

# ここから知る、 こころの病い



不安症

うつ病

双極性  
障害

※本冊子では、薬効分類として“疾病治療薬”の表記を使用しています。

監修 昭和大学 名誉教授 上島 国利

昨今、各診療科を受診される患者さんには、その診療科の標準的治療でもなかなか軽快せず、多彩な愁訴を呈し、精神面への働きかけを必要とする患者さんも数多く見受けられます。精神疾患は、精神的側面、身体的側面、社会的側面などあらゆる面からの多次元的治疗が必要ですが、まずその疾患に関する基本的な知識の理解を深めて頂くことが、治療的対応を行って頂くにも、また専門医へ紹介して頂くにも、欠かせません。

本書では、代表的な精神疾患について、その症状および診断基準、発症機序、治療薬の種類とメカニズムなどについて解説することにしました。治療の専門領域の如何を問わず、こころの病への対応が求められる今、本書が精神疾患を理解する参考になれば幸いに存じます。

田辺三菱製薬株式会社

吉富薬品株式会社

# I. 不安症

## I-1 不安症とは

不安症は、不安・恐怖が非常に苦痛となって日常生活に支障をきたす状態が、数ヵ月以上持続している病態です<sup>1)</sup>。誰もが日常生活の中で経験する「日常の不安・恐怖」の延長線上にあると考えられますが、いわゆる「神経質（心配性）」とは異なり、不安症では、著しい不安がある程度長期間持続しているか、そのために社会・生活面で支障をきたしているか、という2点で区別されます。

以前は神経症（ノイローゼ）と診断されていた疾患ですが、わが国でよく用いられている「アメリカ精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル」の最新版（DSM-5, 2013年）では、不安症として社交不安症、パニック症、全般不安症などに分類されています（DSM-5では強迫症は不安症から独立して分類されました）。

1) 日本精神神経学会（日本語版用語監修）、高橋三郎、大野裕 監訳。DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル。医学書院 2014。p.187-231

### ■ 不安症チェック：以下の項目を全て満たす場合、該当する不安症の可能性あります。

#### ● 社交不安症

①～④の場合に、社交不安症の可能性あります。

- ① 雑談、知らない人に会うなど、他者の注視を浴びる可能性のある1つ以上の社交場で著しい恐怖や不安がある。
- ② その場面で、否定的な評価を受けることを恐れる（恥ずかしい、恥をかく、拒絶されるなど）。
- ③ その状況が常に恐怖や不安を誘発し、強い恐怖や不安を感じて耐え忍んだり、回避したりする状態が半年以上続く。
- ④ 社会生活に支障をきたす。



#### ● パニック症

①および②の場合に、パニック症の可能性あります。

- ① 予期しないパニック発作が繰り返し生じる。

##### 【パニック発作とは】

突然、激しい恐怖または強烈な不快感の高まりが数分以内でピークに達し、その間に以下の症状のうち4つ以上が起こる。

動悸、発汗、身震い、息切れ感、窒息感、胸痛、嘔気、めまい感、寒気や熱感、感覚麻痺やうずき感、現実感の消失、抑制力消失への恐怖、死への恐怖

- ② 発作のうち少なくとも1つでは、発作への心配が続いたり、発作を避けるような行動をとったりして、その状況が1ヵ月以上続く。

#### ● 全般不安症

①～③の場合に、全般不安症の可能性あります。

- ① 仕事や学業などの出来事や活動について、過剰な不安と心配が起こり、起こる日の方が起こらない日より多い状態が、少なくとも半年続く。
- ② その不安および心配は抑制が難しく、以下の症状のうち3つ以上を伴う。  
落ち着きがない、疲労しやすい、集中困難、易怒性、筋肉の緊張、睡眠障害
- ③ 社会生活に支障をきたす。



#### ● 強迫症

注）DSM-5では強迫症は不安症と別分類です。

①および②の場合に、強迫症の可能性あります。

- ① 強迫観念または強迫行為のどちらかもしくはその両方が存在する。

##### 【強迫観念とは】

繰り返される持続的な思考、衝動またはイメージで、不適切なものとして体験され、強い不安や苦痛の原因となる。その思考などを無視したり抑え込もうとしたり、または何か他の思考や行動（強迫行為を行うなど）で中和しようとする。

##### 【強迫行為とは】

繰り返し行動（手洗いなど）、心の中の行為（祈るなど）で、その行動または行為は、不安または苦痛を避けたり、恐ろしい出来事や状況を回避するためであるが、明らかに過剰である。

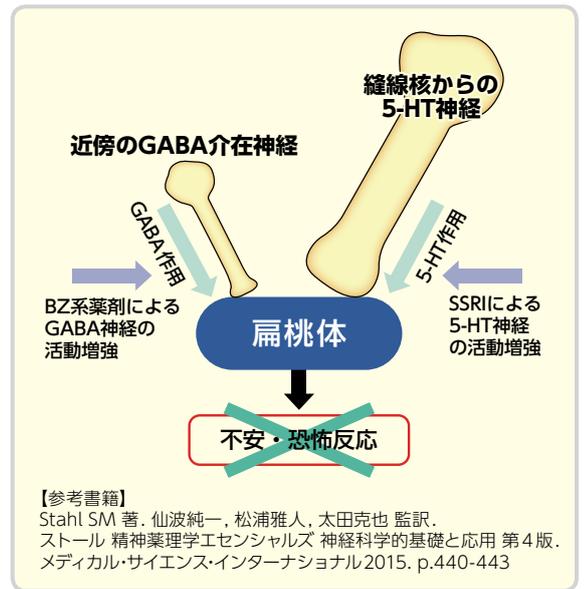
- ② 強迫観念または行為が時間の浪費や苦痛を伴い社会的機能、人間関係に影響する。

