

あると考えれば、それも納得ですね。そのため、プライマリケアで抗うつ薬の使い分けを深刻に悩む必要はないのです。相互作用や副作用や薬価などを考慮して、自分で使い慣れたものを選択すべきです。強いて言うならば、ミルタザピンは明らかに鎮静がかり嘔気を軽くし食欲が増すという異色のタイプなので、それを必要とするかどうかで考えましょう。

双極性障害を除外してから治療を開始する

双極性障害に対して抗うつ薬を用いることもあります。それは精神科医によって用心深くなされるべきです。双極性障害を思わせる症状は、不眠よりも過眠、食欲低下（体重減少）よりも食欲増進（体重増加）、25歳以下の発症、双極性障害の家族歴、精神病症状の存在、抗うつ薬による躁転、うつ病エピソード回数の多さ、などです。

過去の躁病/軽躁病エピソードを聴取する際は、このような聞き方をしましょう。

「自信が出てきて、上司に対してはっきりと意見を言えた時期がありましたか？」

「気が大きくなって、つい大きな買い物をしてしまったことがありましたか？」

「考えがたくさんめぐって、人とたくさんおしゃべりやLINEをしてしまった時期がありましたか？」

「眠れないことが続いて、そこから寝るのがもったいない、起きて何かしていたと思ったような時期がありましたか？」

なお、躁病エピソードと軽躁病エピソードとの違いは、症状の強さ（前者は入院を要するレベル、後者は外来でやっていけるレベル）と、症状の長さ（前者は1週間以上持続、後者は4日以上持続）です。

投与量

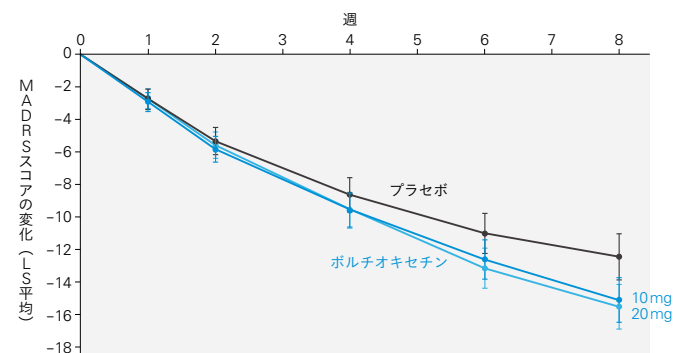
投与初期の副作用を軽減するために、添付文書の初回用量の半分から開始します。必要量に上げるまで時間は少しかかりますが、“待てる”患者さんであればこれくらいの配慮はあって然るべきでしょう。

また、これまでは「添付文書にある最大投与量まで増やす」というのが定石でした。例えばセルトラリンなら100 mg/day、エスントロプラムなら20 mg/day というよう

に。しかし、最近のシステマティックレビューでは、ほとんどの新規抗うつ薬において最大投与量の半分程度でうつ病に対する有効性は頭打ちとなり、かえって副作用のほうが強くなることが示唆されています¹⁷。セルトラリン 50 mg/day で反応がない場合、100 mg/day に増量してもメリットに乏しいことのほうが多いようです（もちろん全員がそうだと断言しているわけではありません）。

日本で行なわれた承認の決め手になった臨床試験を見てみると、例えばボルチオキセチン 10 mg 群と最大投与量である 20 mg 群とを比べてもほとんど有効性に差はありません¹⁸。

ボルチオキセチン 10 mg と 20 mg とで有効性に差はあるか？¹⁸



私の経験では、抗うつ薬が効く患者さんは、概して初回投与後や最初の増量後で何らかの反応を示すことが多いです。実際に、最初の2週で何らかの反応を示す Early Partial Responder¹⁹はその後の経過も良く、一方、それほど反応を示さない患者さんは抗うつ薬を増量していても敗色濃厚であるとするメタ解析もあります²⁰。

こういったことを考慮すると、上限量の半分まで増量してピクリとも反応しなければ、上限量まで行っても大した動きはなく、結局は次の一手に進む可能性が高そうです。ただ、なかには上限量にしてからググッと良くなる患者さんもいるので、難しいところです。

¹⁷ Acta Psychiatr Scand. 2020 May; 141(5): 401-409.

