

30. Botega NJ, Silveira GM. General practitioners attitudes towards depression: a study in primary care setting in Brazil. *Int J Soc Psychiatry* 42 (3) 230–237. 1996
31. Kerr M, Blizard R, Mann A. General practitioners and psychiatrists: comparison of attitudes to depression using the depression attitude questionnaire. *Br J Gen Pract* 45 (391) 89–92. 1995
32. 下津咲絵、坂本真士、堀川直史、他. Link スティグマ尺度日本語版の信頼性・妥当性の検討. *精神科治療学* 21 (5) 521–528. 2006
33. Link BG. Understanding labeling effects in the area of mental disorders: An assessment of the effects of expectations of rejection. *Am Sociol Rev* 52 96–112. 1987
34. 蓮池千恵子、坂本真士、杉浦朋子、他. 精神疾患に対する否定的態度—情報と偏見に関する基礎的研究—. *精神科診断学* 10 319–328. 1999
35. Hojat M, Mangione S, Nasca TJ, et al. The Jefferson scale of physician empathy: Development and preliminary psychometric data. *Edu Psychol Measure* 61 (2) 349–365. 2001
36. Hojat M, Gonnella JS, Nasca TJ, et al. Physician empathy: Definition, components, measurement, and relationship to gender and specialty. *Am J Psychiatry* 159 (9) 1563–1569. 2002

## 別添2（うつ病に対する態度尺度）

この質問表には、うつ病に関する様々な意見を表した文章が含まれています。それぞれの文章の下に、「強く反対」を示す一端から「強く同意」を示す一端を結ぶ直線が描かれています。あなたの日々の臨床を最も反映する度合いは、下の直線でいざばどのあたりを示すかお答え下さい。例を参考に線上の一点を↓で表してください。

