



# 7

## うつ状態・うつ病における抗うつ薬の位置づけ

うつ病の治療の基本は、適切な薬物療法と休養，それを支える精神療法である。特に薬剤選択や投与量の知識は，うつ病治療に携わる医師，薬剤師にとって重要である。まず，うつ状態・うつ病の経過にそった薬物療法の位置づけについて，その原則について述べる。

### 1

#### うつ病の診断が確定している場合に薬物療法が選択される

うつ状態を呈するのは，うつ病だけではない。統合失調症の人でも異常体験が軽快した時や現実感が出た後で抑うつ状態を呈することがある。そのような症例に対しては，統合失調症の治療に用いる抗精神病薬に付加して抗うつ薬を併用することもあるが，最近では非定型抗精神病薬の多くがセロトニン機能を増強させる作用を有していることから，抗精神病薬の投与量を調節し，別の抗精神病薬を付加することで対応することも多くなった。

また，認知症とうつ病との鑑別は臨床的に困難な症例が多い。高齢者のうつ病では抑うつ気分とアパシーとの鑑別が難しく，偽痴呆（認知症）などと



### Key words

#### 非定型抗精神病薬

従来の抗精神病薬はドパミン（DA）受容体に対する阻害作用が主な作用であったが（定型抗精神病薬），抗セロトニン（5-HT<sub>2A</sub>）作用の方が抗DA<sub>2</sub>受容体作用より大きい抗精神病薬を非定型抗精神病薬という。その後，開発された抗精神病薬の中には，かならずしも抗5-HT<sub>2A</sub>より抗DA<sub>2</sub>が大きくないもの，例えば，プロナンセリン（ロナセン®）なども上市されたので，最近開発された抗精神病薬を一括して，第二世代抗精神病薬あるいは新規抗精神病薬とよぶこともある。

呼ばれ、抗うつ薬できちんと治療をすれば回復する症例を多くみてきたが、一方でうつ状態が認知症の前駆症状となることもあるため、抗うつ薬だけの投与では不十分なことがある。そして、「もの忘れ外来」を受診する多くの認知症患者はうつ状態を併存していることが多い。また最近では、若い頃のうつ病の既往が認知症の危険因子になるという報告もある。そして、うつ病が先行した認知症をよく見るようになってきている。

さらにアルコール依存症は、以前からうつ病との関連が指摘されている疾患である。その典型例は酒癖と呼ばれる病態で、周期的に飲酒量が過剰に増えるアルコール依存症である。このような人は10日間連続飲酒した後、1、2カ月飲酒しない時期があることがあり、自分がアルコール依存症であるという認識はあまりない。

また、多くのアルコール依存症者は、睡眠構築がうつ病患者と極めて類似しており、高齢者と同様に睡眠段階3+4の深睡眠が減少し、多くはREM潜時が先進し、二次的にうつ状態を呈するとされている。このような人に抗うつ薬を投与してもあまり効果はなく、断酒を勧めなければならない。うつ病の人の中には不眠を訴え、特に寝付きの悪い人は寝酒をする人がいるが、飲酒量が増え、前述のように睡眠の質が悪くなるため、うつ状態をかえって

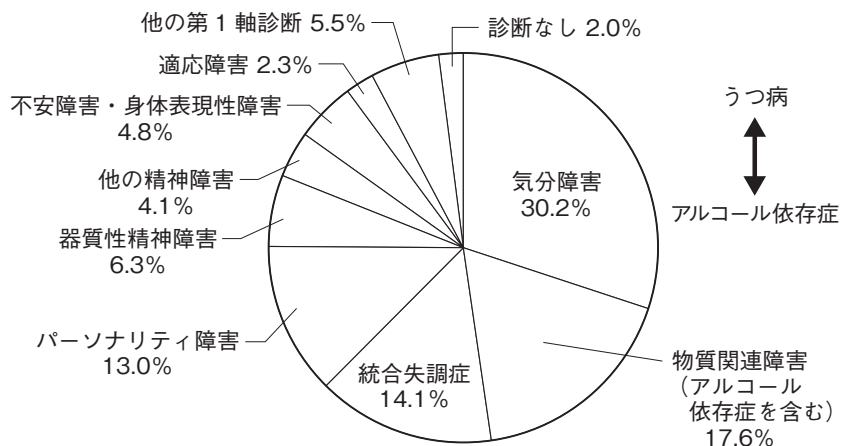


図2 うつ病と自殺  
自殺と精神疾患 (15,629例). WHO, 2000

悪化させる可能性がある。このようにうつ病とアルコール依存症との間には密接な関連がある。アルコール依存症の人が断酒しても健康人と同様な睡眠構築に戻るには6カ月以上を要するという報告もある。WHOの報告<sup>1)</sup>では、自殺した人は自殺する直前の1カ月以内には何らかの精神疾患の病名がつくとされ、気分障害とアルコール依存症を含む物質関連障害による自殺者を加えると、自殺者全体のほぼ半数となっている(図2)。

また、神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害の多くもうつ状態を呈する。神経症性障害の中でもパニック障害、強迫性障害、社会(社交)不安障害などに対しては、うつ状態だけでなく、これらの病態そのものにSSRIの適応を有するものがある。そして、ストレス関連障害の多くは抑うつ反応を起こすので、抗うつ薬が抗不安薬と併用して投与されることが多い。

