

- 497-501, 1997
- 2) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al : 'Vascular depression' hypothesis. Arch-Gen-Psychiatry 54 : 915-922, 1997
 - 3) Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al : A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders : findings during the initial evaluation. Stroke 14 : 736-741, 1983
 - 4) Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al : Mood disorder in stroke patients : importance of location of lesion. Brain 107 : 81-93, 1984
 - 5) Foratein MF, Mainberger R, McHugh PR : Mood disorder as a specific complication of stroke. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 40 : 1018-1020, 1977
 - 6) Krishnan KRR, Goli V, Ellinwood EH, et al : Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. Biol-Psychiatry 23 : 519-522, 1988
 - 7) Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, et al : Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging : a comparison of normal and depressed elderly subjects. Am-J-Psychiatry 147 : 187-189, 1990
 - 8) Figiel GS, Krishnan KRR, Doraiswamy PM, et al : Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging : a comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. Neurobiol-Aging 12 : 245-247, 1991
 - 9) Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, et al : pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. Am-J-Roentgenol 151 : 559-566, 1988
 - 10) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. Stroke 24 : 1631-1634, 1993
 - 11) American Psychiatric Association. : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed. : American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994
 - 12) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhoda Y. : Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. Stroke 25 : 798-801, 1994
 - 13) Fujikawa T, Yanai I, Yamawaki S : Psychosocial stressors in patients with major depression and silent cerebral infarction. Stroke 28 : 1123-1125, 1997
 - 14) Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I, et al : Clinical features and the treatment response of patients with major depression and silent cerebral infarction. Neuropsychobiology 44 : 176-182, 2001
 - 15) Lipsey JR, Spencer WC, Rabins PV, et al : Phenomenological comparison of poststroke depression and functional depression. Am J Psychiatry 143 : 527-529, 1986
 - 16) Ginsberg KE, Greenwald BS, Krishnan KRR, et al : Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. Am J Psychiatry 156 : 438-444, 1999
 - 17) Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I, et al : Cognitive functioning in patients with major depression and silent cerebral infarction. Neuropsychobiology 15 : 23-28, 2002
 - 18) Figiel GS, Krishnan KR, Breitner JC, et al : Radiologic correlates of antidepressant-induced delirium : the possible significance of basal-ganglia lesions. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1 : 188-190, 1989
 - 19) Figiel GS, Coffey CE, Djang WT, et al : Brain magnetic resonance imaging findings in ECT-induced delirium. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2 : 53-58, 1990
 - 20) Fujikawa T, Yokota N, Muraoka M, 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
 - 21) Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, et al : The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. J-Affect-Disord 47 : 25-30, 1998
 - 22) 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. メディカルレビュー社, 東京, 2001, pp.83-90
 - 23) Hebert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF : Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. Stroke 31 : 1487-1493, 2000
 - 24) 大坪天平, 上島国利 : 薬剤惹起性うつ病. 精神科治療学 13 : 143-150, 1998

► *Topics* ◀

The Brain Mechanism of a Failure in Adaptation to Stress : Neuroimaging Studies by fMRI and MEG

Yasumasa Okamoto, MD* Hidehisa Yamashita, MD Kazutaka Ueda, MD
Naoko Shirao, MD Shigeto Yamawaki, MD

Abstract

In order to clarify the brain mechanism of a failure in adaptation to stress. We conducted neuroimaging studies by using fMRI and MEG in order. At first, to investigate which areas of the brain play an important role in the perception of stressful events, we performed a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study that involved recognition of unpleasant words concerning interpersonal relationships. Secondly, we evaluated the effect of various stresses on the sensory gating system by magnetoencephalography (MEG) to show whether or not stress could affect the brain mechanism. Finally, we studied the neural activity associated with the expectancy of emotional stimuli using fMRI and MEG, considering the importance of expectancy in adaptation to stress. These results suggested that stressful events might be recognized in some brain regions, that acute stress might affect part of the brain mechanism, and that expectancy might suppress incoming stressful stimuli.

■ **Key words** : functional magnetic resonance imaging (fMRI), magnetoencephalography (MEG), stress, adaptation

Topics Address given at the 44th Annual Congress of the Japanese Society of Psychosomatic Medicine, May 8, 2003 at the Okinawa Convention Center

* Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University

◆トピックス◆

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

岡本 泰昌* 山下 英尚 上田 一貴
白尾 直子 山脇 成人

〔抄 録〕

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

■ **Key words** : 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI), 脳磁場計測法 (MEG), ストレス, 適応

はじめに

適応困難なストレスに生体が曝露されると、種々の臓器で固有のホメオスタシスが障害され、適応破綻状態が引き起こされる。脳での適応破綻の表現型が精神機能の障害であり、精神医学の見地からみると、外傷後ストレス障害や大うつ病がこれに該当すると考えられる。したがって、ストレスに対する適応破綻の脳内メカニズムを解明することは、ストレス関連性精神障害の発症機序・治癒過程の解明にもつながり、現在、その有病率の増大が懸念されているうつ病の治療法の改革にも寄与する重要な課題と思われる。

このような観点から、われわれはストレスの適応破綻の脳内メカニズムを明らかにするため

に、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) と脳磁場計測法 (magnetoencephalography; MEG) といった脳機能画像解析手法を用いて、いくつかの検討を行っている。まずストレス事象がいかなる脳部位において認知されるかを明らかにするために、対人関係ストレスに関連する単語の認知の機能局在に関する検討を行った。さらに、ストレス事象が脳内機構にどのような影響を与えるかを明らかにするために、急性ストレスの感覚入力システムに及ぼす影響について検討した。最後に、ストレス事象の予測がストレスへの適応破綻の防止に有効であると考え、ストレス事象の予測に関する脳科学的検討を行った。本稿ではこれらの研究成果を中心に紹介したい。

