

## 第105回日本精神神経学会総会

## 教育講演

## 気分障害に対する薬物療法——うつ病性障害を中心に——

近藤 毅 (琉球大学医学部精神病態医学分野)

現時点での急性期うつ病の薬物療法は抗うつ薬が中心となっている。しかしながら、抗うつ薬中心のアルゴリズムを採用した Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) プロジェクトでは、うつ病の治療初期においてもその寛解率が決して高くないことが示されている。むしろ、追跡調査からはうつ病の遷延のしやすさや再発性の高さが浮き彫りにされており、薬物療法においては可能な限り早い段階での寛解導入が重視され始めている。STAR\*D からみた限界は、より成功幅の広いアルゴリズムの策定（早目の気分安定薬の導入）や、個別化された効率的手順の付加（個別の背景因子や遺伝情報の治療への活用）を迫っているようにもみえる。

一方、定型的な病像や経過を見出せず、従来型治療に反応し難い現代版のうつ病の増加の理解や対応のためには、新しい精神病理学的考察とより戦略的な薬物療法とを治療論的に融合する必要がある。Soft bipolarity への着目は、双極性障害の治療モデルへの適用を可能にし、難治化打開の一策となりうる。また、気質・人格特性に応じた治療選択および治療反応を考慮した個別の薬物療法のあり方も検討されてよいであろう。

特に、治療に難渋することの多い双極性うつ病の薬物療法においては、適切な気分安定薬 (lithium, lamotrigine) の使用が第一義的であり、必要時には両相性の効果を有する第2世代抗精神病薬 (olanzapine, quetiapine) の併用も検討されよう。今後は、これらの拡大した薬物療法オプションの合理的な選択基準に加え、抗うつ薬に関してはその効用の限界と必要性の見直しを明確化する作業を行うべき時期に来ていると考えられる。

## はじめに

メランコリー親和型うつ病に対して金科玉条のごとく適用されてきた安静・休養と抗うつ薬治療の組み合わせが、種々の現代版うつ病の治療アプローチには通用し難くなっている。これまでにも、従来のうつ病を中心とした治療モデルに合致せず、心理的構造や病理的表現の異なる現代のうつ病患者の診立てとして、「逃避型うつ病」<sup>6)</sup>「未熟型うつ病」<sup>1)</sup>「ディスチミア親和型うつ病」<sup>10)</sup>「双極II型障害のうつ病相」<sup>12)</sup>などのうつ病類型が精神病理学的観点から提示されてきた。いずれも旧来の

受動的な支持的精神療法よりも、より積極的な認知行動療法や問題解決志向あるいは自己心理学的アプローチに加えて、きめ細かい環境調整を要する場合が多いが、薬物療法の立場から「抗うつ薬をどう使うのか（あるいは使わないのか）」「気分安定薬は適用できるのか」に対する明確な解答は出されていない。

前述した各類型における支持・対症療法への反応度と bipolarity の発現可能性から、経験的に筆者なりの抗うつ薬や気分安定薬の必要度および反応性を推論してみたが（図1）<sup>7)</sup>、やはり具体的

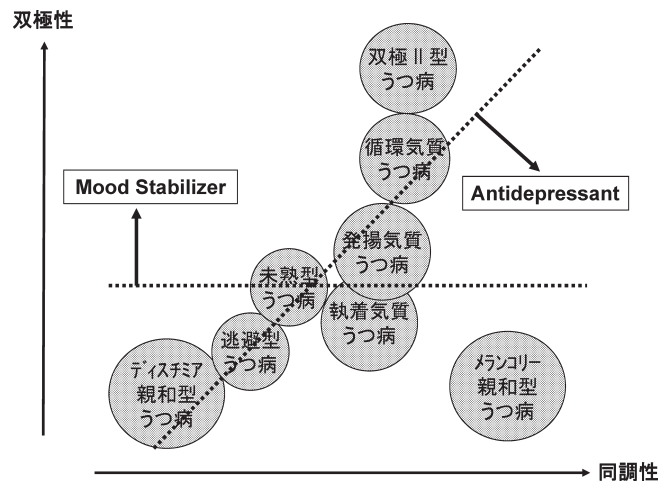


図1 気質・人格と関連するうつ病と薬剤反応性 (文献10) より引用

な検証が必要とされる領域であろう。ただ、現代のうつ病治療においては、同調性の高い気質を備えて単極性の経過の範疇に収まる古典的なモデルを扱うだけでなく、非同調型の気質を備えたうつ病や双極性の片鱗が見え隠れする気分障害に具体的に対応できる薬物療法の指針が必要である。そこで、本稿では、横断的病像と縦断的経過から拾われる soft bipolarity や治療の反応性や必要度を規定しうる気質・性格要素に着目しながら、うつ病性障害を中心とした気分障害の薬物療法を再考したい。

