
講演紹介

うつ・不安障害治療フォーラム：
うつ病・不安障害治療における新規抗うつ薬の位置づけ

講演 2

高齢者のうつ病に対する薬物療法

—— 増強療法が奏効した症例呈示を中心に ——

岩崎 真三

臨床精神薬理

第15巻6号 2012年6月 別刷

Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology

Vol.15, No.6 Jun. 2012

Published by Seiwa Shoten, Co., Ltd.

星和書店

うつ・不安障害治療フォーラム：
うつ病・不安障害治療における新規抗うつ薬の位置づけ

講演 2

高齢者のうつ病に対する薬物療法

— 増強療法が奏効した症例呈示を中心に —

岩崎 真三*

I. はじめに

1999年以降、SSRIやSNRIといったモノアミン再取り込み阻害薬がうつ病の薬物療法の主流を占めてきました。そして、他の抗うつ薬とは作用機序が異なり、新規抗うつ薬で唯一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）に分類されるmirtazapineが登場し、約2年が経過しました。うつ病の治療戦略の拡大とともに、各抗うつ薬の治療上の位置づけを考える時期を迎えています。

一方、わが国の高齢化は世界に類を見ないスピードで進展し、それに伴い高齢者うつ病も増加の一途をたどっています。高齢者うつ病は多要因性であるのが特徴的です。

II. 高齢者うつ病の病態、特徴、問題点

高齢者うつ病の要因としては以下の4点が挙げられます。まず、1) 神経生物学的要因です。モノアミンの欠乏やモノアミン受容体の亢進、また

吉村先生の講演にもありました脳由来神経栄養因子（BDNF）の減少などで示される神経可塑性異常が挙げられます。2) 遺伝・生育的要因も考えられます。性格や思考・行動パターン、ストレス脆弱性も関係します。また、高齢者では特に3) 器質的（身体的）要因である加齢に伴う身体機能の低下、脳萎縮や無症候性脳梗塞などの脳器質的变化、身体疾患（生活習慣病やがんなど）の合併、服用薬剤の影響もあります。加えて、4) 心理社会的要因も挙げられます。社会的役割の喪失、伴侶（配偶者）や身近な人との死別、家族や地域社会からの孤立、経済的な問題や社会的支援の不足など、社会的な要因が加わります。このように高齢者うつ病は1)～4)まで、非常に多要因性で発症のメカニズムも多様です。今回はその中でも、高齢者うつ病における薬物療法をモノアミン仮説を中心にお話しします。

高齢者のうつ病の臨床的特徴としては、著しい抑うつ気分や億劫感、精神運動抑制はさほど目立たず、生き甲斐の喪失、漠然とした焦燥や不安を訴えるケースが多く、病相は遷延化しやすかったり、自殺企図に注意をする必要があります。高齢者うつ病の症状は多彩で非定型な臨床像を呈することも稀ではなく、中には身体症状ばかりが目立つ症例もあります。典型例では仮面うつ病を呈したりします。また、睡眠障害が高率で発症します。ライフイベントの関与も明瞭であり、発病3ヵ月以内で独居、孤独を体験することも多いようです。

2011年11月19日、東京にて開催。

*医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院

[〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174]

Shinzo Iwasaki : Sakuragaoka Hospital, He 174,
Kanpojimachi, Kanazawa, 920-3112 Japan.

(利益相反 : Meiji Seika ファルマ株式会社)

表1 高齢者うつ病の鑑別

- A) 高齢者のうつ病性障害
 高齢者の長期化したうつ病で、抑うつ状態が難治性で遷延化し、仮性痴呆を伴っている患者
- B) 老年期認知症
 認知症の初期症状の部分症状として、「自発性の減退」が前景に認められ、この自発性の減退と抑うつとの鑑別が困難な患者

高齢者うつ病と老年期認知症の症候学的な相違点による鑑別

うつ病	認知症
<ul style="list-style-type: none"> ・家族は通常病気と気づく ・発症は推定でき、より急性である ・症状の期間が短い ・うつ病の既往歴・家族歴がしばしばある ・認知障害を訴える ・自己の症状に関心を抱いている ・詳細に訴える ・失敗を強調する ・課題に取り組むことがほとんどできない ・せん妄は少ない ・わからないという返答が一般的 ・心理学的課題でのある程度の遂行能力 ・失認や失行はない ・適切な言葉 ・しばしば抑うつ気分が優性 ・罪責感が多い 	<ul style="list-style-type: none"> ・家族は早期には病気と気づかない ・潜行性の発症 ・症状の期間が長い ・うつ病の家族歴がない ・認知障害を自覚していない ・自己の症状に関心を抱かない ・訴えが曖昧 ・遂行したことを強調する ・課題に取り組もうとする ・夜間ないし見慣れぬ場所での失見当識 ・質問に対するニアミスの返答 ・心理学的課題での稚拙な結果 ・失認や失行 ・言葉の繰り返し ・特徴的な気分は抑うつではない ・罪責感がない

(Lundquist, R. S.ら：Am. Fam. Physician, 55：2687-2694, 1997.)