以下で使用する「一般診療科」という用語については、あなたの医療専門分野と置き換えてお答え下さい。

例：プライマリ・ケアの仕事にはうつ病患者への対応が含まれている

強く反対 \_\_\_\_\_ ↓ \_\_\_\_\_ 強く同意

（上記は、反対というよりも、同意を示していますが、あいまいさを含む回答です。）

1. 過去5年間に、私は、うつ病症状のある患者数の増加を目の当たりにしてきた

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

2. 一般診療科におけるうつ病の大多数は、患者の最近の不幸な出来事に起因する

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

3. 一般診療科で遭遇するうつ病の大部分は、薬物療法なしに改善する

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

4. 重症うつ病の基盤として、生化学的な異常が横たわる

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

※ 次のページへ続きます

※ 「一般診療科」という用語については、あなたの医療専門分野と置き換えてお答え下さい

5. 患者の症状が、単に不幸な状態か、それとも治療を必要とする臨床的うつ病であるのかを  
区別するのは困難である

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

6. うつ病は、心理的な原因によるうつ病と生化学的機序が原因のうつ病の二つの主な群に区別  
することができる

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

7. うつ病になるということはスタミナに乏しい人々が人生の困難に対処する方法だ

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

8. うつ病患者は、他の人々と比較して、幼少の時に剥奪（必要なものが欠如、喪失しているこ  
と、または与えないこと）を経験していることが多い

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

9. うつ病患者のニーズを扱うことは気楽なことだ

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

10. うつ病は、変化に対応できないという患者の特徴的な反応を反映したものだ

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

11. うつ病になるのは老いていく中で自然なことだ

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

12. 看護師は、うつ病患者の支援に役立つ人となりうる

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

※ 次のページへ続きます

※ 「一般診療科」という用語については、あなたの医療専門分野と置き換えてお答え下さい。

13. うつ病患者と共に取り組むのは大変なことだ

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

14. 一般診療科の治療に反応しないうつ病患者に提供されるべきことは少しもない

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

15. うつ病患者の面倒をみるために時間を費やすことは、報いのあることだ

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

16. うつ病患者に精神療法は失敗しがちだ

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

17. もし、うつ病患者が抗うつ薬を必要とするなら、一般診療科医よりも精神科医が診るほうが  
良い

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

18. 抗うつ薬は、うつ病患者の治療に、通常、満足いく結果を生じる

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

19. うつ病患者に対する精神療法は、専門家に任せるべきだ

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

20. もし、精神療法が制約なく利用可能なら、ほとんどのうつ病患者にとって、抗うつ薬より有  
益だろう

強く反対 \_\_\_\_\_ 強く同意

※ 「一般診療科」という用語については、あなたの医療専門分野と置き換えてお答え下さい。

ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

内科外来における身体疾患治療とうつ病患者/自殺ハイリスク者の実態把握

分担研究者 石蔵文信 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

研究要旨： 一般医と精神科医が共にうつ病などの精神疾患に対応し、スムーズな連携を図るための共有できる意識調査を行い、今後の連携に何が必要かを探るために、アンケート調査を実施する。今回はアンケートを作成し、大阪を中心とした一般医-精神科医ネットワーク（通称G-Pネット）の会員に送付した。現在は集計し結果を解析中である。

A. 研究目的

となる。

我が国の自殺者数は年間3万人を超える高率で横ばい状態が8年間続いている。我が国で行われたほとんどの地域介入研究は対象が地方郡部の自殺多発地帯に限定されていたため、都市部においても、地方郡部で試みられてきた地域介入方法が有効に機能するかは不明である。一方、高齢自殺既遂者や自殺死亡急増が観察された中高年自殺既遂者の多くは、様々な愁訴により自殺前に一般診療科を受診している。一般診療科医師が地域において自殺の危険の高い人を発見し、働きかけ、専門家へ紹介することができれば、自殺予防にとって重要な一歩

本研究班では、うつ病患者等の自殺ハイリスク者に適切なサポートを早期に提供することを目的とし、一般診療科医師の意見を反映した、現場で広く活用され得るセーフティーネット機能としての「実践的な地域医療連携モデル」を自殺予防総合対策センターと密接に連携して提案することを目的とする。このモデルは、特に精神症状の治療可能性について自覚することの少ない中高年男性や高齢者、都市部などの人口密集地域で効果的な自殺予防対策となる。諸外国では、自殺した人の80～100%が生前に精神障害に罹患していたことが報告

されている（WHO資料，2000）。逆に、自殺の生涯危険率は、うつ病に代表される気分障害で6～12%、アルコール依存症で7～15%、統合失調症で4～10%である。一方、警視庁の発表によると、我が国の自殺の原・動機の第1位は健康問題である。また、罹病疾患数に比例して不眠頻度が増大すること、不眠（特に悪夢を伴う）を合併するうつ病では自殺率が高いことなどがコホート研究等で示されている。これらの事実は、不眠や他の愁訴がうつ病や自殺リスク者の早期発見、早期介入のための有用な臨床指標となる可能性を示唆している。実際、自殺した人の40～60%は自殺する以前の1ヶ月間に医師のもとを受診していたことが報告されているが、その多くは精神科医ではなく、一般診療科を受診していたことが明らかになっている（WHO資料，2000）。したがって、プライマリケアの場において一般診療科の医師がうつ病患者等の自殺ハイリスク者を早期に発見し、専門医等に紹介し、適切な治療や支援を早期に提供するこ

とは、自殺予防の重要な第一歩となる。

我が国では、「自殺予防マニュアル：一般診療科医師療機関におけるうつ状態・うつ病の早期発見とその対応」を日本医師会が作成し、普及啓発活動が進められている。欧州では、European Alliance Against Depression (EAAD; <http://www.eaad.net/>) が18の地域に於いて、一般診療科医師との連携によるうつ病/自殺予防を目的とした評価研究を2003年に開始した。

そこで、本分担研究では、一般医と精神科医が共にうつ病などの精神疾患に対応し、スムーズな連携を図るための共有できる意識についての調査を行い、今後の連携に何が必要かを探るために、アンケート調査を実施した。

## B. 研究方法

大阪を中心とした一般医-精神科医ネットワーク（通称G-Pネット）の会員約300名に別添1のアンケートを送付した。

返送されたアンケートの回答を集計し、

その結果を公表するとともに、専門領域の研究者などにより検討を行う。

#### C. 研究結果

現在、回答結果が返送されつつあり、それらデータを集計し、現在は結果の解析中である。

#### D. 考察

なし。

#### E. 結論

なし。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 石蔵文信. 心血管系疾患患者に対する心身医学的アプローチ. 堀正二, 永井良三編, 循環器疾患 最新の治療. 南

江堂. 東京 2008, p499.

