

42,358 件のうち、68.6%が m-ECT であり、医療機関形態別では、大学病院、総合病院の ECT 実施数の 90% 以上が m-ECT であるのに対して、精神科病院では ECT 実施数の 48.8% が m-ECT であることが示された。

調査対象が異なるため先行研究との単純比較は困難であるが、m-ECT のみを実施している施設は、本橋らの報告 (1997~1999 年の調査) では大学病院・国立病院の 33%、佐々木らの報告 (2001 年の調査) では有床自治体病院の 6.5% (単科 2%、一般病院・総合病院 9%)、m-ECT の実施件数は ECT 実施総件数の 28% と報告されている。これらの結果は、m-ECT が最近 10 年間にわが国に広く浸透しつつあることを示すものである。

しかし、今日もなお ECT 実施施設の 45% は u-ECT のみを実施しており、ECT 実施総件数の約 3 割が u-ECT である。m-ECT が可能な施設でも m-ECT と u-ECT の両方を行っている施設もあり、このような施設では u-ECT を減らし安全性の高い m-ECT を増やしていくことが重要である。

また、約 4% の施設で s-ECT が実施されており、ECT 実施総件数の 0.3% を占めていることにも注意を喚起する必要がある。m-ECT をわが国の ECT の標準とするための具体策の考案が今日的な課題であることに変わりはない。

3. 安全な ECT の普及

ECT を行ううえで大切なことは、呼吸・循環器系の管理がどのように行われているかにあると考える。この点において施行場所、酸素化、モニタリングについて検討した。

ECT の施行場所は、m-ECT では手術室での施行が 80 施設と最多であった。u-ECT では病棟が 122 施設と最多であった。ECT 専用治療室は、病棟の施行では 17%、外来での施行では 18% に設置されていた。

酸素化については、「常に行う」が m-ECT では 98.5%、u-ECT では 12.5%、s-ECT では 7% にすぎず、「酸素化しない」が 69.2% と酸素化が麻酔法で大きく異なっている。

酸素の準備などが不十分であることは、低酸素状態に陥った状態での対応が危惧される。

モニタリングは、m-ECT では心電図、血圧、脈拍数、SpO₂ は 90% 以上に装着されており、通常の全身麻酔と同様の管理が行われていると判断される。u-ECT では血圧、脈拍数は 80% と比較的多かったものの、心電図、SpO₂ のモニタリングが低かった。また、s-ECT でも血圧は 100% モニタリングしていたが、その他のモニタリングの装着率は低く、頻脈、不整脈など循環器系への副作用や呼吸状態の安全性の考慮が十分なされていないと考えられる。ECT の歴史を振り返ると、安全性が常に追求され現在に至っており、全身管理のうえ不可欠なモニタリングの装備や施設設備の充実が必要と考えられる。

4. 麻酔担当医の配置

本調査では、m-ECT を実施する際に 86% の施設で麻酔担当医を配置していることが明らかになった。大学病院、総合病院では 90% 以上の医療機関で麻酔担当医を配置しているのに対し、精神科病院では 70% にとどまった。また、麻酔担当医の資格についても、精神科病院では麻酔科医、麻酔科標榜医・専門医・指導医以外の医師が麻酔担当医になる傾向が相対的に高まっている。さらに勤務形態についても、大学病院、総合病院では常勤医が 80% を超えているが、精神科病院では非常勤、出張の占める割合が高くなる。麻酔科医の確保が精神科病院では困難であることがうかがえる。

5. 地域別にみた m-ECT の状況と対策

本調査では m-ECT のみを実施する施設の割合、年間の ECT 実施件数における m-ECT 実施件数の割合についても地域差が認められた。m-ECT 実施施設率および実施率は近畿で高く、北海道で低かった。しかし、対人口 10 万人あたりの m-ECT の年間実施件数を地域別に算出するとその傾向は逆転し、北海道で多く、近畿で低かった。つまり利用者側からみると、近畿地方は他地域と比較して ECT 治療が受けられる施設が少ないが、受ける場合には安全性の高い m-ECT

を受けることが多いということになる。

さらに各地域の医療形態ごとの m-ECT 実施率をみると、大学病院や総合病院での実施率は総じて高いものの、北海道の総合病院での実施率は 58.1% と低い。これは地域によって総合病院であっても m-ECT 施行のための麻酔科医の確保や協力体制に差があるものと考えられる。一方、精神科病院での実施率は近畿、四国を除くと、いずれの地域も 50% 台ないしそれ以下であった。近畿、四国では精神科病院でも他地域と比較して ECT を受ける際に安全性の高い m-ECT を受けることが可能である。

また今回のアンケートの結果からは、ECT を実施していない施設でも、必要性や実施希望があるものの実施計画までは至っていないと考えられる。このような施設を含めて地域での m-ECT の普及策を考案する場合、まずは m-ECT の実施が可能な総合病院を確保することと、医療連携体制を構築していくことが現実的かもしれない。

6. 今後の課題

今回の調査対象は日本精神神経学会精神科専門医制度研修施設 1,463 施設であった。平成 20 年 10 月 1 日現在の厚生労働省による医療施設（静態・動態）調査・病院報告の概況において、病院の診療科目別にみた施設数における精神科の施設数は、総合病院で 1,539 施設、精神科病院で 1,079 施設であるとの報告がある⁴⁾。今回は精神科施設のうち一部を対象としていることになり、今後はわが国での ECT のより詳細な実態を把握するうえで、今回対象とならなかった施設にも協力を得て調査していく必要があると考える。

次に、ECT の適応となる症例には身体合併症や高齢者も多くなっており、より厳密な身体的管理において、内科、麻酔科など身体科との連携、また病院間での連携が求められる。これには、他科の医師やスタッフにも ECT 自体への理解を深められるように、日本精神神経学会や日本総合病院精神医学会などを通じて、教育や啓蒙活動を行えるようになることも ECT の普及への一助となる。

まとめ

最後に ECT は誕生して 70 年以上経過し、これまでも紆余曲折がありながらも有効な治療として使用されている。精神科医が忘れてならないことは、ECT のベネフィットとリスクのバランスを十分検討し、安全に行うことであり、さらに安全性を高める努力は続けていくことである。これには、各施設、学会がその連携を深めていくことも必要である。

今回の ECT の全国実態調査から参加施設、ECT の管理法、管理上の装備、麻酔科の配置、地域差についての検討を行ったが、ECT、m-ECT は地域また施設間の実施状況が異なり、この要因としては設備投資や麻酔科の関与の有無が大きいようである。

総合病院の精神科では精神科病院に比べて麻酔科の協力が得られるため、今回の調査で安全性の高い m-ECT が多く行われていることがわかったが、今後も総合病院での m-ECT の割合をさらに増やしていくと同時に、地域の病院間での連携を高めることにより日本全体での m-ECT の割合を高めていくことが重要と考えられる。

今回のアンケートから ECT 検討委員会として、①問題点を明らかにしていく、②問題点を広く公開していく、③日本精神神経学会 ECT 検討委員会や日本総合病院精神医学会 ECT 委員会とともにマニュアルの再検討、④学会の総会や地方会を通じて教育、安全性の確保、⑤麻酔科との連携作りとなる指針作り、を行っていきたい。

本稿のまとめにあたり、ご協力いただいた日本精神神経学会の事務局の皆様にご感謝申し上げます。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging, 2nd ed. A Task Force Report of the APA, Washington, DC, 2001 (本橋信高, 栗田主一, 一瀬邦弘,

- 他：米国精神医学会タスクフォースレポート ECT実践ガイド. 医学書院, 2002)
- 2) Cerletti U: L'Electroshock. Riv. Sper. Freniat. Med Leg Alienment 64: 209-310, 1940(村田忠良, 遠井臣訳: 精神医学 19: 69-67, 171-187, 275-291, 1977)
 - 3) 一瀬邦弘: 巻頭言昨今のECT事情. 精神経誌 111: 1467, 2009
 - 4) 厚生労働省: 平成20年(2008)医療施設(静態・動態)調査・病院報告の概況. 2008
 - 5) 本橋伸高, 栗田主一: ECT推奨事項.
 - 6) Motohashi N, Awata S, Higuchi T: A Questionnaire Survey of ECT Practice in University Hospitals and National Hospitals in Japan. Journal of ECT 20: 21-23, 2004
 - 7) 中島一憲, 山崎久美子, 守屋裕文: 「電気けいれん療法(ECT)をめぐる諸問題」についてのアンケート調査. 精神経誌 95: 537-554, 1993
 - 8) 岡田悠子: シンポジウム電気けいれん療法(ECT)の標準化—ECTの安全な環境作りを目指して—ECTの術前評価. 精神経誌 110: 660-664, 2008
 - 9) 佐々木青磁: 自治体病院における電気けいれん療法の現状と問題点. 精神学 47: 1179-1189, 2005
 - 10) 島藺安雄, 森 温理, 徳田良仁: 電撃療法時におけるSuccinylcholine Chloride(S.C.C)の使用経験. 脳と神経 10: 183-193, 1958
 - 11) 山口成良: 従来型ECTから修正型ECTの全面移行は可能か? 精神経誌 110: 687-688, 2008
 - 12) 安河内五郎, 向笠宏次: 精神分裂症の電撃療法について. 福岡医科大学雑誌 32: 1437-1440, 1939

