

■臨床経験

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

岩崎 真三*

抄録：SSRI, SNRI や NaSSA など種々の新規抗うつ薬が使用可能になった現在においても、単剤では十分な抗うつ効果が得られない症例が存在する。今回われわれは、6年以上の長期にわたり非常に顕著なうつ状態が遷延化した老年期うつ病性障害に mirtazapine (MIR (NaSSA)) と duloxetine (DLX (SNRI)) の増強療法が著効した症例を経験した。MIR 45mg/日と DLX 40mg/日の増強療法後4週で HAM-D : 24点が10点と著明な改善効果が認められ、11週後に寛解となった。作用機序の異なる抗うつ薬による増強療法は、相乗的な抗うつ効果が期待できるため、特に難治性(治療抵抗性)や遷延性のうつ病性障害に対しては治療の第一選択になる可能性が示唆された。

精神科治療学 27(2) : 233-239, 2012

Key words : augmentation, mirtazapine (NaSSA), duloxetine (SNRI), persistent and severe depressive state, senile depression

I. はじめに

1999年以降、本邦ではそれまで主流であった三環系・四環系抗うつ薬から、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor : SNRI) が中心の薬物療法となった。さらに2009年9月にはノルアドレナリン (NA)

作動性・特異的セロトニン (5-HT) 作動性抗うつ薬 (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant : NaSSA) が登場し、新規抗うつ薬によるうつ病治療戦略が体系化されつつある。現在本邦で使用可能な新規抗うつ薬として、SSRI は fluvoxamine, paroxetine, sertraline, escitalopram, SNRI は milnacipran, duloxetine, NaSSA は mirtazapine がある。

うつ病の薬物療法の基本は、抗うつ薬の単剤投与とされているが、実際の臨床場面では、単剤の抗うつ薬を十分量、十分な期間投与しても寛解には至らず遷延化する難治性うつ病を経験することがある。また、近年のアルゴリズムにおいて、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¹⁰⁾。

今回、6年以上の長期間にわたり顕著なうつ状態が遷延化した老年期のうつ病性障害に mirtazap-

2011年5月18日受稿, 2011年9月16日受理

A case of effective duloxetine (SNRI) augmentation with mirtazapine (NaSSA) in long term persistent and severe senile depression.

*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, M.D. : Sakuragaoka Hospital, He 174, Kanpoji-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-3112 Japan.

ine (NaSSA) と duloxetine (SNRI) の増強療法が奏効した1例を経験したので報告する。なお、投稿に際しては、本人および保護者から書面による同意を得た。

II. 症 例

〔症例〕初診時82歳，男性，医師

主訴：

1) 顕著なうつ状態（気分が沈む，億劫，誰とも会いたくない，口数が減った，意欲がわかない，興味・関心がない，注意集中ができない，1日中床から離れない，自閉的，眠れない，など）が6年以上も遷延化して改善しない。

2) ADL (Activities of Daily Living: 日常生活動作) の低下

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴（精神的遺伝負因を含む）：長姉がうつ病性障害で自殺（縊死）。

病前性格：几帳面，真面目，勤勉で責任感が強い（メランコリー親和型性格）。

現病歴：元来より，精神および身体に異常をきたしたことはない。X-6年，患者との医療トラブルから3ヵ月の医療停止処分を受けたことが心的ダメージとなっていた。さらに，そのことを新聞報道されてしまった影響で，通院患者が激減するという出来事があった。その後から顕著な抑うつ気分，意欲発動性低下，興味・関心の欠如，食欲低下，不眠など抑うつ状態を呈すようになり，外出も全くせず自閉的な生活となった。そのため，X-6年にA病院精神科にうつ病性障害の診断で約半年間入院した既往がある。退院後は，B病院精神科にて6年以上の長期間外来通院を継続しており，その間に何種類かの抗うつ薬の投与がなされたが全くうつ状態に改善が得られないうえ，1日中臥床状態で過ごすなどADLの低下や軽度認知機能低下も認めるようになったため，経過途中よりアルツハイマー型認知症の合併まで疑われた加療を受けていた。そのため，遠方の県外から長男（保護者：医師）とともに確定診断ならびに入院治療目的でX年11月12日当院を初診し，