2. 石蔵文信. 糖尿病性神経障害 勃起障害. 小杉圭右, 佐藤利彦編, 糖尿病合併症 まるわかり辞典. MC メディカ出版. 東京 2008, p88.
3. 石蔵文信. ストレス心筋障害を疑う心エコー所見. 心エコー. 9, 236-240. 2008.
4. 石蔵文信. コントラストエコー 基礎と用語. Heart View. 12, 108-109. 2007.
5. 石蔵文信. 男性の不安障害 高血圧や振戦の合併例. Modern Physician. 27, 733. 2007.
6. 石蔵文信. 男性更年期の概念と診療. 日本病院薬剤師会雑誌. 44, 201-205. 2008.
7. Ishikura F, Asanuma T, Beppu S. Low testosterone levels in patients with mild hypertension recovered after antidepressant therapy in a male climacterium

clinic. Hypertension Res, 31. 243-

248. 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。



別添1

(送付したアンケート内容)

Q1. あなたは？ 1. 精神科医 2. 心療内科医 3. 精神科医、心療内科医以外の医師（以下一般医とします）

Q2. 一般医が気分障害と不安障害(以下、気分・不安障害)の治療を行うことに関して（印象で結構です）

1. 全くよいとは思わない
2. あまりよいとは思わない
3. ある程度よいと思う
4. かなりよいと思う
5. とてもよいと思う

Q3. 一般医が気分・不安障害を疑った患者さんに関して 薬物治療を行なう場合

(治療薬に関しては枠内のように規定します) ●安定剤:ベンゾチアゼピン系抗不安薬

●少しの治療: ドグマチール、セディール、グランダキシンなどの治療

●ある程度の治療: SSRI やSNRI による治療、十分な治療: 三環、四環系抗うつ薬による治療

●精神疾患に関する知識があまりない場合 (複数回答可) (その他の回答がある時は欄外にお書きください)

1. 治療せずにすぐに専門医に紹介すべきである
2. 安定剤程度にすべきである
3. 少しは治療してもよい
4. ある程度は治療してもよい
5. 十分な治療をしてもよい
6. ある程度勉強してから治療すべきである

●精神疾患に関する知識がある程度ある場合 (複数回答可) (その他の回答がある時は欄外にお書きください)

1. 治療せずにすぐに専門医に紹介すべきである
2. 安定剤程度にすべきである
3. 少しは治療してもよい
4. ある程度は治療してもよい
5. 十分な治療をしてもよい
6. 精神科医と連携して治療すべきである

Q4. 一般医が気分・不安障害を疑った患者さんに心理・行動療法などを施行することに関して(複数回答可)

1. 安易にすべきではなく専門医に任せるべきだ
2. 話を十分聞くにとどめる (傾聴)
3. 知識がなくても行なってもよい
4. 知識があれば行なってもよい
5. 積極的に行なうべきだ

Q5. 精神疾患に関する知識がある一般医が気分・不安障害の患者さんに薬物療法を施行することに関して

●安定剤:ベンゾチアゼピン系抗不安薬に関して (複数回答可)

1. 安易に使用すべきではなく専門医に任せるべきである
2. 原則少量、短期間の使用にとどめる
3. 各医師の判断に任せる
4. 長期使用の例は他の治療も試みるべきである
5. 積極的に使用すべきである

(その他;  
)

●ドグマチール、セディール、グランダキシンなどの薬剤 (複数回答可)

1. 安易に使用すべきではなく専門医に任せるべきである
2. 一般医が各医師の判断で処方してよい
3. 容量や用法に注意すべきである
4. 効果がない場合はSSRIやSNRIの使用を考慮したほうがよい
5. 効果がない場合は専門医に紹介したほうがよい

(その他;  
)

○一般医が処方する場合の目安となる最大使用量と注意する副作用に関して

ドグマチール(一般名:スルピリド)

1. 100mg
2. 150mg
3. 200mg
4. 300mg
5. その他 \_\_\_\_mg

注意する副作用( )

○セディール(一般名:タンドスピロン)

1. 20mg
2. 30mg
3. 40mg
4. 60mg
5. その他 \_\_\_\_mg

注意する副作用( )

○グランダキシン(一般名:トフィソパム)

1. 100mg
2. 150mg
3. 200mg
4. 300mg
5. その他 \_\_\_\_mg

注意する副作用( )

●SSRI やSNRIなどの薬剤 (複数回答可)

