

## うつ病の薬物療法—最新の話

杏林大学医学部精神神経科学

教授 渡邊 衡一郎

### ●自殺予防からも必要なうつ病対策●

本日、私はまずは、うつ病をきちんと治すことの重要性からお話ししたいと思います。

平成20年、双極性障害を含むうつ病、うつ状態の患者さんの数が初めて100万人を超えました。また、平成10年以降、自殺者は平成23年まで連続で年間3万人を超えていました。うつ病の方の6～15%が自殺で亡くなるとされています。平成26年は2万5千人台に減少したとはいえ、1日約70人が亡くなっている計算になり、自殺予防の観点からも、うつへの対策が必要となるわけです。

こうした経緯より、平成25年からうつをはじめとした精神疾患は、区市町村単位で取り組むべき医療計画に含まれるようになりました。5大疾病の1つとなったわけです。こうしたうつ病治療において、薬物治療はその中核をなし、少なくとも中等症以上の例では第一選択となっています。

### ●抗うつ薬の特徴と副作用●

ここで、各抗うつ薬の特徴をカテゴリー別に見てみたいと思います。まず従来の三環系抗うつ薬は、抗うつ効果は強いもののシナプス後部のアセチルコリン、アドレナリン $\alpha$ 1受容体阻害に伴う副作用が多く、その結果として便秘、口の渇き、かすみ目、そして眠気や立ちくらみなどが起こり、また過量服薬をしますと心電図のQT間隔が延長し、その結果、致死性の不整脈が起きて致命的となりえます。

続いて1990年代に発表された選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SSRIは選択的にセロトニンに働き、効果はマイルドであるものの強迫、衝動、過食などにも効果があります。先ほどの抗コリン、抗 $\alpha$ 1作用が弱く、三環系抗うつ薬で問題となる副作用は少ないものの、その分セロトニン受容体を刺激するため消化器症状が問題となります。特にフルボキサミンとパロキセチンなどは、肝臓のCYPチトクロームP450を阻害することが多いため、薬物相互作用に十分な注意が必要となります。また、不眠、不安やいらいらなどを引き起こし、若年層には慎重に投与するべき、という問題点もあります。

続いて発表されましたセロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬SNRIは、セロトニンとノルアドレナリンの両方に働き、効果はマイルドでSSRIよりも意欲に効果を発揮します。ただSSRIの持つ副作用に加えて血圧上昇、頻脈といった副作用があり、循環器疾患を持つ患者さんには慎重に投与する必要があります。

そして、現時点では最も新しいメカニズムである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NASSAはトランスポーターではなくシナプス前部の $\alpha 2$ 受容体を阻害し、効果は強力です。さらにシナプス後部のセロトニン2受容体を阻害することで、SSRIで見られやすい不眠や性機能障害が、またセロトニン3受容体を阻害することで胃腸症状が各々出現しにくくなります。反面、眠気や体重増加といった副作用もあり、効果と副作用のバランスを考える必要があります。

このように、現段階で新規抗うつ薬が第一推奨といわれても、副作用においては問題がみられます。我々の調査でも、検索サイトYahoo!のリサーチモニターから抽出された1,187名の患者さんの73.4%の方が「副作用の経験あり」と答えており、「最も辛かった副作用を1つだけ挙げてください」という質問には、上位から順に、眠気、だるさ、胃部不快感、便秘、めまい、という結果になりました。

一般的に抗うつ薬は投与後副作用が先に発現し、2週間後から徐々に効果を示します。患者さんに事前に副作用の可能性を伝え、対処行動を十分に指導することが必要となります。

SSRIは、悪心、嘔吐に加え、血小板のセロトニントランスポーターを阻害することで出血のしやすさをもたらす、消化管出血や脳出血などに気を付けなければなりません。性機能障害も問題となります。

三環系、四環系抗うつ薬、トラゾドンそしてNaSSAでは眠気、鎮静が強く、鎮静系抗うつ薬と考えられます。これはSSRI、SNRIなどの非鎮静系薬との使い分けが望ましいと考えます。私は、鎮静系薬は、不眠を訴える例、休養を要する例、入院例、若年で焦燥のある例などに適しており、非鎮静系薬は、眠気が支障となる例、ある程度落ちついていて社会適応度の高い例、不安症併存例などに適していると考えます。

