

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(7)

Mood disorders

気分障害

(Manic-depressive psychosis)

(躁うつ病)

(株) スギ薬局

DI 室

2022年1月

Key words

- ① うつ病は**脳内神経伝達物質**（セロトニン、ノルアドレナリン）の**減少**である。
- ② SNRI は**下行性疼痛抑制系を賦活**し、デュロキセチンは各種の鎮痛適応を有する。
- ③ うつは甘えや怠けではないので**叱咤激励をしない**ようにする。

* 脳内神経伝達物質

(モノアミン類：分子内にアミノ基、イミノ基の窒素原子一つだけでもつアミン)

セロトニン：安らぎ、安定感、落ち着き

セロトニンの減少でストレスを強く感じ、うつ病になりやすい。

ノルアドレナリン：意欲、(生存のための神経伝達物質)、恐れ、驚き、

ドーパミン：喜び、快楽、快感、運動協調

* DSM-5 (2013 アメリカ精神医学会)

: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-5 病名・用語翻訳ガイドライン (初版) 2014.

disorder (s) を従来の「障害 (群)」に加えて「症」を追加し併記した。例えば
パニック症/パニック障害、うつ病/大うつ病性障害 (Major depressive Disorder)

1 疾患概念と病態

- ① うつ状態になると、気分が沈み、興味や感情が失われる。さらに意欲の低下、疲れやすさ、自責的な考え、集中力の低下、自殺念慮、食欲や睡眠の障害などがみられる。このような状態が**2週間以上続けば、うつ病と診断**される。
- ② 躁状態では、逆に気分が高揚して活動性が増し、多弁、易刺激的、思考は楽観的、誇大的、時に攻撃的になる。**躁病では、少なくとも1週間はこのような状態が続く。**
- ③ 気分障害は、うつ病相だけを示す単極型と躁うつ両病相を持つ双極型に二大別される。
- ④ それぞれの病相は、時期がくれば寛解するが、再発もしやすく周期的に出現することが多い。
- ⑤ 双極型の生涯有病率は、0.4~1%と報告されている。
- ⑥ 単極型のうつ病は、多く全人口の13~17%は生涯に1回以上の頻度で気分障害にかかる可能性があると言われている。
- ⑦ 男女比は、双極型ではほぼ同数であるが、単極型は女性が男性の約2倍と多い。

(1) 成因

- ① まず、第一親族における発症危険率が、単極型で一般人口の約2倍、双極型で約7倍になるという遺伝要因があげられる。
- ② 科学的研究では、かつて三環系抗うつ薬の作用から「モノアミン仮説」が提唱されたが、

その中でも**セロトニン機能の低下がとくに強調されるようになった**。これは、三環系に限らず抗うつ効果を有する薬物の多くがセロトニンの前シナプスへの取り込み阻害やそこから遊離増加をもたらすからである。

- ③ 後シナプス側神経細胞内での情報伝達機構の詳細は、まだ明らかでない。
- ④ 心理社会的な要因としては、古くから気分障害に特有の病前性格が指摘されている。
- ⑤ 双極型では循環性格（社交的、活発、面倒見よい、ユーモラスなど）、単極型ではメランコリー親和型性格（秩序を重んじる）や執着性格（几帳面、真面目、凝り性）である。このような病前性格に特定の状況負荷が加わった場合に発病すると従来考えられてきた。
- ⑥ 双極型は、単極型に比べて遺伝要因の関与が高いものの病態に関しては不明な点が多い。リチウムの作用などから、細胞内シグナル伝達系への働きに注目されている。まだその機序はよく解っていない。

（2）症状

- ① 躁状態とうつ状態をそれぞれ**気分、思考、意欲、身体症状の4つに分けて整理**すると理解しやすい。
- ② 1人の患者に全ての症状が出揃うわけでないが、いくつかの症状が組み合わされてみられる。まれには、1人の患者に同時にうつと躁のいくつかの症状が混じり合っていることがあり、**混合状態**と呼ばれる。
- ③ うつでは、日内変動が特徴的で、**多くは午前中に症状が強く現れる**。
- ④ うつでは、多彩な症状が出現するが、特に頻度の高い物として、**睡眠障害**（早朝覚醒）、食欲不振、易疲労感、口渇、便秘、頭痛・頭重、肩こり、性欲減退などがあげられる。
- ⑤ うつの身体症状の中には、治療が開始されると抗うつ薬による副作用との鑑別が難しくなるものが多いため注意が必要である。

⑥ **<服薬指導注意>** 病識については、うつ病では、心身の不調は強く自覚しているが、**疲れや睡眠不足のせいであると理解していることがあり、「うつ」という精神疾患によるものとは考えていないことが多い。**

⑦ **<服薬指導注意>** 躁の状態の場合も病識に乏しく、**多くの患者はいつになく絶好調**だとしか思っていない。しかし、病相を繰り返しているケースのなかには病識を持つものもいる。

- ⑧ 病識の有無は、服薬指導の際に問題となるので重要である。

* 気分変調症について（慢性軽症うつ病）

- ① **気分変調症とは、軽度の抑うつ気分**、広範な領域に対して興味の消失や何事も楽しめないのが、長い間（2年以上）続く状態である。治療しないままではうつ病になる。うつ病ほど薬物療法の効果は期待できないばかりか、副作用が出るとかえって患者を**心氣的**（医学的に病気とは考えられないのに、心身の不調にとらわれている状態：神経症）にす

るなどマイナス面が大きいいため、うつ病に使用する量よりもやや少なめに投与する。アルプラザラム（ソラナックス、コンスタン）、エチゾラム（デパス）など抗うつ効果あると言われているベンゾジアゼピン系の抗不安薬を用いることもある。

- ② **心身症**：特定の器官に対して、心理的不安などの精神症状を訴える。臨床検査で異常がある。
- ③ **神経症**：細かな身体的変化を病気と思い、診断で否定されてもこだわりを捨てない。病識がある。PTSD、脅迫神経症、ヒステリー、（心氣的）

（3）診断

- ① ICD-10（1990年）に気分障害：Mood（Affective）disordersとして分類されている。
- ② 主な疾患名として、躁病、うつ病、気分循環症（軽症のうつや躁の期間を繰り返す）、気分変調症（慢性軽症のうつ状態）、反復性短期うつ病性障害などがある。

（4）検査

- ① 問診にて、症状と経過、生活史、性格傾向、家族歴、既往症、服薬歴などを聞く。
- ② 検査では、うつ状態をきたす身体因性の疾患を考慮して、身体的診察と血液検査、必要に応じて頭部CTやMRI、甲状腺や副腎など内分泌疾患の精査を行う。
- ③ 薬剤性うつ状態の除外のために、服用中の薬物について、必ず確認する。
- ④ 治療経過の中で性格傾向を知る為に各種の心理検査を行う場合もある。

（5）経過・予後

- ① 一般的には、躁が3ヵ月程度、うつが6ヵ月程度の病相で寛解に至るが、再発もしやすく、後にまた同じような状態に陥ることがある。
- ② 再発を繰り返すタイプの患者では、個体により症状、病相期間、寛解期の間隔が大体決まっている場合が多い。
- ③ 毎年ほぼ同じ季節に病相を繰り返している者（季節性）や、病相周期が週～月単位の速い者（急速交代型）もいる。
- ④ 双極では、躁とうつはほぼ交互に表れる場合が多い。
- ⑤ うつ病患者の中に、**現在使用されている抗うつ薬に反応しない一群（非反応群）が約20～30%存在する。**
- ⑥ しかも、近年SSRIやSNRIが登場し、抗うつ薬の守備範囲が広がることが期待されたが、**抗うつ効果に関する限りそれまでの三環系の有効率とさほど変化はなく、非反応群への対応が今後の課題**となっている。

2 治療方針

- ① 躁、うついずれにしても、診断が確定すれば、本人や家族にきちんと病気であることの説明をし、受容的に接しながら、治療へ導入していく。
 - ② 気分障害の治療には、生物学的な治療と心理社会的療法があり、経過によって、躁・うつそれぞれの病相時の急性期治療と病相間寛解期における予防療法とに分けられる。このうち、うつ病には抗うつ薬、躁病や予防療法には気分安定薬による薬物療法が最も重要である。
 - ③ 薬物の効果が十分出ないときは、補充療法が試みられることがある。最近、麻酔科の協力を得て無痙攣性の電気ショック療法が行われている。
 - ④ 主に冬期にうつ状態となり夏期に回復する季節性気分障害には高照度光療法も試みられている。
 - ⑤ うつ状態には夜間睡眠を強制的にとらないようにする断眠療法も試行されているが、効果の持続が短いことから普及していない。
- ⑥ **<服薬指導参考> 病相のうつ病の精神療法では、患者の辛さを十分に受容・共鳴し、休息を勧め、必ず治ることを保証する（医師）。**
 - ⑦ **<服薬指導参考> うつは甘えや怠けではないので叱咤激励はしないようにする。**
- ⑧ 自責感、絶望感、当惑、焦燥の強い患者では**自殺に注意し、面接（医師）の際に自殺しない約束を交わす。**
 - ⑨ 患者は悲観的、消極的な判断を下しやすいので、退職や離婚などの重要な決定は寛解後に考えるように進める。
 - ⑩ 家族へ疾病の説明と治療への支援を依頼し、可能であれば職場にも協力してもらうよう働きかける。
 - ⑪ 最近では、うつ病に対して認知療法も取り入れられている。これは、人間の気分は状況をどう認知するかによって影響を受けるという仮説に基づき、心理教育や認知の妥当性の検証、現実指向的な認知への置き換えなどをおこなうものである。
 - ⑫ 躁病の治療は、気分安定薬による薬物療法がまず行われるが、躁症状による興奮、易怒・易刺激性が強い場合には、早期の鎮静を目的に抗精神病薬が併用される。
 - ⑬ 精神療法は、患者の多弁・多動のペースに巻き込まれないように注意しながら、出来るだけ刺激を避け、思考の転導性や権威を重んじる思考傾向を利用しながら薬物療法に導入する。
 - ⑭ 患者が薬物療法に応じなかったり、逸脱行為により社会的信用や財産を失うようであれば入院治療する。
 - ⑮ 寛解期には、再発防止のための気分安定薬による薬物療法と規則的な生活や無理をしない生き方を勧め、患者の価値観や病前性格の問題点などを洗いなおす精神療法が行われる。

3 治療ガイドライン

<日本うつ病学会治療ガイドライン

うつ病(DSM-5) / 大うつ病性障害 2016 (サマリー) > 2016年7月31日

薬物療法に関連する項目のみ抜粋

< 8) 薬物療法の注意点 >

① 抗うつ薬を開始する際には、**アクチベーション (症候群) を含む副作用に注意し、少量から漸増することを原則とする。**抗うつ薬治療中は常に双極性障害の可能性を再検討する姿勢が必要である。

② **嘔気・嘔吐、下痢など主要な副作用の可能性をあらかじめ説明することは、服薬の自己中断を防ぐ意味でも治療的である。**

③ 薬物相互作用の面では、多くの **SSRI は肝臓の薬物代謝酵素である CYP450 を阻害して、他剤の血中濃度を上昇させることに対する配慮が必要である。**P 糖タンパクを介して他剤の血中濃度に影響を与える可能性も考慮しておく必要がある。高齢者では他科から処方されることが多いので確認をする。

④ 多くの向精神薬において、**飲酒と車両の運転、危険作業は回避すべき旨が記載されており、処方にあたって十分配慮する。**

⑤ 抗うつ薬の**アミトリプチン (トリプタノール)、トラゾドン (レスリン/デジレル)、ミルタザピン (リフレックス/レメロン)**などは、睡眠を改善させると同時に鎮静的な副作用を生じさせる。