1. 安易に使用すべきではなく専門医に任せるべきである
2. 一般医が各医師の判断で処方してよい
3. 容量や用法に注意すべきである
4. 効果がない場合は三環・四環系の抗うつ薬の使用を考慮したほうがよい
5. 効果がない場合は専門医に紹介したほうがよい

(その他; )

○一般医が処方する場合のSSRIやSNRIの目安となる最大使用量と注意する副作用に関して

ルボックス/デプロメール(一般名:フルボキサミン)

1. 25mg 2. 50mg 3. 100mg 4. 150mg 5. 200mg 6. その他 \_\_\_\_mg

パキシル(一般名:パロキセチン)

1. 10mg 2. 20mg 3. 30mg 4. 40mg 5. その他 \_\_\_\_mg

ジェイゾロフト(一般名:セルトラリン)

1. 25mg 2. 50mg 3. 75mg 4. 100mg 5. その他 \_\_\_\_mg

トレドミン(一般名:ミルナシبران)

1. 25mg 2. 50mg 3. 75mg 4. 100mg 5. その他 \_\_\_\_mg

注意する副作用

1. セロトニン症候群 2. アクチベーション症候群 3. 吐き気 4. 眠気  
5. その他( )

●三環・四環系などの抗うつ薬 (複数回答可)

1. 安易に使用すべきではなく専門医に任せるべきである 2. 一般医が各医師の判断で処方してよい  
3. 容量や用法に注意すべきである 4. かなり限定して使用することが望ましい  
5. 効果がない場合は専門医に紹介したほうがよい 6. 専門医の指導の下に使用すべきである  
(その他:  
)

○一般医が処方してもよいと思われる三環・四環系などの抗うつ薬があれば、その最大使用量と注意する副作用に関して空欄にお書きください。

Q7. 一般医が気分・不安障害の患者さんに薬物療法などを施行した場合、初診から次の再診までの期間は

1. 1週間以内 2. 1-2週間以内 3. 2-4週間以内 4. 4週間以上 5. 各医師の判断が好ましい

Q8. 以上のような治療で症状に改善が見られない場合。一般医はどのようなことが望ましいですか(複数回答可)

1. 薬の増量 (中程度まで) 2. 薬の増量 (最大容量まで) 3. SSRIから三環・四環系などの抗うつ薬への変更  
4. 専門医への紹介 (その場合概ね治療開始からどれくらい経過した時点が好ましいですか)  
a. 2週間 b. 4週間 c. 6週間 d. 8週間 e. 10週間 f. 12週間 g. 16週間 その他 (週間ほど)

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

不眠や他の愁訴から気分障害及び自殺リスクを予測するための評価尺度の検討：うつ病及び自殺ハイリスク者のスクリーニング項目として不眠症状を用いることの妥当性に関する研究

分担研究者 三島和夫<sup>1</sup>

研究協力者 田ヶ谷浩邦<sup>2</sup>、阿部又一郎<sup>1</sup>

1 国立精神・神経センター精神保健研究所精神生理部

2 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部生理機能検査室

研究要旨 うつ病及び自殺ハイリスク者のスクリーニング項目として不眠症状を用いることの妥当性について、文献による系統的レビューを行った。

1) 睡眠障害は、うつ病発病の危険因子であり、寛解後も再燃予測因子として重要であり、気分障害治療においては睡眠障害について常にモニターしておくことが重要である。

2) 自殺の大部分がうつ病・うつ状態によって引き起こされていると推定され、うつ病患者の多くが医療機関を受診せず、受診する場合でも精神科を受診しないため、睡眠障害によるスクリーニングが有用である。

3) うつ病では不眠・過眠・悪夢などの睡眠障害により自殺の危険が高まるため、これらの症状のモニターが重要である。

4) 悪夢はうつ病と独立した自殺の危険因子であり、自殺予防に活用できる可能性が高い。

A. 研究目的

精神疾患、特に気分障害に合併する睡眠

障害の実態を明らかにし、現在選択されて

いる睡眠障害に対する治療内容の妥当性を

検討するため、うつ・自殺と睡眠に関する、

疫学調査、臨床研究、生物研究の系統的レ

ビューを行った。

B. 研究方法

、「うつ病」と「睡眠」、「うつ病」と

「睡眠障害」、「抗うつ薬」と「睡眠」、「抗うつ薬」と「睡眠障害」、「自殺」と「睡眠」、「自殺」と「睡眠障害」などのキーワードにより、文献検索を行い、系統的レビューを行った。この中には、疫学研究、臨床研究、生物研究が含まれ、それぞれ、関連するものを対照しながら、現時点での治験をまとめた。

