

産業医のための職域メンタルヘルス
不調の予防と早期介入・支援ワークブ
ック

職場でよく見る精神科治療薬

職場でよくみる精神科治療薬

目次

- はじめに
- 代表的な向精神薬の特徴と使い方
 - ・抗うつ薬 ～SSRIとSNRIの微妙な違い～
 - ・気分安定薬～双極Ⅱ型障害の増加に向けて～
 - ・睡眠薬～不眠症のタイプによる睡眠薬の選び方～
- こんな質問に何と答えますか？
 - ・「抗うつ薬を、市販薬、サプリメントと一緒に飲んでいい？」
 - ・「うつ病に効く漢方薬はありますか？」

2

はじめに

一般的な呼称	同意語
抗精神病薬	神経遮断薬 強力精神安定薬 メジャートランキライザー
抗うつ病	感情調節剤
抗不安薬	緩和精神安定薬 マイナートランキライザー
気分安定薬	抗躁薬 双極性感情障害治療薬

よくわかる精神科薬物ハンドブック、風祭 元著より一部改変

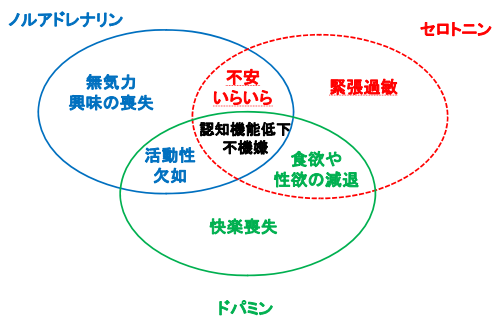
3

抗うつ薬

- 一般的には・・・
 - SSRI**
SNRI } のどちらか一方を4週間程度、十分量服薬。
- SSRIかSNRIを選択する判断基準は？
- 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
Noradrenergic and Specific Serotonergic
Antidepressant (**NaSSA**)とは？
- 三環系、四環系抗うつ薬について

4

モノアミンとうつ病の症状との関連 (中村純, 2008 一部改変)



5

SSRIとSNRIの使い分け①

うつ病を2つに分類

- ①**焦燥型**うつ病
(不安や焦燥、心気症状が前景) ⇒**SSRI**が効果的
- ②**制止型**うつ病
(意欲低下や思考制止が前景) ⇒**SNRI**が効果的

中村純 よくわかる精神科薬物ハンドブックより

6

抗うつ薬一覧

分類	一般名	商品名
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (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
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)	セルトラリン	ジェイゾロフト
	ミルナシプラン	トレドミン
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	デュロキセチン	サインバルタ
	ミルタザピン	レモロン
三環系抗うつ薬	イミプラミン	トフラニール
	クロミプラミン	アナグラニール
	アミトリプチリン	トリプタール
	アモキシピリン	アモキシピリン
四環系抗うつ薬	ナルドキサチン	リフレックス
	マプロチリン	ルゾネメール
その他	ミアンセリン	テトラド
	スルピリド	ドグマチール
	トラゾドン	デジレル

① ② 焦燥型うつ病
 ① ② 抑制型うつ病
 意欲減退や食欲低下にも効果あり

SSRIとSNRIの使い分け②

① 抑うつ気分の症状が全面に出ている ⇒ SSRIが効果的

② 気力減退の症状が前面に出ている ⇒ SNRIが効果的

↓ 抑うつ気分と気力減退が同じくらいならば、不安の症状について考慮する。

① 強迫的で被害的な内容を伴う不安がある ⇒ SSRIが効果的

② 衝動性を伴わない漠然とした不安がある ⇒ SNRIが効果的

姫井昭男 精神科の薬が分かる本より

SSRIとSNRIの使い分け

軽度なうつ病で症状が顕著でない場合

① 不安や余裕のなさが見られるとき ⇒ SSRIが効果的

② やる気のなさや億劫感が認められるとき ⇒ SNRIが効果的

姫井昭男 精神科の薬が分かる本より

SSRI

1) フルボキサミン (デプロメール®、ルボックス®)