⑥ **SSRI や SNRI などは、睡眠状態の悪化を招く可能性があると同時に鎮静的な副作用は少ないものもある。**

⑦ ベンゾジアゼピン系の睡眠薬の中で、うつ病の不眠への効果についてランダム化比較試験によって**効果が示されているのは、ゾルピデム (しかしマイスリーの添付文書には統合失調症及び躁うつ病は除くとある) とエスゾピクロン (ルネスタ : アモバンの光学異性体)** である。

(第1章 うつ病治療計画の策定)

第2章 軽症うつ病

必要に応じて選択される推奨治療

新規抗うつ薬 : **SSRI、SNRI、NaSSA** : ミルタザピン (リフレックス / レメロン)

第3章 中等症・重症うつ病 (精神病性の特徴を伴わないもの)

① 推奨される治療

新規抗うつ薬 : **SSRI、SNRI、NaSSA**

三環系抗うつ薬 / 非三環系抗うつ薬

② 必要に応じて選択される推奨治療

ベンゾジアゼピン系薬の一時的な併用

リチウム（リーマス）、T3/T4、気分安定薬（リチウム：リーマス、バルプロ酸：デパケン、カルマゼピン：テグレトール、ラモトリギン：ラミクタール）による**抗うつ効果増強療法**

第二世代抗精神病薬による抗うつ効果増強療法

アリピプラゾール（エビリファイ）：追加適応症（2013/6）

③ 推奨されない治療

ベンゾジアゼピン系薬による単剤治療

スルピリド（ドグマチール）や第二世代抗精神病薬による単剤療法

中枢刺激薬、

バルビツール製剤（ベゲタミンを含む）：2016.12.31 で中止

抗うつ薬の多剤併用、抗不安薬の多剤併用など、同一種類の向精神病薬を合理性なく多剤併用すること

*** 気分安定薬は、躁状態とうつ状態の治療と予防に効果があり、双極性障害薬物治療の基本となる薬剤である。現在、日本では気分安定薬と呼ばれているものには、炭酸リチウム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギンがある。**

第4章 精神病性うつ病

① 精神病性うつ病

推奨される治療

抗うつ薬と抗精神病薬の併用

抗うつ薬単剤で治療開始し、効果不十分ならば抗精神病薬を追加

② 緊張病症状を伴ううつ病

推奨される治療

ベンゾジアゼピンの経口または非経口投与

第5章 児童思春期のうつ病

① 推奨されない治療

三環系・四環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬

② 必要に応じて選択される治療

12歳以上ではエスシタロプラム（**レクサプロ**）

6歳以上ではセルトラリン（**ジェイゾロフト**）

第6章 うつ病患者の睡眠障害とその対応

① 推奨されない治療

不眠に対するバルビツール酸系薬物（ベゲタミンを含む）：2016.12.31 で中止

非バルビツール酸系薬物の投与、

同一作用機序薬剤多剤併用、

過眠に対する中枢神経刺激薬

② 特に注意すべき有害作用

抗うつ薬による不眠の悪化

ベンゾジアゼピン受容体作動薬の奇異反応

鎮静系抗うつ薬の持つ心血管系副作用

<双極性障害の治療ガイドライン 2012（サマリー）>

（日本うつ病学会ガイドライン 双極性障害）

(1) 躁病エピソードの治療

① 最も推奨される治療

躁状態が軽度の場合：リチウム（リーマス）

躁状態が中等度以上の場合

リチウム（リーマス）と第二世代抗精神病薬の併用

オランザピン（ジプレキサ：双極性の躁症状取得：2010/10）、

アリピプラゾール（エビリファイ：双極性の躁症状取得：2012/1）、

クエチアピン（セロクエル）、リスペリドン（リスパダール）

② 次に推奨される治療

躁状態が軽度の場合：**バルプロ酸（デパケン）**、第二世代抗精神病薬

オランザピン（ジプレキサ）、アリピプラゾール（エビリファイ）、

クエチアピン（セロクエル）、リスペリドン（リスパダール）、

カルバマゼピン（テグレトール）

バルプロ酸（デパケン）と第二世代抗精神病薬の併用

③ その他の推奨されうる治療

気分安定薬（リーマス、テグレトール、デパケン、ラモトリギン）2剤以上の併用。

気分安定薬と定型抗精神病薬の併用

クロルプロマジン（コントミン/ウインタミン）、スルトプリド（バルネチール）、

ハロペリドール（セレネース）、レボメプロマジン（ヒルナミン）、

チミペロン（トロペロン）、ゾテピン（ロドピン）

④ 推奨されない治療：ラモトリギン（ラミクタール；抗てんかん薬）、

トピラマート（トピナ；抗てんかん薬）、ベラパミル（ワソラン）など

(2) うつ病 / 大うつ病エピソードの治療

- ① 推奨される治療：クエチアピン（セロクエル）、リチウム（リーマス）
ラモトリギン（ラミクタール）
オランザピン（ジプレキサ：双極性のうつ症状取得：2012/1）
*クエチアピン（ビプレッソ徐放錠：双極性のうつ症状取得：2017/8）
- ② その他の推奨されうる治療：リーマスとラミクタールの併用、

③ 推奨されない治療：三環系抗うつ薬、抗うつ薬による単独治療など

(3) 維持療法の治療

- ① 最も推奨される治療：リーマス
- ② 次に推奨される治療：ラミクタール、ジプレキサ、セロクエル、
リーマスまたはデパケンとセロクエルの併用、
リーマスとラミクタールの併用、
エビリファイ、リーマスとエビリファイの併用、
リーマスとデパケンの併用、デパケン
- ③ その他の推奨されうる治療：テグレトール、
リスパダール持効性注射剤（十分な心理教育を行なってもなお服薬不遵守の患者）、
上記以外の気分安定薬同士、あるいは気分安定薬と第二世代抗精神病薬の組み合わせ、
甲状腺ホルモン剤
- ④ 推奨されない治療：抗うつ薬（特に三環系抗うつ薬）の使用、抗うつ薬単剤での治療
（もち上げ過ぎて躁転させる）

< 我国の躁うつ病用薬（双極性障害の適応症をもつ薬剤） >

- ① 双極性障害における躁病エピソードに使用される薬剤
リーマス、ジプレキサ、エビリファイ、デパケン、テグレトール。
適応外適応：セロクエル・リスパダール
- ② 双極性障害におけるうつ病エピソードに使用される薬剤
リーマス、ラミクタール、ジプレキサ、ビプレッソ徐放錠
適応外適応：セロクエル

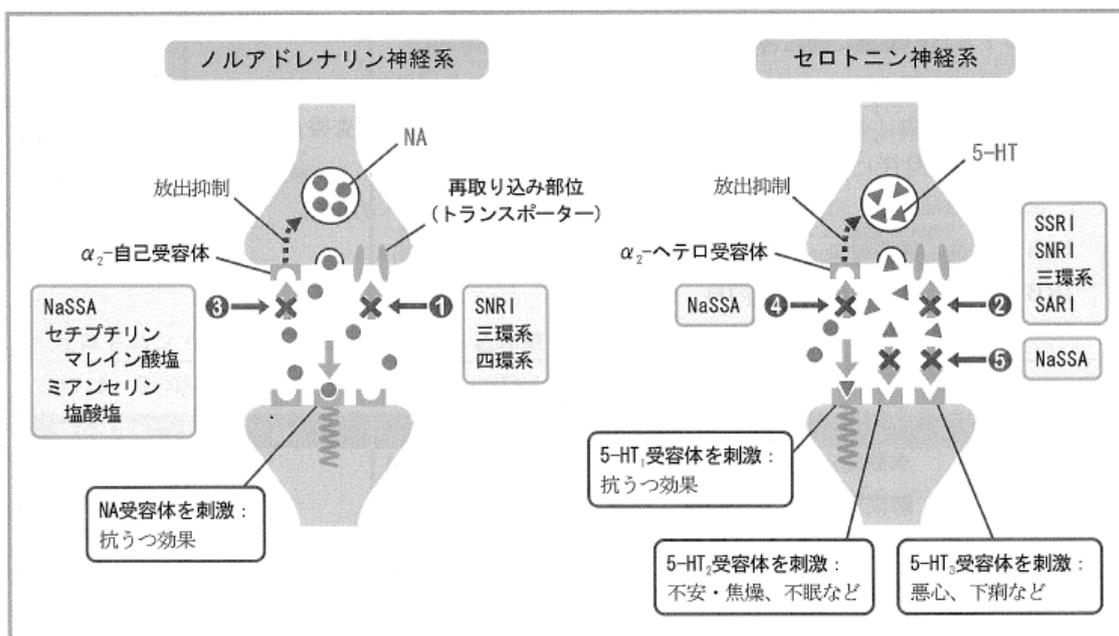
* ラモトリギン（ラミクタール）副作用による死亡例多発に対する学会ステートメント

日本うつ病学会、日本神経精神薬理学会、日本臨床精神神経薬理学会は、てんかん・双極性障害治療薬ラモトリギン（ラミクタール）に関する連名ステートメントを発表した。ブルーレターでは、2014年9月～12月の間に、ラモトリギンとの因果関係が否定できない**重篤な皮膚障害**が発現し、死亡に至った症例が4例報告された。いずれの例でも用法・用量が守られておらず、皮膚障害の発現後、重篤化するまで投与が中止されていなかったという。販売開始以降、2015年1月26日までの間に、同薬の投与により重篤な皮膚障害が発現

し死亡に至った症例が 16 例報告されている。本ステートメントでは、これまでの検討により、皮膚障害の危険因子として ①用法・用量の非遵守例 ②バルプロ酸併用例 ③他の抗てんかん薬での薬疹の既往歴 ④13 歳以下の小児⑤投与 8 週以内一が挙げられ、特に①の非遵守例において死亡に至る重症化が顕著であることを指摘している。

(引用：Medical Tribune 2016.1,21)

4 抗うつ薬の主な作用機序 (引用：SAFE-DI ガイドラインシリーズ うつ病より)



NA : noradrenaline

5-HT : 5-Hydroxytryptamine (serotonin)

5-HT₁ 受容体刺激：抗うつ効果
 5HT₂ 受容体刺激：不安、焦燥、不眠
 5HT₃ 受容体刺激：悪心、下痢

- ①ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用→ シナプス間隙ノルアドレナリンの濃度上昇。
- ②セロトニンの再取り込み阻害作用→ シナプス間隙のセロトニンの濃度上昇。
- ③α2-自己受容体遮断作用→ シナプス間隙へのノルアドレナリンの放出促進。
- ④α2-ヘテロ受容体遮断作用→ シナプス間隙へのセロトニンの放出促進。
- ⑤5HT_{2/3} (セロトニン) 受容体遮断作用
 → シナプス間隙に放出されたセロトニンが特異的に 5HT₁ 受容体を刺激。

< 我国の抗うつ薬 (うつ病の適応症をもつ薬剤) >

(1) SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor : ②

ジェイゾプロフト、デプロメール / ルボックス、パキシル、レキサプロ

(2) SNRI : serotonin noradrenaline reuptake inhibitor : ① ②

トレドミン、サインバルタ、イフェクサーSR (2015年12月発売)

(3) NaSSA : noradrenergic and specific serotonergic antidepressant : ③ ④ ⑤

(ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬)

リフレックス / レメロン (効果発現1週目からと早く持続的効果あり)

(4) SARI : serotonin 2 antagonist / reuptake inhibitor : ②

(セロトニン遮断再取り込み阻害薬、トリアゾロピリジン系)

デジレル / レスリン

(5) 三環系抗うつ薬 : ① ②

ノルアドレナリン系 > セロトニン系 :

ノリトレン、ルジオミール、アモキサシ、ルジオミール (四環系)