(木村真人：老年精神医学, 22 (8)：924, 2011.)

さらに、心気性の発現率 (60~75%) が高く、便秘、排尿困難、体の違和感や疼痛を執拗に訴えるケースも多く見られます。重症化すると体感幻覚や心気妄想に発展することもあります。重症例では昏迷状態に陥ったり、著しい体重減少、せん妄などの軽度の意識障害や認知障害も出現しやすく、心気・貧困・罪業妄想や Cotard 症候群などの妄想形成を呈することもあります。薬物療法に関しては、薬剤の反応性は低く、むしろ副作用 (抗コリン作用など) がしやすいという特徴があります。

臨床症状の特徴として、頭痛・めまいなどの身体愁訴、不眠、食欲低下、不安・焦燥が多い反面、抑うつ気分の訴えは比較的少ないです。

高齢者うつ病の重要な問題として、まず認知症との鑑別を要する症例が多いことが挙げられます。高齢者の長期化したうつ病において、抑うつ状態

が難治で遷延化し仮性痴呆を伴っている場合は、老年期認知症との鑑別を要する場合があります。一方で、認知症の初期症状として、自発性減退などが前景に認められる場合は、高齢者うつ病と間違えられることがあります。高齢者うつ病と老年期認知症との症候学的な相違による鑑別診断については、表1に示しました。次に、遷延化しやすく難治性になる症例があることも特徴的です。このような症例に対して、私の場合、薬物療法的観点からは、作用機序の異なる新規抗うつ薬による増強・併用療法を第一選択としてしています。さらに、副作用が出現しやすいのも、高齢者うつ病治療における問題点の1つです。通常、mirtazapine を投与する場合、眠気と体重増加への対応が必要ですが、経験的には高齢者うつ病の治療においては眠気や体重増加の訴えは意外と少

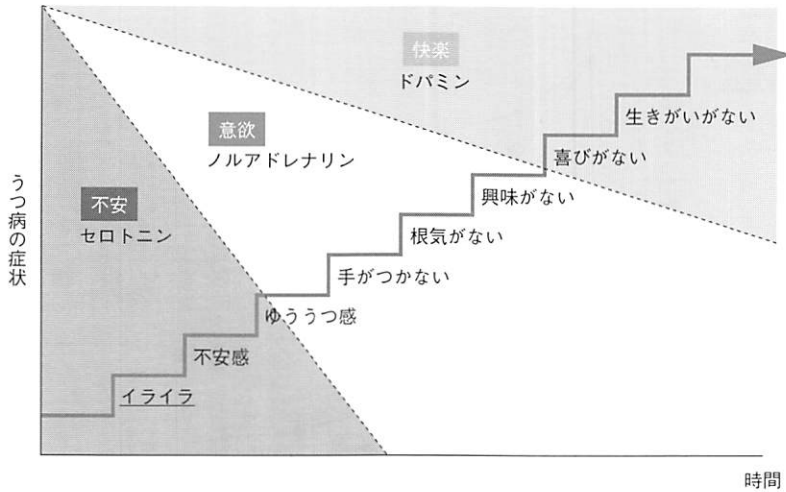


図1 うつ病の症状改善の推移とモノアミンの関与

白川 治：Clinical Neuroscience, 22 (2)：202-207, 2004.

笠原 嘉：精神科治療学, 17 (増刊号)：79-84, 2002.

なく、また、mirtazapine は抗コリン作用による副作用（口渇、便秘、尿閉など）も極めて少ないとされています。高齢者の場合、一般的に副作用が出現しやすいため、薬剤は低用量から開始し増量も緩徐に行うのが原則です。安全性と忍容性が第一に求められます。副作用の少ない抗うつ薬を選択します。SSRI や SNRI、ないしは NaSSA などが第一選択になるでしょう。

従来使用されていた三環系・四環系の抗うつ薬は抗コリン作用による口渇・便秘・尿閉や認知機能の低下、せん妄の誘発などの危険性があり、また、心毒性による不整脈出現などの可能性もあるため、高齢者に投与する頻度は少なく、投薬後は患者の状態には十分な注意が必要です。

Ⅲ. 高齢者のうつ病に対する mirtazapine の有用性

図1は、うつ病の症状改善の推移と3種類のモノアミン（セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミン）の関与について示されたものです。まずセロトニン系が関与する不安・焦燥面、次いでノルアドレナリン系が関与する意欲面、最後にドーパミン系が関与する快楽面の順でうつ症状は改善すると言われています。