受理日: 2010年7月23日

【要約】 [目的] これまで, わが国の電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy, ECT) の実施状況の調査は不十分であり, わが国の ECT 実施の実態を示すものとはいえない。今回われわれはアンケートにより全国規模で ECT の実施状況を調査した。[方法] 日本精神神経学会精神科専門医制度研修施設 1,463 施設を対象にアンケート調査を実施した(調査期間は 2009 年 1 月 15 ~ 31 日)。[結果] 875 施設から有効回答を得た(回収率 59.8%)。このうち平成 20 年 1 月 1 日 ~ 12 月 31 日の間に ECT を実施している施設は 356 施設, うち静脈麻酔薬と筋弛緩薬を用いた修正型 ECT (modified ECT, 以下 m-ECT) のみ 135 施設, 静脈麻酔のみを用いる従来型 ECT (unmodified ECT, 以下 u-ECT) のみ 160 施設, m-ECT または u-ECT 47 施設, 無麻酔 ECT (straight ECT, 以下 s-ECT) 13 施設, 無回答 1 施設であった。地域別で ECT 施行施設のうちの m-ECT のみ施行施設の割合は, 北海道 28.9%, 東北 40%, 関東 44.2%, 中部 37.5%, 近畿 76.5%, 中国 62.5%, 四国 50%, 九州 31.7% であった。ECT の件数は全国で年間 42,358 件, うち m-ECT は 29,040 件, u-ECT は 13,186 件, s-ECT は 132 件であった。医療機関形態別の m-ECT の施行率は, 大学病院 97.2%, 総合病院では 91.4%, 精神科病院では 48.8% であった。地域別の m-ECT 数を人口 10 万人あたりの施行数と m-ECT の施行施設率は, 北海道 38.2%, 東北 23.2%, 関東 36.8%, 中部 13.3%, 近畿 7.8%, 中国 21.4%, 四国 6.7%, 九州 13.2% であった。m-ECT 施行時の麻酔担当医については常に配置する 86.8%, 配置しない 4.9% であった。大学および総合病院では常に配置するが 90% 以上, 精神科病院では 70% であった。[結語] わが国での ECT 実施率および m-ECT 実施率は地域, 施設ごとに異なっており検討されなければならない課題がある。m-ECT を普及させていくには麻酔科医の配置が可能な総合病院との医療連携が必要と考えられる。

キーワード: 電気けいれん療法, 修正型電気けいれん療法, 従来型電気けいれん療法, 全国調査, 日本

うつ病治療におけるアドヒアランスと患者ニーズを意識した薬剤選択

Selection of Antidepressant in Consideration of Adherence and Patients' Needs in Treatment of Depression

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 渡邊衡一郎

■ 新規抗うつ薬のガイドライン上の位置付け

わが国のうつ病治療アルゴリズムでは、軽症・中等症の大うつ病に対する第一選択薬はSSRI/SNRIとされている。その理由として、三環系抗うつ薬などに比べ、過量服用による致死的な有害事象のリスクが少ないこと、抗コリン作用による便秘や口渇、さらには抗アドレナリン α_1 作用による立ちくらみといった副作用が軽減されていることなど、比較的安全で使いやすい薬剤という評価がなされていることが挙げられる。

しかし、諸外国のガイドラインやアルゴリズムを概観すると、軽症と中等症を分けて扱っているものが多く、軽症例に対する第一推奨治療としては、ほとんどの場合で注意深い観察や運動、支持的ケア、簡単な心理療法などとされており、薬物療法は必ずしも第一推奨治療ではない。一方、中等症例では薬物療法が第一推奨治療とされているが、その記載は「SSRI/SNRI」など新規抗うつ薬を示したものや、「抗うつ薬」としてカテゴリーを問わないものなどさまざまである。そこで、各ガイドラインなどで示されている、抗うつ薬選択時に重視すべき特性をまとめると(表1)、副作用や患者の嗜好、事前の反応、身体合併症、費用、利益と安全性のバランスなどが挙げられており、これらを考え併せた薬剤選択が重要といえる¹⁾。

■ 新規抗うつ薬の効果と安全性に違いはあるか？

従来、同じカテゴリーの抗うつ薬はひとくくりに論じられることが多かった。しかし2009年にLancet誌で発表された論文では、新規抗うつ薬の有効性と許容性(薬の副作用や効果不十分のために薬をやめてしまうこと)

に違いがあると報告されており、薬剤選択の一助とすることができる。この研究では、12剤の新規抗うつ薬同士の無作為化臨床試験をメタ解析し、有効性と許容性に違いがあるか否かについて検討しており、各抗うつ薬間の直接比較だけでなく、間接比較も行っていることが特徴である²⁾。この結果、各抗うつ薬間において有効性と許容性に違いがみられ(図1)³⁾、すなわち効果が高く、効果不十分や忍容性のために治療から脱落しにくいという2つの要素のバランスに優れた特性を有する薬剤はescitalopramとセルトラリン塩酸塩(以下、セルトラリン)であり、うつ病治療のstarting treatmentにこの2剤は適していると結論付けられている。

本研究は新規抗うつ薬間の違いを見いだすという、興味深くかつ新しい解析手法を用いての研究であったため、解析手法などについて、学術誌でいくつかの議論がなされた。しかしながらわれわれにとって重要なことは、個々のエビデンスの結論と限界を共に踏まえた上で、各薬剤の有効性と許容性における特徴を正しく理解し臨床に活かすことであろう²⁾。

■ 患者の治療継続率を上げるには

このようにガイドラインなども含めたさまざまなエビデンスや自身の臨床経験を踏まえ、患者ごとに最善と思われる治療を選択・提供することが、うつ病患者を寛解・回復に導くために重要であるのは自明である。しかし、最善と思われる治療が患者にとって許容性の高い治療であるとは限らず、結果として必要期間治療が継続されない場合も少なくない。

そこでわれわれは日本人患者367例を対象に、各抗うつ薬の治療継続率を後方視的に検討した。その結果、治

表1 主なガイドラインにおける薬剤選択で考慮すべき要素

	患者の嗜好	事前の反応	症状	身体合併症	身体治療併用薬	家族の薬物への反応	薬物相互作用	費用	副作用	自殺の危険性	SSRI推奨	その他
JPAP 日本/2003		○	○	○	○	○		○	○	○	○	年齢、入院か外来か、心理・社会適応レベル、支援システムの強度
WFSBP 国際/2007	○	○		○	○	○	○	○	○			事前のアドヒアランス
APA 米国/2006	○	○		○	○	○		○	○			臨床試験のデータ、精神的併存症状
NICE 英国/2009	○	○	○						○	○	○	
TMAP 米国/2008	○	○		○	○	○					○	1日1回投与、他の新規抗うつ薬も
カナダ 2004		○	○	○	○		○	○	○			短期の寛解率
オーストラリア・ニュージーランド 2004									○			利益と危険性のバランス
ACP 米国/2008	○							○	○		○	

JPAP : Japanese Psychopharmacology Algorithm Project (日本精神科薬物療法研究会)

WFSBP : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (生物学的精神医学会世界連合)

APA : American Psychiatric Association (米国精神医学会)

NICE : The National Institute of Clinical Excellence (英国国立臨床研究所)

TMAP : Texas Medication Algorithm Project

ACP : American College of Physicians (米国内科学会)

文献1)より一部改変

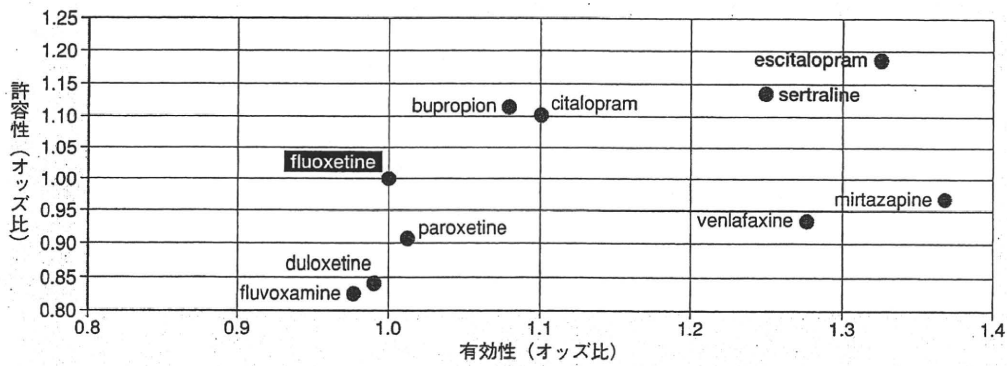


図1 急性期治療における新規抗うつ薬の有効性と許容性のオッズ比 (米国で利用可能な10薬剤での比較)³⁾

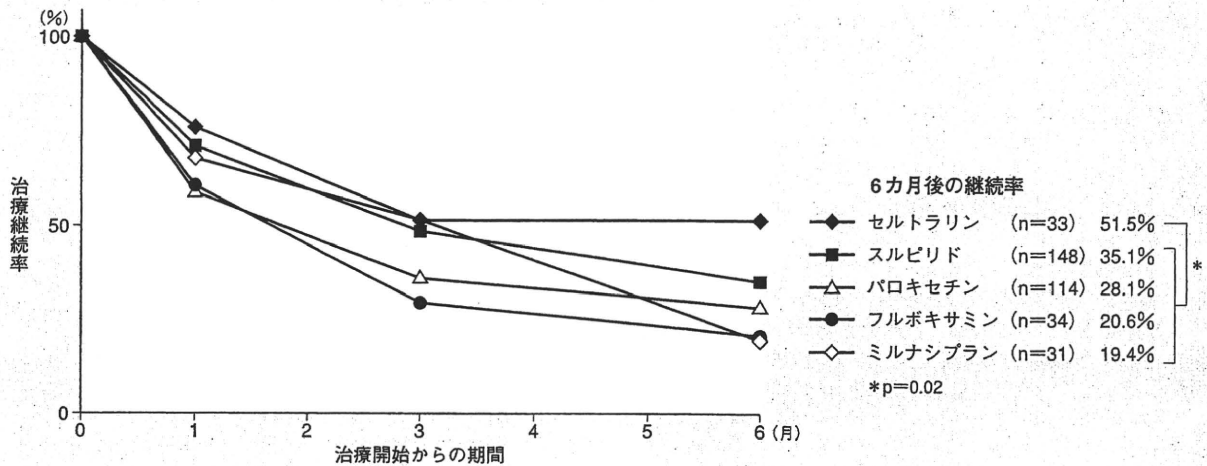


図2 抗うつ薬別の治療継続率

文献4) より作成

療開始半年で、抗うつ薬による治療継続率は44.3%であり⁴⁾、うつ病における治療継続率は決して高くないことが分かった。また、薬剤別に治療継続率の違いがみられ、検討薬剤の中ではセルトラリンが6カ月時点で51.5%と最も高く、他の抗うつ薬に比べ有意に高かった(図2)。セルトラリンの治療継続率が高かった理由としては、1日1回投与、副作用が少ない(特に飲み始め)、利益と危険性のバランスが良い、など、前述した抗うつ薬選択時に重視すべき特性を持ち合わせていることが考えられる。また至適用量への増量が容易という特性も挙げられる。

