

当病院外来におけるうつ病・うつ状態に対する
ボルチオキセチン(トリンテリックス®)の有用性

岩崎真三, 赤松裕子

当病院外来におけるうつ病・うつ状態に対する
ボルチオキセチン（トリンテリックス®）の有用性

岩崎真三，赤松裕子

要旨

近年はストレスフルな社会を迎えたことで、うつ病やうつ状態を呈する患者が増加傾向にある。今回は当病院での3年間の使用経験からみたボルチオキセチン（vortioxetine: VOR）の有用性について検討した。対象は、2022～2024年の3年間に当病院外来で加療され、VOR投与中のうつ病・うつ状態患者：65例で、カルテベースで調査した概要は、①対象は、うつ状態（適応障害〔不安・抑うつを伴う〕）が64%と最も多く、軽症うつ病エピソードが20%、そのうちの40%が心気症状を中心とする高齢者うつ病で、②誘因としては、パワハラなどの職場でのストレスが半数を占めた。③有効以上が85%とほとんどの症例に有効であり、効果発現期間は1ヵ月以内が43%と最も多く、副作用はわずか6%であった。パーソナリティ障害と軽度知的障害の合併例には無効であった。④初期には20mg/日まで増量し、回復期には20mgを維持または10mg/日に減量維持、さらには中止（終診）する症例に分かれた。⑤無職を除いた81%で復職を果たし、と要約された。このことから、VORの至適患者像は、①外来患者、②Recovery（社会復帰）が見込める患者、③適応障害（不安・抑うつを伴う）：いわゆる「うつ状態」の患者、④軽症うつ病性障害の患者、⑤高齢者うつ病（心気性、不安・焦燥が主）の患者と考えられた。

Key words

vortioxetine (trintellix®), S-RIM (Serotonin-Reuptake Inhibitor and serotonin Modulator), antidepressant, depression and depressive state, recovery

はじめに

近年はコロナ禍、ハラスメント社会、地震・台風・大雨などの自然災害の多発などストレスフルな世の中を迎え、うつ病やうつ状態を発症する患者が、増加傾向にあるのは周知の事実である。

一方、VOR（トリンテリックス®）は本邦では

2019年に上市されたS-RIM（Serotonin-Reuptake Inhibitor and serotonin Modulator）の作用機序を有する最新の抗うつ薬である。

今回は、前回¹⁾より症例数を増やして解析し、当病院外来での3年間の使用経験からみたうつ病・うつ状態に対する抗うつ薬療法としてのVORの有用性、至適患者像、臨床的位置づけなどについて検討したので報告する。

2025年5月21日受理

IWASAKI Shinzo, AKAMATSU Hiroko: Usefulness of vortioxetine for outpatients of depression and depressive state in Sakuragaoka hospital

医療法人社団浅ノ川 桜ヶ丘病院 精神科：〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174

I. 対象と方法

対象は、2022～2024年の3年間に当病院外来で加療され、VOR投与中のうつ病・うつ状態患者で、カルテベースで主に年齢、性別、うつ病の重症度、誘因、VOR使用量とその推移、併用薬などを調査し、効果、効果発現期間、副作用からその有用性を判定した。臨床症状の効果判定には、CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement [Guy, 1976]：臨床全般改善度)の7段階尺度を参考にして、「著効」、「有効」、「無効」の3段階で評価した。さらに、認知行動療法(CBT)の併用や復職の可否についても確認した。

なお、本論文に関しては当病院の倫理委員会の承認を得て、対象患者のプライバシーには十分な配慮をしている。

II. 結果

2022～2024年の3年間に当病院外来で加療され、VOR投与中のうつ病・うつ状態患者は65例であり、その患者背景および治療成績は図1に示した。1) 年齢は20～39歳:54%、40～64歳:25%、65歳以上:21%と全年齢にわたり、性別は、男性:37%、女性:63%であった。2) うつ病の重症度は、うつ状態(適応障害[不安・抑うつを伴う]):64%と最も多く、次いで軽症うつ病エピソード:20%で、そのうちの40%を心気症状が中心の高齢者うつ病が占めた。中等度うつ病性障害:8%で、その全例においてミルタザピン(MIR)との増強療法が施行されており、重症うつ病性障害:2%は入院加療に切り替えられた。3) 誘因としては、職場でのストレス(パワハラが主、失業[リストラ、コロナ禍]など):48%と最も多く、次いで家庭内ストレス(身内の死、離婚、不仲、借金など):20%と身体的ストレス(身体合併症[コロナ感染を含む]):20%が同率で、加齢(心気的人格の尖鋭化)による影響も12%に認められた。4) VORの1日使用量は、その推移も含めて維持量が10mg/日:35%(10mgのまま:29%と20mg→10mgに減量:6%)、20mg/日:32%、