* 広島大学大学院精神神経医科学

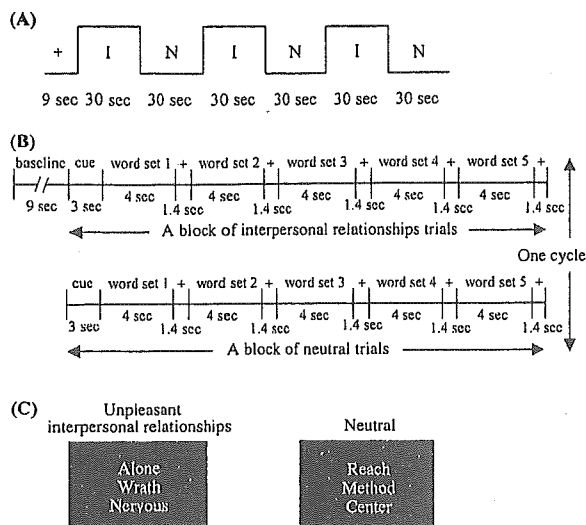


Fig. 1 The design of the emotional decision task

情動的ストレス単語の認知の 機能局在に関する検討¹⁾²⁾

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

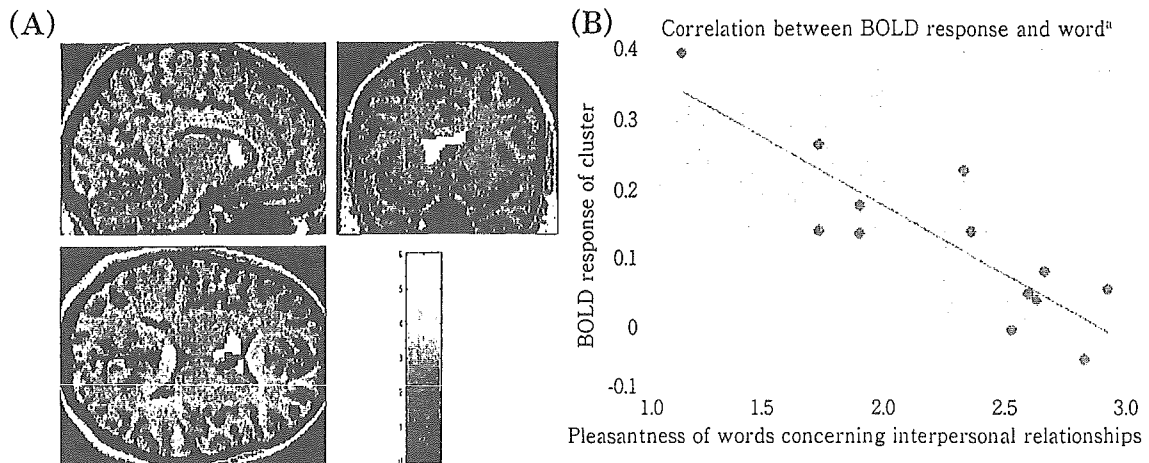
対人関係に関連した刺激の認知に関する研究としては、表情の認知を用いた研究が多く行われている。それらの研究からは、扁桃核、尾状核や視床を含む基底核領域の活性化が知られている。しかしながら、対人関係ストレスに関連する単語を刺激として用いた研究はなされておらず、情動的ストレスとなる言語が、いかなる場所で認知されるかを明らかにすることは重要である。

同意の得られた健常者13例を対象に、1.5 T

のMRI装置（島津 Marconi 社製）を用い、emotional decision 課題遂行時の fMRI を撮像した。課題は、3語1組の対人関係ストレスに関連する負の情動価をもつ単語の中からもっとも不快な単語を選ぶ条件と、3語1組の情動的負荷をもたない中性の単語の中からもっとも中性な単語を選ぶ条件を交互に3回ずつ、計6ブロック繰り返した（Fig. 1）。1ブロック=30秒間に5組の単語セットを提示する。被験者は、各単語セットに対してボタン押しにて解答した。解析はSPM 99を用い、対人関係ストレスに関連した単語提示時と中性の単語提示時の脳活動領域を比較検討した。課題終了後、各被験者は課題に使用した単語の主観的な不快さを点数評価した。

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

この結果から、不快な単語刺激の認知における左右尾状核、左視床の役割が示唆された。



(A) Clusters of activation are overlaid onto a T1-weighted anatomical MR image. Correlation analysis was performed on the entire brain and several brain areas showed a significant correlation. Simple regression analysis ; corrected $p < 0.05$ in extent ; $n = 13$; $df = 11$.

(B) The scatter diagram demonstrates the correlation between the BOLD response of this cluster and the average rating of pleasantness of the words concerning interpersonal relationships among the 13 female subjects.

^a Spearman's rank-order correlation analysis ; correlation coefficient = -0.851 ; $p = 0.00068$; $n = 13$.

Fig. 2 Relationship between the degree of activation of brain areas and the average rating of pleasantness of words concerning interpersonal relationships

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

急性ストレスの sensory gating system に及ぼす影響⁽³⁾⁽⁴⁾

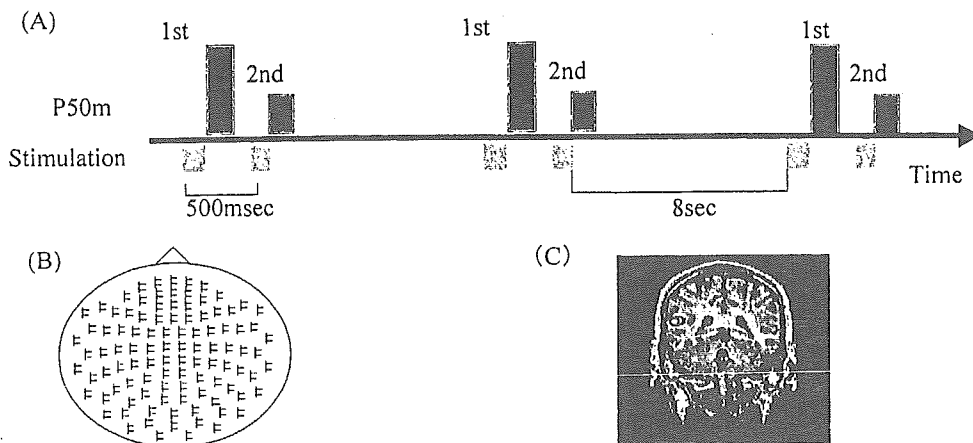
ストレス事象が脳内情報処理機構に与える影響を検討することは、ストレスへの適応を理解するうえできわめて重要と考えられる。今回は、ストレスを認知する際の脳内情報処理機構のうち、最初のコンポーネンにあたる感覚入力系 (sensory gating system) に焦点を当て検討を行った。

