

# うつ病の診断および治療 不眠への対応

産業医科大学 精神医学教室

学内講師 医局長

小西 勇輝



# 大うつ病エピソードの診断基準(DSM-5)

- 1) その人自身の言明（例：悲しみまたは空虚感を感じる）か、他者の観察（例：涙を流しているように見える）によって示される、ほとんど1日中、ほとんど毎日の**抑うつ気分**
- 2) 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**
- 3) 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：1ヵ月で体重の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**
- 4) ほとんど毎日の**不眠または睡眠過多**
- 5) ほとんど毎日の**精神運動性の焦燥または制止**
- 6) ほとんど毎日の**疲労感または気力の減退**
- 7) ほとんど毎日の**無価値観**、または過剰であるか**不適切な罪責感**
- 8) **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
- 9) **死についての反復思考**、特別な計画はないが**反復的な自殺念慮、または自殺企図、または自殺するためのはっきりとした計画**

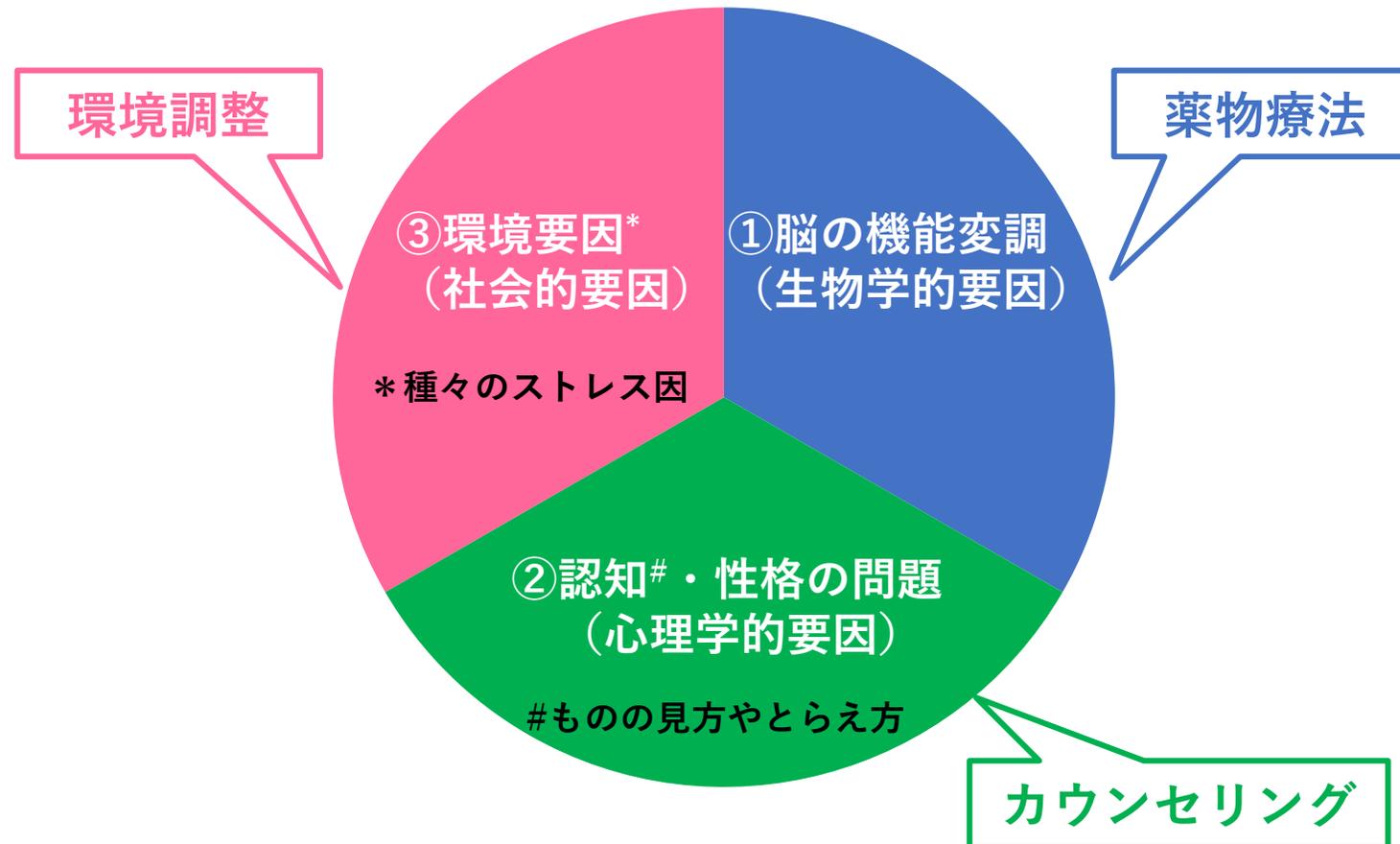
# うつ病の治療

# うつ病治療の原則

「患者・治療者関係の形成」が重要

- 良好な患者・治療者関係を形成する。
- 「うつ病とはどのような病気か、どのような治療が必要か」を伝え、患者が好ましい対処行動をとることを促す（心理教育）。
- うつ病の場合、長期の経過をとること、再発の可能性があること、一部には難治性の経過をたどる症例も存在することを考慮して、経過の各時点で治療目標を明確化しておく。

# うつ病の構成要素を見極めながら治療戦略・対応を調整していく視点が大切



# うつ病の治療

日本うつ病学会「大うつ病性障害の治療ガイドライン」

## 【軽症うつ病】

### ■全例に行うべき基礎的介入

- 患者背景、病態の理解に努め、支持的療法と心理教育を行う

### ■基礎的介入に加えて、必要に応じて選択される推奨治療

- 新規抗うつ薬\*
- 認知行動療法

注) 軽症うつ病に対する薬物治療の是非は、プラセボとの比較で優越性を否定したメタ解析と、逆に有効性を報告するものがあり、結論には至っていない。また、認知行動療法は軽症例に対するエビデンスはほとんどない。

# うつ病の治療

日本うつ病学会「大うつ病性障害の治療ガイドライン」

【中等症・重症うつ病（精神病性の特徴を伴わないもの）】

## ■推奨される治療

- 新規抗うつ薬\*
- 三環系抗うつ薬/非三環系抗うつ薬
- 電気けいれん療法
- 治療効果のエビデンスが示されている精神療法の併用

\* 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（ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬）

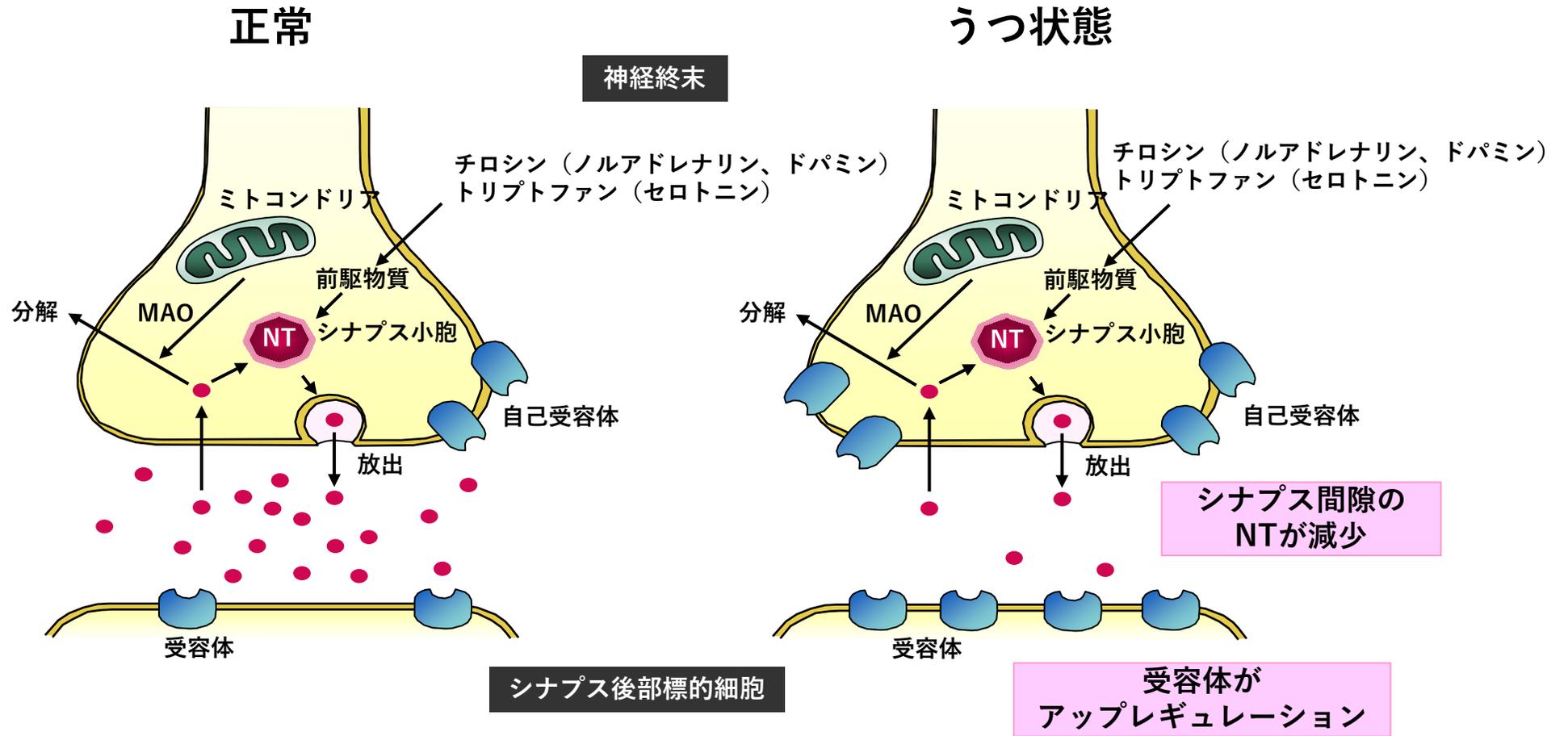
# 基本的な支持的精神療法

## 笠原の七原則（抜粋）

1. うつ病は病気であってけっして「怠け」でないことを十分伝える。
2. 十分に休養するために、勤労者であれば職場を離れることを勧める。
3. 病気であるから薬はきちんと服用するように指導する。
4. 脳に変化が起こっており、最低でも3ヵ月はかかることを伝える。
5. 病状は良くなったり、悪くなったりして、少しずつ治っていくものである。症状の変化に一喜一憂しないように指導する。
6. 治療中に自殺しないことを誓約させる。
7. 治療が終結するまで人生上の一大決断をしないように指導する。

