

害に関する病状の安定と、このことによって母親が胎児・新生児に対して十分なケアがなされることである^{36,45)}。いくつかの報告では、妊娠中の不安が早産や低体重、あるいは他の産科的合併症などに関連しているとしており⁹⁾、Cohenらもパニック発作がコントロールできずに胎盤剥離に至って症例を報告している¹²⁾。また、予備的な報告ではあるが、産褥期の母親の気分障害や不安障害が子供の発達や母子間の感情的な関わり合いに悪影響を及ぼす可能性も示唆させている⁵¹⁾。従って、母親の精神疾患をコントロールすることは患者本人のみならず、胎児・新生児に対しても非常に重要である。

一方、リスクは、使用薬物の胎児及び新生児への可逆的あるいは不可逆的な様々な影響である。更に、薬物を妊娠・出産・授乳期のいずれかに服用することによる母親側の精神的なデメリットもある⁴⁵⁾。薬物治療を選択したケースでは、実の子に悪影響を及ぼす可能性がある薬を飲まなければならない母親の辛さを、精神科医は十二分に理解し、支持的に接してゆくことが必要である。服薬していることに対して過度に自責的となり、母親としての自信を失くし、うつ状態を呈してしまう場合もある⁹⁾。また、妊娠前は服薬コンプライアンスが良好であっても、妊娠中には薬物を自己中断してしまうこともあり得る⁹⁾。このような状況を出来るだけなくすためには、初診時に、十分な病気の説明に加えて、妊娠の有無はもちろん、将来的な計画等についても尋ねると共に、使用薬物の妊娠に与える影響や今後の病気の経過等についての正確な情報を、より客観的に、よりわかりやすく伝えることが重要である。主治医によるこの行為が、患者サイドの治療に関する意思決定 (decision-making) の過程を促進させる²⁸⁾。しかしながら、ベネフィットとリスクは、個々の患者それぞれで異なっているし、また患者がどのような時期にあるかによっても違ってくる²⁸⁾。当然主治医には、臨機応変な対応と頻回なコミュニケーションが要求される²⁸⁾。但し、ここで強調すべきことは、最終的に治療を選択するのはあくまでも患者本人 (あるいは配偶者や家族等) であるということである。妊娠自体はそれだけで病気ではな

いが、リスクのない妊娠もまたない。この意思決定は原則的に患者サイドのもので、主治医が決断することではないことを肝に銘じておきたい。

2. PD

1) 妊娠期

前述したように、OCDとは異なり妊娠中に発症するケースは少ない。従って既にPDであった患者が妊娠した場合の治療がほとんどである。その経過は様々であるが³⁶⁾、妊娠によって症状が改善された場合、必要に応じて認知行動療法 (Cognitive-behavioral therapy: CBT) 的アプローチも行いながら服薬を漸減していく方法が良い。CBTは、薬物のような副作用がないため、特に妊娠中の患者には推奨される治療法の1つである⁴⁰⁾。またCBTは、薬物を中断している際に生じた限定的な不安症状には有効で、かつ再発する時期を遅らせるとされており^{39,41)}、妊娠中の薬物療法の導入を回避、あるいは抗パニック薬の減量を可能にするかもしれない³⁶⁾。

妊娠期にパニック症状の悪化をみた例では、CBTだけではなく、薬物療法も考慮しなければならないことが多い。PDを薬物治療しないことによるリスクが薬物が胎児に影響を与えるリスクよりも勝った場合には、薬物療法も1つの適切な治療法である³⁶⁾。薬物療法を選択した場合、副作用や安全性⁴⁶⁾を考えた時、SSRIが第1選択となる³⁶⁾。しかしながら前述のようにSSRIの催奇形性は証明されていないものの、できれば妊娠第1三半期まではCBTでしのいで、この間の使用はなるべく避けたい。報告が多く、催奇形性の可能性が低いTCAも良いが、低血圧などの副作用が問題となる (特に3級アミンでは)³⁶⁾。ちなみに、うつ病のエキスパートコンセンサスガイドラインでは⁹⁾、着床期、妊娠期、授乳期それぞれに最適な抗うつ薬は、fluoxetine (着床期、妊娠初・中・後期)、sertraline (授乳期) とされている⁹⁾。文献的にも、fluoxetineは報告も多く、催奇形についての報告がないので最も安全性が高いと考えられるが、残念なことにわが国では使えない。もちろん、各時期において代替薬 (第2選択薬) として paroxetine や fluoxetine などの SSRI

やTCAが選ばれている³⁾。わが国で使用可能な fluvoxamine や paroxetine でも催奇形性の報告はなく、その使用は当然考慮される。

SSRI や TCA の効果が不十分である場合、BDZ の使用を考えなければならない³⁶⁾。しかしながら、もし使うとしても、催奇形性のために第1三半期は絶対に避けること、治療効果がある最少量をなるべく短期間用いることが望まれる³⁶⁾。

以前妊娠中薬物の減量に失敗した、あるいは妊娠中に症状の悪化を認めたケースでは、妊娠中にも最初から薬物療法が選択される³⁶⁾。ちなみに、TCAでは妊娠後半には用量を増やす必要があり、特に第3三半期には用量の段階的な増加が必要とされる³⁶⁾。妊娠期に達する最終用量は、Kornstein と Kirkwood は妊娠前期の約1.6倍³⁶⁾、Wisner らは1.3～2倍³⁶⁾と述べている。

現在、薬物療法を継続しているが、妊娠のために服薬を中断したいと望んでいる患者には、ゆっくりと減量するようにアドバイスすべきである³⁶⁾。胎児胎盤循環は受胎18～21日後に確立されるため、このような場合には、より半減期の短いSSRIを選択し、月経開始予定日にそのSSRIの使用を中止すれば、理論的には胎児胎盤循環が確立される前に薬物は完全に代謝・排出される³⁶⁾。しかしながら、わが国で利用可能な2種類のSSRIは半減期が長く利用できない。

不注意にも服薬中に妊娠した場合、突然薬物を中断すると不安の著しい増強やパニック症状のリバウンドが生じる可能性が高く⁴¹⁾、中にはBZDの重篤な離脱症状を呈する場合もある³⁶⁾。

2) 出産期 (前後も含めて)

出産後新生児には母体からの薬物 (特にBDZ) により様々な有害事象が出現する可能性があり (II章, 参照), 可能であれば薬物の代謝速度を考慮し, 出産前までに服薬を中止するのが理想的である。TCAでは, 出産前数週間をかけてゆっくりと薬物を減量 (50～75mg/週) ・中止する²⁵⁾。しかしながら, 中止できない場合には, 半減期の短いものを使用することが望ましい。また, 出産に際してTCAなどによる退薬症状の出現を考慮し予めNICU (Neonatal Intensive Care Unit) などの施設での対応も検討しておきたい。

3) 授乳期

授乳期のPDは増悪を示すことが多く, 出産後は薬物療法を再開することになる場合が多い。以前に薬物療法で効果を認めた場合には同様の薬物を選ぶべきである²⁵⁾。前述のように, 微量ではあるが抗パニック薬の母乳への移行が存在し, それに伴う新生児の有害事象が報告されている以上, 授乳はできれば避ける方が良い。しかしながら, 母乳による胎児への免疫移行など母乳の有益性から, 授乳を希望する患者も少なくない。もし授乳をするという前提であれば, 現段階では, 授乳期に使用可能との報告がある sertraline か paroxetine, あるいは長期経過が不明ではあるがTCAが比較的安全性が高いかもしれない^{7,25,47)}。Baum と Misri は, 授乳期にはタンパク結合の強い paroxetine や fluoxetine, あるいは sertraline が推奨されるとした (fluvoxamine は低結合)⁴⁾。もちろん, 投与薬物は, 単剤で低用量, 短期間の使用を心がけ, 副作用のために他の薬物を投与する必要のないもの, そしてできれば代謝の速いものがあれば良い²⁵⁾。

3. OCD

1) 妊娠期

OCDでは妊娠期に症状が悪化することが多く, 妊娠期にも治療継続治療が必要となることが多い。治療法としては, SSRI や TCA 等の薬物療法とCBT, あるいはそれらの組み合わせがそれぞれ選択肢となる³²⁾。その中でも, CBT, 特に暴露反応防止法は薬物療法の効果に匹敵し, 効果もより長く¹⁸⁾, 副作用も認めないため, 妊娠・授乳期を通じて第1選択となり得る。また, 妊娠期あるいは産褥期に初めてOCDが発症したケースでもCBTを選択すべきであろう。しかし実際には, 反応が不十分だったり, 治療効果が上がるまで時間がかかる場合もある。このような場合薬物療法の選択も十分考えられる³²⁾。また, OCDは薬物療法を中断すると増悪率が高く, 妊娠前から既に薬物療法が行われている患者では減量中に悪化する場合も少なくない。このようなケースでも薬物療法を用いざるを得ない。SSRI や TCA の投与方法等については, PD の項を参考されたい。

2) 出産期 (前後も含めて)