セロトニン系 > ノルアドレナリン系 : トフラニール、トリプタノール、

アナフラニール、スルモンチール、アンプリット、プロチアデン

(6) 四環系抗うつ薬 : ① ③

テトラミド、テシプール、ルジオミール

(7) ベンザミド系 : ドーパミン D2 受容体遮断作用 (高用量)

スルピリド (ドグマチール) : 統合失調症・300~1200mg/日 (高用量)、

うつ病・150~300mg/日 (中用量 : 前シナプス受容体遮断 : ドーパミン分泌)、

消化性潰瘍 : 150mg/日 (低用量 : 脳に届かない : 消化管の受容体遮断 : アセチル

コリン増加 : 消化管運動改善)

(8) ドパミン D2 パーシャル (部分) アゴニスト : 抗精神病薬

アリピプラゾール (エビリファイ) :

統合失調症 : 6~30mg/日、

双極性障害における躁症状 : 12~30mg/日

難治性うつ・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

: 3~15mg/日 (追加適応症 2013/5/24)

5 **三環系抗うつ薬 : 精神疲労に**

(1) 薬理作用・作用機序

- ① 三環系抗うつ薬は、神経終末でのノルアドレナリンとセロトニンのいずれか、或いは両者の再取り込み阻害作用を有する。薬物によって再取り込み阻害作用が異なる。
- ② うつ病の病因に、中枢セロトニン (5-HT_{2A}) 受容体機能亢進との相関性が考えられている。うつ病患者や自殺者死後脳では5-HT_{2A}受容体密度の増加が報告されている。
- ③ イミプラミンなどの多くの抗うつ薬は、反復投与することにより、5-HT_{2A}受容体およびβ受容体が down-regulation されている。すなわち、抗うつ薬は機能が亢進した5-HT_{2A}受容体を抑制することが、抗うつ効果と関係があるとされている。

しかし、全ての抗うつ薬がこの down-regulation を有していない。

(2) 副作用

- ① 三環系抗うつ薬は、ノルアドレナリンとセロトニンの再取り込みを阻害するほかに、**各種の受容体に親和性を有し、これらの受容体機能を遮断する**。これらの受容体遮断作用は、副作用の発現に関与していると考えられている。
- ② **抗コリン作用に基づく副作用の発現頻度が最も高い**。従って、緑内障、尿閉（前立腺疾患など）の患者は禁忌である。
- ③ 中枢神経症状として、ヒスタミン H1 受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体の遮断に基づく**眠気・鎮静**がある。
- ④ **中枢性の抗コリン作用のため、せん妄や記憶力障害が生じる。高齢者や器質性脳障害者には注意を必要とする**。
- ⑤ けいれんや錐体外路系症状を生じる。
- ⑥ $\alpha 1$ 受容体遮断作用を有するので、起立性低血圧が生じる。また、PR 間隔の延長や QRS 間隔の延長、**QT 延長（心毒性）**の心電図変化をきたすので心伝道系障害を有する患者は禁忌である。

6 四環系抗うつ薬

(1) 薬理作用・作用機序

- **三環系抗うつ薬の抗コリン性の副作用や心毒性を低減するために開発された**。中枢モノアミン（セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンなど）に対する作用が三環系抗うつ薬に比べてより選択的になっている。

(2) 副作用

- ① 抗コリン作用や心毒性は、三環系抗うつ薬と比較して弱い。しかし、ヒスタミン H1 受容体、アドレナリン $\alpha 1$ 受容体に対する遮断作用は三環系抗うつ薬とほぼ同等である。ルジオミールは緑内障及び尿閉患者に禁忌、**コンタクトレンズで角膜傷害**。
- ② テトラミドはヒスタミン H1 受容体遮断作用があり、眠気、鎮静がある。糖尿病患者に耐糖能低下がある。テシプールは抗コリン作用及び循環器への影響が少ない。

7 SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬：気分変調に（情動不安）

(1) 薬理作用・作用機序

- ① 従来からの抗うつ薬は、抗コリン作用などの副作用により使用範囲が制限されている。そこで、安全性の高い抗うつ薬の開発から生まれてきたのが選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）である。
- ② SSRI は選択的にセロトニン再取り込み部位に結合し、セロトニンの再取り込みを阻害し、**シナプス間隙のセロトニン濃度を上昇**させる。増加したセロトニンはシナプス

の後膜や前膜にあるセロトニン受容体に作用するので、SSRIによりセロトニン神経の伝達は増強される。**他の各種受容体に対する結合能は低い。**

- ③ マレイン酸フルボキサミン（**デプロメール、ルボックス**）は**強迫性障害**に、塩酸パロキセチン（パキシル）は**パニック症 / パニック障害に適応**がある。現在、この2成分にパニック症 / パニック障害の適応があるセルトラリン塩酸塩（ジェイゾロフト）があり、エスシタロプラムシュウ酸塩（レクサプロ）が加わった。

デプロメール、ルボックスは、**小児の強迫性障害**の適応を初めて取得した（2017.7）。

- ④ 塩酸セルトラリン塩酸塩（ジェイゾロフト）は公知申請で、「外傷後ストレス症 / 外傷後ストレス障害」が追加適応症として認められた（2015.2）。

(2) 副作用

- ① 従来の抗うつ薬と比べ、抗コリン作用は少ないようである。
- ② 心血管系に対する $\alpha 1$ 受容体遮断作用およびキニジン様作用がないため、心伝導障害、起立性低血圧の発現も少ないとされている。
- ③ よく認められる副作用は、**嘔気**などの消化器症状、**倦怠感、鎮静**がある。
- ④ 高齢者に多く認められる副作用は、パーキンソン症状、せん妄、幻覚、多幸感、低ナトリウム血症、徐脈と低血圧である。
- ⑤ 若年の副作用には、蕁麻疹、アカシジア、内分泌、性機能の症状がある。
- ⑥ SSRIの**離脱症状**は、めまい、錯感覚、不安、焦燥などがあり、服薬中止後1～3日から出現し、1～2週間持続する。
- ⑦ SSRI、三環系抗うつ薬と**骨折リスク**の関連
カナダ・マルギル大学による疫学調査報告では、50歳以上の服用者で骨折のリスクが高まるとした。骨折のリスクは使用量に相関し、服用者は非服用者に比較して、骨密度が2～4%低下したと報告した。

8 SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬：気分変調、精神疲労に

(1) 薬理作用・作用機序

- ① SSRIの薬効の限界から、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenalin reuptake inhibitor: SNRI）が生まれ、ミルナシプラン塩酸塩（トレドミン）、デュロキセチン塩酸塩（サインバルタ）、ベンラファキシン塩酸塩（イフェクサーSR）がある。
- ② セロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を有する。
- ③ さらに、種々のモノアミン受容体、ヒスタミンH1受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体に親和性がない。
- ④ SSRI、SNRIは薬剤間に差はないとのことであったが、メタ・アナリシスによると30%の効果差があった。使い易さの順は次の通りである。
1.ジェイゾロフト 2.トレドミン 3.パキシル 4.デプロメール / ルボックス

⑤ **鎮痛補助効果**：SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害）は**下行性疼痛抑制系を賦活**する。麻薬は上行性疼痛伝導系を抑制する。
 サインバルタは、「うつ病・うつ状態」の適応で承認され（2010.1）、その後、「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」（2012.2）、「線維筋痛症に伴う疼痛」（2015.5）、「慢性腰痛症に伴う疼痛」（2016.3）、「**変形性関節症に伴う疼痛**」（2016.12）と適応が追加された。

*** 痛みの伝導路について**

痛みの伝導路には、侵害受容器（神経細胞一次ニューロン）が痛み刺激を受けた後、→脊髄後角（二次ニューロン）→視床（三次ニューロン）→大脳皮質へ伝導される。
 延髄など脳幹から下行性に投射するセロトニン、ノルアドレナリン系神経が脊髄に入る痛覚入力を抑制する（**下行性疼痛抑制系を賦活**）。

(2) 副作用

- ① トレドミンは各種受容体に対する結合能が低いため、三環系抗うつ薬と比較して副作用の発現が低いことが知られている。
- ② **トレドミンの特徴的副作用は、排尿障害**であり、これはノルアドレナリン再取り込み阻害作用により、**α1 受容体刺激作用**によるものと考えられている。したがって、**尿閉（前立腺疾患など）のある患者には禁忌**である。
- ③ CYP によって殆ど代謝されないので、三環系抗うつ薬や SSRI において多く報告されているような薬物相互作用を誘発する可能性は低い。
- ④ SNRI 3 剤はめまい、眠気の可能性があるので、自動車運転をさせないとされていたが、**医師の指導のもとに、うつ病の状態が安定しているなどの条件付きで自動車運転が可能**となった（2016.12）。

<うつ病によく使われる薬剤とその根拠>

（広岡清伸：日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 23-27、2005）

自律神経失調症改善剤；患者が各症状にとらわれて悩んでいる時に処方する。

下痢症；セレキノン

吐き気；プリンペラン、ノバミン

肩こり・緊張性頭痛；テルネリン、ミオナール

不眠；睡眠剤など

<SSRI/SNRI を中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言>（処方医に対して）

日本うつ病学会；抗うつ薬適正使用に関する委員会 2009/10

改めて注意すべき抗うつ薬の副作用

- ① 24 歳以下の若年患者に**自殺関連行動**（念慮・企図）の増加
- ② 投与開始初期や増量時における**アクチベーション**（不安、焦燥、パニック発作、敵意、衝動性、躁、興奮、攻撃性、易刺激性、他害行為）
- ③ **中止後症候群**

薬剤の使い方： ①大量投与は避ける。②漸増・漸減法で行なう。

③投与初期（1～2週間）、増量時、変更時には、よりきめ細かに観察する。

④双極性障害の場合は、気分安定薬を主剤とし、抗うつ薬を単独で投与しない。

<抗うつ剤 効果に最大2倍差 国際チームが21種を比較>

京都大の古川壽亮教授（臨床疫学）や英オックスフォード大などの研究グループは、主要な21種類の抗うつ剤について、2016年までに世界で行われた効き目に関する比較臨床試験のうち、科学的信頼度が高いと判断した522試験（非公表を含む）の結果を分析（メタアナリシス）した。国内外で使われている抗うつ剤を比較すると、効果に最大2倍の開きがあり、8種類の薬は特に効果が強く、6種類は副作用が比較的起こりにくいとランセットに発表した。

効き目が最も高かったのがボルチオキセチン（国内は臨床試験中）で、最も低かった薬に比べて約2倍効果が高かった。この薬は飲み続けやすさも最も高かった。日本で承認販売されている薬でみると、**エスシタロプラム（レクサプロ）、ミルタザピン（リフレックス/レメロン）**などが効果と飲み続けやすさがともに比較的上位で、バランスが良かった。トラゾドン（レスリン/デジレル）は両方とも低かった。

抗うつ剤の効果（前の数字）と飲みやすさ（後の数字）順位

- (1) **ボルチオキセチン**（トリンテリックス：2019.11発売）(1)
- (2) エスシタロプラム（レクサプロ：SSRI）(3)
- (3) ブプロピオン (9)
- (4) ミルタザピン（リフレックス/レメロン：NaSSA）(8)
- (5) アミトリプチリン（トリプタノール：三環系）(13)
- (6) アゴメラチン (2)
- (7) パロキセチン（パキシル：SSRI）(7)
- (8) ベンラファキシン（イフェクサー：SNRI）(11)
- (9) デュロキセチン（サインバルタ：SNRI）(16)
- (10) ミルナシプラン（トレドミン：SNRI）(10)
- (11) セルトラリン（ジェイゾロフト SSRI）(5)
- (12) ネファゾドン (12)
- (13) シタロプラム (4)
- (14) クロミプラミン（アナフラニール：三環系）(17)
- (15) フルボキサミン（デプロメール/ルボックス：SSRI）(14)
- (16) フルオキセチン (6)
- (17) トラゾドン（レスリン/デジレル：SARI）(15)
- (18) レボキセチン (18)