図2には、ハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）

の各評価項目を要因別に睡眠障害、不安・身体症状、うつ病中核症状に分類し、HAM-D スコア変化量の推移を示しました。臨床開発治験時における全国データの placebo 群、mirtazapine 群および金沢医科大学病院での mirtazapine 群のデータがプロットされています。睡眠障害に係わる項目について、mirtazapine は1週目より有意に改善（睡眠改善効果）が認められています。不安・身体症状に係わる項目では、投与3週目から有意な改善（静穏効果）が認められていますが、治験時のわれわれのデータでは、それよりも早く投与2週目から改善が認められました。うつ病中核症状に係わる項目に対する改善（抗うつ効果）は、投与5週目から有意差が認められますが、静穏効果と同様に、治験時のわれわれのデータでは投与3週目とより早期の改善効果が認められています。

これらのデータから mirtazapine の効果発現期間は非常に早期であることは明らかで、mirtazapine は要因別の症状改善順序がまさにうつ病の症状改善の推移（図1）に準じて改善効果を示す抗うつ薬であると考えられます。

各種抗うつ薬の CYP 阻害活性についても、mirtazapine はどの肝薬物代謝酵素に対する作用もなく、相互作用の低い薬剤です。併用薬の代謝に影響を与えないため、特に合併症治療薬の服薬

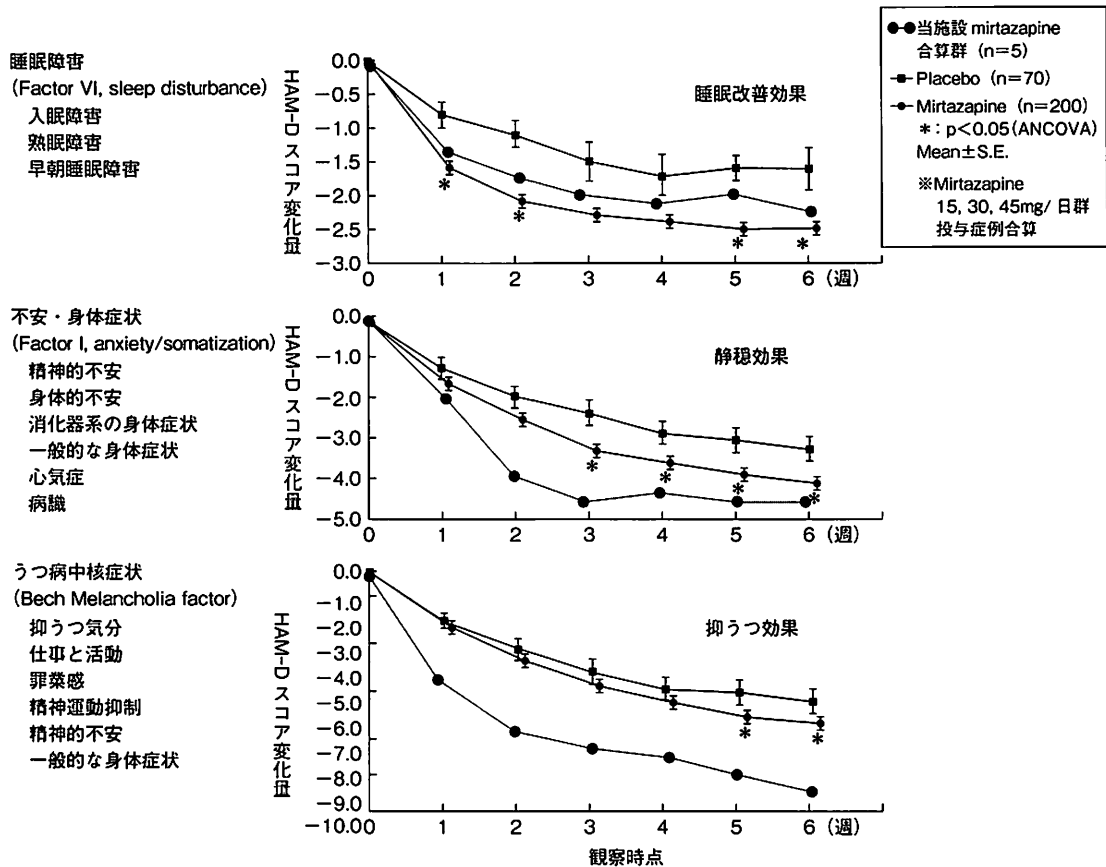


図2 Factor別ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) スコア変化量の推移

睡眠障害は投与1, 2, 5, 6週目に, 不安・身体症状は投与3, 4, 5, 6週目に, うつ病中核症状は投与5, 6週目に placebo群に対して有意なHAM-Dスコアの減少が認められた

が多い高齢者うつ病には最適薬剤であると考えています (表2)。

IV. 遷延化した症例の紹介

1. 症例1

83歳の男性医師, 罹病期間は6年です。主訴は遷延化した顕著なうつ状態でした。真面目で責任感の強いメランコリー親和性気質です。躁状態の既往はなく, 姉が自殺した家族歴があります。X-6年に医療トラブルによる3カ月の営業停止処分を受けたことを契機に顕著なうつ状態に陥りました。著しい抑うつ気分, 意欲発動性減退, 活動性低下, 興味・関心の欠如, 不安・焦燥, 罪業感, 食欲低下, 不眠などを呈するようになり,

