

特集 精神疾患の診断と治療 —最近の進歩—

うつ病の薬物療法

昭和大学附属烏山病院

中村 暖 山田 浩樹 岩波 明

はじめに

うつ病は、これまで「心の風邪」という比較的ありふれた精神疾患として一般に認知されてきた。しかし、世界保健機関（World Health Organization : WHO）の報告によると、2011年時点における全世界のうつ病患者数は推計で3億5000万人を超え、さらに、年間およそ100万人に及ぶ全世界の自殺者の半数以上をうつ病患者が占めているなど、うつ病は、今日従来のイメージを大きく覆した世界規模で深刻な問題に発展している。

こうしたうつ病に対する薬物療法の歴史は、1950年代に imipramine に抗うつ作用が発見されたことで幕を明けた。そして抗コリン性副作用の強い三環系抗うつ薬の時代から、安全性の高い選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の登場により副作用が大幅に少なくなったことで、うつ病の症状そのものと対峙できるようになった。

うつ病の成因は完全には明らかになっていないものの、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンの3つのモノアミンの1つ以上の欠乏あるいは機能低下がうつ病の発症と関連していると推測されている。セロトニンは不安や衝動性、ノルアドレナリンは興味、関心、ドパミンは食欲や気力などへの関連があり、これらが複合してうつ病における様々な症状を引き起こしていると考えられている（図1）。抗うつ薬は主として再取り込み阻害作用やその他の作用を通じて、シナプス間におけるこれらのモノアミンの作用を増強し、抗うつ作用を発揮していると考えられている。現在わが国で使用できる抗うつ薬は、三環系抗うつ薬（tricyclic antidepressants）、四環系抗うつ薬（tetracyclic antidepressants）、ト

リアゾロピン系抗うつ薬である trazodone、セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA) という、これまでの抗うつ薬にない薬理作用をもつ mirtazapine である。しかし、薬物療法によって十分な寛解が得られない患者も存在し、薬物反応性に乏しい、いわゆる難治性うつ病患者に対するアプローチも重要な問題となっている。

本稿ではうつ病に対する薬物療法を病相期によって分けて論じた上で、各種抗うつ薬の薬理作用や臨床効果を概説する。また、現行の抗うつ薬を中心とした薬物療法の問題点や限界、さらにこうした限界を乗り越えて難治性うつ病の改善につながることを期待される新たな治療法と知見を紹介する。

病相期による治療

治療のステージは急性期治療、継続療法、維持療法と大きく3つに分けられ（図2）、重症度、併存障害、心理社会的背景、身体合併症などを評価した上で治療方針が選択される。急性期は6週から12週を目安に、状況によって入院を考慮しつつ、病前の機能レベルに戻った状態（寛解状態）を目指して行われる。初回投与する抗うつ薬については、入院患者においてSSRIよりも三環系抗うつ薬の方が効果が優れていたという報告もあるが²⁾、忍容性の点などを考慮すると初回投与時の抗うつ薬の厳密な優劣はつけられないと考えた方がよい。内服が可能な場合には、新規の抗うつ薬を中心に開始し、十分量まで増量する。抗うつ薬の効果は、少なくとも2週間以上かかると考えることが必要であり、2～4週間程度で反応性、有効性を検討し、効果不十分であれば異なる機序の薬剤へ変更する。それでも有効性