(YAHOO JAPAN ニュース：朝日新聞 Digital 2018.2.22)

＜うつ病に対するアリピプラゾール増強療法の実際＞

昭和大の上島国利氏は、実臨床において、従来の抗うつ薬治療で効果不十分な日本人うつ病患者に対するアリピプラゾール（エビリファイ）増強療法の有効性及び安全性について、プロスペクティブ多施設観察研究を実施した。Current medical research and opinion 誌オンライン版 2018 年 9 月 12 日号の報告された。主要評価項目は、ベースラインから試験終了までの Montgomery Asberg **うつ病評価尺度（MADRS）日本語版の総スコア平均変化量**とした。有害事象のモニタリングにより、安全性を評価した。

*MADRS のスコア

高い MADRS の点数は、より重篤なうつ病を示しており、個々の項目の割り当ては 0 から 6 点である。合計点数の幅は 0 から 60 点である。

質問票は以下の症状についての質問である。 1. 見てわかる悲しみ 2. 報告された悲しみ 3. 心の緊張 4. 睡眠の減少 5. 食欲低下 6. 集中の困難さ 7. けん怠感 8. 気分の感じ取りにくさ 9. 悲観的な思考 10. 自殺念慮

0-6 - 正常/症状なし

7-19 - 軽症のうつ病

20-34 - 中等症のうつ病

34 以上 - 重症のうつ病

- a. **寛解率は、6 ヶ月目の 34.5%から 12 ヶ月目の 43.3%に上昇し、継続治療のさらなる有効性が示唆**された。
- b. アリピプラゾール増強療法の有効性には、主要な抗うつ薬：パロキセチン（パキシル）、フルボキサミン（デプロメール/ルボックス、セルトラリン（ジェイゾロフト）、ミルナシプラン（トレドイン）、デュロキセチン（サインバルタ）、エスシタロプラム（レクサプロ）、ミルタザピン（リフレックス/レメロン）の**タイプによる変化が認められなかった**。
- c. 寛解達成の可能性を高める要因は、ベースライン時の MADRS 総スコア 33 ポイント未満、**うつ病エピソードからアリピプラゾール治療開始までの期間 176 日未満**であった。
- d. 1 つ以上の有害事象を経験した患者の割合は 24.8%であったが、新たな安全性の問題は検出されなかった

(CareNet 2018. 10. 12)

＜新カテゴリー抗うつ薬ボルチオキセチンの登場＞

①抗うつ薬**ボルチオキセチン**（トリンテリックス錠：発売 2019. 11）は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）などとは異なるカテゴリーの新薬とされている。「**セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬**」と称され、従来のいずれのカテゴリーにも分類されない新薬である。

本剤の作用機序は、**セロトニントランスポーター（SERT）阻害作用とセロトニン受容体調節作用**の 2 つに分けられる。

②ボルチオキセチンの臨床用量では、**SERT 阻害作用が SSRI よりも弱め**であり、その分 SSRI

で見られる副作用は少なくなると報告されている。**軽減が期待される副作用として、主に性機能障害、吐き気、中止後症候群**を挙げられる。性機能障害への懸念が少ないことは、若年の患者にとってメリットとなる。**半減期が約 66 時間**と長いことも、薬剤中断時の中止後症候群の軽減につながると言われている。

③SERT 阻害作用が弱い分、抗うつ薬としての効果を補完するのが、もう 1 つの機序である**セロトニン受容体調節作用**である。**セロトニンが結合するセロトニン (5-HT) 受容体の一種である 5-HT₃受容体へのアンタゴニスト作用、5-HT_{1A}受容体へのアゴニスト作用などを介して、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン、アセチルコリン、ヒスタミンといった複数の神経伝達物質の遊離を促進**すると考えられている。

作用する受容体は異なるものの、NaSSA もこうした神経伝達物質の遊離を促進する。

④**アセチルコリンを増加させる機序**を持つボルチオキセチンは、認知機能に悪影響を与えず、高齢者でも使用しやすいと考えられている。

⑤SSRI と同様に、出血リスクの高い患者への投与は避けた方がよい。SERT 阻害作用を介して**血小板凝集を抑制して出血傾向を示す恐れ**があるため、具体的に注意すべき患者として、**抗凝固薬や非ステロイド抗炎症薬を服用している患者、眼底出血などの出血既往**のある患者が挙げられる。

⑥ボルチオキセチンは、2013 年に米国・欧州で承認されて以降、2019 年時点で世界 80 カ国で使用されているが、日本での承認に至るまでには長い期間を要した。国内第 3 相臨床試験は既に 3 度行われており、このうち、「大うつ病性障害」の患者を対象とした最初の**2 回の試験では、いずれもプラセボ群と有意差が認められなかった**。

⑦3 回目に行われた CCT-004 試験では、うつ病エピソードを何度も繰り返す「反復性大うつ病性障害」に対象を変更。493 人の患者を 3 群に分け、それぞれプラセボ、ボルチオキセチン 10mg、同 20mg (第 1 週目のみ 10mg) を投与し、8 週間追跡した結果、うつ状態を評価する MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) 合計スコアのベースラインからの変化量が、プラセボ投与群で-12.73 だったのに対して、ボルチオキセチン 10mg 投与群で-15.03、同 20mg 投与群で-15.45 となり、**有意差が認められた**(それぞれ P=0.0080、P=0.0023)。

(日経メディカル 2020.2.6)

< 難治性うつ病；機序異なる抗うつ薬の併用や第2世代抗精神病薬で増強及び双極性障害について >

(辻 敬一郎：医師が処方を決めるまで、日経ドラッグインフォメーション編 13、pp. 33-37、2011)

難治性うつ病について

うつ病の薬物療法は、抗うつ薬を中心に必要に応じて抗不安薬や睡眠薬を併用するのが通常であった。今日では種々の抗精神病薬が用いられるようになってきている。海外では、

一部の第2世代（非定型）抗精神病薬がうつ病に適応拡大し、我国でもうつ病患者に抗精神病薬を投与することが増えている。双極性の要素が確認されれば、気分安定薬や2世代抗精神病薬が投与されるケースも増えている。処方箋からは患者の病像を推測しにくくな

ってきている。辻 敬一郎医師による処方例1~4を引用する。

辻医師による処方例1、2については、これらの薬物療法指針には賛否両論があり、先生ご自身も全面的に賛同しているわけではないとされている。

処方1・15年前にうつ病の発症歴があり、半年前の昇進を契機に再発した52歳男性

3週間目の処方			
Rp	サインバルタ Cap 30mg	2Cap	(SNRI)
	分1 朝食後	7日分	
Rp	サイレース錠 1mg	1錠	(中間作用型睡眠薬)
	分1 就寝前	7日分	
15週目の処方			
Rp	リフレックス錠 15mg	2錠	(NaSSA)
	分1 就寝前	7日分	
Rp	サインバルタ Cap 30mg	2Cap	(SNRI)
	分1 朝食後	7日分	

① 半年間入院し、退院後5年間通院して治療終了となった。しかし半年前に管理職に昇進して、責任の重さをストレスと感じる事が増え、3ヵ月前に頭重感、全身倦怠感、不眠を自覚して内科を受診。内科的精査で異常は無く、精神的なものと言われ、デパス、ハルシオンが処方された。仕事の効率や集中力が低下して、遅刻や欠勤が目立つようになった。上司が精神科への受診を促し、初診となった。

② **メランコリー型うつ病**（抑うつ感をベースに、不眠や早朝覚醒、食欲減退、強い自責感などを伴う、典型的なうつ病。几帳面で責任感が強く秩序正しい生き方を好む性格の人が発症しやすい）の病像を呈していたため、退職して自宅で療養するよう指示し、薬物治療を開始した。

処方根拠

① セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）デュロキセチン（サインバルタ）を 20mg/日より開始した。1 週ごとに増量し、3 週目より 60mg/日とした。

*サインバルタは糖尿病性神経障害に伴う疼痛の適応追加の承認を取得した（2012 年 1 月）。

② 治療開始から 3 ヶ月を経過したが、「まだ復職する自信が無い。ニュースや経済番組は極力見ないようにしている」との訴えがあった。

<難治例への対応>

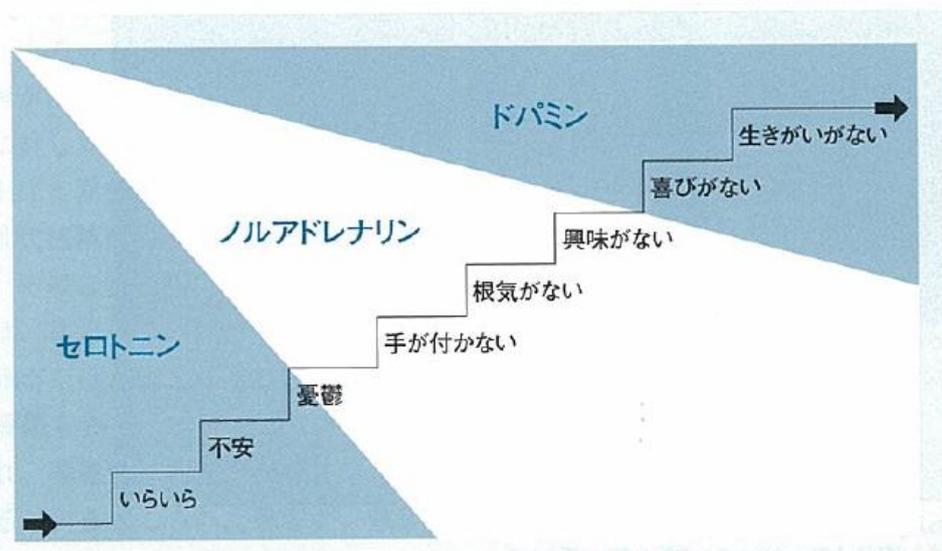
うつ病における薬物治療の原則は、抗うつ薬を単剤で、十分な量及び期間で投与するが、気分や意欲、活力の回復が不十分な場合には、下記の療法を考慮する。

- 1.他の抗うつ薬へ変更する**切り替え療法（switching）**
- 2.別の抗うつ薬を追加する**併用療法（combination）**
- 3.抗うつ薬以外の薬剤を追加する**増強療法（augmentation）**

近年は併用療法が推奨される傾向にある。

・本例では、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬（NaSSA）のミルタザピン（リフレックス、レメロン）の併用を 15mg/日より開始した。1 週間後には 30mg/日まで増量した。

図 1 ●うつ病の病状の回復過程とモノアミンの関与（文献2より改変引用）



① 上図のように、うつ病の症状と各モノアミン（神経伝達物質：セロトニン：安定感、ノルアドレナリン：意欲、ドパミン：快樂）の関係がある。これらのモノアミン系の活性化が症状の回復を導くとされている。

② 「カリフォルニアロケット燃料」（SNRI と NaSSA との併用が、精神症状をつかさどる 3 種類のモノアミンを活性化する推進剤・ロケット燃料として働くという例えである。カ大の精神薬理学者 Dr ステイブン ストールの提唱である）

③ SNRI と NaSSA の併用により、セロトニン系とノルアドレナリン系が倍以上に増強さ

れ、さらにドパミン系も活性化されるといわれている。

④ 本例も、リフレックスの併用を開始して1ヵ月たったころから、以前からの趣味の写真を行なうようになり、徐々に復職への自信も付き、治療開始5ヵ月目に残業時間制限下で復職した。復職1ヵ月後には通常勤務できるようになった。

