

## うつ病(疾病と治療)

面白うことも無き世を面白く棲みなすものは心なりけり

「うつ病は ゆうつがひどくなったもの」, 概念としては何か分かったような気がします, うつ病はそう簡単なものではありません。

「おもて」に対する「うら」には「心」という意味もあるようです。

「うらがなしい(心悲しい)」「うらはずかしい(心恥ずかしい)」などと使います。

「うらやむ」は「心病む」だといえます。

「おもて」の顔と違い, 外から容易にわからないのが人の「うら」(「心」)です。

うつ病は, 米国精神医学会(DSM-)において気分障害に分類されています。

表題は, 高杉晋作の辞世の句, 上司に怒鳴られ, 『もうだめだ!』と考えれば“ゆうつ”であり, 『この野郎, 俺の話をよく聞いてから怒鳴れ!』となれば“怒り”, 考えようで気分は変わります。

「自分はどう生きてらよいか分からない」なんて一見哲学的な命題に悩む患者さんもあるようで, 結論のないまま考えが堂々巡りし, 精神的エネルギーを使い果たしてしまうこともあるようです。いわゆる「追い詰められ感」といわれるうつ病の特徴で, この苦しさのために死を選んでしまうこともあるとのこと。考えが堂々巡りする「ぐるぐる思考」とも言われます。

うつ気分は問題解決能力を低下させるとのこと, 悩みやストレスに対処する方法をさらに見つけにくくしてしまいます。

こんなとき, 気分を調整する薬が役に立つというわけです。

薬は悩みを解決してはくれないが, 悩みを解決する活力を増してくれます。

臨床の先生方から次のようなご意見をよく伺います。

「うつ病は抗うつ薬がとてもよく効く病気で, きちんと服用して数週間すると症状が軽くなってきて, どんどんよくなっていく例をよく経験している。

したがって, うつ病と診断した患者さんには, 口が乾いたり, どうきがしたりといった飲みにくさはあるが抗うつ薬を続けて飲むことの大切さをまず理解して貰うことを最優先しています。」