症状が持続している OCD 患者では、妊娠期より継続している薬物療法を出産時も行っている可能性が高い。特に、BZD を使用している際には BDZ の子宮内暴露と関係する様々な周産期後遺症に十分な注意が必要となる (II 章, 参照)。もちろん, 効果が発現するには最小限の用量を用いることは言うまでもない²⁵⁾。

3) 授乳期

前述したように, OCD では産褥期に発症することが少なくなく, かつ授乳期に症状が悪化するとされている^{2,46,55)}。従って, 薬物及び CBT による治療が必要となる。SSRI や TCA の投与方法等については, PD の項を参考にされたい。

V. おわりに

倫理的側面から, 現在, 妊娠あるいは授乳中の向精神薬使用の安全性に関する実証的研究データは存在しない。本稿では, これまでの知見を総括し, 不安障害患者の妊娠・出産・授乳期に際し, その治療選択の判断に当たって必要となる情報を提供した。これらの情報を基にして, 患者, 配偶者, 家族, そして主治医が, 母体と胎児・新生児それぞれに対するベネフィットとリスクを総合的に検討し, 最終的には患者本人が最善の治療法を選択していくことが重要である。しかし, 現実には非常に難しいことも事実である。どんな決定にもリスクは伴う。本稿がその一助となれば幸いである。

文 献

- 1) Altshuler, L. L., Cohen, L., Szuba, M. P. et al.: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am. J. Psychiatry*, 153: 592-606, 1996.
- 2) Altshuler, L. L., Hendrick, V., Cohen, L. S.: Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J. Clin. Psychiatry*, 59 (Suppl. 2): 29-33, 1998.
- 3) Altshuler, L. L., Cohen, L. S., Moline, M. L. et al.: The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001,

McGraw-Hill Companies, New York, 2001.

- 4) Baum, A. L., Misri, S.: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. *Harv. Rev. Psychiatry*, 4: 117-125, 1990.
- 5) Bhagwanani, S. G., Seagraves, K., Dierker, L. J. et al.: Relationship between prenatal anxiety and perinatal outcome in nulliparous women: a prospective study. *J. Natl. Med. Assoc.*, 89: 93-98, 1997.
- 6) Briggs, G. G.: *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 4th edition, Willams and Wilkins, Baltimore, 1994.
- 7) British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great, Britain.: *National Formulary*. Pharmacological Press, March, London, 2000.
- 8) Bromiker, R., Kaplan, M.: Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride. *JAMA*, 272: 1722-1723, 1994.
- 9) Buttolph, M. L., Holland, A. D.: Obsessive-compulsive disorders in pregnancy and childbirth. In: *Obsessive Compulsive Disorder: Theory and Management*, 2nd edition (ed. by Jenike, M. A., Baer, L., Minichiello, W. E.), pp. 89-97, Yearbook Medical Publishers, Cicago, 1990.
- 10) Chambers, C. D., Johnson, K. A., Dick, L. M. et al.: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N. Engl. J. Med.*, 335: 1010-1015, 1996.
- 11) Chelmon, D., Halfin, V. P.: Pregnancy complicated by obsessive-compulsive disorder. *J. Matern. Fetal. Med.*, 6: 31-34, 1997.
- 12) Cohen, L. S., Rosenbaum, J. F., Heller, V. L.: Panic attack-associated placental abruption: a case report. *J. Clin. Psychiatry*, 50: 266-267, 1989.
- 13) Cohen, L. S., Sichel, D. A., Faraone, S. V. et al.: Course of panic disorder during pregnancy and the puerperium: a preliminary study. *Biol. Psychiatry*, 39: 950-954, 1996.
- 14) Cohen, L. S., Rosenbaum, J. F.: Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J. Clin. Psychiatry*, 59 (Suppl. 2): 18-28, 1998.
- 15) Cowley, D. S., Roy-Byrne, P. P.: Panic disorder during pregnancy. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.*, 10: 193-210, 1989.
- 16) Fineberg, N., Roberts, A.: Obsessive compulsive disorder: a twenty-first century perspective. In: *Obsessive Compulsive Disorder: A Practical*

- Guide (ed. by Fineberg, N., Marazziti, D., Stein, D. J.), pp. 1-13, Martin Dunitz, London, 2001.
- 17) Goldstein, D. J. : Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 15 : 417-420, 1995.
 - 18) Greist, J. H. : The comparative effectiveness of treatments for obsessive-compulsive disorder. *Bull. Menninger. Clin.*, 62(4 Suppl. A) : A65-81, 1998.
 - 19) Henshaw, S. K. : Unintended pregnancy in the United States. *Fam. Plann. Perspect.*, 30 : 24-29, 46, 1998.
 - 20) Iqbal, M. M., Sobhan, T., Ryals, T. : Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr. Serv.*, 53 : 39-49, 2002.
 - 21) Jensen, P. N., Olesen, O. V., Bertelsen, A. et al. : Citalopram and desmethylcitalopram concentrations in breast milk and in serum of mother and infant. *Ther. Drug Monit.*, 19 : 236-239, 1997.
 - 22) Kauffman, R. E., Banner, W. Jr, Berline, C. M. Jr : The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 93 : 137-150, 1994.
 - 23) Klein, D. F. : False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50 : 306-317, 1993.
 - 24) Klein, D. F., Skrobala, A. M., Garfinkel, R. S. : Preliminary look at the effects of pregnancy on the course of panic disorder. *Anxiety*, 1 : 227-232, 1994.
 - 25) Koran, L. M. : Obsessive-compulsive and related disorders in adults: a comprehensive guide. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
 - 26) Kornstein, S. G., Kirkwood, C. K. : Antidepressant drugs. In: *Handbook of Female Psychopharmacology* (ed. by Steiner, M., Koren, G.), pp. 1-17, Martin Dunitz, London, 2003.
 - 27) Kulin, N. A., Pastuszak, A., Sage, S. R. et al. : Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors : a prospective controlled multicenter study. *JAMA*, 279 : 609-610, 1998.
 - 28) Lydiard, R. B. : Pharmacotherapy for panic disorder. In: *Textbook of Anxiety Disorders* (ed. by Stein, D. J., Hollander, E.), pp. 257-271, American Psychiatric Press, Washington, D. C., 2002.
 - 29) Maina, G., Albert, U., Bogetto, F. et al. : Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD) : the role of pregnancy/delivery. *Psychiatry Res.*, 89 : 49-58, 1999.
 - 30) Majewska, M. D., Harrison, N. L., Schwartz, R. D. et al. : Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science*, 232 : 1004-1007, 1986.
 - 31) Mazzi, E. : Possible neonatal diazepam withdrawal : a case report. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 129 : 586-587, 1977.
 - 32) McDonough, M., Kennedy, N. : Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder : a review for clinicians. *Harv. Rev. Psychiatry*, 10 : 127-137, 2002.
 - 33) メルクマニュアル(第17版日本語版) : 妊娠中の薬物. pp. 2026-2031, 日経BP社, 東京, 1999.
 - 34) Miller, L. G., Weill, C. L., Roy, R. B. : Prenatal lorazepam administration is associated with GABAA receptor alterations in late embryonic and mature chicks. *Neurotoxicology*, 10 : 517-522, 1989.
 - 35) Neziroglu, F., Anemone, R., Yaryura Tobias, J. A. : Onset of obsessive-compulsive disorder in pregnancy. *Am. J. Psychiatry*, 149 : 947-950, 1992.
 - 36) Nonacs, R., Cohen, L. S., Altshuler, L. L. : Course and treatment of panic disorder during pregnancy and the postpartum period. In: *Panic Disorder and Its Treatment* (ed. by Rosenbaum, J. F., Pollack, M. K.), pp. 229-245, Marcel Dekker Inc., New York, 1998.
 - 37) Northcott, C. J., Stein, M. B. : Panic disorder in pregnancy. *J. Clin. Psychiatry*, 55 : 539-542, 1994.
 - 38) Nulman, I., Rovet, J., Stewart, D. E. et al. : Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N. Engl. J. Med.*, 336 : 258-262, 1997.
 - 39) Otto, M. W., Pollack, M. H., Sachs, G. S. et al. : Discontinuation of benzodiazepine treatment : efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am. J. Psychiatry*, 150 : 1485-1490, 1993.
 - 40) Pastuszak, A., Schick Boschetto, B., Zuber, C. et al. : Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac) *JAMA*, 269 : 2246-2248, 1993.
 - 41) Pollack, M. H., Smoller, J. W. : The longitudinal course and outcome of panic disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 18 : 785-801, 1995.

