

第 111 回日本精神神経学会学術総会

**教 育 講 演**

## 薬物療法の基本 ——患者に利益する養生法——

大森 哲郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野)

薬物療法の要諦は不要な薬物は使わないという心がけにある。まず使用の適否を検討しなくてはならない。抑うつ状態に関しては、了解可能な心理反応ならば使用しないし、うつ病の基準を満たしても生活障害がわずかならば慎重に判断する。抗うつ薬の作用様式は定かではないが、健常者にも効果が及ぶような非特異的な気分改善作用はなく、うつ状態の基盤にある脳科学的变化を是正して効果を発揮すると考えてよいだろう。使用する際には必要最小限の介入すなわち単剤使用が基本となる。単剤使用してこそ効果も副作用も判定可能であり、他の治療法との照合も可能となる。適切に使用したときの薬物のベネフィットは大きいだが、リスクもあり、それは最小化を心がけても絶無とはならないことも忘れてはならない。

&lt;索引用語：薬物療法，うつ病，抗うつ薬，単剤治療&gt;

### はじめに

ヒポクラテスの誓いに「私は能力と判断の限り患者に利益すると思ふ養生法をとり、悪くて有害と知る方法を決してとらない」とある。それぞれの医師は能力と判断の限り最善と考える処方箋を切っているのであり、悪くて有害と知っていて処方することはあり得ない。しかし、個々の患者においていくつかありうる選択肢のなかで、どれが最善かを判断することは実際には難しい。私たち普通の医師が最初に心がけるべきは、不要な薬物は使わないということだろう。不要な薬物は患者に利益しないし、期せずして悪くて有害な方法となるおそれもある。本稿では、うつ病の治療について考える。

### I. 薬物を使うか使わないか

薬物療法は薬物を使うか否かという判断から始まる。この判断は昨今の臨床現場では抑うつ状態の診療の際にしばしば課題となる。

#### 1. 反応と疾患

操作的診断基準の導入前のいわゆる伝統的診断では、精神疾患は心因性、内因性、器質性（症状性）に分類され、心因性ならば心理環境要因への配慮と対応を治療の主軸とし、内因性ならば薬物療法を主軸とするという基本公式があった。もっとも、心因、内因、器質（症状）因の区別は、かつて考えられていたように範疇的に分類できるものではなく、重なりも移行もある次元的なものと考えるのが実際的だと思われる。ライフイベント

が引き金となって内因性うつ病に罹患した女性が、別のライフイベントが重なって症状の増悪を来し、さらに内分泌変動という症状性要因によって月経前に症状が修飾される、というのはよくあることである。

操作的診断基準の導入で心因と内因の区別は表立っては消えているが、考え方が雲散霧消したわけではない。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5)<sup>2)</sup>でも、重大な喪失（死別、経済的破綻、災害による損失、疾患罹患など）への反応が、強い悲しみ、喪失の反芻、不眠、食欲不振、体重減少を含み、抑うつエピソードに類似している場合があることに注意を促している。特に死別後の悲嘆に関しては、抑うつエピソードと対比したときの違いについて、脚注に詳しい記述がある。悲嘆反応では、故人への思いを軸に、空虚感と喪失感が中心となって、その及ぶ範囲も期間も限定的であり、死を考えるとしても死者のもとへとという気持ちであるのに対し、抑うつエピソードでは、精神生活全般にわたって抑うつ気分が覆われ、期間も長く、自己批判的で、無価値観が強く、死を思うとすると自らの命を絶つことに焦点がある、と述べられている。

他の喪失に対する反応でも同様の対比が可能である。このような記述的な相違点は、クルト・シュナイダーが峻別した反応と疾患に対応するし、観点を変えればカール・ヤスパースによる心理的了解か因果的説明かの区別にもつながる。実際にはこのような対比や区別は難しいことも多いが、できるかぎり区別しなければならぬ。重大な喪失に直面して生じる心理反応を、早まってうつ病と診断してはならないし、まして抗うつ薬を処方するのは論外である。

一方で、悲哀反応に重なるようにして病的な抑うつエピソードが発症することもある。DSM-5では、死別後は診断のための症状持続期間を特別に2ヵ月に延長していたDSM-IVの例外規定を廃止して、早い時期からの診断を可能としている。抑うつエピソードが重なっていれば、それを見落としてはならず、症状の程度と性質によっては薬