- わが国で最も早く使用できるようになったSSRI
- 心気的な不安や焦燥が強うつ病の人に効果が高い
- 強迫性障害、社交不安障害にも有効
- 用量
 - 50~150mg/日 (うつ病)
 - 150mg/日以上 (強迫性障害、社交不安障害)
- 半減期: 8~11時間 ⇒ 1日2回の分割投与
- 副作用: 嘔気、嘔吐、食欲不振 (投与初期1週間程度 ← 制吐薬、初期用量の減量)

《処方例: デプロメール®、ルボックス®》

強迫性障害に対して

21歳、女性。大学進学後、独居生活を始めた頃より、水道、火の始末、戸締りなどの確認行為が次第に増加し、日常生活に支障をきたすようになった。不安が強く、強迫行為を自己制御できなくなり、自从来院となる。行動療法についての説明を受けるが、抵抗感が強く、薬物療法のみを希望したため、本剤50mg/日より開始し、25~50mg/週の割合で、徐々に150mgまで増量。強迫行為の頻度は不変であったが、それらに費やす時間は減少し、以前と比べて不安やこだわりが少なくなってきたことを自覚する。このため、以前提示していた行動療法を再度勧めたところ、今度は抵抗感もなく、自ら自主的に取り組みようになり、強迫行為の頻度は大幅に減少し、発症前に近い状態の適応が可能となった。

こころの治療薬ハンドブック第6版より

SSRI

2) パロキセチン (パキシル®)

- 不安や焦燥が強うつ病の人に効果が高い
- パニック障害、強迫性障害にも適応あり
- 用量
 - 初期投与量 10~20mg/日 ⇒ <40mg/日 (うつ病)
 - 10mg/日から開始 ⇒ <30mg/日 (パニック障害)
 - 20mg/日から開始 ⇒ <50mg/日 (強迫性障害)
- 半減期: 14時間 ⇒ 1日1回投与で十分
- 副作用: 投与初期の嘔気、嘔吐、便秘、口渇

《処方例:パキシル®》

うつ状態に対して

37歳、男性。
半年前から不眠。数か月前より気力低下やうつ気分が続いていた。
本剤10mgより開始、1週間ごとに10mgずつ増量し、3週目に30mgまで増量した。4週目より症状の改善を認め、継続により6週目には症状の大半が改善した。

こころの治療薬ハンドブック第6版より

13

SSRI

3)セルトラリン(ジェイゾロフト®)



- わが国で最も遅く使用できるようになったSSRI
- 他のSSRIに比べて弱いドパミン再取り込み阻害作用
⇒意欲減退や食欲低下を有するうつ病にも効果あり
- 心血管系への影響が少なく高齢者にも安全性が高い
- 用量
25mg/日から開始⇒<100mg/日で増減
150mg/日以上(強迫性障害、社交不安障害)
- 半減期:22~24時間 ⇒**1日1回**
- 副作用:嘔気、嘔吐、下痢(高用量投与にて)

14

《処方例:ジェイゾロフト®》

うつ病に対して

32歳、女性。
事務職として6年間就労している。2か月ほど前から、集中力が低下して、不安感が強くなり、気持ちが沈む。不眠、食欲不振もみられた。うつ病の診断で、本剤25mgを就寝前に投与した。1週間後、症状は特に変化なく副作用も認めなかったため50mgまで増量した。増量後約2週間で抑うつ感などの症状も軽快したとのことであった。
軽度の吐き気を認めたが、服薬に支障が出るほどではなかった。外来加療開始後、約3カ月で集中力が回復し、仕事も普通にこなせるようになった。

こころの治療薬ハンドブック第6版より

15

SNRI

ミルナシプラン(トレドミン®)



- **抑制、意欲低下の強いうつ病の人**に効果が高い
- 抗アドレナリン作用を有することから、うつ病の人が訴える**様々な痛み**に効果があるという報告もある
- 肝臓のチトクロームP450(CYP)の代謝を受けない
⇒CYPで代謝される他の薬物の血中濃度に影響なし
- 用量
25mg/日から開始⇒<100mg/日で増減
- 半減期:8時間 ⇒**1日2~3回**
- 副作用:抗コリン作用(便秘、性機能障害)、頭痛、排尿障害(NA刺激による)⇒**前立腺疾患による尿閉では禁忌**

16

SNRI

デュロキセチン(サインバルタ®)