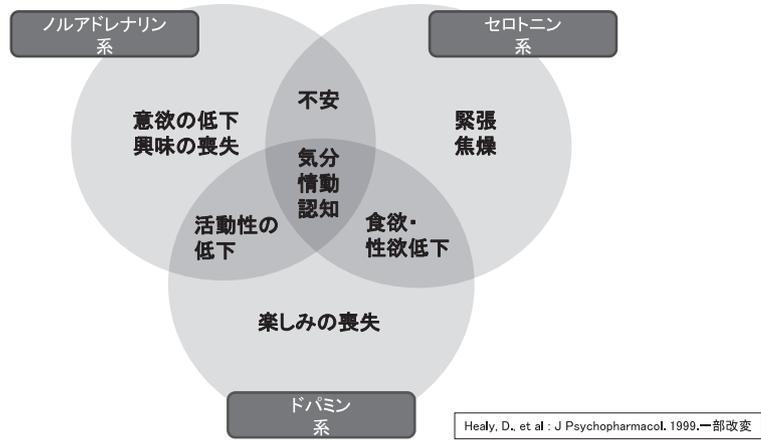


図 1 うつ病の病態に関連するモノアミンと症状

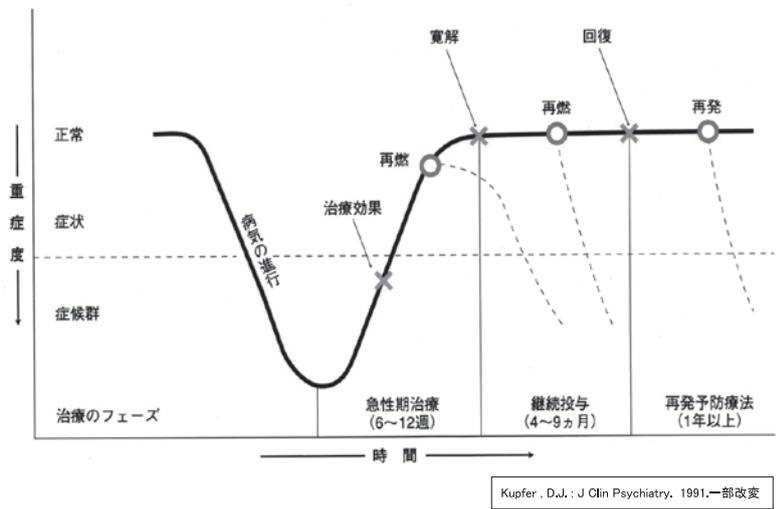


図 2 うつ病の治療経過

が認められない場合は増強療法 (augmentation) による効果増強を試みる。Benzodiazepine 系の併用は依存性や長期的な認知機能低下作用から否定的な見方もあるが、治療初期の不眠や不安焦燥感の軽減を目的とした限定的な使用は有効な場合も多い。妄想を伴う場合には少量の抗精神病薬の投与も有効な場合がある。忍容性の面から増量できないケースや昏迷状態など内服が困難な例においては修正型電気けいれん療法も選択肢となる。

寛解が得られた場合、継続療法の時期に入る。この時期は再燃を予防しつつ寛解を維持し、回復を目指すための薬物療法の継続が重要である。この間は急性期治療時と同様に十分量の抗うつ薬を使用する

必要がある。維持療法の期間については、少なくとも 4~6 か月以上、文献によっては 12 か月以上の使用を推奨している¹⁵⁾。継続療法を継続しない場合の再燃率は、プラセボ群との比較を行った研究を参照すると、継続療法群では 15% 程度であるのに対し、約 50% と上昇しており⁹⁾、特に三環系抗うつ薬においては忍容性の問題から増量が困難となり短期間の治療で中断されることが多い⁵⁾。寛解状態を再燃なく十分に続けた場合に回復したといい、回復後に病相が新たに出現することを再発という。維持療法は、再発を防止するためにさらに長期的な内服を継続する期間である。維持療法に要する期間やその必要性については様々な意見があり、十分な知見が

得られていないのが現状であるが、過去の文献において3年以内の観察期間において、維持療法の継続によって再発率は半分程度まで減少するという報告がみられている¹³⁾。再発が複数回になるほどその次の再発率も上昇することから⁹⁾、再発予防効果と忍容性のバランスを十分に考慮し、アドヒアランスが低下しないよう微調整を行いながら長期の薬物療法を継続することが妥当であると思われる。

各抗うつ薬の特徴

1. SSRI

現在国内で使用できるSSRIは、fluvoxamine, paroxetine, sertraline, escitalopramである。セロトニンの再取り込みだけを選択的に阻害し、各種の受容体の阻害作用がほとんどなく、三環系・四環系抗うつ薬にみられるような心毒性を始めとした副作用がほとんどみられない。また、セロトニン再取り込み阻害作用は抗不安作用をもたらすため、うつ病のみならず不安障害の治療薬としても適応を拡大している。Fluvoxamineは強迫性障害(OCD)、社交不安障害(SAD)、paroxetineはパニック障害(PD)、OCD、SAD、sertralineはPDの適応を取得している。PDを始めとした不安障害とうつ病の合併率は非常に高いことが明らかになっており¹⁰⁾、これらの不安障害を伴ううつ病においては特に有効であると思われる。

