

8 薬物療法

1 気持ちのつらさに対する薬物療法の考え方

1) 薬物療法の意義

気持ちのつらさの精神症状は抑うつ、不安、不眠などであり、患者に著しい苦痛をもたらす。適応障害やうつ病を中心とした精神疾患が生じることも稀ではない。心理的、社会的な介入によってこれらの精神症状をコントロールすることが困難な場合、薬物療法が果たす意義は大きい。薬物療法によって苦痛が緩和されると、本来の自己回復力が発揮されやすくなり、治癒力が促進される。また、ケアギバーである家族・医療者にとっても支援が容易になり、ケアへの意欲につながる。以下は、がん患者に限定せず、一般的な気持ちのつらさに関する精神症状の薬物療法について述べる。

2) 気持ちのつらさに用いられる向精神薬

気持ちのつらさの精神症状に対して用いられる向精神薬（psychotropic drug）は①抗うつ薬、②抗不安薬、③睡眠薬、④その他（抗精神病薬など）の4つのカテゴリーに分類できる。向精神薬とは中枢神経系に対する作用を通じて、精神活動や行動に変化をもたらす薬物の総称である。向精神薬は主な処方対象となる適応症に従って分類されており、その適応症の主要症状がその薬剤の標的症状とみなされる。例えば、うつ病の治療に使用されるものは抗うつ薬に分類され、その標的症状は抑うつである。ただし、後に別の適応症が追加され、複数の標的症状に対する作用を有する場合がある。例えば、抗うつ薬のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）はうつ病に加えてパニック障害などの不安障害にも適応症を有しており、不安にも作用する。抗精神病薬は統合失調症を適応症とするが、このうちアリピプラゾールやブレクスピプラゾールはうつ病にも適応症が追加され、既存治療で十分な効果が認められない場合に用いられる。

3) 薬物療法の基本方針・方略

気持ちのつらさに対する薬物療法は支持的なコミュニケーション、包括的評価、家族への関わりなどの基本的な対応とともに、単独ないしは非薬物療法と併用して実施される。向精神薬による治療では有効性のみならず、安全性を十分に考慮し、必要最小限の用量で最大限の効果を引き出すことを心がける必要がある。具体的な方略として、①適切な診断に基づく薬剤選択、②安全性への配慮、③患者・家族への十分な説明と協働意思決定（shared decision-making：SDM）が不可欠である。

(1) 適切な診断に基づく薬剤選択

気持ちのつらさの精神症状に対して用いられる向精神薬は、その背景にある精神疾患によって選択される。このため適切に診断を行い、薬物療法の標的症状を特定することが重要である。

① 適応障害

適応障害における薬物療法はあくまで補助的なものであり、支持的療法を中心とした心理的アプローチを補完し、本来の自己回復力を促す意義をもつ。このため薬物療法は最小限にとどめるのが基本であり、不安、焦燥、不眠などの症状が顕著な場合、自殺リスクが高い場合などに行われる。不安や焦燥には即効性のあるベンゾジアゼピン系抗不安薬がしばしば用いられるが、依存性（特に常用量依存）、認知機能障害などの副作用があるため、長期投与を避ける。抗うつ薬のミアンセリン、トラゾドンが用いられることもあるが、ベンゾジアゼピン系抗不安薬より有効であることは示されていない¹⁾。海外では新規抗不安薬の etifoxine が適応障害に対する選択肢として有望視されているがわが国では未承認である^{1,2)}。一方、不眠には睡眠衛生指導を行い、十分でない時に睡眠薬の投与が検討される。

② うつ病

軽症うつ病には抗うつ薬を第一選択とせず、精神療法（心理療法、サイコセラピー）やその他の非薬物療法が優先されることが多い³⁻⁶⁾。英国国立保健医療研究所(National Institute for Health and Care Excellence : NICE) のガイドライン³⁾では、軽症うつ病（大うつ病の診断に至らない診断閾値下のうつ状態を含む）には、本人の希望がない限り、第一選択治療として抗うつ薬を使用しないことを推奨している。日本うつ病学会によるうつ病（大うつ病性障害）の治療ガイドライン⁶⁾でも軽症うつ病に対する薬物療法の有用性そのものは否定できないが、安易な薬物療法は避けるべきとしている。ただし患者が希望する場合、過去に受けた抗うつ薬の治療が有効だった場合、過去に中等症から重症のうつ病の既往がある場合、罹病期間が長期（例えば2年以上）である場合、非薬物療法が無効の場合などには薬物療法が行われる^{4,6)}。その場合、忍容性に優れた SSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、ミルタザピン、ボルチオキセチンなどの新規抗うつ薬が用いられる⁷⁾。

中等症以上のうつ病に対しては抗うつ薬が推奨される^{3-6,8)}。第一選択薬には上記の新規抗うつ薬が選択されるのが一般的である。効果が発現するまでに数週間かかるため、治療導入期には不安、焦燥、不眠への対処を目的に短期間、ベンゾジアゼピン系抗不安薬が併用されることがある⁹⁾。第一選択薬が無効の場合には他の抗うつ薬の変更を行い、部分反応に留まる場合には抗うつ効果の増強療法としてリチウムや抗精神病薬（わが国ではアリピプラゾール、ブレクスピプラゾールが適応を有している）などが用いられる。重症例には三環系抗うつ薬、修正型電気けいれん療法が選択される場合もある。抗うつ薬は十分量、十分な期間、服用することが基本である。

急性期治療により症状が改善（寛解）しても、再燃・再発リスクを考慮して、初発例では寛解後、短くとも4~9カ月間は急性期と同用量で抗うつ薬を維持すること、反復性うつ病、慢性の身体疾患の合併、高齢発症の場合などでは再燃・再発リスクが上昇するため、より長期の維持療法が推奨されている⁸⁾。

③その他の精神疾患

気持ちのつらさの精神症状の背景には、ほかにもさまざまな精神疾患が存在し、用いられる向精神薬も異なる。例えば双極性障害のうつ病エピソードの場合、抗うつ薬ではなくリチウムなどの気分安定薬が用いられる。不用意に抗うつ薬を投与すると、躁転をはじめとした病状の不安定化をもたらすので注意が必要である¹⁰⁾。不安に対する対症療法にはベンゾジアゼピン系抗不安薬が用いられるが、不安障害（パニック障害、社会不安障害、全般性不安障害、強迫性障害）にはSSRIが用いられる。

(2) 安全性への配慮

有害事象を可能なかぎり回避するために、個々の薬剤の副作用を十分に把握し、注意深くモニタリングを行うことが必要である。特に高齢者や身体疾患を合併した患者には十分な配慮が必要であり、その際、薬物動態と薬物相互作用についての知識は必須である。これについては次項で詳記する。

(3) 患者・家族への十分な説明と協働意思決定

向精神薬による薬物療法の導入にあたっては患者・家族と医療者が双方向のコミュニケーションに基づいて治療方針を決定する協働意思決定が望ましい¹¹⁾。協働意思決定のプロセスでは、治療同盟やオープンで共感的なコミュニケーションが促進されやすい。これらはうつ病¹²⁾をはじめとした精神疾患に対する薬物療法のアドヒアランスを向上させることが示唆されている^{13,14)}。情報を平易な言葉や図で示すツール（decision aid）の活用が有効である^{15,16)}。

うつ病に対する抗うつ薬のランダム化比較試験ではプラセボ効果（偽薬による病状改善）とノセボ効果（偽薬による副作用）が非常に高いことが知られている。プラセボを投与された群における治療反応率は31%、寛解率は22%であり、有害事象の発生率は57%、有害事象による試験中止率は4%に及ぶ¹⁷⁾。心理的苦痛が大きい人、不安が強い人にはノセボ効果が起こりやすいことが知られており¹⁸⁾、気持ちのつらさに対して薬物療法を要する人にはプラセボ効果を促進し、ノセボ効果を抑制する工夫が求められる^{19,20)}。