- 2010年4月より販売開始となった。
- 日本で2番目に承認されたSNRI
- 他のSNRIと比べるとセロトニン・ノルアドレナリンの再取り込み阻害の力価が高いことが特徴。
- プラセボに対する優越性が臨床試験で認められている。
- 疼痛に対する効果も認められている。
- 用量
20mg/日から開始⇒一週間以上の間隔を開けて20mgずつ増量する。

17

《処方例:トレドミン®》

うつ状態に対して

65歳、男性。
自営業を営んでいる。友人の病死をきっかけに、抑うつ感、食欲不振、不眠が出現し、精神科を受診した。本剤25mgを夕食後に投与したところ1週間後の外来受診時には不眠が軽快した。副作用は認められなかったため朝食後にも25mgを投与し、1日50mgに漸増した。4週間後には抑うつ感、不安感が軽快し、6週間後には仕事に関する書類にも目を通すことができるようになった。

こころの治療薬ハンドブック第6版より

18

NASSA



ミルタザピン(レメロン®、リフレックス®)

- 我が国では2009年から使用されるようになった
- 日本で初めてプラセボに対して抗うつ効果における優越性が検証された。
- 投与1週目から優れた改善効果が示され、長期投与試験においても、52週まで抗うつ効果が維持された
⇒効果の早期発現と長期維持を持ち合わせた薬といわれる
- 用量
15mg/日から開始⇒<45mg/日で増減
- 半減期:20~40時間 ⇒1日1回
- 副作用:吐き気や便秘、性功能障害は少なく、眠気、倦怠感、体重増加がみられる。

19

三環系抗うつ薬

セロトントランスポーターとノルアドレナリントランスポーターに作用する以外に、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体、H1ヒスタミン受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体遮断作用がある。

- ⇒起立性低血圧、体重増加、沈静、口渇、便秘、尿閉、霧視、記憶障害、心伝導障害(QT延長)、せん妄
- ⇒高齢者や前立腺肥大症、不整脈や緑内障などを合併している場合は使いにくい。

四環系抗うつ薬

- ・三環系抗うつ薬と比較して抗コリン作用が少ない。
- ・その鎮静作用を利用して睡眠薬として用いられる場合もある。

20

三環系抗うつ薬の特徴・使用方法・副作用

一般名	商品名	特徴・使用方法・副作用
イミプラミン	トフラニール®	・最も早く開発された三環系抗うつ薬で、気分高揚作用が強い。 ・うつ病以外に遺尿症に対しても有効性あり。 ・うつ病に対しては30~70mg/日を初期投与量とし、200mg/日まで漸増し分割投与する。 ・遺尿症に対しては30~50mg/日を症状及び年齢に応じて適宜調整を行う。
クロミプラミン	アナフラニール®	・点滴静注投与が可能であるため、希死念慮が切迫しており急速な抑うつ状態の改善が望まれる症例や経口摂取が困難な場合に使用可能。 ・点滴静注をする場合には、せん妄を惹起する場合もあるのでゆっくり行う。
アミトリプチリン	トリプタノール®	・焦燥感の強いうつ病に対してよく用いられる。
アモキシピピン	アモキシサン®	・トランセプター遮断作用があるため精神病性うつ病に有効であるとの報告や、効果発現も比較的早いという報告もある。 ・D2受容体阻害作用を有するために難体外路症状が出現する場合があります。パーキンソン病の患者にはその使用を控える。
ノルトリプチリン	ノリレン®	・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用が強い薬物である。 ・比較的抗コリン作用も少なく、三環系抗うつ薬の中では高齢者などにも比較的使用しやすい

四環系抗うつ薬の特徴・使用方法・副作用

一般名	商品名	特徴・使用方法・副作用
マプロチリン	ルジオミール®	・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用が強い。 ・抗コリン作用は少ないが、高用量使用時の痙攣発作や薬疹の発現頻度が高いとの報告がある。
ミアンセリン	テトラミド®	・シナプス間隙へのノルアドレナリンの放出を抑制しているシナプス前 $\alpha 2$ 受容体を遮断してノルアドレナリンの放出を促進する。 ・高齢者に対しても使用しやすい。 ・本薬剤は抗ヒスタミン作用があるため鎮静作用に優れ、せん妄にたいしても有効であるという報告もある。