各種の参考資料をもとにうつ病(疾病と治療)を, Q & A方式でまとめてみました。

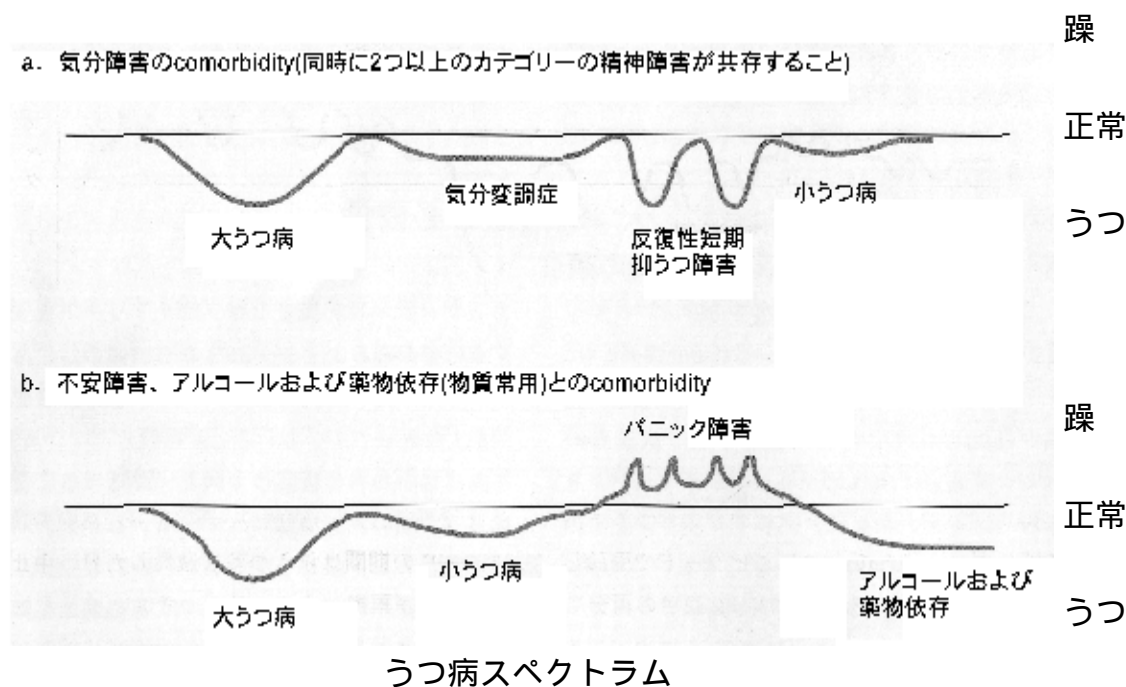


表2：米国精神医学会（DSM-）による大うつ病の診断基準

|   |
|---|
| <p>ほとんど1日中，ほとんど毎日の抑うつ気分</p> <p>ほとんど1日中，ほとんど毎日の，すべて，またはほとんどすべての活動における興味，喜びの著しい減退</p> <p>食事療法をしていないのに，著しい体重減少，あるいは体重増加（例えば，1ヶ月で体重の5%以上の変化），またはほとんど毎日の，食欲の減退または増加</p> <p>ほとんど毎日の不眠または睡眠過多</p> <p>ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止</p> <p>ほとんど毎日の易疲労性，または気力の減退</p> <p>ほとんど毎日の無価値感，または過剰であるか不適切な罪責感（妄想的であることもある），（単に自分をとがめたり，病気になったことに対する罪の意識ではない）</p> <p>思考力や集中力の減退，または，決断困難がほとんど毎日認められる</p> <p>死についての反復思考（死の恐怖だけではない），特別な計画はないが反復的な自殺念慮，自殺企図，または自殺するためのはっきりとした計画</p> |
|---|

**Q．最近のうつ病の考え方は？**

A．うつ病はパニック障害や全般性不安障害などの不安障害や，アルコール依存症などの薬物依存症など多くの他の精神障害と共存したり移行したりすることの多いことが指摘されています。



**Q . 薬物療法に用いる薬剤には？**

A . うつ病に対する現在の中心的治療手段は，抗うつ剤を主体とする薬物療法です。そしてまた，うつ病の症状は抗うつ剤に比較的反応します。

現在市販されている抗うつ剤の作用は，次の三つです。

- 1 抑制除去・意欲亢進作用（意欲増強作用）
- 2 抑うつ気分改善作用（抗うつ作用）
- 3 抗不安・鎮静作用（抗不安焦燥作用）

表 3：抗うつ剤の分類

| 世代   | 分類          | 一般名（商品名）              | 発売年  | 特徴       |         |
|------|-------------|-----------------------|------|----------|---------|
| 第一世代 | 三環系         | イミプラミン（トフラニール）        | 1959 | 鎮静催眠作用強  |         |
|      |             | アミトリプチリン（トリプタノール）     | 1961 |          |         |
|      |             | トリミプラミン（スルモンチール）      | 1965 |          |         |
|      |             | ノルトリプチリン（ノリトレン）       | 1971 |          |         |
|      |             | クロミプラミン（アナフラニール）      | 1973 |          |         |
| 第二世代 |             | アモキサピン（アモキサ）          | 1980 | 抗コリン作用弱  |         |
|      |             | ロフェプラミン（アンプリット）       | 1981 |          |         |
|      |             | ドスレピン（プロチアデン）         | 1985 |          |         |
|      | 四環系         | マプロチリン（ルジオミール）        | 1981 |          | 鎮静催眠作用強 |
|      |             | ミアンセリン（テトラミド）         | 1983 |          |         |
|      |             | セチプチリン（テシプール）         | 1989 |          |         |
| その他  | トラゾドン（レスリン） | 1989                  |      |          |         |
| 第三世代 | SSRI        | フルボキサミン（ルボックス，デプロメール） | 1999 | 強迫神経症に効く |         |

（SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害剤）

（抗コリン作用：口渇，排尿困難・乏尿，眼内圧亢進，鼻閉，便秘，視調節障害）

**Q . 抗うつ剤の作用機序は？**

A . 抗うつ剤の作用のメカニズムはまだ不明の点も多いが，「モノアミン仮説」に基づく解説によると，神経細胞から別の神経細胞への刺激（情報）伝達するとき，両細胞の継ぎ目（シナプス間隙）ではノルアドレナリン，セロトニンなどの化学物質（神経伝達物質）が仲介役をします。これらのシナプス間隙へ放出されたノルアドレナリン，セロトニンなどのモノアミンは，別の神経細胞の受

容体を刺激すると、一種のポンプ作用によって、シナプス前部の神経終末から大部分が再取り込み (reuptake) され、さらにMAO (モノアミンオキシダーゼ) による酸化を受けて失活し、情報の伝達 (後シナプスの受容体に対する作用) が終了 (消失) します。

ノルアドレナリン神経終末には、その他にアドレナリン性  $\alpha_2$  受容体と呼ばれる受容体のサブタイプが存在していて、ノルアドレナリン自身の放出を抑制的に調整しています。