## I-2 不安症の治療

不安症の治療では、精神療法(認知行動療法など)や薬物療法が行われます。不安症の原因である行き過ぎた不安や恐怖は、外部のストレスに対する脳内の扁桃体という部位の興奮(生体ストレス反応)が過剰であることから生じると考えられます。

精神療法は生体ストレス反応が過剰にならないような感じ方や考え方を医師・臨床心理士により患者が練習・学習する方法です。薬物療法では、セロトニン(5-HT)神経系やγ-アミノ酪酸(GABA)神経系が、扁桃体の興奮を抑制し正常化する作用を薬物で増強することにより不安や恐怖を緩和します。

不安症の薬物療法に用いられる薬剤として、5-HTの情報伝達を増強する5-HT作動性薬剤や選択的5-HT再取り込み阻害薬(SSRI)、GABAの働きを増強するベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤などがあります。

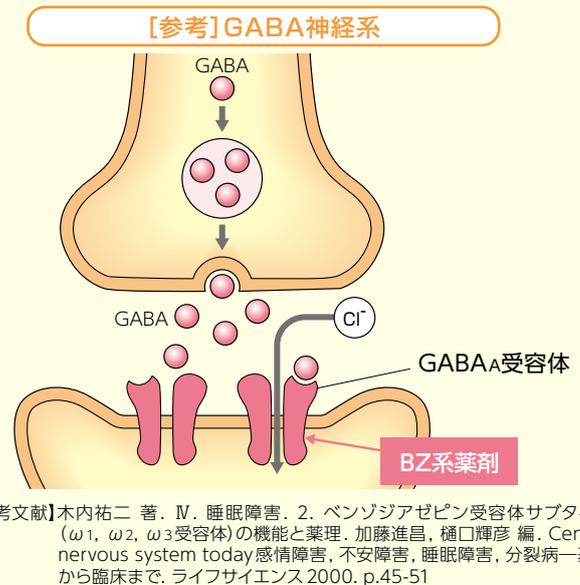
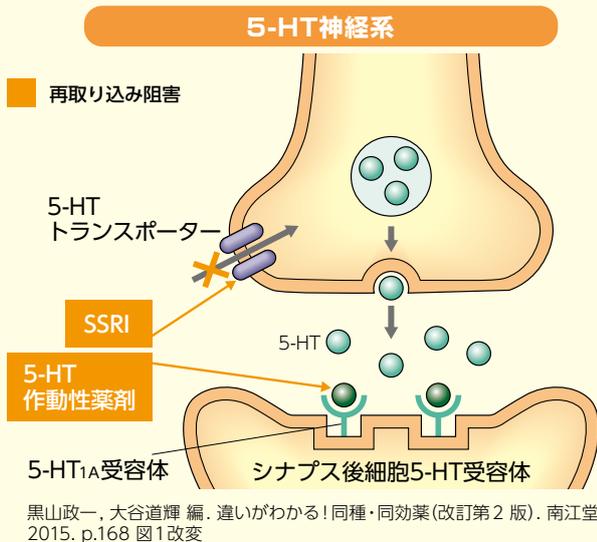


### ① 5-HTに作用する薬剤

SSRIや5-HT作動性薬剤などがあります。

#### ■ 5-HTに作用する薬剤の作用機序

いずれの薬物も扁桃体などの過剰な興奮を抑制し、正常化することで抗不安作用を発揮します。SSRIはシナプス前細胞への5-HT再取り込みを阻害し、シナプス間隙の5-HT濃度を上昇させて、5-HT作動性薬剤はシナプス後細胞の5-HT<sub>1A</sub>受容体を直接刺激することで、それぞれ抗不安作用を発揮します。BZ系薬剤はシナプス後細胞上のGABA<sub>A</sub>受容体に作用し、GABA神経の働きを増幅することで抗不安作用をあらわします。



#### ■ 5-HTに作用する薬剤一覧

分類	一般名
SSRI	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
5-HT作動性薬剤	タンドスピロン



## ■ BZ系薬剤の一覧

作用強度 <sup>2)</sup>	作用時間 <sup>1)</sup>	
	短い	長い
強い薬剤	アルプラゾラム、エチゾラム、ロラゼパム、ブロマゼパム、フルジアゼパム	クロキサゾラム、メキサゾラム、フルトプラゼパム、ロフラゼブ酸エチル、クロラゼブ酸ニカリウム
中程度の薬剤	クロチアゼパム、フルタゾラム、メダゼパム	クロルジアゼポキシド、ジアゼパム
弱い薬剤	トフィソパム	オキサゾラム

1) 作用時間は各添付文書またはIFに記載の半減期をもとに、24hr未満を短い、24hr以上を長いに分類した。なお、半減期に幅がある薬剤はその上限値にて分類した。