徐々に外出もしなくなり, 自閉的な生活を送るようになりました。精神科病院に半年間入院の後, 6年もの長期間外来通院を継続しましたが, 何種類かの抗うつ薬には反応がなく, うつ状態の改善は全く得られませんでした。一日中臥床状態で過ごすなどADLの低下や軽度の認知機能低下も認められるようになったため, 老齡期認知症の合併が疑われ, 確定診断および入院加療目的で当院を初診し, 任意入院しました。

入院時所見として, HAM-D-21:24点でした。HDS-R:16点でしたが, 日常会話は正確で, 疎通は良好なことから, うつ状態の影響による見かけ上の低得点の可能性も疑われました。頭部CT所見は, 両側前頭葉皮質の軽度脳萎縮とごく軽度のラクーナ梗塞のみであり, 年齢相応な点から,

表2 各種抗うつ薬のCYP阻害活性
(肝薬物代謝酵素に対する作用)

Mirtazapineは、併用薬の代謝に影響を与えないため相互作用のリスクが低い

Drug	CYP enzyme inhibition				
	2D6	1A2	3A4	2C9	2C19
Atomoxetine	0	0	0	0	0
Bupropion	++	0	0	0	0
Citalopram	+	0	0	0	0
Duloxetine	++	0	0	0	0
Escitalopram	+	0	0	0	0
Fluoxetine	+++	+	++	+++	++
Fluvoxamine	+	+++	++	+++	+++
Milnacipran	0	0	0	0	0
Mirtazapine	0	0	0	0	0
Paroxetine	+++	+	+	+	+
Reboxetine	0	0	0	0	0
Sertraline	+	0	0	0	0
Tianeptin	0	0	0	0	0
Trazodone	+	0	0	0	0
Venlafaxine	+	0	0	0	0

0=Negligible; +=weak; ++=moderate; +++=strong.

Shellander, R. and Donnerer, J.: Pharmacology, 86: 203-215, 2010.

診断は遷延化した難治性老年期うつ病性障害としました。

入院時 HAM-D: 24 点で、食事と排泄以外は 1 日中ベッドで臥床し、ADL は看護師の援助を要する状態でしたが、疎通性は保持されていました。

前医で投与されていた milnacipran の効果が不十分だったため投与を中止し、鎮静作用のある risperidone や hydroxyzine も中止するとともに、認知症合併を疑う要素も乏しいことから donepezil も中止しました。

難治性うつ病を念頭に入れた治療方針を立て、まず mirtazapine を先行投与していきました。15mg, 30mg, 45mg と 1 週間隔で増量したところ、不眠、不安・焦燥は速やかに改善しましたが、その後 2 週間経過しても抑うつ症状が十分に改善されずに残存したため、duloxetine を 20mg, 40mg と追加増量し、増強療法を行いました。

その結果、増強療法後 4 週で HAM-D: 10 点となり、テレビや新聞にも興味を示し、OT にも

積極的に参加できるようになりました。患者本人は 70~80% まで回復したと自己評価しました。増強療法後 11 週目には HAM-D: 1 点と寛解状態となりました。この時点で HDS-R: 25 点であり、認知症は否定的でした。増強療法における副作用や有害事象の出現はなく、患者自身は「回復したのは奇跡です。そのままの処方継続してください」と述べています(症例の詳細は、精神科治療学, 27 (2): 233-239, 2012 を参照)。

2. 症例における考察

CT 画像の所見や HDS-R 検査の結果から認知症は否定的であり、抗うつ薬による治療経過および HAM-D の推移から、大うつ病性障害の診断基準 (DSM-IV-TR) を満たすと考えました。作用機序の異なる 2 種類の抗うつ薬を十分量・十分期間投与しても抗うつ効果が不十分という点で、治療抵抗性うつ病の定義に合致するため、治療戦略として mirtazapine と duloxetine の増強療法に切り替え、良好な効果が得られました。

Mirtazapine 45mg/日に duloxetine 40mg/日を追加投与後、4 週目で明らかな抗うつ効果が認められ、入院時の HAM-D: 24 点が 10 点に改善し、増強療法開始 11 週には HAM-D: 1 点とうつ状態は完全に寛解しました。

本症例ではノルアドレナリンおよびセロトニン神経の作動作用 (NaSSA) と再取り込み阻害作用 (SNRI) という全く作用機序の異なる 2 種類の抗うつ薬を併用することによる相乗効果で、さらに強い抗うつ作用が発揮されたものと考えられます。

