

● ● ● 今日のうつ病診療 2010
 — 新型うつ病の診立てと治療的工夫 —

2010年4月21日
 安佐学術講演会
 佐々木メンタルクリニック
 佐々木高伸


● ● ● | 本日本話したいこと

- 今日のうつ病を取り巻く実態
- うつ病診療の基本と「新型うつ」への対応
- どこまで診るのか、どこから紹介するのか

● ● ● | 本日本話したいこと

- 今日のうつ病を取り巻く実態
- うつ病診療の基本と「新型うつ」への対応
- どこまで診るのか、どこから紹介するのか

● ● ● |




中国新聞
 2009年12月26日

● ● ● | うつ病患者の実態

- うつ病の有病率は、WHOの見解では人口の約3% (広島市に3万数千人)、日本の厚生科学研究調査 (平成14年度) では人口の約7% (広島市に約8万人) で、その多くは未治療であり、さらに増加傾向にあるといわれます。

● ● ● |



中国新聞
 2007年11月25日 (日)

● ● ● | うつ病は“こころの風邪”ではない
 — 再発性・慢性疾患で致死率も高い
 ことが分かってきている—

- 2/3は治るが、1/3は全くあるいは完全には治らない
- 再発率が高い(1回目60%、2回目70%、3回目90%)
- 薬物療法の有効率は65%
- 15%は2年以上の慢性経過をとる
- 重症の場合、うつ病患者の生涯自殺率は15%

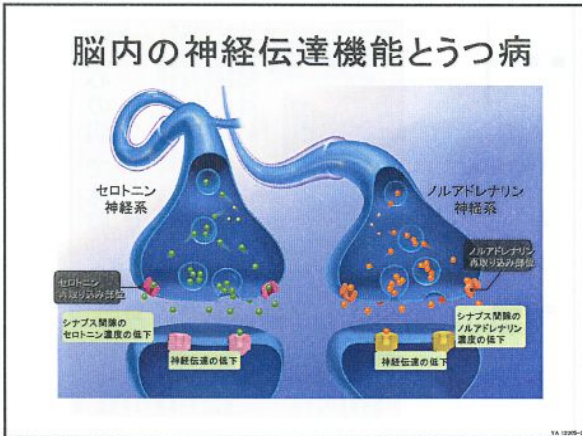
(DSM-IV-TR, 2000, Kupfer, 1998 APA, 一部改変)

● ● ● | ○ 遺伝的要素や発症前の生活習慣が発病に
 関与する
 ○ 難治例・再発例・慢性例が少ない
 ○ 重症例では死(自殺)にいたる

↓

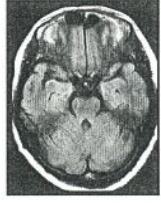
うつ病は“こころの生活習慣病”と考えるべき。
 からだの生活習慣病と対比して考えると、
 診療・対応の仕方が理解しやすい。

佐々木高伸 生活習慣病としてのうつ病治療
 広島市内科医会報第61号 2007



● ● ● | うつ病に関する最近の生物学的知見

- うつ状態では、海馬の細胞新生が低下し、萎縮を来す。(可逆性)
- うつ状態には、海馬におけるBDNF(脳由来神経栄養因子)が関与しているらしい。




● ● ● | 本日も話したいこと

- 今日のうつ病を取り巻く実態
- うつ病診療の基本と「新型うつ」への対応
- どこまで診るのか、どこから転介するのか

DSM-IV: 大うつ病エピソードの診断基準(米国精神医学会)
《大うつ病エピソードの基準》

以下の症状のうち、少なくとも1つがある。

1. 抑うつ気分
2. 興味または喜びの喪失

さらに、以下の症状を併せて、合計で5つ(またはそれ以上)が認められる。

3. 食欲の減退あるいは増加、体重の減少あるいは増加
4. 不眠あるいは睡眠過多
5. 精神運動性の焦燥または制止(沈滞)
6. 易疲労感または気力の減退
7. 無価値感または過剰(不適切)な罪責感
8. 思考力や集中力の減退または決断困難
9. 死についての反復思考、自殺念慮、自殺企図