0mg/日:33%(20mgからの漸減中止:22%と10mgから中止:11%)とほぼ均等に分かれた。20→10→0mg:14例のうち回復し治療終了:12例、無効:2例で、10→0mg:7例は全例が回復し治療終了した。なお、20mg/日使用の症例の大半は、比較的投与初期から増量がなされていた。5) 併用薬は、MIR:9%(全例が中等症以上)、アルプラゾラム(ALP):43%、クロナゼパム(CZP):3%、レンボレキサント(LEM):28%、ゾルピデム(ZPD):14%、エスゾピクロン(EZP):42%であった。6) VORの効果は、著効:51%、有効:34%と有効以上が85%を占め、ほとんどの症例に有効であり、無効は15%であった。無効:10例のうち、3例に境界型人格障害(BPD)、2例に軽度知的障害(MR)の合併があり、重症の1例はMIRとの増強療法でも効果が得られずに入院治療に切り替えられた。7) 効果発現期間は1ヵ月以内:43%と最も多く、2ヵ月以内:25%、3ヵ月以内:17%であった。8) 副作用は、わずかに6%で認められ、全例が吐気、胃部不快感などの消化器症状でいずれも軽症であった。9) 認知行動療法(CBT)は、18%の患者に併用された。10) 復職は、全体の58%で可能であり、高齢者の無職:23%と不明:5%を除けば81%(47例中38例)が復職を果しており、有効症例のほとんどが復職可能であった。復職できなかったのは、わずかに14%に過ぎなかった。11) 治療効果とその経過、副作用などを勘案したVORの有用性は、やや有用以上が82%と非常に高かった。有用のうちの43%が、回復により治療終了(終診)し、無用:18%は、無効の全例と副作用の4例のうちの2例(一過性の副作用の2例は、効果のほうに優りやや有用と判定)であった(図1)。

III. 症例提示

【症例A】職場でのストレスが誘因で発症した不安・抑うつを伴う適応障害(うつ状態)にVORが奏効した症例(54歳、女性)