(倫理面への配慮) 本研究は刊行されている論文を元にした系統的レビューであり、倫理的問題点をクリアしている成果に基づいている。

## C. 研究結果

### 1. 単極性うつ病と睡眠

#### a. うつ病と睡眠障害の併存

単極性うつ病（以降、うつ病、もしくは大うつ病と記載）は一般人口の4%以上(日本人では12ヶ月有病率 2.2%、生涯有病率7%)が罹患し、臨床的にも社会経済的にも甚大な影響をもたらす深刻な疾患である

<sup>1</sup>。うつ病にしばしば睡眠障害が合併する。

過眠は不眠ほど一般的ではないが、非定型うつ病を始めとする一部のうつ病で認められる。睡眠障害はうつ病の症候であると同時に予兆・リスク要因であり、また抗うつ薬療法の副作用であり、患者により様々な様式で出現する。

従来、メランコリー型など定型的な内因性うつ病では早朝覚醒が特徴的であるとされてきたが、最近の操作型診断基準によるうつ病患者の不眠ではやや異なった特徴が認められる。不眠をともなった大うつ病外来患者の調査によれば、不眠のタイプ別では入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒がそれぞれ1/3を占め、一部の患者ではこれら3タイプの不眠が全て認められたという<sup>2</sup>。日本人を対象とした大規模疫学調査においても、The Center for Epidemiologic Studies Depression Scaleで高得点を示した気分障害が疑われる群では早朝覚醒よりも入眠障害の頻度が高く、また高頻度に日中の過眠を訴えていた<sup>3</sup>。

臨床現場においても、不眠症患者にもつ

とも高頻度で認められる精神疾患はうつ病である。Fordらは、米国のある地域住民約8000人の調査から10%程度が持続性の不眠症状を訴え、その40%が何らかの精神疾患を合併し、その内訳として1/5が気分障害圏であったと報告している<sup>4</sup>。また、PSGで確定診断された不眠症患者を対象とした調査研究では、その35%が精神疾患を有し、さらにその半数は気分障害であったとされる<sup>5</sup>。別のフィールド調査の結果でも、DSM-IV診断による睡眠障害患者では「精神疾患に起因する睡眠障害」の頻度が最も高く、次いで原発性不眠であった<sup>6</sup>。小児・発達期の不眠にもうつ病は高頻度で合併する。717名の11歳児童のうち、睡眠障害を有していた児童の25%が同時に不安もしくはうつ状態を呈していたという<sup>7</sup>。一方、睡眠障害のない児童では精神症状を有していたのは5%に止まっていた。これらのデータからも、持続する不眠を訴える患者ではうつ病を合併している可能性を疑う必要があることが示唆される。

#### b. うつ病での睡眠構築の特徴

うつ病患者の睡眠特徴として、睡眠効率の低下、徐波睡眠の減少、REM潜時の短縮、REM睡眠などが挙げられる<sup>8</sup>。とりわけREM活動の亢進は、多くの古典的抗うつ薬がREM睡眠を抑制し、REM潜時を延長させること<sup>9</sup>、REM断眠が抗うつ効果を発揮すること<sup>10,11</sup>などから、うつ病の病因に強い関連性を持った所見であると考えられてきた。うつ病の睡眠特徴と臨床症状との間には相関関係があり、REM活動が活発なほど（NREM睡眠が短いほど、深睡眠が少ないほど）うつ症状が重篤であったという<sup>2</sup>。ただし、小児・発達期のうつ病患者でも同様な睡眠異常が認められるのか意見の一致をみていない<sup>12, 13, 14</sup>。思春期のうつ病患者でもREM活動の亢進が報告されているが、深睡眠などほかのパラメータについては対照健常群に比較して有意な変化を認めなかったとの報告もある<sup>13, 15</sup>。