# 新規抗うつ薬の作用機序

## モノアミン仮説



NT: 神経伝達物質 (セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン)  
MAO: モノアミン酸化酵素

# 新規抗うつ薬の特徴

三環系（四環系）薬より副作用が少なく、比較的安全性が高い

種類	特徴
SSRI	<ul style="list-style-type: none"><li>● 選択的にセロトニン・トランスポーターに作用し、シナプス間隙でのセロトニン量を増加することで抗うつ効果を発揮すると考えられている。</li><li>● 抗不安作用が強く、<b>不安・焦燥が目立つうつ病</b>のほか、<b>強迫症状や対人不安</b>など各種の不安障害にも用いられる。</li><li>● 服用初期の<b>嘔気、便秘または下痢などの消化器系の副作用</b>がやや目立つが、対症療法で乗り切れることも多い。</li></ul>
SNRI	<ul style="list-style-type: none"><li>● セロトニンとノルアドレナリン両方の再取り込み阻害作用によるいわゆるデュアル・アクションで、<b>意欲・活動性の低下</b>など抑制症状にとくに有効とされる。</li><li>● 両系の機能増強を介した下行性疼痛抑制系の賦活により、慢性疼痛にも有効とされる。</li><li>● ノルアドレナリン刺激により<b>排尿困難</b>が生じることがある。</li></ul>
NaSSA	<ul style="list-style-type: none"><li>● 前シナプスの<math>\alpha 2</math>受容体阻害や各セロトニン受容体阻害により抗うつ効果を発揮する。</li><li>● 抗ヒスタミン作用のため、<b>眠気と体重増加</b>が生じることがある。</li></ul>

# 軽症うつ病に対する薬物治療の注意

うつ状態が軽症なほど抗うつ薬の効果は落ちる

ハミルトンうつ病評価尺度（他覚的評価尺度）で25点未満の軽症うつ病では、25点以上のうつ病よりも抗うつ薬の効果が低い。



うつ状態が軽症であればあるほど、抗うつ薬の効果は少ない。



**薬物療法に過度の期待を持たない**

# 抗うつ薬を投与する時の原則<その1>

診断を正確にする

- うつ病であることがしっかり診断されていることが抗うつ薬投与の前提。
- 薬剤の効果発現時期（速いもので4日、時間がかかる薬剤では10日間以上要する）を、患者・家族に十分説明したうえで投与する。

# 抗うつ薬を投与する時の原則<その2>

## 不眠や焦燥感への対応

- 投与初期の不眠や焦燥に対する対応について、患者・家族に十分に説明する。

■ 不眠や焦燥の訴えには、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を補助薬として頓用するように勧める。

### <抗不安薬投与における注意>

- 薬剤によって作用にわずかな差があるため、各薬剤の持続時間（半減期）などを考慮して投与
- 眠気・ふらつきなどの副作用が起こる可能性を、投与前に説明する（とくに高齢者には注意が必要）

# 抗うつ薬を投与する時の原則<その3>

## 抗うつ薬の投与法

- 最少用量から漸増し、効果をみながら十分量（用法・用量の上限）まで投与する。

■SSRI、SNRIなどの新規抗うつ薬は、投与初期に賦活症状（不安、焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁）を起こす可能性が指摘されている。

→投与後3日～1週間後に再診させるなど、きめ細かな診察を！

■重篤なうつ病で効果が不十分な症例もある。

→三環系や四環系抗うつ薬を投与することもある

# 抗うつ薬を投与する時の原則<その4>

## 抗うつ薬の投与期間

- うつ病が完全緩解した後も、投与量を下げずに、寛解後半年～9ヶ月間は維持療法を行い、再発・再燃を抑制する。

■ 投与後1ヵ月以内に服薬を中断する人が50%以上、回復後すぐに服薬を中断する人もいるとの報告がある

→ 服薬を忘れない工夫が必要

例) 朝食後1回投与、就寝前1回投与、朝夕2回 など

→ うつ病の経過を繰り返し説明

# うつ病の薬剤選択

## まとめ

対象	薬剤選択
<ul style="list-style-type: none"><li>● 高齢者</li><li>● 不整脈、低血圧、閉塞隅角緑内障、イレウスなどの合併症がある症例</li></ul>	三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬は避け、SSRI、SNRIを使用することが好ましい。
<ul style="list-style-type: none"><li>● 糖尿病の既往</li><li>● 眠気が強い症例</li></ul>	抗ヒスタミン作用のあるミルタザピン、ミアンセリン、トラゾドンは使用しにくい。
<ul style="list-style-type: none"><li>● 嘔気・嘔吐、食欲不振が目立つ症例</li></ul>	ミルタザピン、ミアンセリン、トラゾドンなどが好ましい

- 薬剤の効果には個人の体質的相違が関与し、上記の症状による使い分けがすべての症例に当てはまるわけではない。
- 抗うつ薬を選択する際には、他の薬剤との薬物相互作用にも 十分注意する。
- 個々の抗うつ薬の薬理プロファイルや有害事象を十分に理解したうえで選択する。

# 抗うつ薬の副作用

うつ病自体の症状との鑑別が難しい

- うつ病の薬物療法中にはさまざまな副作用がみられ、うつ病自体にもさまざまな身体症状を伴うため、鑑別が困難なことも多い。
  - 頭痛、便秘、眠気は、未治療のうつ病患者の半数で認められる。
  - パロキセチンやセルトラリンの臨床試験において、頭痛の頻度はプラセボ群との差は1～2%（プラセボでも17～24%）。
  - てんかん発作はてんかん既往のある患者で、また心伝導障害は以前から伝導遅延がある患者で最も起こりやすい。

原則、抗うつ薬投与後にそれまでなかった身体症状が現れ、中止により症状が消失し、さらに再投与により症状が再現した場合



薬剤による副作用と判断！

# 1 躁転

すべての抗うつ薬における最大の有害作用

- うつ病治療中に、正常気分を乗り越えて躁状態になる。
  - 躁状態は易怒性や攻撃性を伴うため、社会生活上実害が大きい（上司に罵声を浴びせる、後先考えず高額な契約を結ぶ、性的逸脱行動に至るなど）
  - 社会的信用の失墜から地位や財産までも失いかねない。

## 対処法

- 抗うつ薬の中止
- 気分安定薬への切り替え
- 学校や職場を休ませるかの判断
- 入院適応の判断
- 家族への説明と対応のアドバイス など

## ② 抗コリン作用

### 三(四)環系抗うつ薬によるムスカリン受容体阻害

- 頻度が高い症状は、口渇、便秘、排尿障害、視力調節障害
- 一般には重大なものはないが、時として重症化することもある
  - 便秘 → 麻痺性イレウス
  - 排尿障害 → 尿閉
  - 閉塞隅角緑内障 → 突然の緑内障発作

#### 対処法

#### 重症化した場合

- 投与中止
- 適切な対症療法

### ③ 消化器症状

新規抗うつ薬で最も多い副作用

- 悪心、嘔吐、下痢、食思不振などが特徴的
- 悪心は約20%の患者に出現、時には嘔吐を伴う
- 投与初期に出現することが多く、継続服用すると2～3週間以内に次第に消失することが多い
- 出現は用量依存的で、初期用量を少なくすると出現率が低下

#### 対処法

悪心・嘔吐に対する対策

- 制吐薬や六君子湯などを併用

## ④ セロトニン症候群

ごくまれに起こる

- 発熱、発汗、不安・焦燥、手指振戦、ミオクローヌスが特徴的
- 進行すると意識が障害され、肺炎や播種性血管内凝固（DIC）を起こして死に至ることがある。

### 対処法

- ただちに薬剤を中止し、補液を行い、身体症状の改善に努める。
- セロトニン拮抗薬であるシプロヘプタジンの投与も検討する。

# <セロトニン症候群の診断基準>

(A) セロトニン作動薬の追加投与や投薬量の増量に一致して、次の症状の少なくとも3つを認める。

- ①精神状態の変化（錯乱、軽躁状態）
- ②興奮
- ③ミオクローヌス
- ④反射亢進
- ⑤発汗
- ⑥悪寒
- ⑦振戦
- ⑧下痢
- ⑨協調運動障害
- ⑩発熱

(B) 他の疾患（たとえば感染症、代謝疾患、物質乱用やその離脱）が否定されること。

(C) 上に挙げた臨床症状の出現前に抗精神病薬が投与されたり、その用量が増量されていないこと。

## ⑤ 症状の賦活化

服用初期に一過性に出現

- 不安、焦燥、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア（重篤な焦燥感）、軽躁、躁 等
  - 米国FDAは2007年、18～24歳の若年者では投与初期（一般に最初の1～2ヵ月）に自殺関連事象のリスクが高まることを含む警告文をすべての抗うつ薬のラベルに記載するよう指示。
  - 厚生労働省は2009年、SSRIやSNRIなどの新規抗うつ薬の投与により「他人への攻撃性を増す可能性がある」として添付文書改訂を指示。
  - 日本うつ病学会は2009年、すべての抗うつ薬を使用する場合の注意として、抗うつ薬適正使用に関する提言を公表。

