertheless, they had no psychiatric nor neurological illness at the time of their participation in this study, although we can not predict their occurrence in the future. Second, our paradigm was appropriate for detecting neuronal processing of body image in the brain. However, there were some uncertainties in our paradigm: (1) Were the results about the neuronal processing of the distorted self body image, the distorted body image, or just the distorted image? (2) Was the cue itself the

negative reward? (3) Was there a difference in the difficulty of the active and control tasks? These are points that are worth studying in the future. Third, although our data suggest that there is differential activation pattern of the brain of men and women when processing distorted body image, these data are not sufficient to conclude that the PFC and the limbic/paralimbic area, which were activated in the women but not the men upon viewing distorted body images of one's own body, are the focal areas responsible for susceptibility to ED.

In conclusion, our neuroimaging results provide evidence that women process visual stimuli of their own body images differently from men, and that women are more emotionally preoccupied with the appearance of their own body shapes than men. Further studies that compare the brain activation of ED patients and healthy controls while performing our tasks are needed to confirm that these brain areas are involved in the mechanism of the onset of ED.

This study was supported by the Research on Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

- Adolphs R (1999): Social cognition and the human brain. *Trends Cogn Sci* 3:469–479.
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR (1995): Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 15:5879–5891.
- Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E (1997): Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 275:1940–1943.
- Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA, Frank GK, Weissfeld L, et al (2004): Altered 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology* 29:1143–1155.
- Buchel C, Dolan RJ (2000): Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 10:219–223.
- Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, et al (2002): Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:523–528.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998): Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747–749.
- Casey BJ, Trainor R, Giedd J, Vauss Y, Vaituzis CK, Hamburger S, et al (1997): The role of the anterior cingulate in automatic and controlled processes: a developmental neuroanatomical study. *Developmental Psychobiology* 30:61–69.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995): Contribution of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118:279–306.
- Drevets WC, Raichle ME (1998): Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive process: Implications for interaction between cognition and emotion. *Cognition and Emotion* 12:353–385.
- Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ (2000): Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci* 20:6159–6165.
- Elison Z, Foong J, Howard J, Bullmore E, Williams S, Treasure J (1998): Functional anatomy of calorie fear in anorexia. *The Lancet* 352:1192.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ (1999): How many subjects constitute a study? *Neuroimage* 10:1–5.
- Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME (2001): Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4259–4264.
- Halgren E, Walter RD, Cherlow DG, Crandall PH (1978): Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 101:83–117.
- Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, Prigatano GP (2002): Neural correlates of self-reflection. *Brain* 125:1808–1814.
- Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF (2002): Finding the self? An event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* 14:785–794.
- Kim SG, Ugurbil K, Strick PL (1994): Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 265:949–951.

- LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA (1998): Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 20:937–945
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al (2000): Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10:120–131
- LeDoux JE (2000): Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155–184
- Lévesque J, Eugène F, Joanette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, et al (2003): Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry* 53:502–510
- Morris JS, Ohman A, Dolan RJ (1998): Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 393:467–470
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113
- Seeger G, Braus DF, Ruf M, Goldberger U, Schmidt MH (2002): Body image distortion reveals amygdala activation in patients with anorexia nervosa—a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Letters* 326:25–28
- Shirao N, Okamoto Y, Mantani T, Okamoto Y, Yamawaki S (2005): Gender differences in brain activity generated by unpleasant word stimuli concerning body image: an fMRI study. *British J Psychiatry* 186: 48–53
- Talairach J, Tournoux P (1988): *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Germany, Thieme.
- Uher R, Brammer MJ, Murphy T, Campbell IC, Ng VW, Williams SCR, et al (2003): Recovery and chronicity in anorexia nervosa: brain activity associated with differential outcomes. *Biol Psychiatry* 54:934–942
- Uher R, Murphy T, Brammer MJ, Dalgleish T, Phillips ML, Ng VW, et al (2004): Medial prefrontal cortex activity associated with symptom provocation in eating disorders. *American J Psychiatry* 161:1238–1246
- Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV (1998): A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:883–890
- Wagner A, Ruf M, Braus DF, Schmidt MH (2003): Neuronal activity changes and body image distortion in anorexia nervosa. *Brain Imaging* 14:2193–2195
- Weissman MM, Olfson M (1995): Depression in women: implications for health care research. *Science* 269:799–801
- Zysset S, Huber O, Ferstl E, von Cramon DY (2002): The anterior frontomedian cortex and evaluative judgment: an fMRI study. *Neuroimage* 15: 983–991

老年精神医学の専門医のために②⑩

高齢者の気分障害

山下英尚・山脇成人

講座：老年精神医学の専門医のために－20

高齢者の気分障害

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

はじめに

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

I. うつ病性障害

1. 大うつ病性障害

1) 診断

現在精神科領域で使用されることの多い精神疾患に関する診断基準であるDSM-IVでは高齢者の

うつ病に関する診断基準を特別に設けてはおらず、高齢者のうつ病においても使用されている診断基準は若年者におけるものと同じである¹⁾。診断を行ううえで注意しなければならない点としては、診断基準のなかに抑うつ気分などの主観的な症状とともに制止や焦燥などの他覚的な症状も含まれているため、本人の訴えだけではなく、本人を最もよく知っている人への面接も併用しなければ正確な診断を行うことがむずかしいことである。高齢者のうつ病においては身体疾患への罹患や脳血管障害の合併など器質的要因の関与の大きさがいわれているが、実際に診療を行う場面を想定すると、うつ病そのものの重症度や認められる症状の同定を行うとともに、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。

2) 疫学

抑うつ症状の有病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²⁾はSDS (self-rating depression scale) 改変版で50点以上を示したものの割合は、20歳代で37.8%、30～50歳代40%、60歳代56.2%、70歳代67.7%、80歳代以上73.7%であったと報告している。このような結果からはうつ病の有病率も加齢とともに増加することが予想されるが、The Epidemiologic Catchment Area (ECA) studyによれば65歳以上の高齢者の大うつ病の有病率は約1%で、より若い年代よりもむしろ低いことが示されている³⁾。

Hidehisa Yamashita, Shigeto Yamawaki
〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3