・上記の症状がほとんど1日中、ほとんど毎日あり、2週間にわたっている。
 ・症状のために著しい苦痛または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。
 ・これらの症状は一般身体疾患や物質依存(薬物またはアルコールなど)では説明できない。

自死予防マニュアル「1- 自殺危険度の評価と対応- うつ病の早期発見とその対応」より

**精神科医は、薬を処方する前に
どんなことを考えるのか**

- ①器質性精神障害(軽度意識障害、薬剤性など)ではないのか
- ②うつ病以外の精神疾患(統合失調症、認知症など)ではないのか
- ③うつ病の重症度とサブタイプは
- ④発症要因は、家庭環境は、職場環境は、サポートしてくれる人はいるのか
- ⑤生育歴は、パーソナリティの傾向は
- ⑥医療化すべきなのか、抗うつ薬は必要か

うつ病の重症度

- 生活機能障害と自殺の危険度の視点から判断するのが実際の。
- 生活機能障害からみると、軽症:生活の形が保たれている(なんとか仕事をしている)、中等症:生活の形が保てなくなっている(仕事に行けないあるいは行かないほうがよい)重症:入院治療が必要、と分けられる。
- 自殺の危険度は、具体性が判断の物差しになる。

自殺の危険度(M.I.N.I)

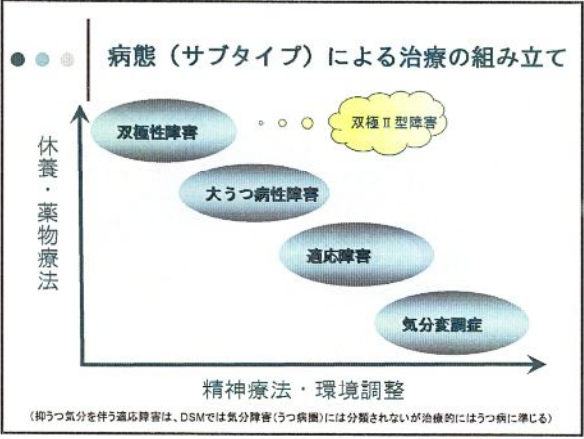
—この1か月間に—

- 1.死んだ方がよい、死んでいればよかったのに、と考えましたか?(1点)
- 2.自分を傷つけたいと思いましたか?(2点)
- 3.自殺について考えましたか?(6点)
- 4.自殺の計画をしたことがありましたか?(10点)
- 5.自殺を試みたことがありましたか?(10点)

—今までの人生で—

- 6.自殺を試みたことがありますか?(4点)