sensory gating system とは、生体にとって

あまり重要でない感覚刺激に対しては反応を小さくし (gating out)、重要な刺激に対しては反応を大きくする (gating in) 脳の前注意的な情報処理過程である。この情報処理過程は電気生理学的には、複数の事象関連電位によって構成されており、ストレスに対する適応機構として重要な役割を果たしていると考えられる。

本研究では、ストレスに対する適応機構としての P50 suppression (gating out に対応) に着目し、さまざまな急性ストレス負荷の影響について検討した。

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



(A) Task procedure ; The paired-click paradigm with an inter-click interval of 500 msec with click pairs (0.1 ms, 60 dB above the individually determined subjective hearing threshold) separated by 8 sec inter-pair was used.

(B) The average response waveform.

(C) Dipole locations over the primary auditory cortex. 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, found by a least-squares fit using a subset of 34 channels separately over each auditory cortex.

Fig. 3 Auditory sensory gating studied by magnetic P50 suppression

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

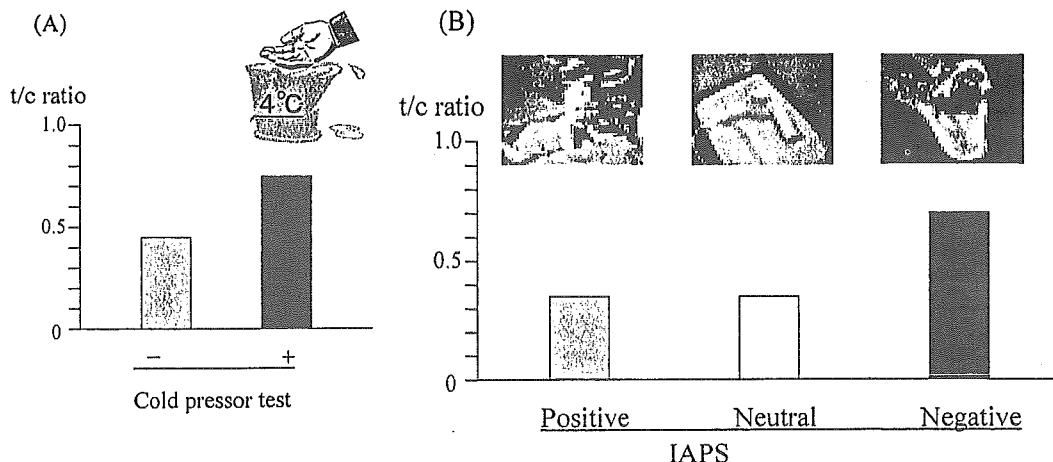
健常者8例において、cold pressor test 実施前には t/c ratio の減衰を認めたが、実施後には減衰を認めなかった。健常者15例において、positive および neutral な情動スライド提示中には t/c ratio の減衰は認められたが、negative な情動スライド提示中には認められなかった (Fig. 4)。すなわち、物理的ストレスだけでなく情動的ストレスも gating out を減弱させた。

今回の得られた所見は、ストレス負荷時には感覚入力システムの変更が起こり、より多くの外界からの情報に曝されることを意味している。このことは急性のストレス状況下では、危機を事前に察知するための合目的な変

化と考えられる。しかしながら、ストレス状況が遷延した場合あるいは断続的に繰り返し曝された場合などでは、本来は抑圧してもよいような感覚に曝され続けることになるかもしれない。したがって、この sensory gating system 上の変化が、ストレスに対する適応破綻を起こす引き金の1つになると考えることもできる。今後、この仮説を検証するためにさらなる検討を行っていく必要がある。

ストレス事象の予測に関する 脳科学的検討⁵⁾⁶⁾

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



(A) Physical stress : The degree of the P50m suppression was significantly attenuated after exposing physical stress of cold pressor test.

(B) Emotional stress : Three hundred digitized pictures, one hundred per each category, were chosen from the International Affective Picture System. The categories were negative, neutral, and positive. The visual stimuli were presented using projector and screen during the interval of click pairs presentation for 6 sec, from 1 sec after the second click to 1 sec before the first click of the next pairs. The degree of the P50m suppression was significantly attenuated when viewing negatively valenced slides.

Fig. 4 Various stress modulate auditory sensory gating : Studied by magnetic P50 suppression