SSRIの副作用としては5-HT₃受容体刺激作用に伴うと思われる嘔気、食思不振などの消化器症状や性機能障害が比較的高頻度でみられる。SSRIのみに限られた副作用ではないが、セロトニン血中濃度の急激な上昇による重篤な副作用として、下痢、多動、激越、腱反射亢進、激的な自律神経症状、ミオクローヌス、痙攣、発熱、昏睡、ショックなどの症状をもたらすセロトニン症候群を発症することがあり^{1,3)}、炭酸リチウムの併用などで頻度が増加するため注意が必要である。また、SSRIの使用頻度の増加とともに、特に若年者において開始初期に不安、焦燥、パニック発作、易刺激性、衝動性、躁状態などが出現する、いわゆるactivation syndromeと自殺関連行動との関連が注目されており注意が必要である¹⁴⁾。逆に、急激な中断時に、めまい、悪心、頭痛、抑うつ状態、不安、知覚異常、片頭痛などの症状が出現する、中断症候群がみられることも

あるため、安易な自己調整や中断がないように十分に説明、指導を行うことが大切である。

2. SNRI

2010年にduloxetineが国内でも上市され、わが国ではmilnacipranと合わせ2剤のSNRIが使用可能となった。セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害するためSSRIよりも強力な抗うつ作用をもたらすことが期待されたが、今のところSNRI自体の明らかな優位性は証明されていないと思われる。SSRI同様に、他の受容体への阻害作用を持たないため安全性が高いが、milnacipranは代謝がチトクロームP450によらずグルクロン酸抱合でほとんど排出されるため、相互作用の問題も極めて少ない。用量設定が低く抑えられているために効果がやや弱く感じられるのではないかという意見もある。Duloxetineはmilnacipranに比べてセロトニン、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用がさらに強力である。セロトニンとノルアドレナリンの再取り込み阻害作用は下行性痛覚抑制機構に作用することで疼痛軽減効果を示すと考えられており⁸⁾、duloxetineは糖尿病における神経障害による疼痛に対しても適応を取得している。

3. NaSSA

2009年に上市されたmirtazapineは、セロトニン・トランスポーターやノルアドレナリン・トランスポーターに作用することなく、シナプス前部の α_2 自己受容体遮断作用を介してノルアドレナリン神経におけるノルアドレナリンの放出を促進し、さらにセロトニン神経細胞体に伸びる α_2 自己受容体を遮断することによりセロトニン放出を促し、抗うつ作用を発揮する。このユニークな薬理学的プロファイルから、NaSSA(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)と命名されている。5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃受容体遮断作用を持つことから、睡眠改善作用、食欲改善作用、抗不安作用が認められ、不眠や食欲低下症状の強いタイプや不安・焦燥感の強いタイプのうつ病に有効である。また、SSRIやSNRIで問題となる嘔吐や性機能障害などの副作用を起こしにくいことも特徴の一つである。

4. 三環系・四環系抗うつ薬

SSRI、SNRIやその他の新規抗うつ薬の出現により、三環系・四環系抗うつ薬がうつ病に対する第一

選択薬となる機会は減少しているが、それでもコストの低さや抗うつ作用への信頼から、現在も使用されている。抗うつ作用の根拠となる薬理作用はSSRI, SNRIと同様に、セロトニン、ノルアドレナリンの再取り込み阻害作用が中心である。

三環系抗うつ薬は治療に用いられてきた歴史が長く、比較的薬剤の特徴が明確になっているものが多い。Amoxapineは抗D₂作用による抗精神病作用を併せ持つため、妄想性うつ病に有効である。Nortriptylineは三環系抗うつ薬の中では副作用が少ないため、高齢者のうつ病に対しても投与しやすい。Clomipramineはセロトニン再取り込み阻害作用も強いいため、不安焦燥感に対する効果が高く、また注射剤があるため唯一直接静脈内投与が可能な抗うつ薬である。三環系抗うつ薬は中枢・末梢性のムスカリン性抗コリン作用、中枢性のH₁受容体阻害作用、末梢性の α_1 受容体阻害作用が強い。このため抗コリン作用による口渇や便秘、尿閉、せん妄、抗 α_1 作用による起立性低血圧、抗H₁作用による鎮静、体重増加などの副作用が多く、これが増量を困難にし、服薬中断の原因となる場合がある。またquinidine様作用による心毒性のためにQTc延長や不整脈、時にTorsade de Pointesのような致死的な不整脈を引き起こすリスクがあるため、定期的な心電図によるモニタリングが必要となる。