1~5点:低度
6~9点:中等度
10点以上:高度



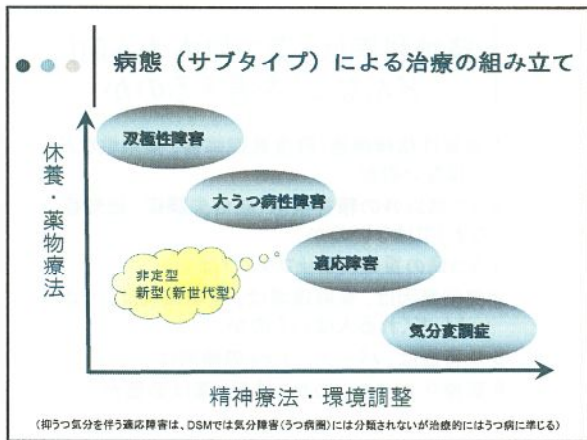
**双極II型障害が見逃されている!
軽躁病エピソード**

A. 持続的に高揚した、開放的な、またはいらだたしい気分が、少なくとも4日間続くはっきりとした期間があり、それは抑うつのない通常の気分とは明らかに異なっている。

B. 気分の障害の期間中、以下の症状のうち3つ(またはそれ以上)が持続しており(気分が単にいらだたしい場合は4つ)、はっきりと認められる程度に存在している。

- (1)自尊心の肥大、または誇大
- (2)睡眠欲求の減少(例:3時間眠っただけでよく休めたと感じる)
- (3)普段より多弁であるか、喋り続けようとする心遣
- (4)観念奔逸、またはいくつもの考えが競い合っているという主観的な体験
- (5)注意散漫(すなわち、注意があまりにも容易に、重要でないかまたは関係のない外的刺激によって他に転じる)
- (6)目標志向性の活動(社会的、職場または学校内、性的のいずれか)の増加、または精神運動性の焦燥
- (7)まずい結果になる可能性が高い快楽的活動に熱中すること(例:制御のきかない買いあさり、性的無分別、またはばかげた商売への投資などに専念する人)

(APA, DSM-IV-TR, 2000)



メランコリー型（従来型）うつ病 —うつ病中核群—

A. 現在のエピソードの最も重症の期間に、以下のどちらかが起こる。
 (1)すべての、またはほとんどすべての活動における喜びの喪失。
 (2)普段快適である刺激に対する反応の消失（何かよいことが起こった場合にも、一時的にさえ、より良い気分とならない）

B. 以下のうち3つ（またはそれ以上）
 (1)はっきり他と区別できる性質の抑うつ気分（すなわち、抑うつ気分は愛する者の死の後に経験されるような感情とははっきり異なるものとして経験される）
 (2)抑うつは決まって朝に悪化する。
 (3)早朝覚醒（通常の起床時間よりも少なくとも2時間早い）
 (4)著しい精神運動静止または焦燥
 (5)明らかな食欲不振または体重減少
 (6)過度または不適切な罪責感

DSM-IV-TR, 2000



昨今若い世代によくみられる 軽症・難治性のうつ病

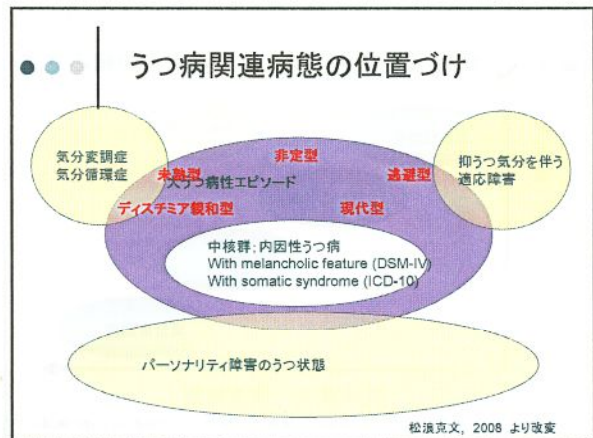
- 最近「非定型」の特徴（気分の反応性、過眠、過食、鉛様麻痺、対人関係の拒絶に対する過敏性）を持つ治療困難例が増加している。（以前hysteroid dysphoriaとも呼ばれた）
- 最近「新型（新世代型）」（葛藤反応型、逃避型、未熟型、現代型、ディスチミア親和型など呼称は様々）の若者に多く、軽症だが治り難いうつ病が増えている。（以前ヒステリーとの異同が論じられた）

↑
個人的見解だが、治療的には、ヒステリー（転換性障害）に準じて進めていくのがよいと考えている。つまり、薬物療法と精神療法（支持的、認知療法的）・環境調整・リハビリテーションとを組み合わせる治療を進めるのが実際の。

ディスチミア親和型うつ病

- ①メランコリー親和型には近似しにくい経歴を示す。
- ②輪郭のはっきりしない不全感と心的倦怠を中心に呈する。
- ③抑制症状や罪業感に薄く、回避行動が主体でときに他罰的である。
- ④大うつ病の診断基準を満たしている。