3) 成因

a) 遺伝的要因

気分障害の家族歴はうつ病発病の危険因子となるとの報告が数多くあり、大うつ病性障害においても遺伝的要因が重要であることはまちがいない。しかし高齢者の場合は、高齢になるほどうつ病発症に対して遺伝的要因の関与する割合は小さくなり¹⁹⁾、その他の身体的要因、脳器質的要因、心理・環境・社会的要因の関与する割合が増加するという考え方が一般的である。

b) ライフイベント

老年期は社会的には退職や役職からの引退、経済的な基盤の喪失、親としての役割、配偶者、知人の喪失などさまざまな喪失体験を経験する年代であり、これらの喪失体験が老年期のうつ病発症の誘因になっているとの指摘は以前からなされている³⁰⁾。老年期のうつ病とライフイベントとの関連について有意な関連はないとする報告も少なくないが、これらの役割や愛する対象の喪失という体験は、うつ病患者ではとくに自己の役割意識にこだわるような人物が多いだけに、役割の再構築という治療的視点からみると重要である。

c) 身体疾患

老年期のうつ病患者では遺伝的要因の関与が減少し、身体疾患への罹患や脳血管障害の合併など器質的要因の関与する割合が増加してくる。身体疾患への罹患のなかでうつ病との関連がよく検討されているものは心疾患、がん、パーキンソン病などである。心筋梗塞後の患者の約 1/5 に大うつ病が認められたと報告されている¹³⁾。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³⁰⁾。しかしこれらの報告では適切な対照群が設けられていないものが多いため、これらの身体疾患への罹患がうつ病への特異的な危険因子なのかどうかは明らかではない。

d) 脳血管障害

従来より、老年期うつ病の成因に加齢による脳の器質的変化が関与していると漠然と考えられて

いたが、1980 年代に、脳卒中のあとに、症状プロフィールが大うつ病と非常に類似したうつ状態が高頻度に出現することが次々と報告され、post-stroke depression という概念が登場した。1990 年代には、神経学的に異常が認められない老年期うつ病患者において、MRI により脳血管系の異常を反映すると考えられる所見が高頻度に観察されるようになり、老年期うつ病の発症規定因子として脳血管障害が注目されるようになった。1997 年に Krishnan, Alexopoulos らが、うつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害の関与しているうつ病を vascular depression (血管性うつ病) とよぶことを提唱し^{3,24)}、老年期うつ病における脳血管障害の重要性が一般にも広く認識されるようになった。

4) 臨床症状の特徴

老年期うつ病の臨床症状の特徴としては、まず病状の非定型さがあげられる。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・心気的訴えが多く、罪業・貧困・被害妄想を訴えやすい、自殺企図が多い、せん妄や仮性痴呆などを呈しやすいことなどが指摘されている。これらの指摘は実際の臨床場面では十分に納得いくものではあるが、大うつ病のために入院した患者を対象に筆者らが行った調査⁴⁵⁾では、入院時の症状のプロフィール、重症度ともに老年期うつ病患者と若年患者でまったく差が認められず、老年期うつ病患者のなかでも潜在性脳梗塞を伴う患者のみで心気症、睡眠障害、身体的不安症状の改善が小さかった。その他にも老年期うつ病と若年期のうつ病で臨床症状の特徴に差は認められなかったとの報告も散見される。老年期うつ病患者の症状の非定型さは、比較的軽症の患者や、すでに治療を行っている患者の治療に反応しにくい症状も含めた特徴である可能性もあるが、そうであればなおさらこれらの特徴に注意をはらい治療を行っていく必要がある。

a) 心気性

若年期のうつ病患者にも全身倦怠感、頭重、め

表1 うつ病による仮性痴呆と老年期痴呆の鑑別

	仮性痴呆	老年期痴呆
症状の経過	抑うつ症状→痴呆症状	痴呆症状→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

(笠原恭輔, 糸賀 基, 妹尾晴夫, 堀口 淳: 高齢者うつ病における脳血管性うつ状態の診断.
小林祥泰編, 脳血管性うつ状態の病態と診療, 83-90, メディカルレビュー社, 東京, 2001)

まい, 肩こり, 食欲不振, 睡眠障害などのさまざまな身体症状が認められるが, 老年期うつ病患者ではこうした身体的愁訴が心気性を帯びて執拗に繰り返されることが多い。一般に老年期ではさまざまな身体疾患を実際に合併している場合も多い。そのため家族・治療者も含めた周囲の人間はこれらの訴えを仕方のないものとしてとらえがちであるが, 心気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。

b) 不安・焦燥と自殺

不安・焦燥感が目立つ老年期うつ病では, 落ち着きがなく意味もなく部屋中を歩き回り, 家族に対しておおげさで依存的な訴えをする場合が多い。そのため家族や場合によっては治療者からも避けられやすいが, こうした症例では自殺企図を起こすことも多い。わが国では年齢が高くなるにつれて自殺率が上昇し, 老年期の自殺率は諸外国と比較しても非常に高い¹⁰⁾。老年期の自殺の大きな要因のひとつとしてうつ病の存在があげられ, 不安・焦燥が目立つ患者ではとくに自殺の危険性について留意する必要がある。

c) せん妄

老年期うつ病患者では食欲低下により脱水や低

栄養状態を呈しやすいことに加えて, 抗コリン作用をもつ抗うつ薬や抗不安薬, 身体疾患の治療薬の副作用という要因が加わるため, せん妄が出現しやすい。老年期うつ病患者のなかでも脳血管障害を合併している患者ではとくにせん妄が出現しやすい¹⁵⁾。せん妄が起こるとうつ病の治療を一度中断しなくてはならない場合も多く, 病状を複雑化・遷延化させることになるため, せん妄のリスクが高い患者では抗コリン作用のある薬物や抗不安薬の使用を最小限にするなど治療に注意をはらう必要がある。

d) 仮性痴呆

血管性痴呆, アルツハイマー型老年痴呆の初期には高い割合で抑うつ症状を呈すること⁴³⁾に加えて, 老年期うつ病患者では思考や運動の抑制症状のために痴呆とまちがわれやすい症状を呈する場合がある(仮性痴呆)ため, うつ病による仮性痴呆と老年期痴呆を鑑別し, うつ病を治療する機会を逃さないようにすることは重要である。うつ病患者と比較して老年期痴呆患者では痴呆症状が抑うつ症状に先行して出現し, 抑うつ気分の訴えには深刻味が少なく動揺しやすいなどの特徴があるといわれている(表1)²⁰⁾が, 上述したように老年期うつ病患者では脳血管障害などを伴っている

場合も多く、認知機能障害や日常生活能力の障害が認められやすいため、その鑑別にはとくに注意をはらう必要があると考えられる。ただし、最近の大規模研究¹⁰⁾では、うつ病の既往が血管性痴呆の有意な危険因子であることが示されており、うつ病と痴呆との関連に関しては鑑別をしっかりと行うという観点とともに、痴呆への進展の可能性も考慮にいれた診療や、より長期間で大規模な追跡研究が必要と思われる。