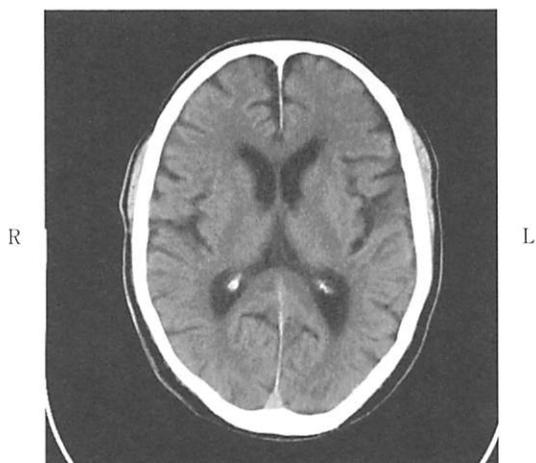


図1 頭部CT (X年11月17日：入院時)

任意入院となった。

入院時所見：顕著な抑うつ気分，罪業感，会話量の減少，興味・関心の欠如，意欲発動性減退，活動性低下，自閉的，不眠などの重篤なうつ状態が長期間遷延化しており，HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression: 21項目)：24点であった。自殺念慮はなく，躁状態の既往もなかった。HDS-R (Hasegawa Dementia Scale-Revised)：16点で軽度認知障害 (MCI) を伴うレベルではあったが，日常会話は正確で疎通は良好であり，うつ状態の影響による見かけ上の低得点の印象が強かった。血液生化学検査および神経学的所見には異常なく，頭部CT所見では両側前頭葉皮質にごく軽度脳萎縮と少数のラクナ梗塞が確認されたのみで，遷延化した老年期の重症単極性うつ病性障害と診断された (図1)。

入院後経過：入院後は，看護師の援助による食事と排泄以外は，1日中臥床状態でベッド上で過ごした。特に活動性の低下を中心に，抑うつ気分，意欲発動性減退，会話量の減少，罪業感などが目立ったものの疎通性は保たれていた。このような状態が少なくとも6年以上継続していたため，前医での処方内容 (donepezil 5mg/日，milnacipran 50mg/日，triazolam 0.25mg/日，flunitrazepam 1mg/日，hydroxyzine 25mg/日，risperidone 1mg/日) をすべて見直し，睡眠導入剤は現治療薬を継続し，本症例においては無効であった mil-