- 42) Raster, M. J., Wise, T. N., Cai, J. : Anxiety and anxiety disorders in medical settings. In : *Textbook of Anxiety Disorders* (ed. by Stein, D. J., Hollander, E.), pp. 449-460, American Psychiatric Press, Washington, D. C., 2002.
- 43) Robinson, L., Walker, J. R., Anderson, D. : Cognitive-behavioural treatment of panic disorder during pregnancy and lactation. *Can. J. Psychiatry*, 37 : 623-626, 1992.
- 44) Salvia Roiges, M. D., Garcia, L., Gonce Mellgren, A. et al. : [Neonatal convulsions and subarachnoid hemorrhage after in utero exposure to paroxetine] *Rev. Neurol.*, 36 : 724-726, 2003.
- 45) Sands, B. F. : Generalized anxiety disorder. Social phobia, and performance anxiety : Pharmacotherapy and aspects of integration with psychotherapy. In : *Integrative treatment of Anxiety Disorders* (ed. by Ellison, J. M.), pp. 1-51, American Psychiatric Press, Washington, D. C., 1996.
- 46) Schatzberg, A. F., Cole, J. O., DeBattista, C. : *Manual of Clinical Psychopharmacology*, 4th Edition. American Psychiatric Press, Washington, D. C., 2003.
- 47) Stowe, Z. N., Cohen, L. S., Hostetter, A. et al. : Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am. J. Psychiatry*, 157 : 185-189, 2000.
- 48) Suri, R. A., Altshuler, L. L., Burt, V. K. et al. : Managing psychiatric medications in the breastfeeding woman. *Medscape Womens Health*, 3 : 1, 1998.
- 49) Viggedal, G., Hagberg, B. S., Laegreid, L. et al. : Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines—a prospective study. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 34 : 295-305, 1993.
- 50) Villeponteaux, V. A., Lydiard, R. B., Laraia, M. T. et al. : The effects of pregnancy on preexisting panic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 53 : 201-203, 1992.
- 51) Weinberg, M. K., Tronick, E. Z. : The impact of maternal psychiatric illness on infant development. *J. Clin. Psychiatry*, 59 (Suppl. 2) : 53-61, 1998.
- 52) Weinstock, L., Cohen, L. S., Bailey, J. W. et al. : Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy : a case series. *Psychother. Psychosom.*, 70 : 158-162, 2001.
- 53) Weinstock, L. S. : Gender differences in the presentation and management of social anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 60 (Suppl. 9) : 9-13, 1999.
- 54) Whitelaw, A. G. L., Cummings, A. J., McFadyen, I. R. : Effect of maternal lorazepam on the neonate. *BMJ*, 282 : 1106-1108, 1981.
- 55) Williams, K. E., Koran, L. M. : Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium, and the premenstruum. *J. Clin. Psychiatry*, 58 : 330-334, quiz 335-336, 1997.
- 56) Wisner, K. L., Perel, J. M., Wheeler, S. B. : Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am. J. Psychiatry*, 150 : 1541-1542, 1993.
- 57) Yoshida, K., Smith, B., Craggs, M. et al. : Investigation of pharmacokinetics and of possible adverse effects in infants exposed to tricyclic antidepressants in breast-milk. *J. Affect. Disord.*, 43 : 225-237, 1997.
- 58) Zeskind, P. S., Stephens, L. E. : Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics*, 113 : 368-375, 2004.

身体表現性障害における薬物療法の位置づけと心理教育的アプローチ

桑原秀樹* 塩入俊樹** 染矢俊幸**

抄録：生涯有病率が4～5%とされる身体表現性障害 somatoform disorder (SFD) は、身体疾患様の身体症状を示すものの、身体疾患としての異常所見がないために、身体科では“unexplained symptoms”とされてしまう精神疾患である。したがって、SFD患者が精神科を受診する際には、既に内科等の身体科の診察を繰り返し受け、投薬を受けていることが多い。従来診断ではヒステリーとされたこれら疾患群の中には、薬物療法の有効性が報告されているものもある。具体的には、心気症 Hypochondriasis, 身体醜形障害 Body dysmorphic disorder, 疼痛性障害 Pain disorder, そして鑑別不能型身体表現性障害 Undifferentiated somatoform disorder である。しかしながら、統合失調症や気分障害等の他の精神疾患と比べ、SFDの各疾患に対する研究はまだ不十分である。本稿では、上述した4つの疾患に対する薬物療法の位置づけと心理教育的アプローチについて、これまでの知見を総見し、我々の経験を踏まえて述べる。 臨床精神薬理 8 : 55-62, 2005

Key words : *body dysmorphic disorder, hypochondriasis, pain disorder, selective serotonin reuptake inhibitors, undifferentiated somatoform disorder*

I. はじめに

身体表現性障害 somatoform disorder (SFD) とは、「一般身体疾患を示唆する身体症状が存在するが、その症状を完全に説明するだけの一般身体疾患の診断がなされない状態」をいう²⁾。その生涯有病率は4～5%とされ^{8,5)}、日常臨床で高頻度に遭遇するであろう common disease と言え

る。しかしながら、プライマリーケア患者の16～30%がSFDとの報告からもわかるように^{7,17)}、実際には我々精神科医ではなく、内科等の一般科医の診察機会が非常に多い精神疾患である⁴⁾。過去6年間(1998年4月～2004年3月)の我々のデータでも、外来初診患者の5.8%(283名/4838名)に過ぎない(未発表)。ちなみに、性比は1:1.7と女性で多く、平均年齢は41±21歳であった。

本稿のテーマは、「SFDにおける薬物療法の位置づけと心理教育的アプローチ」である。そこでまず、SFDの診断とその問題点について簡単に述べ、次にSFDの下位分類ごとにそれぞれの薬物療法の位置づけ(薬物療法が有効なのか等)に関して記載し、最後にそれぞれの疾患について薬物療法に際しての心理教育的アプローチについて述べてみたい。なお、SFDの診断的曖昧さ(後述)のために、他の疾患に比べるとSFDの臨床研究は十分なされておらず、その治療も確立され

Pharmacotherapy for somatoform disorders : its role and psychoeducational approach.

*新潟大学医歯学総合病院・精神科

(〒951-8510新潟県新潟市旭町通1-757)

Hideki Kuwabara : Department of Psychiatry, Niigata University Medical and Dental Hospital. 1-757, Asahimachi-dori, Niigata-shi, Niigata 951-8510, Japan.

**新潟大学大学院医歯学総合研究科・精神医学分野

Toshiki Shioiri and Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.

ていないのが現状である。したがって、心理教育的アプローチについてはエビデンスが極端に乏しく、我々の経験を中心に述べたものであることを断っておきたい。

II. 診断とその問題点

DSM-IV-TRによると²⁾、SFDの下位分類としては、身体化障害 Somatization disorder (SZD)、心気症 Hypochondriasis (HC)、身体醜形障害 Body dysmorphic disorder (BDD)、疼痛性障害 Pain disorder (PD)、転換性障害 Conversion disorder (CD)の5つの疾患に加えて、これらいずれにも分類されない鑑別不能型身体表現性障害 Undifferentiated somatoform disorder (USFD)、そして観察期間が短い場合の暫定的診断である特定不能の身体表現性障害 Somatoform disorder NOSが規定されている。

これを見ても明らかなように、SFDとして分類されている疾患は実に様々である。DSM-IV-TRでも「これらの障害を一つの章に集めるのは、病因またはメカニズムを共有していることを想定しているというよりは、むしろ臨床的有用性に基づく」と明言されている²⁾。さらに、SFDの下位疾患のうちSZD, HC, BDD, PDそしてCDの診断基準は厳密なものであるのに対し、USFDは症状の持続期間(6ヵ月以上)だけをクリアすれば診断基準を満たしてしまう。言い換えれば、SFDの患者の多くが残遺カテゴリーとも言えるUSFDと診断されてしまう。以上より、DSM-IV-TRにおけるSFDの下位疾患の診断は実用的でないという批判^{5,9,31)}や、診断基準の項目を改変すべきとする報告^{26,42,43)}が数多くなされているのも事実で、SFDの診断分類やその基準に対する妥当性が十分であるとは言えないのが現状である。一方、SFDと診断された患者が、その後多発性硬化症や膠原病などの身体疾患であることが判明したという報告もある^{6,29,50)}。さらに最近、small-fiber neuropathy²⁸⁾のような、これまでは身体疾患として把握できなかったためにSFDとされていた新たな疾患も定義されている。ちなみに、身体科では、過敏性大腸 Irritable

bowel syndrome, 機能性胃腸症 functional dyspepsia, 線筋症 fibromyalgia, 慢性疲労症候群 chronic fatigue syndrome等という診断がSFDになされているという¹⁾。

このように、SFD自体の診断に少なからず問題が存在し、個々の疾患単位についても均一ではないことが容易に想像できることから、SFDについてのsystematicな研究報告はほとんどなされていない。したがって、以下の薬物療法やそれに伴う心理教育的アプローチについての記述は現時点での限られた情報に基づくものであり、不十分なものと言わざるを得ないであろう。

III. 薬物療法の位置づけ： 薬物療法が有効なのか？

前述したように、SFDを対象とした臨床研究は極めて少なく、臨床的エビデンスに裏付けられたSFDへの有効な治療が確立されていないばかりか、SFDの自然経過さえも明らかにされていない^{15,56)}。したがって、SFDは統合失調症や気分障害などとは異なり、心理教育的アプローチにより導入・継続をされるべき、治療の主座をなす有効な薬物療法が未だ見出されていないと言ってよい。

ここでは、SFDの中でもある程度報告がなされている、HC, BDD, PD, そしてUSFDについて、薬物療法の位置づけをまとめる。なお、SZDやCDに対する薬物療法については、現時点では一例報告³⁰⁾の域を出ておらず、“あくまで期間を限定した経験的試用”とされ、逆に用いる薬物によっては依存や乱用といった問題を生じてしまうことが指摘されている⁵⁶⁾。