（西村勝治）

■ 文献

- Hoffman J, Stein DJ. What are the pharmacotherapeutic options for adjustment disorder? *Expert Opin Pharmacother* 2022; 23: 643-6
- Constantin D, Dinu EA, Rogozea L, et al. Therapeutic interventions for adjustment disorder: a systematic review. *Am J Ther* 2020; 27: e375-86
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] Published: 29 June 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222> (2024年3月11日閲覧)
- Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 334-85
- Malhi GS, Bell E, Singh AB, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Bipolar Disord* 2020; 22: 788-804
- 日本うつ病学会 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 <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/kibun.html> (2024年3月11日閲覧)

- 7) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391 (10128): 1357-66
- 8) American Psychiatric Association. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, 3rd ed. 2010
- 9) Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD001026
- 10) 日本うつ病学会. 日本うつ病学会診療ガイドライン 双極性障害 (双極症) 2023 <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/kibun.html> (2024年3月11日閲覧)
- 11) Aoki Y, Yaju Y, Utsumi T, et al. Shared decision-making interventions for people with mental health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11: CD007297
- 12) Dunlop BW, Kelley ME, Aponte-Rivera V, et al. Effects of patient preferences on outcomes in the predictors of remission in depression to individual and combined treatments (PReDICT) study. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 546-56
- 13) Mintz DL, Flynn DF. How (not what) to prescribe: nonpharmacologic aspects of psychopharmacology. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35: 143-63
- 14) Thompson L, McCabe R. The effect of clinician-patient alliance and communication on treatment adherence in mental health care: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 87
- 15) LeBlanc A, Herrin J, Williams MD, et al. Shared decision making for antidepressants in primary care: a cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1761-70
- 16) Aoki Y, Takaesu Y, Inoue M, et al. Seven-day shared decision making for outpatients with first episode of mood disorders among university students: a randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 2019; 281: 112531
- 17) Meister R, Jansen A, Härter M, et al. Placebo and nocebo reactions in randomized trials of pharmacological treatments for persistent depressive disorder. A meta-regression analysis. *J Affect Disord* 2017; 215: 288-98
- 18) Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med* 2020; 382: 554-61
- 19) Hopwood M. The shared decision-making process in the pharmacological management of depression. *Patient* 2020; 13: 23-30
- 20) Priebe S, Conneely M, McCabe R, et al. What can clinicians do to improve outcomes across psychiatric treatments: a conceptual review of non-specific components. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019; 29: e48

2 がん患者を含む身体疾患患者の精神症状に対する薬物療法

1) 基本方針・方略

向精神薬は重篤な中枢神経系副作用（過鎮静，意識障害，認知機能障害など）を含む，さまざまな副作用を有している。特に身体疾患患者に向精神薬を使用する場合には有害事象が生じるリスクが高い。このため安全性を重視した使用を第一に考える。有害事象を可能な限り回避するためには，基礎疾患に伴う薬物動態の変化，薬物相互作用，副作用，禁忌などに十分に配慮する必要がある^{1,2)}。

2) 身体疾患に伴う薬物動態の変化と投与計画

(1) 向精神薬の薬物動態

経口投与された薬物は消化管から「吸収 (absorption)」され，門脈から肝臓を通過して一部は代謝を受けて（初回通過効果），体循環血液中に入る。一方，経静脈投与された場合は直接，経皮・筋肉内投与された場合は脂肪組織や筋肉からそのまま体循環血液中に入る。このうち，血漿中の蛋白と結合していない遊離型の薬物だけが標的部位に作用して効果を発揮することができる。向精神薬の標的臓器は脳であるため，血中より能動輸送によって血液脳関門を通過したものだけが，中枢神経系に作用する。こうして生体内に「分布 (distribution)」した薬物は主に肝臓において「代謝 (metabolism)」され，主に腎臓において尿中などに「排

泄 (excretion)」されることで薬物の生物活性が消失する。肝臓では第1相 (酸化, 還元, 加水分解), 第2相 (グルクロン酸抱合など) と呼ばれる2段階の反応によって脂溶性薬物は水溶性薬物に変化し, 腎臓からの排泄が促進される²⁾。

多くの向精神薬は脳への移行性が良好な脂溶性薬物であり, 肝臓で代謝を受ける肝代謝型である。一般に尿中未変化体排泄率が70%以上の薬物を腎排泄型薬物, 30%未満のものを肝代謝型薬物と呼ぶ。

(2) 腎機能低下時の薬物動態の変化と投与計画

腎機能が低下すると, 向精神薬の排泄機能が低下して薬物が体内に蓄積する可能性がある。特に腎排泄型薬物の場合, 体内に蓄積して高濃度で維持され, 作用の増強や有害事象 (過鎮静, せん妄, 血圧低下などの重篤な副作用を含む) が引き起こされるリスクがある。透析患者においても, 透析が向精神薬の薬物動態にどのような影響を及ぼすかの知見は十分に得られていないため, 同様の配慮が求められる。また, リチウムは腎毒性を有する点に留意する^{3,4)}。

腎機能低下時には, 腎排泄型薬物 (活性代謝物を含む) の使用を可能な限り避け, もし使用する場合には用量を減らす, または投与間隔を伸ばすことが必要となる (表1)。重度の腎機能低下時には, 肝代謝型薬物であってもクリアランスの低下, AUC (area under the curve, 血中濃度時間曲線下面積) の増加および最高血中濃度の上昇が認められるものもあるため, 少量から開始し, 副作用を監視しながら, ゆっくり漸増する。また, QT延長作用がある薬物は突然死のリスク (後述), 抗コリン作用のある薬物 (三環系抗うつ薬など) はせん妄のリスクがあるため使用を避ける。さらに, 長時間作用型の薬剤を避ける, 処方する薬剤の数をできるだけ少なくすることなどにも注意する^{3,4)}。

表1 腎機能低下時における向精神薬の使用

	推奨される薬剤*	投与量/間隔の補正を要する薬剤	禁忌
抗うつ薬	セルトラリン	ミルナシبران ミルタザピン パロキセチン ドスレピン	デュロキセチン ^a ベンラファキシン ^a
抗不安薬	ロラゼパム	ヒドロキシジン	
睡眠薬	ゾピクロン		
抗精神病薬	ハロペリドール オランザピン	スルピリド チアプリド リスベリドン	パリベリドン ^b
気分安定薬	バルプロ酸 ラモトリギン		リチウム ^c

*いずれも他剤と比較して特に望ましい薬剤ではないが, 妥当な選択肢

^a重度の腎機能障害時, ^b中等度から重度の腎機能障害時, ^c腎障害時

[モーズレイ処方ガイドライン第14版³⁾, 各薬剤の添付文書を参考に作成]

(3) 肝機能低下時の薬物動態の変化と投与計画

肝機能が低下すると、向精神薬の代謝機能が低下し、薬物の血中濃度が上昇する。また、低アルブミン血症があるとタンパク結合率の高い薬物では遊離型分率が上昇して作用の増強や有害事象が出現する可能性がある。多くの向精神薬は肝代謝型であり、十分な配慮が必要となる。残存する肝機能の程度に応じた用量設定や投与間隔の調整を要する。また、向精神薬自体が肝毒性を有することがある点にも留意する。