¹⁸ Psychiatry Clin Neurosci. 2020 Feb; 74(2): 140-148.

¹⁹ 抗うつ薬を開始して2週間の段階で、評価尺度が20%以上の改善を示す患者さん

²⁰ J Clin Psychiatry. 2009 Mar; 70(3): 344-353.

上記のシステマティックレビューは、必ず上限量の半分にしろと言っているわけではありません。診ている患者さんの多くが上限量の半分程度になっていれば概ねよし、という目安でしょう。なお、この投与量はあくまでもうつ病に対するものです。不安症や強迫症においては同様の解釈はできないのでご注意ください。

初回の処方例

2週後に再診予約を取った場合

- セルトラリン 25 mg 錠 0.5 錠 1日1回就寝前 14日分

あるいは

- セルトラリン 25 mg 錠 0.5 錠 1日1回就寝前 7日分
(処方箋コメント：最初の1週間)

セルトラリン 25 mg 錠 1 錠 1日1回就寝前 7日分
(処方箋コメント：次の1週間)

と増量するよう処方箋で指示をしても良いでしょう。患者さんには

「1錠にして気持ち悪くなったら、0.5錠に戻してください」

「飲んで眠くなくなるようなら、朝ご飯の後にずらしてください」

などとお話ししておきます。

不眠が強く食欲不振や嘔気が目立つ場合

- ミルタザピン 15 mg 錠 0.5 錠 1日1回就寝前 14日分

という処方でも良いでしょう。

「翌日の眠気が強ければ、さらに半分に割ってください」

「寝るまで時間がかかるようなら、飲む時間を前倒しても良いですよ」

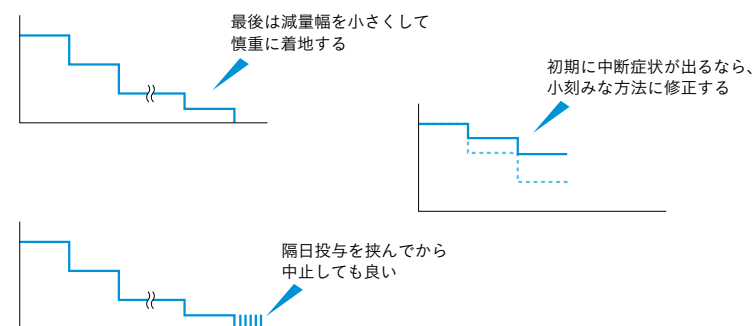
などと付け足しておきましょう。

投与期間と減量方法

寛解後も6ヵ月程度は寛解時の量を続け、その後徐々に減量し中止に持っていくことがガイドラインで推奨されています。例えば、エスシタロプラム 20 mg/day で寛解したのであれば、20 mg/day を最低でも6ヵ月は引っぱります。この6ヵ月という期間は初発のうつ病の場合であり、再発性のうつ病では期間が異なります。

減量については、私は4~8週間ごとに20→15→10→5→2.5→0 mg/day としています。20→15の段階で中断症状が出たらすぐに20に戻し、もう少し慎重に20→17.5→15→…のように、ステップを増やしていきます。

減量の後半は、5 mg/day からいきなり0にするのではなく、5→2.5→0 mg/day と小刻みに減らします。場合によっては、その間に2.5 mgの隔日投与を2週間ほど入れても良いでしょう。



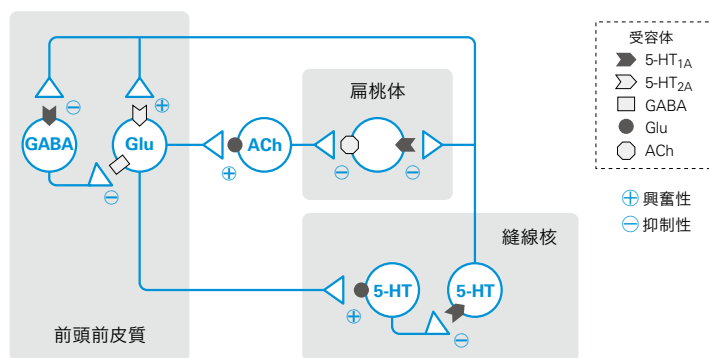
どんな薬剤でも減量後半になればなるほど慎重にすべきだ、と私は考えています。同じ5 mg を減らすにしても、20 mg から15 mg になると、5 mg から0 mg になるのでは、身体への影響は異なると思うからです²¹。この減量方法は、うつ病でも不安症でも強迫症でも同じです。患者さんは「早く薬を辞めたい!」という焦りを持つことがあります、そこは慎重にやっていきましょう。