1. 心気症 (HC)

HCについては、現在までに抗うつ薬を中心とした薬物による有効性の報告が多くなされており、具体的にはclomipramine (CMP)^{23,49)}、imipramine (IMP)⁵⁵⁾、などの三環系抗うつ薬 (TCA) や、fluvoxamine (FLV)^{12,14)}、paroxetine (PRX)³⁶⁾、fluoxetine (FLO)^{10,53)}、citalopram (CTP)¹³⁾といった選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

が有効であるとされている。しかしながら、プラセボ (PCB) 対照試験は、FLO を用いて施行された Fallon らによるもの¹³⁾が唯一である。彼らの報告によると、対象は HC 患者25名、観察期間は6週間で、観察期間を無事終了した FLO 投与群 (20mg) 10名中8名 (80%) が著明に改善したのに対し、PCB 群の改善率は50% (6名) であった。したがって彼らの結果からは、FLO は HC に有効であると言えそうである。その他の報告では、対象が10~18名で観察期間を8~12週間とするオープン試験がほとんどで、それぞれの薬物と平均用量は以下の通りである：FLO (平均用量52mg)¹³⁾、FLV (平均用量300mg)¹⁴⁾、PRX (平均用量31mg)³⁶⁾、nefazodone (NFZ) (平均用量432mg)²⁴⁾、IMP (平均用量150mg)⁵⁵⁾。結果については、観察期間終了時において著明改善を認めた割合が、それぞれ29%、29%、56%、56%、13%と報告されている^{11, 14, 24, 36, 55)}。

2. 身体醜形障害 (BDD)

症例報告およびオープン試験^{21, 37, 39)}の結果から、BDD にはセロトニン再取り込み阻害薬 (SRI) が有効であるとされている⁵⁶⁾。また、Phillips らによる BDD 患者130名を対象とした後方視的検討³⁸⁾では、SRI の薬物反応性が42%、モノアミン還元酵素阻害薬では30%、そして TCA では15%と報告されており、抗精神病薬に至っては3%とほとんど効果が認められなかった。さらに、最近2つの二重盲検試験がなされている。Hollander は、BDD 患者29名を対象に観察期間16週で、CMP と desipramine を比較した結果、CMP が有効であるとの結論を導いている²²⁾。また、前述の Phillips らにより、対象67名、観察期間12週で、FLO と PCB を比較した結果、FLO が有効であったと報告されている⁴⁰⁾。したがって、BDD では、SRI が最も有効性が高いものと思われる。我々も、うつ病の初発によって以前から存在していた BDD 症状が悪化し、うつ症状の改善後も著しい BDD 症状が存在した症例を経験している⁴⁷⁾。その際、治療としては初期より CMP を用いたが、うつ症状改善後に残存していた BDD 症状に対してさらに高用量の CMP (300mg/日)

を用いることが有効であった。前述の Hollander による CMP の用量も、25mg/日から開始し、徐々に250mg/日あるいはそれ以上まで増量するとされており、BDD における SRI の至適用量はうつ病よりも高い可能性があるかもしれない²²⁾。

3. 疼痛性障害 (PD)

PD は、SFD の中では最も薬物治療の有効性について報告が多い疾患である。これは、疼痛は頻度が高いため精神科領域に限らず多くの身体科で治療の対象となる症状であることによるであろう²⁰⁾。2つの代表的なプラセボ対照試験の結果^{3, 4)}をまとめると、IMP は PCB よりも有効であり、phenelzine は IMP よりも有効であった。また、39のプラセボ対照試験をまとめた Onghena と Van Houdenhove によるメタ解析では、四環系抗うつ薬よりも TCA が、セロトニン系あるいはノルアドレナリン系単独よりも双方に影響を与える薬物がより有効とされている³⁵⁾。我々の経験では、数年から10数年にわたり慢性疼痛を呈し、頻回に医療機関を受診、転医を繰り返したものの、症状が改善されなかった7名に対し、中等量から高用量の CMP を用いた結果、ほぼ全例で著明な改善を認めた⁴⁶⁾。この7名の中には、amitriptyline の高用量 (225mg/日) では疼痛が全く軽減しなかった者も存在した。症例報告に過ぎないものの、この結果から PD 患者の一部には CMP が特異的に有効な可能性があるかもしれない。しかしながら、最近の無作為化試験の結果^{25, 32, 44, 48, 52)}では、SRI 単独では効果が乏しく、venlafaxine や bupropion といった2系統以上の神経伝達物質へ作用する薬物が最も有効であることが示されている。残念ながら上記の両薬物はわが国で使用できないが、最近、わが国でも臨床使用可能であるセロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) の milnacipran (MNP) が疼痛に対して有効であるとの報告がなされている^{30, 54)}。我々も、激しい腰痛を呈する PD 患者に対して少量の MNP (50mg/日) が著効した症例を経験している。MNP は IMP などの TCA に比し副作用が少ない点で非常に優れていることから、外来診療においても使用しやすい薬物である。今後、PD に

対する MNP の効果についてエビデンスの蓄積が望まれる。

4. 鑑別不能型身体表現性障害 (USFD)

USFD は SFD の約半数を占める疾患であるにもかかわらず、薬物治療に関しては FLV によるオープン試験の結果³³⁾が報告されているのみである。この報告によると、最低 2 週間の観察期間を終えた USFD 9 名のうち、6 名に症状改善が認められたという。しかしながら、対象患者数が少ないことや、症状評価が主観的である点など、オープン試験としても方法論的に問題がある。前述した我々の外来データでは、DSM-IV-TR 診断基準によって USFD と診断された患者は 183 名 (男性 66 名, 女性 117 名) であり、薬物療法に関しては、SSRI が投与された 50 名のほぼ半数で有効 (PRX と FLV でそれぞれ 52% と 55%) であった一方で、alprazolam 投与群の有効率は 32% と低かった (未発表)。様々な身体症状を呈する USFD は、不安障害や気分障害の comorbidity が十分予想されることから¹⁸⁾、USFD ではなくその併存症状に対する薬物治療も重要である。したがって、USFD に関する薬物療法の有用性については、今後更なる研究が必要であろう。

IV. 薬物療法に際しての心理教育的アプローチ

まず、大切なことは、SFD 患者の心理状態の把握であろう。彼らは精神疾患というよりも身体疾患として自分の身体症状を理解している。したがって、前述したように精神科を初診する前に、繰り返し身体科の診察を受けている⁴⁵⁾。だが身体科では、身体疾患としての異常所見が認められずに、本質的ではない検査と介入が繰り返された結果、“unexplained symptoms” とされ、結局は身体科からの紹介という形で、嫌々ながら精神科医の診察を受けることが多い¹⁶⁾。この時、つまり精神科初診時の SFD 患者の心理状態はどうか。身体科医による精神科への紹介が間違っただけであると考えると、そして精神疾患へのスティグマなどから、薬物療法、精神療法の区別なく精神

科的な治療行為、あるいは医療全般に対して拒否的・懐疑的となっているはずである^{44,45)}。中には、精神科への紹介に対して激怒し、診察が成り立たないケースもあろう。しかしその一方で、SFD 患者は「症状を治したい」と医療との関わり合いを強く望んでいるという一面を見逃してはならない。

このような心理状態にある SFD 患者に対する初診時の接し方としては、精神科医を全面に押し出すようなやり方はあまり良策ではないように思える。もちろん、SFD の治療法としては、認知行動療法などの精神療法も有効であるとされている²⁹⁾。しかしながら、SFD 患者を前にしてスムーズに薬物療法の導入を行い、かつ服薬を遵守させるためには、彼らが望んでいるのは身体科医であることを念頭におき、身体科医的なアプローチも含めて接してみてもどうかであろうか。Ghaly¹⁹⁾ は慢性的腹痛を訴える患者において、腹部エコーを施行し、施行時に説明と視覚的なフィードバックを行うことが症状の軽減に有効であるとしている。身体科医的な接し方が SFD 患者にはより適切である場合もあるものと思われる。具体的には、「身体症状があるのは確かなこと」「それ自体は、正常な状態ではないこと」「身体科では異常な検査所見は見出されなかったが、だからと言って病気でないとは言えないこと」「精神的なバランスが崩れると、身体症状が出現すること」などのポイントを押さえつつ、例えば、胃潰瘍や気管支喘息などのような心身症を引き合いに出して説明を行うと良い。そのうえで、このような疾患の場合には、精神科での治療が一般的であることを伝え、患者からの理解を得ることが、まず大切であろう。もちろん、患者の訴えを傾聴し、いたずらに否定をしないことも重要である。「精神科へは来たくなかったのですね」というような、患者の心理状態を先回りして説明するようなことも必要かもしれない。このようなアプローチによって、もし患者から理解が得られれば、薬物治療導入後の服薬は遵守されることが多い。つまり、初診時の患者への接し方こそがその後の治療の成否を左右する最も重要なものとなる。