肝機能低下時には、肝毒性のリスクがある向精神薬(特に抗精神病薬のクロルプロマジン、抗てんかん薬のバルプロ酸)は避ける。直接グルクロン酸抱合、グルタチオン抱合などの抱合反応(第2相反応)を受ける薬物は肝機能低下による影響が少ないため、比較的安全に使用できる。ベンゾジアゼピン系薬では抗不安薬のロラゼパム、睡眠薬のロルメタゼパム、抗うつ薬のミルナシプランなどである^{3,5)}。

(4) 心機能低下時の薬物動態の変化と処方計画

心不全患者では消化管や腎臓などの主要臓器への血流が低下するため、消化管の浮腫、肝血流量の低下、腎血流量・糸球体ろ過量の低下が生じて、薬物の吸収、代謝、排泄が低下し、薬物分布も変化する。その結果、向精神薬が体内に蓄積し、副作用が生じるリスクが高い^{6,7)}。

心不全の患者では心毒性を有し、心血管系に有害事象をもたらす薬物、特に三環系抗うつ薬には注意が必要である。特にQT延長はトルサード・ド・ポワント(torsades de pointes)と呼ばれる突然死を招くことがある不整脈の原因となる(表2)⁸⁾。

3) 薬物相互作用への配慮

身体疾患患者には複数の薬剤が使用されていることが多いため、向精神薬を投与する場合には薬物相互作用に十分な注意が必要である。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)には薬物代謝酵素のチトクロームP450(cytochrome P450:CYP)の阻害作用をもつものが多い。特にSSRIのフルボキサミンにはCYP1A2を主としてCYP2C9、CYP2C19、CYP3A4に高度～中等度の阻害作用、パロキセチンにはCYP2D6の強力な阻害作用があるため、これらによって代謝される薬物の血中濃度を上昇させ、副作用のリスクを上昇させる可能性がある⁹⁾。なお、タモキシフェンはCYP2D6によって代謝され活性型になるため、パロキセチンとの併用で効果が減弱する¹⁰⁾。

4) 身体疾患患者における向精神薬の有効性

気持ちのつらさに対する薬物療法の主要な標的はうつ病である。がん患者の場合、エビデンスが乏しく、抗うつ薬の有効性は十分に証明できていないが¹¹⁾、身体疾患を有する患者では抗うつ薬がプラセボと比較して短期的(6～8週)にも中期的(18週～)にも有効であることが知られている¹²⁾。第一選択薬としてはSSRI、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)などの新規抗うつ薬が用いられ、がんサバイバーにおいても推奨されている¹³⁾。

一方、進行した心不全、呼吸器不全、神経疾患などで緩和ケアを受けている患者における不安に対する有効な薬物療法は示されていない¹⁴⁾。

表2 向精神薬のQT延長リスク

分類	一般名	商品名	リスク	
抗うつ薬	SSRI	パロキセチン	バキシル	A
		セルトラリン	ジェイゾロフト®	A
		エスタロプラム	レクサプロ®	B
	SNRI	デュロキセチン	サインバルタ®	A
		ベンラファキシン	イフェクサー®	B
	NaSSA	ミルタザピン	リフレックス®/レメロン®	A
	その他	ミアンセリン	テトラミド®	A
		トラゾドン	デジレル®	B
	TCA	アミトリプチリン	トリプタノール®	B
		クロミプラミン	アナフラニール®	B
イミプラミン		トフラニール®	B	
抗不安薬・睡眠薬	ベンゾジアゼピン系		A	
抗精神病薬	アリピプラゾール	エビリファイ®	A	
	オランザピン	ジプレキサ®	A	
	レボメプロマジン	ヒルナミン®	B	
	クエチアピン	セロクエル®	B	
	リスペリドン	リスパダール®	B	
	スルピリド	ドグマチール®	B	
	ハロペリドール	セレネース®	B*	
気分安定薬	カルバマゼピン	テグレトール®	A	
	ラモトリギン	ラミクタール	A	
	バルプロ酸	デバケン®	A	
	リチウム	リーマス®	B	

A：QT延長のリスクはないか、あってもわずか

B：QT延長の傾向あり

B*：QT延長が明らか、あるいは torsades de pointes の報告がある

SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、NaSSA：ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬、TCA：三環系抗うつ薬

[Fano S, et al. Eur Heart J 2014; 35: 1306-15⁸⁾を参考に作成]

(西村勝治)

文献

- Rosenblat JD, Kurdyak P, Cosci F, et al. Depression in the medically ill. Aust N Z J Psychiatry 2020; 54: 346-66
- Owen JA, Crouse EL, Kirkwood CK, et al. Psychopharmacology. In Levenson JL, ed. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine and Consultation-Liaison Psychiatry, 3rd ed. pp1181-1260. American Psychiatric Association Publishing, 2019
- Taylor D, Barnes TRE, Young AH. The Maudsley Prescribing Guidelines, 14th ed. Wiley-Blackwell, 2021 (内田裕之, 鈴木健文, 三村将 翻訳. モーズレイ処方ガイドライン第14版. ワイリー・パブリッシング・ジャパン, 東京, 2022)
- Gregg LP, Hedayati SS. Pharmacologic and psychological interventions for depression treatment in

- patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; 29: 457-64
- 5) Andrade C. Drugs that escape hepatic metabolism. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: e889-90
 - 6) Teply RM, Packard KA, White ND, et al. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58: 514-28
 - 7) Shapiro PA. Cardiovascular Disorders. In Ferrando SJ, Levenson JL, Owen JA, eds. *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill*. pp181-212. American Psychiatric Association Publishing, Washington DC, 2010
 - 8) Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J* 2014; 35: 1306-15
 - 9) Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 13-37
 - 10) Singh MS, Francis PA, Michael M. Tamoxifen, cytochrome P450 genes and breast cancer clinical outcomes. *Breast* 2011; 20: 111-8
 - 11) Vita G, Compri B, Matcham F, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 3: CD011006
 - 12) Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4: CD011006
 - 13) Andersen BL, Lacchetti C, Ashing K, et al. Management of anxiety and depression in adult survivors of cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2023; 41: 3426-53
 - 14) Salt S, Mulvaney CA, Preston NJ. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD004596

3 抗うつ薬

1) 使い方の基本

抗うつ薬は抑うつ状態に対して使用する機会が多いと思われるが、がん患者の抑うつ状態に対する効果についてはエビデンスが乏しい¹⁾。わが国では、進行がん患者のうつ病に対する薬物療法アルゴリズムが提唱され、重症度を見極め、抗うつ薬は有害事象のプロフィールによる使い分けが推奨されている²⁾。処方にあたっては、肝機能、腎機能や痛みを含めた全身状態の評価および併用薬の確認を行う。患者には効果発現に1~2週かかること、薬剤の種類/特徴と副作用について十分に説明し、協働意思決定を重視する。単剤で低用量から開始し、漸増、漸減を基本とする。

2) 効能

抑うつ気分、意欲低下、不眠、食欲低下、焦燥感などの抑うつ症状に効果がある。また、不安性の苦痛や併存する不安障害への効果も認める。さらに、二次的に意思決定能力の改善やQOL、治療アドヒアランスを向上させる。

3) 副作用

副作用および併用注意事項を表3にまとめた³⁾。投与初期は消化器症状（悪心・嘔吐）や賦活症候群に注意する。また、漫然とした抗うつ薬の投与は傾眠やせん妄の原因となるため、必要性を都度検討する。