物療法の開始が必要となる。

## 2. 重症度と期間

現在の操作的診断基準において診断されたうつ病では、うつ状態が軽度のときは抗うつ薬の効果は明らかではないことが知られている。診断基準の項目症状が2つ以上4つ以下の、大うつ病の基準には至らない小うつ病を対象としたプラセボ対照6試験を集めたメタ解析によると、抗うつ薬の効果はプラセボと変わるところがない<sup>4)</sup>。大うつ病の基準を満たしていても、ハミルトンうつ病評価尺度の点数が低い軽症例ではプラセボとの差が小さく、点数が高くなるにつれてその差が大きくなると報告されている<sup>6,8)</sup>。

一方で、症状項目では大うつ病の基準を満たさないが、持続期間が2年以上と規定される気分変動症では抗うつ薬は有効という報告が多く、プラセボ対照9試験を集めたメタ解析によると、抗うつ薬に対する反応率は52.4%でありプラセボに対する反応率29.9%を上回る<sup>11)</sup>。大うつ病エピソードの抗うつ薬に対する反応率が54.3%でありプラセボに対する反応率が37.9%という同じ論文の解析結果を考慮すると、気分変動症への効果の程度は大うつ病に劣らないことが推察できる。これらからみて、抗うつ薬の効果は、重症度が高いほど、また持続期間が長いほど期待できる。このようなうつ症状の程度、持続期間と診断分類との関連、および薬物効果との関連を巧みに視覚化している英国精神薬理学会ガイドライン<sup>3)</sup>中の図を示しておく（図1）。

昨今のうつ病のガイドラインでは軽症うつ病を中等症・重症とは分けて扱い、そこでは薬物療法の導入には慎重な姿勢がとられている。軽症うつ病とは、DSMの定義では大うつ病診断基準を最低限には満たすが、症状は何か対応できる程度で、社会的または職業的な機能障害が軽度の患者である。日本うつ病学会のガイドラインでは、このような患者に対しては、全例に必要な基礎的介入として、患者背景と病態の理解に努め、支持的療法と心理教育を行うことを推奨し、必要に

応じて選択される推奨治療として新規抗うつ薬と認知行動療法を挙げている<sup>14)</sup>。

3. 気分改善効果の抑うつエピソード限局性

抗うつ薬は、健常者の気分を高揚させる作用はないが、うつ病の基盤にある脳科学的变化を抗うつ薬が是正して、うつ病エピソードの病的な抑うつ気分を改善する、というのが教科書的な見解である。パニック障害や強迫性障害の患者や、回復後の維持療法期の患者に使用するときの臨床経験からも、抗うつ薬の気分高揚作用は否定的とってよいだろう。抗うつ薬の気分改善作用は病的な抑うつエピソードに限局しているものであり、この点は精神刺激薬の非特異的な気分高揚作用とは明らかに異なっているし、抗不安薬が疾患レベルであろうとなかろうと不安感や緊張感を和らげる作用を発揮するのとも異なっている。抗うつ薬は適切な診断のもとに処方されてはじめて意義をもつ薬物なのである。

ただし、文献をひも解くと、健常者に対する抗

うつ薬の効果に関しては、一定の見解に達しているとはいいがたい。気分や不安に対しては明らかな効果を認めないとする研究が多い<sup>17)</sup>。個体側にうつ病の素因がある場合には効果がみられる可能性を念頭に、うつ病患者の第一度親族を対象を絞った研究もあるが、比較的最近の研究ではパーソナリティ傾向に変化をきたさず<sup>10)</sup>、認知機能にも変化を認めていない<sup>9)</sup>。だが、陰性感情や否定的認知を減弱させることを示唆する報告もある<sup>7,17)</sup>。また、健常者においても自律神経機能の反応性を鈍化するという報告<sup>1)</sup>や性欲への影響はないが射精遅延を起こすという報告などがある<sup>12)</sup>。生理的に重要な機能を有しているセロトニン系やノルアドレナリン系に作用点をもつ抗うつ薬が何らかの心理的ないし生理的作用を発揮しても不思議ではない。対象、薬物、投与期間、研究デザイン、測定項目などの不一致が結論を難しくしていると思われる。

抗うつ薬の効果の解釈に関し、Moncrieff と Cohen は disease-centred model と drug-centred model の2種のモデルを提案している<sup>13)</sup>(表1)。前者は、これまでの一般的な理解であり、抗うつ薬はうつ病の病的状態に作用して正常機能への回復を助けるのであり、薬物効果は患者と健常者と異なる。糖尿病におけるインスリンになぞらえることができる。後者は、新たな解釈であり、抗うつ薬は脳内に特殊な機能変化を起こし、それがたまたま症状改善につながるものであり、薬物効果そのものは患者と健常者と異なる。例としては社交不安に対するアルコールや注意改善のための精神刺激薬が挙げられている。抗うつ薬の認知