### c. うつ病での残遺症状

うつ病の治療の際には「寛解」が一つの目標になる。一般的には17項目ハミルトンうつ病評価スケール (HAM-D) 7点以下の状態が2週間以上6ヶ月未満持続した場合を「寛解」と定義し、「回復」は「寛解」が6ヶ月以上持続した場合と定義されることが多い<sup>16</sup>。既存の抗うつ薬は明らかな臨床効果を発揮するものの、うつ病の完治を服用患者の大部分で期待できるほど優れた薬物ではなく、治療を受けた多くのうつ病患者が残遺症状を抱えているという現実がある<sup>17, 18, 19, 20</sup>。実際、抗うつ薬の服用により患者の1/3は寛解に至るが、1/3は部分寛解にとどまり、1/3は抗うつ薬に反応しない<sup>19, 21</sup>。Favaらによれば、抗うつ薬に反応して寛解状態に至ったケースでも、全般不安、心気、焦燥などの残遺症状がしばしば認められ、残遺症状が全く無かったのは服用患者のわずか12.2%のみであったという<sup>22</sup>。すなわち、現行の薬物療法では抑うつ症状を軽減させることは可能であるものの、

うつ病を根治させることは容易ではないことが分かる。たとえ寛解に至ったとしてもこれは無症候と同義ではなく、真の回復とは異なる。

残遺症状はうつ病患者の予後を悪化させる大きな要因である。なぜならば、残遺症状は大うつ病の再発<sup>18, 21, 23, 24</sup>や再燃<sup>18, 25</sup>に関連するからである。残遺症状のあるうつ病患者の再発頻度は、完全寛解者（無症状者）のその3～6倍高いとされる<sup>21</sup>。大うつ病入院患者を対象とした調査では、寛解時に残遺症状のあった群では再発率が76%であったのに対して、残遺症状が無かった群では25%であったという<sup>18</sup>。また、残遺症状は社会機能を大きく低下させる<sup>20, 24, 26, 27, 28</sup>。残遺症状があると、それが軽度であっても対人・対社会関係が大きく障害され、経過中の公的補助の受給、精神科入院、希死念慮や自殺企図のリスクが高まるとされる。

### d. 予兆・再発リスクとしての残遺不眠

不眠はうつ病患者における最も一般的な  
残遺症状の一つである<sup>17, 29, 30</sup>。Nierenberg  
らが行った215名のうつ病患者を対象に  
したオープン試験によれば、フルオキセチ  
ン（国内治験中のSSRI/後述、20 mg/日）  
を8週間服用した際に108人（50.2%）で寛  
解が得られたものの、抑うつ症状が完全に  
消失したのはわずか6人に1人（17.6%）で  
あり、4人に1人（25.9%）は一つの残遺症  
状、半数以上（56.5%）は2つ以上の残遺  
症状を抱え、これら残遺症状の中で最も頻  
度の高いものが不眠であったという<sup>17</sup>。

うつ病診療において患者の睡眠状態を注  
意深く観察することによってうつ病の発症  
や再発を予見できるかもしれない。なぜな  
らば、睡眠障害はうつ病の予兆として発症  
・再発に先だって出現する場合があるから  
である<sup>4, 32, 33, 34</sup>。例えばFord らによる調査  
研究によれば<sup>4</sup>、調査開始時点と1年後の追  
跡調査時の両方で不眠を有していた群（持  
続不眠群）では良眠群に比較してうつ病へ  
の罹患リスクが40倍ほども高かった。逆に、

調査開始時点で不眠があっても調査期間中  
に不眠が解消した群ではうつ病罹患リスク  
は良眠群と同等程度に低かった。このこと  
は不眠治療がうつ病発症の抑止に有効であ  
ることを示している。若年成人のコホート  
でも同様の結果が得られている。ミシガン  
州の21歳から30歳までのランダムサンプル  
を対象としたコホート研究によれば、調査  
開始時点でのインタビューで不眠の履歴が  
確認された者は、履歴のない者に比較して  
その後3年間でのうつ病の罹患リスクが4倍  
高かったという<sup>31</sup>。睡眠状態は小児・思春  
期におけるうつ病の有意な予測因子にもな  
り得る。入眠潜時の延長は思春期でのうつ  
病罹患率の予測因子に、小児・思春期のう  
つ病患者の寛解期における睡眠効率の低下  
や入眠時刻の遅延はうつ病の再発の予測因  
子となる。Emslieらによれば、入眠時刻が  
遅延している患者では、そうでない者に比  
較して再発リスクが2倍高かったという<sup>34</sup>。  
また不眠は治療抵抗性のサインであったり  
<sup>35</sup>、自殺のリスクを高めている可能性<sup>36</sup>も