4) 種類と選び方

わが国で使用可能な主要な抗うつ薬について、表4にまとめた。なお、不安障害や痛みへの適応は各薬剤で異なる。以下、各薬剤の特徴を中心に述べる。

表3 抗うつ薬による副作用および併用注意事項

セロトニン 5-HT ₂ , 5-HT ₃ 受容体刺激 (セロトニン再取り込み阻害作用)	消化器症状 (悪心・嘔吐), 性機能障害
アドレナリン受容体刺激 (ノルアドレナリン再取り込み阻害作用)	血圧上昇, 頻脈, 排尿困難
ムスカリン受容体遮断 (抗コリン作用)	羞明, 口渇, 便秘, 排尿困難, 認知機能低下, せん妄
ヒスタミンH ₁ 受容体遮断 (抗ヒスタミン作用)	眠気, 食欲増加, 体重増加
アドレナリンα ₁ 受容体遮断	起立性低血圧, 血圧低下, 眠気
その他 (併用注意事項含む)	賦活症候群 (不安, 焦燥感, 衝動性の亢進など), 24歳以下では自殺関連行動 中断症候群 (不安, 焦燥感, 不眠など) セロトニン症候群, けいれん閾値の低下, アカシジア, 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群など モノアミン酸化酵素阻害剤との併用は脳内モノアミン濃度が増加するため禁忌 ワルファリンとの併用による出血傾向の助長 (プロトロンビン時間の確認が必要) セロトニン再取り込み阻害薬は非ステロイド性抗炎症薬, 抗血小板薬との併用で上部消化管出血リスクが高まる (プロトンポンプ阻害薬の併用でリスク減少 ³⁾)

[各抗うつ薬の添付文書, Jiang HY, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 42-50³⁾を参考に作成]

(1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

前シナプス上にあるセロトニントランスポーターを阻害することで, シナプス間隙のセロトニンを増加させる。SSRIは不安障害に対する第一選択薬⁴⁾かつ適応もあり, 不安合併例に良い。わが国で使用可能なSSRIにはフルボキサミン, パロキセチン, セルトラリン, エスシタロプラムがある。フルボキサミンはCYP阻害作用が多く, 併用薬に注意する。パロキセチンはCYP2D6阻害作用により, タモキシフェンの活性代謝産物へ変換を阻害し, 効果を減弱させるため, 併用しない。セルトラリンはCYP阻害作用が少なく, 併用薬の多い場合でも使用しやすい。エスシタロプラムはQT延長に禁忌であるため, 投与前後に心電図で確認が必要となる。

(2) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

前シナプス上にあるセロトニントランスポーターとノルアドレナリントランスポーターを阻害することで, シナプス間隙のセロトニンとノルアドレナリンを増加させる。わが国で使用可能なSNRIにはミルナシプラン, デュロキセチン, ベンラファキシンがある。ミルナシプランはCYPによる代謝を受けないため, 肝機能障害のある場合に使用しやすい。デュロキセチンは糖尿病性神経障害など痛みにも適応があり, がん疼痛における鎮痛補助薬としても推奨されているため⁵⁾, 疼痛合併例に良い。ベンラファキシンは少量ではセロトニン, 用量依存的にノルアドレナリンへの作用も強まる。なお, デュロキセチン, ベンラファキシンは重度の肝/腎機能障害に禁忌である。

表4 わが国で使用可能な主要抗うつ薬一覧

一般名	代表的な商品名	剤形	うつ病・うつ状態以外の効能または効果	うつ病・うつ状態への1日量と用法	禁忌	薬物代謝酵素	腎機能低下時の用法用量 ^{*2}	備考
SSRI	フルボキサミン	錠	強迫性障害 社会不安障害	50~150 mg/日 1日2回	MAO阻害剤 ^{*1} ピモジド、チザニジン塩酸塩、ラメルテオン、メラトニンを投与中	CYP2D6で代謝 阻害作用： CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 (特にCYP1A2, CYP2C19の阻害作用が強い)	正常腎機能者と同じ	
	パロキセチン	錠	パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害	10~40 mg/日 1日1回夕食後	MAO阻害剤 ^{*1} ピモジドを投与中	CYP2D6で代謝 阻害作用： CYP2D6	GFRまたはCcr<30 mL/min：正常腎機能者と同じ GFRまたはCcr<30 mL/min：1日1回10 mgより開始し、維持量は50%を目途に減量(エキスパートオピニオン)、1日10 mgから開始、最大1日40 mg (FDA)	不安障害での使用が多い 不安障害での使用が多い腸溶性徐放錠
		CR錠	なし	12.5~50 mg/日 1日1回夕食後				
	セルトラリン	錠 OD錠	パニック障害、外傷後ストレス障害	25~100 mg/日 1日1回	MAO阻害剤 ^{*1} ピモジドを投与中	CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4などで代謝 阻害作用：CYP 阻害作用は少ない	正常腎機能者と同じ	CYP阻害作用が少ない
エスシタロプラム	錠 OD錠	社会不安障害	10~20 mg/日 1日1回夕食後	MAO阻害剤 ^{*1} ピモジドを投与中 QT延長のある患者	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4などで代謝 阻害作用： CYP2D6	正常腎機能者と同じ	QT延長のある患者に禁忌	
SNRI	ミルナシبران	錠	—	25~100 mg/日 1日2~3回食後	MAO阻害剤 ^{*1} 尿閉(前立腺疾患など)	阻害作用：なし	GFRまたはCcr 30~60 mL/min：投与量を減じて使用する(添付文書)、25~75 mg/日を分2~3(エキスパートオピニオン) GFRまたはCcr<30 mL/min：投与量を減じて使用する(添付文書)、25~50 mg/日を分2(エキスパートオピニオン)	CYP阻害作用なし
	デュロキセチン	カプセル 後発品のみ：錠、OD錠	糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う痛み	20~60 mg/日 1日1回朝食後	MAO阻害剤 ^{*1} 高度の肝機能障害 高度の腎機能障害 コントロール不良の閉塞隅角緑内障	CYP1A2, CYP2D6で代謝 阻害作用： CYP2D6	GFRまたはCcr>30 mL/min：正常腎機能者と同じ GFRまたはCcr<30 mL/min：禁忌(ほとんど尿中排泄されず、半減期も延長しないものの、AUC, C _{max} が約2倍に上昇する)(添付文書)	高度の肝・腎機能障害に禁忌 痛みに適応あり

(つづく)