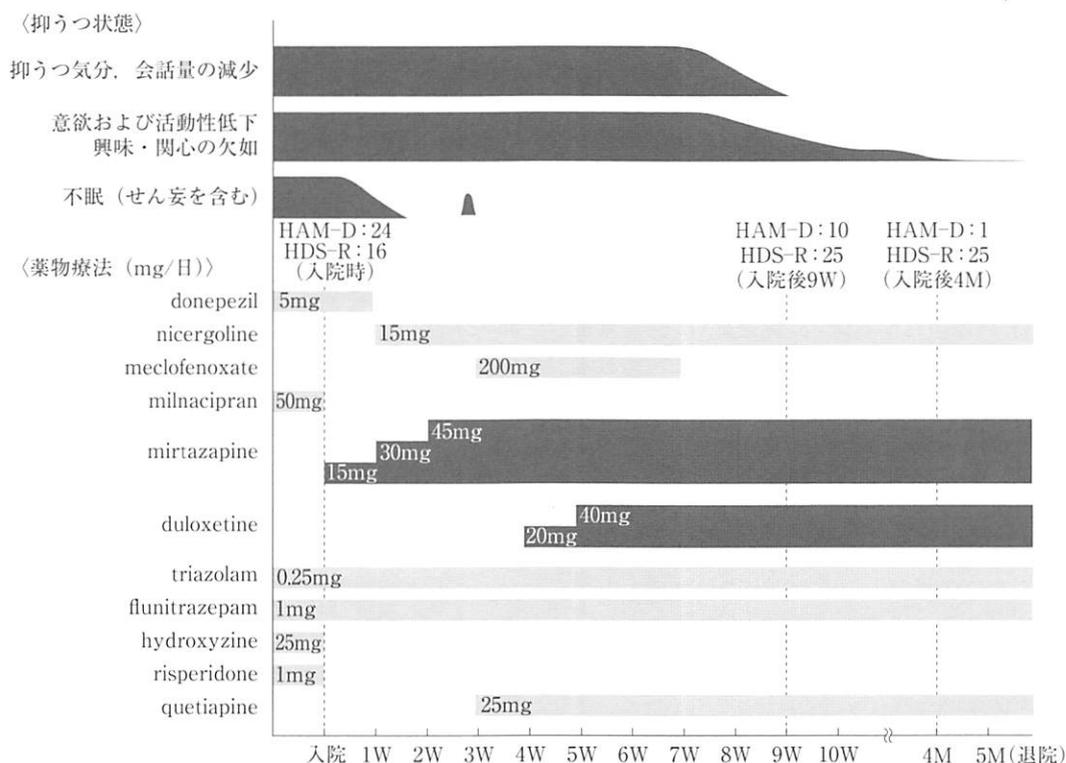


図2 臨床経過

nacipran と、鎮静作用を有する risperidone を中止する変薬を試みた。同時に初期から新規抗うつ薬による増強・併用療法を念頭に、まず mirtazapine (MIR: NaSSA) 15mg/日の投与を開始し、1週間毎に15mg/日ずつ増量、入院後2週目で最高量の45mg/日まで増量した。MIR 投与による特段の副作用は認められなかった。また、入院1週間後に少数のラクナ梗塞に対して nicergoline 15mg/日を追加するとともに donepezil 5mg/日は中止した。MIR を45mg/日で2週間投与したところ、睡眠障害の明らかな改善は認められたものの、その他の症状における目立った改善は認められなかったため、入院後4週目より抗うつ薬の増強療法として duloxetine (DLX: SNRI) 20mg/日の追加投与を開始し、5週目より40mg/日に増量した。入院後7週目、すなわち MIR 45mg/日 + DLX 40mg/日の増強療法開始2週後より徐々にうつ状態の改善が認められた。入院9週後、増強療法開始4週後

には HAM-D: 10点にまで回復し、抑うつ気分や意欲・活動性および活動性にはっきりとした改善が認められ、作業療法にも積極的に参加するようになった。また、診療中の会話量も明らかに増え、テレビや新聞、家族の話題にも興味・関心を抱くようになった。患者本人はこの時点で80%まで回復したと自己評価した。この時点で HDS-R: 25点であった。増強療法期間において特に目立った副作用もなく、MIR 45mg + DLX 40mg/日の処方継続している。入院5ヵ月後には、HAM-D: 1点となり寛解状態に至ったため退院し、現在は有料老人ホームに入所し、うつ状態の再燃もなく、穏やかな日常を送っている。なお、この間の入院後3週に一過性に夜間せん妄を呈したが、quetiapine 25mg/日就前および meclofenoxate 200mg/日の追加投与により約2日間で速やかに消退し、その後の再燃は認められていない (図2)。

Ⅲ. 考 察

本症例は、6年以上の長期にわたり複数の抗うつ薬には反応せず、1日の大半を臥床して過ごすなど顕著なADLの低下を認めた症例であり、前医では臨床経過における認知機能の低下からアルツハイマー型認知症の合併が疑われていた。しかし、CT画像所見やHDS-R検査結果から認知症は否定的であり、加えて抗うつ薬による治療経過およびHAM-Dの推移などから、重度のうつ状態が長期に遷延化した老年期の単極性うつ病性障害(DSM-IV-TRのうつ病性障害の診断基準を満たす)と考えられた。また、本症例は「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」という、治療抵抗性うつ病の定義¹⁾に合致するため、治療戦略としてMIR (NaSSA)とDLX (SNRI)の増強療法を試みた。