2) 作用強度は等価換算表(稲垣・稲田2006年版)をもとに、3以下を強い薬剤、4～15を中程度の薬剤、16以上を弱い薬剤に分類した。

稲垣中, 稲田俊也. 臨床精神薬理. 9: 1443-1447, 2006および各薬剤の添付文書またはIFをもとに作成

## ■ BZ系薬剤の主な副作用

眠気	翌日まで鎮静・催眠作用が持続し、日中に眠気をきたすこと。
ふらつき	翌日まで筋弛緩作用が持続し、ふらつき・脱力などをきたすこと。特に高齢者ではこの作用が強く出やすいため、転倒・骨折に注意が必要。
奇異反応	服用により、逆に不安、焦燥などを呈する現象。
物忘れ(前向性健忘)	服用後から寝つくまでのできごと、睡眠中に起こされた際のできごと、翌朝覚醒してからのできごとなどに対する健忘。
反跳現象・離脱症状	BZ系薬剤を一定期間服用した後に突然中断すると、以前よりさらに強い不安や不眠が出現する(反跳現象)。離脱症状(退薬症候)は、それに加えて服用前には認められていなかった症状(不安、不眠、焦燥、発汗、振戦など)が出現する。
依存性	乱用を繰り返すうちに、薬物を摂取したいという強い精神的欲求(薬物依存)が出現することがある。また、臨床用量であっても、6ヵ月以上の継続服用により、服用中は症状も解消し、使用量も増加せず、問題なく経過しながら、服用を中断すると反跳現象、退薬症候が出現する臨床用量依存(常用量依存)と呼ばれる病態が指摘されている。

【参考書籍】尾崎紀夫, 三村将, 水野雅文, 村井俊哉 編. 標準精神医学 第7版. 医学書院2018. p.163-164

## ■ BZ系薬剤の減量・中止方法

BZ系薬剤を継続して服用することに、患者さんが不安を抱くことがあります。また、依存などの副作用を気にするあまり、自分の勝手な判断で服用を中止すると、反跳現象が現れ「薬なしではいられない」と思うようになってしまうことがあります。BZ系薬剤は、症状の改善を認め、必要ないと総合的に判断されれば、徐々に減量します。

減量には服用量を1-2週間ごとに減らす漸減法、服用日の間隔を少しずつ長くする隔日法、短時間型薬剤を長時間型薬剤に置き換える置換法があります。減量・中止を成功させるためには、的確な服薬指導が必要です。

必ず、各製品の添付文書を参照してください。

# Ⅱ うつ病

## Ⅱ-1 うつ病とは

気分が沈んだり、興味や意欲がなくなったりといった「うつ状態」が一日中続き、2週間以上経過しても改善がみられないと、うつ病の可能性がります<sup>1)</sup>。

うつ病は、遺伝要因、環境要因とその相互作用によって発症します。遺伝要因は37%、環境要因は63%で環境要因のウエイトが高いと報告されています<sup>2)</sup>。

環境要因(発病状況)として、近親者との死別や身体の病気、男性では経済的問題や仕事上の問題(仕事量増加、異動、昇進)など、女性では家庭内不和や恋愛問題、出産、転居などがきっかけとなり発症することが多いことがわかっています<sup>3)</sup>。

日本では12ヵ月有病率が1~2%、生涯有病率が3~7%であり、欧米に比べると低く、一般的に女性、若年者に多いと報告されています。また、日本では中高年でも頻度が高く、うつ病に対する社会経済的影響が大きくなっています<sup>4)</sup>。

特に、不安が強いうつ病患者さんは、重症化しやすい傾向があります<sup>5)</sup>。

1) 日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋三郎, 大野裕 監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院2014. p.160-167

2) Sullivan PF et al. Am J Psychiatry. 157(10): 1552-1562, 2000

3) 功刀浩. 診断と治療のABC. 141(別冊): 34-45, 2018

4) 川上憲人. 医学のあゆみ. 219(13): 925-929, 2006

5) Fava M et al. Am J Psychiatry. 165(3): 342-351, 2008

### ■ うつ病(大うつ病)チェック

このような9症状のうち5~9個の症状が同じ2週間に続けてみられ、そのうちの1つは①または②であるときに「うつ病」と判断します。大うつ病の場合には、苦痛が強く、人との関わりや職業的な面で困難を感じていることがほとんどです。



注意!

落ち込みがなくても、何も楽しめなくなったり、何にも興味を持てなくなったりということが続けば、②にあてはまるので、うつ病の可能性がることになります。その場合には、③以下があてはまるか否かをチェックすることが大事です。

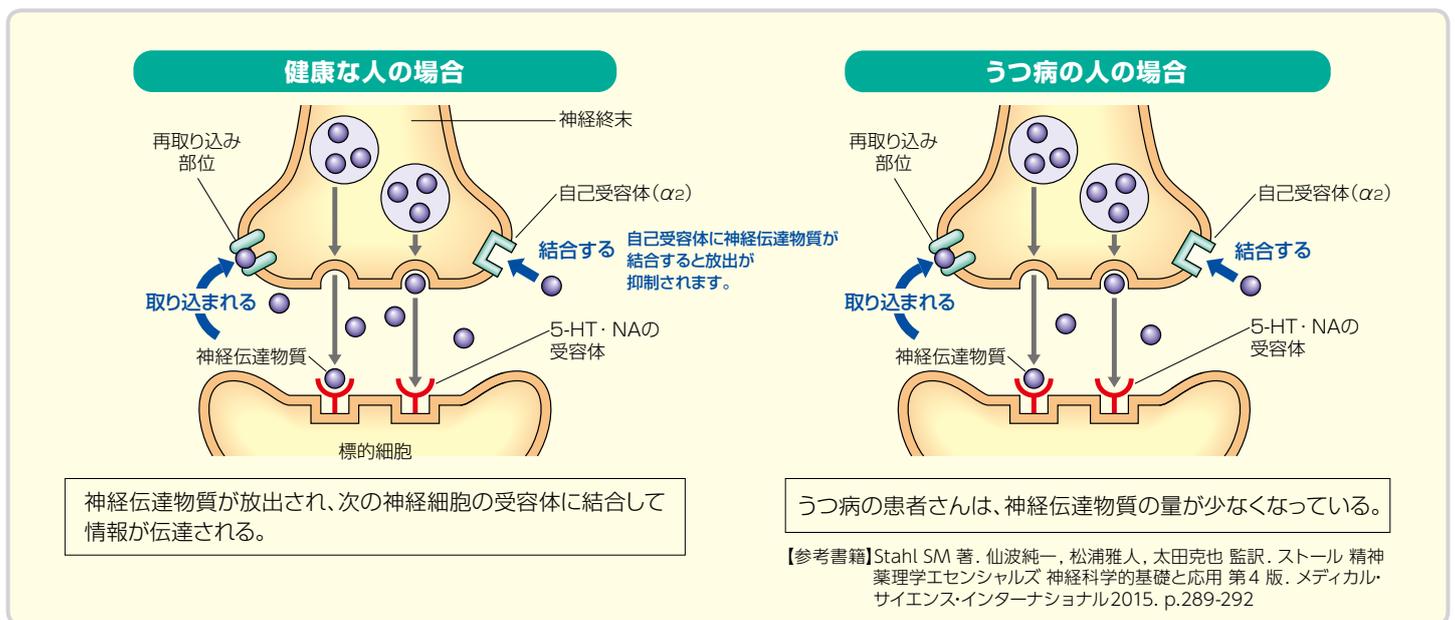
【参考書籍】日本精神神経学会(日本語版用語監修), 高橋三郎, 大野裕 監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院2014. p.160-167