権味伸：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



どのように治療するのか

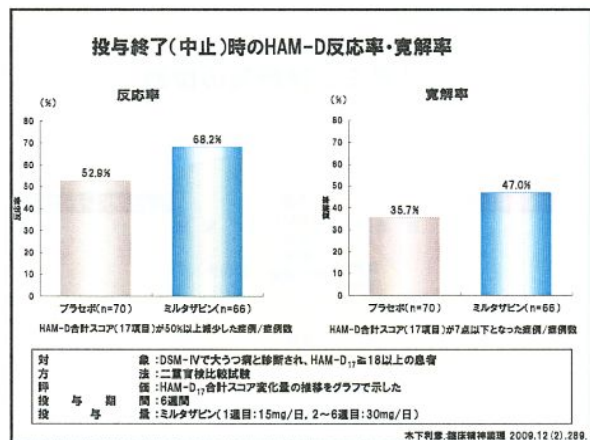
—生活習慣病ですから、生活指導は不可欠です—

薬物療法+精神療法(生活指導)

↑
広い意味でのカウンセリング
(治療的意図を持った会話)です。

↑

実は薬物療法の30~50%は精神療法(プラセボ効果)なのです。



ミルタザピンとプラセボの副作用発現率

5%以上発現した副作用	プラセボ対照試験		長期投与試験
	プラセボ (%)	ミルタザピン (%)	全症例 (%)
傾眠	30.0	47.1	42.2
口渇	14.3	20.0	16.5
体重増加	0.0	6.7	13.8
倦怠感	1.4	14.3	10.1
γ-GTP増加	0.0	6.7	9.2
ALT(GPT)増加	1.4	12.9	8.3
便秘	4.3	12.4	6.4
AST(GOT)増加	1.4	7.6	3.7
浮動性めまい	0.0	7.1	0.0
悪心	7.1	4.3	1.8

※ 国内臨床試験成績より

うつ病における薬物療法の位置づけ

- 医師-患者関係という人間関係にとって、薬物は単なる「化学物質」ではない
 プラセボ効果
 移行対象としての薬剤(おしゃぶり効果)
- コンプライアンスからアドヒアランスへ
 治療契約に基づく治療同盟があってはじめて適切な薬物療法が可能となるし、十分な効果も期待できる。(この点も生活習慣病と共通) 本人・主治医はもちろん、かかりつけ医、産業医を含めた周囲の薬物療法に関する共通の正確な理解が必要。

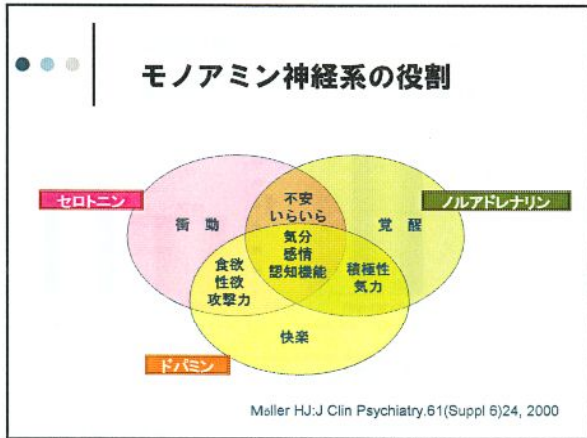
抗うつ薬における世代交代

分 類	一 般 名	発 見 年
第一世代	イミプラミン	1959
	アミトリプチリン	1961
	トリミプラミン	1965
	ノルトリプチリン	1971
	クロミプラミン	1973
第二世代	アモキサピジン	1980
	ロフェプラミン	1981
	ドスレピン	1985
	マプロチリン	1981
四環系	ミアンセリン	1983
	セチプチリン	1989
その他	トラゾドン	1991
第三世代	ルボキサミン	1999
	luoxetine*	—
	ロキセチン	2000
	ルトラリン	2006
	italopram*	—
第四世代	SNRI	2000
	venlafaxine*	—
	デュロキセチン	2010
NaSSA	ミルタザピン	2009