# 不眠症について

診断・分類

有病率

睡眠薬の使用・相談先

# 不眠症の診断基準

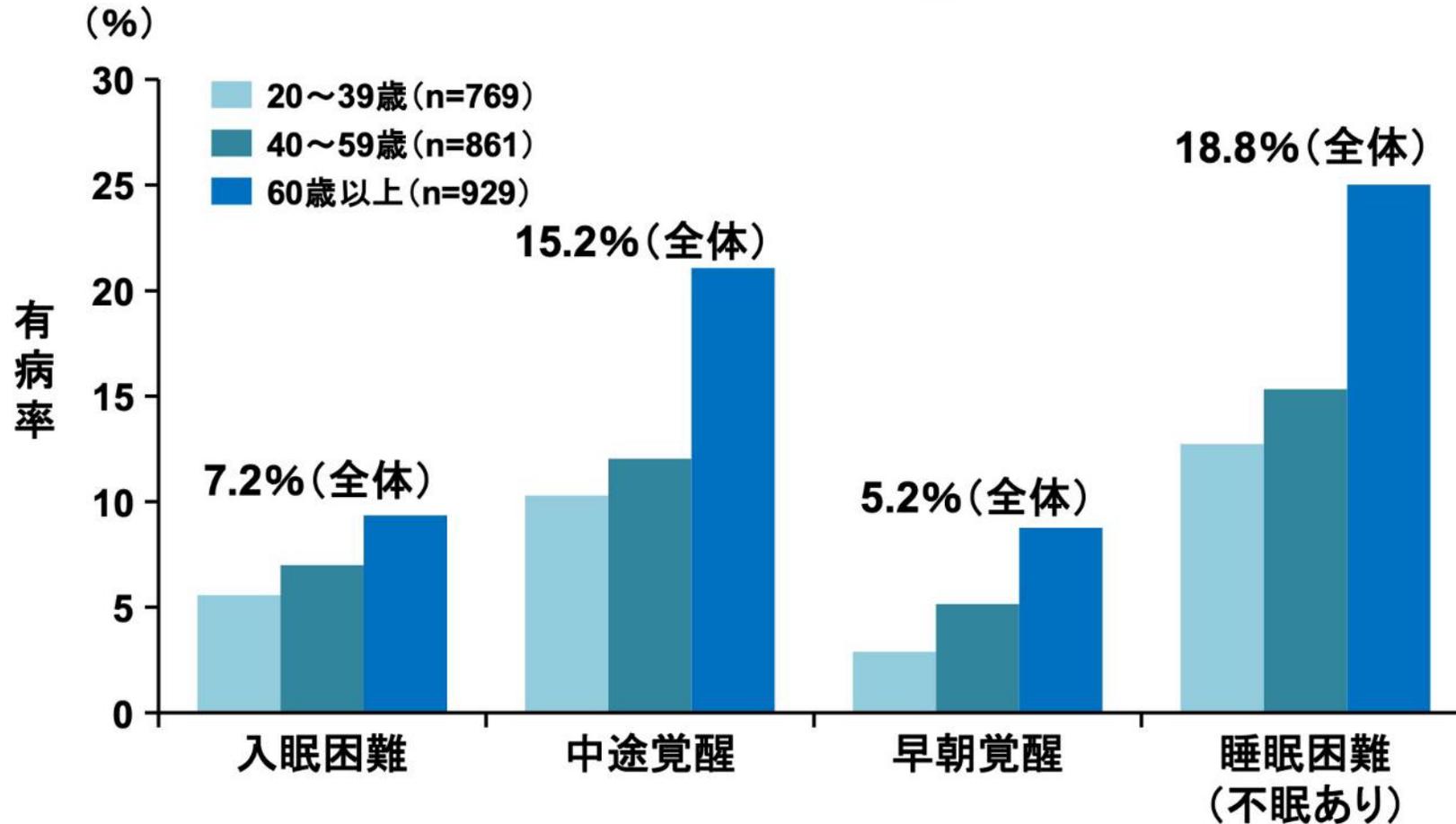
- 入眠困難、睡眠維持困難、早朝覚醒の訴えがある。適切な時間の就寝を拒むなど。
- 上記の睡眠困難は睡眠に取り適切な状況、環境にもかかわらずしばしば生じる。
- 夜間睡眠困難と関連した日中機能障害を以下の少なくとも一つの形で報告される。

- 1) 疲労感、不快感
- 2) 注意力、集中力、記憶力の低下
- 3) 日中の眠気
- 4) 社会的、職業的機能低下、学業低下
- 5) 気分の障害またはいらいら感
- 6) 動機づけ、活動性、積極性の減弱
- 7) 仕事のミスや運転中の事故の起こしやすさ
- 8) 睡眠不足による緊張、頭痛、胃消化器症状
- 9) 睡眠についての心配、悩み など

# 原因別の不眠の分類

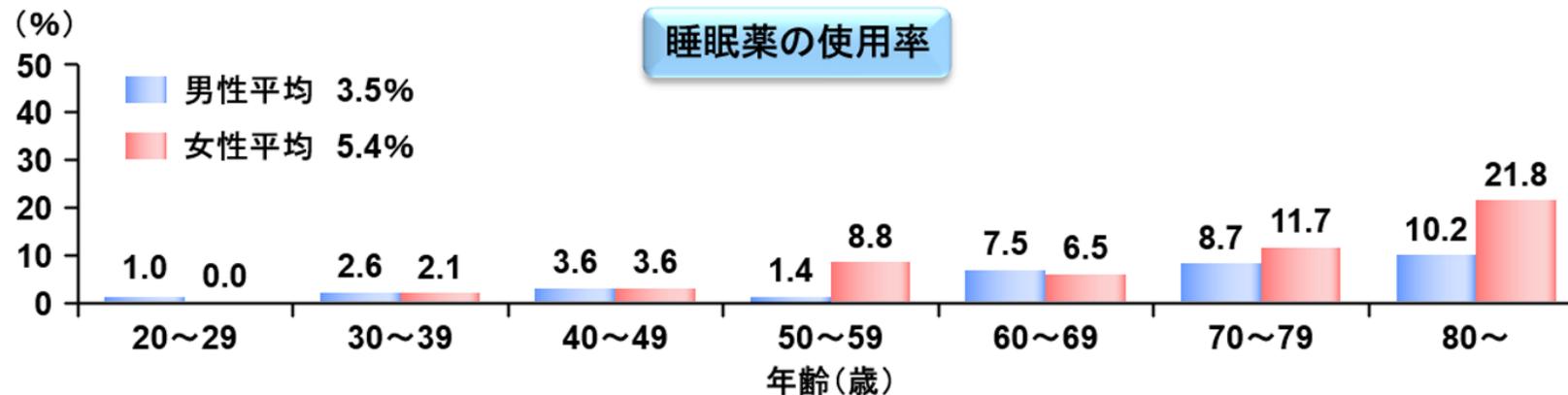
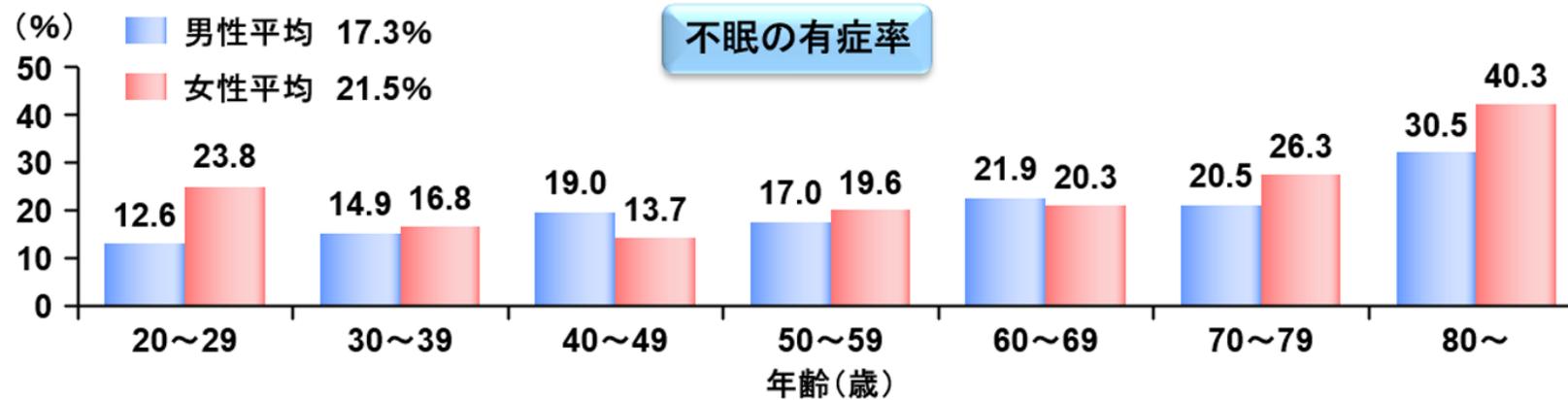
不眠の種類	原因
生理的不眠	時差ぼけ、交代勤務、短期間の入院、不適切な睡眠衛生
心理的不眠	精神的ストレス、喪失体験、恐怖体験、重篤な疾患による精神的ショック
精神医学的不眠	神経症、感情障害、統合失調症、アルツハイマー型認知症、脳血管性障害、パーキンソン病、脳腫瘍、脳炎、髄膜炎
身体的不眠	心疾患、消化器疾患、呼吸器疾患、皮膚疾患、内分泌疾患、睡眠時無呼吸症候群、周期性四肢運動障害、むずむず脚症候群、熱性疾患、長期透析、末期癌、疼痛、泌尿器疾患
薬理学的不眠	中枢神経刺激薬、睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬、アルコール、降圧薬、副腎皮質ホルモン薬、経口避妊薬、抗結核薬、抗酒薬、抗パーキンソン薬、抗甲状腺薬、喘息治療薬、インターフェロン