22

気分安定薬

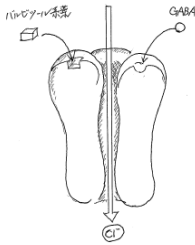
- 双極性障害(躁うつ病)に対して双方向性(抗躁、抗うつ)の作用をもち、また気分変動を抑制し、躁・うつ両病相の予防効果をもつ薬物の総称。
- 薬理的な作用機序は未だ明らかではない。
- 現在、日本で承認されている気分安定薬は、
 - ①炭酸リチウム(リーマス®)
 - ②カルバマゼピン(テグレート®)
 - ③バルプロ酸ナトリウム(デパケン®)
- いずれも、双極性障害のうつ状態や病相予防効果についての承認は得られていない。

23

気分安定薬

- 有効性はそれほど高くない。
 - ・リチウムの躁病相に対する治療効果⇒約50%
 - ・リチウムの病巣予防効果⇒2年間で約40~50%
- それぞれ気分安定薬の違いは？(エビデンスはないが...)
 - ①リチウム...多幸感、爽快気分を伴う古典的な躁病相
 - ②カルバマゼピン...精神病症状や錯乱が混在している場合
 - ③バルプロ酸...不機嫌、相うつ混合状態、急速交代型
- 自殺関連行動への影響について
 - ・双極性障害患者における自殺率は高い。
 - ・リチウム⇒自殺関連行動の防止効果がある
 - ・カルバマゼピン、バルプロ酸⇒自殺企図の既往および自殺念慮のある躁病および躁うつ病の躁状態の患者への投与に対して注意喚起がなされている。

睡眠薬



- ・睡眠薬はその化学構造によって、
- ① パルピツール酸系薬物
 - ② 非パルピツール酸系薬物
 - ③ **ベンゾジアゼピン系薬物**
 - ④ 非ベンゾジアゼピン系薬物
- に分けられる。

・抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)受容体機能の増強。

・パルピツール酸誘導体が単独でGABA_A受容体のCl⁻イオンチャネルを開口させるのに対し、ベンゾジアゼピンは内因性のGABA存在下でのみ効果を発揮する。
⇒生体にもともと備わる内因性物質に効果が依存することが、高い安全性の理由。

25

ベンゾジアゼピン系睡眠薬

作用時間	商品名	一般名	有効半減期(時間)	臨床用量[mg]
超短時間作用型	アモバン	ゾピクロン	4	7.5~10
	マイスリー	ゾルピデム	2	5~10
短時間作用型	デパス		6	1~3
	レンドルミン			
	リスミー			
中間作用型	エバミール・ロラメット			
	エミリン			
	ロヒプノール・サイレース			
	ユーロジン			
長時間作用型	ベンザリン・ネルボン			
	グアルメット			
	ソメリン			
	ドラール	クアゼパム	3.6	15~30

非ベンゾジアゼピン系(New!)

- ・ほとんどの睡眠薬は覚醒段階の時間を減らし軽睡眠期を増やす一方、深睡眠は減らす。
- ・これらは、**深睡眠を増やす**。
- ・**筋弛緩作用に伴う副作用も少ない**

26

結局、どう使い分けるのか？

	入眠障害 (超短時間型、短時間型)	睡眠維持障害 (中間作用型、長時間型)
神経症的傾向(不眠の不安)が弱い場合 (抗不安作用、筋弛緩作用が弱い薬物)	ゾルピデム(マイスリー) ゾピクロン(アモバン)	クアゼパム(ドラール)
神経症的傾向(不眠への恐怖)が強い場合 (抗不安作用、筋弛緩作用を持つ薬物)	トリアゾラム(ハルシオン) プロチゾラム(レンドルミン) エチゾラム(デパス)	フルニトラゼパム(サイレース、ロヒプノール) ニトラゼパム(ネルボン) エスタゾラム(ユーロジン)
腎機能障害・肝機能障害がある場合 (代謝産物が活性をもたない薬物)	ロルメタゼパム(エバミール、ロラメット)	ロラゼパム(ワイバックス)

本多 真 よくわかる精神科薬物ハンドブックより一部改変

27

新しい睡眠薬(メタニン受容体アゴニスト)