うつ病治療において、治療継続率の低下がもたらす影響は大きい。うつ病患者の治療継続率と寛解の関係を検討したフィンランドの研究では、アドヒアランス不良であった患者は、良好であった患者に比べて寛解率が低く、寛解までの期間も有意に延長したことが報告されている⁵⁾。さらに、寛解後の再燃を検討したDawsonらの報告では、薬物療法継続群に比べ非継続群で再燃リスクが約2倍高く、32週間程度の継続の必要性が示されている⁶⁾。このように、うつ病の寛解・回復を目指すためには、治療を継続することの難しさを見直し、より患者にとって許容性の高い診療を行う必要があるといえる。

■ Shared Decision-Makingの考え

医師と患者のコミュニケーションの取り方の一つとして、Shared Decision-Making(医師と患者の意志決定の共有)という概念がある。これは、医師と患者双方が治療方針の決定に参加し、情報を共有し合い、相互の意見や治療に希望することを明確にし、両者によって治療方針を決定することを基本としている。しかし、限られた診察時間には十分に対応できないこともまれでなく、患者にとっても、一度に多くの情報を詰め込まれると逆効果になりかねない。そこで患者説明用資材を有効活用

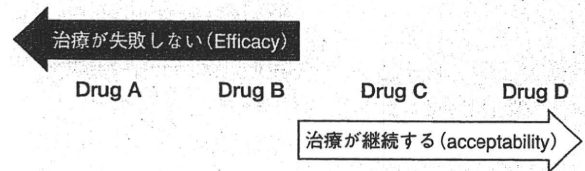


図3 有効性と許容性をどうとらえるか

渡邊衛一郎

し、「次回診察の際に読んだ感想を教えてください」と声を掛けておくことも一法である。

今後のうつ病診療においては、軽症で認知の歪みがない場合には、医師-患者関係の構築や支持的な精神療法によってもたらされる患者の自己回復力を意識することも必要と考える。そして抗うつ薬を選択する際には、各抗うつ薬のプロフィール(効果、副作用、薬物相互作用、漸増法など)を熟知し、有効性と許容性のバランスという視点を取り入れることが必要であろう。例えば「A薬は、高い効果が期待できるかもしれないが眠気が強く出る場合がある」や「D薬は副作用が少なく続けやすい」と説明し(図3)、「仕事に影響するので眠気が少ない方がいい」「副作用は我慢するから早く治してほしい」「飲み続ける必要があるなら1日1回の方がいい」といった患者のニーズを引き出すようなコミュニケーションが一層重要になると考えられる。

(文 献)

- 1) 渡邊衛一郎, 田 亮介, 他: 臨精薬理 11: 1849-1859, 2008.
- 2) Cipriani A, Furukawa TA, et al.: Lancet 373: 746-758, 2009.
- 3) Patrick G, Combs G, et al.: J Fam Pract 58: 365-369, 2009.
- 4) Sawada N, Uchida H, et al.: BMC Psychiatry 9: 38-47, 2009.
- 5) Melartin TK, Rytsälä HJ, et al.: J Clin Psychiatry 66: 220-227, 2005.
- 6) Dawson R, Lavori PW, et al.: J Affect Disord 49: 31-44, 1998.

各論

うつ病・うつ状態の 診療スタンダード Up To Date

富田 真幸・渡邊 衡一郎

Q: 抗うつ薬を処方する際に留意することは?

A: すべてのうつ状態に抗うつ薬が必要とは限らず、軽症例を中心に心理療法などの非薬物療法が優先される場合もあることに留意する。

Keyword: 新規抗うつ薬, activation syndrome, 非薬物療法, 操作的診断法, bipolarity

過去10年間のうつ病診療の変貌ぶりには目を見はるものがある。患者数が100万人を超え、10年前の倍以上の水準となるなど、社会問題としても取り上げられることが多くなっている。ストレス社会においてうつ病患者が増加したという側面ももちろん否定はできないが、新規抗うつ薬の普及と、それに伴ううつ病に対する社会的関心の高まりが、むしろ大きな役割を果たしていると言ってよいだろう。この結果として、より軽症例、あるいはうつ病と診断のつく閾値以下(subthreshold)である「うつ状態」のケースが多く医療機関を受診するようになり、休養と薬物療法主体の従来のうつ病治療ではうまく行かないことに多くの臨床医が気づきはじめた。この背景には後述するような「操作的診断法」と呼ばれる診断手法の臨床現場への浸透と、その誤用が大きく影響していることも見過ごせない。また、近年の双極性障害(い

わゆる躁うつ病)概念の膨張もうつ病の診療に少なからぬ影響を与えている。本稿ではこれらの要素を中心に、最近のうつ病・うつ状態診療について解説する。

新規抗うつ薬の普及

新規抗うつ薬とは、わが国では1999年に上市されたフルボキサミン以降の抗うつ薬を指し、本稿執筆時点では表1の6種類が挙げられる。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)はもはや説明が不要なほど普及し、新規抗うつ薬の代名詞のようになっている。ミルナシプランと近日発売予定のデュロキセチンはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI)、そして2009年9月に発売されたミルタザピンは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(noradrenergic and specific serotonergic antidepressant: NaSSA)と呼ばれ、ノルアドレナリンへの作用がSSRIとの相違点である。しかしながら、いずれも従来の三環系抗うつ薬(tricyclic antidepressant: TCA)などに比して重篤な副作用が少なく、手軽に使用しやすいことが共通にして最大

表1 新規抗うつ薬

SSRI	フルボキサミン パロキセチン セルトラリン
SNRI	ミルナシプラン デュロキセチン*
NaSSA	ミルタザピン

※ 2010年4月発売予定

表2 軽症例に対する第一推奨治療

カナダ/2004	・心理療法と薬物療法は同等
APA(アメリカ)/2006	・心理療法がメイン ・薬物療法は以下の場合に併用 a. 希望された場合 b. 単独の治療に対する部分反応歴 c. コンプライアンス不良
オーストラリア・ニュージーランド/2004	・支持的な臨床ケアと心理教育が最も有効(薬物療法記載なし) ・問題解決技法や支持的カウンセリングによって補足される
WFSBP/2007	・教育, サポート, 問題解決技法 ・心理療法が最初の治療モダリティとして考慮されるべき ・薬物療法はメインではない
TMAP/2008	・エビデンスに基づいた心理療法が単独あるいは薬物療法と併用で考慮されるべき ・さらに毎日の運動, 適切な栄養摂取, ω -3 脂肪酸, 女性での葉酸も検討されるべき ・重症度で分けていないが薬物ならば SSRI, プロピオン, ミルタザピン, SNRI
NICE(イギリス)/2007	・薬物療法は初めの治療にリスクベネフィット比が低いいため推奨しない ・患者が介入を希望しない場合, 注意深く様子観察し, 待つ ・運動やうつ病についてのパンフレットを渡して指導 ・うつに焦点を当てた問題解決技法・簡単な認知行動療法・カウンセリング ・長期の認知行動療法や対人関係療法は推奨されない

APA : American Psychiatric Association (アメリカ精神医学会), WFSBP : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (生物学的精神医学会世界連合), TMAP : Texas Medication Algorithm Project, NICE : The National Institute of Clinical Excellence(イギリス国立臨床研究所)

の特徴である。

一方で、抗うつ効果については新規抗うつ薬は決して三環系を上回るものではないこと、また、嘔気、下痢などの消化器症状をはじめとして、三環系では目立たなかったような副作用が多いことも知っておくべきである。

ここで簡単にまとめると、SSRIをはじめとした新規抗うつ薬はすべてのうつを治す万能薬では決してなく、中等症あるいは重症のうつ病にはむしろ従来の三環系抗うつ薬などを用いたほうがよい場合も多いこと、また、軽症例ではそもそも抗うつ薬が不要な場合も多いことを銘記すべきである。

activation syndrome と discontinuation syndrome

新規抗うつ薬の登場以前から、抗うつ薬の投与

初期には、逆に不安、焦燥が一時的に増悪してしまう現象が知られていた。SSRI 登場後、とくにそのような報告が増え、さらにはそのために自殺のリスクが高まることが指摘された。これを activation syndrome と呼ぶ。このような事例は未成年に多かったことから、一時は 18 歳未満のうつ病患者に対して SSRI が禁忌とされた時期もあった。

その後の再調査によって、SSRI ばかりではなく TCA など含むすべての抗うつ薬において、未成年だけではなく若年成人においても同様のリスクがあることが明らかにされた。以上のような経緯から、わが国でも 24 歳以下の患者に対して抗うつ薬を投与する場合は、自殺念慮や自殺企図のリスクが増加する可能性があることを考慮に入れて、その適用を慎重に検討すること、という厚生労働省の勧告が出されている。一方でこれらの警告によって抗うつ薬の使用頻度が低下した結

表3 DSM-IV-TRによる大うつ病エピソードの診断基準(抜粋)

以下の症状のうち5つ(またはそれ以上)が同じ2週間の間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも1つは1か2である。