5) 治療

a) 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なかでも脳血管障害の有無により副作用の出現頻度が異なることが明らかとなってきた。さらに副作用の多くは血中の薬物濃度が増加するにしたが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はらう必要がある。Figielらは老年期うつ病患者でMRIにて基底核に病変が認められた患者は同病変を伴わない患者と比較して抗うつ薬¹⁰⁾、電気けいれん療法¹¹⁾によるせん妄の発現が有意に多かったと報告している。筆者らの検討においても、潜在性脳梗塞(silent cerebral infarction; 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物性パーキンソン症候群などの中枢神経系副作用が出現しやすいことが明らかにされている¹²⁾。

対象を老年期うつ病患者に絞った抗うつ薬の効果に関するメタ解析研究では、三環系抗うつ薬(tricyclic antidepressant; TCA)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)、モノアミン酸化酵素阻害薬(monoamine oxidase inhibitor; MAO-I)ともにプラセボと比較すると治療効果が認められ、3種類の薬物の間には治療効果や脱落率の点で差は認められなかったことが示されている⁴⁹⁾。セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

表2 抗うつ薬の副作用プロフィール

1. 三環系・四環系抗うつ薬
 - 1) ノルアドレナリン再取り込み阻害
振戦、頻脈、勃起障害、射精障害、血圧上昇
 - 2) セロトニン再取り込み阻害
消化器症状(悪心、嘔吐)
 - 3) ヒスタミンH₁受容体阻害
鎮静、眠気、体重増加、低血圧
 - 4) 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
 - 5) アドレナリンα₁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
2. 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
3. SNRI

尿閉、動悸、血圧上昇、めまい、不安、異常発汗

(出典:文献21, 35, 41より、一部改変)

(serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor; SNRI)の効果はこのメタ解析では扱われていないが、ミルナシプラン(milnacipran)とイミプラミン(imipramine)を比較した二重盲検試験では効果は同等、安全性はミルナシプランのほうが優れていたとの報告⁴⁰⁾もあり、臨床効果においてはTCAやSSRIと同等であると考えられる。また、ミルナシプランは薬物代謝がグルクロン酸抱合で排出されるため、肝機能障害のある患者には使用しやすい。このように各種の抗うつ薬の臨床効果には明らかな差はないものと考えられるが、わが国における老年期うつ病の薬物治療アルゴリズムでは副作用プロフィールの違い(表2)からSSRIとSNRIが第一選択として推奨されている³⁵⁾。少量の抗うつ薬を用いた研究は非常に数が少なく⁴⁹⁾、身体疾患を伴うような老年期うつ病に対しては少量のTCA(ロフェプラミン(lofepramine)70 mg/日など)はプラセボと比較すると治療効果が認められているが、老年期うつ病一般でその効果を確認した研究はない。老年期うつ病における

ベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用については転倒の危険性や認知機能障害の可能性が示唆されるため、焦燥などが強い患者に対して必要最小限にとどめるべきであろう。

以上の結果をまとめると、高齢者のうつ病性障害の治療においては脳血管障害や、肝機能障害の合併など危険因子を評価したうえで、危険因子のない患者では副作用の発現には十分に注意をはらいながら若年患者と同様に、危険因子が多い患者の場合にはSSRIやSNRIなど中枢神経系副作用が生じにくい薬物を少量から漸増していくなど個々の患者に合わせた薬物療法を行っていく必要がある。

b) 非薬物療法

老年期うつ病患者ではうつ病の症状そのものにより、あるいはさまざまな喪失体験によって自尊心が低下していることが多いため、治療者はつねに共感をもって支持的対応を行うことが求められる。つまり、年長者に対する敬意を忘れず、それぞれの価値観や生活史を知ること、身体疾患に対する助言を与えることなどが重要となってくる。さらに心理教育として、うつ病が適切な治療で回復可能な疾患であることや経過の目安、病相期の過ごし方、家族としての対応の仕方などを本人だけでなく家族や関係者に説明し、理解を得るように努力することは高齢者のうつ病においても大事なことである。近年、うつ病の治療や再発予防において認知行動療法や対人関係療法などの精神療法的介入の有用性が報告されるようになってきている。老年期うつ病患者における精神療法的介入の効果についてはScoginら⁴⁰⁾が17の研究のメタ解析を行っているが、その効果は若年のうつ病患者に対するものと差がないことが示されている。高齢者では薬物療法による副作用の出現頻度が高いことを考えあわせると、疾病教育に加えて精神療法的介入の導入も積極的に検討してよいものと考えられる。

c) 電気けいれん療法

強い希死念慮の存在する場合や薬物による副作

用のために十分な治療を行うことがむずかしい場合には、電気けいれん療法(electroconvulsive therapy; ECT)を積極的に検討する必要がある。老年期うつ病に対してECTはメタ解析により高い有効性が示されている²⁹⁾。今日では筋弛緩薬、静脈麻酔を併用して全身麻酔管理下で施行する修正型電気けいれん療法(m-ECT)が一般的となっており、けいれんを伴うECTは骨折などの危険を伴うために高齢者に対しては特別な事情がないかぎり行わないことが望ましい。また、近年認可されたパルス波を用いたm-ECTでは健忘などの副作用も従来のものに比べて軽減されているため、高齢者に対してはとくに有用性が高いと思われる。

2. 気分変調性障害

1) 診断

DSM-IVにおける気分変調性障害は、ほとんど1日中続く軽度の抑うつ気分が2年間以上にわたって持続し、少なくとも最初の2年間は大きい病エピソードがあつてはならないというものであり、従来の診断では抑うつ神経症とよばれていた病態にはほぼ相当する。Akiskalら²⁾は、気分変調性障害は若年で発症する例が多く、抗うつ薬を主にした治療に反応しやすい亜気分障害性気分変調性症と反応しにくい性格スペクトラム障害に分かれ、高齢発症ではより大うつ病性障害に近い例が多いとしている。

2) 疫学

気分変調性障害の成人における有病率は多くの報告で3%程度であり、男女比では女性に多い⁴¹⁾。The Epidemiologic Catchment Area (ECA) studyによる調査では高齢者の有病率は男性で1%、女性で2.3%と報告されており⁴²⁾、若年成人と比較すると有病率はやや低い。

3) 成因

高齢発症の気分変調性障害患者では若年発症患者と比較して気分障害の家族歴が認められる割合が少なく²³⁾、高齢発症患者では遺伝的要因は比較的小さいと考えられる。一方で、若年成人の気分