四環系抗うつ薬は三環系抗うつ薬と同等の効果を有しながら、抗コリン作用を中心とした副作用が少ない薬剤として登場した。Maprotilineは選択的なノルアドレナリン再取り込み阻害作用を持ち、抗コリン作用が軽度である点が特徴であるが、高用量でけいれんを惹起することがある。Mianserinは抗ヒスタミン作用・抗セロトニン作用が強いという特徴があり、鎮静効果が強いいため、適応外処方であるがせん妄の治療に用いられることがある。

現在の薬物療法の課題

先行文献から抗うつ薬の有効率は4～6週間の比較においておよそ60%といわれ、プラセボの約30%と比較すると抗うつ薬の投与により改善の可能性が2倍程度と考えられている¹⁸⁾。近年MANGA studyにおいて、新規抗うつ薬の薬剤間における有効性、忍容性についての比較検討を行うメタ解析が行われるなど⁴⁾、抗うつ薬の差異を比較検討しよう

とする研究も盛んに行われている。

しかし、MANGA studyやその他の研究を含めても、抗うつ薬同士の優劣を判断できるだけの根拠はまだ十分には存在せず、Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)において、25点以上の大うつ病性障害でなければ抗うつ薬同士に明らかな有効性の差がないという報告もみられるなど⁶⁾、抗うつ薬の有効性や忍容性の差異については依然議論の余地が数多く残されており、activation syndrome、性機能障害、中断症候群などといった副作用や、効果発現までの時間短縮や寛解率、反応率の向上、難治性うつ病や非定型な病態への効果、認知機能障害への対策なども求められている。また、抗うつ薬の大規模臨床研究であるSTAR*Dにおいては最初の抗うつ薬によって寛解が得られる患者は全体の3分の1程度であると報告されており¹⁶⁾、難治性うつ病に対するアプローチは抗うつ薬治療における重要な課題である。さらに、Sawadaらは、抗うつ薬治療の継続率が3か月後には半数程度、半年後には30～40%に低下したことを報告しており、治療中断により不十分な治療のまま再発、再燃を繰り返しているケースが多いこともうつ病の薬物療法における問題である¹⁷⁾。

うつ病に対する新たな治療戦略

前述のように現在、抗うつ薬による治療には限界がある事が予想されており、既存の抗うつ薬の中心であるモノアミン再取り込み阻害作用以外の薬理作用や、抗うつ薬以外の薬物療法について注目が集まっている。「作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬による十分な治療で十分に改善せず、中等症以上の症状が続くうつ病」は難治性うつ病と定義され、その患者数は、新規抗うつ薬が臨床導入された当初の予測を大きく上回り、現在うつ病が世界的に深刻な問題に発展している大きな要因の一つとなっている。昨今、生化学研究や脳画像研究の発展に伴い重視されるようになったのが、抗うつ薬のドパミン神経系に対する作用であり、難治性うつ病に効果を示す新世代抗うつ薬の開発へ応用が期待されている。また、難治性うつ病への治療や増強療法の1つとして実臨床の場面でも導入される機会が増えてきているのが、非定型抗精神病薬の併用療法である。

本稿では、うつ病の薬物療法に関する最近のト

表 1 抗精神病薬の効果, 副作用に関連する受容体

ドパミン D ₂ 受容体遮断	統合失調症における陽性症状改善, 陰性症状悪化 錐体外路症状, 鎮静 プロラクチン上昇
セロトニン 1A (5-HT _{1A}) 刺激	抗不安, 抗うつ, 認知機能改善, 神経発達
セロトニン 2A (5-HT _{2A}) 遮断	錐体外路症状軽減, 認知機能改善?
セロトニン 2C (5-HT _{2C}) 遮断	食欲増進, 耐糖能異常, 陰性症状改善?
セロトニン 6 (5-HT ₆) 遮断	認知機能改善?
ヒスタミン (H ₁) 受容体遮断	鎮静, 食欲増進, 抗不安
コリン (mACh) 受容体遮断	口渇, 便秘, 尿閉, せん妄, 認知機能障害
アドレナリン (α_1) 受容体遮断	血圧低下, 鎮静
アドレナリン (α_2) 受容体遮断	抗うつ
NMDA 受容体	陽性症状? 陰性症状? 認知機能?