表4 つづき

一般名	代表的な商品名	剤形	うつ病・うつ状態以外の効能または効果	うつ病・うつ状態への1日量と用法	禁忌	薬物代謝酵素	腎機能低下時の用法用量 ^{*2}	備考
S N R I	ベンラファキシン	イフェクサー [®] カプセル	なし	37.5~225 mg/日 1日1回食後	MAO阻害剤 ^{*1} 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) 重度の腎機能障害 (GFR 15 mL/min未満)または透析中	CYP2D6, CYP3A4で代謝 阻害作用: CYP2D6	GFRまたはCcr 30~60 mL/min:慎重に投与する(添付文書), 50~75%に減量(FDA) GFRまたはCcr 15~30 mL/min:慎重に投与する(添付文書), 50%以下に減量(FDA) GFRまたはCcr<15 mL/min:禁忌(使用経験が少なく, 本剤のクリアランスが低下し, 血中濃度が上昇するおそれがあり, 透析ではほとんど除去されない)	重度の肝・腎機能障害に禁忌 徐放剤
N a S S A	ミルタザピン	リフレックス [®] レメロン [®] 錠 後発品のみ:OD錠	なし	15~45 mg/日 1日1回就寝前	MAO阻害剤 ^{*1}	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4で代謝 阻害作用:弱い (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4)	GFRまたはCcr 40~60 mL/min:正常腎機能者と同じ GFRまたはCcr 10~40 mL/min:本剤のクリアランスが低下する可能性がある(添付文書), 1日1回15~30 mg(エキスパートオピニオン) GFRまたはCcr<10 mL/min:本剤のクリアランスが低下する可能性がある(添付文書), 1日1回15 mg(エキスパートオピニオン)	催眠/食欲増加/嘔吐作用あり
S R I M	ボルチオキセチン	トリンテリックス [®] 錠	なし	10~20 mg/日 1日1回	MAO阻害剤 ^{*1}	CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6で代謝 阻害作用:なし	正常腎機能者と同じ	CYP阻害作用なし
三 環 系	イミプラミン	トフラニール [®] 錠	遺尿症	25~200 mg/日 分割	閉塞隅角緑内障 心筋梗塞の回復初期 尿閉(前立腺疾患など) MAO阻害剤 ^{*1} QT延長症候群	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19で代謝	重篤な腎障害のある患者:排泄障害により副作用があらわれやすい	
	アミトリプチリン	トリプタノール [®] 錠	夜尿症, 末梢性神経障害性疼痛	30~150 mg/日 分割	閉塞隅角緑内障 心筋梗塞の回復初期 尿閉(前立腺疾患など) MAO阻害剤 ^{*1}	CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2で代謝 阻害作用:なし	正常腎機能者と同じ	痛みに適応あり CYP阻害作用なし
	クロミプラミン	アナフラニール [®] 錠 注射剤	錠のみ: 遺尿症, ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	錠: 50~225 mg/日 1日1~3回 注射剤: 25~75 mg/日 1日1回	閉塞隅角緑内障 心筋梗塞の回復初期 尿閉(前立腺疾患など) MAO阻害剤 ^{*1} QT延長症候群	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19で代謝 阻害作用:なし	正常腎機能者と同じ	注射剤あり CYP阻害作用なし

(つづく)

表4 つづき

	一般名	代表的な商品名	剤形	うつ病・うつ状態以外の効能または効果	うつ病・うつ状態への1日量と用法	禁忌	薬物代謝酵素	腎機能低下時の用法用量 ^{※2}	備考
四環系	ミアンセリン	テトラミド [®]	錠	なし	30～60 mg/日 分割または1日1回夕食後/就寝前	MAO 阻害剤 ^{※1}	1A2, 2D6, 3A4 で代謝 阻害作用：なし	正常腎機能者と同じ	催眠作用あり CYP 阻害作用なし
その他	トラゾドン	レスリン [®] デジレル [®]	錠	なし	75～200 mg/日 1日1～数回		CYP3A4, CYP2D6 で代謝 阻害作用：なし	正常腎機能者と同じ	催眠作用あり CYP 阻害作用なし

CYP：cytochrome P450, MAO：monoamine oxidase, NaSSA：noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, SSRI：selective serotonin reuptake inhibitor, SNRI：serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, S-RIM：serotonin reuptake inhibitor and modulator, GFR：glomerular filtration rate, Ccr：creatinine clearance, AUC：area under the curve, C_{max}：maximum drug concentration

※1 投与中あるいは投与中止後2週間以内

※2 腎機能別薬剤投与量 POCKETBOOK 第4版（日本腎臓病薬物療法学会 腎機能別薬剤投与方法一覽作成委員会編，じほう，2022）を参照

〔各製剤のインタビューフォームを参考に作成〕

(3) 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 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant：NaSSA)

SSRI, SNRI とは作用機序が異なり，前シナプス上の α_2 自己およびヘテロ受容体を阻害することでノルアドレナリン，セロトニンの放出を促進する。放出されたノルアドレナリンはセロトニン神経細胞の α_1 受容体を介して賦活する。また，5-hydroxytryptamine (5-HT)₂ 受容体阻害，H₁ 受容体遮断作用により睡眠障害の改善，食欲増加，5-HT₃ 受容体阻害による制吐作用も期待できる。わが国ではミルタザピンが使用可能で，不眠，食欲低下を伴う症例に良い。

(4) セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬 (serotonin reuptake inhibitor and modulator：S-RIM)

セロトニン再取り込み阻害作用に加え，5-HT_{1A}，5-HT₃，5-HT₇ 受容体などにも作用する。5-HT₃ 受容体阻害による消化器系副作用の減弱が期待される。わが国ではボルチオキセチンが使用可能である。2018年，21種類の抗うつ薬の有効性と忍容性に関するネットワークメタアナリシスでは，抗うつ薬の直接比較でバランスの取れた評価が報告されている⁶⁾。

(5) 三環系抗うつ薬

抗コリン作用が強く，心毒性も認めるため，忍容性が低い。過去に奏効歴がある場合は検討する。アミトリプチリンは末梢性神経障害性疼痛に適応があり，がん疼痛に対する鎮痛補助薬として推奨されているため⁵⁾，疼痛合併例に良い。クロミプラミンはわが国で使用可能な唯一の注射剤があるため，経口困難な場合は経静脈的投与を検討するが，副作用の出現に一層注意する。

(6) その他

トラゾドン，および四環系のミアンセリンがある。双方ともに催眠作用が強いため，不眠の強い症例に適する。

(大舘孝治，稲垣正俊)

文献

- 1) Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4: CD011006
- 2) Okamura M, Akizuki N, Nakano T, et al. Clinical experience of the use of a pharmacological treatment algorithm for major depressive disorder in patients with advanced cancer. *Psychooncology* 2008; 17: 154-60
- 3) Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 42-50
- 4) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 473-80
- 5) 日本緩和医療学会 編. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版. 金原出版, 東京, 2020
- 6) Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391 (10128): 1357-66

4 抗不安薬

1) 使い方の基本

がん患者の不安に対しては、傾聴/受容が基本的対応となるが、日常生活への支障が強い場合は薬物療法を考慮する。不安症状に対する薬物療法としては、抗不安薬であるベンゾジアゼピン受容体作動薬が主に用いられるが、副作用が多く、安易な使用は控える。一方で、予後が限られている症例では、有用性が高い場合、積極的な使用を検討する。処方にあたっては、患者へ効能に加えて依存性を含めた副作用についても十分な説明を行い、協働意思決定を重視する。単剤、低用量で開始し、定期内服が基本となる。漫然とした投与は依存のリスクを高めるため、不安症状の改善後は減量、中止を検討する。離脱症状の出現を抑止するため、減量/中止の方法はいくつか示されている¹⁾。漸減法では2~4週ごとに服用量の1/4ずつ減量し、隔日法では1日おきから2日、3日おきへ徐々に服用間隔を延長する。置換法は、より半減期の長いベンゾジアゼピン受容体作動薬への置き換えて血中濃度の低下速度を緩やかにする方法で、漸減開始前あるいは減薬による離脱症状が出現する場合に実施する。実際には、患者と相談しながら、これらの方法を組み合わせる。

2) 効能

抗不安作用により、不安障害の不安やパニック発作を改善する。また、鎮静催眠作用および筋弛緩作用により、適応障害や身体症状などに伴う不安や不眠、筋緊張を軽減する。さらに、不安症状などの改善に伴い、QOLの向上、身体症状に対する懸念やこだわりも軽減させる。

3) 副作用

がん患者では身体状態の悪化している場合も多く想定されるため、副作用には十分な注意が必要である。ベンゾジアゼピン受容体作動薬の共通禁忌として、急性閉塞隅角緑内障、重症筋無力症がある。ベンゾジアゼピン受容体作動薬には鎮静/催眠作用による眠気、ふらつきがあり、筋弛緩作用もあるため、転倒のリスクが高まる。また、抗コリン作用による羞明、口渇、排尿困難、認知機能低下、せん妄などにも留意する。特に高齢者や認知症、脳血管障