変調性障害と比較するとその他の精神疾患や人格障害の合併が少ないことも報告されており⁷⁾、高齢者の気分変調性障害は二次性気分障害の特徴を備えているといえる。

4) 臨床症状の特徴

気分変調性障害は「軽症」のうつ病と見なされがちであるが、その社会機能障害は重大である。Cassano ら⁸⁾は、大うつ病性障害患者と比べて気分変調性障害患者のほうが社会機能が悪かったと報告している。その他にも同様の結果が数多く報告されており、抑うつ症状の程度に比べて社会機能が低いことは気分変調性障害患者の特徴であろう。気分変調性障害患者では抑うつ症状が一見軽症であるため発病から受診までに要する期間が大うつ病性障害患者と比べて長いという報告もあり、病相が長期にわたることが社会機能の低さと関係しているのかもしれない。

5) 治療

高齢者の気分変調性障害の薬物療法に関する研究は、オープン試験のものがNobler ら³⁹⁾によって行われているものが唯一のものである。彼らはフルオキセチン (fluoxetine) を最大 40 mg 用いて 8 週間治療を行っており、60% の患者がフルオキセチンに対して反応したと報告している。高齢者の気分変調性障害患者では性格スペクトラム障害よりもより気分障害に近い例のほうが多いことを考えると、薬物療法、非薬物療法を含めて、まず大うつ病性障害の準じた治療を行うべきであろう。

II. 双極性障害

1. 双極 I 型障害

1) 診断

大うつ病性障害の項でも述べたように DSM-IV では高齢者の精神障害において特別な診断基準を別に設けることはしておらず、双極性障害においても使用されている診断基準は若年者のものと同じである。双極 I 型障害では躁病エピソードの存在が必須であるが、高齢者では職業上や社会生活上も活動範囲が狭まっているため躁病エピソード

の診断には困難が伴う。また、後述するように老年期の双極性障害では認知機能障害を伴う場合も多く、このような症例では焦躁の強い痴呆と診断してしまう可能性があるため注意が必要である。

2) 疫学

老年期の躁状態は一般的に考えられているほどまれではないことがいくつかの研究で指摘されている。たとえば Roth³⁷⁾は 60 歳以上の精神科入院患者のうち躁病は 6% にみられたと報告している。一方で The Epidemiologic Catchment Area (ECA) study による地域住民における躁病の有病率の調査では若年成人では 1.4% であったのに対して、65 歳以上では 0.1% 以下であり⁴⁰⁾、その他の報告でも地域住民での躁病の有病率は年齢とともに減少するとの報告が多い。これらの報告間の数字の乖離は対象の違い (入院・地域住民) によるところが大きい。

3) 成因

双極性障害は単極性のうつ病性障害と比較すると発症に遺伝的要因がより強く関与していることが知られているが、若年発症の患者と比較すると老年期発症の患者では気分障害の家族歴を有する割合は少ない²⁰⁾。双極性障害においても加齢とともに遺伝的要因の関与する割合は徐々に低下してくるものと考えられる。

双極性障害では発病時には何らかの誘因 (ライフイベント) が認められることが多いが、病相を重ねるにしたがって誘因の関与する割合が小さくなり自発的に病相が出現するようになる。一方、慢性的なストレスの存在は若年の双極性障害では再発頻度の増加に関連していることが報告されているが、高齢者においても同様であると思われる。

ステロイドやレドopa (L-dopa) などの薬物、甲状腺機能亢進症などの内分泌疾患や脳血管障害などの身体疾患が双極性障害の原因となりうることは古くから知られている。高齢者においてはさまざまな身体疾患の好発年齢であり、上述したような薬物を服用する例も増加することから身体疾患や薬物の服用に起因する二次性躁病の比重が増

表3 二次性躁病の原因疾患、薬物

1. 身体疾患	多発性硬化症
貧血	正常圧水頭症
甲状腺機能亢進症	パーキンソン病
ビタミンB ₁₂ 欠乏症	ビック病
ナイアシン欠乏症	3. 薬物
インフルエンザ	抗うつ薬
2. 神経疾患	抗てんかん薬
アルツハイマー病	ベンゾジアゼピン系
血管性痴呆	メチルフェニデート
脳血管障害	ステロイド
頭部外傷	レドーバ
脳炎	甲状腺ホルモン
てんかん	

(McDonald WM : Epidemiology, etiology, and treatment of geriatric mania. *J Clin Psychiatry*, 61 [Suppl.13] : 3-11, 2000 を一部改変)

加すると考えられる。筆者らの検討でも老年期の双極性障害患者のうち、初老期以降発症の患者では若年発症の患者と比較してMRI上潜在性脳梗塞 (SCI) を認める割合が有意に高かった¹⁴⁾。気分障害の家族歴、既往歴がない場合には二次性躁病を疑い、器質因の検索を行う必要がある (表3)²⁵⁾。

4) 臨床症状の特徴

双極性障害では単極性のうつ病と比較すると遺伝的要因の関与が大きく、生物学的な基盤を有する例が多いため、老年期の躁病においても、気分高揚、観念奔逸、発動性の亢進といった基本的な病像の特徴は若年者の躁病とかわりがないが、感情はやや色あせ、多幸・爽快気分よりも多動や多弁が目立ち、躁病相の症状はやや単調化・平坦化する例が多い。老年期の躁病患者において認知機能の障害がみられることは数多く指摘されている。Dhingraら⁹⁾は老年期の躁病患者42例を寛解後5～7年フォローアップし、そのなかで30%以上がMini-Mental State Examination (MMSE) で24点以下の認知機能の低下をきたし、同年代の痴呆の出現率と比較して明らかに高いことを指摘している。

5) 治療

対象を高齢者に絞った双極性障害の実証的治療

研究は非常に数が少ないが、基本的には若年者の双極性障害の治療を行う場合との違いはあまりないと考えられている。ただし、高齢者では腎機能の潜在的に存在していることがあり、とくにリチウムを使用する際には注意が必要である。

a) 躁状態の治療

(1) 気分安定薬

若年者の躁病においてはリチウム (lithium) が第一選択薬として推奨されることが多い。リチウムの抗躁効果については年齢による違いは認められないが¹⁷⁾、高齢者においては加齢による腎機能の低下などにより容易に血中濃度が中毒域に達しやすいため頻回の血中濃度のモニタリングが必要となる。高齢者では若年者の30～60%の投与量で同等の血中濃度が得られるとの報告²⁶⁾があり、まず200 mg/日程度の少量から使用を開始し漸増していくべきであろう。さらにリチウムと抗炎症鎮痛薬 (NSAIDs) を併用した場合に血中濃度の上昇が引き起こされることが報告されており、原則として併用してはならない点にも注意を要する必要がある。

