

臨床場面で新規抗うつ薬の適正使用の条件を考える

仙波 純一

SSRI や SNRI などの新規抗うつ薬は、発売後急速にその処方数を増加させている。しかしその一方で、抗うつ薬使用中の自殺関連行動や不安や衝動性の亢進などが、社会的にも問題となっており、医師には抗うつ薬の適正な使用が求められている。適正使用のためには、薬の使い方だけに注意を払うのではなく、患者への適切な情報提示と説明も必要である。抗うつ薬の使用以前に、うつ病の治療ガイドライン、薬物相互作用、副作用などへの知識が求められる。実際に抗うつ薬を使用するときには、薬物療法への過大な期待を避け、軽症例には非薬物療法を選択することも考慮する。抗うつ薬の適正な使用を行う上では、多剤併用を避けてシンプルな処方とし、投与初期には副作用、とくに不安や焦燥の悪化に留意し、効果判定には 4~6 週待つことが原則である。効果が乏しいときに、初めて抗うつ薬の変更や併用、増強療法などを考慮する。うつ病の薬物療法では、患者の訴えを常に尊重しながらも、医師としての知識や情報を適切に提示し、治療を進めていく必要がある。

<索引用語：抗うつ薬、適正使用、治療ガイドライン>

はじめに

SSRI や SNRI、あるいは NaSSA などとよばれる新規の抗うつ薬が、わが国で使用できるようになって十数年経過した。一般の人々やプライマリ・ケア医に対するうつ病の啓発に伴い、これらの抗うつ薬は従前の三環系抗うつ薬を超えて、急速にその処方件数を増加させている。

日本うつ病学会は 2009 年に「SSRI/SNRI を中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言」を発表している⁷⁾。「適正使用」というのはふだん臨床家はあまり使わない用語である。臨床家自身はいつも薬を適正に使用していると考えているはずである。ところが、最近抗うつ薬の使用については、抗うつ薬の「乱用」が衝動性の亢進を招いているなどと、マスメディアなどから厳しい指摘がなされているのも事実である。「新型うつ病」などという言葉が一人歩きする一方で、薬物療法偏重であるというわが国の精神科医療に対する批判もある。

このような状況下で、抗うつ薬の「適正使用」が、精神科医の自律性を示すためにも必要になってきている。

I. 適正使用とは

さて、「適正使用」とは何であろうか。調べたところ、適正使用というのは薬事行政などで使用される言葉であるらしい。すでに 1993 年に「21 世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」からの報告書¹⁰⁾に、「薬物の適正使用」という項目があり、ここでは次のように説明されている。「医薬品の適正使用とは、的確な診断に基づき、患者の症候にかなった最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、ついで患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方フィードバックされるという一連のサイクルの実現である」。つまり、薬物の適正使用という

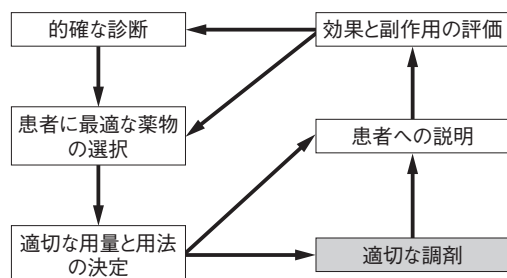


図1 医薬品の適正使用とは「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」最終報告（平成5年）より作図]

のは、たんに医師が適正に使用するというだけでなく、患者も適正に使用し、製薬企業も適正な販売方法をとるということである（図1）。したがって、医師の側からみれば、適正使用のためには、薬の使い方だけに注意を払うのではなく、適切な患者への情報提示と説明も必要となる。ときには、製薬企業の販売戦略に対しても適切な距離を保っていかなければならなくなるであろう。