21 ユニクロの社長が1万円落としても痛くはないでしょうが、私が1万円落としたらこの世の終わりです。

不安症の治療ではモノアミン作動薬（抗うつ薬）を主に用います。シナプス間隙のセロトニンを長時間留まらせ、もしくはシナプス後部のセロトニン受容体に働きかけ、その作用によって感情や報酬/嫌悪に大きく関与する脳領域に影響を与え、予測誤差だらけになった状態を落ち着けます。しかし、セロトニン云々がモノアミン作動薬による不安症治療の本態なのかは不明です。うつ病のモノアミン仮説と同様、不安症についても確定的なことはまだ言えません。

扁桃体は縫線核³からセロトニンニューロンの支配を受けており、扁桃体の5-HT₂受容体や5-HT₃受容体の刺激が扁桃体の活動を高める一方、5-HT_{1A}受容体の刺激が扁桃体の活動を抑えることが知られています⁴。縫線核からのセロトニンニューロンが前頭前皮質と扁桃体にどう働きかけているのかを下図に示しました⁵。ここではE/Iバランスも関わっています。ベンゾジアゼピン系が抗不安作用を持つのも、このE/Iバランスに介入するためです。

前頭前皮質と扁桃体と縫線核⁵



モノアミン作動薬

モノアミン作動薬、特に SSRI と SNRI は、内側前頭前皮質、扁桃体、前帯状皮質、島、線条体、視床など内受容感覚や報酬/嫌悪に関与する領域に働きかけます (223

3 中脳から脳幹の内側部に分布する核の集まり。セロトニンニューロンを数多く含む。

4 Synapse 2000; 38: 328–337.

5 精神神経学雑誌. 2008; 110(8): 633–638.

ページ図参照)。全般不安症、社交不安症、パニック症でやや保険適応が異なりますが、基本的に不安症全体に対しては SSRI や SNRI のクラスエフェクトと考えて良いと思います。ただし、ミルナシプランは圧倒的にエビデンスに欠けるため除きます⁶。

SSRI と SNRI の中で他よりも圧倒的に優れている薬剤はなく、相互作用や副作用や医療経済などの観点を含め、使い慣れたものを選べば良いでしょう。

NaSSA であるミルタザピンは臨床試験が少ないため、SSRI や SNRI と同等という根拠に乏しいのが現状です⁷。個人的には、強い不眠や食欲減退がある場合はミルタザピンを試しても悪くはないと思います。不眠や食欲減退があるということは、うつ病の存在を示唆しますから。ポルチオキセチンについても同様に、現時点では SSRI や SNRI と同等という根拠に乏しいと考えられます⁸。

モノアミン作動薬で効果がいまひとつであれば、5-HT 受容体への作用を散らすことを狙って少量の D₂ 受容体遮断 (+a) 薬を囁ませる場合があります。

一般的に不安症に対しては、うつ病とは異なりモノアミン作動薬の用量をしっかりと乗せていく必要があるとされ、プライマリケアでは十分量を使用していないことが問題となっているようです⁹。しかし、有効性において用量依存性が見られるのは SSRI に限定され、SNRI は用量依存性ではないかもしれない、というシステムティックレビュー&メタ解析があります¹⁰。

この用量依存性を考慮すると、セルトラリンはやや不利かもしれません。なぜなら承認用量の上限が海外と異なるからです。アメリカやイギリスは日本の倍の 200 mg/day であり、臨床試験も 150 ~ 200 mg/day で行なわれているため、その結果をそのまま日本には持ち込めません。