処方2・出産後から不安抑うつ症状が出現、SSRIで改善したが、アンヘドニア（無快楽症）が残存した30歳女性

初診時の処方			
Rp	パキシル錠 5mg	1錠	(SSRI)
	分1 夕食後	7日分	
Rp	ワイパックス錠 0.5mg	1錠	(抗不安薬)
	不安焦燥時	7回分	
Rp	マイスリー錠 5mg	1錠	(睡眠剤)
	入眠困難時	7回分	
5週目の処方			
Rp	パキシル錠 20mg	1錠	
	分1 夕食後	7日分	
11週目の処方			
Rp	パキシル錠 20mg	2錠	
	分1 夕食後	7日分	
14週目の処方			
Rp	パキシル錠 20mg	2錠	
	分1 夕食後	7日分	
Rp	エビリファイ錠 3mg	1錠	(第2世代抗精神病薬)
	分1 朝食後	7日分	

・第1子出産後、育児に不安やストレスを感じるようになり、意欲や活力も低下して悲観的な言動が増えてきたため、夫に連れられて受診した。

処方根拠

① 神経過敏が高じた状態で強い不安焦燥感を呈していた。そのため（パキシル投与）、授乳の中止を指示し、SSRIのパロキセチン塩酸塩水和物（パキシル）5mg/日で開始し、不安焦燥感の増悪時には、ワイパックスの頓用が指示された。不眠に関して、患者が「子供の夜泣きに対応するため、薬で寝込みたくない」と強く訴えたので、入眠困難時の頓用でマイスリーが処方された。

② パキシルを通常の初期投与量（10mg/日）より少ない5mg/日で開始した。これはSSRI投与初期に誘発されやすいアクチベーション・シンドローム発現リスクを軽減させる狙いがある。

- ③ パキシルは強力なセロトニン再取り込み阻害作用を有し、**血中濃度は用量に対して非線形に上昇**する。高用量で開始したり、急速な増量を行なうと、セロトニン濃度が急速に変化して中枢刺激症状（セロトニン症候群；自立神経：吐き気、体温の上昇、高血圧、異常発汗、緊張、心拍数の増加、体神経・筋肉：筋肉の痙攣、反射亢進、硬直、脳認識機能：錯乱、混乱、興奮、頭痛、昏睡）を誘発し易いといわれている。
- ④ **パキシル CR 錠**：Controlled Release、**放出制御製剤**が（2012年1月）承認を取得した。血中濃度の上昇が穏やか、反復投与時の血中濃度の変動が小さくなる。有害事象発現の低下が期待される。我国も抗うつ薬の放出制御製剤時代を迎えるといわれている。**パキシル錠は速効錠**と表現される。
- ⑤ **パキシル 5mg 錠が発売**（2010年9月）された。これは**デイスコンチニューエーション シンドローム**（抗うつ薬を中断したり、急激に減量した場合に生じ、頭痛、めまい、吐き気、不眠などがある。中断症候群、退薬症候群とも呼ばれる）の回避の目的で開発された。原則として、漸減、中止に利用するとされている。
- ⑥ 本例は、**治療開始 2 週目ごろから、若干の焦燥感の軽減を自覚**してきた。5週目にパキシル 20mg/日に増量、以降、ワイパックス、マイスリーの頓用は殆ど不要となり、焦燥感はおおむね消退したが、抑うつ気分や意欲低下は残存していた。
- ⑦ 3週間ごとにパキシルを 10mg/日ずつ増やし、11週目に 40mg/日に増量した。抑うつ気分は改善し、家事などもできるようになった。しかし、患者は、「以前のような充実感や満足感がなく、どうもおっくう」と、**アンヘドニア**（喜びや生きがい感を感じられず、なにをしても楽しめない状態。**無快楽症**とも呼ばれる。ドパミン神経の機能低下が関与するとされ、**うつ病の回復過程にしばしば最後に残る症状**となる）を訴えた。
- ⑧ **SSRI はセロトニン以外のモノアミンにも関与**していることが判ってきており、**パキシルは高用量でノルアドレナリンの再取り込み阻害作用**を、セルトラリン塩酸塩（**ジェイゾロフト**）は高用量で**ドパミン再取り込み阻害作用**を有しているといわれている。
- ⑨ 本例は、パキシルを最高用量 40mg/日まで投与したので、おそらく十分なセロトニン活性とある程度のノルアドレナリン活性が発揮されたが、**ドパミンが関与するアンヘドニアの改善に至らなかったもの**と考えられた。
- ⑩ そこで、第 2 世代抗精神病薬アリピプラゾール（エビリファイ）3mg/日の追加投与を 14 週目から開始した。**エビリファイは後シナプスのドパミン受容体に結合して、遮断すると同時に、ドパミン受容体アゴニスト作用**を発揮する。アンヘドニアに対して、**少量のエビリファイによるドパミン受容体刺激作用が有効**であると考えられている。
- ⑪ 他、第 2 世代抗精神病薬も海外では増強療法としてのうつ病に対する承認を得ている。米国では、オランザピン（ジプレキサ）とフルオキセチン（本邦未発売 SSRI）の配合剤が治療抵抗性うつ病の承認を得た（2009年3月）。クエチアピンプマル酸塩（セロクエル）が抗うつ薬との併用療法でうつ病に対する承認を得た（2009年12月）。リスペリドン（リスパダール）は急性双極性障害の適応を得ている。

⑫ 本例は、エビリファイの併用を開始して2週間経過したところから、生活全般に充実感を感じられるようになり、おっくうさも徐々に軽減していった。

⑬ 本例のように増強療法が奉効する症例が存在する一方で、抗うつ薬誘発性のアパシー（何事にも興味や関心を持たず、気力も出ない状態。無気力症候群ともいう）に注意する必要がある。この場合は、抗うつ薬の減量や中止が推奨されるが、アパシーの症状は、うつ病の症状との鑑別が困難であり、抗うつ薬の効果が不十分と判断されがちである。そのため、増強療法や併用療法がおこなわれ、多剤大量投与へ陥ることでさらに病像が複雑化し、難治化するケースが多いと指摘されている。

処方3・うつ病（治療抵抗性）に処方された躁病治療薬 24歳女性

Rp	アモキシサン Cap.25mg	3Cap (三環系)
	リーマス錠 200mg	3錠 (躁病治療薬)
	テトラミド錠 30mg	3錠 (四環系)
	分3 毎食後	14日分
Rp	デプロメール錠 50mg	2錠 (SSRI)
	パキシル錠 10mg	2錠 (SSRI)
	分2 朝夕食後	14日分
Rp	サイレース錠 2mg	1錠 (ベンゾジアゼピン系)
	分1 就寝前	14日分

- うつ病治療で総合病院に通院している。前回リーマスが1回200mg、1日2回で追加処方された。今回から1日3錠に増量された。薬の説明書には躁病の薬と記載されている。患者は疑問に思い、心配になった。

処方根拠

- ① 抗うつ剤は単独で用いるのが原則とされている。しかし、単独で十分な効果が得られないケースは少なくない。そのような場合に、
1.他の抗うつ薬への変更、2.複数の抗うつ薬の併用、3.抗うつ薬の反応性を高める薬剤を追加する効果増強療法、などがある。
- ② 抗うつ薬の**効果増強療法** (augmentation therapy) の追加薬として最も繁用されているのは**炭酸リチウム** (リーマス) である。うつ病に対しても、SSRI、三環系抗うつ薬などへの**上乘せによる**。こうしたリーマスの作用は、**セロトニンの神経伝達を増強**する働きによるとされている。
- ③ SSRIとリチウムの併用で、**セロトニン症候群**が起りやすいとされている。
- ④ これまで投与している抗うつ薬の同量維持し、リーマスを1日400~600mg追加する。効果増強療法に必要なリチウム血中濃度は0.4~1.0mEq/L程度とされ、効果発現までに

1週間が必要である。

- ⑤ 血中濃度は 1.5mEq/L を超えると、**リチウム中毒**を起こすおそれがある。中毒の初期症状には、食欲低下、吐き気、嘔吐、下痢などの消化器症状や振戦、傾眠、錯乱などの中枢神経症状、運動障害、発熱、発汗などがある。こうした場合は、投与を中止して、補液や利尿薬の投与によりリチウムの排泄促進を図る。

血清リチウム濃度の上昇に NSAIDs (OTC 薬にも注意) の併用が報告された

(PMDA No.7 2012 年 9 月)。

***セロトニン症候群**

セロトニン症候群は脳内のセロトニン濃度が高すぎる事によって引き起こされる症状である。セロトニン症候群の症状は、頭痛、めまい、嘔吐、昏睡などがあり、最悪の場合は死亡に至ることもある。症状は3つの神経系に影響を与える。自律神経系への影響として、吐き気、体温の上昇、高血圧、異常発汗、緊張、心拍数の増加、下痢があり。体神経・筋肉系への影響として、筋肉の痙攣、反射亢進、硬直、振戦があり。中枢神経系への影響として、錯乱、混乱、興奮、頭痛、昏睡などがある。

(東風平秀博：日経 DI クイズ ドラッグインホメーション編 12、pp. 59-60、2010)

***反復経頭蓋磁気刺激 (γ TMS)**

TMS 自体は脳の運動野を刺激する筋電図評価のための検査機器として、我が国、諸外国で承認されている。日本うつ病学会 (2013/7/19-20) において、γ TMS 治療ガイドラインが報告された。コイルに発生させた誘導電流を用いて大脳皮質などを刺激する。抗うつ薬抵抗性単極型障害の中等度以上を対象としている。週 5 日、4~8 週にわたって行う。

処方 4・うつ病（治療抵抗性）に処方された甲状腺ホルモン剤 26 歳女性

Rp	チラージン S 錠 50 μ g	1 錠	(甲状腺ホルモン剤)
	分 1 朝食後	14 日分	
Rp	パキシル錠 20mg	1 錠	(SSRI)
	分 1 夕食後	14 日	
Rp	アモキサシ Cap 25mg	5Cap (1-1-1-2)	(三環系)
	分 4 毎食後・就寝前	14 日分	
Rp	デパス錠 1mg	1 錠	(抗不安薬)
	ハルシオン錠 0.25mg	1 錠	(催眠薬)
	リボトリール錠 1mg	1 錠	(抗不安薬として)
	分 1 就寝前	14 日分	
Rp	セパゾン錠 1mg	1 錠	(抗不安薬)
	不調時	10 回分	

- これまで色々な薬剤を服用したが、いまひとつ効果が見られなかった。今日、追加した薬剤は、薬局で甲状腺の薬と説明されるかもしれないと主治医が言われた。患者は甲状腺の疾患ではないので不安になった。

処方根拠

- ① 抗うつ薬の効果増強療法には、炭酸リチウムに次いで甲状腺ホルモン剤も多く併用される。**T3 (トリヨードサイロニン)** 製剤による三環系抗うつ薬の効果増強は、6 study のプラセボ対照ランダム化試験のメタアナリシスで報告されている。**T4 (レボチロキシン Na)** についても**治療抵抗性のうつ病に効果がある**とのオープン試験の結果がある。
- ② 体内の甲状腺ホルモンは脳下垂体からの甲状腺刺激ホルモン (TSH) の刺激により分泌され、血液脳関門 (BBB) を通過して脳内に入り、セロトニン、ノルアドレナリン、 γ -アミノ酪酸 (GABA) などの神経伝達物質のレベルと作用を制御している。このため甲状腺ホルモンのバランスの乱れは、気分や感情に影響を及ぼしていると考えられている。甲状腺機能異常症の患者は、うつ病などの気分障害を合併しやすく、甲状腺機能の改善とともに軽快する。
- ③ 甲状腺ホルモンの抗うつ薬の効果増強は、よくわかっていないが、**甲状腺機能の低下がうつ病に関係**していることに加え、甲状腺ホルモンが抗うつ薬の代謝を変化させて効果を増強する可能性や、脳内の β アドレナリンの受容体の機能を高めて、シナプスにおけるモノアミン作用を増強する可能性が指摘されている。
- ④ 甲状腺ホルモン剤の服薬による基礎代謝の亢進で、狭心症などの虚血性心疾患では心臓の負担が増大し病態が悪化する恐れが有る。