指摘されている。

#### e. 抗うつ薬が睡眠に及ぼす作用

多くの古典的抗うつ薬はREM睡眠を抑制し、REM潜時を延長する<sup>9</sup>。このことから、抗うつ薬のREM抑制作用は効果発現の作用機序の一端をしめると考えられた時期もあったが<sup>11</sup>、その後に登場した新規の抗うつ薬はREM睡眠への作用は乏しいものも多い。

うつ病の不眠は主としてセロトニン (5-HT) 2受容体刺激から生じると考えられている。各抗うつ薬が有する深睡眠増加作用や副作用としての不眠も5-HT<sub>2</sub>受容体への親和性から解釈できる場合が多い。

1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRI) 選択的に5-HTの再取り込みを阻害するSSRIでは、5-HT<sub>2</sub>受容体刺激作用から生じる不眠と焦燥がもっとも一般的な副作用である。健常者を対象にした試験では、パロキセチン (パキシル®) を16日間服用した後はプラセボ服用時に比較し

てREM睡眠の減少、REM潜時の延長、実質睡眠時間の短縮、睡眠効率の低下が認められた<sup>37</sup>。うつ病患者を対象にした試験においても、フルオキセチン (国内治験中) を8週間服用した後には、中途覚醒の増加、覚醒時間尾の延長、睡眠効率の低下が認められた<sup>38</sup>。不眠はフルオキセチン服用後の早期に出現することもあれば、後期に出現することもある<sup>39</sup>。

2) 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitors; SNRI) ベンラファキシンやデュロキセチン (国内治験中) などのSNRIもSSRIと同様な睡眠修飾作用を有し、高頻度に不眠を誘発する。健常被験者を対象にした試験では、ベンラファキシンを連続4日間投与したところ、夜間覚醒時間とstage 1の有意な増加、stage 2とstage 3の有意な減少が認められ、同時にREM睡眠はほぼ全例で完全に抑制されたという<sup>40</sup>。

3) ネファゾドン (Nefazodone) ネファ

ゾドン（国内治験中止）はトラゾドンと化学構造が類似しており、5-HT<sub>2</sub>受容体遮断作用と弱い5-HT及びNE再取り込み阻害作用を有する。SSRIとは異なり、睡眠の連続性を改善させ（睡眠効率の上昇、中途覚醒の減少など）、同時にREM睡眠を増加させる<sup>38, 41, 42</sup>。不眠を合併する大うつ病患者を対象とした薬物比較投与試験によれば<sup>38</sup>、ネファゾドンを8週間にわたり投与した後は睡眠効率の上昇と中途覚醒の減少が認められたが、フルオキセチン投与時にはそれらのパラメータは増悪した。またネファゾドン投与時にはREM睡眠が有意に増加したが、フルオキセチン投与時には逆に減少した。すなわち、ネファゾドンはフルオキセチンと同等の抗うつ作用を有するが、睡眠構築はより改善される。ネファゾドンの睡眠改善作用は5-HT<sub>2</sub>受容体遮断作用によると考えられる。

4) ミルタザピン (Mirtazapine) ミルタザピン（国内治験中）は三環系の非定型抗うつ薬であり、シナプス前 $\alpha$ 2自己受容体

および $\alpha$ 2ヘテロ受容体の拮抗薬であり、結果的にNEおよび5-HTの放出を増加させる。また同時にミルタザピンは5-HT<sub>2</sub> および 5-HT<sub>3</sub>受容体の強力な遮断作用を持つ。ミルタザピンは入眠潜時を短縮し、睡眠効率を改善し、総睡眠時間を延長する。その作用機序の一部にはヒスタミン受容体拮抗作用も関与しているとされる。健常被験者を対象としたミルタザピンの単回投与試験では、プラセボに比較して入眠潜時の短縮、stage 1の減少、深睡眠の増加、REM潜時の延長、夜間中途覚醒の減少など有意な睡眠促進効果が観察された<sup>43</sup>。大うつ病患者を対象とした臨床試験では、ミルタザピンを2週間にわたり投与した後は入眠潜時、睡眠効率、WASOなどの客観的睡眠パラメータが有意に改善した<sup>44</sup>。ミルタザピンの深睡眠増加作用もまた5-HT<sub>2</sub> 受容体遮断作用によると考えられている。