ピックスの中からこの二つのテーマを, 若干の考察を加えて概説する。

1. 抗うつ薬のドパミン神経系への作用

今日, SSRI および SNRI に反応性の乏しい難治性うつ病患者数が当初の予想を超えて存在している事態に直面し, 改めてうつ病に対するドパミンの役割に注目が集まっている。特に, 難治性うつ病患者でしばしば問題となる興味・喜びの喪失が, 脳内報酬系を司るドパミン神経系の機能低下に起因して引き起こされている可能性は以前から示唆され, 研究が進められてきた。脳内報酬系は, 中脳の黒質や腹側被蓋野から前頭前野, 扁桃核, 線条体, 側坐核に投射しているドパミン神経系が司っており, 中でも, 脳画像研究の発展に伴い, 特に中脳皮質辺縁系の一部である側坐核と前頭前野の機能低下がうつ病に密接に関連していることが明らかになっている。

また, 近年は実験動物を対象とした脳内透析法を用いた研究が盛んに行われており, 現行の抗うつ薬のドパミン神経に対する作用が具体的なレベルで明らかになっている。Millan らは前頭前皮質のドパミン, ノルアドレナリン, セロトニン放出を同時に測定するラットの脳内透析実験を行い, 様々な種類の抗うつ薬の急性投与のこれらのモノアミン放出に及ぼす効果を測定しているが, この研究では, escitalopram を除く全ての抗うつ薬が, 前頭前野でドパミン濃度を上昇させていることが明らかになっている¹¹⁾。

近年は難治性うつ病に対する pramipexole などの DA アゴニストの有効性が報告され⁷⁾, 海外においては 5-HT / NA 再取り込み阻害作用の抗うつ薬が無効な場合に NA / DA 再取り込み阻害作用を有す bupropion, モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) など側坐核, 線条体での細胞外濃度を上昇させる抗うつ薬への変更が推奨されるように, 気分障害治療に対するドパミン神経系の機能は今後重要になってくることが予想される。

2. うつ病に対する非定型抗精神病薬の併用

1969 年に clozapine が合成され, 錐体外路症状 (EPS) を惹起することなく抗精神病作用が得られたことから, 非定型抗精神病薬という概念が生まれた。clozapine は顆粒球減少症をはじめとする重篤な副作用への懸念から, 現在は難治性の統合失調症に限定的に使用されるのみであるが, clozapine の持つ 5-HT_{2A} 受容体遮断作用が, 黒質線条体系ドパミンニューロンに対して抑制的に働くことで錐体外路症状の軽減に寄与していることがわかり, さらに 5-HT_{1A} 受容体, α_1 , α_2 受容体, H₁ 受容体, M₁ 受容体, NMDA 受容体などの役割も注目されるようになった。現在では表 1 に示すように 5-HT_{2A} 受容体遮断作用を始めとする非定型抗精神病薬のもつ様々な受容体親和性が, 統合失調症の陰性症状や認知機能障害に対する有効性のみならず気分障害に対しても改善をもたらすことが期待されている。近年

は単独あるいは気分安定薬との併用で抗うつ作用、抗操作作用、気分安定化作用が認められることが判明し、双極性うつ病、単極性うつ病に対する併用療法としての適応を広げている。

非定型抗精神病薬は先述のようなシナプス後膜の神経伝達受容体に対する作用が中心であり、各種受容体に対する親和性は様々であるが、5-HT_{2A}受容体遮断作用、5-HT_{1A}受容体部分刺激作用、 α_2 受容体遮断作用、D₂受容体部分刺激作用などが抗うつ作用をもたらすことが推定されている。その他にも非定型抗精神病薬の持つBDNF産生作用、神経新生作用などの関与も示唆されている。いずれも仮説の域を出ないものの、既存の抗うつ薬に認められないこれらの作用がもたらされることにより、抗うつ作用が増強されると考えられる¹²⁾。こうした非定型抗精神病薬のうつ病に対する作用は、抗うつ薬単独では改善に乏しい難治性のうつ病に対して、新たなアプローチから効果を示す可能性が期待されている。