注: 効果はあるが副作用が問題 (第一世代) / 効果はやや弱い副作用が少ない (第三世代)

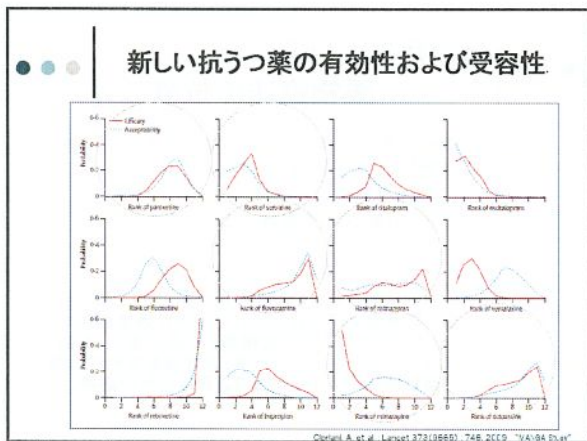
うつ状態における薬剤選択

- ・ **抗不安薬**: ベンゾジアゼピン系、セディール
 生活指導を行い、まず抗不安薬のみで経過をみることもある。
- ・ **SSRI**: ルボックス・デプロメール、パキシル、ジェイゾロフト
 比較的軽症。不安が強い。高齢で合併症の可能性。
- ・ **SNRI**: トレドミン、サインバルタ
 軽症から中等症。意欲障害が強い。
- ・ **NaSSA**: リフレックス・レメロン
 軽症から中等症。不眠が強い。再取り込み阻害薬との併用も。
- ・ **スルピリド**: ドグマチール
 軽症。食欲不振が強い。若い。診断が不明確。
- ・ **三環系・四環系抗うつ薬**
 中等症から重症。焦燥感あり。若い。副作用を理解できる。



うつ・不安関連疾患主要治療薬の取得適応症(国内)

	SSRI			SNRI	NaSSA
	デプロメール ルボックス	パキシル	ジェイノロフト	トレドミン	リフレックス レメロン
	明治製薬 アステラス	GSK	ファイザー	旭化成 ヤンセン	明治製薬 シェリング・ プラウ
うつ病・うつ状態	●	●	●	●	●
不安障害	強迫性障害 (OCD)	●	●		
	パニック障害		●	●	
	社交不安障害 (SAD)	●	●		
	全般性不安障害 (GAD)				



- ### 抗うつ薬処方上の注意点
- 処方する前に → 相互作用
 - 投薬を始めてから → 副作用
 - 賦活症候群 (Activation syndrome)
 - 中断症候群
 - 中止する時に →
 - 特にSSRIで注意!

新しい抗うつ薬の薬物動態の違い

薬剤名	フルボキサミン	パロキセチン	セルトラリン	ミルナシフラン	ミルタザピン
パラメータ					
半減期	約9~14時間	約15時間	約24時間	約8時間	約30時間
食事の影響	なし	なし	なし	あり C _{max} を阻害低い	なし
代謝酵素	2D6	2D6	2C19, 2C9, 2B6, 3A4 等	主に3A4	2D6, 1A2, 3A4
阻害酵素	1A2, 3A4, 2D6, 2C19	2D6	ほとんどなし		なし
活性代謝産物	なし	なし	デスメチルセルトラリン*	なし	N-メチル化**
血中濃度	線形	非線形	線形	線形	線形

* : 阻害程度は1/8以下
 ** : フラントにおいてα2受容体、5-HT2受容体及び5-HT3受容体への親和性はミルタザピンと同程度であったが、これらの受容体が発現するin vivo試験におけるED50値はミルタザピンと比較して10倍以上高かった。 会社インタビューフォーム引用