1. 適正「使用」以前の準備

われわれ臨床家は、うつ病を治療するにあたり、抗うつ薬を処方する以前に準備すべきことがいくつかある。まず、学会などの治療ガイドラインを少なくとも概略としては読んでおくべきである。2011年から日本うつ病学会は双極性障害⁸⁾とうつ病の治療ガイドライン⁹⁾を発表している。ガイドラインは必ずそれに沿った治療をしなければならないというものではないが、示されている治療手順を知ることは、自分の行っている臨床実践の標準性を知るためによい手がかりとなる。ガイドラインの推奨する治療法から自分の実践が大きく異なっている場合は、独りよがりの治療になっているかもしれない。

次に、薬物の添付文書をすぐに参照できるところに用意しておくことである。添付文書には開始用量や維持量だけでなく、副作用を含めた多くの情報が記載されている。臨床家の使用する薬物は多く、まれな副作用やさまざまな薬物相互作用を含め、すべての内容を覚えておくことは実際的で

表1 抗うつ薬と他剤との併用注意

他の向精神薬：効果・副作用の増強
トリプタン系の片頭痛治療薬：セロトニン作用の増強
抗凝固薬（アスピリン、ワルファリン）：消化管出血の増強
その他（まれではあるが、注意すべき薬物）
トラマドール（トラマール [®] 、トラムセット [®] ）：セロトニン作用の増強
セレギリン（セレギリン [®] ）：セロトニン作用の増強
リネゾリド（ザイボックス [®] ）：セロトニン作用の増強
タモキシフェン（タスオミン [®] 、ノルバデックス [®] ）：効果減弱
ピモジド（オーラップ [®] ）：心室性不整脈
添付文書上禁忌である併用
フルボキサミンとチザニジン（テルネリン [®] ）
SSRIとピモジド
多くの抗うつ薬とセレギリン

ない。添付文書の内容をまとめた書籍を机上に置いてよい。添付文書そのものはインターネット上からも参照できる⁶⁾。添付文書での記載法や適切性などについては、いろいろと議論もあるが、添付文書に必ずしも沿わない使用の場合は、十分な医学的根拠をもとに患者への丁寧な説明を行うことが求められる。

2. 抗うつ薬の併用注意

抗うつ薬とその他の薬物との相互作用は、まれではあるが大きな問題を引き起こすことがある（表1）。薬物相互作用や副作用の出現しやすいなどに関連するため、抗うつ薬の使用前には患者の身体状況や投与されている薬物の内容を知っておく必要がある。中高年のうつ病患者では何らかの身体疾患をもっており、すでにいくつかの薬物を服用していることが多い。薬物の相互作用の背後には薬物動態学的あるいは薬力学的な理論があるものの、実際は覚えきれないので、それぞれの薬物ごとに注意するしかない。ただし、併用禁忌は記憶しておく。例えば、多くのSSRIとピモジドや、多くの抗うつ薬とセレギリンの併用は禁忌である。一般に、抗うつ薬以外の向精神薬、片頭痛薬、抗凝固薬、パーキンソン病治療薬、麻薬などとの併用の場合は、処方前に添付文書で併用の注

意を確認する。

3. 抗うつ薬の副作用

新規抗うつ薬の副作用で最も多いものは、悪心・嘔吐や下痢などの消化器系副作用で、ついで頭痛などであることはよく知られている。これ以外に、まれではあるがいわゆる activation syndrome などの精神面への副作用、またいったん生じると重篤になりうる副作用として、セロトニン症候群や自殺関連行動 (suicidality) などが挙げられる。セロトニン症候群は過量服薬や薬物の併用などから生じやすく、軽度の意識障害や、発熱、筋のミオクロヌスなどが特徴である。

2013年に厚生労働省は、18歳未満の若年者に対する抗うつ薬の投与により自殺のリスクが上昇する可能性を警告した。元来うつ病には、多かれ少なかれ自殺のリスクは伴うものであるが、若年者では抗うつ薬による治療の利益よりも危険性の方が上回るとされたのである。患者や家族に対しては、投与初期に不安・焦燥が起きやすいことの説明と、その場合の対処法の伝達が必要である。

