

<症例報告>

高齢者のうつ病性亜昏迷にmirtazapine (NaSSA) と duloxetine (SNRI) の増強療法が奏効した1例

岩 崎 真 三¹
中 川 東 夫²
廣 保 究³

1: 医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院 2: 医療法人松原会 七尾松原病院
3: 医療法人社団あずさ会 川田病院

「新薬と臨牀」第62巻第6号別冊
(平成25年6月10日発行)

医薬情報研究所

<症例報告>

高齢者のうつ病性亜昏迷にmirtazapine (NaSSA) と duloxetine (SNRI) の増強療法が奏効した1例

岩 崎 真 三¹
中 川 東 夫²
廣 保 究³

要 約

作用機序の異なるmirtazapine [MIR (NaSSA)] とduloxetine [DLX (SNRI)] の増強療法は、ノルアドレナリン (NA) およびセロトニン (5-HT) 神経の作動作用と再取り込み阻害作用の相乗効果により強力な抗うつ作用を発揮することから、難治性 (治療抵抗性) うつ病における治療戦略の第一選択肢の1つと考えられており、著効症例の報告も散見される。

今回、高齢者のうつ病性亜昏迷にMIRとDLXの増強療法が奏効した症例を経験した。

MIRとDLXの増強療法は、自殺企図を繰り返したり、昏迷や亜昏迷を呈するような重症のうつ状態に対しても有効性が高く、治療初期より念頭に入れおくべき治療戦略、薬剤選択になることが示唆された。

<Case report>

A Case of Effective Duloxetine (SNRI) Augmentation with Mirtazapine (NaSSA) for Senile Depressive Halfstupor

Shinzo Iwasaki¹, Haruo Nakagawa² and Kiwamu Hiroyasu³

1 : *Sakuragaoka Hospital, 174 Kanpoji-he, Kanazawa 920-3112, Japan*

2 : *Nanaomatsubara Hospital*

3 : *Kawada Hospital*

1 : 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

2 : 医療法人松原会 七尾松原病院 3 : 医療法人社団あずさ会 川田病院

Key words : augmentation, mirtazapine (NaSSA), duloxetine (SNRI), depressive halfstupor, senile depression

はじめに

うつ病（うつ病性障害）は、精神神経科領域では寛解を目指して治療すべき疾患であるが、抗うつ薬療法による反応率はその2/3、寛解率に至っては1/3程度とされている。特に、最初に用いられる抗うつ薬が有効である割合は決して高いわけではなく、効果不十分な場合は抗うつ薬の変更（切替）や増強・併用療法が試みられる。近年のテキサス大うつ病性障害治療アルゴリズム（TMAP）¹⁾では、現治療薬の効果不十分例に対する治療戦略として、作用機序の異なる抗うつ薬の増強・併用療法が示されている。その中でも最も強力な抗うつ効果が期待できる組み合わせの代表が、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（NaSSA）とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）の併用である²⁾。抗うつ薬の増強・併用療法の適応は、一般的には難治性（治療抵抗性）うつ病であり、有効症例の報告³⁾も多数あるが、最重度（重症）のうつ病に限っては治療初期より念頭においておかなければならない薬物療法であると思われる。

今回、2度の自殺企図の後にうつ病性亜昏迷を呈した老年期うつ病性障害に対して、NaSSAであるmirtazapine（MIR）とSNRIであるduloxetine（DLX）の増強療法が奏効した1例を経験したので報告する。

I 症例提示

【症例】 79歳、男性 農業

主訴：不安・焦燥、不眠、悲観的、希死念慮、自殺企図

既往歴：特記事項なし

家族歴：精神科的遺伝負因はない。

病前性格：社交的で活発な反面、心配性である。

現病歴：代々地元の大地主の家系で広大な土地を所有し、大規模な農業経営をしていた。

妻と長男夫婦との4人暮らしである。X-3年に一人息子に跡を継がせたが、X-1年にかなりの土地を公的に売却処分する決定をしたという連絡を受けた後より、長男とのトラブルが絶えなくなった。徐々に不安・焦燥、不眠、悲観的な言動を認めるようになり、同年7月11日早朝に希死念慮から首にタオルを巻き付ける行動に至ったため、桜ヶ丘病院（以下、当院）を初診し医療保護入院となった。