害の既往のある場合はせん妄惹起に注意を要する。さらに、長期使用によって耐性および依存を生じ、常用量でも依存形成することに留意する。ほか、健忘、脱抑制、奇異反応などにも注意が必要である。2016年、米国食品医薬品局はオピオイド系薬剤とベンゾジアゼピン受容体作動薬との併用による呼吸抑制作用の増強を注意喚起しており、オピオイドと併用する際には呼吸抑制に一層注意する。

4) 種類と選び方

わが国で使用可能な主要抗不安薬を表5にまとめた。ベンゾジアゼピン受容体作動薬よりもアザピロン系抗不安薬の方が安全性に優れている。以下、各薬剤の特徴を中心に述べる。

(1) ベンゾジアゼピン受容体作動薬

ベンゾジアゼピン受容体作動薬はA型γアミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid : GABA_A) 受容体にあるベンゾジアゼピン受容体へ結合すると、GABA受容体の開口を促進し、Cl⁻の細胞内流入を増加させることで神経の興奮を抑制する。上述した通り、多くの副作用があるため、使用は可能な限り、急性期の短期間に留める。わが国で使用可能なベンゾジアゼピン受容体作動薬として、アルプラゾラム、クロチアゼパム、エチゾラム、ロラゼパム、ジアゼパム、ロフラゼブ酸エチルなどがある。緩和ケア領域では筋弛緩作用が少なく、短・中時間作用型のアルプラゾラムやクロチアゼパムが用いられることがある。アルプラゾラムはがん患者における不安や抑うつに対する効果、抗がん剤による予期性悪心を緩和する効果も報告されている^{2,3)}。一方で、エチゾラムはベンゾジアゼピン受容体作動薬のなかでも依存性が強く、筋弛緩作用も強いいため、脱力、転倒に注意する。ロラゼパムは肝臓でCYPによる代謝を受けないため、肝障害があっても比較的使用しやすい。ジアゼパムは抗けいれん作用が強く、坐剤や注射剤もあり、投与経路が多い。ロフラゼブ酸エチルは半減期が長いいため、1日安定した効果があり、置換法にも向くが、蓄積に注意が必要である。緩和ケア領域では経口困難な場合が想定され、注射剤としてジアゼパムが使用可能であるが、経静脈的に投与する場合は呼吸抑制に注意する。なお、2019年に発売されたロラゼパム注射剤の適応症はてんかん重責状態であることに留意する。また、坐剤に関しても、ジアゼパム坐剤の適応症は小児のけいれん発作、プロマゼパム坐剤の適応症は麻酔前投薬であることに注意する。さらに、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の多くはCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4阻害/誘導作用のある薬剤との相互作用に注意を要する。なお、全般性不安障害などの不安障害に対してはセロトニン再取り込み阻害薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬など抗うつ薬が第一選択となっており、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は推奨されていない⁴⁾。

(2) アザピロン系抗不安薬

5-HT_{1A}受容体部分作動性の抗不安薬であり、わが国ではタンドスピロンが使用可能である。ベンゾジアゼピン受容体作動薬に比して効果発現は遅く、効果も弱い、副作用も少ない。ベンゾジアゼピン受容体作動薬よりも安全性に優れ、高齢者にも使用しやすい。

表5 わが国で使用可能な主要抗不安薬一覧

	一般名	代表的な商品名	剤形	不安への1日量と用法	半減期(時間)	禁忌	薬物代謝酵素	腎機能低下時の用法用量*	備考
ベンゾジアゼピン (短時間型)	クロチアゼパム	リーゼ®	錠 顆粒	15~30 mg/日 1日3回	6.29±2.27	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症		正常腎機能者と同じ	
	エチゾラム	デバス®	錠 細粒	1.5~3 mg/日 1日3回	6.3±0.8	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症	CYP2C9, CYP3A4で代謝 阻害作用：なし	正常腎機能者と同じ	筋緊張に適応あり
ベンゾジアゼピン (中間型)	ロラゼパム	ワイバックス®	錠	1~3 mg/日 1日2~3回	約12	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症		正常腎機能者と同じ	CYPによる代謝を受けない がん薬物療法による 予期性悪心・嘔吐の 予防に有用
	アルプラゾラム	ソラナックス® コンスタン®	錠	1.2~2.4 mg/ 日 1日3~4回	約14	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症	CYP3Aで代謝	正常腎機能者と同じ	がん薬物療法による 予期性悪心の予防に 有用
	プロマゼパム	レキソタン®	錠 細粒 坐剤	3~15 mg/日 1日2~3回	約20	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症		正常腎機能者と同じ	坐剤あり
ベンゾジアゼピン (長時間型)	ジアゼパム	セルシン® ホリゾン® ダイアップ®	錠 散 シロップ 坐剤 注射	4~20 mg/日 1日2~4回	錠：47.4± 34.6 坐：1.2± 0.4 注：36.9± 12.9	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症 リトナビル、 ニルマトレル ビル・リトナ ビルを投与中	CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9で代謝	正常腎機能者と同じ ただし、腎機能低下 とともに活性代謝物 の蓄積が懸念される (エキスパートオピ ニオン)	抗けいれん作用あり 坐剤、注射剤あり 生物学的利用能は、 錠：ほぼ100%、坐 剤：約80%
	クロキサゾラム	セバゾン®	錠 散	3~12 mg/日 1日3回	データなし	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症	阻害作用：なし	正常腎機能者と同じ	
	メキサゾラム	メレックス®	錠 細粒	1.5~3 mg/日 1日3回	76.4±6.35 (活性代謝物)	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症	CYP3A4で代謝	正常腎機能者と同じ	
ベンゾジアゼピン (超長時間型)	ロフラゼ ブ酸エチル	メイラックス®	錠 散	2 mg/日 1日1~2回	122±58.0	急性閉塞隅角 緑内障 重症筋無力症	CYP3A4で代謝	正常腎機能者と同じ	置換法に向く
アザピロン系	タンドスピロン	セディール®	錠	30~60 mg/日 1日3回	1.4		CYP3A4, CYP2D6で代謝	正常腎機能者と同じ	セロトニン作動性
その他	ヒドロキシジン	アタラックス		75~150 mg/ 日 1日3~4回	20.0±4.1	ポルフィリン 症、妊婦又は 妊娠している 可能性のある 女性	CYP3A4, CYP3A5で代謝	正常腎機能者と同じ ただし、ヒドロキシ ジンの活性代謝産物 であるセチリジンの 半減期が延長し、蓄 積する可能性がある (エキスパートオピ ニオン)	皮膚掻痒に適応

CYP：cytochrome P450

* 腎機能別薬剤投与量 POCKETBOOK 第4版(日本腎臓病薬物療法学会 腎機能別薬剤投与方法一覧作成委員会編, じほう, 2022)を参照

[各製剤のインタビューフォームを参考に作成]

(3) その他

ヒドロキシジンは、H₁受容体阻害作用があり、悪心やかゆみを併存した不安を認める症例に適する。最近のメタアナリシスでも全般性不安障害に対しての効果が報告されている⁵⁾。一方で、抗コリン作用もあるため、同副作用に留意する。

(大拙孝治, 稲垣正俊)

■ 文 献

- 1) 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会 編. 下田和孝, 古郡規雄 責任編集. 専門医のための臨床精神神経薬理学テキスト. 星和書店, 東京, 2021
- 2) Holland JC, Morrow GR, Schmale A, et al. A randomized clinical trial of alprazolam versus progressive muscle relaxation in cancer patients with anxiety and depressive symptoms. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1004-11
- 3) Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1384-90
- 4) Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, et al. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 473-80
- 5) Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 393 (10173) : 768-77