# 不眠症の有病率



【対象と方法】2009年に日本全国から無作為に抽出した20歳以上の2,559例を対象に、睡眠の問題について対面調査を行った。過去1カ月の入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒について質問し、週3回以上を「あり」とした。これらのいずれか1つ以上の症状を持つものを「不眠あり」とした。

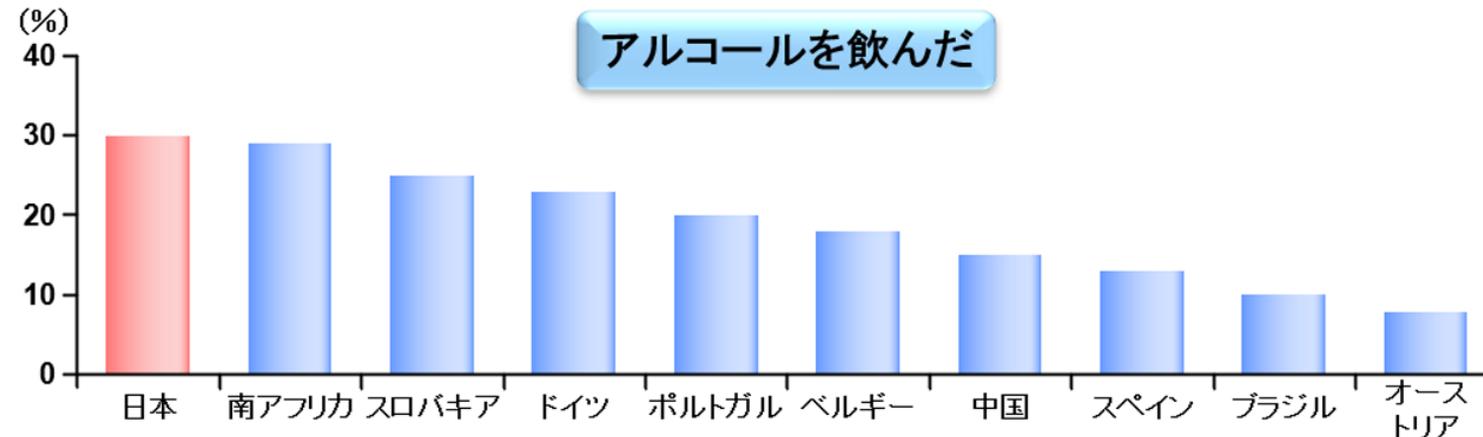
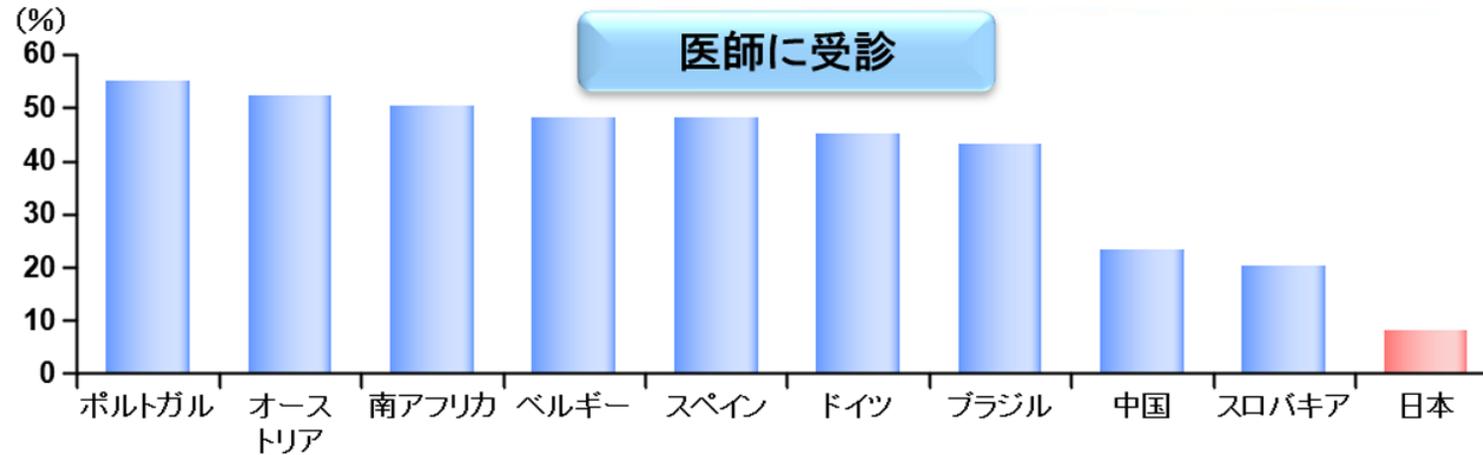
# 不眠症の有病率と睡眠薬の使用率



【対象と方法】日本人成人1,871例(男性920例、女性951例)を対象に、不眠の有症率と睡眠薬の使用率を調査した(1997年)。

【Limitation】横断研究であったため、急性/一過性睡眠障害と慢性/安定睡眠障害を区別できなかった。また、睡眠障害の症例確認は、自己報告による症状のみに基づいて行われた。

# 国際疫学調査における不眠への対処法



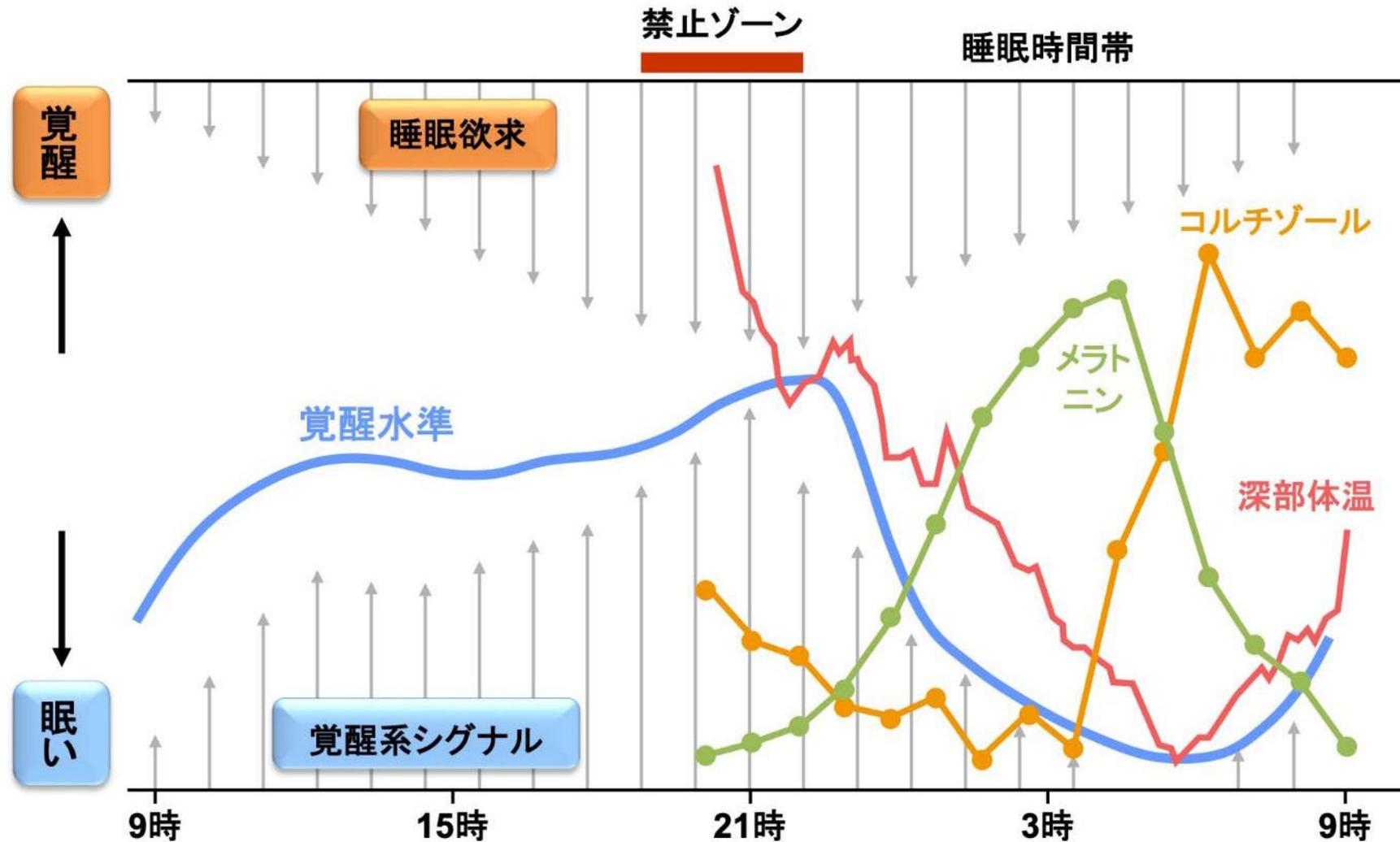
【対象と方法】2002年3月にサノフィ・サンテラボ社が10ヵ国で主に企業勤労者を中心として睡眠障害に関する疫学調査を行った(35,327例)。このうち、「よく眠れていない」と答えた8,372例を対象に、不眠への対処法を尋ねた。

【Limitation】各国のサンプリング方法に異なる部分があり、必ずしも各国を代表するサンプルかについて統一性は得られていないが、アテネの不眠尺度とエプワースの眠気尺度という同一の質問紙を用い同時期に調査を行った。