### 1. Soft bipolarity の探索の必要性

あらゆる躁的成分を鋭敏に捉えるうえで現存の操作性診断基準が十分機能しているとはいえない。DSM-IVにおける双極性障害の病像・経過の診断分類は定量的観点を導入した時点でそもそも恣意的かつ便宜的なものとなっており、双極性障害を規定するための躁・軽躁エピソードの重症度、エピソードの持続期間、出現頻度、自発的発現、全体的な罹病期間の長さは、単に一定の強度を持った bipolarity を包含するだけの枠組みに過ぎない。実際にうつ病として治療を行っている症例群においても、その経過中には様々な形で診断基準

からはこぼれ落ちる閾値下の bipolarity が現れることが珍しくない。

Akiskal ら<sup>2)</sup> は単極性うつ病と双極性障害の間にはひとつの連続性が存在すると提唱し、さらには、循環気質や発揚気質を有するうつ病では潜在的に bipolarity を包含しており、気分のみならず気質を含めた連続移行体としての双極スペクトラムを見出すことが診断・治療的観点から重要であることを指摘した。Ghaemi ら<sup>5)</sup> の双極スペクトラム障害の定義も、“うつ”を主徴とする病態から自発的でない躁・軽躁を拾う形で bipolarity の概念拡大を図ったものであり、そこには bipolarity に関連しうる遺伝歴、病前気質、発症年齢、抗うつ薬への反応といった横断症候とは無縁の脆弱性素因が盛り込まれ、うつ病エピソード自体の特異性 (若年発症、反復性、短周期、非定型化、精神病像、産褥うつ) との関連にも着眼している。

このような症例の薬物療法において、にわかに脚光を浴び出したのが、気分安定薬 (lithium<sup>3)</sup>, lamotrigine<sup>4)</sup> (本邦では、適応外使用) と非定型抗精神病薬 (quetiapine<sup>11)</sup>) である。実際、抗うつ薬単剤治療に対する反応性不良や不安定化に遭遇して、気分安定薬や非定型抗精神病薬の併用が奏効する症例は少なからず経験される。このよ

うな症例においては、横断病像や縦断経過の中から soft bipolarity を鋭敏に探索しながら、抗うつ薬に対する定型的ではない反応性（反応の乏しさや過剰反応）に注目し、必要時にはできるだけ早い段階で抗うつ薬中心の治療から気分安定薬および非定型抗精神病薬への切り替えを模索する治療的構えが必要となるであろう。

## 2. Temperament と治療の反応性・必要度

### 2-1. 潜在的 bipolarity を有する気質

Bipolarity と関連する気質を有するうつ病としては、双極 II 型障害はもちろんのこと、Akiskal<sup>2)</sup> の双極 II 1/2 型・双極 IV 型または Ghaemi<sup>3)</sup> の双極スペクトラム障害の付帯項目で定義されている循環気質および発揚気質のうつ病に加えて、元来、熱中性と興奮の持続傾向を特徴とする執着気質のうつ病までを含めてよいかもしれない。いずれの気質も、基本的には対人協調性や現実適応を優先する同調型のうつ病だが、治療経過中は気質が有する潜在的 bipolarity に一定の留意が必要と考えられる。

発揚気質者は元々エネルギー・ポテンシャルが高く、適応時には現実的で活動的に振舞うことを好むが、うつ時には現実不適応感が必要以上の焦りや苛立ちを生み、攻撃性を外在化させやすい。執着気質者も元来の強迫的資質や融通性の乏しさから、うつ病相にも病前の適応様式に固執し、不機嫌さを伴ったうつ病像を呈する場合がある。いずれも、抗うつ薬が気質特性を煽る形で過剰反応による内的焦燥や攻撃性を誘発する可能性があり、その際には抗うつ薬の減量や気分安定薬の併用が奏効する場合も少なくない。

循環気質者および双極 II 型障害では、めまぐるしい気分の循環のため一定の自己像や行動様式を保持し難く、長期経過の中で疾病と人格が相互浸透していく様相を帯びる<sup>12)</sup>。したがって、翻弄されている気分の循環を強力に“stabilize”することが、最も本筋とされる治療であろう。しかし、受診時には抑うつや不安を前景として抗うつ薬や抗不安薬による対症療法が導入されやすく、処方