表3の抗うつ剤は、シナプス間隙で、ノルアドレナリンとセロトニンの両方あるいはいずれか片方の量を増加させて、それらの機能を高める薬理作用を持つ点で共通しています。

#### Q. 抗うつ剤の特徴としては？

A. 抗うつ剤のモノアミンに対する作用は即時に起こるにも関わらず、うつ病にたいする臨床効果が現れるまでに10~14日位かかります。その理由としては、蛋白結合率が高いので、free体が徐々に遊離するためと、あるいは中枢アドレナリン受容体の感受性が徐々に変化するからではないかと推定されていますが未だ不明です。

中枢アドレナリン受容体の変化；ほとんどすべての抗うつ剤は長期投与によって、 $\alpha_1$ 受容体の up-regulation とともに、 $\alpha_2$ 、 $\alpha_1$ 、及び5-HT<sub>2</sub>受容体数が減少 (down-regulation) をきたすことです。これらの変化が臨床効果にどのように関わるかは不明です。

#### Q. 抗うつ剤の問題点は？

A. 今日に続く次のような問題点の解決が、更なる薬物の開発に拍車をかけています。

1) 抗うつ剤は投与初期には効果が著しいが、効果の持続は難しく、抗うつ剤服用中に症状が変動します；

抗うつ剤は初期効果が優れているが、安静や精神療法を併用しないと中だるみします。つまり、投与初期に劇的にうつ病から解放されるが、その持続が難しいのです。これは抗うつ剤服用中に症状が変動することによる。

抗うつ剤はうつ病症状を改善し、軽症化させるが、完全緩解までに時間がかかるために、長期的服薬を余儀なくされます。そのため軽症化した状態が長く続くと、抗うつ剤自体がうつ病の改善を遅らせたり、軽躁、軽うつを頻回に繰り返すことによって、rapid circular (急速交代) が見られます。これらの治療上の問題により、軽症うつ病の慢性化を起している傾向があります。

- 2) 抗うつ剤に対し抵抗性を示すうつ病もあります；  
大部分のうつ病は治療によく反応し，適切な治療によって数カ月後には，全く元の人格に復します。しかし，約20～25%位の患者では通常の治療では効果が少なく，長期間にわたってうつ状態を持続する遷延性型や，病相が反復頻発する急速交代（rapid circular）型を示します。
- 3) 抗コリン作用などによる副作用の発生頻度が比較的多いです；  
多くの抗うつ剤は，抗うつという薬理作用以外に，アセチルコリン受容体，アドレナリン<sub>1</sub>受容体，ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体などに親和性を有することによります。三・四環系抗うつ剤はすべて，眠気，注意力・集中力・反射運動能力などの低下が起こることがあるので，服用中は車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意します。

#### Q．その他の製剤としては？

A．うつ病の多彩な臨床症状に対して，三・四環系，SSRI以外にも種々の薬剤が使われます。

- 1) モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO阻害剤）  
MAO阻害剤は 最初抗うつ薬として発見されましたが，その肝障害や配合禁忌や食事制限などで，これまでほとんど使用されませんでした。  
しかしながら最近MAOにはAとBの2つの型があり，特にMAO-A阻害薬は強力な抗うつ作用を有し，かつ従来の副作用は殆どないことから第二世代MAO阻害剤として開発されつつあります。
- 2) 気分安定剤（リチウム，カルバマゼピン）うつ病の薬物療法では，三環系あるいは四環系抗うつ剤とともに，リチウム（リーマス），カルバマゼピン（テグレトール）が再発防止および気分安定作用を期待して併用されることがあります。現在，気分安定剤は検討中のものを除くと，リチウムとカルバマゼピンの二つで，両者の薬理作用は種々検討されているものの，ともに複雑で，特別の共通点も明らかではありませんが，治療効果は確認されています。
- 3) スルピリド（ドグマチール，ミラドール，アビリット）  
ベンズアミド系のD<sub>2</sub>阻害剤で抗潰瘍薬として使われてきましたが，高用量（600～1200mg）ではドパミンの前シナプス遮断作用があり，幻覚などの分裂様症状に有効であり，また低用量（50～200mg）ではドパミン受容体の感受性を亢進させ精神運動賦活作用があり三環系抗うつ薬と同等の効果が見られます。不安焦燥症状の鎮静作用は非常に弱く，抗コリン作用は非常に弱いため，高齢者や心疾患合併者に用い易いです。