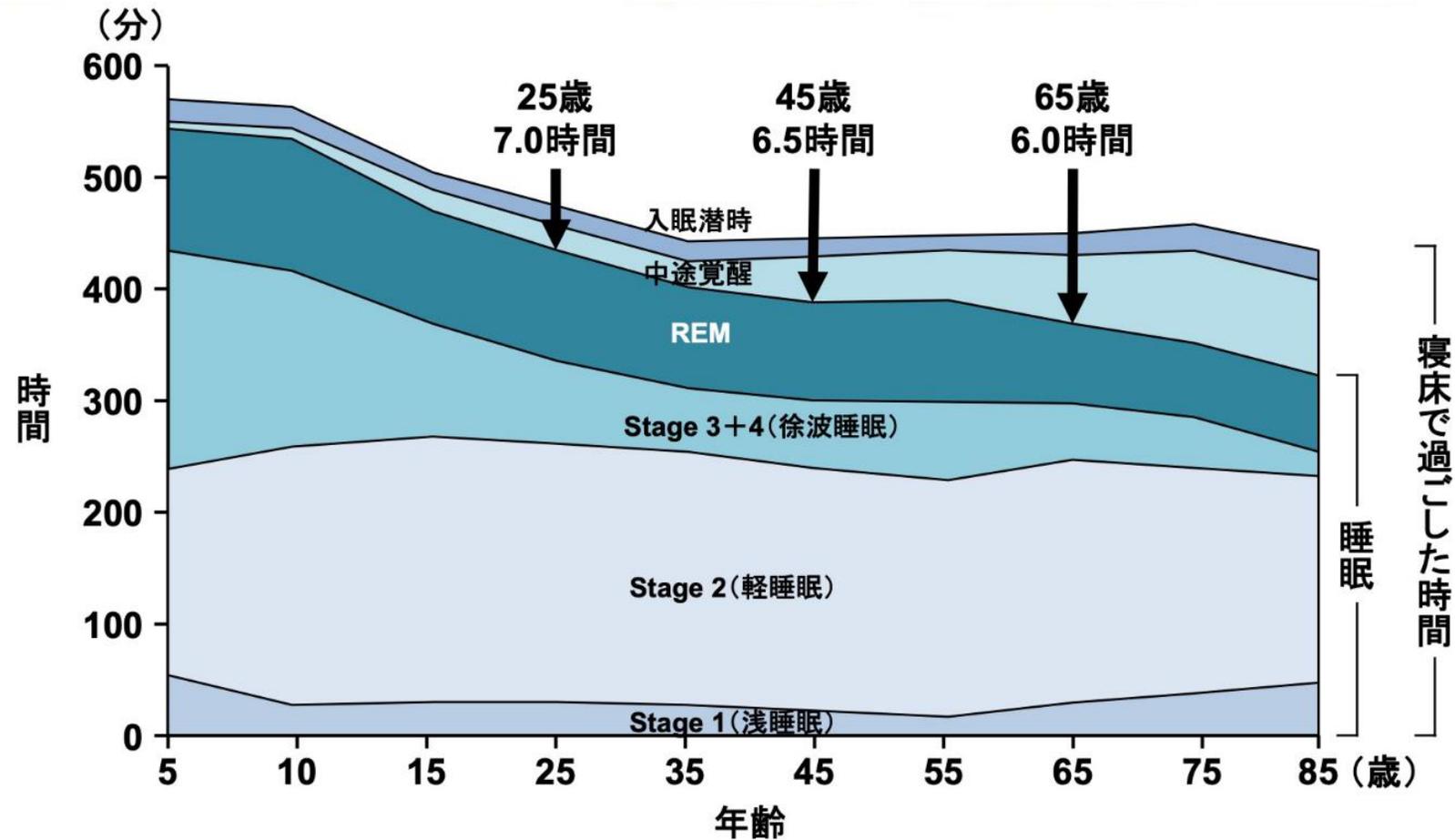
# 睡眠のメカニズム

基本メカニズム  
加齢に伴う変化

# 睡眠調整の基本メカニズム



# 加齢に伴う夜間睡眠時間の変化

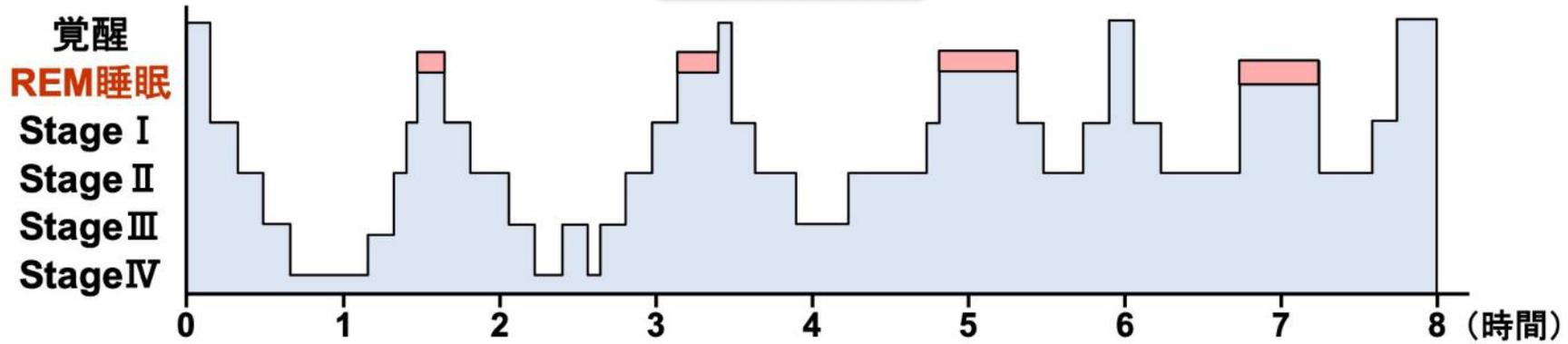


【対象と方法】1960～2003年に終夜睡眠ポリグラフ検査により夜間睡眠時間を調べた65論文における健康人3,577例(5～102歳)の睡眠時間のデータをメタ解析した。