初診時所見：「年をとっても一生懸命に田んぼを作っているのに、役人に土地を奪われるのは嫌だ」などと悲観的な訴えをして、不安・焦燥、不眠を呈し、両手で首を絞めようとするなど希死念慮も目立ち、うつ症状は顕著であった（HAM-D-21：24点）。それに加え、見当識は保たれているものの近時記憶の障害や構成失行が認められたことから認知症の合併も懸念されたが、頭部CT所見は年齢相当範囲であり、脳波所見にも異常はなかった（HDS-R：17/30点）。

入院後経過：Galantamine（GAL）8mg/日を投与したうえで、希死念慮に対して隔離管理を行い、新規抗うつ薬（NaSSA）による薬物療法を優先して開始した。MIR15mg/日から投与を開始し、1週間ごとに15mg/日ずつ増量して、入院後2週目で最高用量の45mg/日まで増量した。この間、自殺企図の危険性が消失した入院1週後には隔離が解除された。この状態で3週間の経過観察をしたところ、農地に関する精神的不安と軽度の意欲や興味・関心の減退は残存するものの、表情は明るくなり会話量も増えて、徐々にうつ状態は軽症化した（HAM-D-21：11点、HDS-R：23/30点）。この時点でMIRによる有害事象は認められず、HDS-Rの推移からも認知症の合併は否定的であることから、GALの投与を中止した。ところが、お盆に外泊した際、長男との確執から口論を繰り返した末に暴力まで振られたのを契機に、帰院後翌日のX-1年8月20日午前6時にベッド欄に下着を結び首を吊る自

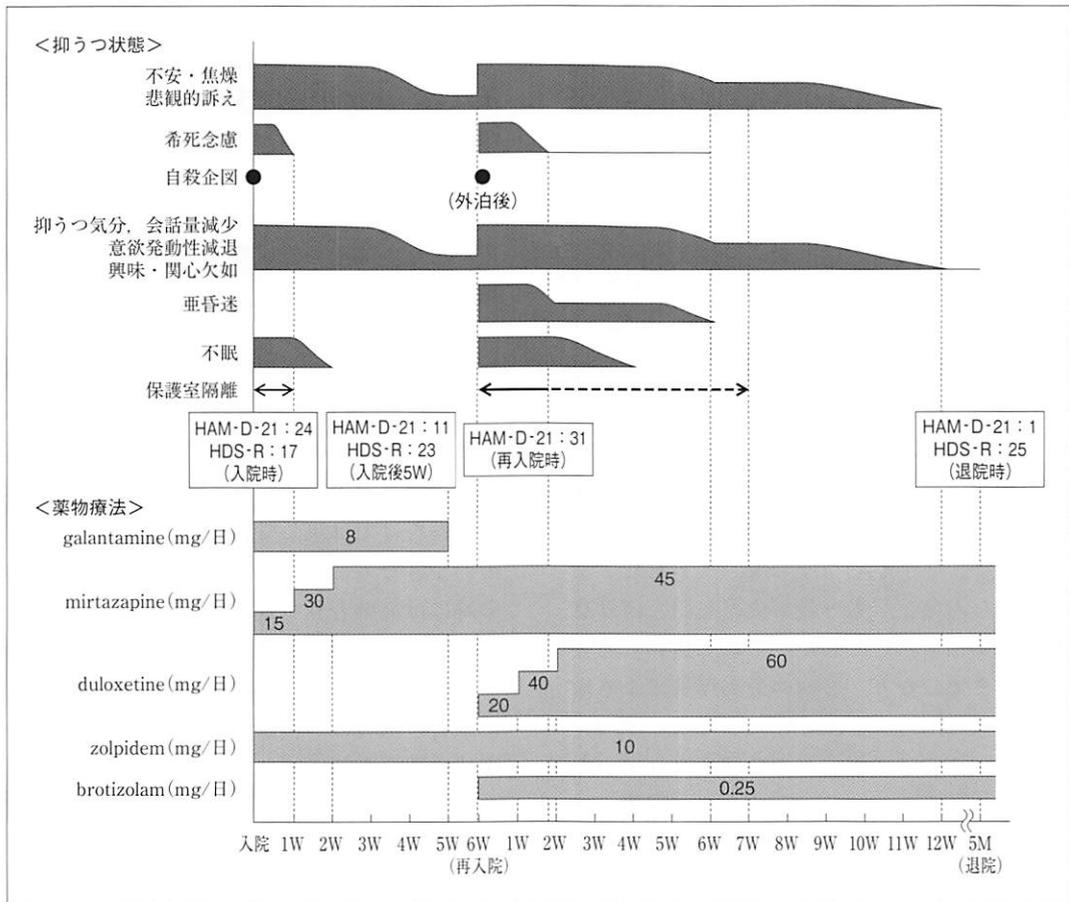


図1 臨床経過

自殺企図をし、意識が混濁した状態でA総合病院に搬送転院した。夕方より意識が改善したものの不安・焦燥、抑うつ気分、希死念慮が顕著なため、その日のうちに当院に再入院した(図1)。