以上、全体的な心理教育的アプローチの流れに

ついて述べたが、以下に下位分類それぞれについてポイントを簡単に述べたい。

1. 心気症 (HC)

HC患者を前にして、病気であるか否かを論議することはなるべく避けたい。薬物療法の導入のベネフィットには全くならないと思われるからである。重要なことは、「病気であるに違いない」という心配や不安を少なくしたいか否かという点にある。例えば、「これからずっと、病気のことを過度に心配して生活するのと、そうでないのとどちらの方が心地よいでしょうか」というような問いかけから、患者が服薬するきっかけをつかめる場合もある。

2. 身体醜形障害 (BDD)

BDD患者でも、身体的外見へのこだわりが過度であるという洞察がある患者では、薬物療法の導入はさほど困難ではない。しかしながら洞察が乏しい場合には、妄想性障害、身体型との診断上の鑑別も安易ではないことがある。したがって、このようなケースでは外来での治療が難しく、治療導入初期には入院による強制的な治療を施行せざるを得ない。我々の経験では、心理教育的アプローチ自体が困難となることが多い。

3. 疼痛性障害 (PD)

PDについては、前述したように、慢性患者ほど耐えがたい苦痛にさらされているので、その痛みがなくなった、あるいは少なくなった場合のことについて話しながら、「その痛みがどんな理由から生じるものであれ、痛みをなくすことがあなたの生活にとって大切なのではないのでしょうか」というようなアプローチで、関わっていくことが重要である。PDにおける薬物治療の反応性の有無はうつ病よりも早く判るため、我々は「3ヵ月だけ精神科に通って下さい」などと治療期間を限定することが少なくない。これによって治療導入が速やかになされる場合が多い。また、TCAなどSSRIやSNRI以外の抗うつ薬を用いる場合もあるため、予め副作用の出現と疼痛の辛さについて、「どちらが耐えられますか」というような質

問をしておくこともある。PD患者の大部分は他の何にも優先してまず疼痛をなくしてもらいたいと考えているわけであるが、もし副作用につき過度に心配する場合には、PDの診断について再度検討する必要もあるかもしれない。

4. 鑑別不能型身体表現性障害 (USFD)

前述したように、USFDの身体症状自体に薬物療法が有効であるとするエビデンスはまだ少ない。しかしながら、不安や抑うつなどの併存症状を改善する目的で抗うつ薬などを投与することは、実際よくあることである。この際に重要なことは、USFD患者は既にいろいろな薬を服用していることが多いことである。精神科的な薬物治療を施行するにあたっては、既に投与されている不必要な薬物を中止する必要がある。もし症状が緩和されたとしても、どの薬の効果によるものか全く判らなくなってしまう、その結果、精神科的薬物治療の有効性に基づいた「この病気が精神疾患である」というエビデンスが不明確となってしまう、しいては治療の方向性が失われ、治療が長期化する悪循環に陥ってしまいかねないからである。もちろん、患者は胃腸薬などの薬物を中止することで症状が悪化してしまう等と誤解している場合がほとんどなので、実際に薬物を整理することはそう簡単なことではない。USFDの場合、焦らずに、ゆっくりと薬物が減量されていく中で、より良い患者-医師関係の構築がなされる必要がある。また、不安や抑うつに対しては、抗うつ薬だけでなく、支持的精神療法的なアプローチが重要であることは言うまでもない⁵⁰⁾。

V. おわりに

SFDの中で、HC、BDD、PD、USFDの4つの疾患においては、薬物療法の有効性を示す報告がなされているが、残念ながら十分なエビデンスは得られていないのが現状である。また、SZDやCDでは薬物治療の効果よりも、薬物使用による依存の危険の方が問題視されている。このような現状ではあるが、本稿ではSFD、特に上述した4疾患に関してその薬物療法の位置づけと心理

教育的アプローチについてまとめた。本稿が日常臨床の場において、少しでも役に立つことができれば幸いである。

文 献

- 1) Aaron, L. A., Buchwald, D. : A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann. Intern. Med.*, 134 : 868-881, 2001.
- 2) American Psychiatric Association(高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳) : DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル新訂版. 医学書院, 東京, 2003.
- 3) Cannon, R. O. : The sensitive heart : a syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA*, 273 : 883-887, 1995.
- 4) Davidson, J., Raft, D., Pelton, S. : An outpatient evaluation of phenelzine and imipramine. *J. Clin. Psychiatry*, 48 : 143-146, 1987.
- 5) De Gucht, V., Fischler, B. : Somatization : a critical review of conceptual and methodological issues. *Psychosomatics*, 43 : 1-9, 2002.
- 6) Demilio, L., Dackis, C. A., Gold, M. S. et al. : Addison's disease initially diagnosed as bereavement and conversion disorder. *Am. J. Psychiatry*, 141 : 1647-1648, 1984.
- 7) de Waal, M. W. M., Arnold, I. A., Eekhof, J. A. H. et al. : Somatoform disorders in general practice ; prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Br. J. Psychiatry*, 184 : 470-476, 2004.
- 8) Escobar, J. I., Burnam, M. A., Karno, M. et al. : Somatization in the community. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44 : 713-718, 1987.
- 9) Escobar, J. I., Gara, M. A. : DSM-IV somatoform disorders : do we need a new classification? *Gen. Hosp. Psychiatry*, 21 : 154-156, 1999.
- 10) Fallon, B. A., Javitch, J. A., Hollander, E. et al. : Hypochondriasis and obsessive compulsive disorder : overlaps in diagnosis and treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 52 : 457-460, 1991.
- 11) Fallon, B. A., Liebowitz, M. R., Salman, E. et al. : Fluoxetine for hypochondriacal patients without major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 13 : 438-441, 1993.
- 12) Fallon, B. A., Schneier, F. R., Marshall, R. et al. : The pharmacotherapy of hypochondriasis. *Psychopharmacol. Bull.*, 32 : 607-611, 1996.
- 13) Fallon, B. A., Feinstein, S. : Hypochondriasis. In : *Somatoform and factitious disorders* (ed. by Phillips, K. A.), *Review of Psychiatry Series*, Vol. 20, No. 3 (ed. By Oldham, J. M., Riba, M. B.), pp. 27-65, American Psychiatric Publishing, Washington, D. C., 2001.
- 14) Fallon, B. A., Qureshi, A. I., Schneier, F. R. et al. : An open trial of fluvoxamine for hypochondriasis. *Psychosomatics*, 44 : 298-303, 2003.
- 15) Fallon, B. A. : Pharmacotherapy of somatoform disorders. *J. Psychosom. Res.*, 56 : 455-460, 2004.
- 16) Fink, P. : Surgery and medical treatment in persistent somatizing patients. *J. Psychosom. Res.*, 36 : 439-447, 1992.
- 17) Fink, P., Sorensen, L., Engberg, M. et al. : Somatization in primary care : prevalence, health care utilization, and general practitioner recognition. *Psychosomatics*, 40 : 330-338, 1999.
- 18) Garyfallos, G., Adamopoulou, A., Karastergiou, A. et al. : Somatoform disorders : comorbidity with other DSM-III-R psychiatric diagnoses in Greece. *Compr. Psychiatry*, 40 : 299-307, 1999.
- 19) Ghaly, A. : The psychological and physical benefits of pelvic ultrasonography in patients with chronic pelvic pain and negative laparoscopy : a random allocation trial. *J. Obstet. Gynecol.*, 14 : 269-271, 1994.
- 20) Gureje, O., Von Korff, M., Simon, G. et al. : Persistent pain and well-being : A World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*, 280 : 147-151, 1998.
- 21) Hollander, E., Liebowitz, M. R., Winchel, R. et al. : Treatment of body-dysmorphic disorder with serotonin reuptake blockers. *Am. J. Psychiatry*, 146 : 768-770, 1989.
- 22) Hollander, E., Allen, A., Kwon, J. et al. : Clomipramine vs desipramine crossover trial in body dysmorphic disorder : selective efficacy of a serotonin reuptake inhibitor in imagined ugliness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56 : 1033-1039, 1999.
- 23) Kamlana, S. H., Gray, P. : Fear of AIDS (letter). *Br. J. Psychiatry*, 15 : 129, 1988.
- 24) Kjernisted, K. D., Enns, M. W., Lander, M. : An open-label clinical trial of nefazodone in hypochondriasis. *Psychosomatics*, 43 : 290-294, 2002.
- 25) Krishnan, K. R. R. : Monoamine oxidase inhibitors. In : *Textbook of Psychopharmacology* (ed.