- ⑤ コレバイン、鉄剤、Al 含有剤、炭酸 Ca と同時服用すると甲状腺ホルモン剤の吸収が低下する。間隔（2 時間以上）を空けて服用する必要がある。

（東風平秀博：日経 DI クイズ ドラッグインホメーション編 11、pp. 57-58、2009）

<うつ病に共存する精神障害に応じて薬剤を選択>

（広岡清伸：医師が処方を決めるまで、日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 7、

pp. 23-27、2005 一部改変）

現代生活の中では、様々の要因により不安感情が高まっている。不安は生きるために必要な感情といわれている。それが過剰になると、心と体が防衛反応を起こし、これにとらわれるようになる。それが積み重なって、ある閾値を越えた時にうつ病などの精神症状や自律神経症状が発症すると指摘されている。

典型的なうつ病は、精神全体が疲労を来した時の精神症状であり、神経症性うつ病は、人生に対する否定的思考が心を支配した時の精神症状である。

心の病の治療とケアの標的が複数あることを見落とさないこと、重要な標的が改善できると好循環で他の標的も改善される。「根拠のある選択的多剤併用療法」が望ましいとされている。広岡医師による処方例 5～10 を引用する。

処方 5・強い不安や不眠を伴う中等度うつ病の 20 歳代男性

Rp	トレドミン錠 25mg	3 錠 (SNRI)		
	セパゾン錠 1mg	3 錠		
	セレキノロン錠	6 錠		
	分 3	毎食後	14 日分	
Rp	ユーロジン錠 2mg			
	分 1	就寝前	14 日分	

- ① 仕事に慣れないことや厳しい上司についてことで悩むようになり、職場に行けなくなった。友人の紹介で受診した。
- ② 症状は、抑うつ、無気力、憂うつ気分、などが朝方に強かった。反復性の下痢、ふらつき、肩こり、動悸、息切れ、微熱などの自律神経症状、不眠、強い不安もあった。

処方根拠

- ① **トレドミン**；精神疲労による中等度の抑うつあり、情動が不安であることから、SNRI の**トレドミン**が処方された。抗コリン作用が少ないので処方しやすい。
- ② **セパゾン**；多彩な自律神経症状は、強い不安感情によって引き起こされると考えられ、抗不安薬の**セパゾン**が処方された。

③ 自律神経亢進症状にあまりとらわれすぎると、医原的な心気症を引き起こす危険がある。プライマリケアでは、医師も患者と同じようにとらわれ過ぎないようにすることが肝要とされている。

処方 6・重度強迫性障害を伴ううつ病の 20 歳代女性

Rp	アナフラニール錠 25mg	3 錠 (三環系)
	リスパダール錠 2mg	3 錠 (第二世代抗精神病薬)
	タスモリン錠 1mg	3 錠 (抗コリン剤)
	レキソタン錠 5mg	3 錠
	分 3 毎食後	14 日分

- ① 父親が酒乱のアルコール依存症、妹が統合失調症の治療を受けているなどの家族負因がある。成人してから、一人暮らしを始めたが、失恋と失業が重なり、実家に戻った。「ほとんど 1 日中、風呂に入っておびえながら体を洗っている」を心配して、両親が連れて受診させた。
- ② 初診時、強い不安感情、不眠を認め、強度の強迫性障害、うつ病と診断した。

処方根拠

- ① **アナフラニール**；強迫性障害の治療薬としても知られている (75~225mg)、添付文書上では適応外適応である。SSRI のデプロメールでも良い (強迫性障害に適応あり) が、CYP1A2、3A2、2D6 の阻害作用があり、相互作用があるので避けられた。
- ② **リスパダール (セロトニン・ドーパミン拮抗薬：SDA)**；対人過敏が強く、聴覚や嗅覚が過敏であり、中枢神経が興奮 (セロトニン、ドーパミン ↑) していると判断され、選択された。その興奮が収まると、強迫性障害が改善する。統合失調症の予防効果もある。
- ③ **タスモリン (アキネトン)**；抗精神病薬の錐体外路系の副作用を予防のためである。
- ④ **レキソタン**；不潔になることで身体が脅かされることに対する強い不安、生活不安を抑えるやめに処方された。
- ⑤ 精神療法として、病状の説明が本人と家族にされた。精神疲労のために休養できるような雰囲気を作るよう伝えられた。安心感を得ることが重要である。風呂に入る回数を減らすよう指導された。薬物療法は、これらのことが可能となるための精神状態を準備するためのものである。

処方7・パニック症/パニック障害を伴う中等度うつ病の30歳代男性

Rp	デプロメール錠 50mg	3錠 (SSRI)
	ワイパックス錠 0.5mg	3錠 (中期作用型抗不安薬)
	メイラックス錠 1mg	3錠 (超長期作用型抗不安薬)
	セレキノン錠	6錠
	ノリトレン錠 25mg	3錠 (三環系)
	分3 毎食後	14日分

- ① 精神科に5年の通院歴があり、妻と子供2人の家族である。うつ病の発病は、職場状況がストレスフルで、大きなプロジェクトを任されたが、上司の協力を得られなかった。そのプロジェクトは順調ではなかった。そのころ蕁麻疹や反復性の下痢症があり、近くの内科で治療を受けた。また、不眠が続くようになった。明け方、突然、動悸がして飛び起き、死ぬのではないかと恐れ、救急車を呼んだ。循環器科でのホルダー心電図などで、異常なしとされた。精神的なものと妻が判断して、受診となった。
- ② 中等度のうつ病があり、思考抑制、無気力、情報処理能力の低下、などがあり、仕事ができなくなっていた。夜間の動悸発作はナイトパニックと判断された。身体症状は蕁麻疹、反復性下痢症、過食、過眠、鉛のように重い全身倦怠感であった。性格は心配性、完璧性、几帳面で、気分屋の面があるという。

処方根拠

- ① **デプロメール**；広岡清伸医師は臨床経験から、パニック障害やうつ病の薬物療法に、社会性と気分易変性の有無の組み合わせによって薬剤を選択して、高い治療成績を得ている。本症例のように、**気分易変性の患者の情動を安定させるには、SSRIのデプロメールが有効**である。過食、過眠は改善され、意欲が出てきた。
- ② **ノリトレン**；完璧性であり、職場の問題にとらわれ続けた。抑うつ症状に対しては、デプロメールと相互作用が少なく、**ノルアドレナリン優位抗うつ剤のノリトレンが選択**された。
- ③ **メイラックス**；不安感情は重度で、朝と夜に増強していて、抑うつ症状と相関していた。本剤が使用された。
- ④ **セレキノン**；就労時に下痢になることを恐れていたため、本剤が処方された。
- ⑤ 2ヵ月休むように指示され、その後、転職し、現在、服薬しながら順調に仕事をし、家族をやしなっている。

処方 8・対人恐怖を伴う中等度うつ病の 30 歳代男性

Rp	トレドミン 25mg	3錠 (SNRI)
	ドグマチール錠 50mg	3錠 (抗精神病薬)
	セパゾン錠 1mg	3錠
	分 3 毎食後	14 日分

- 母親が心の病の治療を受けている。完璧性で几帳面である。学業優秀であり、大学卒業後、大企業に就職し、妻と子供との幸せな人生を送っていた。高いレベルの仕事に配属され、本人の希望でもある。仕事がこなせなくなった。人生において初めての挫折であった。同僚や上司と会話ができなくなった。自信がなくなり、否定的思考、判断力の低下、記憶力低下、情報処理力低下、憂うつ気分、無気力が認められた。聴覚過敏、職場・近所での対人恐怖、社会恐怖もあり、中枢神経が持続的に興奮状態にあると判断され、家族負因あることなどが考慮され薬剤が選択された。

処方根拠

- ① **ドグマチール** (ドーパミン拮抗薬、幻覚、幻聴：ドーパミンの異常亢進に効あり)；**人間関係樹立の弱さを改善する目的で、本剤 300mg/day** が処方された。半年間その量を維持し、その後 150mg に減量した。
- ② セパゾン；不安感情が強いので、使用された。
- ③ **トレドミン**；**精神疲労**による抑うつの回復と**情動の安定化**を目的に処方された。三環系抗うつ剤は口渴が強くなるため、処方が困難であった。
- ④ うつ病の遷延化は、うつ病の症状自体が原因ではなく、うつ病という挫折体験の心理的な要因が社会適応を妨げる。過去の栄光や将来の自己目標と現状と落差を受容できない場合にうつ病は遷延化する。薬物療法のほかに、職場と家族の了解と協力体制を取り、失った自信や人間関係樹立能力を回復させ、肯定的体験が得られるようにするために、長期休養の後、プレデイケアとデイケアへの参加、能力にあった職場への異動、緩和勤務を経て、通常勤務ができるようにしていった。

処方 9・パニック症/パニック障害を伴う二次的神経症性うつ病の 30 歳代男性

Rp	パキシル錠 10mg	3 錠 (SSRI)
	メイラックス錠 1mg	3 錠 (超長期作用型抗不安薬)
	分 3	毎食後 14 日分

- 心配性、気分易変性、喜怒哀楽が激しい、失業中であり、不規則な生活をしている。深夜、ゲームセンターで、動悸があり、息苦しくなり、救急車で運ばれた。過呼吸症候群と診断された。初診時は、パニック発作に伴うめまい、過呼吸、広場恐怖、予期不安、自殺願望、無気力、聴覚・視覚過敏、被害の念慮などがあり、パニック障害と二次的神経症性うつ病、二次的広場恐怖と診断された。

処方根拠

- ① こうした場合、パニック障害の治療に伴って、二次的症狀が改善できると判断された。
パキシル；不安定な情動の安定化を目的に処方された。
メイラックス；不安感情が増強しているために、作用時間が長く、効果が安定維持できる本剤が使用された。
- ② その後、服薬によりパニックは全く起きなくなり、二次的症狀もすべて消失した。心が安定化するためには、自分、家族、集団社会についての肯定的体験を増やし、自己成長する必要がある。**自己成長することにより。パニック発作は生じなくなり、服薬量は減っていく。**

処方 10・パニック症/パニック障害・月経前気分変調症を伴ううつ病の 40 歳代女性

Rp	パキシル錠 10mg	2 錠 (SSRI)
	ソラナックス錠 0.4mg	2 錠 (中期作用型抗不安薬)
	ノリトレン錠 10mg	2 錠 (三環系)
	分 2	朝夕食後 14 日分

- 2 人の子供と夫の 4 人で暮らしている。夫の実家が近くにあり、数年前から、姑や実家の従業員から意地悪をされ、外にでるのが怖くなり、人前にでると怖くなった。スーパーで突然パニックが起きた。「倒れるのではないか、発狂するのではないか」と思った。生理前になると、怒りっぽくなり、全く何もやる気が起こらなくなるという。夫に付き添われて受診した。初診時、肩こり、腰痛、緊張性頭痛、動悸、めまい、上腹部不快感などの自律神経症状、情動不安定、気分易変性、社会に対する被害念慮、思考抑制、憂うつ気分、無気力、否定的思考などが認められ、朝が重度で、夜になるに従って軽減していく。パニック障害・月経前気分変調症を伴ううつ病と診断された。