5) ブプロピオン (Bupropion) ブプロピオンはNEとDAの再取り込み阻害作用を有する。ブプロピオンは刺激性抗うつ薬として

知られており、睡眠を障害しやすい<sup>45</sup>。ブプロピオンはSSRIと同等程度に不眠を誘発するが、REM潜時短縮とレム睡眠増加をもたらす点でSSRIと異なる<sup>46</sup>。REM睡眠が増加する作用機序は不明である。

6) 三環系抗うつ薬 (Tricyclic Antidepressants ; TCAs) TCAsの睡眠に及ぼす作用は薬剤により異なる。デシプラミンやプロトリプチリンなどは睡眠効率を低下させ、WASOを増加させる。健常被験者を対象とした臨床試験では、デシプラミンはプラセボに比較して睡眠の連続性を低下させた<sup>47</sup>。一方、アミトリプチリンやトリミプラミンには睡眠改善作用があり、それらの効果の一部は強いヒスタミン受容体遮断作用による。アミトリプチリンは投与2週間ほどで有意な不眠改善作用を発揮する<sup>35</sup>。その抗うつ作用と睡眠改善作用の様式はミルタザピンと類似している<sup>48</sup>。

7) モノアミン酸化酵素阻害剤 (Monoamine Oxidase Inhibitors : MAOIs) MAOIsは入眠潜時を延長させ、睡眠効率を低下させ

る傾向がある。MAOIsはREM睡眠を著しく抑制し<sup>49</sup>、時には治療初期にREM睡眠を消失させるときもある。MAOIsの中断時には著しいリバウンドがあり、服用時の250%までREM睡眠が増加すると報告されている<sup>50</sup>。

#### f. うつ病に合併する不眠の治療

持続する不眠は患者にとって耐え難いものであるため、うつ病に合併した不眠に対して早期に治療介入し、良質な睡眠を維持することは、うつ病患者の日中の機能を回復させ、QOLを著しく向上させる。さらに不眠の改善は、主観的な苦痛を緩和するのみならずうつ病の再発を予防する一助となる。

ただし、うつ病に合併した不眠対処法に関するコンセンサスが十分に得られているとは言い難い。うつ病診療では抗うつ薬の単剤療法が推奨され、睡眠薬の併用は極力避けるべきであるとの主張がある。その論拠として、鎮静系薬剤・睡眠薬を併用することは持ち越し効果などの副作用のため服

用コンプライアンスを低下させる危惧を挙げ、また、うつ病が改善すれば随伴する不眠や日中の眠気も平行して消失するであろうという期待から、うつ病が持続している間は睡眠障害に対する積極的な治療は無用であるとの意見さえ聞かれる。しかしながら、これらは医学的根拠に乏しい不合理な主張である。現在では睡眠薬の使用に際して、薬動態を十分にコントロールした投与設計が可能であり、認容性も十分高い。また、不眠はうつ病に起因する‘secondary insomnia’であるからうつ病の治癒とともに不眠も改善するという発想はこれまで述べた臨床研究の結果からも支持されない。2005年に報告されたNIH Consensus Statementで指摘されているように、‘secondary insomnia’の概念はきわめて曖昧であり、その医学生物学的基盤は明らかではなく、むしろ適切な早期治療介入を遅らせる危険性がある<sup>51</sup>。したがって、うつ病患者で認められる不眠は‘comorbid insomnia’として捉え、積極的に治療介入すべき併発疾

患であると認識すべきである。

治療には、基軸となる抗うつ薬に加えて、睡眠薬、抗けいれん薬、抗ヒスタミン薬、鎮静系抗うつ薬（トラゾドン、少量の三環系）などが選択肢となる。不眠を誘発しやすいSSRI服用患者の多くは同時に睡眠薬を服用している。メディケイドの1993年度のデータによれば、SSRI服用患者の約1/3が抗不安薬系睡眠薬を服用し、15～18%の患者が睡眠薬を服用していたという<sup>52</sup>。内訳は、パロキセチン（パキシル®）服用者の4.7%、サートラリン（ジェイゾロフト®）服用者の35.8%、フルオキセチン服用者の33.1%であった。このようにSSRI服用患者の相当数が睡眠改善薬を服用している背景には、残遺症状としての不眠の存在の他に、副作用としての不眠が高頻度であることも関与している。

不眠が強いうつ病にはしばしばトラゾドンが併用される。Dordingらが行った調査によれば<sup>53</sup>、SSRIによる不眠に対して米国の臨床医の78%がトラゾドンを第一選択し