

プライマリケアのための
こころの診かた

精神科医
名古屋大学大学院

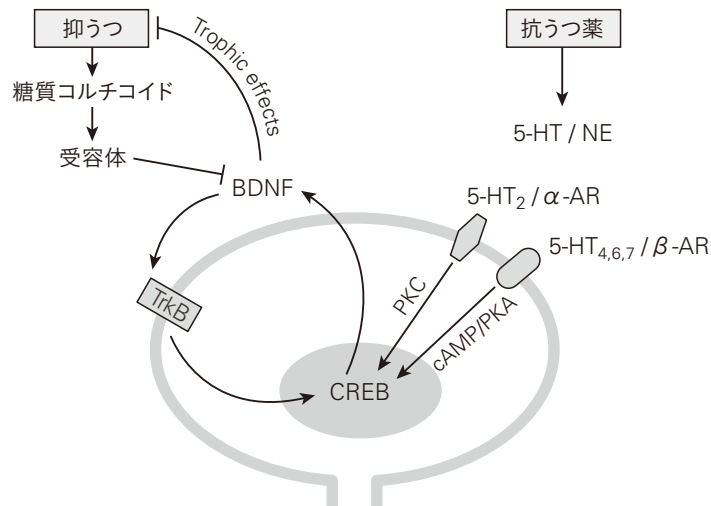
宮内倫也 著

抗うつ薬の作用機序をどう解釈するか

とはいえ、うつ病の本当の原因は未だに分かっていません。モノアミンが減っているという説はやや信憑性に欠けると思います。そのほかの説として、神経栄養因子のBDNF (brain derived neurotrophic factor) が減っているという説、グルココルチコイド受容体の機能異常によるとの説があり、脳の中で慢性炎症が起こっているのでは、ともいわれています。どれか1つの原因ではなく、それらが部分的に絡んでいるのでしょう。

現在市販されているSSRI以降の新規抗うつ薬は、SSRI/SNRIならシナプス間隙でのモノアミンを増やしますし、NaSSAならそれに加えて後シナプスの受容体に直接作用します。ほかにも様々な効果が示唆されているものの、基本的には後シナプスの受容体に何らかの形で作用し、結果的にBDNFを増やす働きではないかといわれています¹。これによって神経可塑性が増えて症状改善につながる、らしいです。

抗うつ薬は結果的にBDNFを増やす¹



その傍証(?)として、面白い抗うつ薬があります。フランス産の tianeptine (チアネプチン) という薬で、セロトニン再取り込み促進薬なのです。

「えっ！再取り込みを促進しちゃうの？」と驚くかもしれません。従来の抗うつ薬とは全く反対のことをしているわけですから。でも、「じゃあ、今までの抗うつ薬は何だったんだ」と考えるのはちょっと待ってください。モノアミンを増やすのではなく、受容体に作用し続けるという考え方をすれば、それほど不思議ではありません。

セロトニンは受容体にくっついて離れて分解される運命にありますが、再取り込みが促進されると、分解される前にシナプス前部に収納され、次の放出の準備に使われます。

いくなれば、“hit and away 戦法”ですね。SSRIなどの再取り込み阻害薬が常に前に出てパンチを繰り出し続けるタイプとすれば、再取り込み促進薬は打っては離れ、打っては離れというモハメド・アリのようなファイトスタイル。

ほかにも知られていない作用を持っているのかもしれませんが、今のところ、セロトニン再取り込みの“阻害”も“促進”も、その狙いは受容体にいかに作用していくかである、という理解でよいと思います。

プライマリケアで使いやすい新規抗うつ薬

プライマリケアでよく用いられる抗うつ薬は、SSRI以降の新規抗うつ薬だと思っています。精神科医でなくてもある程度使いやすく、大量服薬でも死ににくいからです。以降のページでは、もっぱら新規抗うつ薬についてお話します。疼痛に対して用いられる三環系の Amitriptyline (トリプタノール[®]) については、別項 (145 ページ) で取り上げます。