処方根拠

- ① **パキシル**；**情動が不安**であり、月経前に著しい気分の変調を来しているため、SSRIのパキシルが処方された。情動不安が安定してくると、精神は女性ホルモンの影響を受けにくくなるといわれている。
ソラナックス；強い不安感情を抑えるために処方された。
ノリトレン；**精神疲労感**が強く、思考抑制が認められるために併用された。
 - ② 精神療法とあわせて、周囲にたいして批判的にならず、それにとらわれず、状況を受容し、工夫改善するよう指導された。その結果、精神状態が安定し、家族に平穏がうまれた。夫の実家とは少し距離を取ることで、さらに精神状態は安定してきた。
 - ③ 特に、月経前に気分は重度に悪化していたが、パキシルを服用すると、2時間ほどで、嫌な考えがなくなり、気分の変調が改善してくるのがわかるという。現在、服薬を怠ると、症状は再燃するので、服薬を継続して経過観察されている。
-

処方 11・不眠に抗うつ薬が処方された 23 歳女性

Rp	ルボックス錠 50mg	3 錠 (SSRI)
	アモキササン Cap.25mg	3Cap (三環系)
	レキソタン錠 2mg	3 錠 (抗不安)
	分 3 毎食後	14 日分
Rp	デジレル錠 50mg	1 錠 (SARI)
	分 1 就寝前	14 日分

- 半年前にうつ病と診断され、心療内科に通院している。最近、夜眠れないことが多い。主治医は睡眠剤を変更した。前回までデジレルの代わりにユーロジンが処方されていた。しかし説明書には「うつ病の薬」と記載されている。

処方根拠

- ① うつ病に伴う身体症状の睡眠障害は、睡眠持続の困難、所謂、深い眠りに該当する**徐波睡眠**（脳波上、徐波パターンが中心の睡眠段階。段階 3 と 4 を合わせたものをいう。レム睡眠に対してノンレム睡眠とも呼ばれ、一夜の睡眠では、睡眠前半に多い。深睡眠と同義）の**減少**、深い眠りと浅い眠りの比率の変化などが指摘されている。
- ② SSRI や SNRI は不眠の原因になることがある。SSRI は徐波睡眠を減少させることがある。
- ③ うつ病に伴う睡眠障害には、ベンゾジアゼピン系を使用する事が多い。ベンゾジアゼピン系は耐性や依存性が常用量でもあることから、抗うつ薬の**トラゾドン**（デジレル/レスリン）の睡眠改善作用が注目されている。本剤は抗コリン作用が少なく、50~100mg で睡眠

障害を改善することが報告されている。ベンザリン、トフラニール、ウインタミン、イソミタールを対照薬として終夜睡眠脳波に対する効果を比較した結果、デジレル/レスリンは睡眠率の上昇、睡眠潜時の短縮、レム睡眠潜時の延長などうつ病の睡眠障害に好ましい作用を示した。

***うつ病の不眠の大きな特徴は、夜間のみならず、昼間もまったく眠れないという。** その原因として、うつ病の方が、夜も昼も眠れないのは、覚醒時に、次に来る睡眠を誘発するはずの物質を蓄えるメカニズム（能力）に障害があることが考えられている。もう一つの大きな特徴は、**眠っている時によく夢を見る**ことである。これはレム潜時（入眠から最初のレム睡眠が現われるまでの時間）が関係している。うつ病の人は、最初のレム睡眠が現われる時間が早くなることがわかっている。健常者の睡眠は、入眠してまず、深いノンレム睡眠に入り、約 90 分が経過したところでレム睡眠に移行する。ところが、うつ病の人は、30 分以内にレム睡眠が表れる。うつ病が重症になった人が、「夢ばかり見ます」というのは、寝入りばなにレム睡眠に入り、レム睡眠時に特有の現象である夢を見ていて、その為に中途覚醒が多いために、記憶に残ってしまうためである。

④ **トラゾドンは SSRI の弱点である徐波睡眠の減少を補う**ので、専門医の間で両剤の併用をすることがある。四環系のテトラミドも同様に睡眠を改善するため使用されることがある。

⑤ **トラゾドンは 100mg まで増量すると、起床時に起立性の調節障害の可能性**がある。
（東風平秀博：日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 11、pp. 53-54、2009 改変）

処方 12・SSRI から SNRI に変更されたのは何故か

前回までの処方	
Rp	ルボックス錠 25mg 2T (SSRI)
	分 2 朝夕食後 7 日分
今回の処方	
Rp	トレドミン錠 15mg 2T (SNRI)
	分 2 朝夕食後 7 日分

- 50 歳男性、ルボックスを 2 週間服用したが、胃がむかついて食欲がない。
そこで、SSRI のルボックスから SNRI のトレドミンに変更された。

処方根拠

- ① 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) は、従来から使用されている三環系抗うつ薬に比べて、全般的に副作用が少ないのが特徴である。
- ② しかし、**SSRI には嘔気の副作用があり、その頻度は三環系抗うつ薬よりも高い。**
嘔気の出現は、シナプス間隙のセロトニンを増加させるという SSRI 本来の薬理作用に起因すると考えられている。
- ③ 本副作用は、同剤を継続して服用することで消失することも多く、投与量を徐々に増や

していくことで回避できる場合もある。

- ④ 嘔気が強く現れるケースもある。本症例の場合、ルボックスの投与量が通常の初期量である1日 50mg だが、投与開始後2週間を経過しても嘔気が続いていたため、処方変更となった。
- ⑤ セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤であるトレドミンは、SSRI の作用に加え、ノルアドレナリン再取り込み阻害作用を併せ持つ。
- ⑥ セロトニンだけでなく、シナプス間隙のノルアドレナリンも増加させるので、より強い抗うつ効果が期待できる。SNRI と三環系抗うつ薬は同等の抗うつ効果を持ち、SSRI の効果はこれらよりも弱かったと報告されている。
- ⑦ **この SNRI は、SSRI に比べて嘔気の副作用が有意に少ない。**
- ⑧ SSRI に薬理作用が類似し、抗うつ効果が同等以上で、嘔気の副作用が少ないという理由から、SNRI を選択したものと推測される。ただし投与量は、嘔気の副作用に配慮したためか、通常の初期量 (50mg) よりも少ない1日 30mg となっている。
- ⑨ SNRI は、SSRI や三環系抗うつ薬に比べて排尿障害の出現頻度が高い。これは、SNRI によって増加したノルアドレナリンにより、間接的に $\alpha 1$ 刺激が起きるためと考えられる (三環系抗うつ薬には、 $\alpha 1$ 受容体の阻害作用があるため $\alpha 1$ 刺激が生じないが、抗コリン作用を有するため尿閉の副作用がある。)
- ⑩ そのため SNRI は、排尿障害の患者には投与禁忌となっている。
- ⑪ 一般に抗うつ薬は、効果発現までの期間が長い。SNRI は比較的早く効果が出ると言われているが、十分な効果を得るまでには1週間程度必要とする。
- ⑫ 患者が自己判断で休薬してしまうことがないように、嘔気などの軽微な副作用を事前に患者に伝え、「できる限り指示通り服用を続けるように」と指導しておくことが大切である。

(渋谷泰史：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 3、pp. 93-94、2001)

症例 13・何故 SSRI は自己判断で休薬してはいけないか

Rp	パキシル錠 20mg	1T (SSRI)
	分 1	夕食後 7日分

- 35 歳 男性、神経科初診。自己判断の休薬をしないように、主治医から指示が患者にあったのは何故か。また服用の指示が何故、夕食後か。

処方根拠

- ① SSRI が導入されるまで、うつ病治療の主役であった三環系抗うつ薬は、神経終末からシナプス間隙に放出されたセロトニンやノルアドレナリンが神経終末に再び取り込まれる経路をブロックすることで、シナプス間隙のこれらの量を増やし、抗うつ効果を発揮する。
- ② 同時にアドレナリン α 1 受容体やムスカリン性アセチルコリン受容体、ヒスタミン H1 受容体にも作用するため、これらの受容体を介した作用が出現し、臨床的に使いにくい薬剤と言われていた。
- ③ SSRI は、セロトニンの再取り込みだけを選択的に阻害することから、三環系抗うつ薬で問題とされる副作用は発現しにくいとされている。
- ④ **三環系抗うつ薬には、速効性がなく、効果発現までに 1～2 週間の時間がかかることが知られているが、SSRI も同様である。**
- ⑤ 三環系抗うつ薬や SSRI の投与により、シナプス間隙のセロトニン量が増加すると、セロトニン 1A および 1B/D 受容体が刺激されることで、**神経終末からのセロトニンの産生・放出が抑制されてしまい、結果的に投与初期にはシナプス間隙のセロトニン量が増加しないのである。**しかし、反復投与することで、これらの受容体の感受性が低下し、セロトニンの産生・放出が抑制されなくなるため、次第にシナプス間隙のセロトニン量の増加が維持され、抗うつ効果を発現するようになる。これが **SSRI の効果発現に 1～2 週間かかる理由である。**
- ⑥ 服薬を中止すると**退薬症状が出現する点で三環系抗うつ薬と SSRI は共通している。**
これは薬剤の突然の中断により、感受性の低下した受容体が作動するのに必要なセロトニン量が確保出来なくなり、受容体を介する生理機能の調節が十分に行えなくなるためである。
- ⑦ SSRI の退薬症状としては、嘔気、嘔吐、下痢、筋肉痛、発汗などのインフルエンザ様症状のほか、不安、焦燥、抑うつ、自殺企図、不眠、妄想等の精神症状、めまい、麻痺、頭痛、知覚過敏などの中枢神経症状が報告されている。
- ⑧ これらの症状は、投与中止後 1～7 日以内に発現し、10 日ほど持続する。
- ⑨ SSRI の投与を中止する場合は、退薬症状の発現を抑えるため、数週間かけて徐々に減量しなければならない。
- ⑩ 従って、**SSRI の服用者には、自己判断で休薬することがないよう、指導する必要がある。**

- ⑪ パキシルは、1日1回夕食後の用法が原則であり、添付文書に記載されている。
- ⑫ 本剤の副作用に眠気があり、眠気を夜間の睡眠時期と重ねた方が望ましいと考えられている為である。

(松村正史：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 5、pp.73-74、2003)

処方 14・自閉症患者に何故 SSRI が処方されたか

前回までの処方			
Rp	オーラップ細粒 1%	2mg	(ブチロフェノン系抗精神病薬)
	分 2	朝夕食後	14 日分
今回の処方			
Rp	ルボックス錠	18mg	(粉砕) (SSRI)
	分 2	朝夕食後	14 日分
	テグレトール細粒 50%	100mg	(抗癲癇薬として)
	分 2	朝夕食後	14 日分
	レボトミン散 10%	30mg	(フェノチアジン系抗精神病薬)
	分 2	朝夕食後	14 日分

- 5歳男児、3歳時に自閉症と診断された。症状が改善されないので、大人用の抗うつ薬が処方された、何故か。

* 自閉症について

- ① 以前に明らかになる発達の障害である。下記の三つの特徴を持つ。
 - ・ 対人関係の障害 (社会生活障害)
 - ・ 言語発達の障害 (コミュニケーション障害)
 - ・ 同じ行為を繰り返したり、特定のものに執着的にこだわる気質や行動 (創造力障害)
- ② 主な症状は、多動や注意散漫、不眠、パニック、自傷行為、自発性低下など。
- ③ 1万人に数人の頻度で発症し、男女比は 4:1 で男児に多い。
- ④ 脳波異常は約 30%に見られ、脳波の突発的な異常と関係するてんかん発作は、15~80%にみられる。
- ⑤ 自閉症の原因は不明で、決定的な治療法は見つかっていない。
- ⑥ 現在のところ、各種の心理的治療や行動療法など、特殊な教育による介入が最も有効であるとされている。
- ⑦ 薬物はこうした治療が奉効しない場合、あるいは強度行動障害とされる激しい問題行動に対して用いられる。
- ⑧ 比較的多く使用される薬剤は、ピモジド (オーラップ)、ハロペリドール (セレネース)、レボメプロマジン (レボトミン)、リスパダール (リスパダール) などの鎮静効果の強い