- ### 新しい抗うつ薬でよく問題になる副作用
- SSRI: 悪心・嘔吐・下痢、体重増加、性機能障害、(賦活症候群)
 - SNRI: 尿閉、頭重感、悪心
 - NaSSA: 眠気、体重増加

Activation syndrome (賦活症候群)

- SSRIなど抗うつ薬の投与初期に生じる、中枢刺激症状
- 日本の調査では出現率は4%程度(Harada et al 2008)
- 攻撃性や衝動性を伴い自殺・自傷行為や暴力行為につながる例もある
- 投与を開始した時や増量した時には注意を要する
- **18歳未満の患者はリスクが高い**
- **18~29歳のヤングアダルトでも注意すべき**

Activation syndromeの症状

- 不安・敵意・焦燥・衝動性
- パニック発作・アカシジア/精神運動不穏
- 不眠・躁・軽躁・易刺激性



2009年3月8日 中国新聞
田島 浩:「実地臨床のための SSRIの使い方」(インターサイエンス社)、一部改変

抗うつ薬添付文書の注意改訂 —2009年5月8日付け—

1.重要な基本的注意

(2)不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病(演者注:所謂Activation Syndrome)等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの行動・症状を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処理を行うこと。

(4)家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

うつ病学会の対応 —抗うつ薬の適正使用に関する委員会—

- 抗うつ薬の適切な使い方について
—うつ病患者様およびご家族へのメッセージ—
(2009年6月16日)
- SSRI/SNRIを中心とした
抗うつ薬適正使用に関する提言
(2009年10月30日)

SSRI/SNRIを中心とした 抗うつ薬適正使用に関する提言 —うつ病学会 抗うつ薬の適正使用に関する委員会—

IV.薬の使い方(用法、用量、増量・減量の方法等)について

(1)用量:一般的な注意点として大量投与は避ける

(2)用法:原則通り、漸増法、漸減法で行うこと

(3)投与初期(1~2週間)および増量あるいは変更時にはよりきめの細かな観察(通院間隔を短くするなど)を行うことは当然であるが、この時期に限らず、投与前に比して、焦燥感、激越、イライラ感、攻撃的態度などが見られる場合には、投与継続の可否や鎮静作用のある薬剤の併用などを含め再検討する

(4)双極性障害に診断が明確になった場合には、原則として、気分安定薬を主剤とし、抗うつ薬を単独で使用しない

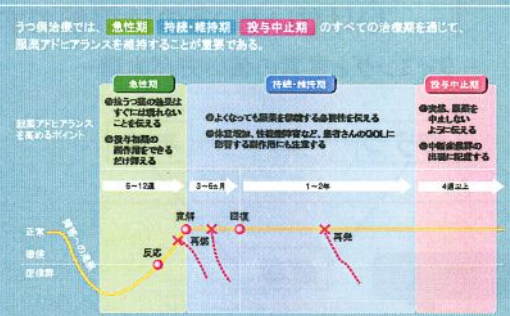
※ 若い患者(30歳まで、特に24歳以下)に処方する場合には、より注意深い観察が必要である(演者注)

SSRI中断症候群: (SSRI Discontinuation Syndrome)

- SSRIを長期服用後、急激な中断・減量後24~72時間以内に発現。
- 主な症状は、めまい、感覚異常(電撃感)、不安定な歩行、不安・焦燥、嘔気、振戦。
- SSRIの再投与により、72時間以内に症状消失。
- 急激に中断した場合の34.5~66%に起こる。

薬物療法はいつまで続けるのか

うつ病治療では、急性期、持続・維持期、投与中止期 のすべての治療期を通じて、服薬アドヒアランスを維持することが重要である。



参考: D. S. G. Fuschberg (2006) 24-19
上野 隆司: 実地臨床のためのSSRI/SNRIの使い方(インターサイエンス社)、第2版24-19
監修: 田島浩(京都府立医科大学 精神科)

再燃・再発予防のための薬物療法

急性期の治療が奏効した後は再燃を防ぐために(持続療法)