**Q . S S R I の効能効果にある , 強迫性障害とは ?**

**A . 強迫性障害 ( O C D : Obsessive compulsive disorder ) とは , ひどい強迫観念に襲われ , 日常生活に異常をきたした状態をいいます。**

強迫性障害ではひどい強迫観念に襲われた結果 , 強迫行為といわれる異常な行為を繰り返すことがあり , 本人は , ばかっていると感じていてもやめることができない状態をいいます。

| 強迫観念                             | 強迫行為                            |
|----------------------------------|---------------------------------|
| 食事の前の手洗い時に洗っても洗ってもまだ清潔になってないと感じて | 手のはれあがるほど何度も手を洗いなおして家族と食事が出来ない。 |
| ガスの元栓を閉め忘れたのではと思い                | 何度も元栓を確認し , 出かけられない。            |
| 電車で飛び込むのではないかと思い                 | 電車に乗れない。                        |

ちなみに , 強迫性障害は D S M - 分類 ( 表 1 ) においては , **不安障害**に位置付けられています。

参考資料 : 新薬展望 , 抗うつ薬 , 医薬ジャーナル Vol 36s-1(2000)

うつ病の診断と薬物療法をめぐる最近の話題 , 日本医事新報(1999)

S S R I の使い方 , (株)インターサイエンス社 ( 1999 )

現代におけるうつ病と新しい視点からの抗うつ薬 , 医薬ジャーナル ( 1999 )

その他 , 中日新聞コラム欄 ( 2000 )

## 抗うつ薬の重大な副作用と初期症状

| 主要商品名           | 一般名             | 副作用(初期症状)  |
|-----------------|-----------------|--|
| アナフラニール         | 塩酸<br>クロミプラミン   | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)<br>けいれん(頭痛、手足の震え・しびれ感、顔面のびくつき感)<br>アレルギー性肺炎(咳、発熱、息切れ)  |
| アモキサシ           | アモキサシ           | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)<br>幻覚・せん妄・精神錯乱(頭痛、浮遊感、幻聴、手足の震え)  |
| アンプリット          | 塩酸<br>ロフェプラミン   | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)   |
| スルモンチール         | トリミプラミン         | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)<br>幻覚・せん妄・精神錯乱(頭痛、浮遊感、幻聴、手足の震え)  |
| テシプール           | マレイン酸<br>セチプチリン | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)   |
| デジレル<br>レスリン    | 塩酸<br>トラゾドン     | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)<br>幻覚・せん妄・精神錯乱(頭痛、浮遊感、幻聴、手足の震え)   |
| テトラミド           | 塩酸<br>ミアンセリン    | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)   |
| ドグマチール<br>アビリット | スルピリド           | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>けいれん(頭痛、手足の震え・しびれ感、顔面のびくつき感)<br>遅発性ジスキネジア(顔面のひきつきり、表情が乏しい、口すぼめ、手足のこわばり)   |
| トフラニール          | 塩酸<br>イミプラミン    | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)<br>けいれん(頭痛、手足の震え・しびれ感、顔面のびくつき感)<br>心不全(息切れ、足のむくみ、横になると息苦しい)<br>アレルギー性肺炎(咳、発熱、息切れ)              |
| トリプタノール         | 塩酸<br>アミトリプチリン  | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>幻覚・せん妄・精神錯乱(頭痛、浮遊感、幻聴、手足の震え)<br>心筋梗塞(胸部痛、胸部圧迫感、嘔気・嘔吐、呼吸困難)<br>麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)                                  |
| ノリレン            | 塩酸<br>ノルトリプチリン  | 麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)<br>けいれん(頭痛、手足の震え・しびれ感、顔面のびくつき感)   |
| プロチアデン          | 塩酸<br>ドスレピン     | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)  |
| リーマス            | 炭酸リチウム          | 徐脈(動悸、全身倦怠感、胸部の違和感)<br>リチウム中毒(食欲低下、嘔気・嘔吐、下痢、舌のもつれ、脱力感、めまい、眠気)  |
| ルジオミール          | 塩酸<br>マプロチリン    | 悪性症候群(唾液の増加、物が飲み込みにくい、脈が速くなる)<br>麻痺性イレウス(便秘、腹痛、嘔気)<br>無顆粒球症(咽頭痛、発熱、口内炎、全身倦怠感)<br>アレルギー性肺炎(咳、発熱、息切れ)<br>けいれん(頭痛、手足の震え・しびれ感、顔面のびくつき感)<br>皮膚粘膜眼症候群(発熱、関節痛、皮膚の斑点・水疱、頭痛、口唇の発赤・腫脹) |