<現病歴> 社交的、温厚、責任感が強い性格。保育専門学校卒後は保育士一筋30年、夫と死別

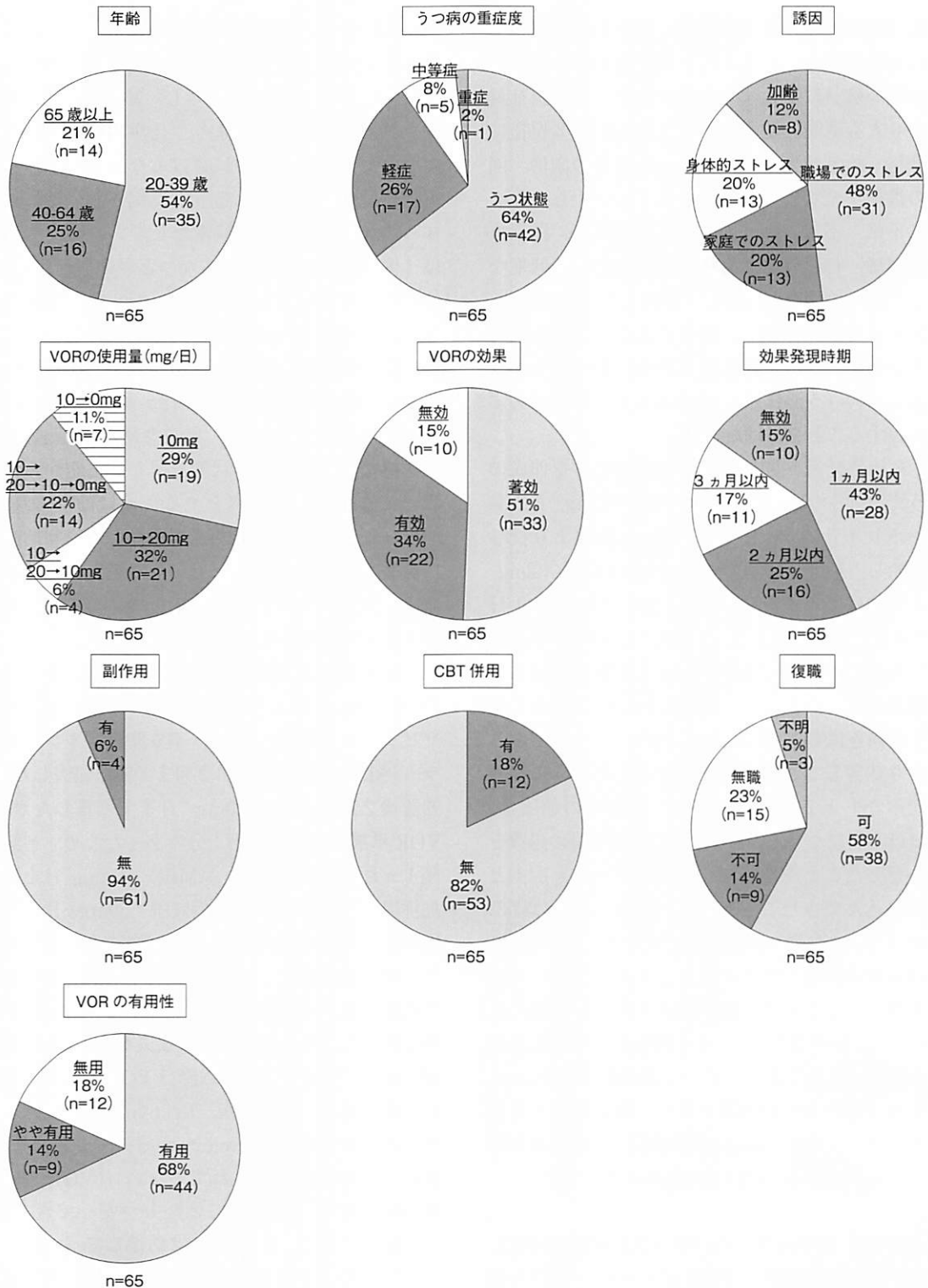


図 1 当病院外来におけるボルキオキセチン (VOR) の使用状況 (2022 ~ 2024 : n=65)

後は娘2人との3人暮らし。次女が適応障害で当病院通院中。X年4月より、突然園長が経験の浅い職員に交代する人事があり、同僚正社員が6人も退職したうえ、主任からクラス担任に降格、給与減額のパワハラ、仕事量の激増、園の機能不全などの職場でのストレスから、徐々に不眠、不安、抑うつ気分、意欲低下、注意集中困難、自信喪失、易疲労感、作業能率低下などの抑うつ状態が出現し、悪化した。そのため、X年6月より休職し、同年6月3日に当病院外来を初診した。患者には、「不安・抑うつを伴う適応障害（うつ状態）」であること、治療で必ず回復することを告げた。

＜治療経過＞初診後、休職の診断書を作成のうえ、抑うつ状態に対してVOR：10mg/日、レンボレキサント（LEM）：10mg/就前より投与開始し、不眠時はエスゾピクロン（EZP）：2mg、不安時はアルプラゾラム（ALP）：0.4mgを1日2回まで頓服処方した。1週後よりVOR：20mg/日まで増量して、EZP：2mgを定期的に追加して経過観察したところ、初診後1ヵ月で、「少しずつ前向きに考えられるようになった。この際ゆっくり休養してから次の職場を考えるように割り切った」と表現し、不眠時、不安時の頓服は、ほぼ不要になった。2ヵ月後には現職場の退職を決意したことや他の園からのオファーも次々と舞い込んできたこともあり、抑うつ状態はほぼ寛解した。食欲・睡眠も良好である。3ヵ月後には長女の結婚、次女の彼氏との正式交際、完全退職をしたことで、気分もスッキリして表情も明るく、完全寛解した。6ヵ月後には同種の新たな職場に復職を果たして、ほぼ回復（Recovery）した。患者本人の希望もあり、初診後8ヵ月後の現在もVOR：10mg/日に減量して内服を継続している。終始、副作用は認められていない。

【症例B】 職場部署でのパワハラが契機で発症した中等症の初発うつ病エピソードにVORが奏効した症例（35歳、女性）

＜現病歴＞内向的で焦り易い性格。大卒後に精神保健福祉士（MHSW）となり現在に至る。もともとは母との2人暮らし。X-3年4月より働き始めた職場の同僚より、仕事内容を検索してただけで「工作中にさぼるな、プライベート携帯は休憩時間にしろ」と罵倒され、逆に昼休みの休憩時間にPC検索をしていたら、今度は「休み時間に仕事はするな」と愚痴られ、徐々にパワハラが目立つようになった。攻撃対象にされ、その後さらにパワハラはエスカレートした。X-1年9月には抑うつ気分、悲観的思考、不安・焦燥、過緊張、意欲低下、注意集中困難、作業能率低下、易泣性、自殺念慮、無価値観、罪業感など顕著なうつ状態を呈し、上司から休職してまずは病院受診をするように勧められ、同年9月27日に当病院外来を初診した。初診時は顕著なうつ状態を呈しており、患者には「初発うつ病エピソード（うつ病）」であること、治療で必ず回復することを告げた。