## Ⅱ-2 うつ病の治療

軽症の患者さんは主に認知行動療法などの精神療法が治療の中心となることが多く、中等度・重症の患者さんでは、精神療法に加え、薬物療法も行われます。

### ● うつ病(大うつ病)の治療薬

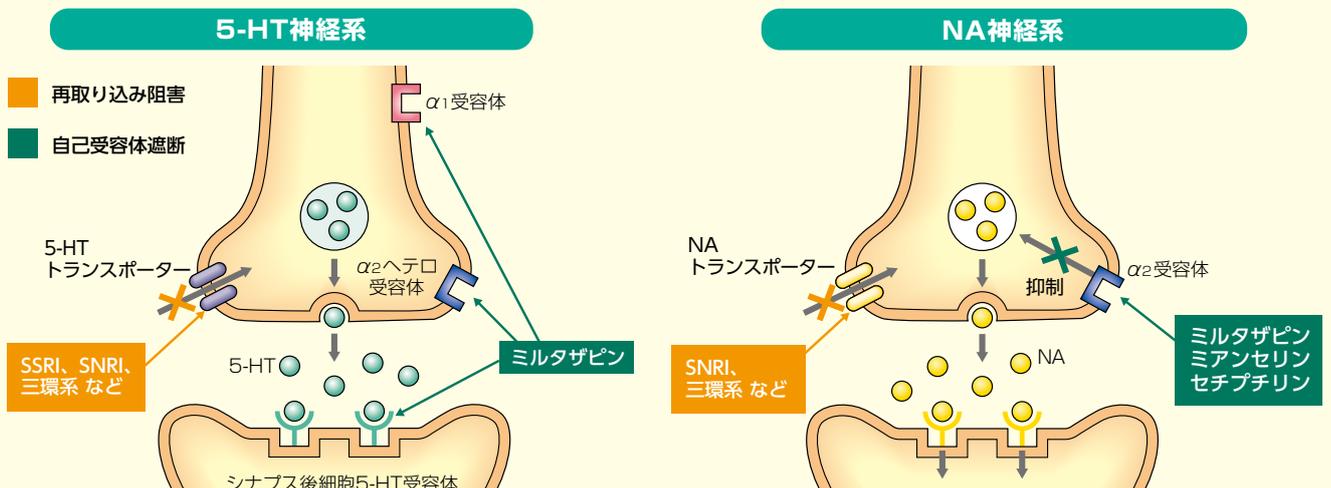
うつ病は、セロトニン(5-HT)やノルアドレナリン(NA)といった神経伝達物質(モノアミン)が減少することによって発病すると考えられています(モノアミン仮説<sup>注)</sup>)。そこで、うつ病の治療薬は、これら神経伝達物質の再取り込みを防ぐことなどによりシナプス間隙での濃度を上昇させ、うつ病の治療効果を発揮すると考えられています。



注)「モノアミン仮説」単独では説明することができない作用があることが指摘されています。他にも、うつ病の治療薬が細胞内情報伝達に影響し、核内情報伝達や遺伝子レベルの変化をもたらすなど、様々な仮説がありますが、定説はまだ得られていません。