さらに摂食障害、産褥に関連した行動障害もうつ状態を呈することがあり、抗うつ薬が用いられる。

また、若い女性に多い境界性パーソナリティ障害は加齢とともに症状は落ち着いてくることが多いが、激しい行動化を示す時もある。そして、不安が強く抑うつ状態を呈することも多い。このような症例に対しては、抗うつ薬単独で治療するよりは、パルプロ酸ナトリウム(デパケン<sup>®</sup>、セレニカ<sup>®</sup>)や炭酸リチウム(リーマス<sup>®</sup>)などの気分安定薬と抗うつ薬を併用して用いる方が安定しやすい。不安に対してベンゾジアゼピン系抗不安薬や睡眠薬を安易に用いると、これらの薬剤に対して精神・身体依存が起こり、症状が改善しても減量が困難になることが多い。

このように精神疾患の多くはうつ状態を呈するため抗うつ薬を投与する機会が多いが、それぞれの疾患の鑑別をきちんと行ってから薬剤選択、投与量、投与期間を決めるべきである。もし、うつ病と他の精神疾患との鑑別が難しい場合は、専門医へ紹介すべきである。

## 2

## 双極性障害が示すうつ状態(双極性うつ病)

最近のうつ病は多様化しているが、最も重要なことは、単極性うつ病と双

極性障害（躁うつ病）のうつ状態とを鑑別することである。

双極性障害が示すうつ状態は

- ① 躁状態を呈するが、躁状態以外の残りの大部分の期間はうつ状態である。
- ② うつ病（単極性うつ病）より発症年齢が早い。
- ③ 男女比も単極性うつ病の人が女性2～3対男性1に対して、男女比に差はない。
- ④ 精神病症状を併存する症例が多い。
- ⑤ 産褥期に発症したうつ病。
- ⑥ 過眠や過食があるなど症状が非定型的であることなどが鑑別点と考えられる。
- ⑦ ラピッドサイクラー（急速交代型）も双極性障害の典型であって、うつ状態が長時間持続することがある。

双極性うつ病には上記のような臨床症状の特徴があり、治療法にも大きな違いがある。

すなわち、双極性うつ病は薬物療法の主体が抗うつ薬ではなく、保険適応はないがバルプロ酸ナトリウム（デパケン<sup>®</sup>、セレニカ<sup>®</sup>）や炭酸リチウム（リーマス<sup>®</sup>）、ラモトリギン（ラミクタール<sup>®</sup>）などの気分安定薬や新規抗精神病薬（第二世代）であるオランザピン（ジプレキサ<sup>®</sup>：双極性障害の躁状態には保険適応がある）、クエチアピン（セロクエル<sup>®</sup>）、リスパダール<sup>®</sup>などが用いられる。

なお双極性障害の維持療法に対しては、ラモトリギン（ラミクタール<sup>®</sup>）のみ保険適応があり、躁状態やうつ状態が頻発し、過去に躁状態の既往はあるが、うつ状態が長期間持続した人にはラモトリギンを追加して気分が安定する人を経験することがある。日本うつ病学会（2011年）治療ガイドラインを参照して頂きたい。

### 3

## 抗うつ薬使用の原則

抗うつ薬を投与する場合の原則について以下に述べる。

## 1 診断を正確にする

繰り返すことになるが、うつ病であることがしっかりと診断されていることが抗うつ薬投与の前提となる。そして、それぞれの薬剤の効果発現時期（速いもので4日、時間がかかる薬剤では10日間以上は要する）を十分患者・家族に説明した上で投与すべきである。

## 2 不眠や焦燥感への対応

抗うつ薬投与の初期の不眠や焦燥に対する対応についても患者・家族に十分説明する必要がある。不眠や焦燥の訴えには、ロラゼパム（ワイパックス®）などのベンゾジアゼピン系抗不安薬を補助薬として頓用するように勧める。いずれの抗不安薬を用いても効果に差はなく、ロラゼパム（0.5～1mg）3錠分3頓用の他、アルプラゾラム（0.4mg）3～6錠（ソラナックス®）、エチゾラム（0.5～1mg）3錠（デパス®）、クロキサゾラム（セパゾン®）1～2mg 3錠 頓用などが用いられる。しかし、それぞれの抗不安薬は鎮静作用、催眠作用、筋弛緩作用にわずかな差があるため、各薬剤の持続時間（半減期）などを考慮して投与するが、抗不安薬による眠気やふらつきなど副作用を起こす可能性について、投与前に説明をしておくとともに、特に高齢者には注意が必要である。なおロラゼパムが推奨されている理由は、本剤のみが他のベンゾジアゼピン系薬剤と異なり、肝臓代謝がされるものの、グルクロン酸抱合による一回代謝であるので肝臓に負担が少ないためと解釈されている。

## 3 抗うつ薬の投与方法

抗うつ薬は最少用量から漸増し、効果を見ながら、十分量（用法用量の上限）まで投与するのが原則である。しかし、最近のSSRIやSNRIなどの新規抗うつ薬による治療では、投与初期に精神症状と区別が困難な賦活症状（不安、焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁）を起こす可能性があることが指摘されているので、投与後、3日から1週間後には再診させるなどのきめ細かな診察が必要である。

なおSSRIの中でもセロトニン機能を増強する作用が強いパロキセチン（パキシル®）は、賦活症状が起こりやすいとされているが、臨床的には賦