治療抵抗性の単極性うつ病性障害に対する 2 つの抗うつ薬の併用療法には、13 組の大胆な組み合わせが報告されています。中でも最強の抗うつ効果が期待されるものとして、Stahl らは、NaSSA である mirtazapine と SNRI の venlafaxine を高用量まで併用投与する方法 (カリフォルニアロケット燃料) を提唱しています。Venlafaxine は日本では未発売のため、duloxetine との組み合わせがこれに相当すると思われます。Mirtazapine は治療抵抗性うつ病に対する増強・併用療法のエビデンスグレードは A⁻と評価されており、併用

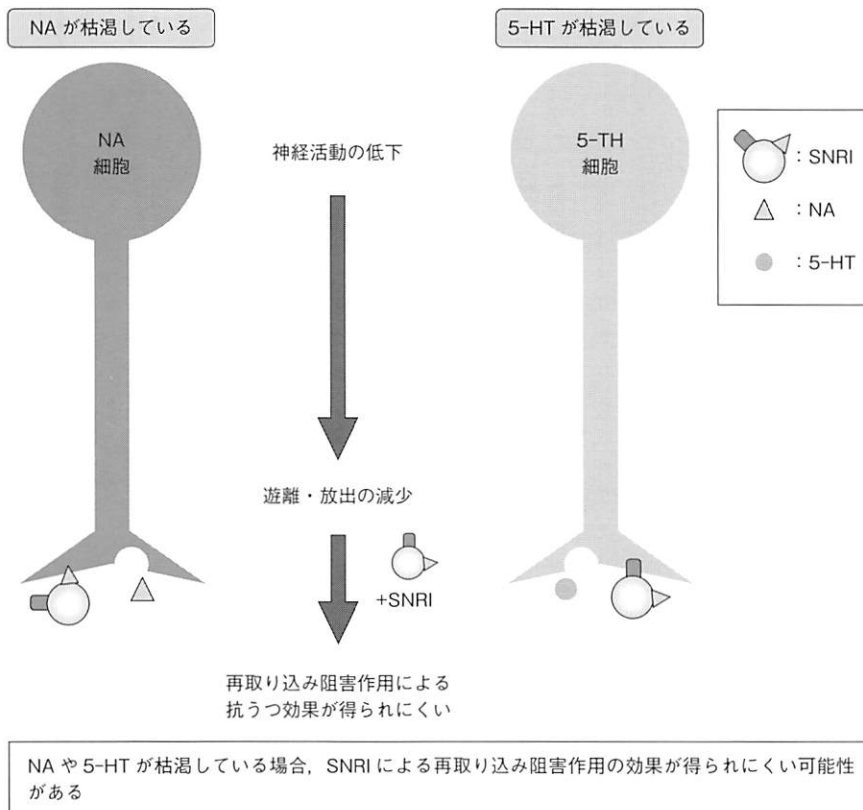


図3 治療抵抗性うつ病におけるモノアミン神経活動状態 (仮説)

療法に適していると考えられます。

ここで作用機序の異なる薬剤を使用する場合、mirtazapine (NaSSA) と duloxetine (SNRI) をどのような順序で用いるかという問題があります。難治性や遷延性の重症うつ病性障害の場合では、モノアミン神経の活動が著しく低下しており、再取り込み阻害薬の効果が得られにくい可能性が考えられるため、本症例では神経活動を作動させる mirtazapine を先行投与するという治療戦略を試みました。それにより、ノルアドレナリンおよびセロトニンの放出量を増やし、効果不十分な場合には、SSRI または SNRI などの再取り込み阻害薬により増強することが合理的であると考えられます。

V. 治療抵抗性うつ病によるモノアミンの神経活動

治療抵抗性うつ病におけるモノアミン神経の活

動状態の仮説を図3に示します。治療抵抗性うつ病の場合、モノアミン神経活動が著しく低下し、モノアミンの遊離・放出の減少が著しいため、再取り込み阻害をしても抗うつ効果が得られにくいと考えられます。すなわち、シナプス間隙でノルアドレナリンおよびセロトニンが枯渇している状態が想定されますから、SNRI による再取り込み阻害作用の効果が得られにくい可能性があるというのが仮説です。

NaSSA (mirtazapine) と SNRI (duloxetine) による増強療法の作用機序について、mirtazapine を先行投与することで、モノアミンの神経活動を活性化し、ノルアドレナリンおよびセロトニンの遊離・放出を促進させます。それによりシナプス間隙にモノアミンを貯めることで抗うつ効果を生み出し、その上で効果が不十分な場合は、SNRI である duloxetine を併用投与することで、ノルアドレナリンとセロトニンの両方の再取り込み阻

害作用が加わり、さらにノルアドレナリンとセロトニンを増加させることができたことで、今回のような効果を得ることが可能になったと考えています。Mirtazapine と duloxetine の2つの相乗効果により、強力な抗うつ効果が期待できたのです。