- by Schatzberg, A. F., Nemeroff, C. B.), pp. 239-250, American Psychiatric Press, Washington, D. C., 1995.
- 26) Kroenke, K., Spitzer, R. L., deGruy, F. V. et al. : Multisomatoform disorder : an alternative to undifferentiated somatoform disorder for the somatizing patients in primary care. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54 : 352-358, 1997.
 - 27) Kroenke, K., Swindle, R. : Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes : a critical review of controlled clinical trials. *Psychother. Psychosom.*, 69 : 205-215, 2000.
 - 28) Lacomis, D. : Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*, 26 : 173-188, 2002.
 - 29) Levin, N., Mor, M., Ben-Hur, T. : Patterns of misdiagnosis of multiple sclerosis. *Isr. Med. Assoc. J.*, 5 : 489-490, 2003.
 - 30) 町田英世, 中井吉英 : 慢性疼痛症における milacipran の使用と有用性の検討. *心身医学*, 44 : 755-762, 2004.
 - 31) Martin, R. D. : The somatoform conundrum : a question of nosological values. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 21 : 177-186, 1999.
 - 32) Max, M. B., Lynch, S. A., Muir, J. et al. : Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.*, 326 : 1250-1256, 1992.
 - 33) Noyes, R., Happel, R., Muller, B. et al. : Fluvoxamine for somatoform disorders : an open trial. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 20 : 339-344, 1998.
 - 34) Okugawa, G., Yagi, A., Kusaka, H. et al. : Paroxetine for treatment of somatization disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 14 : 464-465, 2002.
 - 35) Onghena, P., Van Houdenhove, B. : Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain : a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain*, 49 : 205-219, 1992.
 - 36) Oosterbaan, D. B., van Balkom, A. J., van Boeijen, C. A. et al. : An open study of paroxetine in hypochondriasis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 25 : 1023-1033, 2001.
 - 37) Phillips, K. A., Dwight, M. M., McElroy, S. L. : Efficacy and safety of fluvoxamine in BDD. *J. Clin. Psychiatry*, 59 : 165-171, 1998.
 - 38) Phillips, K. A. : Pharmacologic treatment of body dysmorphic disorder. *Psychopharmacol. Bull.*, 32 : 597-605, 1996.
 - 39) Phillips, K. A., McElroy, S. L., Dwight, M. M. et al. : Delusionality and response to open-label fluvoxamine in body dysmorphic disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 62 : 87-91, 2001.
 - 40) Phillips, K. A., Albertini, R. S., Rasmussen, S. A. : A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 59 : 381-388, 2002.
 - 41) Quill, T. E. : Somatization disorder. One of medicine's blind spots. *JAMA*, 254 : 3075-3079, 1985.
 - 42) Rief, W., Hiller, W. : Somatization—future perspectives on a common phenomenon. *J. Psychosom. Res.*, 44 : 529-536, 1998.
 - 43) Rief, W., Hiller, W. : Toward empirically based criteria for classification of somatoform disorders. *J. Psychosom. Res.*, 46 : 507-518, 1999.
 - 44) Semenchuk, M. R., Sherman, S., Davis, B. : Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology*, 57 : 1583-1588, 2001.
 - 45) Sharpe, M., Carson, A. : "Unexplained" somatic symptoms, functional syndromes, and somatization : do we need a paradigm shift? *Ann. Intern. Med.*, 134 : 926-930, 2001.
 - 46) 塩入俊樹 : 慢性疼痛 : 抗うつ薬. *心療内科*, 6 : 453-458, 2002.
 - 47) 塩入俊樹, 染矢俊幸 : 高用量 clomipramine が著効した身体醜形障害の一症例. *心療内科*, 3 : 360-365, 1999.
 - 48) Sindrup, S. H., Bach, F. W., Madsen, C. et al. : Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy : a randomized, controlled trial. *Neurology*, 60 : 1284-1289, 2003.
 - 49) Stone, A. B. : Treatment of hypochondriasis with clomipramine (letter). *J. Clin. Psychiatry*, 54 : 200-201, 1993.
 - 50) Stoudemire, A., Stork, M., Simel, D. et al. : Neuro-ophthalmic systemic lupus erythematosus misdiagnosed as hysterical blindness. *Am. J. Psychiatry*, 139 : 1194-1196, 1982.
 - 51) Swartz, M., Blazer, D., George, L. et al. : Somatization disorder in a community population. *Am. J. Psychiatry*, 143 : 1403-1408, 1986.
 - 52) Tollefson, G. D. : Selective serotonin reuptake inhibitors. In : *Textbook of Psychopharmacology* (ed. by Schatzberg, A. F., Nemeroff, C. B.), pp. 219-238, American Psychiatric Press, Washington, D. C., 1995.
 - 53) Viswanathan, R., Paradis, C. : Treatment of can-

- cer phobia with fluoxetine. *Am. J. Psychiatry*, 148 : 1090, 1991.
- 54) Vitton, O., Gendreau, M., Gendreau, J. et al. : A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum. Psychopharmacol.*, 19 : S27-S35, 2004.
- 55) Wesner, R. B., Noyes, R. : Imipramine an effective treatment for illness phobia. *J. Affect. Disord.*, 22 : 43-48, 1991.
- 56) Yutzy, S. H. : Somatoform disorder. In : *DSM-IV-TR Mental Disorders : Diagnosis, Etiology & Treatment*. (ed. by First, M. B., Tasman, A.), pp. 970-1015, John Wiley&Sons, West Sussex, 2004.

遺伝子多型と 抗うつ薬の治療反応性および副作用

鈴木雄太郎*¹・福井直樹*¹・染矢俊幸*²

abstract

抗うつ薬の治療反応性や副作用発現には個人差があるが、それらの予測因子は同定されておらず、薬剤の選択基準および投与量についての科学的根拠は十分に得られていないのが現状である。この問題に対処するために、ゲノム・レベルから薬物の治療反応性や副作用の発現を予測しようとする薬理遺伝学的研究が現在盛んに行われている。本稿では、抗うつ薬の作用部位であるセロトニントランスポーターや各種セロトニン受容体、また抗うつ薬の代謝に関与するチトクロームP450などを中心に、それらの遺伝子多型と抗うつ薬の治療反応性、副作用について現在得られている知見を概説する。

I はじめに

うつ病の治療は薬物療法が主体をなしているが、臨床現場での薬物選択や各薬剤の投与は医師個人の経験や勘を頼りに行われており、その科学的根拠は十分に得られていない。

現在、抗うつ薬の作用部位およびその代謝酵素の遺伝子多型から抗うつ薬の治療反応性や副作用を予測しようとする研究が国内外で行われ始めている。

そこで、本稿では、抗うつ薬の作用部位であるセロトニントランスポーター (5-hydroxytryptamine transporter : 5-HTT) や各種セロトニン受容体、また抗うつ薬の代謝に関与するチトクロームP450 (cytochrome P450 enzymes : CYP) 2D6などを中心に、われわれの検討結果を提示しながら、現在行われている薬理遺伝学的研究について概説する。

II セロトニントランスポーター

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) の作用部位である5-HTTに関する報告は多い。5-HTT遺伝子については、プロモーター領域における5HTT-linked polymorphic region (5-HTTLPR) と第2イントロンにおける可変性縦列重複配列数 (variable number of tandem repeats : VNTR) が注目されている。5-HTTLPRは、20~23bpの繰り返しを14回もつS型 (short type) と16回もつL型 (long type) が存在する。

Leschら¹⁾ が *in vitro* でL型はS型の2倍以上転写活性が強いと報告した。この報告以後、5-HTTLPRとうつ病や抗うつ薬反応性との関連研究が盛んに行われるようになった。

Smeraldiら²⁾ は妄想を伴ったうつ病患者では、L型をもつ個体でフルボキサミンに対する反応が良好であったと報告し、Zanardiら³⁾ もパロキセチンに

*1 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

*2 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野教授

ついて同様の報告をしている。Pollockら⁴⁾は60歳以上のうつ病患者に対してパロキセチンを使用し、L/L型 (long typeをホモでもつ) の患者でパロキセチンの抗うつ作用が早かったと報告している。

一方、韓国人を対象にした研究では、S/S型を有する群で有意にパロキセチンの効果が優れていたとする報告⁵⁾があり、わが国でもS型を有する個体でフルボキサミンの効果が良好であったと報告されている⁶⁾。

アジア人種では欧米と逆の結果になり注目を集めたが、中国人を対象とした研究では、L/L型でフルボキサミンの効果が良好であったという報告もあり⁷⁾、見解が一定していない。われわれが行った研究の結果では、5-HTTLPRとフルボキサミンの臨床効果には相関を認められず、先行研究の結果とは異なるものであった。

最近5-HTTLPRに関して、14、16回の繰り返し以外にも、15、19、20、22回などの多型が存在することが報告されており⁸⁾、さらにL型とS型の間でも5-HTTの発現に差を認めなかったという報告もあるため⁹⁾、5-HTTLPRが5-HTTの発現に与える影響について今後さらに検討が必要である。

5-HTTの第2イントロンにおけるVNTRは、16～17bpの繰り返し数が9回 (STin2.9)、10回 (STin2.10)、12回 (STin2.12) のアレルが存在する。一般的にSTin2.12をL型アレル、STin2.9とSTin2.10をS型アレルとして解析する。

これらの繰り返し多型も、*in vitro*での転写活性、5-HTT発現量や5-HT再取り込み能に影響を与える可能性が示唆されている¹⁰⁾。韓国の研究では、L (STin2.12) 型をホモで有している大うつ病患者ほど、フルボキサミンまたはパロキセチンに良好な反応が得られたと報告している⁵⁾。しかし日本人を対象とした研究では、VNTR多型とフルボキサミンの反応性との関連は認められないと報告されており¹¹⁾、一定した結論に至っていない。