現在、日本で市販されている新規抗うつ薬には以下のものがあります。

- SSRI : フルボキサミン (デプロメール[®]/ルボックス[®])
- パロキセチン (パキシル[®])
- サートラリン (ジェイゾロフト[®])
- エスタロプラム (レクサプロ[®])

¹ Urani A, et al. Mutant mouse models of depression: candidate genes and current mouse lines. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005; 29(4-5):805-28

Study [mg/d]	Duloxetine 40-120 mg/d			Paroxetine 20 mg/d			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Detke [120]	-12.2	28.8	93	-16	25.7	43	9.8%	3.80 [-5.86, 13.46]
Detke [80]	-11.2	29.4	95	-16	25.7	43	9.8%	4.80 [-4.89, 14.49]
Eli Lilly [40]	-3.97	25.82	91	-5.43	26.55	49	11.0%	1.46 [-7.67, 10.59]
Eli Lilly [80]	-4.05	25.14	84	-5.43	26.55	50	11.0%	1.38 [-7.73, 10.49]
Goldstein [40]	-6.44	23.3	86	-8.06	20.26	43	15.0%	1.62 [-6.19, 9.43]
Goldstein [80]	-10.34	22.52	91	-8.06	20.26	44	16.0%	-2.28 [-9.85, 5.29]
Perahia [120]	-9.3	24.5	103	-11.1	24.3	49	13.3%	1.80 [-6.49, 10.09]
Perahia [80]	-15.5	20.9	93	-11.1	24.3	48	14.0%	-4.40 [-12.48, 3.68]
Total (95% CI)			736			369	100.0%	0.66 [-2.37, 3.68]

ということで、抗うつ効果はどれも同じようなものであり、かつ、プライマリケアで診るうつ病では抗うつ薬の果たす役割は小さいものという認識を持つべきです。むしろ生活習慣を改めることや、診察室の外でも治療が響くような課題をしっかりとやってもらうことのほうが大切でしょう。

不安や強迫に対しては、日本にある新規抗うつ薬の中ではSSRIが頭ひとつ出ている印象で、SNRIやNaSSAがそれに続きます。研究の数もSSRIのほうが多いですし、ガイドライン的にも⁶。とはいっても、不安や強迫のメカニズムはまだまだ解明にほど遠いのですが…。

精神科医は抗うつ薬の性格を自分なりに把握して使い分けていますが、プライマリケアではむしろ薬物相互作用や副作用に気を配ることのほうが重要です。第1章でお話ししたように、うつ病は身体疾患に合併しやすく、その予後にも影響するといわれているからです。抗うつ薬が身体疾患の治療薬を邪魔することがあってはなりません。

6 Katzman M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014; 14 Suppl 1:S1

2.4 薬物相互作用には個性あり

抗うつ薬の薬物相互作用はCYP (cytochrome P450) とPGP (P-glycoprotein) に留意します。

抗うつ薬によるCYP阻害

表に示すように¹、新規抗うつ薬の中でフルボキサミンとパロキセチンは広汎なCYP阻害作用を持っています。

フルボキサミンはCYP2C9を強く阻害することが特徴で、ワーファリンやSU薬の代謝を遅らせます。また、CYP2C19の阻害によってクロピドグレル (プラビックス[®]) の効果が低下する可能性があります²。したがって、複数の薬剤を使用している場合は、選択肢になりにくいでしょう。

新規抗うつ薬のCYP阻害¹

薬 剤	CYP				
	2D6	1A2	3A4	2C9	2C19
フルボキサミン	+	+++	++	+++	+++
パロキセチン	+++	+	+	+	+
エスシタロプラム	+	0	0	0	0
サートラリン	+	0	0	0	0
ミルナシبران	0	0	0	0	0
デュロキセチン	++	0	0	0	0
ベンラファキシン	+	0	0	0	0
ミルタザピン	0	0	0	0	0

1 Schellander R, et al. Antidepressants: clinically relevant drug interactions to be considered. *Pharmacology*. 2010; 86(4):203-15

2 Hirsh-Rokach B, et al. Differential impact of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet response to clopidogrel: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pharmacotherapy*. 2015; 35(2):140-7