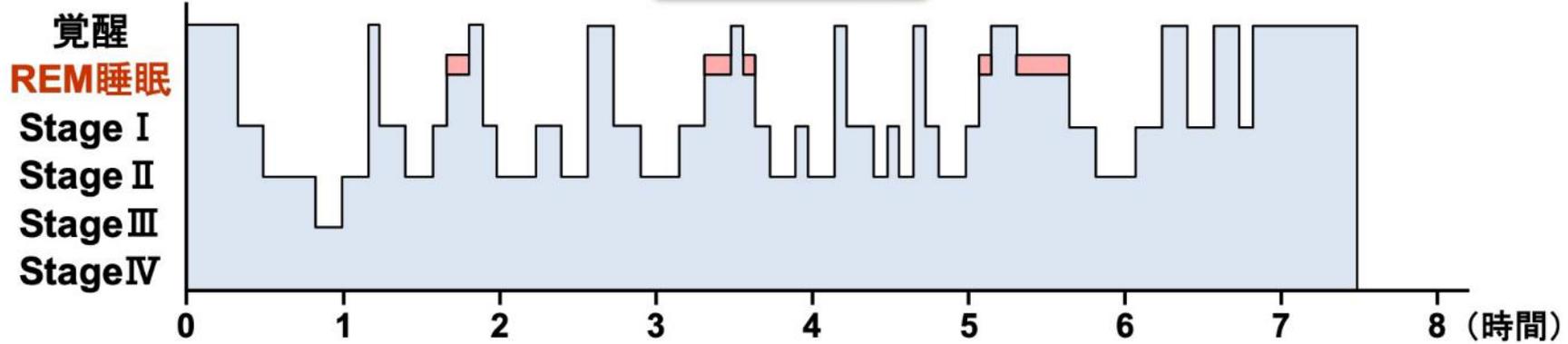
# 加齢に伴う睡眠構造の変化

睡眠段階

健全成人



高齢者



消灯からの時間

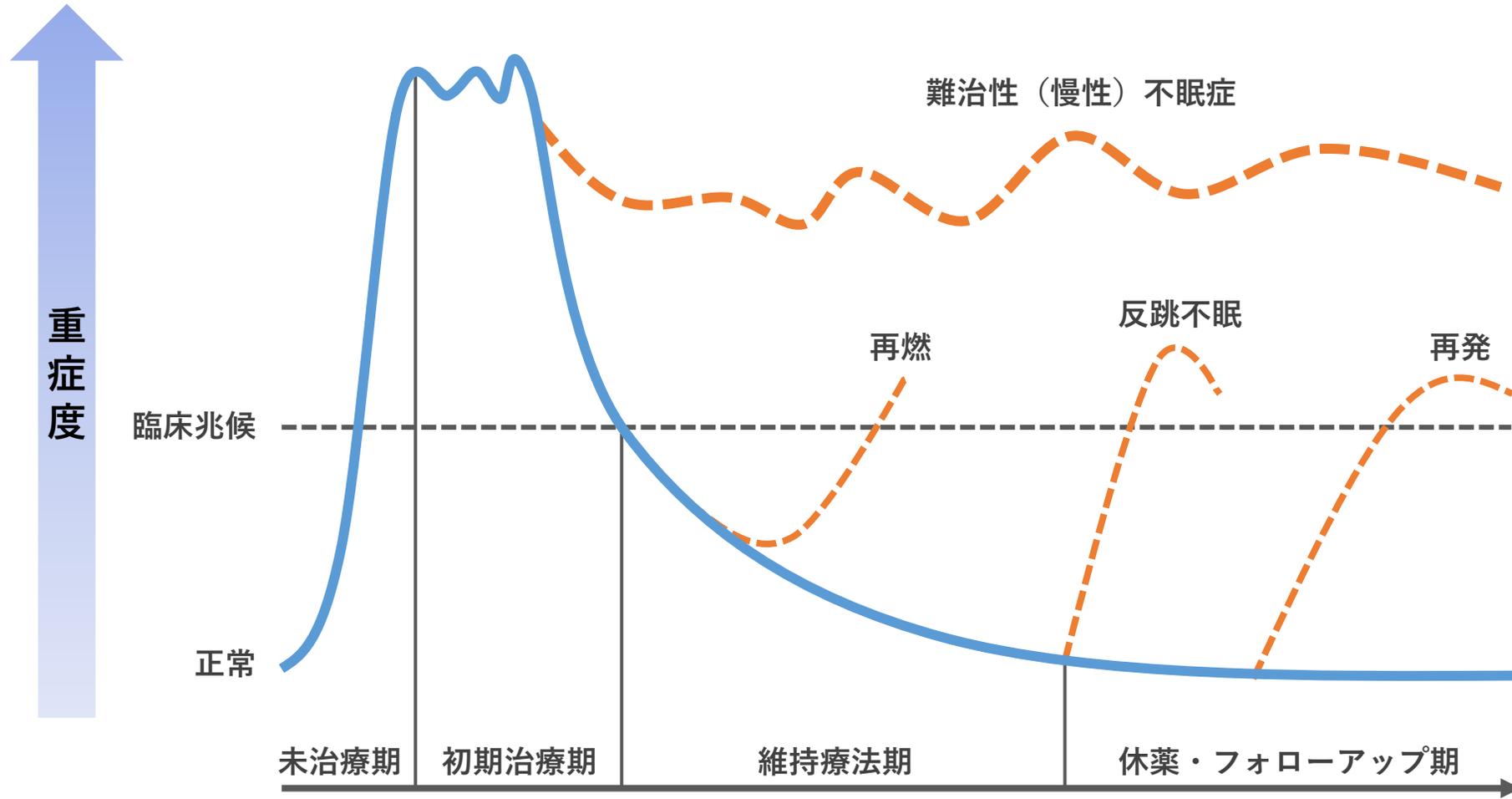
# 不眠症の治療

治療戦略

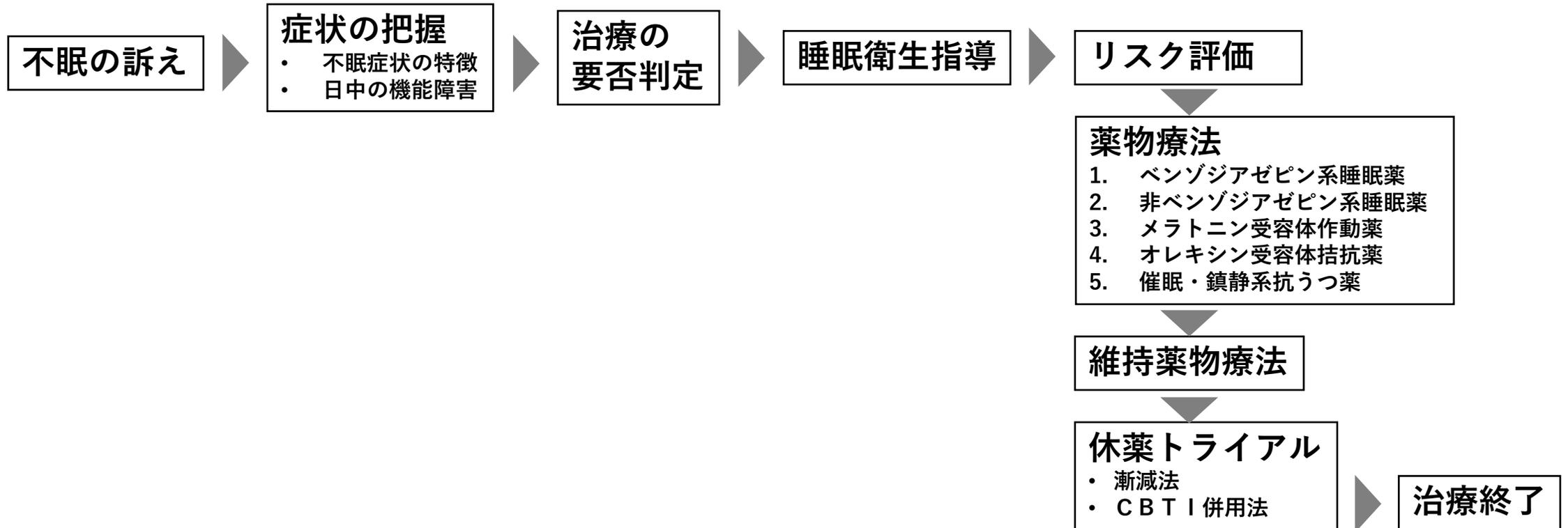
睡眠衛生指導

薬物療法

# 不眠医療のステージ



# 不眠の治療戦略



# 睡眠衛生指導

1. 良い睡眠で、からだも心も健康に。
2. 適度な運動、しっかり朝食、ねむりとめざまめのメリハリを。
3. 良い睡眠は、生活習慣病予防につながります。
4. 睡眠による休養感は、こころの健康に重要です。
5. 年齢や季節に応じて、ひるまの眠気で困らない程度の睡眠を。
6. 良い睡眠のためには、環境づくりも重要です。
7. 若年世代は夜更かし避けて、体内時計のリズムを保つ。
8. 勤労世代の疲労回復・能率アップに、毎日十分な睡眠を。
9. 熟年世代は朝晩メリハリ、ひるまに適度な運動で良い睡眠。
10. 眠くなってから寝床に入り、起きる時刻は遅らせない。
11. いつもと違う睡眠には、要注意。
12. 眠れない、その苦しみをかかえずに、専門家に相談を。