SSRIには突然の中断により、中止後症候群（離脱症状）が生じやすい。めまい、振戦、悪心などの身体的な不調として訴えられることが多い。半減期の長いSSRIのほうが発現は少ないものの、個人差もあり、場合によっては1錠から減量するときに、1/2錠を経る必要がある。

一部の抗うつ薬では心電図上のQT延長による失神や危険な不整脈の誘発などが指摘されている。QT延長には自覚のない患者もいる。精神科クリニックでは難しいかもしれないが、これらの薬物を処方する前には、事前の心電図チェックが望まれる。

副作用の情報は添付文書から得るのが最もまとまりがよいが、医師会や健康保険組合経由でも追加情報が送られてくる。緊急の場合は、製薬企業のMRからの情報もある。学会誌の巻末には、「医薬品・医療機器等安全情報」のページが用意されていることが多い。いずれにせよ、副作用の情報収集には積極的でありたい。

II. 実際に抗うつ薬を使用するときには

適正な使用のために、抗うつ薬が精神科薬物療法の中でどのような位置を占めているかを考えてみよう。最近、軽症のうつ病に対しては抗うつ薬を必ずしも第一選択としないガイドラインが発表されている。英国のNICE³⁾や日本うつ病学会の治療ガイドライン⁹⁾では、軽症のうつ病と診断してもすぐに抗うつ薬を開始しないことがあるとされている。つまり、「抗うつ薬は、うつ病であればどのようなものであってもめざましい効果を示す薬物」とはいえないのである。したがって、「抗うつ薬投与を工夫さえすれば、すべてのうつ病がいつかは回復するはず」と、抗うつ薬に対して過大な期待を持ち、うつ病治療を薬物療法だけに偏ってはならない。

実際最近のメタアナリシス^{1,12)}で示される反応率は、抗うつ薬投与群で50%半ばであるのに対し、プラセボでは37~8%である（「反応」とはうつ病評価尺度での50%以上の改善をいう）。実際の臨床場面でわれわれの感じる手応えは、治療に伴う非特異的な効果（定期的な通院、治療に対する前向きな態度、丁寧な診察や支持的精神療法の効果など）も含んでいるので、これらの数字よりも効果的であるとの印象を持つかもしれない。しかし、抗うつ薬への過大な期待は、薬物偏重主義や多剤併用療法に陥る危険性につながる。

1. 抗うつ薬使用を待つとき

初診の段階からすぐに抗うつ薬を使わないというのはどのような場合であろうか。渡邊¹³⁾によれば、軽症例、明らかな社会心理的ストレスが存在する場合、双極性の特徴を持つ場合、パーソナリティの問題がある場合などは、すぐに抗うつ薬を開始しないという選択肢もあるという。もっとも、軽症であっても明らかに中核的なうつ病であり、過去の病歴などからみても、今後症状の急速な悪化が予想されるときなどには、抗うつ薬をすぐに開始することもありえよう。十把一絡げに軽症例に投与しないというのではなく、緻密な臨床的判断が求められる。

表2 賢明な抗うつ薬の選択基準

患者が過去に有効であった薬物
患者の身体疾患に悪影響を与えない薬物
現在服用中の薬物との相互作用を考慮(半減期やCYP酵素)
患者の好み
副作用の特性, 対処法の有無
処方者の経験
あえて症状を標的に選択するとすれば, 強い不眠・強い不安・痛みなど

2. 「抗うつ薬を使い分ける」とは

しばしば、医学雑誌などでは「薬物の使い分け」が取り上げられる。名医である条件は、「多くの薬物の中から、自分の経験に従って患者の症状にあった薬物を選択することである」とされる。場合によっては、秘伝のような併用療法が紹介される。しかし、少なくともうつ病治療に関しては、国内外のガイドラインで「抗うつ薬の使い分け」が詳しく記載されているものはない。製薬企業は抗うつ薬間のわずかな薬理特性の違いや、それに伴う副作用の違いなどを強調し、自社の抗うつ薬の優位性を説明しがちである。さまざまな宣伝媒体や学会のランチョンセミナーなどでのエキスパートの発言では、利益相反に留意すべきである。実際は、こまかな使い分けに拘泥するよりは、少数の使い慣れた抗うつ薬を決めておき、その作用発現様式や副作用や薬物相互作用などの特徴を熟知しておく方がずっと重要である。表2は、抗うつ薬を選択するとすればどのような基準があるかを示したものである。