## ●抗うつ薬使用のガイドライン●

抗うつ薬を使用するには、症状がどう推移したかを評価することが望ましいとされています。ハミルトンうつ病評価尺度では、7点以下を2～3週間続けて寛解、さらにそれを半年程度続けて回復としています。回復にまで至ると再発や自傷の可能性を減らすため、これがうつ病治療の1つのゴールとなっています。忙しい外来ではなかなか困難かもしれませんが、最近、自記式の評価尺度QIDSが日本語版も出ており、簡便で臨床に応用可能です。

アメリカの4千例を超えるうつ病の方を対称に行われた大規模なSTAR\*D Studyでは、第1段階のSSRIシタロプラム投与による寛解は結局3分の1だけでした。その後、他の薬剤に変薬したり追加したり、認知療法までも試みたとしても、結局3分の2しか寛解しませんでした。

このように抗うつ薬単剤投与には限界があることが示され、そうした場合の対策として、

①副作用の負荷がさほどではなく、最高用量でないならば用量を調節します、②もし効果がないならば他の薬の併用か増強、精神療法を行う、他の抗うつ薬への変薬、③変薬するならば同じクラスか別のクラスの抗うつ薬へ、SSRIが奏功しなかったらば、SNRIが有用かもしれませんが、④併用ならば異なるクラスの併用、増強ならばリチウム、甲状腺ホルモン、非定型抗精神病薬などが考えられます。

変薬と増強・併用と、それぞれエビデンスがありますが、両者を比較すると、変薬のメリットとしては、反応がない場合は不要な薬剤を継続する必要がない、錠数が増えずアドヒアランスにはよい、費用がかからない、薬剤相互作用が少ない、副作用の増加が少ない、非定型薬の場合は錐体外路症状を生じる可能性がある、非定型薬やミルタザピンの場合は体重増加などが考えられます。

一方、増強・併用のメリットとしては、部分反応を活かすことが可能、中断症候群がない、より速効性が高くなる、などがありますが、どの増強・併用がふさわしいエビデンスは十分ではありません。

アメリカの精神医学会のガイドラインでは、治療が奏功しなかったならば、5つの要素について考えるべきとしています。①診断を再検討、②副作用の評価、③併存状況や心理社会的因子の評価、④治療同盟やアドヒアランスについて評価、⑤薬物動態を考えて用量設定を再検討、としています。

どんなお薬でも服用していただかないと始まりません。我々の調査でも抗うつ薬のアドヒアランスは半年で半分以上が不良となることがわかりました。服薬の中断理由として多い順に、症状が良くなったから、依存性が心配／薬をやめられなくなるのが怖い、副作用が出たから、飲んで効果もなかったから、いつまで服用すればいいかわからなかったから、副作用が心配だから、というものが上位でした。つまり、抗うつ薬を継続して服用する必要性、そして依存性がないという当たり前のことを説明することが大切なのだわかります。

我々も難治性うつについて臨床、そして研究をしています、その多くに双極性障害の方がいることがわかっています。また、不安症を併存していると治りにくいともされています。アメリカの研究ですが、550名のうつ病患者さんを平均17.5年経過観察したところ、約10年で双極性障害に約2割の方がなっていました。双極性障害は自殺率も高く、いかに適切に診断するかが問われています。双極性障害だった場合、気分安定薬や抗精神病薬が中心となり、抗うつ薬は躁鬱を頻回に繰り返す急速交代型を招く可能性があるため、基本的には控えます。他にもうつは統合失調症、不安症、境界性パーソナリティ障害、薬物やアルコール依存、自閉スペクトラム障害、認知症の初期、さらにはがんや甲状腺機能低下症等の身体疾患でなるため、鑑別が必要になります。

以上、お話ししてきましたように、うつ病においては寛解・そして回復を治療上目指すことが目標となります。アドヒアランスを良好に保ち、抗うつ薬の効果を最大限に発揮させることが求められます。このためには、治療開始時やポイント、ポイントにおける薬物療法に関する説明、治療期間など治療の目安、効果発現の仕方、副作用および対処方法などを、パンフレット等を用いてきちんと行うことが必要となります。日常臨床で医師はこうした説

明をきちんと行う時間、時には知識を十分に持ちあわせていないこともあり、薬剤師の先生方にご協力いただき、患者さんひいては医師や他のコメディカルスタッフに対して最新の薬物に関する情報の提供をお願いしたいと思います。その結果1人でも多くの患者さんが回復することを願うばかりです。