MIR 45mg/日にDLX 40mg/日を追加投与した増強療法後4週で、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週後にはHAM-D:1点と、うつ状態は完全に寛解した。

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)に分類される。MIRの薬理作用は従来の薬剤とは異なり、 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。また、MIRは5-HT_{2A}、5-HT_{2C}および5-HT₃受容体の遮断作用を有するため、性功能障害、不安の惹起、消化器症状などの抑制効果を有すると考えられている。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る。なお、せん妄の予防としてquetiapineの投与が継続されているが、極めて少量であり臨床経過からも抗うつ効果

に与える影響は少ないと考えられるが、相乗効果という点からは高齢者ということもあり、完全に否定はできない。

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るが、その中でも最強の抗うつ効果が期待されるものとして、Stahlらにより、NaSSAであるMIRとSNRIであるvenlafaxine(本邦未承認)をお互いに高用量まで併用投与するという「カリフォルニアロケット燃料」¹⁸⁾が提唱されている。本邦ではNaSSAであるMIRとSNRIであるDLXの組み合わせがこれに相当する。

一方、作用機序の異なる薬剤を併用する場合、MIR (NaSSA)とDLX (SNRI)をどのような順序で用いるかという点についてはほとんど議論がない。これまで、再取り込み阻害薬(SSRIやSNRI)とMIRを初期から併用した際に、単剤で使用する場合と比較して効果が高まること²⁾、前治療薬無効例に対する併用³⁾または切り替え⁴⁾により効果が得られたことが報告されている。さらに、増強・併用に用いる薬剤としてMIRは、エビデンスグレードA⁵⁾と評価されている⁶⁾が、従来の報告でMIRは基本的に二次選択薬として位置付けられている。しかし、難治性や遷延性の重症うつ病性障害患者では、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状態である可能性が考えられる。すなわち、難治性うつ病に対する増強・併用療法においては、MIRを先行投与することで5-HTおよびNAの放出量を増やし、その上で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る(図3)。そこで、本症例では神経活動を作動させるMIRを先行投与するという治療戦略を試みた。

このような薬理特性と本症例の経過を踏まえ、まず第一選択に適しているMIR (NaSSA)の特徴を挙げてみたい。①治療抵抗性うつ病では、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ていると考えられている。そのため、重症例ではシナプス間隙にNAも5-HTも枯渇した状態さえ想定される。したがって、NAおよび5-HT神経を作動させ、それらの放出を促進させる