# ベンゾジアゼピン系薬剤

$\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) 作動性神経に作用

大脳辺縁系のGABA<sub>A</sub>受容体-Bz受容体-CLチャンネル複合体への結合

→ 大脳辺縁系の抑制 → 覚醒系の脳幹網様体への刺激を減少 → 睡眠

ベンゾジアゼピン系薬剤

非ベンゾジアゼピン系薬剤

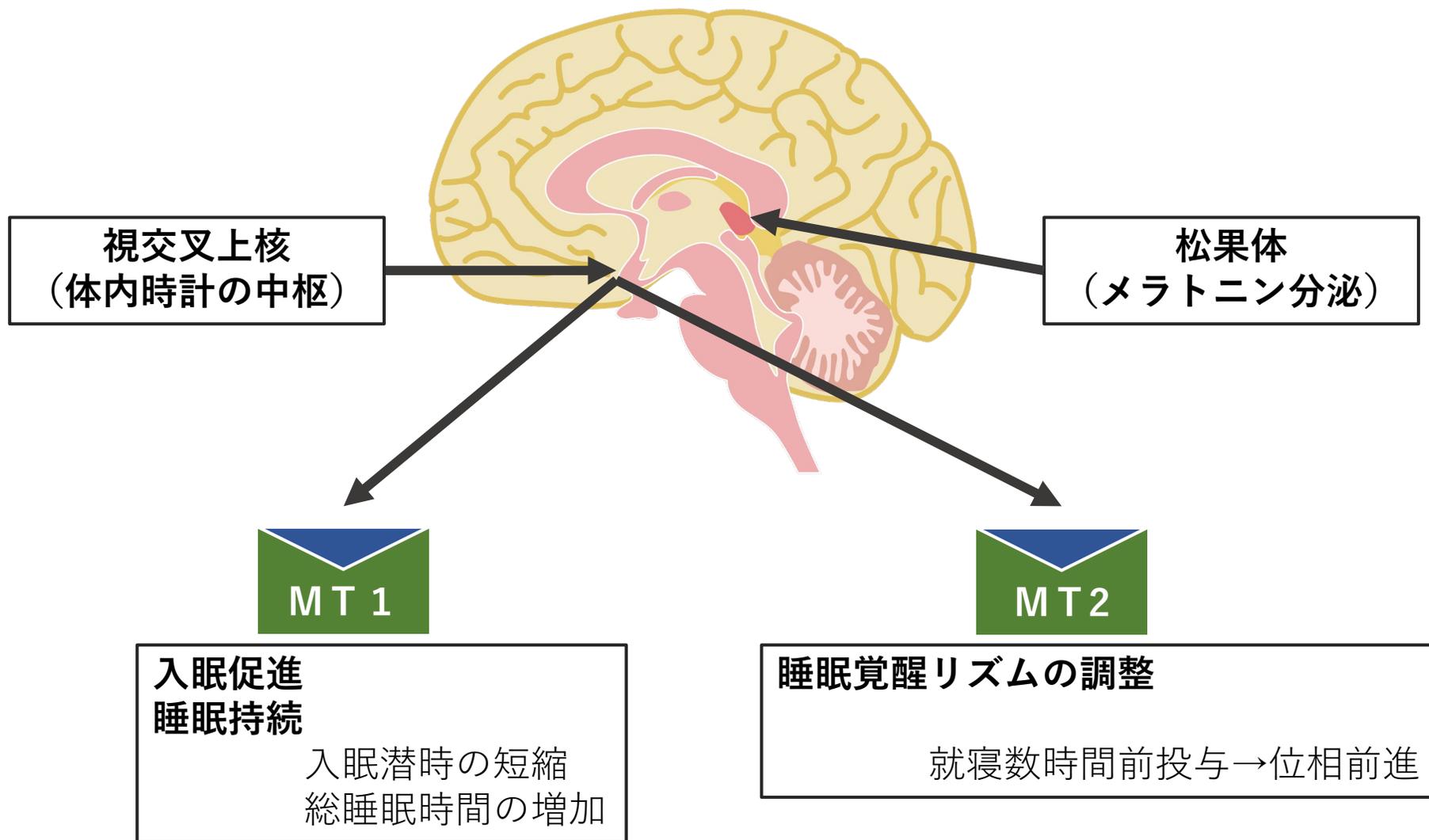
$\omega$  1 受容体

$\omega$  2 受容体

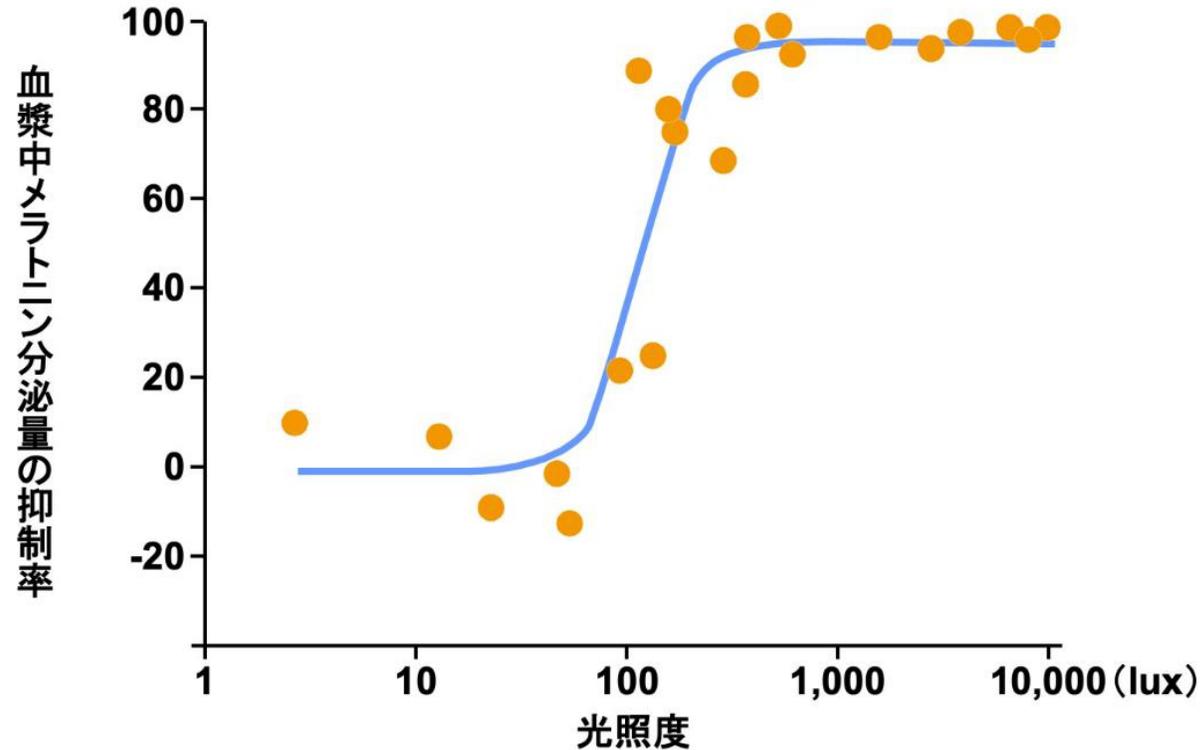
鎮静・催眠作用

抗不安作用・筋弛緩・けいれん  
運動失調・記憶障害作用

# メラトニン受容体作動薬



# 光照度とメラトニン分泌の関係



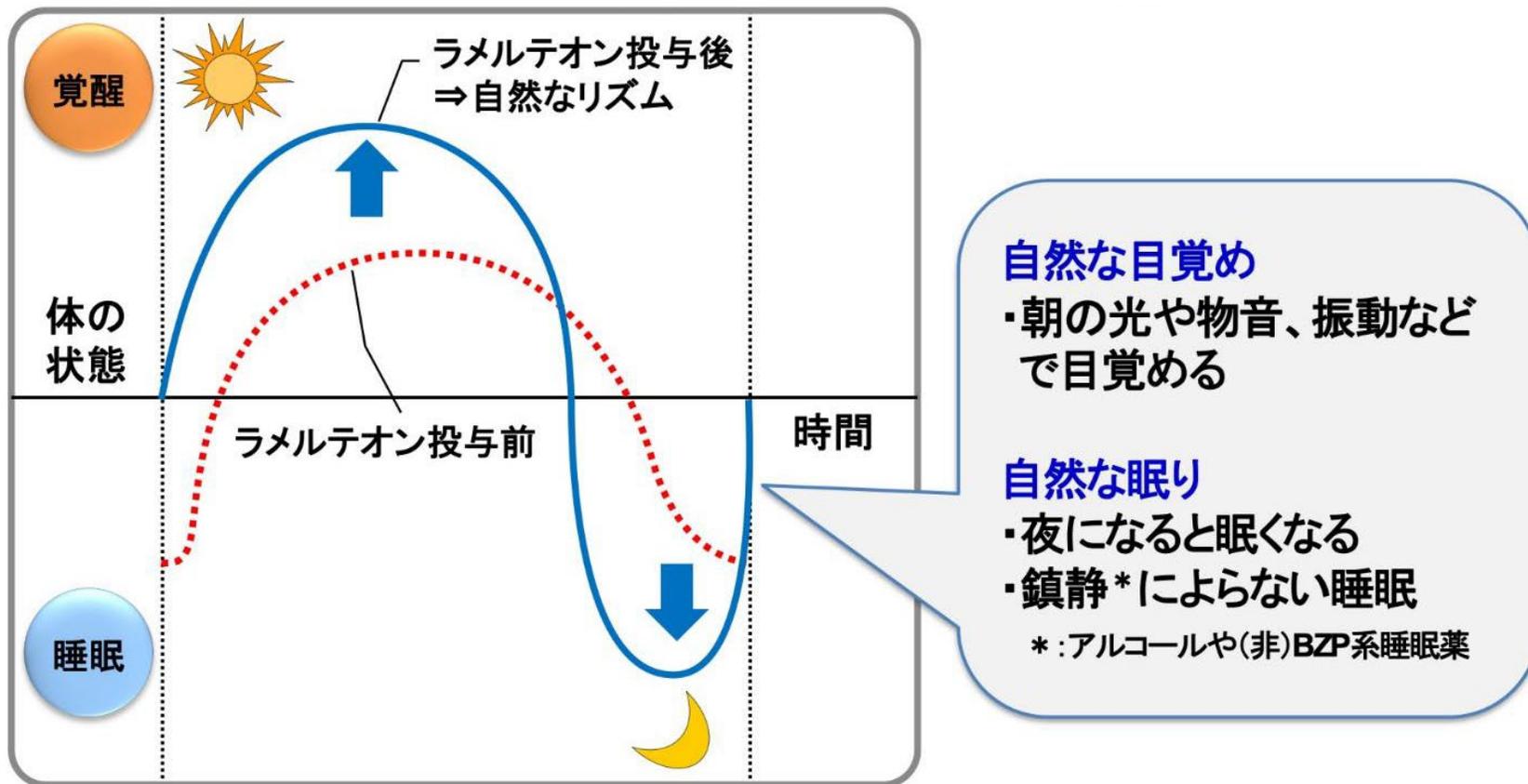
【対象と方法】健康人23例(18~44歳)を対象に、深部体温が最低値となる6.75時間前より3~9,100luxの光を6.5時間持続的に照射し、10lux未満の光を照射した場合と比較することで光照射が血漿中メラトニンの分泌位相と濃度に及ぼす急性影響について検討した。

【Limitation】本研究は、非常に薄暗い背景光で行われた。実験的照射と背景光のコントラストとタイミングは誘導された位相変化の大きさを決定するが、この仮定にはさらなる試験が必要である。

<参考>一般的な室内の照度

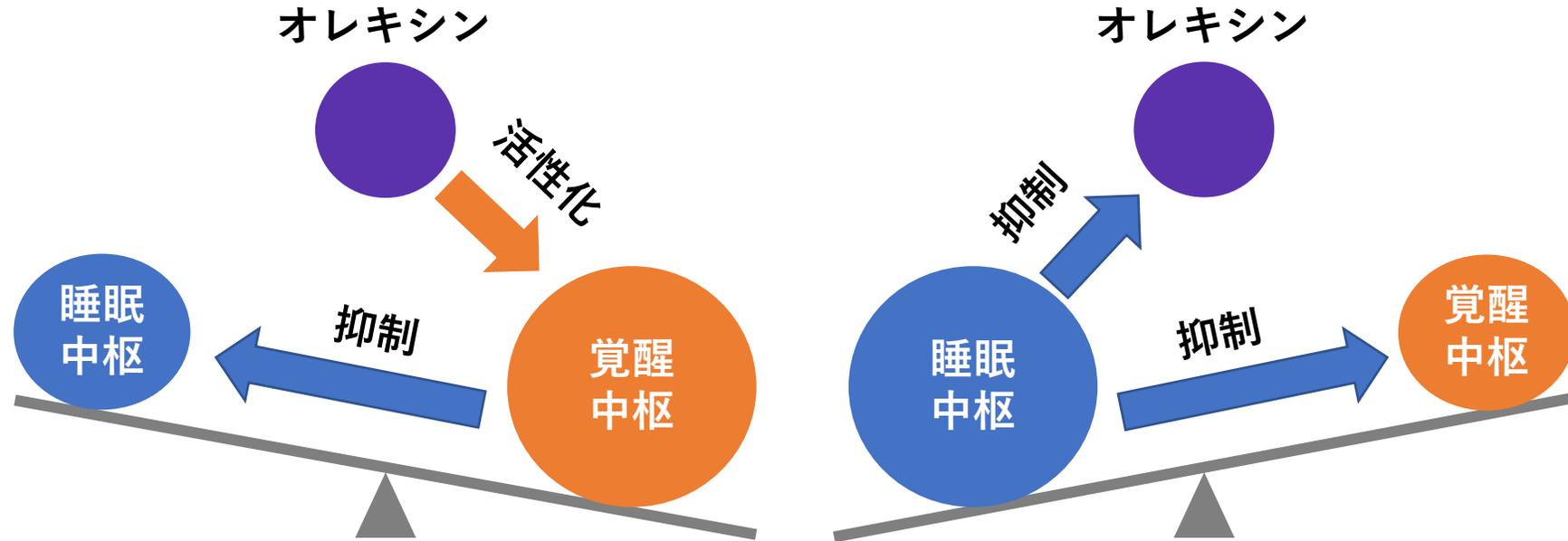
居間:200~1,000lux、食堂・台所:200~500lux、コンビニ:1,000~1,500lux、パチンコ屋:1,000lux超