レス事象の予測に関する脳科学的検討をfMRIおよびMEGを用いて行った。

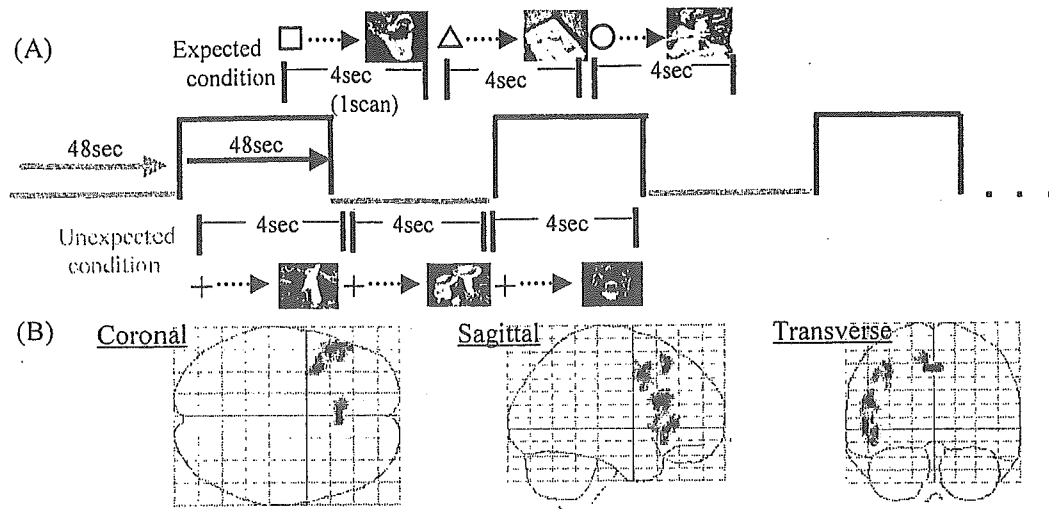
fMRIによる検討は、同意の得られた健常者15例を対象に、1.5 TのMRI装置(島津 Marconi社製)を用い、予測的反応時間課題遂行時のfMRIを撮像した。課題は、2つ1組の刺激(警告刺激S1と標的刺激S2)を一定の刺激間隔(4秒)でモニターに提示し、S2後にボタン押し反応をさせた。S1刺激として、○、△、□の幾何学図形を提示した(100 msec)。S2刺激として、異なる情動価(快/不快/中性;各30枚)をもつスライドを提示した(2秒)。被験者は、○-快、□-不快、△-中性のように、S1-S2の組み合わせを固定した条件(予期可能条件)と、S1-S2の組み合わせがランダムな条件(予期不可能条件)を交互に行った。解析はSPM 99を用い、予期可能条件と予期不可能条件の時の脳活動領域を比較検討した(Fig. 5)。

MEGを用いた検討は、健常者6例を対象に、全頭型204 channel脳磁図システム(Neuromag社製)を用い、予測的反応時間課題遂行時の脳磁図を記録した。被験者は、○-快、□-不快のように、S1-S2の組み合わせを固定した条件で、脳磁場データは情動価ごとにS2提示後1,000 msecを加算平均し、visual evoked field (VEF)の脳内信号源の推定を行った(Fig. 6)。

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

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

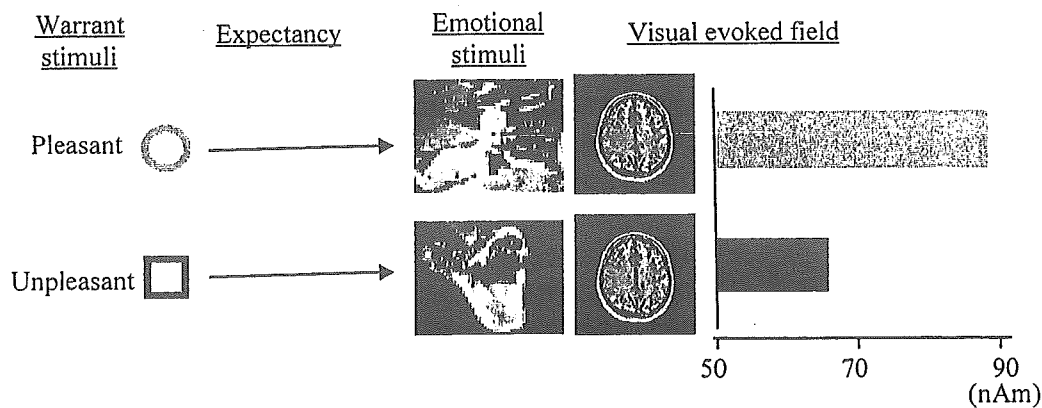
さらに同じ課題を用いて、情動スライド提示後の後頭葉視覚野に認められる反応の大き



(A) A warned reaction task ; Each trial involved the consecutive presentation of a warning stimulus (geometrical pattern, duration=100 msec) followed 3,900 msec later by an emotional picture (duration=2,000 msec). Pictures were chosen for use in this study from the International Affective Picture System on the basis of their normative valence ratings (pleasant, unpleasant, and neutral). Subjects were required to respond quickly by pressing a button with their right index finger when they detected an emotional picture. The subjects were administered two alternating experimental conditions. In the 'expected' condition, subjects could anticipate the valence of the emotional picture as a result of seeing the warning stimulus, because the geometrical pattern and the valence category of the emotional picture were fixed (e.g., a circle-pleasant ; a triangle-neutral ; a square-unpleasant). In the 'unexpected' condition, the warning stimulus consisted of a cross pattern. In this condition, subjects could not anticipate the valence of the emotional picture as a result of having been shown the warning stimulus.

(B) Statistical parametric maps of brain regions in the second level group analysis showing significant increases in BOLD contrast associated with expected condition compared to the unexpected condition at a statistical threshold of $p < 0.001$ (uncorrected) at the single voxel level and $p < 0.05$ (corrected) at the cluster level. Clusters of activation were shown as through-projections onto representation of standard stereotactic space (Sagittal, side view ; coronal, view from back, transverse, view from above).

Fig. 5 Brain activity during expectancy of emotional stimuli : an fMRI study



Participants were subjected to a warned reaction task. Each trial involved the consecutive presentation of a warning stimulus (geometrical pattern, duration=100 msec) followed 3,900 msec later by an emotional picture (duration=2,000 msec) from the International Affective Picture System. Subjects could anticipate the valence of the emotional picture as a result of seeing the warning stimulus, because the geometrical pattern and the valence category of the emotional picture were fixed (e.g., a circle-pleasant ; a square-unpleasant). Visual evoked field was measured in occipital lobe after exposing emotional stimuli. The degree of the visual evoked field was attenuated when they expected unpleasant pictures compared to pleasant pictures.