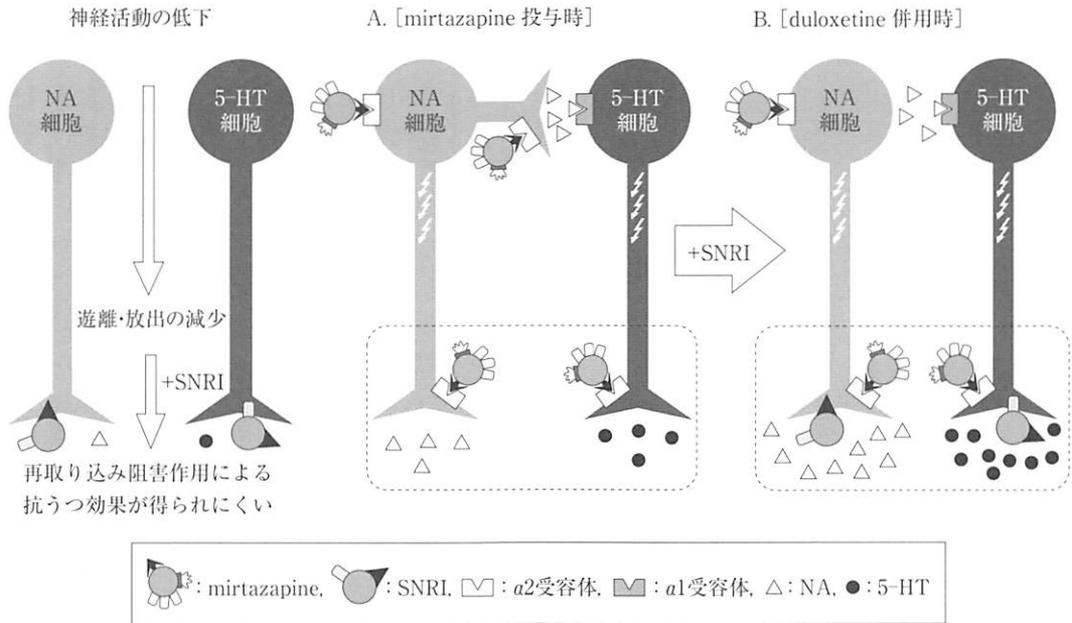


図3 治療抵抗性うつ病におけるNaSSA (MIR) とSNRI (DLX) による増強療法の作用機序(文献8より引用改変)

治療抵抗性うつ病では、NA および5-HT 神経活動の低下により遊離が減少している可能性が高く、その場合はSNRIによる再取り込み阻害作用の効果が得られにくいと考えられる。

- A. MIRによりNA神経および5-HT神経が作動することにより放出が促進され、細胞外NAと5-HTが増加する。
 B. MIRによりNAおよび5-HTの放出が促進された状態でSNRIにより再取り込みを阻害することで細胞外NAおよび5-HT濃度をさらに高めて神経伝達を増強する。

MIRは、第一選択として適している(図3)。②MIRの有する5-HT受容体遮断作用により、SSRIおよびSNRIを追加投与した際の忍容性を向上させることが期待される。すなわち、MIRは5-HT_{2A}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ことから、NaSSAを先発投与した後にSSRIやSNRIの増強療法が必要になった際にも、悪心、嘔吐の発現を防ぐことができる。また、5-HT_{2A}阻害により性機能障害の抑制を、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ことができる。③肝薬物代謝酵素に対する影響がほとんどなく、相互作用のリスクが低いいため、増強療法時の抗うつ薬の選択が容易である。また、高齢者などで合併症治療薬を併用している症例にも投与し易い。④早期の睡眠改善効果に加え、抗うつ効果発現が早いいため、より早期に効果判定が可能であり治療戦略上有用である。⑤

服薬が就前1回投与のみで簡便である。こうした特徴からMIRは治療抵抗性うつ病の第一選択薬としての要件を備えていると考えられる。

次に、先行投与されているSSRIまたはSNRIでは効果不十分な場合、NaSSAをどのように用いるべきか、という問題がある。すなわち、NaSSAへの変薬(switching)または増強(augmentation)・併用(combination)療法をどのような手順で行なうべきかという問題である。本邦では、SSRIやSNRIが10年間先行しているという経緯から、すでにSSRI、SNRIが処方されている例が少ない。SSRIまたはSNRIが十分期間、十分量投与されているにも拘わらず、明らかな抗うつ効果が得られない症例では、まずNaSSAを追加投与し、十分な抗うつ効果が得られるまでNaSSAを十分量まで漸増する増強療法を行う。その上で、併用療法で維持するか、単剤治療に切り替え

られるかを検討する。MIR 45mg/日の最高用量まで併用処方している場合や、効果発現まで数ヶ月（少なくとも2ヶ月以上）かかるような場合は併用のままの方が望ましいと考えられる。これに対し、MIRの初期用量である15mg/日の併用で抗うつ効果が得られる場合や、併用開始後1週間から2週間の短期間で効果発現が認められる場合をMIR単剤に切り替える目安としている。ただし、MIR単剤にした時はその時点で用量調整の必要が生じる可能性もある。抗うつ薬の変薬は、一般的に漸減漸増療法が推奨されているのが現状であり、これを新規抗うつ薬に当てはめると前薬（SSRIまたはSNRI）を漸減しつつNaSSAを漸増することとなる。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の併用時のみに奏効する症例を見逃す可能性がある。したがって、まずNaSSAを追加し、その反応により併用か変薬かを検討する方法を用いれば、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できると考えられる。