ラメルテオン(ロゼレム®)



- GABA受容体機能増強とは違う機序で働く。
- ヒトの視交叉上核に多数存在している**メタニン受容体**に**選択的に結合**して、薬理作用を発揮する。
⇒体内時計機構に働きかけ、睡眠・覚醒のリズムを整える。
- **反跳性不眠や退薬症候がなく**、自然に近い生理的睡眠を誘導する。
- **SSRIのフルボキサミン(ルボックス、デプロメール)との併用は禁忌!**

28

参考図書・参考文献

- 富田真幸:内科医が知っておくべき精神薬の知識. 診断と治療 vol 95-No.12; 2083-2089. 2007
- よくわかる精神科薬物ハンドブック. 風祭元著
- うつ病心療Q&A. 桶口輝彦著
- こころの治療薬ハンドブック第6版

29

職場でよくみる精神科治療薬：学習のポイント
(スライドは管理監督者研修にも活用できます)

スライド番号2

産業医業務を行う上で、従業員との個別面談は労働衛生の3管理の中で健康管理に当たり、産業医としての主要な職務の一つである。

具体的には、健診後の事後措置としての面接指導、長時間労働者に対する面接指導、健康相談などがある。これらの面談の中で、従業員が内服している薬物について確認することがあるが、精神科治療薬についてはその効果や薬理学的な機序についてピンと来ないことが良くある。その一因として精神科的治療薬を実際に処方した経験が乏しいこと、精神科領域では複数の薬剤を併用されていることが良くあること、副作用が比較的少ない新薬の登場で治療薬選択のボーダレス化（抗うつ薬を不安障害治療に用いたり、抗てんかん薬を双極性障害に用いたり当初の適応症以外の用途に使用すること）が進んでいることなどが挙げられる。

そうした中でも、産業医は面談相手の内服薬全般についてより深い知識を得ている必要があり、また、内服薬の種類から面談相手の病状や経過、主治医が処方した意図などを組み取れば、より良い対応ができるものと思われる。

今回は、「職場でよくみられる精神科治療薬」について、薬理学的な機序やそれぞれの特徴、使い分け方等についてその概要を述べる。

スライド番号3

人間の精神に作用して、普通はその異常を治療する目的で用いられる薬を向精神薬という。

広義の向精神薬には、

- ①抗精神病薬
- ②抗うつ薬
- ③気分安定薬
- ④抗不安薬
- ⑤睡眠薬
- ⑥抗てんかん薬
- ⑦抗パーキンソン薬

などがあるが、これは治療の対象となる精神症状別に分類名がつけられている。

しかし、実地臨床では、以前から用いられていたさまざまな名称が今も使われておりこれらを一覧表にしたのが上図である。

また、実際には「抗精神病薬＝統合失調症の治療薬」、「抗うつ薬＝うつ病の治療薬」といった単純な図式は必ずしも成り立たず、病名ではなく精神的な状態像によって薬剤選択がされている。

更に、それぞれの薬による治療の経験が重なるにつれて、ある薬が最初の適応症と違う病気に効くことが分かる場合がある。

たとえば、はじめ抗てんかん薬として使われたバルプロ酸が、躁状態に有効であることが分かったり、抗うつ薬が抗不安薬に代わって不安障害治療のファーストラインになったりするなど、いわゆる治療薬選択のボーダレス化が進んできた。

以上のような背景から、精神科患者に対する処方はいよいよ一層複雑なものとなり、精神科専門医以外の医師にとってより理解しにくいものとなってきている。

しかし、このような現状においても、我々産業医は向精神薬の概要については理解しておく必要があり、これより産業医面談でよく目にする抗うつ薬、気分安定薬、睡眠薬について概説する。

スライド番号4

我が国のうつ病治療アルゴリズムでは、軽症から中等症のうつ病に対しては、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) のどちらか一方を2~4週間程度、十分量服薬することとなっている。

しかし、SSRI、SNRI のどちらを使用するか判断基準は示されていない。抗うつ薬の薬理作用機序については、モノアミン仮説、モノアミン受容体のダウンレギュレーション作用、海馬神経新生促進作用など、様々な仮説があり未だ解明には至っていないのが現状である。