現時点において、非定型抗精神病薬の中で抗うつ作用に関するエビデンスが確立しているのは、aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidoneであり、米国食品医薬品局 (FDA) では aripiprazole, olanzapine, quetiapine が単極性うつ病に対する併用療法の承認を得ているが、本邦では現在のところすべて適応外処方であり、再発予防効果や維持療法の必要性については明らかにはなっていない。APAのガイドライン上でも医療経済上、忍容性の面から慎重に判断すべきであるという指摘もあるため、その使用についてはリスクとベネフィットを十分検討した上で行われる必要があると考えられる。

ま と め

現在、前述のように多種多様な抗うつ薬が開発、上市されており、特にSSRI、SNRI以降の抗うつ薬は安全性が高く、うつ病の薬物療法において第一選択薬としての地位を獲得しつつある。

しかし、抗うつ薬によるうつ病の寛解率は、複数の抗うつ薬を用いたとしても60%程度に留まることが報告されており¹⁶⁾、難治性のうつ病に対するアプローチがうつ病に対する薬物療法における重要な課題となっている。本稿では難治性うつ病に対して効果を示す可能性のある新たな薬理学的プロファイルとして抗うつ薬のドーパミン神経系に対する作用を、

難治性うつの改善につながることを期待されている治療法として非定型抗精神病薬の併用療法を、最近のトピックスの中から紹介した。しかし、難治性うつ病を対象にした生化学研究や脳画像研究はこれまでのところほとんど行われていない。このため、今後の難治性うつ病患者を対象にした本格的な生化学研究や脳画像研究の実施と、それをベースにした新たな治療方法の確立や新世代抗うつ薬の開発・臨床導入は重要な課題であり、うつ病そのものについての病態解明も急がれる状況にある。また、現在の臨床現場において抗うつ薬の効果発現までの時間短縮や寛解率、反応率の向上、認知機能障害への対策なども必要であると考えられる。

うつ病に対する薬物療法の効果を最大限に発揮するには、患者の個性性に留意しつつ正確な診断を行い、有効性、忍容性に留意した抗うつ薬の選択が重要になると考えられる。

文 献

- 1) Amsterdam JD, Hornig-Rohan M, Maislin G. Efficacy of alprazolam in reducing fluoxetine-induced jitteriness in patients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:394-400.
- 2) Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety*. 1998;7 Suppl 1:11-17.
- 3) Beasley CM Jr, Potvin JH. Fluoxetine: activating and sedating effects. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993;8:271-275.
- 4) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:746-758.
- 5) Donoghue J, Hylan TR. Antidepressant use in clinical practice: efficacy v. effectiveness. *Br J Psychiatry Suppl*. 2001;42:S9-17.
- 6) Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:47-53.
- 7) 井上 猛, 北市雄士, 田中輝明, ほか. 抗パーキンソン薬の新しい使い方 気分障害への効果. *精神*. 2007;11:350-355.
- 8) 上島国利, 小山 司, 樋口輝彦. SNRIのすべて. 東京: 先端医学社; 2002.
- 9) Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treat-

- ment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry*. 1998;44:348-360.
- 10) Kessler RC, Berglund P, Demler O, *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
 - 11) Millan MJ, Lejeune F, Gobert A. Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents. *J Psychopharmacol*. 2000;14:114-138.
 - 12) 宮本聖也. 非定型抗精神病薬の抗うつ作用と気分安定化作用. 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会編. 気分障害の薬理生化学：うつ病の脳内メカニズム研究：進歩と挑戦. 大阪：医薬ジャーナル社；2012. pp95-109.
 - 13) 尾鷲登志美, 上島国利. 急性期治療・回復期治療・再発予防 うつ病性障害. 精神科治療. 2002; 17 増刊 :95-102.
 - 14) 尾鷲登志美, 大坪天平. SSRIによる activation syndrome の定義, 病態, 治療, 予防. 臨床薬理. 2008;11:1813-1819.
 - 15) Paykel ES. Continuation and maintenance therapy in depression. *Br. Med. Bull*. 2001; 57:145-159.
 - 16) Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, *et al.* Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin. Trials*. 2004;25:119-142.
 - 17) Sawada N, Uchida H, Suzuki T, *et al.* Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC psychiatry*. 2009;9:38.
 - 18) 田島 治. 実地臨床医と心療内科医のための SSRI の使い方. 大阪：インターサイエンス；1999.