5-HTTと副作用に関しては、Takahashiらが5-HTTLPRおよび5-HTT-VNTRとフルボキサミンによる嘔気出現の関連を検討しているが、有意な関連は認めなかったと報告している¹²⁾。Perlisら¹³⁾は5-HTTLPRとフルボキサミンによる不眠と焦燥感の

発現の関連を調べ、S型が不眠と焦燥のリスクファクターとなると報告している。

III 5-HT_{2A}受容体遺伝子

5-HT_{2A}受容体遺伝子とSSRIの薬理遺伝学的研究については、いくつかの報告が存在する。5-HT_{2A}受容体遺伝子多型のなかでは、第1エクソンに位置する102T>C多型と、プロモーター領域に位置する-1438A>G多型、および遺伝子のC末端近傍に位置するHis452Try多型の三つが多くの研究で対象となっている。

Minovら¹⁴⁾は、抗うつ治療 (三環系抗うつ薬やSSRIの投与、電気痙攣療法など) の治療反応性についてHis452Try多型と102T>C多型との関連を調べたところ、His452Try多型では有意差は認められなかったが、102T>C多型においてC/C型、T/C型がT/T型よりも、抗うつ治療の反応が良好であったと報告している。

しかしSatoら¹⁵⁾は102T>C多型とほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある-1438A>G多型がフルボキサミンの治療反応性に与える影響を検討したが、有意な相関は認めなかったと報告しており、5-HT_{2A}受容体遺伝子多型とSSRIの治療反応性についても、一定の見解は得られていない。

5-HT_{2A}受容体遺伝子多型と抗うつ薬の副作用については、Murphyら¹⁶⁾が102T>C多型とパロキセチンの副作用との関連について検討しているが、Cアレルを有する群で副作用による治療の中断が有意に多かったと報告している。

われわれも、102T>C多型がフルボキサミンによる消化器系副作用の出現に与える影響を調べた。その結果、Murphyらの報告と同様にC/C型、T/C型の群で有意に嘔気・嘔吐などの消化器系副作用の出現頻度が高いという結果であった (図1)。しかし、Yoshidaらが行った-1438A>G多型とフルボキサミンによる嘔気出現との関連を調べた研究では、有意な相関は認めなかったと報告している¹⁷⁾。

102T>C多型は機能的にはサイレント多型であるが、前述したように、プロモーター領域に位置する

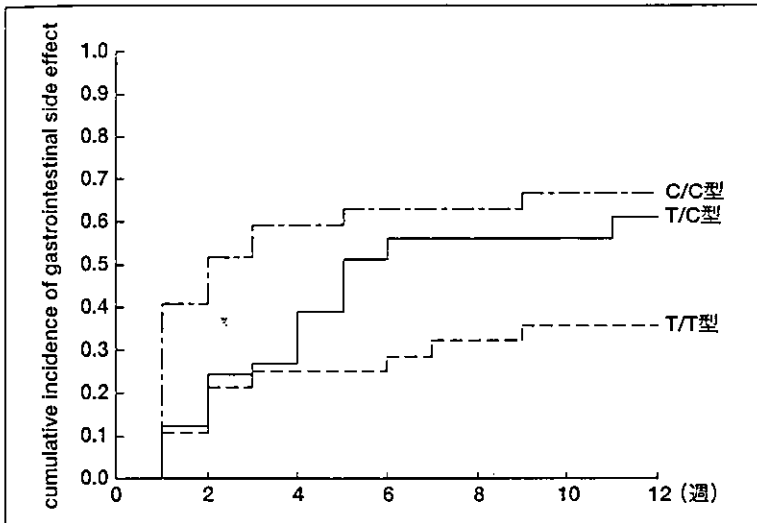


図1 102T>C多型がフルボキサミンによる消化器系副作用の出現に与える影響

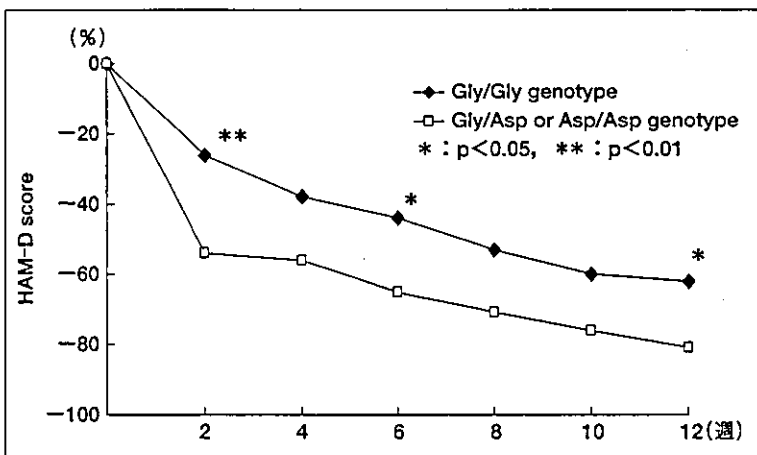


図2 5-HT_{1A}受容体のGly272Asp多型とフルボキサミンの臨床効果の検討 (HAM-Dの改善率) [参考文献19)より引用改変]

-1438A>G多型とはほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある。in vitroの研究で-1438A>G多型のAアレルは転写活性がGアレルより高いという報告があり¹⁸⁾、102T>C多型を対象とした解析は、間接的に-1438A>G多型を見ていることになる。よって5-HT_{2A}受容体遺伝子における転写活性の違いとSSRIによる副作用の発現が関係していることも推測される。

SSRIの副作用である嘔気については、5-HT₃が関与するともいわれており、今後5-HT₃を含めた検討も必要と思われる。

IV 5-HT_{1A}受容体遺伝子

5-HT_{1A}受容体遺伝子にはいくつかの遺伝子多型

が見つかっているが、われわれの知る限りこれらが抗うつ薬への治療反応性に与える影響を検討した報告はない。

われわれは、5-HT_{1A}受容体のGly272Asp多型とフルボキサミンの臨床効果について検討した。その結果、Aspアレルはうつ症状の改善の仕方に影響を与え、特に治療2週目においてAspアレルをもつ個体ではハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D) の改善率が特に良好であった (図2)¹⁹⁾。しかし、Gly272Asp多型は日本人サンプルで同定された多型であり²⁰⁾、人種差やその機能については明らかでなく、今後の検討が必要である。

V ノルエピネフリン トランスポーター遺伝子

Yoshidaら²¹⁾は、ミルナシブランの治療反応性とノルエピネフリントランスポーター遺伝子多型について報告している。

プロモーター領域の-182T>C多型と第9エクソンに位置する1287G>A多型を対象とし、1287G>A多型においてA/A型が他の遺伝子型に比べて有意に治療効果の出現が遅いと報告している。また、有意差は認めなかったものの、-182T>C多型においてC/C型は治療反応性がよくない傾向にあるとも報告している。

VI モノアミン酸化酵素A

5-HTはモノアミン酸化酵素A (monoamine oxidase A: MAO-A) によって分解され、活性のない代謝物へ転換される。MAO-Aについては、第1イントロンに存在する30塩基の繰り返し多型が知られており、30塩基の繰り返しが3コピーある1型、3.5コピーある2型、4コピーある3型、5コピーある4型の4種類のVNTR多型が存在する。

Yoshidaら²²⁾の報告では、MAO-A-VNTR多型とフルボキサミンの治療反応性との関連を検討しているが、有意な関連は認めなかったとしている。しかし、MAO-A-VNTR多型とフルボキサミンの副作用である嘔気の出現を検討した結果、VNTR多型の1型を有する症例は、3型を有する症例よりも、フルボキサミンによる嘔気の出現が有意に多かったとしている。

VII チトクロームP450 2D6

CYP2D6は、パロキセチンやフルボキサミンの主要代謝酵素であり、この酵素にはその活性に影響を与える遺伝子多型が知られている。われわれがパロキセチンとフルボキサミンの血中濃度とCYP2D6遺

伝子多型との関連を検討した結果、CYP2D6の変異アレルをもつ群では、もたない群に比べて血中濃度が高くなることが確認された²³⁾。したがって、CYP2D6遺伝子多型がSSRIの臨床効果や副作用に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかし、日本人のうつ病患者を対象としたGerstenbergらの検討では²⁴⁾、CYP2D6遺伝子多型はフルボキサミンに対する治療反応性や副作用出現に影響を及ぼさなかったと報告している。一方、CYP2D6によって代謝される抗うつ薬について、副作用の出現や治療効果を後方視的に調べた研究では²⁵⁾、副作用の出現群にはpoor metabolizersが有意に多く、治療に反応しない群にはultrarapid metabolizersが有意に多いという結果を報告している。