＜治療経過＞初診後、抑うつ状態に対してVOR：10mg/日より投与開始し、不眠時はエスゾピクロン（EZP）：2mg、不安時はアルプラゾラム（ALP）：0.4mgを1日2回まで頓服処方した。初診後2週でVOR：20mg/日まで増量したが、VOR単剤では効果が不十分であったため、初診後1ヵ月でミルタザピン（MIR）：15mg/日を追加併用し、初診後2ヵ月でMIR：30mg/日まで増量する増強療法を実施した。初診3ヵ月で抑うつ状態は寛解し、自己評価でもほぼ100%まで改善した。初診後4ヵ月で別の部署に職場復帰を果たし、その後は翌朝の眠気からMIRは漸減中止し、初診後7ヵ月以降はVOR：20mg/日のみを継続し、ほぼ回復（Recovery）を維持している。年単位でRecoveryが維持できており、終始、副作用は認められていない。「VORの効果が実感でき、服用していた方が安心できる」と評価しており、X+2年には結婚してパートナーができたことで自信を取り戻し、現在は夫との2人暮らしで、精神的にも安定している。

表1 VORの至適(適用)患者(私見)

- A) 外来患者
- B) Recovery(社会復帰)が見込める患者
- C) 適応障害(不安・抑うつを伴う):いわゆる「うつ状態」の患者
- D) 軽症うつ病性障害の患者
- E) 高齢者うつ病(心気性, 不安・焦燥が主)の患者

【症例C】元来よりの心気性格の尖鋭化と加齢が誘因で発症した高齢者うつ病(心気症状を主とした)にVORが奏効した症例(72歳, 男性)

＜現病歴＞心配性でこだわりが強い性格。高卒後は72歳まで自動車整備工として働き、妻と長女との3人暮らし。退職後のX年3月頃より、特に誘因もなく、不眠(早朝覚醒)、息苦しさ、胸部不快感、動悸、頭痛、顔面のほてり(熱感)などの不定愁訴が出現し、徐々に抑うつ気分や意欲発動性減退も伴うようになった。不定愁訴を執拗に訴えて頻回にS内科クリニックを受診するようになるが、内科的には異常なく、その後は複数の医療機関を受診しても異常は発見されず(ドクターショッピング)に当病院を紹介され、同年12月21日に外来初診した。頭部CT所見は年齢相応、HDS-R:28点/30で、しっかりした会話からは、認知症は否定的であった。診察時は、顕著な不定愁訴(胸部苦悶感・不快感と頭痛、顔面のほてり)、心気性亢進、不安・焦燥、不眠などが認められた。これまでどの医療機関でも病名を告げられたことはなく半信半疑な表情であったが、患者には、「心気症状、不安・焦燥を伴う高齢者うつ病」の可能性が高いことを告げ、外来での抗うつ薬療法を開始した。その時、患者は「初めて診断されました」と驚いた表情であった。

＜治療経過＞初診後、心気症状に対してVOR:10mg、レンボレキサント(LEM):10mg/日より投与開始し、不眠時はエスゾピク

ロン(EZP):2mg、不安時はアルプラゾラム(ALP):0.4mgを1日1回まで頓服処方した。確定診断(病名告知)されたことで一旦は納得したが、その後も心気症状を訴え、「なかなか思うように改善が得られない」と3~4日毎に頻回に再診した。初診後2週でVOR:20mgまで増量し、EZP:2mg/日を追加したところ、再診は月1回となり、その後は会話も豊かで笑顔もみられ、執拗な身体的愁訴は完全に消失した。食欲・睡眠も良好で、初診後2ヵ月で完全寛解状態まで復した。現在は、眠剤も中止、VOR:20mg/日のみを継続し、長期処方による経過観察中である。終始、副作用は認められず、心気症状を中心としたうつ状態の再燃は年単位で認められていない。患者本人は、「これまでどこの医療機関でも解決できなかったのに、ビックリです」とVORの効果を実感している。