日本で行なわれた SSRI の臨床試験では有効性において用量依存性が見られなかったので一概には言えないところですが、私は不安症に SSRI を用いるときは用量依存性を念頭に置いて治療に当たっています。もちろん、用量を上げれば上げるほど忍容性は落ちていくことも忘れてはなりません。

6 有効というエビデンスがないことと、無効というエビデンスがあることはイコールではありません。ミルナシプランは前者であり、試験自体が多くないのです。

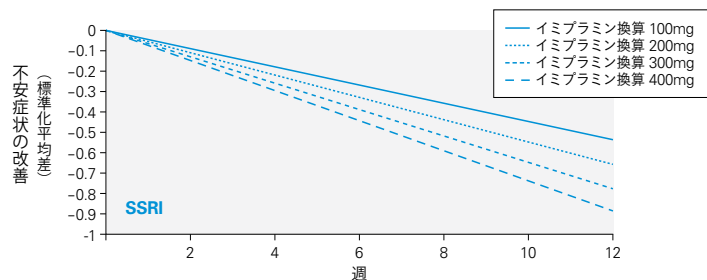
7 Front Psychiatry. 2020 Dec 23; 11: 595584.

8 Curr Drug Targets. 2018; 19(12): 1412–1423.

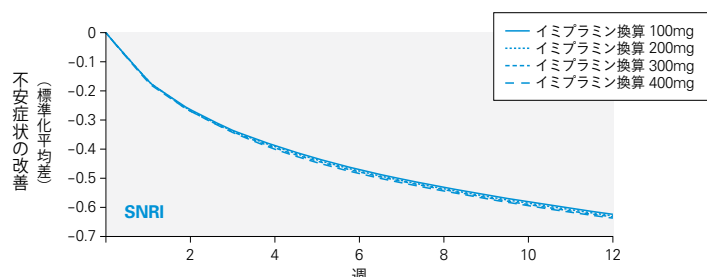
9 J Clin Psychiatry. 2011 Jul; 72(7): 970–976.

10 Depress Anxiety. 2019 Mar; 36(3): 198–212.

SSRI・SNRIの用量と不安症への有効性¹⁰



- SSRIは用量依存的に有効性も高くなっており、経時的な改善も線形である。承認用量を考慮すると、イミプラミン換算 100～200mgのラインが現実的。



- SNRIは用量依存性が見られず、経時的な改善も対数曲線的である。

E/Iバランス調節薬

E/Iバランス調節薬の中ではL型Ca²⁺チャネルを遮断するプレガバリンが使用されることがあり、効果もかなり早期に認められます。

プレガバリンは投与されると大脳皮質、嗅球、視床下部、扁桃体、海馬、小脳、脊髄後角に多く集まり¹¹、その領域のシナプス前部にあるL型Ca²⁺チャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合することで、Ca²⁺の流入を防ぎます。それによってE/IバランスのEを抑える仕組みで、強い不安を軽減します。他にもGABAトランスアミナーゼを阻害することで、GABAの遊離を増加させてE/IバランスのIを強めることが指摘されています。

全般不安症におけるエビデンスが多く、次いで社交不安症となります。後者にはやや高用量を要するとされますが¹²、50～150mg/dayでも十分に効果をもたらすことを私は経験しています。

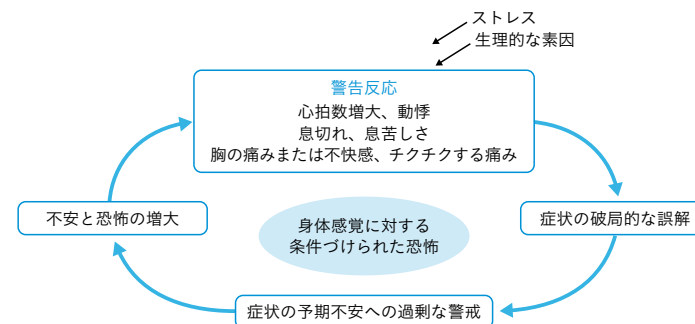
パニック症では今のところ試験が行われていません(2022年7月現在)。類似薬のガバペンチンによる試験が1本あり、有効性においてプラセボに有意差を示すことができなかったものの、重症に限ればその恩恵はあるかもしれないという結果でした¹³。現時点ではパニック症にプレガバリンは推奨されるものではないでしょう。