1. ほとんど1日中、ほとんど毎日の抑うつ気分
2. ほとんど1日中、ほとんど毎日の、興味、喜びの著しい減退
3. 著しい体重変化、またはほとんど毎日の食欲の減退・増加
4. ほとんど毎日の不眠または睡眠過多
5. ほとんど毎日の精神運動性の焦躁・制止
6. ほとんど毎日の疲労感・気力減退
7. ほとんど毎日の無価値感、罪責感
8. ほとんど毎日認められる思考力や集中力の減退、決断困難
9. 死についての反復思考、反復的な自殺念慮、自殺企図、自殺するためのはっきりとした計画化。

表4 DSM-IV-TRによる重症度分類

	軽症	中等症	重症
診断に必要な症状項目数	5つ以上で余分はほとんどなし	中間	5つより数個の余分あり
職業的機能	わずか	中間	著しく障害
日常の社会的活動	わずか	中間	著しく障害
他者との人間関係の障害	わずか	中間	著しく障害

果、むしろ自殺が増えたとする報告もみられる¹⁾。

退薬症候群(discontinuation syndrome)はSSRIの登場後、とくに注目を浴びた現象で、抗うつ薬の中止・減量後数日をピークとして、嘔気、頭痛、めまいなどの症状が出現するものを指す。1週間ほどでおさまることが多く、一種の離脱症状(withdrawal symptom)と言えるが、どういわけかあえて区別されている。薬剤によっては20~40%程度に出現するとされており、減薬時には注意が必要である。

うつ病に対する社会的関心の高まりと軽症例の増加

新規抗うつ薬の普及に伴い、インターネットを中心としたさまざまなメディアを媒介してうつ病に対する社会的関心が高まり、医療機関を受診する人数が飛躍的に増えた。本来ならば医療で解決するような問題ではないことまで「うつ」の名のもとに外来にもち込まれるようになったが、「うつは薬で治る」という一側面だけが過剰にクローズ

アップされた結果、後述するような診断技法の問題もあって、それらすべての「うつ」にSSRIをはじめとした新規抗うつ薬が処方されるという異常な事態が生じている。

表2に、世界各国のガイドライン・アルゴリズムから抜粋した軽症例のうつ病に対する推奨治療を示した。異口同音に心理療法や運動療法などの非薬物療法を推奨していることがわかる²⁻⁷⁾。これらは再発予防にも役立つという点で重要であるが、わが国ではここに示された認知行動療法をはじめとした心理療法が、手軽に行えるような治療環境がまだまだ整っていないことも「過剰な薬物療法」に拍車をかけた一因であろう。2010年4月の診療報酬改定で初めて認知行動療法が保険点数化されたが、医師が30分以上かけて行っても通常の通院精神療法(おおむね5分以上)と大差のない点数であり、一般化への道のりはまだ遠い。

操作的診断法と従来診断

現在、うつ病の診断は主にアメリカ精神医学会(American Psychiatric Association: APA)によ

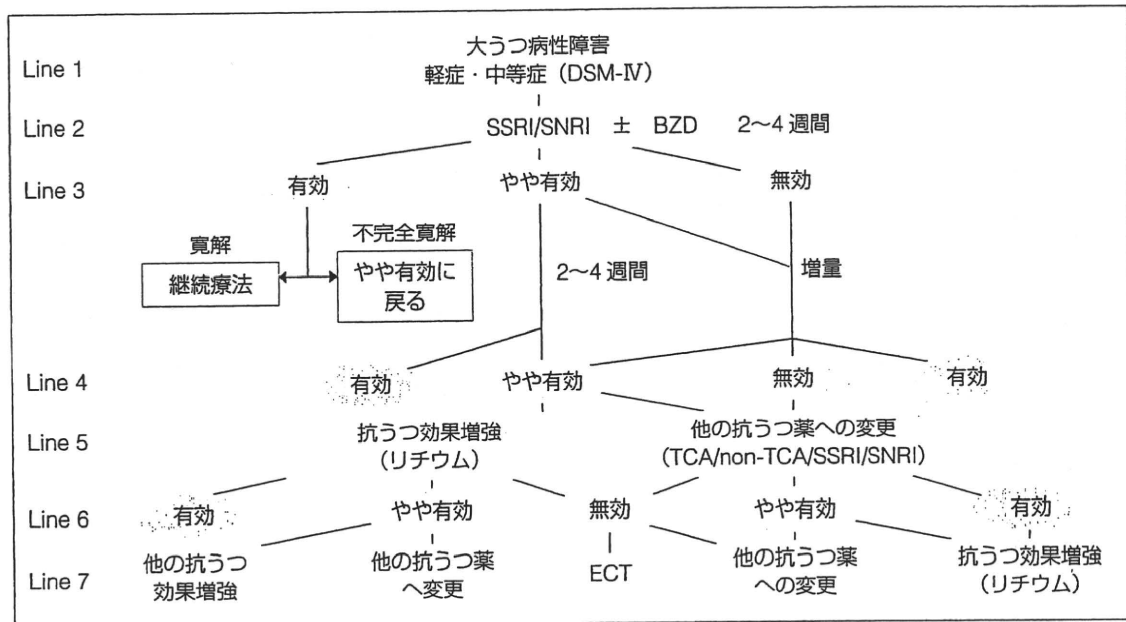


図1 わが国のガイドライン. うつ病治療アルゴリズム—軽症・中等症

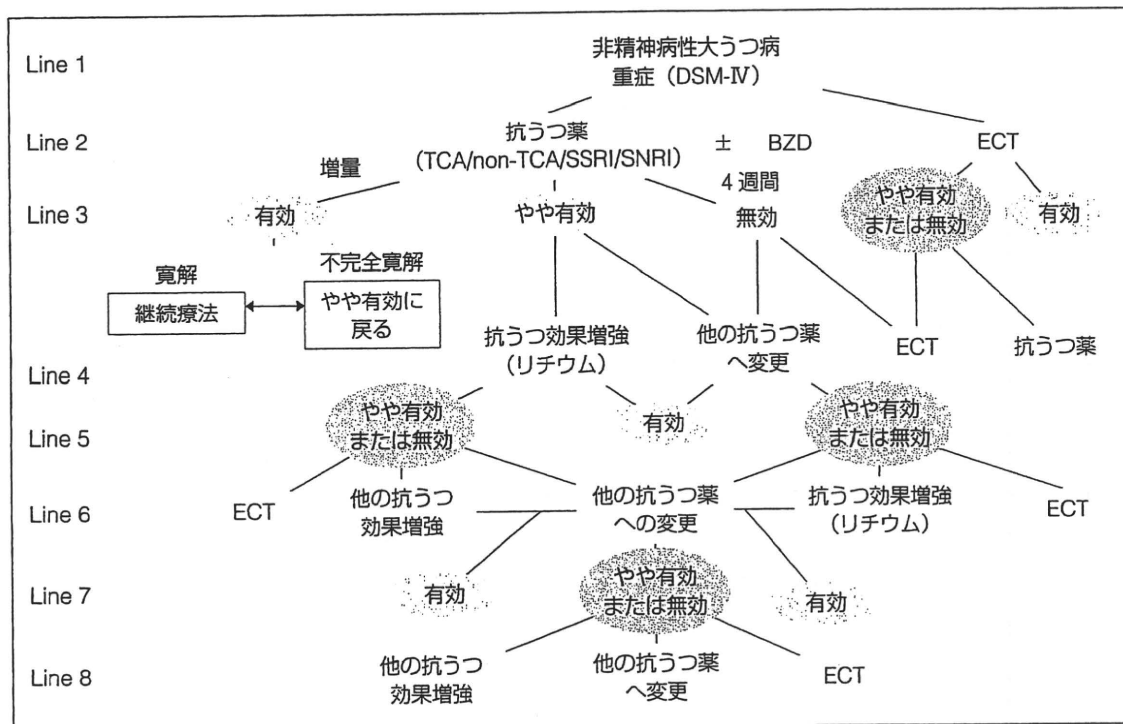


図2 わが国のガイドライン. うつ病治療アルゴリズム—重症

る精神疾患の診断統計マニュアル(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision : DSM-IV-TR)⁸⁾,

あるいは世界保健機関(WHO)による国際疾病分類(International Classification of Diseases : ICD-10)⁹⁾の診断基準に基づいて行われる。両者

とも「操作的診断法」と呼ばれる手法をとる。これは、決められた手順通りに診断を進めれば、誰が診断しても同じ結果となるようにできているもので、従来、曖昧な部分が多かった精神科疾患の分類に一定の基準を示した点で大きな意味のあるものである。

うつ病に関していえば、従来は「内因性」、「反応性」といった病因で分けて考え、それがそのまま治療方針に直結しているようで一見合理的ではあったが、そもそも内因性か反応性かを判断する根拠が弱く、そこは完全に精神科医の職人技であった。それが操作的診断法によって、極端なことをいえば駆け出しの研修医からベテラン精神科医まで、同じように診断可能となったわけである。

DSM-IV-TRの診断基準の抜粋を表3に示した。これだけ見ると数合わせのようで非常に簡単にみえる。この簡便さが操作的診断法の長所でもあり、弱点でもある。簡便であるがゆえに広く活用されるうち、本来の意図から離れてひとり歩きしてしまい、果てはこれによく似た質問がずらりと並んだ表を掲載して「このなかで何項目以上満たした人はうつ病です。すぐに病院に行きましょう」などと煽るインターネットのサイトが後を絶たない状況をつくり出してしまった。

この表3の診断基準には、前述のように病因論が欠けていることは一目瞭然である。本来、個々のうつ状態に影響しているはずの心理社会的背景や性格などは、ここでは一切問われていない。それらは別の「軸」としてとらえるのがDSMの手法である。したがってこの表3のみで終わらせるのではなく、そういった背景まできちんと把握し、全人的に個々のケースをとらえることによって初めて正しい診断が可能となるのである。