VIII おわりに

抗うつ薬の作用部位における遺伝子多型から抗うつ薬の治療反応性や副作用の発現を予測しようとする研究は行われ始めているが、臨床応用できるほどの知見は得られていない。

現在、研究対象となっている遺伝子のごく限られており、今後は対象とする遺伝子をさらに広げて研究を進めることが必要と考える。

また、遺伝子多型におけるアレル頻度は人種によって差があるので、人種差を考慮に入れた検討も今後は必要と思われる。

参考文献

- 1) Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274: 1527~1531, 1996
- 2) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al: Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 3: 508~511, 1998
- 3) Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, et al: Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 20: 105~107, 2000
- 4) Pollock BG, Ferrel RE, Mulsant BH, et al: Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 23: 587~590, 2000

- 5) Kim DK, Lim SW, Lee S, et al : Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *NeuroReport* 11 : 215~219, 2000
- 6) Yoshida K, Ito K, Sato K, et al : Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 : 383~386, 2002
- 7) Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, et al : Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry* 7 : 1115~1119, 2002
- 8) Nakamura M, Ueno S, Sano A, et al : The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 5 : 32~38, 2000
- 9) Sakai K, Nakamura M, Ueno S, et al : The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci Lett* 327 : 13~16, 2002
- 10) Lesch KP, Balling U, Gross J, et al : Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm* 95 : 157~162, 1994
- 11) Ito K, Yoshida K, Sato K, et al : A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine. *Psychiatry Res* 111 : 235~239, 2002
- 12) Takahashi H, Yoshida K, Ito K, et al : No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 12 : 477~481, 2002
- 13) Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, et al : Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluvoxamine treatment. *Biol Psychiatry* 54 : 879~883, 2003
- 14) Minov C, Baghai TC, Schule C, et al : Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms : lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 303 : 119~122, 2001
- 15) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, et al : Association between -1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 46 : 136~140, 2002
- 16) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al : Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 160 : 1830~1835, 2003
- 17) Yoshida K, Naito S, Takahashi H, et al : Monoamine oxidase A gene polymorphism, 5-HT2A receptor gene polymorphism and incidence of nausea induced by fluvoxamine. *Neuropsychobiology* 43 : 10~13, 2003
- 18) Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, et al : The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol Psychiatry* 56 : 406~410, 2004
- 19) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T : The effects of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J* 4 : 283~286, 2004
- 20) Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, et al : Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT1A receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet* 81 : 434~439, 1998
- 21) Yoshida K, Takahashi H, Higuchi H, et al : Prediction of antidepressant response to mirtazapine by norepinephrine transporter gene polymorphisms. *Am J Psychiatry* 161 : 1575~1580, 2004
- 22) Yoshida K, Naito S, Takahashi H, et al : Monoamine oxidase : A gene polymorphism, tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 : 1279~1283, 2002
- 23) Sawamura K, Suzuki Y, Someya T : Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 60 : 553~557, 2004
- 24) Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al : Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology* 167 : 443~448, 2003
- 25) Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, et al : CYP2D6 genotype : impact on adverse effect and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 75 : 386~393, 2004

卒後臨床研修で習得すべき精神科薬物療法

鈴木雄太郎*, 染矢俊幸*

抄録 卒後臨床研修制度がスタートして約1年が経過しようとしているが, 研修内容についてはいまだに試行錯誤の状況が続いている。ほとんどの研修医が将来, 他科へ進むという現実を考慮すると, 臨床研修では「他科でも必要な精神科における最低限の知識や技術」を教育しなければいけないと考えられる。精神科の臨床研修期間は1~3カ月と短いため, 研修内容を吟味することが大切である。本稿では他科でも診察する可能性の高いうつ病, パニック障害などの不安障害, 睡眠障害, せん妄・痴呆などについての教育が卒後臨床研修で重視されなければいけないと考え, これら疾患の薬物療法について最低限教育しなければいけないと思われる内容を検討した。 精神科臨床サービス 5:82-86,2005

キーワード: 卒後臨床研修, 薬物療法, うつ病, 不安障害

はじめに

卒後臨床研修がスタートしたばかりであるが, 最大でも3カ月という短い期間の中で何を教えるべきかについては試行錯誤の段階ではないかと思われる。ほとんどの研修医が将来精神科以外の科を選択するため, 臨床研修では「他科でも必要となる精神科における最低限の知識や技術」を教育しなければいけないと考えられる。薬物療法はもちろん, 一般に治療は明確な診断がなされた上に行われるものでなければいけない。尾崎の総説では, 「診断と評価の能力を身につけることが, 精神科薬物療法習得の絶対条件である⁴⁾と指摘されている。診断学を十分勉強しないで, 薬物療法を行うことは非常に危険ですらある。しかし1~3カ月という短い期間で精神科診断学を体系的

に伝えることはほとんど不可能である。こうした制約があるため, 実際現場でも, 「何を教えられるの?」といった半ば諦めた意見も耳にする。臨床研修の場は多くの研修医にとって, 精神科を学ぶ最後の機会であることを考えると, これまでの新人教育を見直してより密度の濃いものにしなければいけない。本稿では「臨床研修で教えるべき他科で必要な最低限の精神科薬物療法」について多少私見を交えながら, 問題点などを含めて考察する。

診断と薬物療法

精神科で最低限教えるべき疾患とはどのようなものだろう。うつ病については, その高い有病率や患者の多くが精神科以外で治療されているという事実を考えると, 診断も含めて十分な教育が望まれていることに異論はないだろう。これと同様に他科を受診する可能性の高いパニック障害などの不安障害や睡眠障害についてもある程度の知識

すぎき ゆうたろう, そめや としゆき

*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野
[〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757]

が必要となる。また、せん妄、躁うつ病の躁病相及び痴呆にみられる急性興奮状態への対応も熟知しておくべきであろう。一方、臨床研修において統合失調症の薬物療法は重要な位置を占めないと考えられる。精神運動興奮の鎮静は別として、抗精神病薬による治療は精神科医に任せるべきである。抗精神病薬には比較的出現頻度の高い重篤な副作用がいくつかあるうえ、治療導入時の十分な患者及び家族教育が予後にも大きな影響を与えると報告されている。また、本疾患の維持療法においては様々な心理社会的アプローチの併用が必要となり、薬物療法もこうした併用療法との兼ね合いの中で検討されるべきである。従って、統合失調症の薬物療法を単独で教育することはむしろ有害ではないかとすら思われる。これまで精神科の新人教育では重要な位置を占めていた統合失調症であるが、臨床研修においては後述する程度の知識の習得で十分と考えている。同様に小児精神疾患、摂食障害やパーソナリティ障害の治療についても臨床研修で十分教育する時間はないであろうし、そうした診断概念が存在することを教え、患者に専門医を受診するように働きかけるよう指導することが大切である。

上述のように臨床研修においては、うつ病、パニック障害を主体とした不安障害、睡眠障害、せん妄・痴呆の問題行動、及び統合失調症や躁病などでみられる精神運動興奮に対する薬物療法について十分な指導が行われるべきである。次の項では、疾患毎に必要な最低限伝えるべき薬物療法と、更に精神科で注意しなければいけない薬物相互作用について論じたい。

うつ病の治療

1. 薬剤の選択

抗うつ薬はその作用機序に基づいて、従来から用いられている三環系抗うつ薬 (TCA)、新しい世代の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) などに分類される。うつ

病の薬物療法において第一選択となるのは SSRI に属する fluvoxamine か paroxetine, もしくは国内で唯一 SNRI に属する milnacipran である。これら新世代の薬剤は従来の抗うつ薬と比べて、抗うつ効果は同等であるが副作用や大量服薬時の安全性の面で勝っている。TCA では抗ヒスタミン作用による眠気・鎮静作用や抗コリン作用による口渇・便秘, SSRI では嘔気など消化器症状の副作用が高頻度である。安全性に勝る SSRI だが、頻度は低いもののセロトニン症候群という重篤な副作用が出現する場合もあり、注意が必要である。抗うつ効果については「重症のうつ病に対して SSRI は効きにくい」という報告もあるが、この点は意見がわかれており、現時点では重症例に対しても安全性を無視してまで SSRI を第一選択からはす理由はないと考えられている³⁾。うつ病患者が投与された抗うつ薬に反応する確率はどの抗うつ薬も同等であり、60%程度と報告されている。第一選択の抗うつ薬に患者が反応しなかった場合には従来の TCA なども選択肢にいて、抗うつ薬を変更すべきである。理論的には第一選択薬とは異なるタイプの薬剤を選ぶべきであるが、SSRI 同士の置き換えでもかなりの患者が反応するという報告があり、明確な根拠はない。種類の異なる薬物を試しても効果が得られない症例については、専門医への相談が必要である。いずれにしろ、「作用機序の異なる抗うつ薬があるものの、現時点では抗うつ効果の違いから薬剤選択を行うことは出来ず、選択基準は副作用の違いだけである」ということである。

2. 抗うつ薬の用量と投与期間

用量・投与期間で最も注意すべきは「十分量を十分な期間」投与することである。十分量とは国内で定められた範囲内での最高用量を意味し、十分な期間とは 10~14 日間を意味する。もちろんこれは原則であり、副作用が顕著で増量できない症例や、強い希死念慮の存在などで临床上 2 週間も待てない場合もある上、「抗うつ薬増量後 1 週間で症状に全く変化がなければ、それ以上観察し