また、高齢者うつ病は一般に、不眠および不安・焦燥が強く、身体愁訴が多いとされており、食欲低下による体重減少も顕著である¹²⁾。本邦における臨床試験成績より、MIRは睡眠障害、不安・焦燥および身体化症状の改善効果に優れることが報告されている。また、作用機序からも食思不振の改善により体重の回復も期待されることから、高齢者うつ病に対する有用性が示されており、最近では高齢者への投薬にも関心が高まっている¹⁾。

しかしながら、抗うつ薬を併用する際には十分な注意が必要であり、現治療薬の薬効評価を十分行った上で、無効あるいは効果不十分と判断された場合の治療選択肢と考えるべきであろう。実際、本邦をはじめ、諸外国のアルゴリズムにおいても、抗うつ薬は単剤治療が基本とされている⁹⁾。MIRは相互作用のリスクは低い⁷⁾ものの、一般に多剤併用は特に高齢者において副作用のリスクを高めることにつながり、またその場合は原因薬剤の特定や副作用への対処も困難となる。したがって、二次選択薬の処方の検討に際しては、一次選択薬を十分量十分期間用い、適切な臨床評価が行

われていることが重要であり、安易な多剤併用とならないよう注意が必要である。

本症例の経過より、MIRを投与した上で効果不十分の場合にDLXを併用する、という増強療法は、難治性（治療抵抗性）うつ病性障害に対して優れた抗うつ効果を示した。これはMIRにより神経を作動させた上でDLXにより再取り込みを阻害したことにより抗うつ効果が増強されたためであると考えられた。抗うつ薬の併用に際しては安全性に十分配慮する必要があるが、難治性（治療抵抗性）および遷延性の重症の単極性うつ病に対しては、MIRを第一選択薬とする治療戦略が考えられることを示唆し、このMIRとDLXの組み合わせの増強療法は、十分に試みる価値があると思われた。

なお、本論文の要旨は、第26回日本老年精神医学会（2011年6月16日、東京）において発表した。

文 献

- 1) 朝田隆, 平澤秀人, Nelson, J.C.: 高齢者のうつ病治療について. 臨床精神薬理, 13; 1363-1372, 2010.
- 2) Blier, P., Ward, H.E., Tremblay, P. et al.: Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *Am. J. Psychiatry*, 167; 281-288, 2010.
- 3) Carpenter, L.L., Yasmin, S., Price, L.H. et al.: A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol. Psychiatry*, 51; 183-188, 2002.
- 4) Hirschfeld, R.M.A.: The use of mirtazapine in difficult-to-treat patient populations. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 17; S33-S36, 2002.
- 5) 稲田俊也: 抗うつ薬療法. 鹿島晴雄, 宮岡等編: よくわかるうつ病のすべて. 永井書店, 大阪, p.62-81, 2003.
- 6) Papakostas, G.I.: Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 70 (Suppl.6); 16-25, 2009.
- 7) Schellander, R. and Donnerer, J.: Antidepressants: Clinically relevant drug interactions to be considered. *Pharmacology*, 86; 203-215, 2010.
- 8) Stahl, S.M.: *Stahl's Essential Psychopharmacology—Neuroscientific Basis and Practical Applica-*

- tions, 3rd ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2008. (仙波純一, 松浦雅人, 中山和彦ほか監訳: 精神薬理学エッセンシャルズ—神経科学的基礎と応用—第3版. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2010.)
- 9) Stahl, S.M. (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, 13: 1251-1270, 2010.
 - 10) Suehs, B.T., Argo, T.R., Bendele, S.D. et al.: Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: Major Depressive Disorder Algorithms. Texas Department of State Health Services, Austin, TX, 2008.
 - 11) Thase, M.E. and Rush, A.J.: Treatment-resistant depression. In: (eds.), Bloom, F.E. and Kupfer, D.J. Psychopharmacology, The 4th Generation of Progress. Raven Press, New York, p.1081-1097, 1995.
 - 12) 吉益晴雄: 老年期のうつ状態. 鹿島晴雄, 宮岡等編: よくわかるうつ病のすべて. 永井書店, 大阪, p.298-306, 2003.