5

睡眠薬

1) 使い方の基本

うつ病では不眠を高率に併存することが知られている¹⁾。かつては、うつ病の治療を行うことで睡眠の改善もみられると考えられていたが、近年ではうつ病の治療が奏効した場合であっても不眠は最も高率に残遺することが知られている²⁾。そのため近年ではうつ病治療と並行して積極的な不眠治療を行うことが推奨されており、そのことがうつ病患者の日中の機能やQOL、主観的熟睡感の改善に有効であることも示されている。

不眠へのアプローチは薬物療法と非薬物療法に分けられるが、まず非薬物療法を行うことが基本となる。まずは睡眠を妨げる外的な要因や自身の習慣などについて、丁寧な問診や評価〔5つのP：身体的 (physical), 生理的 (physiological), 心理的 (psychological), 精神医学的 (psychiatric), 薬理学的 (pharmacological) を参考に〕を行い、可能な限り非薬物療法的な方法での改善を試みる。また、近年注目されている睡眠に対する認知行動療法の適応性、導入などについても検討する。しかしながらこのようなアプローチによる効果は時間を要することが考えられ、がん患者の場合この間に患者のQOLが大きく損ねられたり、不安・抑うつなどが悪化することも十分考えられる。また、不安・抑うつがある場合、非薬物療法への動機づけが難しい場合もある。

したがって、非薬物療法を基本としながらも、薬物療法の導入が患者のQOLを高めると判断された場合には早めに睡眠薬の導入も検討する。

2) 効能

睡眠薬の効果の評価には主観的評価と客観的評価があるが、臨床的には主観的評価が重視される。患者自身の主観的評価では、睡眠時間の長さや熟睡感の2つが述べられることが多い。薬理学的には、睡眠時間は睡眠薬の作用時間との関係、熟睡感には深睡眠への働きかけ

が関連していると考えられている。多くのベンゾジアゼピン系睡眠薬は深睡眠（Ⅲ～Ⅳ期）の減少を引き起こすと考えられているが、ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンの非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は変化がないか増加させるとの報告がある。さらに、抗うつ薬に分類されているトラゾドン、ミアンセリン、ミルタザピンなどは不眠症状にも用いられることがあるが、これらはセロトニン（serotonin, 5-HT）5-HT_{2A/2C}受容体、ヒスタミン（histamine）H₁受容体拮抗作用により深睡眠を増やすことが知られている。

また、エスゾピクロンでは、抗うつ薬との併用でうつ病の改善への増強効果が得られることが報告されている³⁾。

ラメルテオンはメラトニン受容体作動薬であり、ベンゾジアゼピン受容体作動薬のような切れ味はないが安全性の高い薬剤である。睡眠覚醒リズムを改善する目的〔主にメラトニン（melatonin：MT）受容体2（MT₂）への作用〕で使用されることが多いが、直接睡眠誘導（主にMT₁への作用）にも作用する。

オレキシシン受容体（orexin-receptor：OX-R）拮抗薬は、OX-R1とOX-R2の双方に拮抗することにより睡眠効果をもたらす。国内ではスボレキサントとレンボレキサントの2薬が使用可能となっている。プラセボ、ゾルピデム（6.25 mg）、スボレキサント（15/20 mg）、レンボレキサント（5/10 mg）を対象としたシステマティックレビューとネットワークメタアナリシスの報告⁴⁾では、両OX-R拮抗薬剤とも効果面においてプラセボと比較して有効を示す結果であった。またレンボレキサント5/10 mgは、スボレキサント15/20 mgやゾルピデム6.25 mgと比較して主観的入眠潜時の改善に優れており、さらにレンボレキサント10 mgは、スボレキサント15/20 mgおよびレンボレキサント5 mgより主観的総睡眠時間と主観的中途覚醒に対して優れているという結果が示されている。

3) 副作用

(1) ベンゾジアゼピン受容体作動薬

ほぼ共通して次のような副作用がある。ベンゾジアゼピン系睡眠薬より非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の方が副作用頻度は低いとも考えられていたが、近年では非ベンゾジアゼピン系睡眠薬でも同様に注意が必要と考えられている。

① 単回使用でも起こりうるもの

- ・筋弛緩作用によるふらつき
- ・持ち越し効果
- ・過鎮静
- ・健忘
- ・睡眠中の異常行動
- ・せん妄

これらが単一あるいは複合的に絡み合い、転倒発症のリスクと関連すると考えられている。また、使用を検討する場合、必ずせん妄のリスクについて評価を行うことが望まれる。

② 中～長期使用で懸念されるもの

- ・反跳性不眠・退薬症候：一定期間使用後に急激に薬剤を中止した場合
- ・依存や耐性の形成

・ 認知機能障害

(2) メラトニン受容体作動薬

ベンゾジアゼピン系睡眠薬とは異なり、筋弛緩作用や依存性のリスクはほぼないと考えられているが、高度の肝機能障害のある患者、抗うつ薬のフルボキサミンとの併用などは禁忌となっている。

(3) OX-R 拮抗薬

ベンゾジアゼピン系睡眠薬とは異なり、筋弛緩作用や依存性のリスクはほぼないと考えられている。

ただし、レンボレキサントは重度の肝機能障害のある患者には禁忌であり、CYP3A を強く阻害する薬剤（クラリスロマイシン、イトラコナゾールなど）投与中の患者では、スボレキサントは禁忌、レンボレキサントでは 2.5 mg に減量して使用することとなっている。

4) 種類と選び方

(1) 種類

ベンゾジアゼピン受容体作動薬（ベンゾジアゼピン系睡眠薬、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬）、メラトニン受容体作動薬、OX-R 拮抗薬などがある。

(2) 選び方

これまでは、患者の不眠のパターンを聞き取り、血中消失半減期 ($T_{1/2}$)、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) などを参考に作用時間を考慮してベンゾジアゼピン系睡眠薬を選択することが一般的であった。近年、3) で述べたような副作用により注意が向けられるようになり、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用頻度が高まった時期があるが、さらに副作用の頻度が少ないラメルテオン、OX-R 拮抗薬が多く使われるようになってきている。さらにラメルテオン、OX-R 拮抗薬は、睡眠マネージメントを通してせん妄発症を抑える可能性まで示唆されており⁵⁻⁷⁾、がん医療においても第一選択薬として使用されている。これらの薬剤をまず用いたうえで睡眠効果が得られない場合には、特にせん妄や転倒などに注意しつつ非ベンゾジアゼピン系薬を選択することが多い。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、GABA 受容体 $\alpha 1$ サブユニットへの作用が少なく、筋弛緩作用が軽減された薬剤であるが同時に抗不安作用も減弱している。そのため、不安が強く関係している不眠の場合には、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の方が効果は高い可能性がある。また、症状によってはこれらの睡眠薬以外にも、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、先述の抗うつ薬、抗精神病薬などを用いることが有用となる場合もある。

(谷向 仁)

■ 文 献

- 1) Stewart R, Besset A, Bebbington P, et al. Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *Sleep* 2006; 29: 1391-7
- 2) Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 221-5

- 3) Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1052-60
- 4) Kishi T, Nomura I, Matsuda Y, et al. Lemborexant vs suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020; 128: 68-74
- 5) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 397-403
- 6) Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al. Preventive effects of suvorexant on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e970-9
- 7) Hatta K, Kishi Y, Wada K. Real-world effectiveness of ramelteon and suvorexant for delirium prevention in 948 patients with delirium risk factors. *J Clin Psychiatry* 2019; 81: 19m12865