Fig. 6 Effect of expectancy of emotional stimuli on visual evoked field : an MEG study

さの違いについて検討した。快および不快な情動スライド提示後に、後頭葉視覚野のほぼ同じ位置に VEF を認めたが、VEF の強度は快刺激の予測と比較して不快刺激を予測したものでは小さかった (Fig. 6)。

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

おわりに

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

今後、うつ病を対象とした研究結果をふまえて、ストレス適応破綻の脳内メカニズムや

予防についてさらなる検討を行っていきたい。

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

文 献

- 1) Shirao N, Okamoto Y, Okada G, et al : Gender differences in brain activity toward unpleasant linguistic stimuli concerning interpersonal relationships : an fMRI study (in submission)
- 2) 白尾直子, 岡本泰昌, 岡本百合, 他 : 摂食障害患者と健常者における負の身体イメージ負の情動に関連した単語と中性の単語の評の検討. 脳と精神の医学 14 : 141-147, 2003
- 3) Yamashita H, Okamoto Y, Morinobu S, et al : Visual emotional stimuli modulate auditory sensory gating : studied by magnetic P50 suppression (in submission)
- 4) 山下英尚, 岡本泰昌, 岡田 剛, 他 : 脳磁図 (MEG) を用いたストレス適応破綻の脳内機構に関する研究 Sensory gating system に焦点を当てた検討. 精神薬療研究年報 34 : 273-278, 2002
- 5) Ueda K, Okamoto Y, Okada G, et al : Brain activity during expectancy of emotional stimuli : An fMRI study. *Neuroreport* 14 : 51-55, 2003
- 6) 岡本泰昌, 岡田 剛, 上田一貴, 他 : うつ病の病態解明に向けて-fMRI を用いた検討. 脳と精神の医学 14 : 119-126, 2003

うつ病患者の前頭葉機能に及ぼす抗うつ薬の効果： fMRI を用いた検討

岡田 剛^{*,**} 岡本 泰昌^{*,**}
山下 英尚^{*,**} 上田 一貴^{*,**}
旭 修司^{*,**} 山脇 成人^{*,**}

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

精神薬療研究年報 第36集：248～253，2004

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

はじめに

近年，うつ病の脳機能障害を明らかにする目的で脳機能画像研究がさかに行なわれている。その内，うつ病病相期の安静時の脳血流・代謝に関しては，ポジトロン断層撮像 (positron emission tomography : PET) を用いた研究から，左の前頭前野²⁾³⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾や帯状回前部⁹⁾⁵⁾¹⁰⁾での低下が比較的一致した見解として得られている。これに対して認知課題遂行時の脳活動測定は，うつ病の認知機能障害とその基礎となる脳活動の関連をより明らかにするうえで有用と考えられ，いくつかの先行研究⁴⁾⁶⁾⁷⁾¹¹⁾が散見できるが，研究数も少なく一致した見解は得られていない。機能的磁気共鳴画像法

(functional magnetic resonance imaging : fMRI) は前頭葉底部や側頭葉底部を撮像しにくいといった問題点はあるものの放射線被曝がなく，空間分解能，時間分解能ともに PET に比べ優れるという特徴から，課題遂行時の脳活動測定に広く用いられるようになってきている。今回われわれは，これまでの健常者を対象とした研究から左前頭葉⁸⁾⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾や帯状回前部¹⁶⁾などを賦活することが知られている言語流暢性課題を用い，うつ病患者の課題遂行時の脳活動を fMRI を用いて測定し，健常者の脳活動と比較検討を行うとともに，うつ病患者群に関しては病相期に加えて症状改善後にも測定を行なうことで，病状や抗うつ薬治療による脳の賦活機能の変化を検討したので報告する。

* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻先進医療開発科学講座 (精神神経医学) ; 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3, ** 科学技術振興事業団 戦略的基礎研究推進事業 (CREST, JST)

* Department of Psychiatry and Neurosciences, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan. ** Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Corporation (JST), Seika, Japan.

Table 1 Description of depressed subject

age	gender	(depressed)		(remission)	
		HRSD	medication	HRSD	medication
34	M	15	amoxapine 150mg	8	amoxapine 150mg
35	M	22	fluvoxamine 150mg	7	fluvoxamine 200mg
42	M	15	clomipramine 150mg	3	clomipramine 150mg
45	M	25	imipramine 200mg	10	imipramine 200mg
46	M	27	fluvoxamine 150mg	4	fluvoxamine 200mg
52	M	13	fluvoxamine 200mg	6	fluvoxamine 50mg
52	M	21	paroxetine 20mg	6	paroxetine 20mg
54	F	18	amoxapine 225mg	6	amoxapine 225mg
55	F	19	fluvoxamine 150mg	6	fluvoxamine 200mg
57	F	15	fluvoxamine 150mg,	4	fluvoxamine 200mg,
47.2 ± 8.2		19.0 ± 4.7		6.0 ± 2.1	

対象および方法

1. 対象

対象はDSM-IV¹⁾で大うつ病性障害の診断基準をみたす広島大学医学部附属病院精神科入院中のうつ病患者10例(男性7例, 女性3例, 平均年齢 ± SD = 47.2 ± 8.2歳)および年齢・性別・利き手をマッチングさせた健常ボランティア10例(平均年齢 ± SD = 46.5 ± 9.3歳)で, 患者群では病相期(17 item Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD = 19.0 ± 4.7点)と抗うつ薬による治療で症状改善後(寛解期)(HRSD = 6.0 ± 2.1点)の2度測定を行なった。また患者群はいずれの測定時にも抗うつ薬を内服中であった(Table 1)。なお, この研究は広島大学医学部倫理委員会の承認を受けたプロトコルに従い, 対象者全員に書面によって研究の目的と内容を説明して, 文書による同意を得たうえで行なわれた。