全般不安症や社交不安症を抱え、かつSSRIやSNRIが合わない患者さんではプレガバリンが候補となります。ただし、日本では適応外であり、プレガバリンの持つ副作用や依存のリスクを考慮すると、プライマリケアではあまり攻めない方が良いでしょう。

パニック症について、E/Iバランスの視点で少し補足しておきます。

パニック症ではパニック発作が30分前後続き、かつ予期不安に悩まされます¹⁴。

パニック症の認知行動モデル¹⁴



パニック発作はてんかん発作によく似たもので、側頭葉てんかんが鑑別疾患に挙げられるほどです。その病態にはGABA活性の異常が関わっているとされ、PETによる研究では島皮質においてGABA-A受容体結合能が低下していることが示唆されて

¹² Expert Opin Investig Drugs. 2015 Apr; 24(4): 585–594.

¹³ J Clin Psychopharmacol. 2000 Aug; 20(4): 467–471.

¹⁴ ふだん使いのCBT. 星和書店, 2020.

¹¹ CNS Drugs. 2012; 26(8): 637–648.

コリンエステラーゼ阻害薬が有効な病態

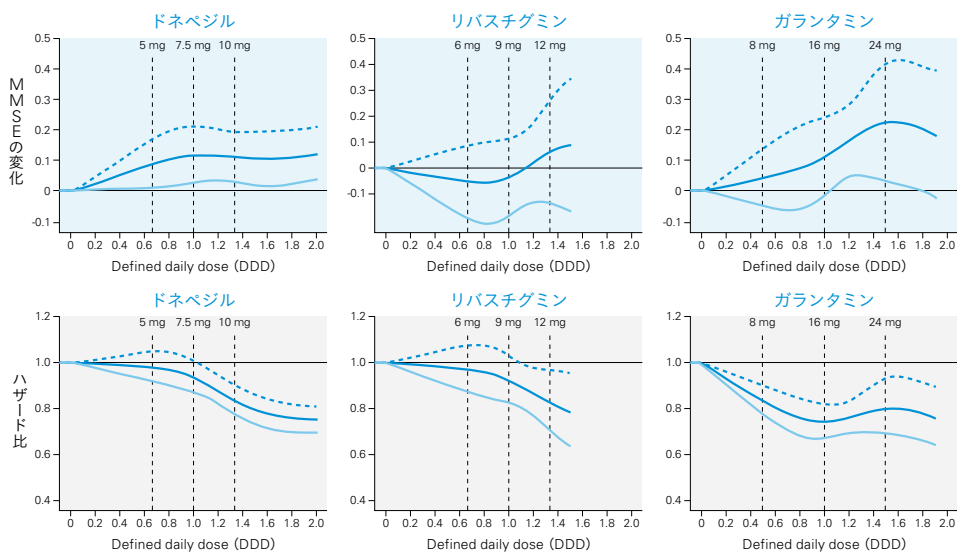
コリンエステラーゼ阻害薬は、シナプス間隙のアセチルコリンの分解を抑制することで、様々なニューロンにおけるアセチルコリンの働きを強めます。アセチルコリンニューロンや $\alpha 7$ -nACh 受容体の役割を考慮すると、アルツハイマー病やレビー小体型認知症ではいくばくかの合理性を持った薬剤であると言えるでしょう。

他のタイプの認知症ではそうも言い切れず、前頭側頭型認知症における臨床試験で有効性を示せていないのは、特に bvFTD ではアセチルコリンニューロンがある程度スケアされているためだと思われます¹⁸。「認知症だから抗認知症薬を使う」のではなく、「コリンエステラーゼ阻害薬が有効な病態と想定されるから使う」という視点が必要です。

臨床試験の考察 (1)

アルツハイマー型認知症に対するコリンエステラーゼ阻害薬の長期的な効果を検討したコホート試験が2021年に公表されました¹⁹。対象となった患者さんは平均81歳

MMSE の変化と全原因死亡リスク¹⁹



¹⁸ Neurology. 2017; 89: 665–672.