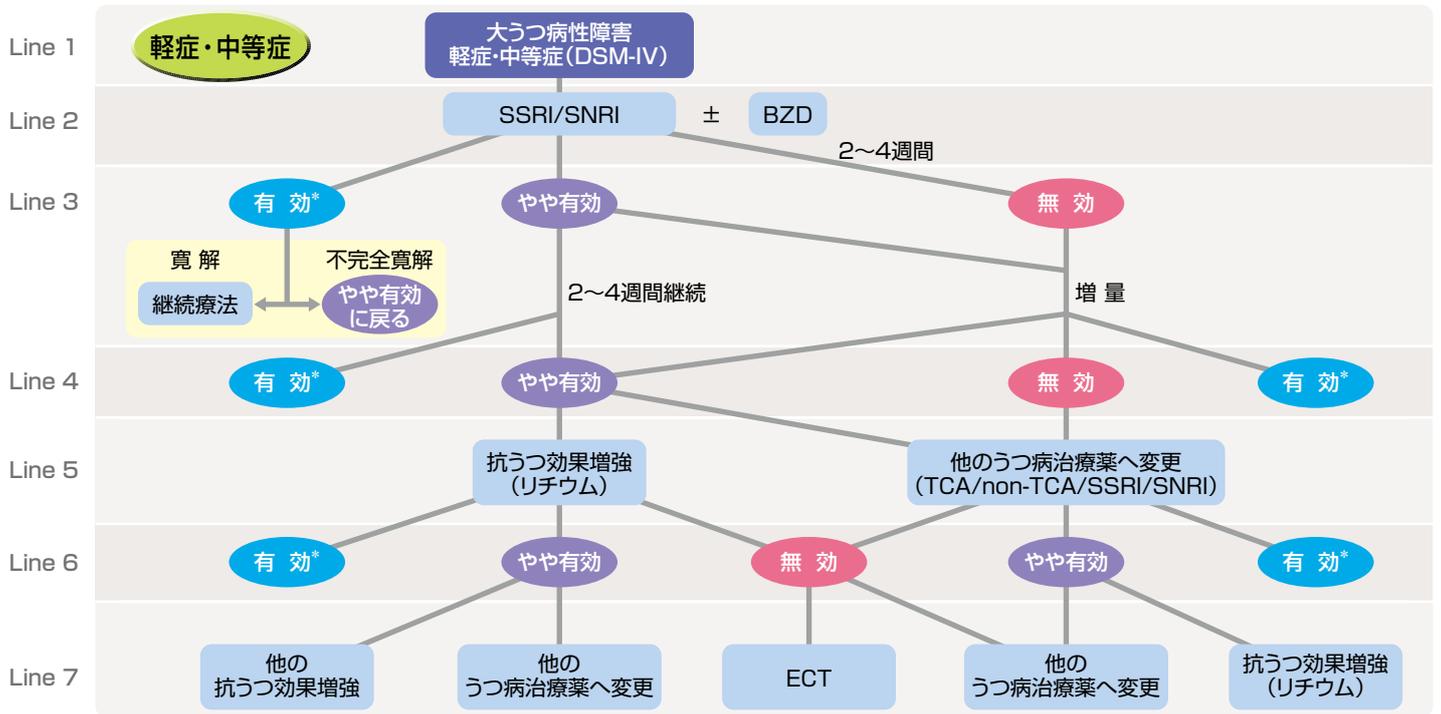
### ■ うつ病の治療薬：作用機序

うつ病の治療薬には、神経伝達物質の再吸収を阻害する薬剤と、自己受容体を遮断して、神経伝達物質の遊離を促進する薬剤があります。

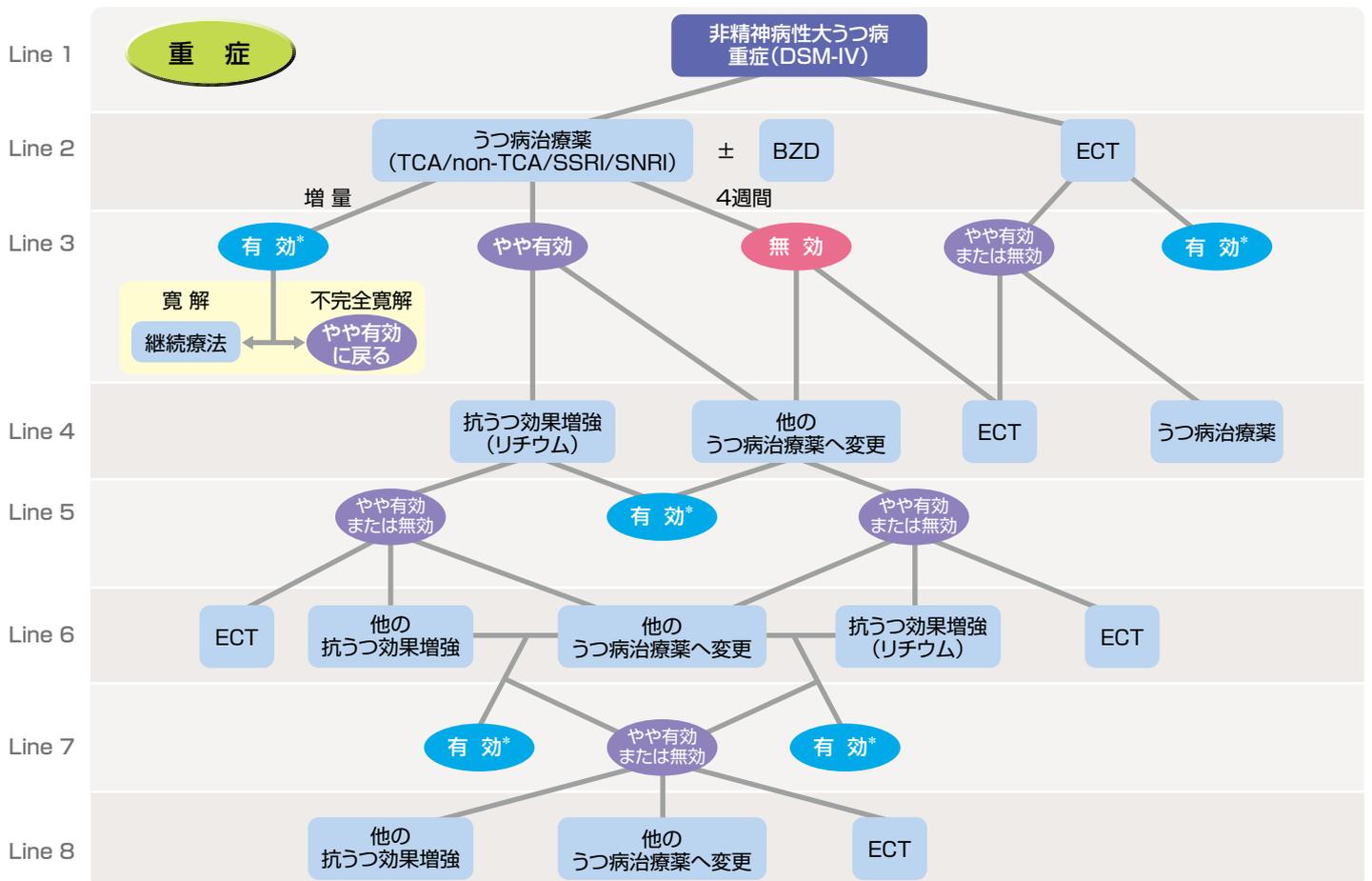


黒山政一, 大谷道輝 編. 違いがわかる! 同種・同効薬(改訂第2版). 南江堂2015. p.168 図1改変

## ■ 大うつ病の治療アルゴリズム(改訂版)



精神科薬物療法研究会 編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. じほう 2003. p.27 図1



\*「有効」と判断した場合は「寛解」を評価する。□を示す。

TCA:三環系うつ病治療薬、non-TCA:非三環系うつ病治療薬、BZD:ベンゾジアゼピン系薬剤、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、ECT:電気けいれん療法

精神科薬物療法研究会 編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. じほう 2003. p.39 図2

## ■ うつ病の治療薬：一覧

分類	一般名
SSRI	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
SNRI	ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン
三環系	イミプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリン、トリミプラミン、ノルトリプチリン アモキサピン、ロフェプラミン、ドスレピン
その他	マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン、ミルタザピン スルピリド、トラゾドン ボルチオキセチン

【参考書籍】精神科薬物療法研究会 編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. じほう 2003. p.24-41

## ■ うつ病の治療薬：副作用

主な副作用	症状	関与する薬理作用