VI. Mirtazapine の使い方

テキサスの大うつ病性障害治療アルゴリズム (TMAP) によると、1st stage で用いられる抗うつ薬に SSRI, SNRI とともに mirtazapine (NaSSA) も選択されています。2nd stage では第一選択薬の効果が不十分な場合、作用機序の異なる抗うつ薬が推奨されます。3rd stage は、いわゆる難治性うつ病に相当するため、増強・併用療法が用いられますが、ここでも mirtazapine は含まれています。

一次および二次選択薬の考え方については、現時点では第一選択として、NaSSA (作動性抗うつ薬) と SSRI または SNRI (再取り込み阻害薬) のどちらも選択は可能ですが、特に①中等症以上のうつ病性障害、②高齢者うつ病、③難治性 (治療抵抗性) うつ病、④焦燥型うつ病 (キールホルツ) などについては、積極的に mirtazapine を第一選択として使用しています。第一選択薬で効果がない場合、再取り込み阻害薬 SNRI を併用します。

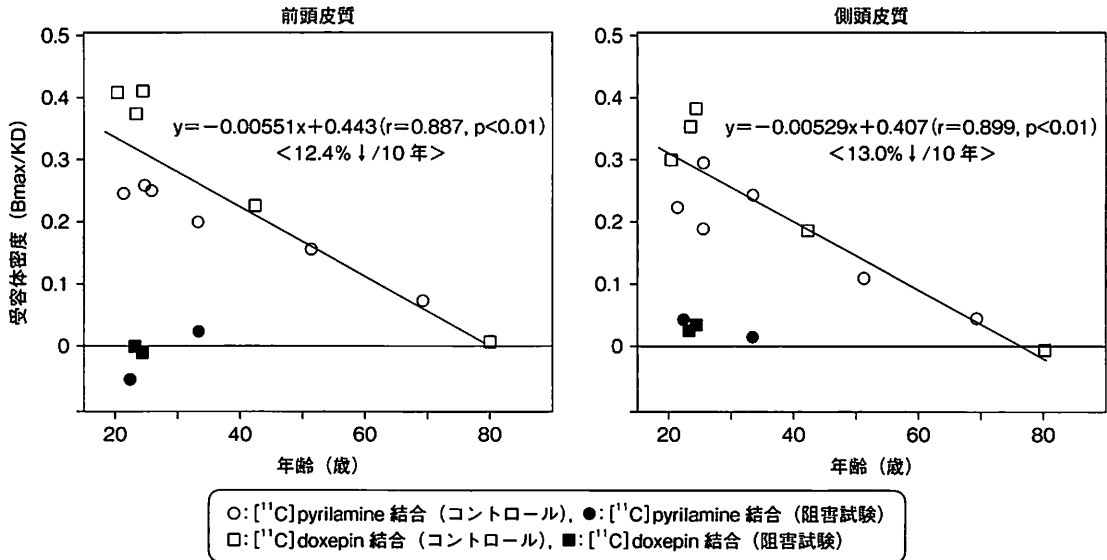
SSRI は、主に全般性不安障害、パニック障害、社会不安障害、強迫性障害などの治療に用いることが多くなっています。うつ病性障害では積極的に mirtazapine を使っています。

では、なぜ、NaSSA (mirtazapine) が高齢者うつ病を含む治療抵抗性うつ病の第一選択薬と考えられるのか、その理由を以下に述べます。まず、1) モノアミン神経の活動が低下しており、放出量が著しく減少し、シナプス間隙にノルアドレナリンもセロトニンも枯渇している状態が想定されますから、治療抵抗性うつ病ではノルアドレナリンおよびセロトニン神経を作動させ、モノアミンの遊離・放出を促進させる必要があるためです、2) セロトニン受容体遮断作用により、SSRI, SNRI を追加投与した際の忍容性を向上させるこ

とができます (特に5-HT₃阻害により、消化器系の副作用が少なく、制吐作用も有するため、悪心や嘔吐の発現を防ぐことができます。また、5-HT_{2A}阻害により睡眠障害や性機能障害の抑制を図ることもできます。さらに、5-HT_{2C}阻害により、不安やアクチベーションシンドロームの抑制も図る可能性があります)、3) 肝薬物代謝酵素 (CYP450) に対する影響がほとんどなく、薬物相互作用のリスクが低い (増強療法時の抗うつ薬の選択が容易であること。また、高齢者など合併症の治療薬を併用している症例にも投与しやすい)、4) 早期の睡眠改善効果に加え、抗うつ効果の発現が早い (より早期に効果判定が可能であり、治療戦略上非常に有用である)、5) 服薬が就寝前1回投与のみで、用法が簡便です。以上から、NaSSA (mirtazapine) が高齢者うつ病を含む治療抵抗性うつ病の第一選択薬として有用であると考えられます。

次に、先行投与されている SSRI, SNRI で効果不十分な場合、NaSSA をどのように用いるかという問題があります。すなわち、NaSSA への切り替え (switching) または増強 (augmentation)・併用 (combination) 療法をどのような手順で行うべきかという問題です。