# ラメルテオンによる睡眠覚醒リズムの変化



ラメルテオンに鎮静作用はなく、睡眠と覚醒リズムを整えることで、夜になると眠れる状態に、朝には覚醒の状態にする、いわゆる自然な眠りを導く薬剤である。

# オレキシン受容体拮抗薬



健常者の覚醒状態

健常者の睡眠状態

## オレキシンを活性化させる3大要素

- ①体内時計：朝になるとオレキシンを供給させる
- ②情動：気持ちが高ぶるとオレキシンを供給させる
- ③栄養状態：空腹になるとオレキシンを供給させる

# 各種代表的な薬剤

分類	一般名	商品名	作用時間	半減期
オレキシン受容体拮抗薬	スボレキサント	ベルソムラ		10
	レンボレキサント	デエビゴ		50
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	ロゼレム	超短時間 作用型	1
非ベンゾジアゼピン系	ゾルピデム	マイスリー		2
	ゾピクロン	アモバン		4
	エスゾピクロン	ルネスタ		5-6
ベンゾジアゼピン系	トリアゾラム	ハルシオン	短時間 作用型	2-4
	エチゾラム	デパス		6
	ブロチゾラム	レンドルミン		7
	リルマザホン	リスミー		10
	フルニトラゼパム	サイレース	中間 作用型	24
	ニトラゼパム	ベンザリン		28
	クアゼパム	ドラール		36
	フルラゼパム	ダルメート		長時間作用型

# 症状に応じた睡眠薬の選択（私見）

- 入眠困難 + 睡眠維持困難
  - オレキシン受容体拮抗薬
- 入眠困難、夜型・不規則な概日リズム
  - メラトニン受容体作動薬
- 上記で効果不十分 / 不安を伴う場合
  - Bz系受容体作動薬の補助的使用

# 治療の終結に向けて

睡眠薬の問題点（長期処方・依存・背景）

リスク

# 処方頻度・長期処方の問題点

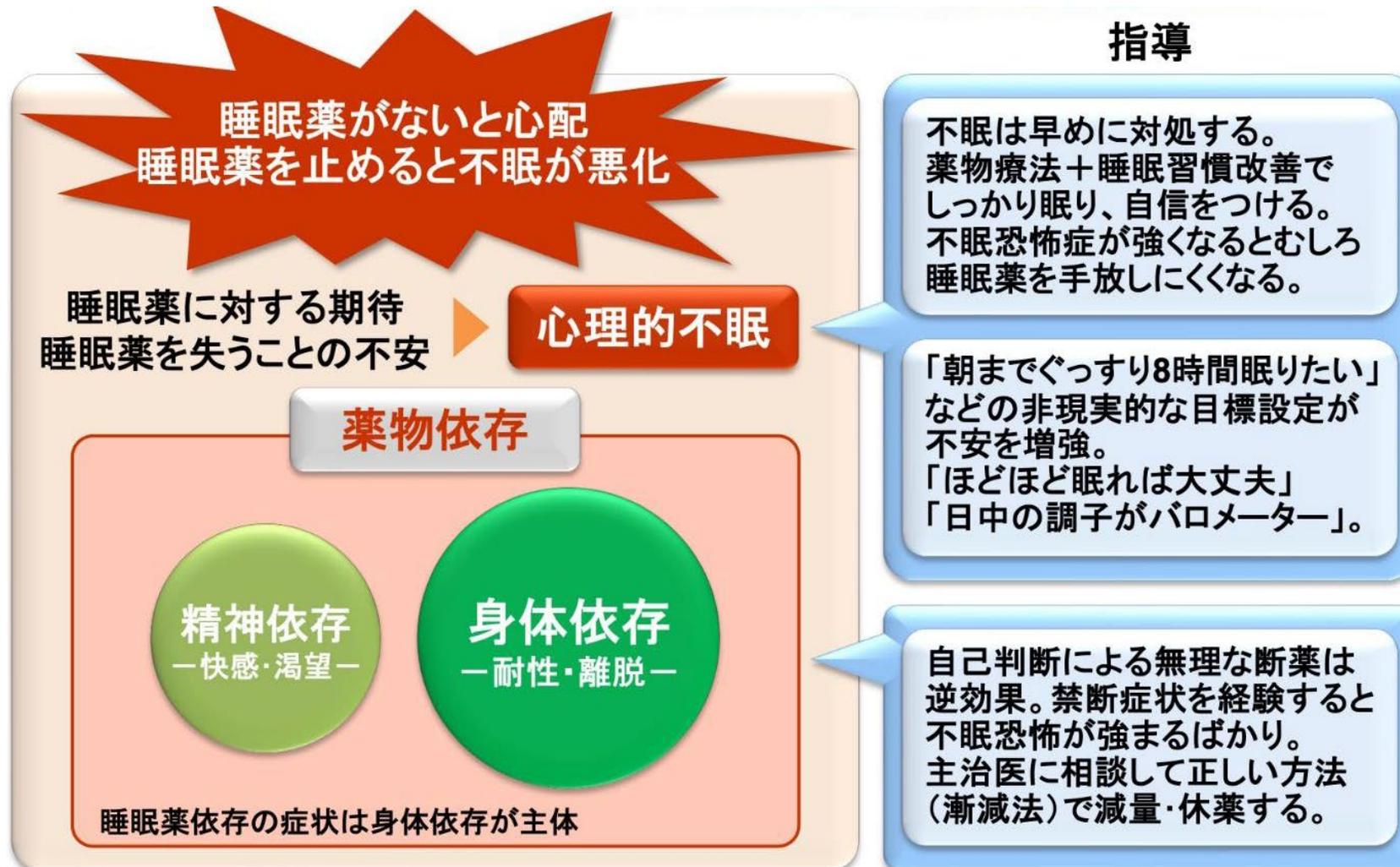
- 日本ではベンゾジアゼピン系の薬物の処方頻度、長期処方が多いのが国際的に問題になっている。
- 日本のベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用量はアジアで2位、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用量はアジアで1位、世界で2位というデータもある。

The International Narcotics Control Board,2010.

# 依存性薬物の特徴

薬品名	身体依存	精神依存	耐性
モルヒネ型 (モルヒネ、ヘロイン、コデイン)	+	+	+
ベンゾジアゼピン系薬	+	+	+
アルコール	+	+	+
ニコチン	+	+	+
コカイン型	-	+	-
大麻型 (マリファナ 等)	-	+	-
アンフェタミン型 (メチルフェニデート、覚醒剤 等)	-	+	+
幻覚剤型 (LSD 等)	-	+	+
有機溶剤 (トルエン、シンナー 等)	-	+	+

# 睡眠薬が止められない背景



# ベンゾジアゼピン系薬剤のリスク

- 転倒・骨折のリスクの増加

Wang et al., Am J Psychiatry 2001; 158 (6): 892-898

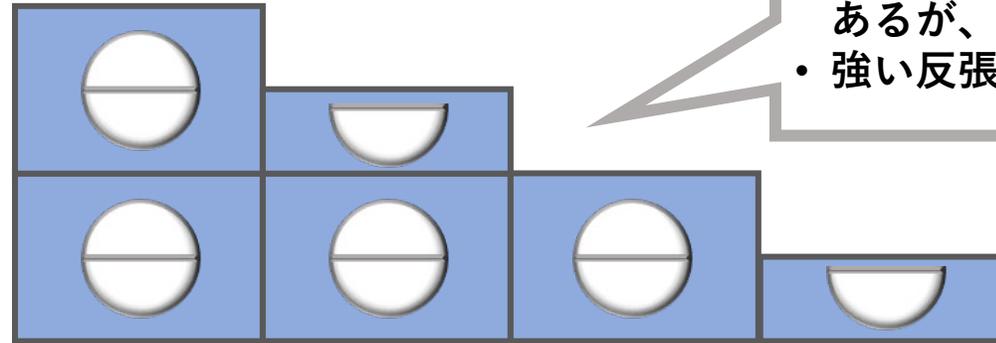
Hooft CS et al., Br J Clin Pharmacol 2008; 66(2): 276-282

- 認知機能の低下

Gage SB et al., Bmj 2014; 349: g5205

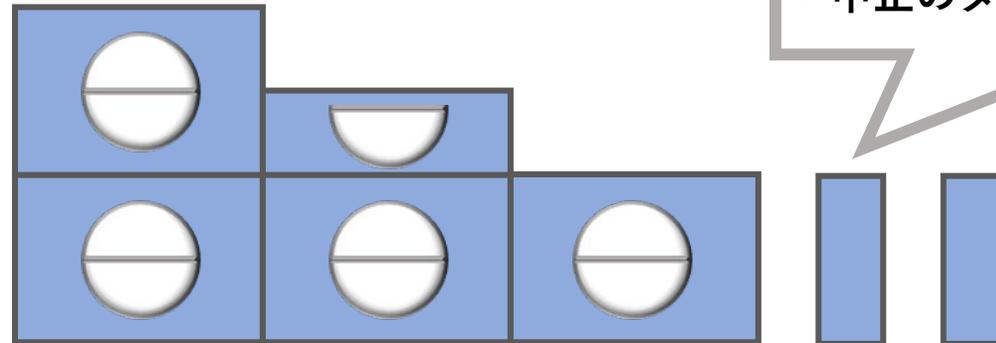
# 睡眠薬の中止の仕方

漸減法



- ワンステップに1～2週以上かける。
- 漸減後に不眠症状が悪化することもあるが、徐々に改善することが多い。
- 強い反張不眠が出たら一つ戻る。

隔日法



- 半錠以下になれば、頓用可能。
- 中止のタイミングは自己選択させる。

ご清聴ありがとうございました