心臓血管系	起立性低血圧や心拍出量低下、不整脈がみられることがある。	$\alpha$ アドレナリン受容体阻害 (抗 $\alpha$ 1) 作用、抗コリン作用* など
消化器官系	特に服薬初期に悪心、嘔吐がみられることがある。	セロトニン再取り込み阻害作用 など
中枢神経系	せん妄や不眠がみられる一方で、過鎮静が起こることもある。ミオクローヌス、錐体外路症状、痙攣発作の報告がある。	中枢性抗コリン作用*、セロトニン再取り込み阻害作用、ヒスタミンH1受容体阻害作用、抗 $\alpha$ 1作用 など
性機能障害	性欲減退や勃起不全が起こることがある。	セロトニン再取り込み阻害作用



\*抗コリン作用：アセチルコリンの伝達を阻害することで、口渇や便秘、排尿障害、視力調節障害などが起こります。三環系のうつ病治療薬に多く、SSRIなどではあまりみられません。

【参考書籍】尾崎紀夫, 三村将, 水野雅文, 村井俊哉 編. 標準精神医学 第7版. 医学書院 2018. p.160

## ■ うつ病の治療薬：薬物相互作用

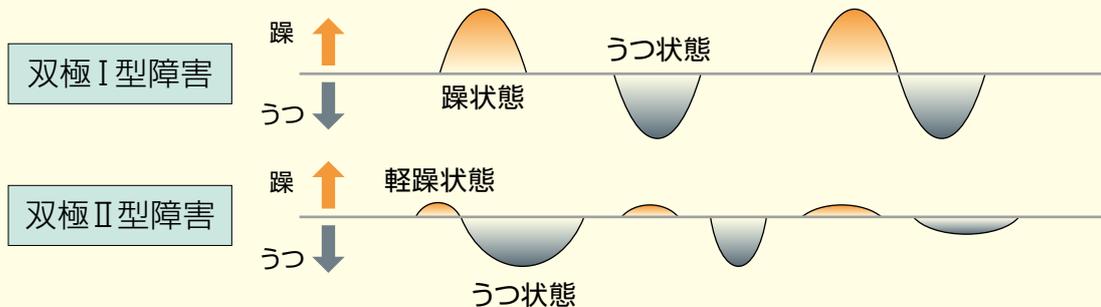
一部の薬剤では代謝酵素であるチトクロームP450の競合的阻害による併用薬剤との相互作用が指摘されています。うつ病の治療薬と併用されることが多いBZ系薬剤と相互作用を持つものもあるため、注意が必要です。また、うつ病の治療薬は脳内のセロトニン濃度の上昇をきたすため、セロトニンの作用を増強する薬剤との併用で意識障害、精神興奮、過緊張、ミオクローヌス、発熱、発汗などがみられるセロトニン症候群とよばれる症状を引き起こす可能性があります。

# Ⅲ. 双極性障害

## Ⅲ-1 双極性障害とは

双極性障害とは、躁状態とうつ状態を繰り返す病気です(下図)。躁状態では、気分が高ぶり、何時間も話続けたり、寝なくても平気など活動的になります。一般に躁状態よりうつ状態の期間のほうが長い傾向があります。

双極性障害の症状の変化 (イメージ図)



日本ではI型とII型を合わせた双極性障害の人の割合は0.7%くらいといわれています。うつ病は一過性のものであるのに対し、双極性障害は躁状態とうつ状態を何度も再発します。治療せずに放置していると、その間に人間関係、社会的信用、仕事や家庭といった人生の基盤が大きく損なわれてしまうこともあります。