日本では SSRI や SNRI が発売されて久しいという経緯から、すでに SSRI, SNRI が処方されている例が少なくありません。SSRI, SNRI を十分期間、十分量投与されているにもかかわらず、明らかに抗うつ効果が得られない症例はどう対応したらよいのでしょうか。以下のような方法が考えられます。1) まず NaSSA を追加投与し、十分な抗うつ効果が得られる十分量まで NaSSA を漸増する増強療法を行う、2) その上で、併用療法で維持するのか、それとも単剤治療に切り替えられるかを判断します、3) mirtazapine 45mg/日の最高用量まで併用処方している場合、効果発現まで数ヶ月 (少なくとも2ヶ月以上) を要する場合は併用のままの方が望ましいと考えています、4) これに対し、mirtazapine の初期用量である15mg/日の併用で抗うつ効果が認められた場合、併用開始後1~2週間の早期で効果発現が認められた場合は mirtazapine 単剤に切り替える目安と



Yanai, K. et al. : Neuroreport, 3(5) : 433-436, 1992.

図4 ヒト脳における [11C] pyrilamine 結合ならびに [11C] doxepin 結合の加齢に伴う変化 (PET study) : 加齢に伴ってヒスタミンH1 受容体はほぼ直線的に減少する

しています。ただし、この場合には mirtazapine を単剤にした時点で用量調整を必要とする場合があります。

抗うつ薬の切り替えは一般的に漸減漸増療法が推奨されているのが現状です。前薬 (SSRI または SNRI) を漸減しつつ、NaSSA を漸増することになります。しかし、漸減漸増療法を最初から施行した場合、SSRI または SNRI と NaSSA の併用時のみ奏効する症例を見逃す可能性があるので注意が必要です。したがって、まず NaSSA を追加し、その反応により併用か切り替えかを検討すると、いずれの場合においても臨床効果をもれなく発揮させて対応が可能と考えられます。実際、私験ではこの2年間で多くの症例において、これらの方法による抗うつ薬治療が奏効しています。

VII. Mirtazapine の副作用への対処

Mirtazapine の主な副作用、特に眠気と体重増加への対処法について触れます。

1. 眠気

自症例の場合、眠気に関しては周囲で言われるほど強く発現するとは感じていません。しかし、時に日中の眠気を強く訴えるケースがあります。そのような場合、まず「mirtazapine は睡眠改善効果が最初に出現してきます」とメリットから先に説明することにしていきます。その上で、「なかには時々翌日に眠気が残る人もいますが、その時はむしろ不眠の程度は軽いと思って良いのです」と説明しています。「概ね1週間以内に眠気は治まりますが、明らかに日常生活に支障をきたすような強い眠気が続く場合は申し出て下さい」と服薬指導を行ない、これまで風邪薬や抗アレルギー薬を服用したときに眠気が起きたかどうかチェックしています。ただし、眠気についてあまり言い過ぎると過度に気にされる方もいますので、その点は注意しています。これまでの臨床経験の中で不安・抑うつを伴う適応障害、いわゆるうつ状態で眠気を強く訴える患者がいる一方、高齢者では眠気の訴えはほとんど見られませんでした。Mirtazapine の眠気の原因は抗ヒスタミン作用ですが、加齢に伴いヒスタミン受容体がほぼ直