再入院後経過: 意識は清明であるが、希死念慮が残存していたため、再度保護室での隔離対応を施行した。服薬だけは可能であったが、それ以外は拒絶的で話し掛けても応答もせず、無言のままで、全く疎通がとれず、亜昏迷状態を呈していた。この状態はその後も持続し、毎日の隔離廻診時には表情は苦悶状で内面表出もなく、ため息をつくばかりで、終始無言で土下座して両手を合わせて拝む

ポーズを取り続けるだけで、疎通は困難なままであった(HAM-D-21:31点)。この時点で電気けいれん療法(ECT)の施行も考慮したが、高齢者で絞首行為の後でもあり、当院では安全性の高い修正型ECTを施行することができないという事情から、服薬は可能であったため、作用機序の異なる新規抗うつ薬(SNRI)による増強療法を選択した。すでに投薬中のMIR45mg/日にDLX20mg/日の追加投与を開始し、1週間ごとに20mg/日ずつ増量して増強療法開始後2週目には最高用量の60mg/日まで増量した。DLX40mg/日が追加された状況での再入院後10日の時点で自殺企図の危険性がほぼ消失したと判断し、日中を

時間開放して夜間のみ隔離を継続した。その後も服薬はするものの、食欲は低下しうつむいて会話量も乏しいまま孤立して過ごす状態が約1カ月間持続したが、徐々に土下座姿勢を取ることもなくなり、夜間も良眠で、通常の挨拶も行えるようになったため、再入院後7週で隔離を完全解除した。MIR45mg/日+DLX60mg/日の増強療法7週後より、笑顔がみられるようになり会話量も明らかに増え、気分や意欲発動性の改善も認められ、「正月には外泊して家族と過ごせるか?」と質問するなど家族の話題にも興味・関心を抱くまでに、うつ状態は急速に回復した。その後は、病棟内安定化し、作業療法にも積極的に参加するようになったうえ、「元気になってきたし、まだわからんけど、もう歳も歳だし田んぼは息子に全て任すことにした。それで良い」と表現するまでになり、2剤の最高用量による増強療法維持後10週で寛解に至った。なお、MIL+DLXによる有害事象は認められていない。その後は外泊を繰り返し、X年1月31日に完全寛解状態で退院した(HAM-D-21:1点、HDS-R:25/30点)(図1)。

さらに、退院後の外来で、「先生のおかげで元気に戻った。運転免許も更新したし、毎日散歩もして庭の手入れや家の片付けで大忙しや」と早口で喋るなどやや多弁であり、躁転による軽躁状態も懸念されたが、明らかな脱抑制的行動はなく節度は保たれていた。同伴した妻は「元々がよく喋り社交的な人で、病気になる以前の普段の状態です」と陳述し、患者本人もほぼ100%回復したと評価したことから、躁転は否定された。その後の経過においても、規則正しい外来通院と服薬は継続できており、充実した日常生活を送っている。

Ⅱ 考 察

本症例は、高齢者であり、初診時に近時記憶の障害や構成失行も認められたことから認知症の合併も疑われたが、その後のCT画像所

見、脳波所見やHDS-R検査成績の推移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-21の推移などから、自殺企図後に亜昏迷をきたした重症の老年期単極性うつ病性障害(DSM-IV-TRの大うつ病性障害の診断基準を満たす)と考えられた。

ただし、実際の臨床場面では、①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(高齢者のうつ病性障害)と②認知症の初期症状の部分症状として、「自発性減退」が前景に認められ、この自発性減退と抑うつとの鑑別が困難な患者(老年期認知症)との鑑別は、初診時診察だけでは決して容易ではなく、明確に鑑別できないことも少なくない。よって、初診時には高齢者うつ病と老年期認知症の両者における症候学的相違点(表1)に重点を置いて診察することが肝要であり⁴⁾、実臨床の際に筆者の場合は、高齢者うつ病では“自己の症状に関心を抱いており、認知症状を訴えたり、不安・焦燥や心気性が強く、失敗を強調するなどの点や課題に取り組むことがほとんどできなくて、「わからない」という返答が一般的である点”が特徴的であることに、特に注意を払って問診をしている。そのうえで、その後の臨床経過によっては診断を再考し、治療方針を速やかに変更せざるを得ない事態が発生する可能性も十分に想定しておく必要があると思われる。