双極I型障害全般の治療ガイドラインではバルプロ酸 (valproic acid) はリチウムとともに第一選択薬として推奨されている³⁰⁾。とくに不機嫌を伴うような例や、精神病像を伴う例、急速交代型などではリチウムよりも強く推奨されており、上述のリチウム中毒の問題も考えあわせると、血中濃度のモニタリングを頻回に行えないような状況ではまずバルプロ酸の使用を考慮してもよいと思われる。

カルバマゼピン (carbamazepine) の抗躁効果はわが国においてはじめて報告されたものである³⁰⁾。メタ解析ではリチウムやバルプロ酸と抗躁効果は同等とされているが⁹⁾、汎血球減少などの副作用のため高齢者に使用する場合には注意する必要がある。

その他に抗てんかん薬であるラモトリジン (lamotrigine)、ギャバペンチン (gabapentin)、トピラメイト (topiramate) などの有効性も報告

されているが、リチウムやバルプロ酸ほど研究結果が蓄積されておらず、今後の検討が望まれる。

(2) 抗精神病薬

躁状態の治療においては上述のように気分安定薬の使用が基本となるが、興奮が激しい場合などでは抗精神病薬の併用が必要となる。気分安定薬の単独での使用と比較して気分安定薬と抗精神病薬の併用は抗躁効果に優れていると報告されており^{38,46)}、気分安定薬の単独で効果発現が不十分な場合は抗精神病薬の併用を考慮する必要がある。抗精神病薬を併用する場合、高齢者ではパーキンソニズムや遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状が出現しやすい。オランザピン (olanzapine) やリスペリドン (risperidone) などの非定型抗精神病薬ではハロペリドール (haloperidol) などの定型抗精神病薬を併用した場合と比較して錐体外路症状が少ないとの報告があり³⁹⁾、抗精神病薬を併用する場合には非定型抗精神病薬を使用し、併用期間は最小限にとどめる必要がある。

(3) 電気けいれん療法

薬物による治療の効果が不十分である場合や副作用のために十分な治療を行うことがむずかしい場合には、電気けいれん療法 (ECT) を積極的に検討する必要がある。大うつ病性障害の項でも述べたように高齢者では骨折などの危険性が高まるため、筋弛緩薬、静脈麻酔を用いた修正型電気けいれん療法 (m-ECT) を行う必要がある。多くの研究で m-ECT の躁状態に対する効果は 80% 程度とリチウムと同等以上であり、効果発現はむしろ早い²⁸⁾。

二次性躁病の治療ではまず原因となる身体疾患の治療や原因薬物の中止が原則となるが、それだけで改善が得られる場合は少なく、上述のような躁状態に対する薬物治療を平行して行う必要がある。

b) うつ状態の治療

基本的には気分安定薬による治療が推奨されているが、うつ状態が遷延した場合には抗うつ薬の使用が必要な場合もある。高齢者でのデータはな

いが、抗うつ薬の使用に際しては SSRI の使用では躁転が少ないことが報告されており⁹⁾、抗コリン作用の少なさなどからも SSRI の使用が望ましいと考えられる。オランザピンやリスペリドンなどの非定型抗精神病薬は双極性障害のうつ状態に対して効果があることも報告されており²²⁾、うつ状態が遷延する場合には使用を考慮する価値がある。

c) 再発予防療法

双極性障害は再発を繰り返す例が多く、再発予防のための治療は必須である。老年期の躁病入院患者においても 3 年間の経過観察期間中に半数以上が再入院を余儀なくされたと Stone⁴²⁾ は報告しており、老年期の双極性障害においても再発予防療法は重要であることは論を待たない。若年者の双極性障害患者ではリチウムやバルプロ酸、カルバマゼピンの再発予防効果が認められているが、高齢患者では気分安定薬の再発予防効果を明らかにした報告はなく、老年期双極性障害患者の再発予防療法に関する検討は今後の重要な課題である。実際の臨床場面では若年発症で再発を繰り返している双極性障害患者では若年期の患者と同様の治療戦略で、老年期発症で躁病エピソードの出現回数が少ない患者では不眠などの初期症状に注意をはらい、躁病エピソードの初期に迅速な治療を行えるように準備するなど、個々の症例に応じて再発予防のための方策を考える必要がある。

d) 非薬物療法

双極性障害は再発を繰り返しやすい疾患であり、その治療において心理教育は重要な位置を占めてきた。双極性障害の心理教育では、疾患とその治療法について正しい知識をもつこと、疾患および治療の必要性を受容すること、病相のきっかけとなりやすい出来事をはっきりさせ今後のストレスを避ける方法を考えること、再発の初期徴候を自覚し早期治療に結びつけることなどを目標に若年患者だけでなく老年患者においても行われてきた。それに加えて近年では、若年期の双極性障害の治療や再発予防において認知行動療法や対人関係療

法などの精神療法的介入の有用性¹⁰⁾が報告されるようになってきている。高齢の双極性障害を対象に検討した研究は存在しないが、高齢者においても心理教育も含めた精神療法的介入の導入は検討すべきであろう。

2. 双極Ⅱ型障害

1) 診断

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

2) 成因

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

3) 臨床症状の特徴

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

4) 治療

上述した理由で双極Ⅰ型障害に準じた治療を行う。現時点では若年患者においてさえ、双極Ⅰ型障害と双極Ⅱ型障害において異なる治療戦略が選択されるとの結論を導けるほどの報告はなされていない。

3. 気分循環性障害

DSM-Ⅳにおける気分循環性障害の診断基準で

は軽躁、軽うつのエピソードを2年以上にわたり2か月以上の間欠期をはさむことなく頻回に繰り返し、少なくとも最初の2年間はうつ病エピソードや躁病エピソードがあつてはならないというものである。近年の遺伝学的研究からは双極性障害との連続性が示唆されている。Akiskalら¹¹⁾による臨床研究では10歳代から成人前期の発症が多く、人格障害の合併が多いなどの特徴が指摘されており、老年期に発症する例はわずかである。そのため老年期を対象とした気分循環性障害についての研究は皆無であり、診断や治療については現時点では若年の気分循環性障害に準じて行われるべきであろう。ただし老年期の患者一般に関する注意として身体疾患や脳血管障害を合併している例が多く、このような例では副作用に留意しながら薬物の選択を行う必要がある。

文 献

- 1) Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, Khani MK: Cyclothymic disorder; Validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry*, 134: 1227-1233 (1977).
- 2) Akiskal HS: Dysthymic disorder; Psychopathology of proposed chronic depressive subtypes. *Am J Psychiatry*, 140: 11-20 (1983).
- 3) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, et al.: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 915-922 (1997).
- 4) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. 4th ed., text revision, American Psychiatric Association, Washington, D.C. (2000).
- 5) Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL: Bipolar depression and antidepressant-induced mania; A naturalistic study. *J Clin Psychiatry*, 59: 374-379 (1998).
- 6) Cassano GB, Perugi G, Marenmani I: Social adjustment in dysthymia. In *Dysthymic disorder*, ed. by Burton SW, Akiskal HS, 78-85, Gaskell, London (1990).
- 7) Devanand DP, Nobler MS, Singer T, Kiersky JE, et al.: Is dysthymia a different disorder in the elderly? *Am J Psychiatry*, 151 (11): 1592-1599 (1994).