2. MRI撮像

fMRIは1.5 TeslaのMRI装置(GE社製)を用いて, AC-PC lineに平行な8スライス(最下面はAC-PC lineより1スライス下方)をスライス厚7 mm (gap 1 mm)でT2*強調, gradient echo, echo planar imaging (EPI) シークエンスにより撮像した(TR = 3000 ms, TE = 50 ms, flip angle = 90°, FOV = 240 mm, matrix = 64 × 64, voxel size = 3.75 × 3.75 × 7 mm)。また

fMRI撮像終了後, 位置同定のため全脳をカバーする86スライスのT1強調シークエンスによる構造画像(voxel size = 0.94 × 0.94 × 2 mm)を撮像した。

3. 実験パラダイム

課題は, 言語流暢性課題と対照課題を30秒ごとに交互に3回ずつ繰り返すブロックデザインとし, この間の脳活動をfMRIで測定した。言語流暢性課題においては被験者に対し3秒ごとに頭文字(例えば'た')をhead coil固定のモニターを通して視覚的に提示し, その頭文字で始まる単語を声には出さず頭の中で思い浮かべてもらった。対照課題では, 被験者に対し3秒ごとに'やすみ'と提示し, そのたびに'やすみ'と頭の中で繰り返してもらった。また撮像終了後に言語流暢性課題における単語の産出数(「た」, 「て」, 「さ」それぞれについて30秒間にできるだけたくさんの単語を言ってもらい, その数(合計)を測定した。

4. 統計解析

単語の産出数については, 健常者群と患者群(病相期), 健常者群と患者群(寛解期), 患者群(病相期)と患者群(寛解期)をt検定を用いて比較検討した。

fMRIによって得られた画像データは, 解析用ソフトであるSPM99(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いて, 前処理と統計解析を行なった。前処理として, 各被

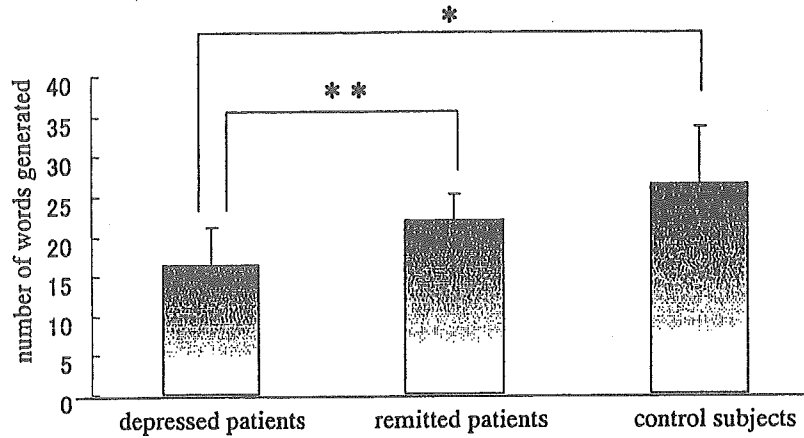


Fig. 1 Verbal Fluency Performance

* $P < 0.001$ two sample t-test

** $P < 0.001$ paired t-test

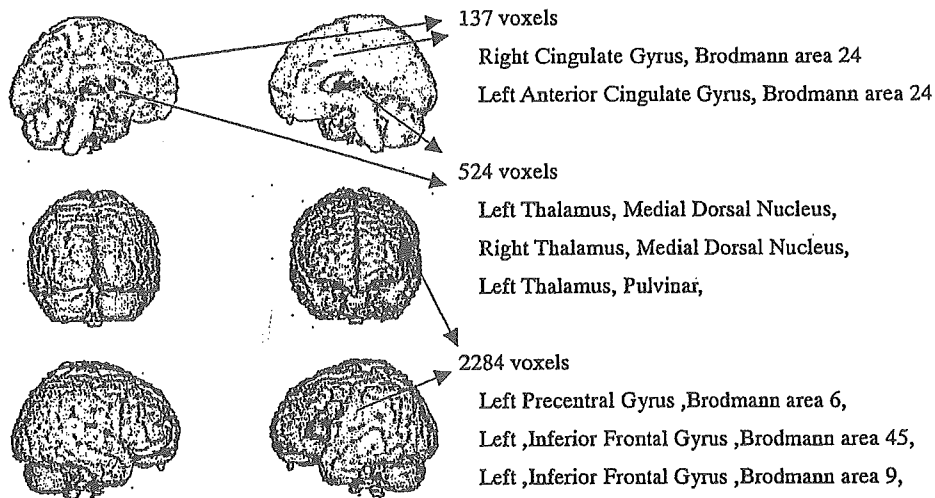


Fig. 2 Statistical parametric maps of brain regions (on the second level analysis for 10 control subjects) showing significant activation associated with word generation, compared to word repetition at a statistical threshold of $p < 0.001$ (uncorrected) on the single voxel level and $p < 0.05$ (corrected) on the cluster level.

験者の一連の脳画像の動きの補正と空間的標準化、3次元 Gaussian-filter による smoothing を行なった。統計解析は、被験者毎に血行動態反応関数 (HRF) を convolve した box-car 関数によって一般線形モデルに基づく統計的推定を行い、さらに課題条件—対照条件の比較によってコントラスト画像を得た。続いて各被験者から得られたコントラスト画像を用いて検定によるグループ解析を行い、患者群 (病相期)、患者群 (寛解期) および、

健常者群のそれぞれにおいて言語流暢性課題遂行中に対照課題遂行中と比較して有意に活動が上昇した領域 ($p < 0.001$ を有意として推定し、その空間的広がりを用いて多重比較の補正後 $p < 0.05$ を満たす領域) を同定し、比較検討を行なった。

結 果

1. 神経心理学的評価 (単語の産出数)

