

7

一般的な薬物療法，特に向精神薬の使い方について

一言で向精神薬といっても、さまざまなものが含まれる。具体的な例としては、統合失調症の幻覚、妄想などを主たる標的症状として用いられる抗精神病薬、双極性障害の気分の安定化のために用いられる気分安定薬、そしてうつ病に対する抗うつ薬、不安感や焦燥感を緩和するために用いられる抗不安薬、そして不眠に対して用いられる睡眠薬などがその代表である。当然、標的としている症状が異なるために、個々の薬剤は異なる薬理作用を有し、同時に異なる副作用のプロフィールを有する。一般的に向精神薬を用いる場合には、医学的な適応に加え、他の医療行為同様に、患者の意向などを踏まえたうえで、患者の身体状態、併用薬などさまざまな点を勘案して、適切なインフォームド・コンセントのもとで治療を提供する。

本ガイドラインでは、遺族に対して、うつ病による抑うつ症状の軽減を目的とした抗うつ薬の投与に関しては推奨されるが、それ以外の状況においては、薬物療法の使用が推奨されないという内容になっている。しかし、実臨床の現場では、その使用には個別性があり、またさまざまな例外も存在することを紹介しておきたい。

まずうつ病に対する薬物療法であるが、治療薬として選択される薬剤の中心は抗うつ薬である。抗うつ薬に関しては、個々の薬剤で効果に差があることも示唆されているが、個別に厳密に使い分けるほど大きな差異はなく、多くのガイドラインで特になぜか特定の薬剤を推奨するような状況にはない。一般的には三環系・四環系抗うつ薬ではなく、安全性が高い、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬などの新しい世代の抗うつ薬が推奨される¹⁻⁵⁾。実際には受診する遺族の多くの症例に不安感や焦燥感、睡眠障害が併存し、睡眠障害のなかでも不眠は極めて頻度が高い（非定型な症状として過眠も1割程度の症例にはみられることがある）。そして抗うつ薬が効果をもたらすには早くとも数週間の期間を要することなどを踏まえる必要がある。一般的に抗うつ薬は効果が発現した用量で、改善した後も4~9カ月程度は継続して漸減する方法が推奨される⁵⁾。また最近の研究では、多くの抗うつ薬は、承認用量の下限の量で効果と副作用のバランスが最適であることも示されているため、承認用量の最高用量への増量は不要である可能性がある（例外：ベンラファキシン75 mgより150 mgのほうが優る^{6,7)}。

不安感や焦燥感、不眠が同時に存在する場合には、治療初期の短期間（概ね1カ月程度）においては、抗不安薬や睡眠薬〔あるいは催眠鎮静作用が強い抗うつ薬であるトラゾドン（注：不眠に対しては適応外）〕などが併用されることも一般的である。ベンゾジアゼピン系薬に関しては、治療初期に抗うつ薬と併用することで治療効果が早く発現することがメタアナリシスで示されている⁸⁾。一方、遺族に多い高齢者に対し

ては、転倒リスクが増加するため、睡眠薬を含めてベンゾジアゼピン系薬の使用は推奨されず、こういった場合の不眠には、メラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬が推奨される。なお、非ベンゾジアゼピン系といわれる Z-drug も転倒リスクは上昇するため、転倒のハイリスク群である高齢者には、やはり第一選択薬にはしにくい^{9,10)}。そして、これら薬剤に関しては、症状を観察しながら、改善すれば、可能な範囲で早期に減量、中止していくという考え方が一般的である。しかし、実際には、うつ症状が改善しても、睡眠薬を中止すると不眠が再燃することもあるため、減量が困難なこともある。こういった状況においても、不眠が改善した場合には、再度減量、中止を試み、また不眠に対する認知行動療法的アプローチや心理的なサポートも併用することが推奨される。睡眠薬の使用に関しては、日本睡眠学会が編纂した「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン-出口を見据えた不眠医療マニュアル」が参考になる (<http://jssr.jp/data/guideline.html>)¹¹⁾。なお、このガイドラインが発刊されたのは2013年であり、その後発売されたオレキシン受容体拮抗薬については含まれていないことに留意したい。

(明智龍男)

■ 文 献

- 1) Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV, et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Introduction and Methods. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 506-9
- 2) MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 588-603
- 3) National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline. 2009. last updated 2021
- 4) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. *Am J Psychiatry* 2010; 167 Suppl: 1-118
- 5) 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. うつ病 (DSM-5)/大うつ病性障害 2016. 2016
- 6) Furukawa TA, Salanti G, Cowen PJ, et al: No benefit from flexible titration above minimum licensed dose in prescribing antidepressants for major depression: systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2020; 141: 401-9
- 7) Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, et al: Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 601-9
- 8) Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al: Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: Cd001026
- 9) Tamiya H, Yasunaga H, Matusi H, et al: Hypnotics and the occurrence of bone fractures in hospitalized dementia patients: a matched case-control study using a national inpatient database. *PLoS One* 2015; 10: e0129366
- 10) Tom SE, Wickwire EM, Park Y, et al: Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. *Sleep* 2016; 39: 1009-14
- 11) 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ 編. 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン-出口を見据えた不眠医療マニュアル. 2013