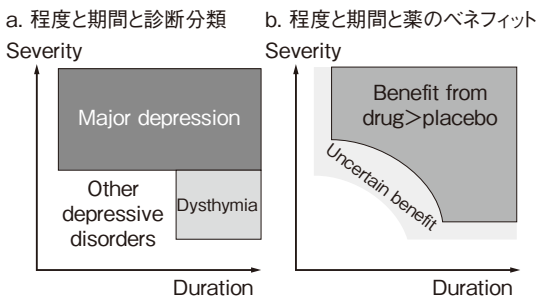


図1 うつ状態の程度と期間と抗うつ薬のベネフィット (文献3より引用)

表1 抗うつ薬の作用様式のモデル (文献13を改変)

Disease-centred model	Drug-centred model
抗うつ薬はうつ病の病的状態に作用して正常機能への回復を助ける。 薬物効果は患者と健常者と異なる。 例) 糖尿病に対するインスリン 感染症に対する抗生剤	抗うつ薬は脳内に (異常な) 機能変化を起こし、それがたまたま症状改善につながる。 薬物効果は患者と健常者と異なる。 例) 社交不安に対するアルコール 注意改善のための精神刺激薬

機能への影響を研究する Moncrieff と Cohen は後者の可能性を考えているが、どうであろうか。抗不安薬、睡眠薬、精神刺激薬は drug-centred model に適合するが、抗うつ薬に関しては現状のデータと臨床経験は disease-centred model を支持しているように筆者には思われる。

## II. 使用する際は単剤を原則とする

薬物療法を開始する際にも、不要な薬物を使わない、という心がけを守りたい。最小限の介入で改善をもたらす努力は倫理的にも科学的にも医療行為の基本原則である。旧稿<sup>15)</sup>と重なるが要点を述べておきたい。

### 1. 効果判定のために

1つの疾患に対して2つ以上の薬物を併用すれば、要不要の判定は理論的には不可能である。AとBの2剤を同時に処方すれば、得られた改善は、Aの効果かBの効果か、それともAとBとの両方が必要だったのか、いずれとも判別できない。プラセボ効果や自然経過をも考慮しなければならないとはいえ、AまたはBを単剤で処方することによって、その薬剤の効果の有無をはじめて確からしく判断できる。うつ病はしばしば慢性ないし再発性の疾患であり、治療期間は年余にわたる。処方している薬物の要否は、できるだけ正確に判定するよう心がけたい。そのためには、処方ではできるだけ単純な形にとどめておかななくてはならない。

### 2. 副作用最小化のために

効果との兼ね合い（リスク-ベネフィット）において考えなくてはならないが、副作用を最小限にとどめることは治療の原則である。薬剤を併用すると、効果判定と同様に、副作用の判定も困難となる。精神科治療薬の副作用はしばしば重複するから、AとBの2剤のうち、Aに起因するのか、Bに起因するのか、あるいは両者を併用したために生じたのか判定が困難となり、適切な対応がとりにくくなる。

そもそも処方薬が増えれば確率的に副作用頻度が増加する。また代謝レベルでの薬物相互作用のために血中濃度が上昇し、予想外の副作用が生じうる。近年薬物動態学が進歩して相互作用の実態が解明されつつあるが、すべてをコントロールすることは至難である。不用不急の併用の回避が基本である。

### 3. 治療成績の比較や照合のために

臨床医学各領域において、治療方法間の比較研究や薬物間の効果比較研究が盛んに行われ、臨床エビデンスに基づく治療が推奨されるようになってきている。選択した薬物療法が未治療に勝るかではなく、他の治療方法と比べて優越するか、少なくとも劣らないかが問われている。自分の行う治療行為の位置づけを知るには他との比較が必要となる。公表されている治療法と懸け離れた処方習慣を身につけてしまうと、他との比較や照合も困難となり独善に陥るおそれがある。この観点からも、単剤処方を基本とする習慣をつけるべきである。併用療法は参照すべき文献が少なく、効果の予測を科学的には論じがたいという意味では独善に陥りやすい治療法である。

### 4. 単剤治療で治るのか

うつ病患者約3,000人を対象とした米国のSTAR\*D研究<sup>20)</sup>によれば、第一段階のSSRI単剤で寛解基準に達したのはわずか30%程度にすぎない。しかし、この研究の対象患者の既往病相数は平均6回、現病相の平均罹病期間は25ヵ月であり、1つ以上の精神疾患の併存を65%の患者に認めている。また社会背景が異なるので単純には比較できないが、38%は失業中であり、35%は健康保険をもたない患者である。治療反応は必ずしもよいとは予想できない患者群である。最近発表された別の大規模研究 The International Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D)<sup>16)</sup>では、反復例が多いが（反復例が9割、5回以上の反復例が6割）、併存症は37%とSTAR\*Dよりは少ない患者層を対象とした研究