1. Vascular depression の概念・診断

山脇 成人^{*1)}, 山下 英尚^{*}

近年, magnetic resonance imaging (MRI) を用いた研究をもとに, うつ病の発症や臨床経過に脳血管障害が関与しているうつ病を vascular depression (VD) と呼ぶことが提唱されている。VD は合併する脳血管障害の重症度により post-stroke depression と MRI-defined VD に分類される。臨床症状の特徴としては抑うつ気分よりもむしろ apathy (無気力) が目立つこと, 軽度の認知機能障害や日常生活能力障害などが存在し, 器質因の関与が大きいと言われているが, 診断を行う際に臨床症状上の違いから VD と脳血管障害を伴わない老年期のうつ病を区別することは非常に困難であり, 臨床上は痴呆や薬剤惹起性のうつ病などとの鑑別が問題となる。

I. はじめに

脳卒中の後にうつ状態がしばしば見られることは臨床の間ではよく知られていたことであるが, 1980 年代に, 脳卒中の後に, 症状プロフィールが major depression のそれと非常に類似したうつ状態が高頻度に出現することが次々と報告され, post-stroke depression (PSD) という概念が登場した。1990 年代には, 脳卒中発作の既往はなく, 神経学的には脳の器質的障害の認められない症例において, 神経画像, 特に MRI (magnetic resonance imaging) の普及により, 脳血管系の何らかの異常を反映すると考えられる所見が高頻度に観察されるようになり, 老年期うつ病の発症規定因子として脳血管障害が注目されるようになった。

1997 年に Krishnan¹⁾, Alexopoulos²⁾ らはこれま

での MRI を用いた老年期うつ病の研究結果を踏まえ, 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 (血管性うつ病: VD) と呼ぶことを提唱し, 老年期うつ病における脳血管障害の重要性が一般にも広く認識されるようになった。

本稿においてはまず, VD の概念についてこれらの流れを踏まえて紹介し, その後, VD の診断について脳血管障害を伴わないうつ病 (non-VD) との比較を行い, 最後に VD の鑑別診断について概説する。

II. Post-stroke depression (脳卒中後うつ病)

脳卒中の後にうつ状態がしばしば見られることは臨床の間ではよく知られたことであったが, 脳血管障害

^{*} Shigeto Yamawaki, ^{*} Hidehisa Yamashita 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・精神神経医科学 ¹⁾ 教授

とうつ病との関連について最初に系統的に言及したのは Robinson らのグループである。彼らは脳卒中後の患者で軽症を含めると約半数がうつ状態を示し、健常対照群に比べてその確率が高いことを見だし、脳卒中後に認められるうつ状態を post-stroke depression (PSD) と命名した³⁾。

一連の報告で彼らは脳血管障害の部位とうつ状態との関連⁴⁾にも言及している。PSD は①右半球脳梗塞に比べて左半球脳梗塞によって生じやすいこと、②左半球の脳梗塞の中では病変が前方に位置するものに多いと報告し、うつ状態と左の前頭葉の障害との関係を強調している。PSD 患者と左の前頭葉の障害の関連はこれを否定する報告も多いが、近年の PET (positron emission tomography) や SPECT (single photon emission computed tomography), fMRI (functional MRI), MRS (magnetic resonance spectroscopy) などの機能性脳画像研究において、うつ病患者では左の前頭葉の機能低下を報告しているものが多いことを考え合わせると、脳血管性うつ病の発症機序を考える上で興味深い報告である。

PSD の発症機序としては脳血管障害による脳の器質的な要因 (impairment) の他に、麻痺などによる身体的な機能障害などの影響 (disability), 身体的、社会的な機能低下による将来への不安なども考えられる。これらの要因はすべて複雑に関与しているとは考えられるが、慢性的な機能障害を持つ他の病気⁵⁾と比較すると脳卒中後の患者のうつ状態の発症率は高率であること、後述する MRI のみで脳血管障害が認められ、神経学的な異常が認められない患者とうつ病の関連を示す報告なども考え合わせると、PSD の発症機序に脳血管障害による器質的な要因が大きな位置を占めていることは確かであろう。

Ⅲ. Vascular depression (血管性うつ病)

MRI を用いたうつ病に対する形態学的画像研究は 1980 年代の後半から行われており、検討された項目は①脳室および脳の各部位の計測、②皮質下高信号などの脳実質病変である。脳の各部位の計測では脳室の拡大・脳萎縮に関する報告が多いが、前頭葉・側頭

葉体積の減少および脳室拡大はうつ病に特異的なものではなく、臨床的意義は乏しいとされている。

一方、脳実質病変の検討では、高齢者のうつ病患者においては統合失調症や健常対照群と比較すると深部白質病変 (deep white matter lesion: DWML) が多いことは、MRI 導入当初から現在に至るまで、ほぼコンセンサスが得られている。1988 年に Krishnan らは老年期うつ病には健常対照群と比べて MRI で同定される DWML が多いこと⁶⁾を世界で初めて報告した。その後も 1990 年代前半にかけて Coffey ら⁷⁾, Figiel ら⁸⁾も同様な報告をしており、老年期発症のうつ病には若年発症のうつ病と比べると DWML が多いという意見が大勢を占めるようになった。DWML の臨床的意義については MRI 導入当初には疑義があったが、現在では辺縁が不整で融合傾向の強いものは血管性病変を反映している⁹⁾とされるようになってきている。

筆者らもこれらの研究と平行して老年期うつ病と脳血管性病変の関連について検討を行っており、1993 年には初老期発症のうつ病の約半数、老年期発症のうつ病の大多数に MRI にて潜在性脳梗塞 (silent cerebral infarction: SCI) の合併を認めること¹⁰⁾を明らかにしており、これらの研究によって身体的な機能障害やそれによる身体的、社会的な機能低下の認められないような対象においても脳血管障害とうつ病が強い関連を持つことが明らかとなり、老年期において脳血管障害はうつ病の発症、症状経過に対して大きな役割を果たしていると考えられるようになった。