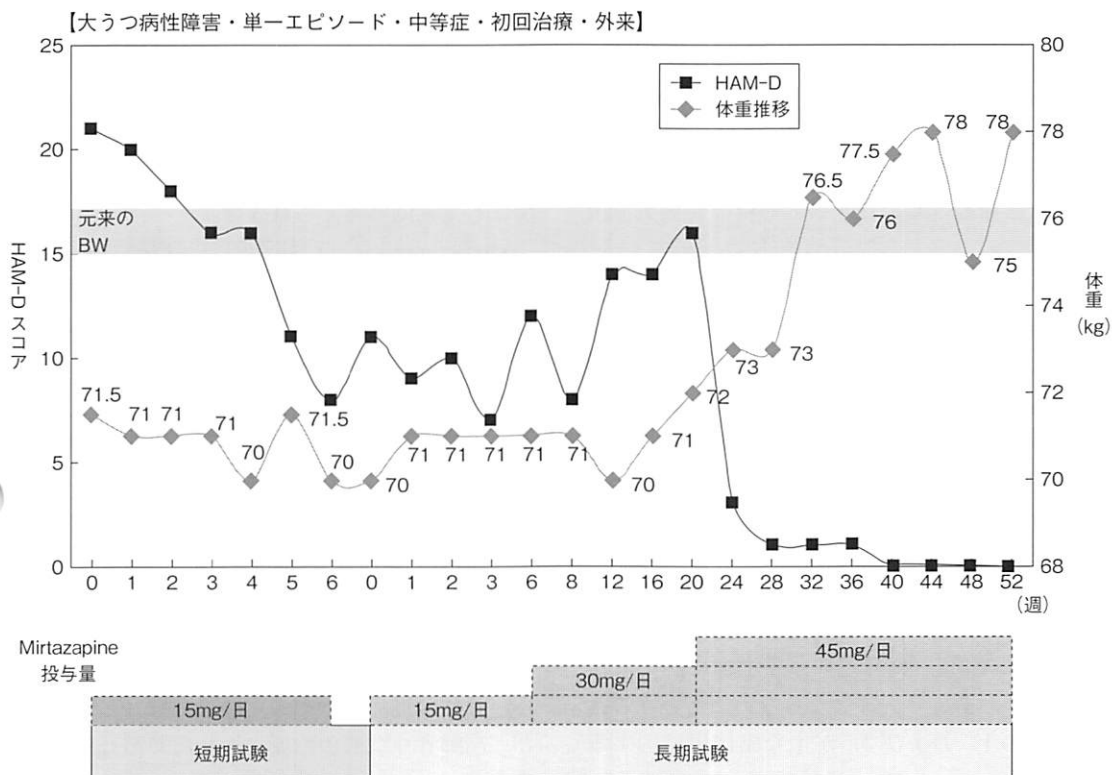


図5 HAM-Dの推移と体重変化

線的に減少するため、高齢者では眠気が出現しにくい可能性があると考えられます (図4)。

2. 体重増加

体重増加は投与開始から3ヵ月程度の期間に留意する必要があるという報告があります。投与開始時はうつ状態による食欲低下で本来の体重よりも減少している場合が多く、私は mirtazapine によるうつ状態の改善により、食欲も回復し体重が「元に戻る」と考えています。私自身の経験では、これまで本来の体重よりも大幅に増加した症例はありません。Mirtazapine の投与によって起こる問題視されるような体重増加はそれほど多くないと思っています。

症例を紹介します。中等症の大うつ病性障害 (単一エピソード)、初回治療の外来患者です。患者本来の体重は75~76kgでした。初診時のHAM-D: 22点と中等度のうつ状態を呈しており、その時点の体重は71.5kgでした。Mirtazapine 投

与により、徐々にうつ状態は改善するとともにHAM-Dスコアも減少し、HAM-D: 4点の寛解状態に至る少し前から徐々に体重は増加し、完全寛解状態では元の体重まで戻りました。したがって、mirtazapine の副作用による体重増加ではなく、うつ状態の改善に伴い食欲が回復したことにより元の体重に復したという捉え方をしています (図5)。

VIII. ま と め

うつ病のように寛解を目指して治療すべき疾患に対して、「三環系に匹敵する強力な抗うつ効果が期待できる本格的な抗うつ薬が新規に登場した」というのが私の mirtazapine への印象です。最近では、SSRI は不安障害を中心に使うことが多く、抗うつ効果の点ではやや不十分であるというイメージがあります。以下に、mirtazapine の有効性と安全性についてまとめました。

- ①抗うつ効果に優れ、十分な治療効果が期待できる。
- ②投与量は30~45mg/日必要で、効果発現は投与後2週間前後と早期である。
- ③睡眠、不安・焦燥や身体化症状、うつ病中核症状（意欲発動性減退など）の順に改善効果を示す。
- ④寛解率も、60%前後は見込めると感じています（これは、mirtazapine投与後の判定期間を設定した調査であるわけでもなく、当院で併用療法も含めて、とにかくmirtazapineが投与されている患者群の中での割合で調査した結果として）。
- ⑤服薬継続率も70%以上と高い。

効果面では以上の①~⑤が特徴です。

副作用面では、1) 眠気を非常に強く訴える患者が稀にいる。特に強い眠気を訴える症例に対しては無理に使用しない、2) 体重増加を訴える症例は少なく、あまり気にはならない、ということです。この1) および2) が主な副作用に関する留意点です。

特に用法が就寝前の1回投与と簡便で、最高用量であっても15mg×3錠（45mg）と錠数が少なく、薬物相互作用の影響を考慮する必要がないことから、幅広い患者に使いやすい。中等症以上のうつ病性障害をはじめ、高齢者うつ病、焦燥型うつ病にも効果的と考えられます。

Mirtazapineはうつ病性障害治療の第一選択として使用する薬剤と考えられ、単剤使用が最も望ましいのですが、難治症例に対してはSNRIによる増強・併用療法も可能です。

さらにSSRIまたはSNRIで効果不十分な症例からの変薬の際には、十分量のmirtazapineを上乗せ併用後にその効果を判定し、変薬方法を判断することが望ましいと考えます。

Mirtazapineは投与早期から睡眠障害や不安・焦燥に対する改善効果を示し、食欲低下による体重減少や疼痛を含む身体化症状の改善にも優れており、また薬物相互作用のリスクが少ないことから、身体合併症治療中の症例にも投与しやすいなど、高齢者うつ病の治療に適した薬剤と考えられます。