抗精神病薬である。オーラップやセレネースが処方される場合は、錐体外路症状を抑えるため、抗パーキンソン病薬が併用されることもある。

- ⑨ **我国の小児自閉症の適応があるのは、オーラップとリスパダール**（追加適応取得：2016年2月）、**エビリファイ**（追加適応取得：2016年9月）である。FDAはエビリファイの小児自閉症の追加適応を許可(2009年)した。

処方根拠

- ① 自閉症の病態に着目した薬物投与も試みられている。自閉症の約30～50%に血中セロトニンが高値を示していることが明らかになっている。
- ② これは、脳内セロトニン受容体の機能低下、及び血小板でセロトニン吸収を行っているセロトニントランスポータの機能亢進によるものと考えられている。
- ③ そこで、セロトニントランスポータでの再取り込みを抑制してセロトニン神経系の活動性を高める、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）が有効であろうと考えられている。
- ④ 2～7歳の自閉症患者にSSRIのフルボキサミン（デプロメール、ルボックス）を用いたところ、約60%に認知、言語、行動、感情について改善が認められたと報告がある。
- ⑤ 自閉症の小児に対するルボックスの投与量は、2～3mg/kg/日が一般的である。
- ⑥ SSRIは三環系抗うつ薬に比べて副作用が少ない。しかし、胃腸障害の発現頻度は高い。
- ⑦ 小児には、まず1mg/kg/日から開始して数週間で増量していく方法が取られている。
- ⑧ 他に消化管ホルモンであるセクレチン（セクレパン）の投与も試みられている。作用機序ははっきりしておらず、その効果を否定した報告もされた。
- ⑨ 本症例では、抗てんかん薬のカルバマゼピン（テグレトール）が処方されている。自閉症患者では、てんかんを合併する割合が高く、本例も発症している。もしくはその予防のために、本剤が処方されたものと考えられる。

（笹嶋 勝：日経DIクイズ 服薬指導 実践編 5、pp. 51-52、2003 改変）

*発達障害とは、以下の3つの障害に分類される。

- ①広汎性発達障害：アスペルガー症候群、**自閉症**
- ②**注意欠陥・多動性障害**（AD/HD：Attention Deficit Hyperactivity Disorder）
- ③学習障害（LD）

*グアンファシン塩酸塩（**インチュニブ錠**：1mg, 3mg）（新発売 2017年5月）

小児期における注意欠陥・多動性障害（AD/HD）を適応症とする。選択的 α_{2A} アドレナリン受容体作動薬であり非中枢刺激薬である。

同効薬に中枢刺激薬の**コンサータ**、非中枢刺激薬の**ストラテラ**がある。

処方 15・ガスモチンの中止とメジコンが併用されないのは何故か

前回までの処方		
Rp	ルボックス錠 25mg	3T (SSRI)
	ガスモチン錠 5mg	3T (胃腸機能調整薬)
	分3 毎食後	14日分
今回の処方		
Rp	ルボックス錠 25mg	3T
	分3 毎食後	14日分
	フスタゾール錠 10mg	3T (鎮咳薬)
	分3 毎食後	7日分

- 48歳男性、強迫性障害と診断され、1ヵ月前から精神科に通院。ガスモチンの投与が中止となった。また、咳が止まらないので、患者はメジコンを希望したが、フスタゾールが処方された。

処方根拠

- ① **強迫症 / 強迫性障害とは、自分でも無意味なことだとわかっていながら、ある行為を繰り返し、日常生活に支障を来たす状態をいう。**具体的には、周りにものが汚く感じられて何度も手洗いを繰り返したり、ガスの元栓を閉め忘れていないか心配になって何度も確認したりといった行為が出現する。
- ② マレイン酸フルボキサミン（ルボックス、デプロメール）は、抗うつ薬のSSRIであるが、強迫 / 強迫性障害にも適応がある。SSRIがどのような機序で、強迫性障害に対して薬効を示すのかは不明であるが、強迫性障害の治療薬として世界的に使用されている。
- ③ SSRIは、投与初期に嘔気、嘔吐が出現する頻度が高いが、殆どの場合、服用開始後2週間から1ヵ月程度で消失する。
- ④ 嘔気・嘔吐の副作用には、セロトニンの消化管に対する作用が関与していると考えられている。
- ⑤ セロトニン受容体のうち、5-HT₃受容体と5-HT₄受容体は消化管運動を促進し、5-HT₁受容体は抑制する。
- ⑥ SSRIは、投与初期に消化管の5-HT₁受容体を過剰に刺激して消化管運動を低下させ、嘔気・嘔吐をもたらすが、継続投与によって5-HT₁受容体のダウンレギュレーション（受容体数の減少）などが起き、症状が消失するものと推測されている。
- ⑦ **クエン酸モサプリド（ガスモチン）は、5-HT₄受容体を選択的に刺激して消化管運動を促進する薬剤であり、SSRIによる嘔気・嘔吐を抑える目的で併用される。**
- ⑧ ガスモチンは5-HT₁受容体への作用を持たないため、SSRIの投与継続による嘔気の軽減（5-HT₁受容体のダウンレギュレーション）を妨げないと考えられている。
- ⑨ 本例のように、1ヵ月程度で併用を終了するのが一般的である。
- ⑩ **鎮咳薬としてメジコンが処方されなかったのは、本剤が中枢のセロトニンを上昇させる**

作用を持つためと推測される。

- ⑪ SSRI は、偏頭痛治療薬のスマトリプタン（イミグラン）などのセロトニン作用薬と併用すると、セロトニン作用が増強される可能性があるため、併用注意となっている。
- ⑫ メジコンについては、ルボックスの添付文書の併用注意等の記載はないものの、併用によりセロトニン作用が増強される可能性を考慮し、セロトニン作用がないフスタゾールが処方されたものと考えられる。

（今泉 真知子：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 4、pp. 81-82、2003）

処方 16・何故セント・ジョーンズ・ワートと処方薬に相互作用があるか

Rp テオドール錠 200mg	2T
分2 朝食後、就寝前	14 日分

- 45 歳女性、喘息の治療中、上記の処方が 3 年続いている。セント・ジョーンズ・ワートを半年ほど服用しているが、体の調子が良いのでセント・ジョーンズ・ワートの摂取をやめた方が良いのか相談があった。

*セント・ジョーンズ・ワートについて

- ① セント・ジョーンズ・ワートは、オトギリソウ科の多年性植物である。セント・ジョーンズ・ワートの抽出エキスは、医療用の抗うつ薬と同様、中枢のセロトニン作動性神経を活性化し、抗うつ作用を示す。
- ② 欧米の多くの国で健康食品として一般的に販売されているほか、ドイツでは、医師が処方する抗うつ薬として認められている。
- ③ 日本では、健康食品（サプリメント）として販売されている。

*相互作用について

- ① セント・ジョーンズ・ワート（SJW）と処方せん薬との間で相互作用を起こすことが明らかになった。セント・ジョーンズ・ワートの成分が、肝薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP）、特にサブタイプの CYP3A4 や CYP1A2 を誘導する。
- ② そのため、これら CYP で代謝される薬物を服用している患者では、代謝速度が上昇し、その結果、血中薬物濃度が低下して薬効が減弱する可能性がある。
- ③ セント・ジョーンズ・ワートの相互作用については、2000 年 5 月相互作用の可能性のある医療用医薬品について、厚生労働省は添付文書を改訂するよう指示した。
- ④ これらの薬剤を服用している患者が、セント・ジョーンズ・ワートを摂取していた場合には、同食品の摂取を中止させるべきとした。
- ⑤ ただし、摂取をやめることで CYP 活性が正常化して摂取中よりも血中薬物濃度が上昇し、結果として過量投与になってしまう危険がある。
- ⑥ まず、処方医に連絡し、投与量を変更する必要があるかどうか相談する。

*** テオドールと SJW を併用して安定している時に SJW を中止させる場合の対策**

- ① SJW を中止した後の酵素誘導の解除に、約 2 週間かかるとされている。SJW はテオドールの血中濃度を 3 倍にしていると仮定されている。したがって、SJW を中止するとテオドールは 3 分の 1 量の必要となるであろう。
- ② テオドールと SJW を併用して安定している場合は、SJW を中止して、2 週間かけてテオドールの投与量を 3 分の 1 にする漸減投与計画を作成する。

*** セント・ジョーンズ・ワートと併用注意となった薬剤**

血液凝固阻止剤： ワーファリン

免疫抑制剤： サンディミュン、プログラフ

経口避妊薬： エチニルエストラジオール類

強心剤： ジゴキシン、ジギトキシン、
ラニラピッド

気管支拡張剤： テオドール、ネオフィリン、
テオコリン

抗てんかん剤： フェニトイン、テグレトール、
フェノバル

抗不整脈薬： リスモダン、キシロカイン、アンカロン、
硫酸キノジン、プロノン

抗 HIV 薬： ビラセプト、ノービア、ストックリン、
ビラミューン、など

(成田延幸：日経 DI クイズ 服薬指導 実践編 2、pp. 101-102、2000、改変)

引用文献

- 病気と薬の説明ガイド、薬局 2004年1月増刊号
気分障害、p. 151～159
うつ病治療薬と患者への説明、p. 161～176
- SAFE-DI ガイドラインシリーズ うつ病 診断・治療編 2010年12月改訂
<https://www.safe-di.jp/di/main.html>
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 2 2000年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 3 2001年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 4 2003年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 5 2003年
- 日経 DI クイズ 服薬指導・実践編 7 2005年
- 日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 11 2009年
- 日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 12 2010年
- 日経 DI クイズ ドラッグインフォメーション編 13 2011年
- 岸本 朗：気分安定薬の進歩、Pharma Medica 18(7) 41～46、2000
- 日本うつ病学会：SSRI/SNRI を中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言
抗うつ薬適正使用に関する委員会、2009年10月30日
- 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害
2012年3月31日作成 第2回改訂
- 日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害 2012 Ver. 1
2012年7月26日作成
- MTPPro 医師のための専門情報サイト 2013.7.23
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1307/1307059.html>
- 日本精神神経学会がDSM-5 翻訳版を公表、disorder の訳語に「症」を追加
MTPPro 2014.5.29
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1405/1405080.html>
- DSM-5 病名・用語翻訳ガイドライン（初版）、日本精神神経学会、
精神神経学雑誌、116(6)、429-457、2014
- 3学会がラモトリギン死亡例でステートメント 日本うつ病学会など
Medical Tribune 2016.1.21
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0121038265/>
- 日本うつ病学会治療ガイドライン サマリー II. 大うつ病性障害
2016.7.31日作成
http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/160731.pdf

- 抗うつ剤 効果に最大2倍差 国際チームが21種を比較

YAHOO JAPAN ニュース:朝日新聞 Digital 2018.2.22

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20180222-00000020-asahi-soci>

- うつ病に対するアリピプラゾール増強療法の実臨床における有効性と安全性

CareNet 2018年10月12日

<https://www.carenet.com/news/general/carenet/46822>

- 新機序の抗うつ薬などが承認

Medical Tribune 2019年10月2日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2019/1002521698/>

- 4年ぶりの新規抗うつ薬、その実力は？

日経メディカル 2020年2月6日

https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/202002/564161.html?n_cid=nbpmo_esln_medley