これらの MRI を用いたうつ病に対する研究結果を踏まえて 1997 年に Krishnan ら¹¹⁾, Alexopoulos ら¹²⁾は画像診断等で脳血管障害の合併が発見される depression を vascular depression (VD) と呼ぶことを提唱した。(表 1)。この概念の提唱の後、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。

VD は脳血管障害が臨床所見 (脳卒中発作の既往、局所神経徴候) もしくは検査所見 (CT [computed tomography], MRI) にて認められるものを示し、①脳卒中 (stroke) 後に depression を発症した post-stroke depression と②depression 患者において MRI にて infarction が発見される MRI-defined VD

表 1 Alexopoulos らによる vascular depression の診断基準

<p>〈基本的特徴〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脳血管障害あるいは脳血管障害危険因子が臨床所見もしくは検査所見にて認められる。臨床所見は脳卒中もしくは一過性脳虚血の既往、局所神経徴候、心房細動、狭心症、心筋梗塞の既往、頸動脈雑音、高血圧、高脂血症を示す。 ・検査所見は穿通枝領域の白質高信号、脳梗塞、内頸動脈の狭窄もしくは閉塞、Wills 動脈輪の狭窄を示す。 ・65 歳以降に発症した depression、もしくは若年発症の depression で脳血管障害の合併後にうつ病相の頻度が増したり、持続するようになるなど経過が変化した症例。
<p>〈二次的特徴〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ・執行能力の障害に限局しない認知機能障害の存在。例えば、計算力、企画力、持久力、抽象力 ・精神運動制止 ・罪業感などの抑うつ思考の乏しさ ・病識欠如 ・無力感 ・感情障害の家族歴がないこと
<p>〈基本的特徴〉は vascular depression のすべての患者に認められる。〈二次的特徴〉は多くの患者には存在するが、vascular depression のすべての患者に認められるわけではない</p>

文献 2) より一部改変

に分類される。Post-stroke depression は臨床所見と検査所見の両方で infarction の存在が確認されるが、MRI-defined VD は、MRI にて infarction が発見されるが臨床所見では infarction の存在が確認できない（脳卒中発作の既往がなく、局所神経徴候も存在しない）ものを指し、われわれが検討してきた SCI を伴う depression と同じものである。Alexopoulos²⁾らは報告の中で、更に MRI で脳梗塞所見を認めず脳血管障害危険因子のみが存在する症例も VD の中に含めているが、脳血管障害危険因子のみを有するうつ病患者を VD に分類することには、現在のところ治療選択や予後予測などに関連した臨床的な意義は無いものと考えられる。

VD の発症機序に関しては、MRI などを用いた画像研究の結果などから、脳血管障害によって情動を司る neuron network である皮質－線条体－淡蒼球－視床－皮質（cortico-striato-pallido-thalamo-cortical: CSPTC）回路が障害されることによってうつ病が引き起こされるとの仮説²⁾が提唱されている。一方で non-VD の病態に関しては、前頭前野や前部帯状回、基底核の機能低下と共に視床下部-下垂体-副腎系（HPA

axis) の機能障害、海馬の萎縮なども報告されている。VD では、その概念から脳血管障害がうつ病の発症機序に対してもっとも重視されることは当然のことであるが、合併する脳血管障害の程度は上述したようにさまざまであり、脳血管障害以外の要因の関与も考慮する必要がある。VD においても感情障害の家族歴はうつ病発症のリスクファクターとなり得ることからも、VD イコール器質性うつ病ではなく、脳血管障害により情動を司る neuron network の一部が障害されている器質的因子の影響が強いうつ病であると考えることができる（表 2）。

IV. Vascular depression の診断

Alexopoulos らが提唱した VD の診断基準は、脳血管障害もしくは脳血管障害危険因子が臨床所見もしくは検査所見にて認められ、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というものである。この診断基準にもあるように VD の診断を行う際には、まずうつ病の診断基準を満たしているかどうかを病歴や精神医学的現症から判断する必要がある。ここでは精神医学領域で使用されている代表的な診断基

表2 VDにおける器質的因子, 内因性因子, 社会心理的因子の関与

<div style="text-align: center;"> <div style="display: inline-block; transform: rotate(-45deg);">OF</div> <div style="display: inline-block; transform: rotate(45deg);">EF+PS</div> </div>	Post-stroke depression	
	MRI-defined VD	severe SCI
		moderate SCI
	Major depression	

VDの発症に関するシェーマを示す。Depressionでは器質的因子, 内因性因子(気分障害の家族歴など), 社会心理的因子(ストレスなど)の3因子の合計が発症閾値を超えると発症する。VDでは器質的因子(主に脳血管障害)が存在するため, より小さな内因性因子, 社会心理的因子で発症しやすい。VDの中では moderate MRI-defined VD, severe MRI-defined VD, PSDの順に器質的因子の割合が大きくなる。

SCI: 潜在性脳梗塞, OF: 器質的因子(主に脳血管障害)

EF: 内因性因子, PS: 社会心理的因子

OF + EF + PS > threshold level → Depression

表3 DSM-IVによる大うつ病の診断基準

- A. 以下の症状のうち5つ以上が同じ2週間の間に存在し, 病前の機能からの変化を起こしている;これらの症状のうち1つは, 1. 抑うつ気分または2. 興味または喜びの喪失である。
1. ほとんど1日中, ほとんど毎日の抑うつ気分
 2. ほとんど1日中, ほとんど毎日の, すべて, またはほとんどすべての活動における興味, 喜びの著しい減退
 3. 食事療法をしていないのに, 著しい体重減少, あるいは体重増加(例えば, 1カ月で体重の5%以上の変化), またはほとんど毎日の, 食欲の減退または増加
 4. ほとんど毎日の不眠または睡眠過多
 5. ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止
 6. ほとんど毎日の易疲労性, または気力の減退
 7. ほとんど毎日の無価値感, または過剰であるか不適切な罪責感(妄想的であることもある), (単に自分をとがめたり, 病気になったことに対する罪の意識ではない)
 8. 思考力や集中力の減退, または, 決断困難がほとんど毎日認められる
 9. 死についての反復思考(死の恐怖だけではない), 特別な計画はないが反復的な自殺念慮, 自殺企図, または自殺するためのはっきりとした計画
- B. 症状は混合性のエピソードの基準を満たさない。
- C. 症状は臨床的に著しい苦痛または, 社会的, 職業的, または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。
- D. 症状は, 物質(例: 乱用薬物, 投薬)の直接的な生理学的作用, または一般身体疾患(例: 甲状腺機能低下症)によるものではない。
- E. 症状は死別反応ではうまく説明されない。すなわち, 愛するものを失った後, 症状が2カ月を越えて続くか, または, 著名な機能不全, 無価値感への病的なとらわれ, 自殺念慮, 精神病性の症状, 精神運動制止があることで特徴づけられる。