Ⅲ. 適正使用のための抗うつ薬の シンプルな使用法

以上は理想的に抗うつ薬の適正な使用について述べてきたが、実際の臨床場面でどのように適正使用すべきかを筆者なりに考えてみた。ここでは薬物療法についてだけ取り上げるが、もちろんうつ病の治療は薬物療法にとどまるわけではない。

1. 投与初期

抗うつ薬は単剤で開始し、至適用量まで漸増することを原則とする。投与初期には少なくとも1週間ごとの来院が望ましい。この時期は効果の判定よりも、副作用のチェックが重要である。投与初期に生じることのある不安・焦燥などの副作用は、実際は症状の悪化と鑑別が難しい。ごくまれではあるが、攻撃性や焦燥が増悪し、自殺関連行動につながることもある。これらの症状が初診時の症状からの推移とは考えにくいとき（病前の患者からは考えにくい行動）には、薬物の影響も考慮すべきであろう。しかし、漫然と少量の投与を続けず、添付文書に倣って維持量まで増量する。

2. 効果判定の時期

一般に、第一選択の抗うつ薬の効果判定までは4～6週くらい待つとされている。ガイドラインによっては8週としているところもある。拙速な無効という判定は望ましくない。とはいえ、2週間後に維持量に到達しても、まったく効果がない、あるいは悪化傾向にあるときには、4週以前に治療計画の変更は許容されるであろう。多くの研究³⁾では、2週目によい反応がみられた患者はその後の経過もよいとされる。つまり早期の反応はその後の回復へのよい前兆である。とはいえ2週目に反応が悪ければ、さっさと薬物を変更したり、新たな抗うつ薬を追加したりしてよいかは別の問題である。4週たっても効果が不十分のときには、副作用や身体状況が許せば、上限まで増量することもありえよう。

3. それでも効果がみられないときどうするか

このようにして6～8週まで待っても、十分な効果が得られなければ、抗うつ薬の変更もやむを得ない。最近の欧州のレビュー¹¹⁾では、このような場合、変更のほうが増強（併用）よりも望ましいとしている。増強療法は効果に勝るわけではなく、むしろ副作用が相加的に出現して、脱落率が大きくなるという欠点がある。いつまで併用を続けるかという新たな問題も生じてくる。ただし

表3 求められるうつ病治療

十分な症状の聴取と評価
操作的診断の原理と限界を知る
うつ病の生物学の研究がいくら進んでも、正確な診断と症状の評価がなければ治療にならない
「休養して薬を飲んでいれば自然に治る」時代ではない？
薬物療法に偏らない治療法
薬物療法はうつ病治療の一部分
過剰な薬物療法への期待は、多剤併用や経験主義的治療に陥る
エビデンスのある心理社会的治療法：“良識的な”精神療法の再建
治療効果の経時的な評価
自記式の QIDS-J や PHQ-9 の利用
病院の診察室にとどまらない治療
職場や学校、地域などとの密接な協働 (collaborative care)
職場復帰のための試み (デイケアやリワークプログラム)

変更する際には、同じ種類の抗うつ薬がよいか (例：SSRI から SSRI)、あるいは別の種類の抗うつ薬がよいか (例：SSRI から SNRI) については、確立した意見はない。