である。抗うつ薬に対する反応は、反応率は62.2%、寛解率は45.4%であったと報告されている。臨床試験の集計ではおよそ半数が寛解するという報告がある<sup>19)</sup>。通常の患者の半数程度は単剤治療で寛解に達するとみてよさそうである。

次に単剤治療と抗うつ薬併用治療の比較をみておこう。作用機序の異なる抗うつ薬の併用では、単剤治療よりも効果発現が早まり反応率が向上するという報告があるが<sup>5)</sup>、これとは逆に併用は反応率も寛解率も上げず副作用発現を増やしたという報告<sup>18)</sup>もあって、目下のところ結論には至らない。しかし仮に、治療開始時からの併用療法が単剤以上に良好な反応や寛解が得られるとしても、あるいはより迅速な改善が得られるとしても、効果判定が困難となって不要な薬物を使用するおそれがあり、確率的に副作用が増加するという不可避的なデメリットを伴うことは忘れてはならない。

#### 5. 薬物の特性を活かすために

うつ病の症状は、抑うつ気分、意欲低下、焦燥、不安、不眠、食欲不振など多岐にわたる。これらの症状に対し、抑うつ気分には選択的セロトニン取り込み阻害薬、意欲低下にはノルアドレナリン取り込み阻害薬、焦燥感にはレボメプロマジン、不安には抗不安薬、不眠には睡眠薬、食欲不振にはスルピリドと、個別に対応する意味はない。やや単純化して言えば、すべての症状はうつ病という病態から派生するのであるから、うつ病が改善すれば、すべての症状が軽快・消失する。

抗うつ薬はセロトニンまたはノルアドレナリンの再取り込み阻害作用において、基本的な薬理作用を共有している。個々の薬物の阻害能の強さやそれ以外の薬理作用がその薬物の特徴を形作っている。抗うつ薬同士を併用するのは、むしろ個々の特徴を失わせる。不謹慎なたとえであるが、エチルアルコールという基本成分を共有する各種酒類を混合して、それぞれの特徴を失わせるようなものである(図2)。症状を見極めて最適の一剤を選びたい。

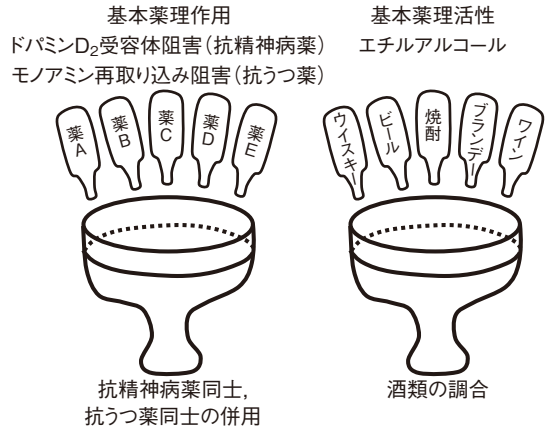


図2 多剤併用は薬物の特徴を失わせる  
(文献15より引用)

### Ⅲ. ベネフィットとリスクを考える

治療に伴うリスクに医師が盲目になりうる歴史的な事例として、しばしば言及されるのは西洋における瀉血療法である。科学的にはリスクのみあってベネフィットもない治療でも、固定観念が有効と判断させ続けることがあるのである。

現代では主要な治療法は科学的な検証を経て導入されるので、極端な錯誤が生ずることはないだろう。しかし診断も治療もその時代の支配的な見解の影響下にある。たとえば、双極うつ病に対する抗うつ薬の混合状態の惹起やサイクル促進可能性などのリスクについて30年前には無自覚であった。いわゆる伝統的診断においては単極性のうつ病は独立した分類に至らず、すべてのうつ病は躁うつ病ないし循環病の枠組みのなかに位置づけられていたから、単極と双極の治療を分けて考える発想が生じないのはやむをえないことだった。双極うつ病に抗うつ薬の単剤治療が推奨されなくなったのは、極性分類が浸透し、臨床疫学データが充実してからのことである。

個々の症例でのベネフィットとリスクの適切な評価の努力は必須であるが、リスクは最小化はできてもゼロにはならないことも忘れてはならない。

### おわりに

いくつかある選択肢のなかで、選んだ治療が最

善であったかどうかは事前にはもちろん実は事後にもわからない。まず心がけるべきは不要な薬物は使用しないことである。最小限の介入の心がけは科学的にも倫理的にも医療の基本である。本稿ではうつ病の治療に即して述べた。