- 奏効した抗うつ薬の投与を続ければ、再燃率を10~25%まで下げることが示されている。
- 一般に寛解後3~6ヵ月間の投与が推奨されている。

再燃あるいは反復性の再発を予防するために(維持療法)

- 急性期治療に奏効した抗うつ薬を同用量で継続することが有効である。
- 演者の私見としては、減量への努力は必要だが、特に高齢者には糖尿病や高血圧(生活習慣病)と同様に持病としての長期薬物コントロールを推奨する。

以上 笠原 浩「うつ病と薬物療法」『精神医学』2008年12月号 513-518頁

従来型(中核群)における生活指導

1. 軽くとも治療の対象になる不調(医療化:演者註)であって、決して単なる「気のゆるみ」や「怠け」でないことを、本人のみならず関係者に告げる
2. できるだけ早い時期に心理的の休息をとるようすすめる
3. 予想される治療の時点を告げる
4. 治療中、自己破壊的な行動をしないことを約束してもらう
5. 回復過程には一進一退のあることを繰り返し予告し、一喜一憂しないように告げる
6. 人生にかかわる大決断は治療終了後まで延期するようアドバイスする
7. 服薬の重要性を説き、服薬で生じるかもしれない副作用をあらかじめ告げ、関心を示す人にはその作用仮説を説明する

笠原 浩: 精神科治療学 31(5): 723, 1997

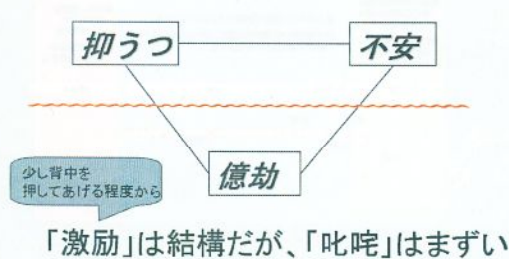
中核群と新世代型の治療的対応

- 中核群: 「病氣」であることを告げ(医療化)、休養を中心とする生活指導(笠原の小精神療法: 前述)と薬物療法とで治療を組み立てる。
- 新型(新世代型): 休養と薬物療法のみでは遷延化することが多い。治療的枠組み(是々非々の対応)と治療の主役はあくまで患者自身であるという認識(リハビリ的発想)が重要。

項目	1. 初期	2. 中期	3. 後期	4. 最終
症状	うつ病の症状(抑うつ、不安)が顕著に現れる。	抑うつ、不安が軽減し、生活リズムが徐々に整ってくる。	抑うつ、不安がほぼ消失し、生活リズムが安定する。	抑うつ、不安が完全に消失し、生活リズムが完全に安定する。
治療	薬物療法(抗うつ薬)を開始し、生活指導(休養)を実施する。	薬物療法(抗うつ薬)を継続し、生活指導(休養)を継続する。	薬物療法(抗うつ薬)を減量し、生活指導(休養)を継続する。	薬物療法(抗うつ薬)を中止し、生活指導(休養)を継続する。
経過	抑うつ、不安が顕著に現れる。	抑うつ、不安が軽減し、生活リズムが徐々に整ってくる。	抑うつ、不安がほぼ消失し、生活リズムが安定する。	抑うつ、不安が完全に消失し、生活リズムが完全に安定する。
注意点	抑うつ、不安が顕著に現れる。	抑うつ、不安が軽減し、生活リズムが徐々に整ってくる。	抑うつ、不安がほぼ消失し、生活リズムが安定する。	抑うつ、不安が完全に消失し、生活リズムが完全に安定する。
その他				

うつ病患者を絶対に励ましてはいけないというのは誤解です

—タイミングと言葉の使い方が大切—



本日お話ししたいこと

- 今日のうつ病を取り巻く気風
- うつ病診療の基本と「新型うつ」への対応
- どこまで診るのか、どこから紹介するのか