今回は、モノアミンの薬理的観点から選択の根拠の指標を紹介する。

また、わが国では2009年から使用されるようになった、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 Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA) についても、その特徴を紹介する。

最後に、古くから使われていて従来薬と称される、三環系、四環系抗うつ薬についても、その概要を述べる。

スライド番号5

セロトニンやノルアドレナリン、ドパミン等の各種モノアミンは、それぞれにうつ病の症状と関連しているとされる。

セロトニンは不安、イライラ感（焦燥）、緊張感などと特に関連しており、ノルアドレナリンは意欲低下、興味の喪失と関連している。

また、ドパミンの低下は快楽喪失、食欲、性欲低下などと関連しているとされており、全てのモノアミンは、認知機能低下、不機嫌等の精神症状との関連があるとされている。

スライド番号6

【SSRI と SNRI の使い分けについて①】

中村によると、うつ病はその症状から、不安や焦燥、心気症状が前景の焦燥型うつ病と、意欲低下や思考制止が前景の制止型うつ病に分類出来るという。

中村らは SSRI と SNRI のカテコラミン神経系への影響と治療反応性に関する検討を行い、フルボキサミン（デプロメール®）とパロキセチン（パキシル®）は焦燥型うつ病に、ミルナシプラン（トレドミン®）は制止型うつ病に効果があることを明らかにした。

また、ノルアドレナリンの主要代謝産物である血中 MHPG 濃度の基礎値から、SSRI と SNRI の使い分けが可能であることも示している。

つまり、フルボキサミンやパロキセチンといった SSRI では治療前の血中 MHPG が高く、不安や心気症状が前景の症状が前景の症例に対して有効性が高いこと、またミルナシプランでは、治療前の血中 MHPG 濃度が低く、精神運動制止症状が前景のうつ病患者に対して有効性が高かった。

スライド番号 8

【SSRI と SNRI の使い分けについて②】

また、類似点も多いが姫井によりセロトニンとノルアドレナリンが司る生理機能を考慮した使い分けが示されている。

姫井によると、“**抑うつ気分**”の症状が前面に出ている場合には SSRI を、“**気力減退**”の症状が前面に出ている場合には SNRI を選択しているという。

この“抑うつ気分”と“気力減退”が同じぐらいであるときは、**不安の症状について考慮し、強迫的で被害的な内容を伴う不安がある場合には SSRI を、衝動性を伴わない漠然とした不安のある場合には SNRI を選択しているようである。**

スライド番号 9

【SSRI と SNRI の使い分けについて②】

また、軽度なうつ病で症状が顕著でない場合には、更に大きな捉え方をし、**不安や余裕のなさ**が見られるときには SSRI を、**やる気のなさや億劫感**が認められるときには SNRI を選択している。

スライド番号 27

睡眠薬の治療薬選択は、まずは作用持続時間を参考にして行われる。

入眠が出来れば睡眠の維持と内容はほぼ良好という入眠障害型不眠症の治療には、入眠のみを改善させ、持ち越し効果を避けるため超短時間～短時間作用型の睡眠薬が用いられる。超短時間～短時間作用型薬物は急激な血中濃度低下により、中途覚醒と目覚めたときの不安を増強させる可能性もある。

そこで、中途覚醒型や熟眠障害型の不眠には短時間～中間作用型の睡眠薬、更に早朝覚醒型の不眠には長時間作用型の睡眠薬も選択肢に入る。

また、臨床的な薬剤選択法として、神経症的傾向の有無と、肝機能や腎機能障害の合併による使い分けが提案されている。

不眠症の中核をなす精神生理性不眠症は不眠への恐怖（神経症的傾向）と、緊張・過覚醒が病態の基礎となっており、抗不安作用・筋弛緩作用を併せ持つ睡眠薬の有効性が高い。

一方、高齢者などで転倒の危険がある場合は、 $\omega 1$ 受容体選択性が高く筋弛緩作用が少ない非BZ系睡眠薬が適切である。

肝機能障害合併時には、肝臓の薬物代謝酵素チトクロームを介さず、1回のグルクロン酸抱合で排泄され、活性代謝産物をもたないロルメタゼパム（エバミール®）が選択となる。