IV. 考 察

1. VORの作用機序

VORは、セロトニン再取り込み阻害作用とセロトニン受容体調節作用を合わせ持つSRIMで、pureなSSRI作用に5HT-1A受容体アゴニスト作用、5HT-1B受容体部分アゴニスト作用、5HT-1D受容体アンタゴニスト作用、5HT-3受容体アンタゴニスト作用および5HT-7受容体アンタゴニスト作用が加わった新規抗うつ薬である。SSRI作用による十分な抗不安および抗うつ効果を発揮し、加えて5HT-1A受容体agonist作用による抗不安効果と認知機能改善効果^{2,3)}、5HT-3受容体antagonist作用による消化器症状抑制効果、5HT-7受容体antagonist作用による抗不安・抗うつ効果⁴⁾と認知機能改善効果、睡眠改善効果⁵⁾が得られる薬剤と考えられている。特に、認知機能の改善には5HT-1A受容体刺激作用と5HT-7受容体拮抗作用の関与が注目されており、タンドスピロンは5HT-1A受容体部分アゴニスト作用を、ルラシドンは5HT-7受容体アンタゴニスト作用を有し、ともに統合失調症患者での認知機能改善効果を認めたという報告

がある^{2,3,5)}。

2. VORの臨床的特徴に関する文献的考察

うつ病性障害患者を対象に MADRS の合計スコアの変化量からみた試験において、VOR：10mg 群、20mg 群ともにプラセボ群と比較して VOR 投与後 8 週での有意な改善を認め⁶⁾、VOR 用量調節においては、VOR：20mg 群で投与 2 週でプラセボ群より MADRS の合計スコアの有意な改善が得られたという報告⁷⁾があり、VOR：20mg 群では即効性が期待できる可能性が高いことから、抗うつ効果の獲得にはより早期のタイミングでの増量が望ましいと思われる。また、VOR は性機能障害の発現頻度は抗うつ薬の中では極めて低く 5% 未満で⁸⁾、CYP 酵素との関係でもどの酵素にもほとんど影響がない⁹⁾ことから、併用薬との相互作用に関係なく使用し易い薬剤と考えられた。

安全性では、最も多い副作用は悪心 (16.8%) などの消化器症状であったが、ほとんどが軽症であった¹⁰⁾。さらに、自動車運転に及ぼす影響については、ミルタザピン (MIR) と比較して VOR は投与初期から自動車運転への悪影響が少ない抗うつ薬の 1 つと考えられ¹¹⁾、傾眠の発現頻度は極めて低く、ごく軽症でプラセボ群と差がなかった¹²⁾。寛解期・回復期における抑うつ症状の残存割合は認知機能低下が最も多く¹³⁾、パス解析による認知機能への直接的または間接的影響の評価において、直接的影響は VOR (75.7%) のほうがデュロキセチン (DLX) (48.7%) より有意に高かったという報告¹⁴⁾があり、VOR は真の回復 (Recovery) や社会復帰の妨げになる認知機能障害への直接的な改善効果も期待できる可能性が示唆された。

さらに、高齢者うつ病では不安焦燥、心気性亢進、身体的不定愁訴などが目立つが、高齢の身体症状症における認知機能と身体症状の重症度との関係においては、身体症状症では注意及び実行機能障害を認め、その認知機能障害は身体症状症の重症度と関連したという報告¹⁵⁾があ

る。VOR の認知機能改善効果が、間接的に心気症状の改善に繋がる可能性があると考えられた。

3. 当病院での使用経験からみたうつ病・うつ状態に対する VOR の有用性と位置づけ

今回の結果として、当病院外来で 3 年間に加療された VOR 投与中のうつ病・うつ状態患者は 65 例であり、①診断は、うつ状態 (適応障害 [不安・抑うつを伴う]) が 64% と最も多く、軽症うつ病エピソードが 20%、そのうちの 40% が心気症状を中心とする高齢者うつ病で、②誘因としては、パワハラなどの職場でのストレスが半数を占めた。③有効以上が 85% とほとんどの症例に有効であり、効果発現期間は 1 ヶ月以内が 43% と最も多く、副作用はわずか 6% で、その消化器症状はいずれも軽症であった。パーソナリティー障害と軽度知的障害の合併例には無効であった。④初期には 20mg/日まで増量し回復期には 20mg を維持もしくは 10mg/日に減量維持、または初期から 10mg のままを維持、さらには中止して治療終了する症例に分かれた。⑤無職と不明を除いた 81% で復職を果たし、と要約された。