6 その他（抗精神病薬など）

1) 使い方の基本

不安や抑うつには、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、抗うつ薬を使用するのが一般的である。しかしながら、これらの薬剤が効果をもたらさない場合、あるいは何らかの理由で使用しにくい場合には他の薬剤を使用することがある。例えば、前者であれば、抗うつ薬との併用による効果の増強療法が必要な場合、後者であれば終末期で不安・抑うつ症状が強く、抗うつ薬の効果発現を待てない場合、せん妄のリスクが高くベンゾジアゼピン系薬などでの代替使用が困難な場合などが考えられる。

ここでは主に抗精神病薬の使用について考える。

2) 効能

抗精神病薬は共通してドパミン2受容体（dopamin-2 receptor：D₂-R）の阻害作用（アリピプラゾールは部分作動薬として作用）があるが、その他にもセロトニン2受容体（5-hydroxytryptamine-2-receptor：5HT₂-R）ノルアドレナリンα₁受容体（noradrenaline-α₁-receptor：α₁-R）阻害作用、ヒスタミン1受容体（histamine-1-receptor：H₁-R）阻害作用、ムスカリン1受容体（muscarinic acetylcholine-1-receptor：M₁-R）阻害作用などを有する。これら多様な作用点の一部が、①抗うつ薬との併用による抗うつ効果の増強を目的として、または②強度の不安や焦燥に対して利用されている。

(1) 精神病症状を併存するうつ病、あるいは抗うつ薬の効果に乏しい場合の増強療法として使用する場合

精神病様症状を伴ううつ病の場合には、抗精神病薬を併用することはイメージしやすいと思われるが、日本うつ病学会のうつ病ガイドライン¹⁾では、「中等症・重症うつ病～精神病性の特徴を伴わないもの～」に対しても、増強療法として非定型抗精神病薬の使用が、慎重な立場ながらも記載されており、具体的には、アリピプラゾールのほか適応外使用であるがクエチアピン、オランザピン、リスベリドンなどが挙げられている。このガイドラインには記載されていないが、2019年に導入されたルラシドンは双極性障害のうつ状態にも適応が取得されているが、他の非定型抗精神病薬と同じく、不安や抑うつにも一定の効果が期待できる可能性はある。

難治性うつ病治療の効果において、主剤の抗うつ薬と組み合わせた他薬（非定型抗精神病

薬など)あるいはプラセボとを比較したネットワークメタアナリシス²⁾では、プラセボと比較して優位であった増強療法は、以下の抗精神病薬であった。

- ・ 反応率 (response rate) : アリピプラゾール, ブレクスピプラゾール, クエチアピン, オランザピン
- ・ 寛解率 (remission rate) : アリピプラゾール, ブレクスピプラゾール, リスペリドン, クエチアピン, オランザピン

(2) 強度の不安, 焦燥に対して

ノルアドレナリンの過活動は, 不安やパニック発作, 振戦, 発汗, 頻脈, 過覚醒, 悪夢などの症状を引き起こし, この過活動は α_1 -R 阻害作用により抑制される。抗精神病薬の不安や焦燥に対する効果は, この α_1 -R 阻害作用だけでなく, H_1 -R 阻害作用, M_1 -R 阻害作用なども有用に働いている可能性が示唆されている³⁾。

(1), (2) のどちらの場合も双極性障害や統合失調症の治療用量より少量で使用する。

3) 副作用

一般的に非定型抗精神病薬は, 定型抗精神病薬と比較して錐体外路症状や鎮静, 認知機能低下などの副作用が少ないという利点がある一方で, 糖脂質代謝異常や肥満のような副作用の危険が高いと考えられている。

錐体外路症状は最も気づかれやすい症状の一つであり, 典型的なものとしてはパーキンソニズム (手の震え, 動作緩慢, 仮面様顔貌, 小刻みで前傾姿勢の歩行など), アカシジア, ジストニアなどがある。アカシジアは, 強い不安・焦燥感や内的不穏と, 上下肢や体全体を揺り動かしたくなる, 駆り立てられるような強い衝動などが認められる。抗精神病薬のみならず抗うつ薬, 制吐薬の一部でも生じうる副作用⁴⁾であり, がん患者では遭遇しやすい副作用ではあるが, 不安・焦燥感などが前景に出ている場合には, 精神症状として理解され単純に向精神薬が処方されることもあり, 鑑別に注意を要する。

その他には, 遅発性ジスキネジア, 抗プロラクチン血症, 性機能障害, 体重増加, 耐糖能異常, 高脂血症, 重大な副作用としてはQT延長症候群, 悪性症候群などがある。QT延長症候群は致命的な不整脈を引き起こすことがあるが, 2019年のメタアナリシスの報告⁵⁾では, リスペリドン, オランザピン, クエチアピン, アセナピンなどは比較的风险が高く注意が必要である。また, 統合失調症を対象としての国内からの報告では, 定型抗精神病薬のレボメプロマジン, クロルプロマジンとともにハロペリドールの静脈内投与でのリスクが高いことも報告されている⁶⁾。ハロペリドール注射剤は投与経路の観点からいまだによく使われていることから注意を要する。悪性症候群については, 抗精神病薬投与中に, 発熱 (37.5℃以上とするものがある) とともに, 著しい筋固縮, 振戦などの錐体外路症状, 頻脈, 発汗, 血圧変動などの自律神経症状が比較的急速に出現し, 血液データでは血清クレアチンキナーゼ値の高値を認める。対応としては原因と思われる薬剤を直ちに中止し, 全身管理を開始する必要がある。薬物療法としては, ダントロレンナトリウムやプロモクリプチンが使用される。

4) 種類と選び方

定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬に大別される。現在では非定型精神病薬が主として使用されるが、一部の定型抗精神病薬は今でもよく使用されている。

ここでは、不安や焦燥などに対する薬剤選択について解説する。

(1) 定型抗精神病薬

内服であればクロルプロマジン、注射剤であればハロペリドール注射剤が検討されることが多い。クロルプロマジンの点滴が例外的に使用されることもあるが、適応外使用であることを十分理解し、血圧低下などには注意が必要である。

(2) 非定型抗精神病薬

リスペリドン、クエチアピン、オランザピン、ペロスピロン、アリピプラゾールなどが主に使用されている。これらは基本的に内服薬であるが、身体治療中には内服が困難な状況も少なくない。近年登場したアセナピンの舌下錠、ブロナンセリンの貼付薬なども活用され始めている。先述の通り、不安、焦燥への効果は α_1 -R、 H_1 -R、 M_1 -R 阻害作用が関係していると考えられていることから、これらの作用が強い薬剤としては、クエチアピン、オランザピン、アセナピンなどがよく使用される。

(3) その他の薬剤： $\alpha_2\delta$ リガンド（適応外使用）

ガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリンなどがある。扁桃体におけるグルタミン酸の過剰な遊離を防ぐことで不安症状を軽減させると考えられている。日本では痛みへの適応しか取得していないが、不安・恐怖の中核である扁桃体から種々の脳部位に投射するグルタミン酸神経に作用し、その過剰な興奮を抑制し不安・恐怖を軽減させる。

（谷向 仁）

■ 文献

- 1) 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 <https://www.secre.tariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/kibun.html> (2022年12月23日閲覧)
- 2) Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2022; 302: 385-400
- 3) Stahl SM. 仙波純一, 松浦雅人, 太田克也 監訳. ストール 精神薬理学エッセンシャルズ—神経科学的基礎と応用. 第4版, p191. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2015
- 4) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 重篤副作
- 5) Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394 (10202): 939-51
- 6) Ozeki Y, Fujii K, Kurimoto N, et al. QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 401-5