

2. 抗精神病薬・抗うつ薬—— [2]

抗うつ薬

原井宏明

抗うつ薬や催眠鎮静薬、抗不安薬は頻繁に処方される中枢神経用薬である。全診療科の医師を対象にしたアンケート調査によれば、抗うつ薬は半数以上の医師が、催眠鎮静薬・抗不安薬は8割弱の医師が処方していると答えている。

これらの薬剤は薬剤や用量の選択、併用・頓服の有無などについて医師による使い方の違いが大きい。第1世代とされる三環系抗うつ薬の開発から半世紀が経過していること、過去数年間に選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) や選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor: SNRI) のような新しい薬剤が上市されたこと、うつや不安に関する治療のエビデンスが集積し、これらの問題に対するとらえ方、治療の仕方が過去20年間に大きく変わったことが影響している。最近ではフルボキサミンに対して社会不安障害(対人恐怖)の効能追加、パロキセチンに対して強迫性障害(強迫神経症)の効能追加が行われた。抗うつ薬は決して“うつ”だけの薬ではない。現在では“抗ストレス薬”と呼ぶほうが適切である。

対象と薬の種類、量のマッチング

頻用される抗うつ薬の効能と副作用を表1に示した。表にてセロトニン再取り込み阻害作用のある薬剤 (SRI, SSRI) のみが強迫性障害と社会不安障害に効能がある。それ以外は薬剤間の効能の差は小さい。一方、効果と用量には大きな関連がある。期待された効果が得られない場合は、薬剤選択を見直すことよりも用量を見直すことが重要である。

薬剤ごとの副作用の違いは明確である。薬剤を選択する時は、患者と副作用のマッチングが重要な判断材料になる。

三環系抗うつ薬は大量服薬時に致死性不整脈が生じる可能性が高い。また、長期服用時に行動毒性(鎮静、運動作業性の低下、記憶力低下)、痙攣閾値の低下が生じることがある。これらが問題になる場合はSSRIやSNRIが第一選択になる。

SSRIやSNRIは投与初期や増量時に悪心、嘔吐、下痢等の消化器系副作用が2割程度の患者に起こる。続けるうちに大半が消失する。数日続けても改善せず、錠剤を見るだけで嘔気を催すような場合は他剤に変更する必要がある。

〈表1〉抗うつ薬の効能と副作用

薬剤名 (商品名)	分類	効能(用量・mg)							副作用		注意
		うつ	パニック 障害	強迫性 障害	社会不安 障害	GAD, PTSD, PMS	神経因性 疼痛	その他	開始 すぐ	長 期	
スルピリド (ドグマチール [®])	非定型 抗精神病薬	150～300			50～300 医師によっては幅広く使われている。 エビデンスはない			食欲増進 乳汁分泌促進	少ない	乳汁分泌 無月経 体重増加	長期使用の場合 は見直し
ミルナシبران (トレドミン [®])	SNRI	100			効果があるかもしれない					性機能障害	腎から排泄
パロキセチン (パキシル [®])	SSRI	20～40	30	40～50		20～40		早漏	悪心 嘔吐 口渇	性機能障害 離脱症状	併用禁忌多数
フルボキサミン (ルボックス [®] ・ デプロメール [®])	SSRI	150～300	150	150～300		150					
クロミプラミン (アナフラニール [®])	SRI, 三環系	50～225	75～225	150～225		75～225		ナルコレプシー		振戦 体重増加 行動毒性 QT延長	大量服薬による 致死性不整脈
イミプラミン (トフラニール [®])	三環系	200～300	150		プラセボと同等	75～225		線維筋痛症	口渇 倦怠感 便秘	起立性低血圧 痙攣発作	
アミトリプチリン (トリプタノール [®])	三環系	150～300	150								
プラセボ (自然治癒の可能性)		3～6カ月 で50%	1カ月で 50%	3カ月で25%		3カ月で 50%	50%				

頻用されている抗うつ薬について効能と副作用、注意点、用量 (mg 単位) を示す。スルピリドを除き、示された用量の1/3程度から数日おきに漸増することが必要である。アンダーラインは添付文書にはない用法、用量である