言語流暢性課題における単語の産出数は、健常

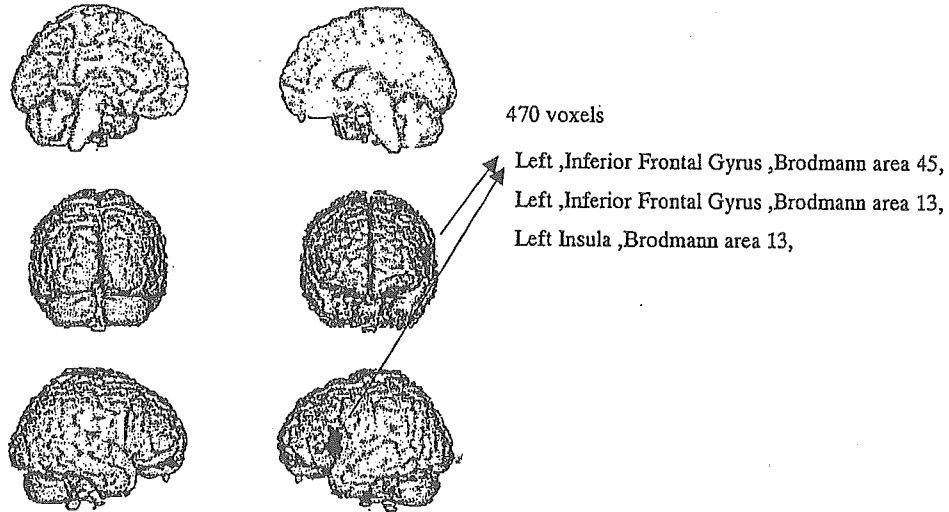


Fig. 3 Statistical parametric maps of brain regions (on the second level analysis for 10 depressed patients) showing significant activation associated with word generation, compared to word repetition at a statistical threshold of $p < 0.001$ (uncorrected) on the single voxel level and $p < 0.05$ (corrected) on the cluster level.

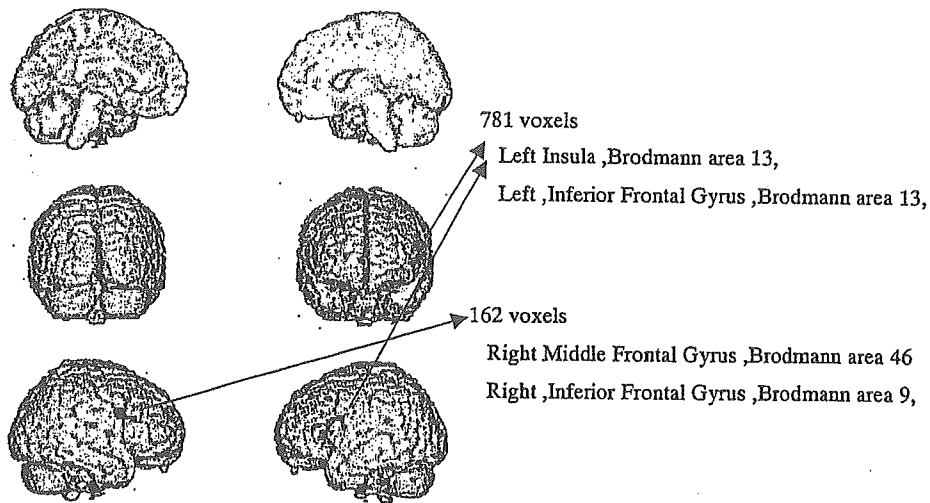


Fig. 4 Statistical parametric maps of brain regions (on the second level analysis for 10 remitted patients) showing significant activation associated with word generation, compared to word repetition at a statistical threshold of $p < 0.001$ (uncorrected) on the single voxel level and $p < 0.05$ (corrected) on the cluster level.

者群では平均 \pm SD = 26.4 ± 7.2 個, 患者群 (病相期) では 16.4 ± 4.8 個と患者群において有意に低下していたが, 寛解期には 21.9 ± 3.3 個と有意に改善した (Fig. 1).

2. fMRI で得られた局所脳活動

健常者群では先行研究に一致して言語流暢性課

題遂行中に左前頭前野と視床および帯状回前部において有意な活動上昇が認められた (Fig. 2). 一方, うつ病患者群 (病相期) においては帯状回前部では有意な活動上昇がみられず, 左前頭前野では活動上昇はみられたものの, 健常者と比較して賦活領域は減少していた (Fig. 3). また, 患者群

では症状改善後の測定においても帯状回前部の賦活はみられず、左前頭前野では病相期よりは広い範囲で賦活がみられたものの、健常者群と比較して賦活領域は減少していた。さらに、症状改善後の患者群のみ課題遂行時に右前頭前野の賦活がみとめられた (Fig. 4)。

考 察

今回の研究から、うつ病患者では健常者と比較して左前頭前野や帯状回前部において言語流暢性課題遂行時の脳の賦活機能が低下していることが示唆された。この結果は、Tower of London 課題遂行中に帯状回前部の賦活がみられず、前頭前野の領域での賦活も健常者と比較し低下しているとする先行研究⁹⁾と一致する結果であり、これまで報告されてきた安静時の血流低下と合わせて、うつ病患者でこれらの領域の機能異常があることを示唆するものであると考えられる。しかし、Wisconsin Card Sorting 課題¹⁰⁾や Stroop 課題¹¹⁾を用いた先行研究では、うつ病患者で左前頭前野の賦活機能低下はみられないことが報告されている。これらの不一致が、用いた課題による違いなのか、疾患の不均一性によるものなのかを明らかにするためには、今後同一患者において複数の課題を用いた検討を行なうなど、より詳細な検討が必要と考えられる。また、今回の縦断的研究の結果から、病相期にみられた左前頭前野や帯状回前部の賦活機能低下は、抗うつ薬による症状改善後も十分改善しないことが示唆され、継続療法の必要性を支持する結果と考えられた。さらに、寛解期の患者群でのみ右前頭前野において有意な賦活がみられたことから、神経心理学的評価では改善した後も、その基礎となる脳活動自体は健常者と異なっており、症状の再燃のしやすさや微細な認知機能の障害などと関連している可能性が考えられた。また、今回は少数例で短期間のフォローアップであったが、個々の症例では賦活機能の改善例もみられており、今後賦活機能の改善例と非改善例に分けて再燃のリスクなどを検討するなどさらなる縦断研究を行なうことで、fMRI を治療効果の判定や、抗うつ薬の減量、中止などの客観的な指標として応用していける可能性もあると考えられた。