重症度による治療方針の決定

ここまで操作的診断のみでは治療方針は定まり

にくいことを見てきた。そのなかで1つ参考にするべきことは重症度である。操作的診断によるうつ病のなかでも、軽症か重症かで自ずから対処は変わってくる。DSM-IV-TRの重症度判定は表4に示した通り非常に曖昧である。とくに中等症の位置づけが難しいが、諸外国の治療ガイドライン・アルゴリズムでは中等症と重症は併せて扱っている場合が多い。その理由としては、中等症以上では薬物療法が中心になるのに対して、軽症例では前述のように非薬物療法が主体となるからであろう。

わが国では非薬物療法も含めた包括的なうつ病治療ガイドラインが存在せず、薬物療法のアルゴリズムしかない。このアルゴリズムでは軽症と中等症を併せて扱い、重症は別に扱っている。以下、わが国のうつ病薬物治療アルゴリズムの概要に触れるが、あくまでも薬物療法が必要な場合のアルゴリズムにとらえ、とくに軽症例では非薬物療法を優先する姿勢を忘れずにいたい。

わが国の薬物治療アルゴリズム

1997年、日本精神科薬物療法研究会(JPAP)により全国の精神科医に7パターンのうつ病症例が呈示され、薬剤選択、用量、期間に対し、どのような対応をするかを尋ねるアンケートが行われた¹⁰⁾。この結果と国内外のエビデンスが考慮され、最初のアルゴリズムがつくられた¹¹⁾。そして、SSRIとSNRIが導入された後の2001年～2002年に、JPAPが再び全国の精神科医に初回と同様に7症例を呈示し、1回目の質問に加え、初回治療が不成功の場合の薬物療法、そして電気けいれん療法(electroconvulsive therapy: ECT)などについて、アンケートを実施した。この結果をもとに国内外のエビデンスやレビューなども検討し、図1および図2に呈示したうつ病の治療アルゴリズムが誕生した¹²⁾。

特徴的な点を挙げるならば、軽症・中等症には

SSRIなどの新規抗うつ薬を推奨し、重症例には三環系抗うつ薬(TCA)を推奨している点であろう。また治療初期のベンゾジアゼピン(BZD)併用を認めている点は諸外国にはない特徴である。

薬物治療が無効の場合の電気けいれん療法について驚かれる向きもあるいはあるかもしれないが、電気けいれん療法はある時期わが国では否定的な見方をされていたものの、現在では全世界的にその有用性が見直されており、とくにうつ病の場合には重症例や薬物治療抵抗性などの場合の標準的な治療選択肢である。

また、リチウムの併用は抗うつ薬の効果を増強する手法(増強療法 augmentation)として広く一般的に行われているほか、最近では抗てんかん薬や抗精神病薬などもうつ病治療に保険適用外ながら活用されつつある。この点については次項で改めて触れる。

Bipolarity

うつ状態の間診の際に忘れてならないのは、躁状態の既往があるかどうかである。躁状態の既往があれば、診断は双極性障害(躁うつ病)のうつ病相ということになり、用いる薬物は抗うつ薬ではなくリチウム、バルプロ酸などの気分安定薬中心になる。抗うつ薬の使用はかえって病状の不安定化を招く恐れがあるとされるからである。

ところが最近、双極性障害の概念が非常に広くとらえられるようになってきている。抗うつ薬で治療中にみられる一過性の気分高揚、うつ病の症状としての焦燥感、非定型的な症状である過眠や過食、季節性のうつ病、こういったものがすべてbipolarity(双極性障害の可能性を指し示す特徴)としてとらえられ、積極的に気分安定薬や抗精神病薬が用いられるようになってきている。ただし、よほど注意しないと過剰診断の恐れが十分にあるうえ、向精神薬の保険適用外の臨床応用には異論も多いため、少なくともプライマリ・ケアに携わる

方々は明らかな躁病エピソードがない限りは、こういった手法は用いるべきではないだろう。

非薬物療法

諸外国のガイドラインでは、軽症例に対しては心理療法を中心とした非薬物療法が推奨されていることはすでに述べた。心理療法としては認知行動療法(cognitive behavioral therapy: CBT)や対人関係療法(interpersonal psychotherapy: IPT)といった手法があるが、何も最初からこういった本格的な方法を全例に行うわけではない。たとえば英国では、インターネット上で自分で手軽にできるcomputerized CBTが導入されており、クリニックへ足を運ばなくても簡単なCBTができる。もしカウンセラーとの面談が必要になっても、わが国のように自費で高額のカウンセリング料を支払う必要もない。運動療法もまたしかりで、治療としてスポーツジムを利用できる制度が整っているという。また、疾病教育が無料パンフレットやインターネットのサイトで盛んに行われている。

わが国でも、こういった制度を導入しようという動きはあるものの、遅々として進まないのが実情である。



薬物療法における変化を主体に、最近のうつ病診療について概観した。うつ病患者の多くは精神科ではなく、まず内科をはじめとした他科医、あるいはプライマリ・ケア医を受診するという事実¹³⁾を考えれば、手軽に使用できる新規抗うつ薬の存在は重要である。しかし、操作的診断法に対する誤った理解のもとで、抗うつ薬を過剰使用することは厳に慎まなければならない。「気分が落ち込む」、「やる気が出ない」といった訴えの多くは誰もが経験する正常な心理反応である。それらすべてを抗うつ薬で消し去ることができるわけではない。認知行動療法などの心理療法を、すべて

の人に提供できるだけの医療体制をいまだわが国は整えていないが、患者の訴えに共感し、寄り添い、時にはそっと背中を押して社会に戻る手助けをする姿勢を日常診療のなかで大切にしたい。



- 1) Gibbons RD, et al : Early Evidence on the Effects of Regulators' Suicidality Warnings on SSRI Prescriptions and Suicide in Children and Adolescents. *Am J Psychiatry* 164 : 1356-1363, 2007.
- 2) Depression (MDD) -Diagnosis and Management : 1-15, 2004. http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/depression_full_guideline.pdf.
- 3) Karasu TB, et al : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder Second Edition. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Psychiatric Treatment, pp763-840, 2006.
- 4) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression : Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust Nz J Psych* 38 : 389-407, 2004.
- 5) Bauer M, et al : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psych* 8 (2) : 67-104, 2007.
- 6) Trivedi MH, et al : Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry* 61 (7) : 669-680, 2004.
- 7) Depression (amended) Management of depression in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.
- 8) 高橋三郎, 他(訳) : DSM- IV -TR 精神疾患の診断統計マニュアル. 医学書院, 2002.
- 9) 融道男, 他(監訳) : ICD-10 精神および行動の障害 : 臨床記述と診断ガイドライン, 新訂版. 医学書院, 2005.
- 10) 久保田正春, 他 : 我が国における大うつ病(非精神性)に対する薬物療法の現状分析—薬物療法研究会の調査結果から. *精神医学* 39 : 1169-1173, 1997.
- 11) 塩江邦彦, 他 : 大うつ病の治療アルゴリズム. 精神分裂病と気分障害の治療手順—薬物療法のアルゴリズム(精神科薬物療法研究会編集), pp63-74, 星和書店, 1998.
- 12) 塩江邦彦, 他 : 大うつ病性障害の治療アルゴリズム. 気分障害の薬物治療アルゴリズム(精神科薬物療法研究会編集, 本橋伸高責任編集), pp19-46, じほう, 2003.
- 13) 三木治 : プライマリ・ケアにおけるうつ病の実態と治療. *心身医学* 42(9) : 585-591, 2002.

とみた まさゆき・わたなべ こういちろう
 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室
 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
 Tel : 03-5363-3829 Fax : 03-5379-0187

抗うつ薬と衝動性

野村 健介* 渡邊 衡一郎**

抄録：2000年代に入ってから、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) に代表される抗うつ薬による衝動性の亢進についての報告が相次いでいる。その機序としてセロトニン系の関与が示唆されている一方、神経行動学的にはセロトニン系は衝動性を抑えるというコンセンサスがほぼ確立している。うつ病患者では薬物療法だけでなく、精神療法と衝動性の亢進との相関も認められる上、経時変化を見ると自殺関連事象は治療開始の直前が最も多く、その後は漸減していくことから、衝動性は治療法とではなく原病の重症度と相関し、抗うつ薬には衝動性を抑制する効果が期待できるという意見もある。欧米では小児や青年に対する抗うつ薬の使用に警告が出された結果、抗うつ薬の処方量が減少し、同時に自殺既遂率が急上昇した。軽症例では他の治療法の検討も必要であるし、抗うつ薬の使用にあたっては十分なリスクの説明は必要だが、過剰な処方の抑制は慎まねばならない。

臨床精神薬理 13 : 1123-1131, 2010

Key words : antidepressant, serotonin, impulsivity, jitteriness, suicide

I. はじめに

近年、精神疾患の治療の最終的な目標は寛解とその先にある回復であると盛んに喧伝されるようになったものの、第一の目標は自傷他害の防止にあることに異論はなからう。Imipramine の開発以来50余年の歴史の中で抗うつ薬はそれなりにその役目を果たして来たものと考えられるが、一方で古くは三環系抗うつ薬 (TCA) の過量服薬による自殺が問題となったり、今世紀に入った頃から

は選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) による自殺関連事象の惹起、攻撃性・衝動性の亢進がクローズアップされるようになるなど、抗うつ薬の使用によりかえって自傷他害のリスクが上昇するのではないかという疑念は晴らされていない。

そもそもすべての医療行為にはリスクがつきものである以上、自傷他害のリスクがあるからといって抗うつ薬の投与という選択肢をすべての患者から奪うことはナンセンスであるし、抗うつ薬による衝動性惹起のメカニズムが明らかではない以上、対策を万全にすることは困難であるが、本稿では現在までに得られている知見を概観し、抗うつ薬の適正使用に向けての一助としたい。

II. 抗うつ薬による衝動性亢進の報告

抗うつ薬はうつ病をはじめ、パニック障害や全般性不安障害、社会不安障害、強迫性障害など

Relationship between antidepressant and impulsivity.