抗うつ薬の増強・併用療法は、TMAP¹⁾によると、“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うつ症状が十分に改善しない状態”である「難治性(治療抵抗性)うつ病」に対して用いることになっているが、繰り返される自殺企図、昏迷や亜昏迷を呈するような重症例にも、十分な効果が期待できる可能性があると思われる。このような重症例では、まず修正型ECTを第一選択にするのが一般的であるが、当院にはその機器および設備がないという事情から、

表1 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 ・ 適切な言葉で話す ・ 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 ・ 失認や失行がある ・ 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 RS, et al. Am Fam Physician. 1997 ; 55 : 2687-2694.
 木村真人. 老年精神医学 2011 ; 22 (8) : 924.

今回は患者が服薬可能であったため、薬物治療戦略として作用機序の異なるMIR (NaSSA) とDLX (SNRI) による増強療法を試みたわけである。

その結果、MIR45mg/日にDLX60mg/日を追加投与した増強療法後7週で、明らかな抗うつ効果が認められ、その増強療法後10週でうつ状態は寛解した。MIRとDLXの両方を最高用量まで使用した本邦最強の抗うつ薬増強療法においても、十分な効果発現までに7週もの期間を要しており、その背景には亜昏迷状態が4週間も持続したという重症度の関与が大きいと考えられた。しかし、服薬さえ可能であれば、亜昏迷状態のような重症のうつ状態に対しても、MIR+DLXの新規抗うつ薬による増強療法は、十分に施行する価値のある薬物治療戦略であると考えられる。

MIRは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 (NaSSA) に分類され、 α_2 遮断作用によりNAおよび5-HT神経活動を作動させることでNAおよび5-HTの放出を促進し抗うつ効果を示す。一方DLXは、5-HTおよびNAの再取り込み阻害薬 (SNRI) であり、両者の再取り込み阻害によって、抗うつ効果を示す薬剤である。本症例では、NAおよび5-HT神経の作動作用と再取り込み阻害作用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た。

また、MIRの特徴として、①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す、②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いる、③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、④主な副

作用である眠気に関して、加齢に伴いヒスタミン受容体がほぼ直線的に減少するというデータが存在することからそれほど過敏になる必要がない、などの点が挙げられることから、高齢者うつ病の治療に適した薬剤と考えられる⁵⁾。

なお、安全面においては、単剤による躁状態の発現率（躁転率）はMIRで0.25%、DLXで0.2%との報告があり、おのおの単独では躁転を引き起こしにくい抗うつ薬と言える。しかし、本症例では否定されたものの、MIRとDLXの併用においては強力な抗うつ作用が期待できる反面、躁状態を引き起こす作用も単独で用いた場合に比較して高い可能性があり⁶⁾、その点には十分な注意が必要であると思われる。

ま と め

高齢者のうつ病性亜昏迷にMIR (NaSSA) とDLX (SNRI) の増強療法が奏効した1例を報告した。MIRとDLXの増強療法は、難治性（治療抵抗性）うつ病に用いるのが一般的であるが、亜昏迷を呈するような重症のうつ状態に対しても有効であり、治療初期より念頭に入れておき、試みる価値のある選択肢になり得ると考えられた。また、MIRはその薬理学的特性から、高齢者のうつ病治療に非常に適した薬剤であると思われる。

文 献

- 1) Suehs BT, Argo TR, Bendele SD, et al. *Texas medication algorithm project procedural manual : major depressive disorder algorithms*. Austin, TX : Texas Department of State Health Services ; 2008.
- 2) Stahl SM. 仙波純一（監訳）. Multifunctional antidepressants : 多機能抗うつ薬—効果を高め、副作用を抑える複数の作用機序の組み合わせ—. 臨床精神薬理 2010 ; 13 : 1251-1270.
- 3) 岩崎真三. Mirtazapine (NaSSA) と duloxetine (SNRI) の増強療法が遷延化した顕著なうつ状態に奏効した老年期うつ病性障害の1例. 精神科治療学 2012 ; 27 (2) : 233-239.
- 4) 木村真人. 高齢者のうつ状態—多元的アプローチ—. 老年精神医学 2011 ; 22 (8) : 920-929.
- 5) 岩崎真三. 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—. 臨床精神薬理 2012 ; 15 (6) : 1056-1065.
- 6) 多田孝司. DuloxetineとMirtazapineの併用によって躁状態および軽躁状態を呈した2症例. 精神医学 2013 ; 55 (1) : 79-82.