GAD: 全般性不安障害

SRI: セロトニン再取り込み阻害薬

PTSD: 心的外傷後ストレス障害

SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

PMS: 月経前緊張症

SNRI: 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

効果の判定

うつや不安、疼痛の問題は自然治癒やプラセボ反応が起こることが多い。そして薬剤治療による改善は4～8週程度後に起こる。これらの症状は患者の気分や考えを問診することによって評価される。漫然と薬を処方して終わりにするのではなく、最低でも2～3週間ごとに患者の状態を問診し、治療の効果を判断する必要がある。

●スルピリド

抗うつ薬の処方調査によれば、頻度順で1、2位の地位を占める。投与当日に起こる副作用が少なく、患者に対しては「胃薬にもなる軽い安定剤」として説明するだけで済むこと、初期用量からの増量が不要であること、依存性がなく禁忌が少ないこと等が理由である。

対象患者：

うつ、不安を伴うどのような疾患であっても適応がある。投与翌日から患者が実感できる改善効果がある。診断が不明な時や患者が副作用に敏感な時にはファーストチョイスである、とする意見がある。またSSRIやSNRIとスルピリドを併用することで即効性とSSRIなどによる消化器系副作用の予防が期待できるという意見もある。これらの意見をサポートするエビデンスは今のところない。8週間以上の期間を持つ臨床試験では、他の抗うつ薬に効果が劣るとするエビデンスが複数ある。

代表的な薬剤：▷先行薬 ▶ジェネリック(以下同じ)

▷ドグマチール^{*}、アピリット[※] [錠剤：50mg, 100mg, 200mg, カプセル：50mg]

▶ヨウマチール^{*} [カプセル：50mg]

▶スルピリド^{*} [錠剤：50mg, 100mg, 200mg]

通常の使い方：

うつ病に対して150～600mg、統合失調症に対して300～1200mg、消化性潰瘍に対して150mg。うつ病に対して50mg/日1回投与することで、副作用がなく即効性を期待できるとする意見がある。

使い方のポイント

プライマリケアにおけるうつや不安の問題は自然寛解がかなり期待できる。食欲改善、不安焦燥の改善について即効的効果を期待してスルピリドを使用するメリットがあると思われる。4週間以上継続しても、うつや不安の改善が得られない時には、他の抗うつ薬に切り替えるべきである。

副作用：

少量であれば投与初期の副作用はほとんどない。長期的使用による無月経・乳汁漏出症候群がかなりの頻度で見られる。遅発性ジスキネジアを引き起こすこともある。

患者さんへのひとこと

副作用が少なく、即効性があるとして広く使われている薬剤です。食欲増進効果があります。4週間以上継続してもよくなる場合は相談して下さい。

●パロキセチン

ノルアドレナリン再取り込み作用や、他の神経伝達物質受容体に対する親和性がほとんどないSSRIの1つである。現在、わが国では抗うつ薬として最も処方されている薬剤である。うつ病とパニック障害に対する効能が承認されている。平成18年1月に強迫性障害に対する効能が追加された。

代表的な薬剤：

▷パキシル[®] [錠剤：10mg, 20mg]

使い方のポイント

頻用される抗うつ薬の中では中枢神経興奮作用が強い。投与初期に不安や不眠が増強することがある。不眠が生じる場合には朝食後投与に変えるとよい。

半減期が短く、1～2日服用しないと、離脱症状(めまい、ふらつき、吐き気、頭痛)が起こることがある。服用を再開すると消失する。患者に事前に説明しておく必要がある。

自殺について

うつ病は自殺との関連が知られており、一般にはうつ病を治療することが自殺の予防につながると信じられている。しかし実際には、抗うつ薬によって自殺リスクが減ることはなく、一部のSSRI、特にパロキセチンでは自殺リスクがプラセボよりも有意に高いことが近年の臨床試験によって明らかになった。

希死念慮については避けることなく話し合うことが望ましい。また自殺のリスクがある患者には抗うつ薬を使用すれば対策が終わったと考えてはならない。よく患者の話聞くこと、必要な場合は専門医に紹介するなどの対応が必要である。