*島田療育センター 児童精神科・精神神経科

〔〒206-0036 東京都多摩市中沢1-31-1〕

Kensuke Nomura : Department of child psychiatry and clinical neuroscience, Shimada Ryoiku Center. 1-31-1, Nakazawa, Tama City, Tokyo, 206-0036, Japan.

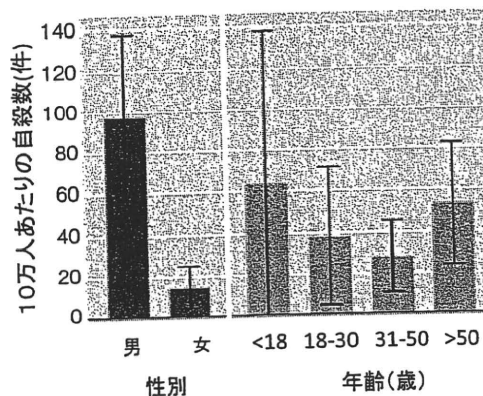
**慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

Koichiro Watanabe : Department of Neuropsychiatry, School of medicine, Keio University.

様々な精神疾患に対して使用されてきたが、抗うつ薬の投与により、かえって衝動性が亢進し、自殺が増加したり、他者に対する攻撃性が高まったりするのではないかという疑念が2000年代初頭から高まってきている。代表的な概念としては activation syndrome がある。Activation syndrome は2004年に米国の食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) の諮問委員会が提出した概念で、不安や焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁状態の10症状が挙げられている³⁵⁾。他にも“jitteriness syndrome” “initiation syndrome” などと称して、特に投与開始初期の不安・焦燥・神経過敏・不眠・希死念慮などを調査した研究が数多くある。

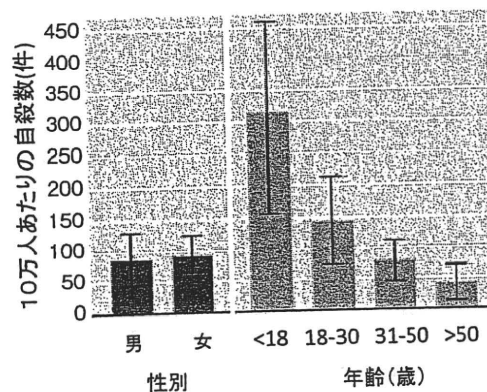
Healy らによれば、患者によっては SSRI が希死念慮を軽減するかもしれないとした Khan ら¹⁵⁾ や Kirsch ら¹⁶⁾ のメタ解析のデータから、SSRI がプラセボと比較して自殺関連事象のリスクを上げる (オッズ比 [OR] 2.4, 95%信頼区間 [95%CI] 1.6-3.7) ということが示され、疫学研究でも SSRI で自殺関連事象が増えるという結果が示されたとしている¹³⁾。Didham らはニュージーランドのデータベースを用いて SSRI と他の抗うつ薬の自殺や自傷行為の関係を調べた⁹⁾。その結果、年齢・性別や抑うつ気分、自殺念慮などを調整すると、SSRI は他の抗うつ薬と比べて自傷行為を増やす (OR 1.66, 95%CI 1.23-2.23) が、自殺に関しては有意差がない (OR 1.28, 95%CI 0.38-4.35) ことが示された。

Fergusson らのメタ解析では組入基準に合致した702の研究について解析が行われた⁸⁾。SSRI を使用している患者ではプラセボ投与群との比較で自殺企図のオッズ比が有意に増大する (OR 2.28, 95%CI 1.14-4.55) が、TCA との有意差は認められなかった (OR 0.88, 95%CI 0.54-1.42)。Jick らによる英国の General Practice Research Database を用いた対症例-対照研究¹⁴⁾でも、SSRI は TCA と比較して自殺関連行動のリスクが高いとは言えなかった。Jick らは同じ論文の中で、抗うつ薬の投与1ヵ月以内、特に1日目から9日目までにおいて自殺関連行動のリスクが高くなるとしている。



文献32) より改変して引用

図1 抗うつ薬投与開始後6ヵ月以内の自殺のリスク (線は95%信頼区間)



文献32) より改変して引用

図2 抗うつ薬投与開始後6ヵ月以内の自殺企図のリスク (線は95%信頼区間)

年齢や性別によるリスクの違いについても調査が行われている。例えば Simon らの疫学的研究によると³²⁾、抗うつ薬投与開始後6ヵ月以内の自殺のリスクに関しては、男女別では男性が有意に高いリスクを持ち、年齢別では有意差を認めなかった (図1) が、自殺企図に関しては男女差がなく、年齢別では未成年や若年成人で有意にリスクが高かった (図2)。

このように相次いでいる抗うつ薬開始後の不安や興奮、易刺激性などの報告のエビデンスを明確にするため、Sinclair らはこれらを神経過敏・不安症候群 (Jitteriness Anxiety Syndrome) と一括

りに名付け、1966年から2006年までの文献に対して系統的レビューを行い、2009年に発表した³⁴⁾。それによると、罹患率に関しては研究の手法やデータの収集期間が異なる上、文化や疾患、薬物がそれぞれ異なっており、4~65%と様々な結果になっていた。次に、どの抗うつ薬が神経過敏・不安症候群の原因となるのかという観点では、*imipramine* と *fluoxetine* が最もエビデンスが多いが、矛盾する結果も少数ではあるが存在した。それ以外の抗うつ薬に関してはエビデンスが不足していて、抗うつ薬間の神経過敏・不安症候群の出現頻度を比べた信頼に足るエビデンスはほとんどなかった。どの疾患で神経過敏・不安症候群が報告されているかに関しては、パニック障害の患者で最もエビデンスが多かった。大うつ病に関しては研究によって結果が相反しており、強迫性障害や全般性不安障害、社会不安障害などでは症例報告レベル以上のエビデンスはほとんどなかった。神経過敏・不安症候群の出現時期に関しては、投与開始から2週間に出現しやすいといういくつかのエビデンスがあったが、その症状が持続するかに関しては限られた、相反するエビデンスしかなかった。神経過敏・不安症候群の出現から予後予測できるかどうかについては、相反するエビデンスがあった。また、神経過敏・不安症候群への対策としては、低用量から漸増する方法や、投与初期にベンゾジアゼピン系薬物による増強を行う方法、抗精神病薬もしくは β 遮断薬を対症的に用いる方法などが効果的という報告があったが、いずれもエビデンスレベルは低いとのことであった。神経過敏・不安症候群とアカシジアとの関係については、神経過敏・不安症候群がアカシジアとは全く独立した症候群であるというエビデンスが、少数ではあるが存在する。一方、神経過敏・不安症候群と自殺の関連を示唆する研究は症例報告に留まっている。未だに自殺既遂との関連を示す直接的なエビデンスはなく、神経過敏・不安症候群が自殺行動や自殺念慮の亢進と関連するという仮説を支持するような限られたエビデンスが存在するのみである。

表1 小児思春期のうつ病患者における抗うつ薬誘発性の敵意や激越のリスク

薬剤	相対リスク (95%信頼区間)
Citalopram	1.87 (0.34-10.13)
Paroxetine	7.69 (1.80-32.99)
Fluoxetine	1.01 (0.40-2.55)
Sertraline	2.92 (0.31-27.83)
Venlafaxine XR	2.86 (0.78-10.44)
Mirtazapine	0.52 (0.03-8.27)
Nefazodone	1.09 (0.53-2.25)
All drugs	1.79 (1.16-2.76)

文献12) より改変して引用

Ⅲ. 抗うつ薬による衝動性亢進にはセロトニン系の関与が示唆されている

抗うつ薬による衝動性亢進の機序は明らかではないが、セロトニン系の関与が示唆されている。Hammad は新規抗うつ薬による小児・思春期大うつ病エピソードの患者における敵意や激越の出現のリスクを示した¹²⁾(表1)が、この結果を見ると、有意ではないものの、セロトニン再取り込み阻害作用の強い薬剤で発現頻度が高い傾向が見受けられる。セロトニンの再取り込みを行うセロトニントランスポーター (5-HTT) の遺伝子多型と抗うつ薬との関連を調べた研究もいくつかある。5-HTT にはプロモーター領域が長い1型と短いs型の2種類の遺伝子があるが、PutzhammerらによるとSSRIで治療されたうつ病患者のうち、1/1保持者は他の型の患者(s/sまたはs/l)と比べて夜間の自発運動量が有意に多く、日中の活動も多かったが、他の神経過敏・不安症候群の症状の訴えはなかった²⁶⁾。Perlisらはs/s保持者は不眠や興奮が有意に多く、治療への反応の悪い患者が有意に多いことを示した²⁴⁾。

これらの結果から推測されることの1つは、セロトニン系を賦活すればするほど良いとは限らないということであろう。ほとんどの抗うつ薬はシナプス間隙においてセロトニンを増加させるため、これらの抗うつ薬を投与された患者にセロトニン不足が起こっていたならば、病状の改善と併

行して衝動性が抑制されることが期待できる。しかし、投与された患者すべてにセロトニン系の機能低下が生じているとは限らず、また仮にセロトニン系の機能低下を認める患者であっても、抗うつ薬によって必要以上にセロトニン系を賦活してしまう可能性は否定できない。実際、抗うつ薬はうつ病以外の疾患にも頻用されているし、うつ病にしても不均質な疾患であるからセロトニン系の機能低下が必発とは言えない。5-HTT との関連では、s 型の保持者は l 型保持者に比べうつ病を発症しやすいという Caspi らの報告³⁾は有名であるが、Kishida らによれば、治療抵抗性のうつ病患者のうち、s/s 保持者は脳脊髄液 (CSF) 中でセロトニンの代謝物である 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) の濃度が有意に高い¹⁷⁾。つまりシナプス間隙でのセロトニンの濃度の低下は起こっていないか、あっても軽度であると考えられる。