ここで「効果がない」という判定はどのようにすべきであろうか。臨床試験における「反応」の定義を基準にして、改善が 20～30% 以下の場合を効果がないこととしているようである。実際の臨床でうつ病の評価尺度を診察ごとにつけるのは時間的に難しいかもしれないが、PHQ-9²⁾や QIDS-J⁵⁾などの自己評価式の尺度の利用は有用であろう。DSM-5 でもこの評価尺度の利用が推奨されている。待合の時間に記入してもらうことができる。このように評価に基づいた薬物療法も今後の課題である。

6～8 週経過しても効果がみられないときには、薬物療法だけでなく、診断を含めた治療戦略全体を再検討しなければならない。診断を再考し、いまだ語られていない心理的要因や環境的要因を探る (そのために家族や職場の上司などに来てもらうなど) ことも必要になる。最近では潜在している双極性が、双極スペクトルなどといわれて注目されている。服薬が不規則である可能性もある。

よい医師患者関係ができていれば、患者のアドヒアランスを確認することもできるであろう。

しかし、第一選択薬以降の薬物療法については、ガイドラインでも記述されることは少なく、徐々に「海図のない航海」となっていく。すでに米国の STAR*D 研究⁴⁾で示されているように、格別に優れる併用法があるわけではない。相加的あるいは相乗的に発現する副作用や適外使用などの問題も生じてくる。これらについては、併用療法開始前に患者への十分な説明が必要である。

おわりに

これまでの議論をまとめて、私見ではあるが、求められるうつ病治療を表 3 にまとめてみた。参考になればさいわいである。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Levkovitz, Y., Tedeschi, E., Papakostas, G. I. : Efficacy of antidepressants for dysthymia : a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*, 72 ; 509-514, 2011
- 2) 村松公美子, 上島国利 : プライマリ・ケア診療とうつ病スクリーニング評価ツール : Patient Health Questionnaire-9 日本語版「こころとからだの質問票」について。診断と治療, 97 ; 1465-1473, 2009
- 3) National Institute for Clinical Excellence : The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults (Updated edition). 2010 (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45896/45896.pdf>)
- 4) Nierenberg, A. A., Fava, M., Trivedi, M. H., et al. : A comparison of lithium and T (3) augmentation following two failed medication treatments for depression : a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163 ; 1519-1530, 2006
- 5) 日本語版自己記入式・簡易抑うつ症状尺度 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology : QIDS-J) (www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/kokoro/dl/02.pdf)
- 6) 日本医薬情報センター : 医薬品情報ナビ (<http://www.japic.or.jp/di/index.html>)

7) 日本うつ病学会：SSRI/SNRIを中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言，2009 (<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/koutsu/pdf/antidepressant%20.pdf>)

8) 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会：日本うつ病学会治療ガイドラインⅠ，双極性障害2012，2012 (http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/120331.pdf)

9) 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会：日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ，大うつ病性障害2012 Ver 1，2012

10) 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会，厚生省薬務局：21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告，薬事日報社，東京，1994

11) Schosser, A., Serretti, A., Souery, D., et al.: European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)—where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol*, 22; 453-468, 2012

12) Undurraga, J., Baldessarini, R. J.: Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*, 37; 851-864, 2012

13) 渡邊衡一郎：うつ状態の患者に抗うつ薬は万能か？—初診時に抗うつ薬を使うとき・避けるときは—，*精神科*，19; 429-436, 2011

Proper Use of Novel Antidepressants in Psychiatric Clinical Practice

Jun'ichi SEMBA

Department of Psychiatry, Saitama City Hospital

The prescription rates of novel antidepressants have been increasing since their introduction to Japan. However, potential adverse events, including increased suicidality or impulsiveness, have been a social issue. Thus, the proper use of antidepressants is required of psychiatrists. Before prescribing, psychiatrists have to learn clinical guidelines for depression, drug interactions, and adverse effects of antidepressants. In pharmacotherapy for depression, it is essential to inform patients of both the efficacy and adverse effects of antidepressants, and proceed with treatment in collaboration with them.

< Author's abstract >

< **Keywords** : antidepressant, proper use, clinical guideline >