¹⁹ Neurology. 2021 Apr 27; 96(17): e2220–e2230.

5年間のMMSEの変化¹⁹

	No ChEI		ChEI Use		Difference
	Estimated MMSE Score (95% CI)	Reduction From Baseline	Estimated MMSE Score (95% CI)	Reduction From Baseline	Absolute Difference (95% CI)
Baseline	21.90 (21.96-22.38)	—	22.03 (21.88-22.19)		0.13 (0.06 to 0.20)
1 y	20.38 (20.20-20.55)	-1.52	20.57 (20.41-20.74)	-1.46	0.19 (0.11 to 0.27)
2 y	18.85 (18.64-19.06)	-3.05	19.11 (18.93-19.29)	-2.92	0.26 (0.12 to 0.39)
3 y	17.33 (17.06-17.59)	-4.57	17.65 (17.44-17.86)	-4.38	0.32 (0.12 to 0.52)
4 y	15.80 (15.48-16.12)	-6.1	16.18 (15.94-16.43)	-5.85	0.38 (0.12 to 0.65)
5 y	14.27 (13.89-14.66)	-7.63	14.72 (14.44-15.00)	-7.31	0.45 (0.11 to 0.78)

で、女性が約60%、アルツハイマー型認知症が約60%、混合型認知症が約40%、観察期間は平均5年間でした。

コリンエステラーゼ阻害薬のMMSE改善効果は、リバスチグミンを除いて用量依存性であり、全体としてMMSEで0.13点/年の改善が認められました。死亡リスクはコリンエステラーゼ阻害薬によって低下しましたが、MMSEの経時的変化を見ると、臨床的な効果があると言えるのかは難しいところです。

5年間の経過観察ではガランタミンが最も高い効果を認めたとされていますが、薬剤間での有意差は認められませんでした。ただ、ガランタミンは唯一、重度認知症(論文の定義でMMSE < 10点)の発症リスクを有意に減少させたとされています。

私としては、コリンエステラーゼ阻害薬を使用していない群のMMSE低下が非常に緩やかだったことが気になります。1年間観察した既報では非治療群は年に2点、ドネペジル治療群は0.5点の低下でしたが²⁰、この試験では両群ほぼ一緒の1.6点の低下です。他には、混合型認知症が多いこと、治療開始の年齢が81歳とやや高いことも気になります。ひょっとしたら、非治療群で経過が思わしくなかった患者さんはフォローしきれなかったかもしれません。

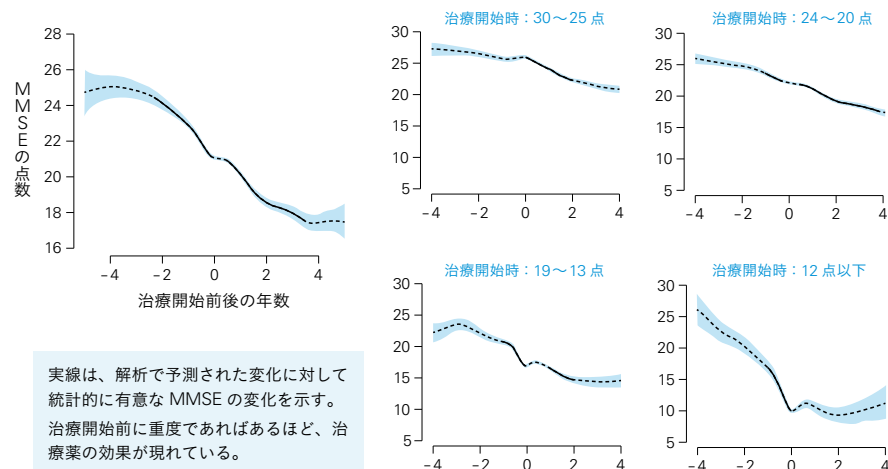
臨床試験の考察 (2)

同じ2021年、コリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンといった治療薬の使用前後10年間を後顧的に調査した試験が公表されました²¹。全体的な傾向として、薬剤を開始する2年前からMMSEの点数が急に下がっていること、開始後4ヵ月程度は治療

²⁰ Neurology 2001; 57: 489–495.