抗うつ薬によってセロトニンが増加すると、続いて種々のセロトニン受容体が刺激されることになるため、セロトニン受容体の種類別の反応を検討することも有用かもしれない。Murphy らは 5-HT_{2A} 受容体遺伝子について研究し、一塩基多型 (T/C) が paroxetine の副作用と治療中断に有意な影響を持つことを報告した²³⁾。すなわち、C/C 保持者は他の患者と比較すると副作用をより高頻度でより重篤に起こし、アドヒアランスが低かった。

5-HT_{2A} および 5-HT_{2C} 受容体は刺激するとかえって不安や焦燥、不眠が増悪することが知られており、5-HT_{2A} を刺激することでドパミンの放出が抑制されるため、衝動的な行動に結びつきやすくとされるアカシジアを引き起こす可能性もある。一方、5-HT_{1A} 受容体を刺激すると抗不安、抗うつ効果が生じると考えられており、うつや不安などの根本的な病状が改善することで衝動性を抑えることが期待できる。他にも、マウスの 5-HT_{1B} 受容体をノックアウトすると攻撃行動が亢進するなど、5-HT_{1B} 受容体の衝動性の抑制効果が指摘されており、これが刺激されることが衝動性の抑制につながると期待される。

抗うつ薬を投与することは、このように衝動性を抑える方向に働くであろう 5-HT_{1A} 受容体など

と、衝動性を亢進させる方向に働く 5-HT_{2A} 受容体などを同時に刺激することになる。したがってそのバランスによっては、たとえセロトニン系の機能低下を認める患者であっても衝動性を亢進させるおそれがあると考えられる。

IV. セロトニン系は本来、衝動性を抑制する

前項で述べてきたように、抗うつ薬による衝動性亢進はそのセロトニン系への影響によると示唆されているが、その一方で長年の神経行動学的な研究からはセロトニン系は衝動性を抑え、社会性を向上させる働きがあるというコンセンサスがほぼ確立している。霊長類を用いた研究によれば、セロトニン系の活動性は暴力と負の相関を示す一方、良好な社会機能とは正の相関を示す。例えば、CSF 中で 5-HIAA の濃度が低い青年期のアガゲザルはより激しい攻撃行動をとり、外傷を負っているサルは有意に 5-HIAA の濃度が低かった²⁰⁾。また、CSF 中の 5-HIAA の濃度が高いサルは、他のサルに対する毛づくろいの時間や、他のサルの近くで過ごす時間、近くに住むサルの人数など、様々な社会性を測る尺度で社会性の高さを示していた²¹⁾。

セロトニン系の機能低下と衝動性の亢進を示す精神疾患との関連について、いくつか報告がある。たとえば、エピソード的な怒りを示す 15 名の男性外来患者では血小板のセロトニン取り込み能が有意に減少していたという報告²⁾がある。

また、自殺とセロトニン系の異常の関連についての報告も多い。自殺企図者では診断がうつであるか否かにかかわらず、CSF 中の 5-HIAA の濃度が低いという研究が多い^{19, 25)}。CSF 中の 5-HIAA 濃度が低いほど経過観察中の自殺企図の再発が多いという研究もある^{5, 29)}。自殺企図を自身へ向かう攻撃性と衝動性の亢進の結果だと見れば、これらの報告もセロトニン系の機能低下が衝動性の亢進と関連していることを裏付けると考えられる。

ここまではセロトニン系の機能低下と衝動性、社会性の低さとの相関のみを述べてきたが、人為的にセロトニン系の機能を操作した場合にも同様の結果が得られるのであろうか。サルを用いた実

験では、セロトニン系の機能を亢進させると、他のサルに接近し毛づくろいをするなどの積極的な社会的行動が増加し^{27,28)}、回避や警戒、孤立といった消極的な社会的行動は減少する²¹⁾。逆にセロトニン系の機能を低下させると、積極的な社会的行動は減少し、社会的な交流から遠ざかり、他のサルと接近するのを避けるようになる。

ヒトを対象とした研究では、健常者を対象にセロトニンの前駆物質であるトリプトファンの少ない食事を取らせることで間接的に脳内でのセロトニンの合成を低下させると、攻撃性や衝動性が上昇するという実験がいくつかある^{1,29)}。

セロトニン系の機能を亢進させる方法としては抗うつ薬である SSRI が用いられた研究が多い。Fluoxetine を40名の衝動的な攻撃行動と興奮を示すパーソナリティ障害の患者に投与したところ、the Overt Aggression Scale の興奮性と攻撃性のサブスケールの得点が低下した⁴⁾。境界性パーソナリティ障害の患者に対する二重盲検試験では、怒りの感情の有意な減少が fluoxetine 投与群で認められた³¹⁾。他にもオープンラベルの研究で、fluoxetine が怒りの感情を改善するという報告がある^{7,30)}。

Knutson らによると、paroxetine を26名の健常ボランティアに投与し、他の25名にはプラセボを投与したところ、the Buss-Durkee Hostility Inventory で測定した敵意と、陰性の感情（敵意、恐れ、不安）は減少した¹⁸⁾。Paroxetine 投与は、パズルを解くために他人と協力しなければならないという協力実験課題における親和行動も増加させた。すなわち、Paroxetine を投与された対象者はパートナーに対して提案することが増える一方、命令することは減り、一方的に解決しようとするものが減るなどの行動の変化が認められた。さらに、攻撃性や被刺激性、陰性感情、親和性などの変化の大きさは paroxetine の血漿中濃度と関連していた。Knutson らはセロトニン系の機能が賦活されると陰性感情が全体的に減少し、その結果として敵意も減少するのではないかと考察をしている。

V. 抗うつ薬は自殺を減らす

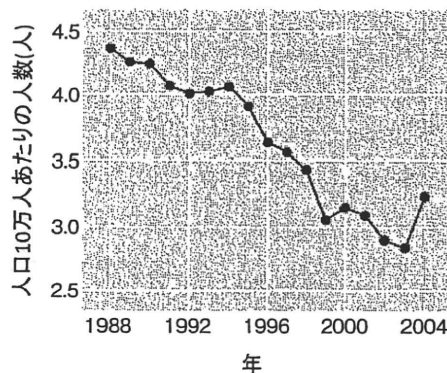
前項ではセロトニン系の賦活により衝動性が抑制される可能性を示したが、抗うつ薬の投与は本当に衝動性を抑制しているだろうか。最近の疫学調査によれば、抗うつ薬の投与は全体的には衝動性を軽減し、自殺を減らす効果があることは明らかである。Grunebaum らの疫学調査³¹⁾によれば、1985年から1999年までの期間において、米国における自殺率は13.5%減少したが、同じ期間で抗うつ薬の処方量は主に SSRI の処方の増加により4倍以上になった。SSRI と他の第2世代の抗うつ薬の処方量はそれぞれ自殺率と有意な逆相関を示しており（順番に $p=0.03, 0.02$ ）、アルコール飲料の消費量や失業率など、自殺と関連が推測されるデータで調整しても SSRI の処方量と自殺率との逆相関は有意（ $p=0.03$ ）であった。

一方、抗うつ薬投与のリスクへの注目の高まりとともに各国で行政サイドから規制が行われたが、その影響はどのようであったか。2003年6月10日には英国で paroxetine の小児うつ病に対する投与を禁忌とする措置が取られ、同年8月12日には本邦でも同様の措置が取られた。同年12月には英国で18歳以下の患者に対して paroxetine だけでなく、ほとんどすべての抗うつ薬の使用を控えるよう通告が出された。欧州医薬品庁（The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit）も同月に同様の警告を出した。米国では FDA が2004年2月に自殺と抗うつ薬との関係について警告を出し、同年10月には製薬会社に対し、小児のうつ病患者に自殺のリスクが上がる可能性があるという black box warning をすべての抗うつ薬に添付するよう指示した。このように2003年から2004年にかけて行政サイドからの規制が強化されたが、2007年の Gibbons らの疫学調査¹⁰⁾は小児や青年においても抗うつ薬による自殺予防効果が認められるということを示している。2003年と比較すると、2005年は米国とオランダの両方で5歳から19歳の患者への SSRI の処方が約22%減少した。オランダでは小児・青年の自殺率

は2003年から2005年の間に49%増加し、SSRIの処方と有意な逆相関を示した。米国の小児・青年の自殺率は2003年から2004年の間に14%の増加を示し(図3)、これは米国疾病対策予防センター(CDC)が自殺のデータを系統的に収集しはじめた1979年以来最大の変化率であった。

また、抗うつ薬が衝動性を亢進させるという推論自体が疑わしいとする論文も提出されている。Simonらは疫学的手法を用いて、うつ病エピソードに対して、プライマリケア医により薬物療法が開始された群と、精神科医により薬物療法を開始

された群、個人精神療法を開始された群の3群を比較した³³⁾。個人精神療法を開始した群より精神科医が薬物療法を開始した群の方が自殺企図は多かったが、プライマリケア医によって薬物療法を開始された群は、他の2群よりも自殺企図が少なかった。仮にプライマリケア医の治療対象者が精神科医のそれより軽症であり、精神科医の間では重症例に対して薬物療法が選択されやすいということ的前提とすれば、この研究結果から考えられることは、自殺企図は治療法の違いというよりうつ病の重症度との相関を示しているのではないかということである。さらに、この研究における最も注目すべき結果としては、どの群でも自殺企図が最も多かったのは治療開始の直前1ヵ月間で、その後は漸減していくというもの(図4)で、これは治療開始直前まで高まっていた自殺企図の可能性が、治療により徐々に低下していくことを示していると考えられる。