文 献

- 1) American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. Washinton, 1994.
- 2) Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, and Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1989 ; 46 : 243 - 50.
- 3) Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, and Dolan RJ. The anatomy of melancholia — focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*, 1992 ; 22 : 607 - 15.
- 4) Berman KF, Doran AR, Pickar D, and Weinberger DR. Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. *Br J Psychiatry*, 1993 ; 162 : 183 - 92.
- 5) Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, and Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 1997 ; 386 : 824 - 7.
- 6) Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, and Sahakian BJ. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task : a study using positron emission tomography. *Psychol Med*, 1997 ; 27 : 931 - 42.
- 7) Elliott R, Sahakian BJ, Michael A, Paykel ES, and Dolan RJ. Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med*, 1998 ; 28 : 559 - 71.
- 8) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, and Frackowiak RS. Investigating a network model of word generation with positron emission tomography. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1991 ; 244 : 101 - 6.
- 9) Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, and Frackowiak RS. A PET study of word finding. *Neuropsychologia*, 1991 ; 29 : 1137 - 48.
- 10) Galynker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, and Sersen D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med*, 1998 ; 39 : 608 - 12.
- 11) George MS, Ketter TA, Parekh PI, Rosinsky N, Ring HA, Pazzaglia PJ, Marangell LB, Callahan AM, and Post RM. Blunted left cingulate activa-

- tion in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997 ; 9 : 55 - 63.
- 12) Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, and Syrota A. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state : a confirmation. *Am J Psychiatry*, 1990 ; 147 : 1313 - 7.
- 13) Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, Devanand DP, and Mukherjee S. Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch Gen Psychiatry*, 1990 ; 47 : 60 - 70.
- 14) Schlosser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL, and Brodie JD. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998 ; 64 : 492 - 8.
- 15) Warburton E, Wise RJ, Price CJ, Weiller C, Hadar U, Ramsay S, and Frackowiak RS. Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. *Brain*, 1996 ; 119 : 159 - 79.

ABSTRACT

Effect of antidepressants on the frontal lobe function in major depression : an fMRI study

Go Okada^{***}, Yasumasa Okamoto^{***}, Hidehisa Yamashita^{***}, Kazutaka Ueda^{***}, Shuji Asahi^{***}, Shigeto Yamawaki^{***}

* Department of Psychiatry and Neurosciences, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan. **Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Corporation (JST), Seika, Japan.

Functional neuroimaging studies on patients with depression have found abnormal activity in the left prefrontal and anterior cingulate cortex compared with healthy controls. Other studies have shown that these regions become active in healthy subjects during verbal fluency tasks, while patients with depression show impaired performance on such tasks. We used functional magnetic resonance imaging to investigate changes in cerebral blood oxygenation associated with a verbal fluency task in depressed patients and healthy volunteers. Ten right-handed patients with major depressive disorder according to DSM-IV (17 item Hamilton Rating Scale for Depression : HRSD = 19.0 ± 4.7) and ten age- and sex-matched healthy subjects participated in the study. Depressed patients were rescanned following clinical remission (HRSD = 6.0 ± 2.1). In contrast to 10 age- and sex-matched healthy control subjects who activated the left prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex during word generation, 10 depressed subjects showed attenuated activation in the left prefrontal cortex and did not show significant activation in the anterior cingulate cortex. These differences between patients and controls persist following symptom remission.

(Ann. Rep. Mitsubishi Pharma Res. Found. 2004, 36 : 248 ~ 253)

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

広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学
山下英尚、山脇成人

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

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

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

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

文献

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

SSRI 離脱症候群の診断基準

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

Tamam and Ozpoyraz, 2002 を一部改変

高齢者の抗不安薬の使い方

山下英尚、山脇成人

広島大学大学院精神神経医科学

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

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

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

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

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

●はじめに

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

●ベンゾジアゼピン系薬剤 (BZP) の薬理作用

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

●加齢による薬物動態の変化

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SSRI の不安障害に対する保険適応は本邦ではパロキセチンがパニック障害、フルボキサミンが強迫性障害のみであるが、海外ではさまざまな不安障害に対して適応があり、不安障害全般に有効であると考えられ、不安障害治療の第1選択薬となってきた。また、老年期の不安障害ではうつ病の合併が高率であり、SSRI の使用はこのような症例では特に有効性が高いと考えられる。海外では全般性不安障害に対して 5HT_{1A} 受容体アゴニストであるブスピロンの有効性が広く報告されている。ブスピロンは本邦では認可されていないが、同様の 5HT_{1A} 受容体アゴニスト作用をもつタンドスピロンが上市されており、ブスピロンと同様に全般性不安障害に対しては有効であると考えられる。

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

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

●精神療法の併用

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

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

References

- DuPont RL. A practical approach to benzodiazepine discontinuation. *J Psychiatr Res.* 1990, 24 Suppl 2: 81-90.
- Hillestad L, Hansen T, Melsom H, Drivenes A. Diazepam metabolism in normal man. I. Serum concentrations and clinical effects after intravenous, intramuscular, and oral administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1974, 16: 479-84.
- Noyes R Jr, Garvey MJ, Cook B, Suelzer M. Controlled discontinuation of benzodiazepine treatment for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1991, 148: 517-23.
- Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg.* 2003, 58: 27-36.
- Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of long and short elimination half-life and the risk of hip fracture. *JAMA.* 1989, 262: 3303-7.
- Small GW. Recognizing and treating