の多剤化や薬剤への嗜癖を生みやすい。抗うつ薬のみに頼った治療は、頻回な病相交代や混合病像化を助長し、しばしば衝動的かつ自己破壊的な行動化を誘発するため、原則的に回避されるべきである。

### 2-2. 非同調性気質のうつ病

樽味<sup>10)</sup> は現代の青年層に現れやすいうつ病類型として、ディスチミア親和型うつ病の概念を、従来型のメランコリー親和型うつ病との対比で提示した。診断基準上は大うつ病性エピソードを満たすが、自身への愛着と規範への抵抗の心理を内在させ、不全感と倦怠を訴えながらも回避と他罰感情に終始し、休養と服薬のみではしばしば慢性化・難治化する、など多くの点でこれまでのうつ病とは特徴を異にする。また、薬物に対する反応は部分的なものにとどまり、その使用意義については対症的意味合いを越えるものではなく、経過中の躁状態や混合状態が把握されることは少ないことも指摘されている。これらの点に関しては、推論にとどまるが、本類型が持つ弱力性のため潜在的 bipolarity 度が乏しく、併せて、精神病理的あるいは適応的側面からの同調性の乏しさが抗うつ薬に対する反応性を減弱させうる可能性が考えられる。

## 3. 適応外使用の壁と治療の遅れへの懸念

米国における Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) プロジェクトは、多様なスペクトラムの抗うつ薬と認知療法を組み合わせたアルゴリズムを基に、うつ病治療の帰結に関する実態調査を行ったものである<sup>8)</sup>。しかし、その結果からは、うつ病が予想以上に再発しやすい疾患であり、難治・遷延例は決して少なくない、という厳しい事実が浮かび上がってくる。また、治療アルゴリズムの段階が進行すると反応率や寛解率は低下し、非寛解例は寛解例と比較すると再発率が有意に高くなることも明らかとなり、治療早期からの寛解導入の必要性が示唆されている<sup>13)</sup>。

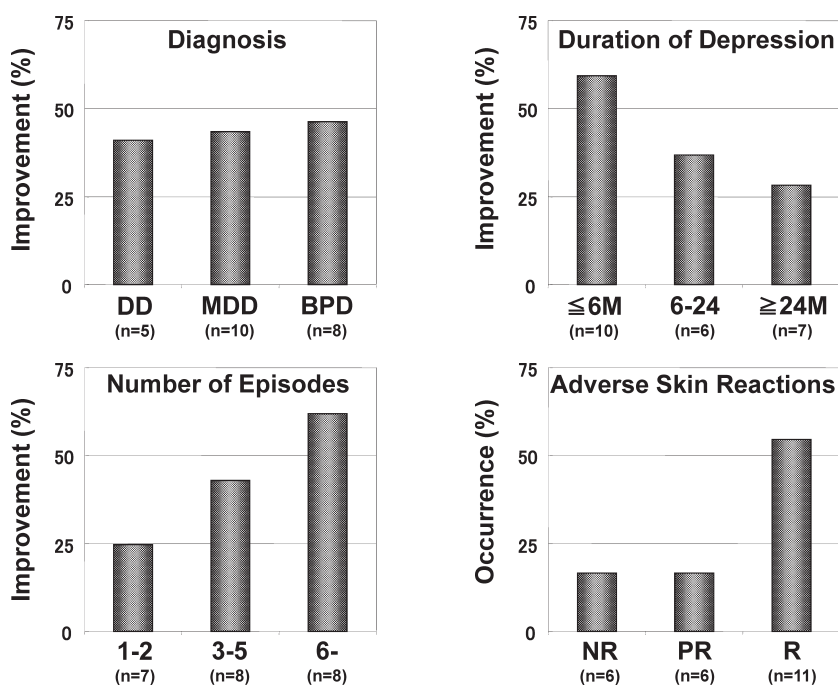


図2 うつ病の背景因子が lamotrigine の臨床反応に与える影響

(DD: dysthymic disorder, MDD: major depressive disorder, BPD: bipolar disorder, NR: nonresponder, PR: partial responder, R: responder)

本邦におけるうつ病の薬物治療はいまだに抗うつ薬が中心であるが、難治例の中にはむしろ気分安定薬や非定型抗精神病薬を第一選択とした方がよい結果を生む場合も多数含まれるであろう。現に、気分安定薬である lamotrigine<sup>4)</sup> や非定型抗精神病薬である quetiapine<sup>11)</sup> は、米国において双極性うつ病の治療適応を有する。Lamotrigine は従来型気分安定薬が苦手としてきた双極性うつ病の急性期および予防効果に優れており<sup>4)</sup>、quetiapine はそれらに加えて精神病像や混合状態といった難治化要因にも対応が可能である。しかしながら、本邦においては保険適応上の制限のため、一般的な普及は遅れ気味となる点が懸念される。