文献11)より引用

準である Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 第4版¹⁰⁾を示す(表3)。それと同時に, 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かどうかを, 詳細な病歴聴取や臨床的観察によっ

て検討を行う必要がある。

脳血管障害を伴わないうつ病(non-VD)と比較してVDに比較的共通して認められる特徴としては, 高齢での初発が多いこと, 感情障害の家族歴が少ないこ

と¹⁾、高血圧などの脳血管障害危険因子の合併が多いこと¹²⁾、発症の誘因として社会心理学的因子の関与が小さいこと¹³⁾など、より器質因の関与が大きいことが明らかになっている。臨床症状について Krishnan ら¹⁾は精神病像を伴わないタイプであること、性欲低下、活動力低下が存在することを指摘し、Alexopoulos ら²⁾は認知機能障害、無力感、流暢性、呼称、病識欠如の障害が強く、罪業感が少ないと述べている。しかし、われわれの最近のデータでは治療前の MRI-defined VD と non-VD ではハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) に差を認めず¹⁴⁾、彼らとは結果が一致していない。また、PSD においては同じ年齢構成では、内因性のうつ病と診断された患者群と臨床症状に差はなかったと報告¹⁵⁾されており、臨床症状の特徴は背景因子などの特徴と比べて特異性が低い。これは脳血管障害の好発年齢である老年期はその他のさまざまな身体疾患や変性疾患の好発年齢でもあり、これらの臨床的特徴は器質因を持つうつ病全般の特徴である可能性があるためと考えられる。

知的機能に関して Ginsberg らは、老年期うつ病患者について、白質の病変の程度と神経心理学的検査結果の相関を調べている。その結果、中等度から重度の DWMH を持つうつ病患者においては遅延再生、言語

流暢性、呼称の成績が落ちていた¹⁶⁾と報告している。われわれの最近のデータでも、MRI-defined VD 群のウェクスラー成人知能検査改訂版 (WAIS-R) の得点は全 IQ (intelligence quotient)、言語性 IQ、動作性 IQ のいずれにおいても non-VD 群と比較して有意に低値であった¹⁷⁾。神経心理学的検査法は多種多様であり、研究者により使用する方法が異なるため結果は一貫しないが、全体的に認知機能がやや低下するとともに、注意機能、視空間認知、情報処理に関する神経心理学的検査結果が劣るとされている。

VD の治療反応性については、脳血管障害を認めないうつ病 (non-VD) と比べて抗うつ薬¹⁸⁾・電気痙攣療法¹⁹⁾によるせん妄が生じやすい、sulpiride による薬剤性パーキンソニズムを生じやすい²⁰⁾、などの特徴が明らかとなっており、これらの点に注意をして治療に当たる必要がある。退院後の臨床経過については、うつ以外の精神障害 (せん妄など) を合併する割合が高く、神経学的障害 (脳卒中や血管性パーキンソニズムなど) も VD に多く認められ、長期予後は比較的不良であること²¹⁾が明らかとなっている。

V. 鑑別診断

VD の診断については上述した通りであるが、日常

表 4 Vascular depression と老年期痴呆の鑑別

	Vascular depression	老年期痴呆
症状の経過	抑うつ症状→痴呆症状	痴呆症状→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	しばしば不眠が見られる	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	著名に障害
見当識障害	少ない	しばしば出現

文献 22) を一部改変

表5 うつ状態を惹起しやすい薬剤

1	ステロイド剤
2	インターフェロン
3	消化器系薬剤 H2 受容体遮断薬, D2 受容体遮断薬
4	降圧薬 β 受容体遮断薬, Ca 拮抗薬, Reserpine などの末梢神経遮断薬, 中枢神経抑制剤, α 受容体遮断薬, サイアザイド系利尿剤
5	強心配糖体
6	抗不整脈剤
7	性ホルモンおよびその他のホルモン関連薬剤
8	鎮咳剤
9	抗がん剤
10	非ステロイド系消炎鎮痛剤
11	抗結核薬
12	精神神経系薬剤 抗パーキンソン薬, 抗精神病薬, 抗てんかん薬, ベンゾジアゼピン系薬剤, 中枢神経刺激薬, 興奮剤, アルコール, 抗痴呆薬

文献 24) を一部改変

臨床においてはむしろ以下に示すような鑑別診断が重要となる。

1. 老年期痴呆

うつ病患者では、思考や運動の抑制症状のために痴呆と間違われやすい症状を呈する場合がある（仮性痴呆）ため、VD と老年期痴呆を鑑別し、うつ病を治療する機会を逃さないようにすることは重要である。うつ病患者と比較して老年期痴呆患者では痴呆症状が抑うつ症状に先行して出現し、抑うつ気分の訴えには深刻味が少なく動揺しやすいなどの特徴があると言われている²³⁾（表4）が、上述したようにVD の患者ではnon-VD と比較して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²³⁾では、うつ病の既往が脳血管性痴呆の有意な危険因子であることが示されており、VD の患者では寛解後の維持療法期ともに認知機能障害が認められやすいことも考えあわせると、VD ではnon-VD より将来痴呆へ進展しやすいことが推測されるが、このことを明らかにしたデータはまだない。われわれもかつてVD 患者の3年間の追跡研究を行った²⁴⁾が、痴呆の合併率にnon-VD との間に差を認

めなかった。VD と痴呆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、痴呆への進展の可能性も考慮に入れた診療や、より長期間で大規模な追跡研究によりVD と痴呆との関連を明らかにすることが今後必要と思われる。

2. 薬物によるうつ状態との鑑別

VD の好発年齢である高齢期では、患者は種々の身体合併症を伴っている場合が多いため、精神科以外の一般身体科から多種類の薬剤の投薬を受けていることもしばしばである。これらの薬剤の中には表5に示すようにうつ状態を惹起する可能性のある薬剤も少なくない²⁴⁾。但し、薬剤惹起性のうつ病の症状にVD の症状と異なるような特異的なものは存在しないため、VD の診断にあたっては薬剤によっては抑うつ状態を惹起しやすいものが存在するという点を頭に入れ、これらの薬物投与の有無を検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG : MRI-defined vascular depression. Am-J-Psychiatry 154 :