²¹ Br J Psychiatry. 2021 May 218(5) 261–267.

治療前後 10 年間の MMSE の変化²¹

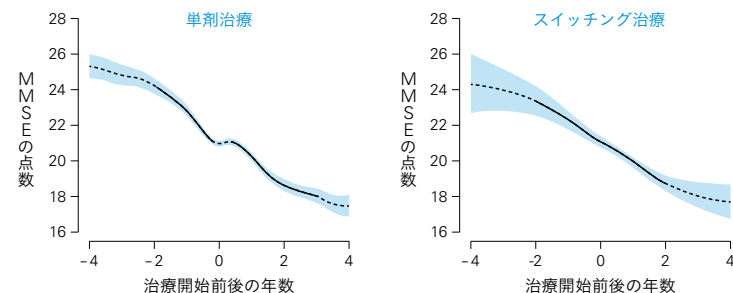


薬の恩恵（MMSE の点数を下げない程度）があること、開始時の MMSE が低い、すなわち重症度の高い方が恩恵を受けやすいこと、抗精神病薬が使用されていると治療薬の効果が落ちるらしいこと、全体として 70% 近くの患者さんが治療薬の恩恵を受けたこと（そのうち MMSE の点数が改善したのが半分、キープしたのが半分）が示されました。MMSE の変化は上の図に示すとおりで、13～19 点の中等度で効果が大きくかつ長期にわたることが分かります。12 点以下の重度は観察対象人数が少ないことから、限定的な解析にとどまっています。

この試験では、単剤治療とスイッチング治療の効果の違いも検討されました。単剤治療は 1 種類のコリンエステラーゼ阻害薬のみを使用し、効果が弱まったと判定したときはメマンチンに切り替える方法です。スイッチングとは、コリンエステラーゼ阻害薬間で切り替えたりメマンチンを併用する方法です。この試験では、スイッチングをすることの利益はほぼないという結果でした。

これに関しては、スイッチングの対象となる患者さんはそもそもコリンエステラーゼ阻害薬に反応しづらく、致し方なく薬剤の切り替えやメマンチン併用という方法を使ったことが現れているのかもしれませんが、1 剤目のコリンエステラーゼ阻害薬で効果がなければ、治療薬をどう頑張っても MMSE の点数は下がり続けてしまうでしょう。

スイッチング治療の恩恵はあるか²¹



抗精神病薬の併用で治療薬の効果が下がることについては、抗精神病薬の持つ抗コリン作用によってコリンエステラーゼ阻害薬の効果が弱まっている、もしくは抗精神病薬を使用せざるを得ないような状態の患者さんをそもそも見ている、といったことも考えられます。

コリンエステラーゼ阻害薬のまとめ

以上の結果を踏まえると、コリンエステラーゼ阻害薬は使ってみても良いけれども、半年ごとの MMSE の推移を見て、1 剤目で効果が確認できなければ望み薄だろう…というイメージを持っておく方が良いかと思います。

なお、年齢を考慮すると、85 歳以上ではコリンエステラーゼ阻害薬で得られるメリットがデメリットを上回るとは言い難い傾向にあります。有害事象のリスクが約 2 倍になる、用量依存的に副作用リスクが高くなる、経時的に薬の効果は低下傾向にある、といったことが示されています²²。

日本ではコリンエステラーゼ阻害薬の 47% が 85 歳以上に処方されているという事実があります²³。もちろん、「85 歳以上に処方するのは無意味だからやめろ」と言いたいわけではありません。ただ、この事実を目の前の患者さんに照らし合わせて、処方するかどうかを考える必要があるでしょう。

コリンエステラーゼ阻害薬や後述するメマンチンなどが目の前の患者さんに本当に必要なのか、何のために私たちは処方をしているのか、という視点が欠かせません。

²² Drugs Aging.2015; 32(6): 453-467.

²³ Int J Geriatr Psychiatry. 2018 May 20; 33(9): 1286-1287.