●フルボキサミン

日本で最初のSSRIである。うつ病と強迫性障害に対する効能が承認されている。2005年10月に社会不安障害に対する効能が追加されている。

代表的な薬剤：

▷ルボックス^{*}、デプロメール^{*}[錠剤：25mg, 50mg, 75mg]

使い方のポイント

興奮作用も鎮静作用もない中立的な薬剤である。力価が低いため、十分な量(150～200mg以上)まで2～3週間かけて増量する必要がある。

●アミトリプチリン、イミプラミン

50年以上にわたって使われている抗うつ薬である。抗うつ作用そのものの効果について、これらの薬剤を上回る薬剤はまだない。また、うつ病以外の疾患に対する効果が最もよくわかっている薬剤である。

セロトニン再取り込み阻害作用が弱く、強迫性障害や社会不安障害に対してはクロミプラミンやSSRIに比して劣る。

代表的な薬剤：

▷トリプタノール^{*}、ノーマルン^{*}[錠剤：10mg, 25mg]、アミプリン^{*}[錠剤：10mg]
▷トフラニール^{*}、イミドール^{*}[錠剤：10mg, 25mg]

使い方のポイント

抗コリン作用、鎮静作用が強い。口渇や便秘に対する対症療法が必要になることがある。

●クロミプラミン

イミプラミンから誘導された抗うつ薬である。セロトニン再取り込み阻害作用があり、強迫性障害や社会不安障害に対しても有効である。

使い方のポイント

抗うつ薬の中では唯一、注射薬が用意されている。経口摂取が不可能な患者でも、点滴によって投与することが可能である。

代表的な薬剤：

▷アナフラニール^{*}[錠剤：10mg, 25mg, 注射液：25mg(2mL)]

うつ薬について患者さんへの注意

現在よく使われている精神科の薬には「強い薬」はありません。一時に大量に服用したとしても後遺症が残らないものがほとんどです。強い薬も少量であれば弱くなります。

抗うつ薬についての注意

うつや不安、心配、強迫観念、パニック発作、痛みなどの治療に使う薬です。2～3週間続けるうちに、症状が気にならなくなります。ストレスに強くなる体質をつくる薬と呼ぶこともあります。

使い方の注意

抗うつ薬は少なめの量から、1週間ごとに量を増やし、3～4週間後には最初の量の2～3倍にすることが通常です。効きめが感じられないうちから量を増やすことになります。これは、最初から必要な量を出すと副作用のために飲めない方が多いからです。うつや不安、心配の治療には気長な取り組みが必要です。時間をかけてしっかり治せば、再発もありません。よく相談しながら、薬を続けるようにして下さい。

症状がよくなっても薬を続けることがあります。病気の再発を予防するためです。

抗うつ薬は飲んでから効果が出るまでに2～3週間のずれがある薬です。気分に合わせて量を増やしたり、減らしたり、種類を増やしたり、減らしたりしても、違いが出るのは相当に先のことです。

抗うつ薬は数種類以上あります。1つの薬が合わない場合、他の薬に切り替えることがあります。どの薬が1番よく効くか、強いかは実際に使ってみるまではわかりません。過去に抗うつ薬を飲んだことがあり、効きめがあったという場合には、その薬があなたには1番よい薬です。そのことを伝えて下さい。

副作用

だるい、きついなどの副作用は飲み始めた頃が1番強く出ます。1週間くらいで副作用が和らぎ、2、3週間くらいしてから気分がよくなるのが普通です。副作用の現れ方には個人差やその時の体調による影響がとても大きいです。不快な症状があっても2、3日様子を見て、よくなるのか、悪くなるのかを判断してから、薬を止めるか続けるかを決めます。

薬を急にやめた時

1～2日、薬を飲み忘れると朝起きた時などに、めまいやふらつき、嘔気を感じる場合があります。薬を再び飲めば消えます。薬を止める時は量を徐々に減らすようにして下さい。

癖になること

アルコールやたばここと比べると抗うつ薬は癖になりにくい薬です。依存症を起こす方は100人に1人程度です。それでもストレスを感じた時や、つらい時にその場を一時的にしのごために自己判断で頓服するということを繰り返していると、薬がないと不安に感じるようになります。指示を守り、定期的に服用するようにして下さい。