ただし、①重症のうつ病性障害患者、②入院治療を要するうつ病性障害患者、③複数回の再燃再発を繰り返す反復性うつ病性障害患者、④難治性 (治療抵抗性) うつ病患者、⑤カリフォルニアロケット燃料 (NaSSA+SNRI の増強療法) を要する患者には、VOR 単剤では無効で効果が期待できないと思われる。

このことから、VOR の至適患者像は、①外来患者、② Recovery (社会復帰) が見込める患者、③うつ状態 (適応障害 [不安・抑うつを伴う]) の患者、④軽症うつ病性障害の患者、⑤高齢者うつ病 (心気性、不安・焦燥が主) の患者と考えられた (表 1)。

VOR は抗うつ効果に加え、心気症状、認知機能障害や睡眠障害への改善効果を有し、即効性が期待でき、CYP 阻害が少なく、性機能障害にも悪影響が少ない新規抗うつ薬である。Recovery

を目指した場合には有用性の高い薬剤と考えられ、うつ病の長期予後を見据えた第一選択薬になり得ることが示唆された。

結 語

本邦は、コロナ禍やパワハラ、自然災害などのストレスフルな世の中を迎えたことによる適応障害（不安・抑うつを伴う）、いわゆる“うつ状態”患者や軽症うつ病性障害患者の増加、高齢化社会を迎えたことによる高齢者うつ病患者の増加が見込まれていることは明白であり、適切な新規抗うつ薬療法が担う役割は非常に大きいと思われる。

特に Recovery を目指した場合には、S-RIM の作用を有する VOR は有用かつ使い易い薬剤と考えられる。また、VOR はうつ病の長期予後を見据えた治療を行う際の第一選択になり得る。

利益相反 (COI)

本論文に関する開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 岩崎真三：うつ病・うつ状態におけるボルチオキセチン（トリンテリクス®）の位置づけー当病院外来における1年間の使用経験からの検討ー。最新精神医学 29: 187-193, 2024.
- 2) Sumiyoshi Tomiki, Matsui M, Nohara S et al: Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry*. 58: 1722-1725, 2001.
- 3) Uehara Takashi, Matsuoka T, Sumiyoshi T: Tandospirone, a 5-HT1A partial agonist, ameliorates aberrant lactate production in the prefrontal cortex of rats exposed to blockade of N-methyl-D-aspartate receptors: Toward the therapeutics of cognitive impairment of schizophrenia. *Front. Behav. Neurosci.* 8: 291, 2019.
- 4) 辻 稔, 竹内智子, 宮川和也ほか：ストレス適応に関与する脳内メカニズムー5-HT7 受容体を中心にー。ストレス科学 25: 190-200, 2010.
- 5) Murai Takeshi, Nakamichi K, Shimizu I et al: Lurasidone suppresses rapid eye movement sleep and improves sleep quality in rats. *J Pharmacol Sci*. 126: 164-167, 2014.
- 6) Inoue Takeshi, Sasai K, Kitagawa T et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of vortioxetine in Japanese patients with major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 74: 140-148, 2020.
- 7) Christensen MC, McIntyre RS, Florea I et al: Vortioxetine 20mg/day in patients with major depressive disorder: updated analysis of efficacy, safety, and optimal timing of dose adjustment. *CNS Spectr*. 28: 90-97, 2023.
- 8) Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 61: 540-560, 2016.
- 9) Spina E, Santoro V: Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr*. 50: 210-215, 2015.
- 10) Inoue Takeshi, Nishimura A, Sasai K et al: Randomized, 8-week, double-blind, placebo-controlled trial of vortioxetine in Japanese adults with major depressive disorder, followed by a 52-week open-label extension trial. *psychiatry and clinical neurosciences*. 72: 103-115, 2018.
- 11) Theunissen EL, Street D, Højer A-M et al: A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther*. 93: 493-501, 2013.
- 12) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：ボルチオキセチン臨床成績（総括的安全評価）。(武田薬品工業(株), 承認審査報告書)。
- 13) Conradi HJ, Ormel J, Jonge PD: Symptom profiles of DSM-IV-defined remission, recovery, relapse, and recurrence of depression: the role of the core symptoms. *Depress Anxiety*. 29: 638-645, 2012.
- 14) Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W et al: A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 40: 2025-2037, 2015.
- 15) Inamura Keisuke, Tsuno N, Shinagawa S et al: Correlation between cognition and symptomatic severity in patients with late-life somatoform disorders. *Aging Ment Health*. 19: 169-174, 2015.