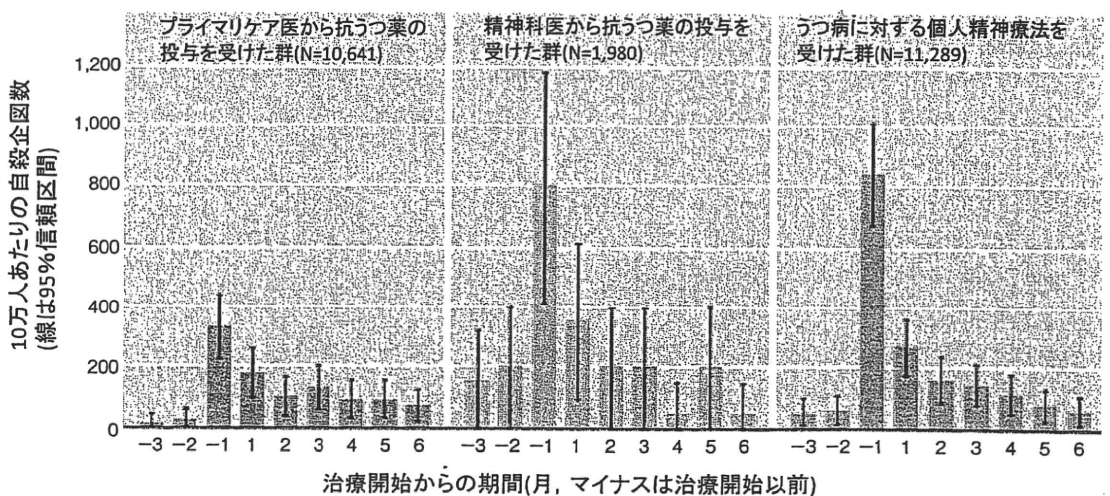


文献10)より改変して引用

図3 米国の小児・思春期(5~19歳)の自殺率

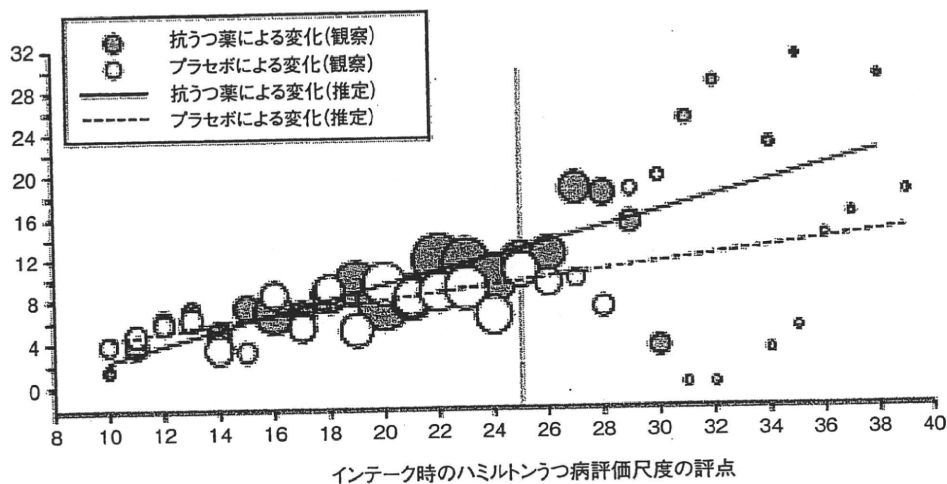
VI. 抗うつ薬の適正使用に向けて

抗うつ薬と衝動性との関係についてのこれまでの議論を概括すると、一部の患者では抗うつ薬の投与により衝動性が亢進してしまうが、現時点ではそれを予測するのに信用に足る良質のエビデ



文献33)より改変して引用

図4 思春期と若年成人(25歳未満)のうつ病患者の治療開始前後における自殺企図と自殺企図の可能性のリスク



文献9)より改変して引用

図5 ハミルトンうつ病評価尺度の変化

スはほとんど存在せず、せいぜい低年齢になればなるほど衝動性の亢進のリスクが高くなるという程度である。その若年者を含め、大多数の患者では抗うつ薬の使用で衝動性が抑えられるため、むやみに抗うつ薬の使用を控えるというのは誤りである。

それでは、抗うつ薬の適正使用に向けてどのように考えるべきだろうか。ここではリスク・ベネフィットのバランスを考えてみたい。精神疾患自体によって衝動性が亢進している可能性がほとんどないほど軽症の患者では、抗うつ薬の投与による衝動性の抑制および全般的な症状の改善など、ベネフィットがより小さいと考えられる。実際、最近発表された Fournier らによるメタアナリシス⁹⁾では、ハミルトンうつ病評価尺度 (HDRS) によるベースラインの重症度と治療による重症度の変化に有意な正の相関が認められた (図5)。ベースラインの重症度別にエフェクトサイズ (Cohen's d) を計算したところ、軽～中等症 (HDRS≤18) で0.11 (95%CI-0.18-0.41), 重症 (19≤HDRS≤22) で0.17 (-0.08-0.43), 極めて重症 (HDRS≥23) で0.47 (0.22-0.71) となり、抗うつ薬がプラセボと比較して臨床的に意味のある効果を示すのは、患者が極めて重症のうつ状態を呈している時であるとされた。統計的な検出力の大きさの問題があるので、この結果をそのまま

臨床に適應することは極端な対応と言えらるうが、重症度がより低い場合には抗うつ薬の投与によるベネフィットが小さい一方、衝動性の亢進を含めた副作用などのリスクが少ないとは限らないため、別の治療法をより積極的に検討することが求められるだろう。渡邊らの総説³⁶⁾に詳しいが、諸外国の最新のうつ病治療ガイドライン・アルゴリズムでは軽症例に対する治療の選択肢として抗うつ薬が必ずしも推奨されておらず、運動や認知行動療法などが第一選択の場合もあるというのも、同様の議論の結果であると考えられる。

結果、甚だ在り来りではあるが、筆者の現時点での推奨は次のようになる。軽症例では他の方法を優先させることを検討し、重症になればなるほど抗うつ薬の投与を積極的に考える。若年者に特に多いなどの傾向はあるものの、個々の患者が抗うつ薬による衝動性の亢進を起こすかどうかについての十分信頼に足るエビデンスがない以上、抗うつ薬の投与を行うすべての症例で衝動性の亢進の可能性について本人および家族に説明の上、投与開始からしばらくはなるべく頻回に観察を行うということを基本とするのが良いと考えられる。

文 献

- 1) Bjork, J. M., Dougherty, D. M., Moeller, F. G. et al. : The effects of tryptophan depletion and

- loading on laboratory aggression in men : time course and a food-restricted control. *Psychopharmacology*(Berl), 142 : 24-30, 1999.
- 2) Brown, C. S., Kent, T. A., Bryant, S. G. et al. : Blood platelet uptake of serotonin in episodic aggression. *Psychiatry Res.*, 27 : 5-12, 1989.
 - 3) Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E. et al. : Influence of life stress on depression : moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301 : 386-389, 2003.
 - 4) Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J. : Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54 : 1081-1088, 1997.
 - 5) Cooper, S. J., Kelly, C. B., King, D. J. : 5-Hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behaviour in schizophrenia. *Lancet*, 340 : 940-941, 1992.
 - 6) Didham, R. C., McConnell, D. W., Blair, H. J. et al. : Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants : confounding by indication. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 60 (5) : 519-525, 2005.
 - 7) Fava, M., Alpert, J., Nierenberg, A. A. et al. : Fluoxetine treatment of anger attacks : a replication study. *Ann. Clin. Psychiatry*, 8 : 7-10, 1996.
 - 8) Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K. C. et al. : Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors : systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 330 (7488) : 396, 2005.
 - 9) Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D. et al. : Antidepressant drug effects and depression severity : a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303(1) : 47-53, 2010.
 - 10) Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K. et al. : Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am. J. Psychiatry*, 164 : 1356-1363, 2007.
 - 11) Grunebaum, M. F., Ellis, S. P., Li, S. et al. : Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J. Clin. Psychiatry*, 65 (11) : 1456-1462, 2004.
 - 12) Hammad, T. A. : Results of the analysis of suicidality in pediatric trials of newer antidepressants. The CDER Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the FDA Pediatric Advisory Committee, September 13-14, 2004.
 - 13) Healy, D., Whitaker, C. : Antidepressants and suicide : risk-benefit conundrums. *J. Psychiatry Neurosci.*, 28 : 331-337, 2003.
 - 14) Jick, H., Kaye, J. A., Jick, S. S. : Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 292 : 338-343, 2004.
 - 15) Khan, A., Warner, H. A., Brown, W. A. : Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57 : 311-317, 2000.
 - 16) Kirsch, I., Moore, T. J., Scoboria, A. et al. : The emperor's new drugs : an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. *Prev. Treat.*, 5 : article 23, 2002.
 - 17) Kishida, I., Aklillu, E., Kawanishi, C. et al. : Monoamine metabolites level in CSF is related to the 5-HTT gene polymorphism in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 32 : 2143-2151, 2007.
 - 18) Knutson, B., Wolkowitz, O. M., Cole, S. W. et al. : Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am. J. Psychiatry*, 155 : 373-379, 1998.
 - 19) Mann, J. J. : Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.*, 4 : 819-828, 2003.
 - 20) Mehlman, P. T., Higley, J. D., Faucher, I. et al. : Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am. J. Psychiatry*, 151 : 1485-1491, 1994.
 - 21) Mehlman, P. T., Higley, J. D., Faucher, I. et al. : Correlation of CSF 5-HIAA concentration with sociality and the timing of emigration in free ranging primates. *Am. J. Psychiatry*, 152 : 907-913, 1995.
 - 22) Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Swann, A. C. et al. : Tryptophan depletion and aggressive responding in healthy males. *Psychopharmacology* (Berl), 126 : 97-103, 1996.
 - 23) Murphy, G. M. Jr., Kremer, C., Rodrigues, H. E. et al. : Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 1830-1835, 2003.
 - 24) Perlis, R. H., Mischoulon, D., Smoller, J. W. et al. : Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol. Psychiatry*, 54 : 879-883, 2003.
 - 25) Placidi, G. P., Oquendo, M. A., Malone, K. M. et