### 利益相反

アステラス製薬, 中外製薬, 第一三共, 大日本住友製薬, エーザイ, ファイザー製薬, 日本イーライリリー, グラクソスミスクライン, ヤンセンファーマ, Meiji Seika ファルマ, 持田製薬, MSD, ノバルティスファーマ, 小野薬品工業, 大塚製薬, 塩野義製薬, 武田薬品工業, 吉富薬品の各株式会社から, 研究費, 講演料または相談料を額の多少にかかわらず平成 26 年度に受け取った。

### 文 献

- 1) Agorastos, A., Kellner, M., Stiedl, O., et al.: Blunted autonomic reactivity to pharmacological panic challenge under long-term escitalopram treatment in healthy men. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18; 1-11, 2015
- 2) American Psychiatric Association.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5). APA Press, Arlington, 2013
- 3) Anderson, I. M., Ferrier, I. N., Baldwin, R. C., et al.: Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*, 22 (4); 343-396, 2008
- 4) Barbui, C., Cipriani, A., Patel, V., et al.: Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 198 (1); 11-16, sup 1, 2011
- 5) Blier, P., Ward, H. E., Tremblay, P., et al.: Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*, 167 (3); 281-288, 2010
- 6) 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
- 7) Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., et al.: Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition neuroticism-extroversion-openness-personality inventory. *Am J Psychiatry*, 161; 1256-1263, 2004
- 8) Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., et al.: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*, 5 (2); e45, 2008
- 9) Knorr, U., Vinberg, M., Mortensen, E. L., et al.: Effect of chronic escitalopram versus placebo on personality traits in healthy first-degree relatives of patients with depression: A randomized trial. *PLoS ONE*, 7 (2); e31980, 2012
- 10) Knorr, U., Vinberg, M., Gade, A., et al.: A randomized trial of the effect of escitalopram versus placebo on cognitive function in healthy first-degree relatives of patients with depression. *Ther Adv Psychopharmacol*, 1 (5); 133-144, 2011
- 11) Levkovitz, Y., Tedeschini, E., Papakostas, G. I.: Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*, 72 (4); 509-514, 2011
- 12) Madeo, B., Bettica, P., Milleri, S., et al.: The effects of citalopram and fluoxetine on sexual behavior in healthy men: evidence of delayed ejaculation and unaffected sexual desire. A randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy, parallel group study. *J Sex Med*, 5; 2431-2441, 2008
- 13) Moncrieff, J., Cohen, D.: Do Antidepressants cure or create abnormal brain states? *PLoS Med*, 3 (7); e240, 2006
- 14) 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編: 日本うつ病学会治療ガイドライン II 大うつ病性障害 2013 Ver.1.1 ([http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood\\_disorder/img/130924.pdf](http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/130924.pdf))
- 15) 大森哲郎: 多剤併用療法を臨床薬理学から考える. *精神科治療学*, 18; 765-770, 2003
- 16) Saveanu, R., Etkin, A., Duchemin, A. M., et al.: The international Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D): outcomes from the acute phase of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*, 61; 1-12, 2015
- 17) Serretti, A., Calati, R., Goracci, A., et al.: Antidepressants in healthy subjects: What are the psychotropic/psychological effects? *Eur Neuropsychopharmacol*,

20 ; 433-453, 2010

18) Rush, A. J., Trivedi, M. H., Stewart, J. W., et al. : Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED) : acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*, 168 (7) ; 689-701, 2011

19) Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Vrijland, P., et al. : Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors : a meta-analysis of individual patient

data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 25 (4) ; 189-198, 2010

20) Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., et al. : Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D : implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 163 ; 28-40, 2006

---

## Basics of Pharmacotherapy for the Benefits of Patients

Tetsuro OHMORI

*Department of Psychiatry, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School*

The essence of drug therapy is to avoid the unnecessary use of drugs. We must initially consider whether or not to use a drug. For a depressive state, drugs are not necessary for an understandable psychological reaction, and should be carefully prescribed for mild depression with minor impairment in social and occupational functioning. Antidepressants do not have non-specific mood improvement effects. They exert effects by correcting the neurochemical imbalance related to the pathological depression. When we use pharmacotherapy, monotherapy is the basis. Monotherapy allows us to estimate the effects and side-effects properly, and to check the results with clinical evidence. Although the benefits of drug therapy are certain, we must remember that the risks cannot be reduced to zero even with efforts to minimize them.

<Author's abstract>

<**Keywords** : pharmacotherapy, depression, antidepressant, monotherapy>

---