【参考】厚生労働省「知ることからはじめよう みんなのメンタルヘルス総合サイト」[https://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail\\_bipolar.html](https://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_bipolar.html)(2020年12月末参照)

### ■ 双極性障害チェック

過去、現在において、少なくとも各1つ以上の躁状態とうつ状態があると、双極性障害と判断されます。

#### ● 躁状態

このような7症状のうち3つ以上が該当する、気分が異常に高揚し、普段とは異なって活動的となる期間が、少なくとも1週間(軽躁状態:4日間)、ほぼ毎日、1日の大半において持続すると、躁状態と判断されます。

- ① 自己評価が高い
- ② 寝なくても平気
- ③ 普段よりおしゃべりになる
- ④ アイデアがたくさん出て、話がまとまらない
- ⑤ 集中できない
- ⑥ 社会的な目標達成のために動こうとする
- ⑦ 買い物や投資がとまらない

#### ● うつ状態

p.5「うつ病(大うつ病)チェック」に当てはまる場合はうつ状態と判断されます。

【参考書籍】日本精神神経学会(日本語版用語監修)、高橋三郎、大野裕 監訳。DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル。医学書院2014。p.123-154

## Ⅲ-2 双極性障害の治療

双極性障害の治療の中心は薬物治療です。気分安定薬や非定型抗精神病薬などが用いられます。また、双極性障害では、患者の病相(躁、うつや維持期)の変化に合わせた治療が必要です。再発予防を根気よく続けることも大切です。

### ■ 病相の変化に合わせた薬物治療

病相	薬物治療
躁病エピソード	躁病エピソードに対しては、軽度にはリチウム単剤、中等度以上ではリチウムと非定型抗精神病薬の併用が最も推奨される。 リチウムが使用困難な場合などで次に推奨される薬物治療としては、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、非定型抗精神病薬、それぞれの単剤使用、またはバルプロ酸ナトリウムと非定型抗精神病薬の併用となる。 一部の非定型抗精神病薬についてはエビデンスがあるものの、薬剤選択についての明確な指針はないため、患者特性と薬剤の副作用プロファイルを考慮すること。
抑うつエピソード	抑うつエピソードには、クエチアピン(徐放剤)、オランザピン、ルラシドンなどの非定型抗精神病薬および一部の気分安定薬が推奨される。

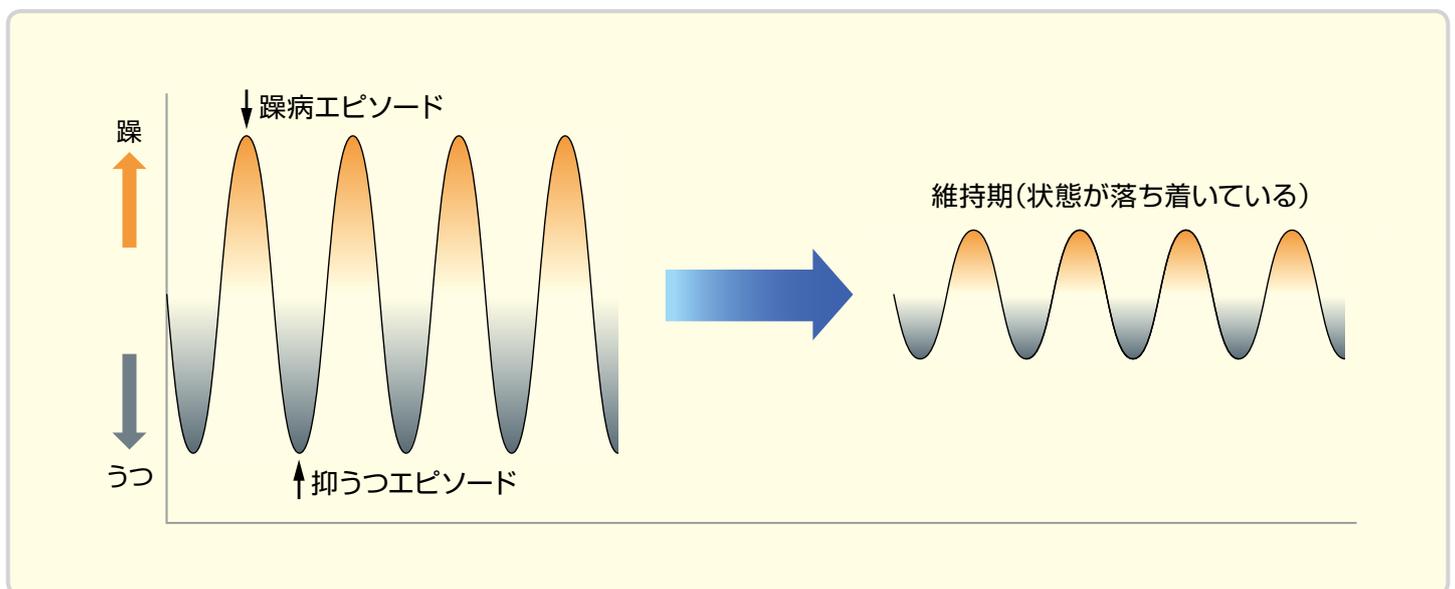
気分安定薬:リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ラモトリギン

非定型抗精神病薬:オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、リスベリドン、パリペリドン、アセナピン、ルラシドン

【参考】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 制作. 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2020. p.7-13