われわれは、書面で同意の得られた難治性うつ病 23 例を対象に lamotrigine の open trial を行った。投与 8 週後の結果では、Montgomery Asberg Depression Rating Scale の平均スコアは

42.7% 減少し、Global Assessment of Functioning は 28.7% の増加を認め、最終的な responder, partial responder, nonresponder の比率は 47.8%, 26.1%, 26.1% と良好な成績を得た。治療反応は気分障害の亜型診断の影響を受けず、導入時のうつ病相が 6 ヶ月以内で過去の病相反復が 6 回以上の症例ではより反応が良好であったことから (図 2)、lamotrigine は bipolarity に関係なく短周期で高頻度に反復する病相を有する気分障害に奏功すると考えられる。今後は、気分障害の病態に応じて、lithium や valproate など他の気分安定薬との合理的な使い分けが望まれよう (表)。

#### おわりに

Soft bipolarity に注目の集まる現況にあるが、うつ病相に強い気分安定薬である lamotrigine の登場により、今後は反復性のうつ病性病相も含めて、縦断経過から見た周期性の内因リズムの反

表 Mood stabilizer の作用特性および適用病態の差異

	適応病相	効果 (速さ・強さ)	混合病像 急速交代	短周期 反復頻度↑	長周期 反復頻度↓	増強作用 (抗うつ)
VPA	Mania	Moderate	○	○	×	×
Li	Mania Depression	Slow Mild	×	×	○	○
LMG	Depression	Moderate	○	○	×	○

復を本質的病態として鋭敏に捉えていく必要がある。

抗うつ薬には、単一うつ病相を押し上げる効果はあっても、長期的に失調したリズムを stabilize させる効果は期待できず、気分安定薬で治療下の双極性うつ病においても抗うつ薬併用のメリットは少ないことが指摘されている<sup>9)</sup>。また、非同調性気質のうつ病に対する抗うつ薬の効果は限定的なものとして捉えるべきであり、むしろ非薬物治療の充実を図ることの方が重要と考えられる。

抗うつ薬に偏重した治療アプローチの時代が終わり、今後は、オプションの拡大した薬物療法の合理的な選択基準に加え、その効用の限界と必要性の見直しを明確化する作業を行うべき時期に来ていると言えそうである。

## 文 献

- 1) 阿部隆明, 大塚公一郎, 永野 満ほか: 「未熟型うつ病」の臨床精神病理学的検討—構造力動論 (W. Janzarik) からみたうつ病の病前性格と臨床像, 臨床精神病理, 16; 239-248, 1995
- 2) Akiskal, H.S.: The bipolar spectrum: New concepts in classification and diagnosis. Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Interview (ed. by Grinspoon, L.). American Psychiatric Press, Washington, D.C., p. 271-292, 1983
- 3) Bauer, M.S., Mitchner, I.: What is a “mood stabilizer”? An evidence-based response. Am J Psychiatry, 161; 3-18, 2004
- 4) Geddes, J.R., Calabrese, J.R., Goodwin, G.M.:

Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials. Br J Psychiatry, 194; 4-9, 2009

5) Ghaemi, S.N., Ko, J.Y., Goodwin, F.K.: The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. J Psychiatr Pract, 7; 287-297, 2001

6) 広瀬徹也: 「逃避型抑うつ」について, 躁うつ病の精神病理 2 (宮本忠雄編). 弘文堂, 東京, p. 61-86, 1977

7) 近藤 毅: 難治性うつ病への対応—診断と評価から治療を考える—, 臨床精神薬理, 12; 811-818, 2009

8) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., et al.: Acute and long-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. Am J Psychiatry, 163; 1905-1917, 2006

9) Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Calabrese, J.R., et al.: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med, 356; 1711-1722, 2007

10) 樽味 伸: 現代社会が生む “ディスチミア親和型”. 臨床精神医学, 34; 687-694, 2005

11) Thase, M.E., Macfadden, W., Weisler, R.H., et al.: Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol, 26; 600-609, 2006

12) 内海 健: うつ病新時代—双極II型障害という病, 勉誠出版, 東京, 2006

13) Warden, D., Rush, A.J., Trivedi, M.H., et al.: The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. Curr Psychiatry Rep, 9; 449-459, 2007