気分安定薬、非定型抗精神病薬を含む各病相の治療における薬物選択の詳細に関しては、日本うつ病学会の双極性障害治療ガイドラインの最新版(2021年1月時点:日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2020([https://www.secretariat.ne.jp/jsmd//iinkai/katsudou/data/guideline\\_sokyoku2020.pdf](https://www.secretariat.ne.jp/jsmd//iinkai/katsudou/data/guideline_sokyoku2020.pdf)))を参照のこと。

### ■ 気分安定薬：作用イメージ

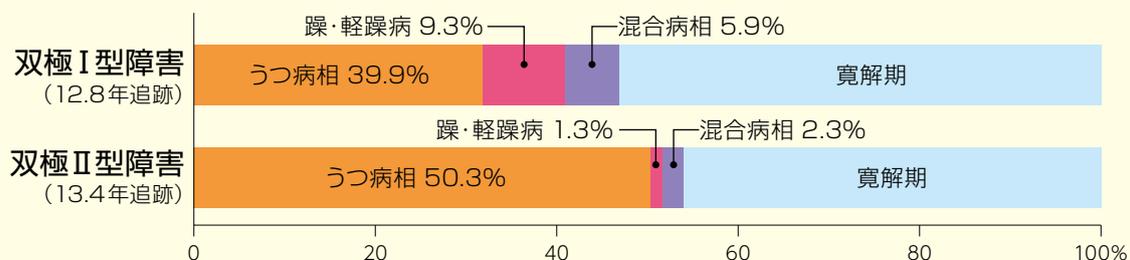


## ■ 見逃しやすい双極性障害

双極性障害では、初期のうつ状態によりうつ病と診断されることがあり、抑うつエピソードを伴う患者さんの25.4%は、後に双極性障害と診断されています<sup>1)</sup>。

これは、双極性障害の患者さんは発症後の長い期間をうつ状態で過ごし<sup>2, 3)</sup>、3分の2の患者さんがうつ状態のときに受診する<sup>4)</sup>ためと考えられています。

双極性障害の経過中に各病相が占める割合<sup>2,3)</sup>



対象：双極Ⅰ型障害の患者146人<sup>2)</sup>、双極Ⅱ型障害の患者86人<sup>3)</sup>  
 方法：対象患者の自然史について、長期的な前向き追跡調査を行った。

双極性障害の抑うつエピソードをうつ病治療薬で治療してしまうと、衝動性が高まったり、攻撃的になるなどの状態が起きたりします。うつ病の患者さんをうつ病治療薬で治療しているときに、このような症状があらわれた場合には、双極性障害の可能性を疑う必要があります。

日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2020では、双極性障害での抑うつエピソードに対する「三環系の抗うつ薬の使用」や「抗うつ薬による単独治療」は推奨されていません<sup>5)</sup>。

1) Inoue T et al. J Affect Disord.174: 535-541, 2015  
 2) Judd LL et al. Arch Gen Psychiatry. 59(6): 530-537, 2002  
 3) Judd LL et al. Arch Gen Psychiatry. 60(3): 261-269, 2003

4) 野村総一郎 監修. 新版 双極性障害のことがよくわかる本. 講談社2017. p.30  
 5) 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 制作. 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2020. p.6

## 抑うつエピソードにおける双極性障害の予測因子

抑うつエピソードで受診し、その後の経過から双極性障害に診断が変更された患者さんにおける、受診時の予測因子は下記のとおりでした。

また、双極性障害とうつ病の区別は予測因子が1つのときの感度・特異度は84.5%・68.1%であり、2つのときは41.7%・94.1%でした(ROC分析)。

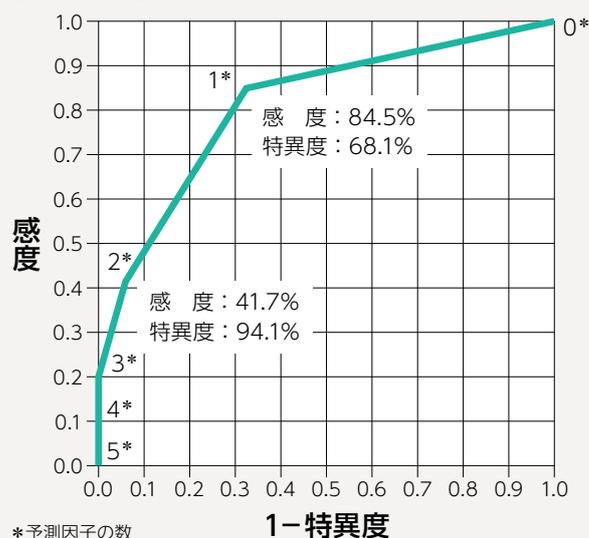
ROC: Receiver Operating Characteristic

### 【予測因子】

- うつ病の治療薬による躁転 ( $p < 0.001$ )
- 混合性うつの特徴 ( $p < 0.001$ )
- 過去1年間の2回以上のエピソード ( $p = 0.003$ )
- 抑うつエピソードの初発年齢 (< 25歳) ( $p < 0.001$ )
- 自殺企図歴 ( $p = 0.041$ )

p値：多変量ロジスティック回帰分析

【ROC 曲線】



対象：抑うつエピソードのある患者448人

方法：対象患者を双極性障害患者(114人)とうつ病患者(334人)に分類後、双極性障害と有意に関連する5つの予測因子を多変量ロジスティック回帰分析により特定した。続いて、多変量ロジスティック回帰方程式を用いたROC曲線を作成し、因子の個数による感度と特異度を求めた。

Inoue T et al. J Affect Disord.174: 535-541, 2015(本論文の著者には田辺三菱製薬(株)と吉富薬品(株)から謝金、研究助成などを受けた者が含まれる。)