

## 44. 抗うつ薬の activation syndrome

梅村 征宏<sup>1)</sup> 稲田 健<sup>2)</sup>

### 1. はじめに

1983年スイスにて fluvoxamine が初めての選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) として発売されると、従来の抗うつ薬に比べ抗コリン作用が少なく、また大量服薬時の安全性の高さなどからうつ病治療の中心を担うようになった。しかし1990年 Teicher ら<sup>8)</sup>が SSRI である fluoxetine により自殺念慮が出現した6症例を報告すると、世界中で新規抗うつ薬による自殺関連事象のリスクについての議論がなされるようになり、2003年10月米国食品医薬品局 (FDA) は SSRI やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor : SNRI) など8製剤が小児うつ病患者における自殺関連事象の出現を増加させる可能性があるとの Talk Paper を発表した。さらに2004年3月には小児のみならず成人においても、米国で承認されている10製剤の SSRI や SNRI により病状悪化や自殺関連事象発現の危険性がある旨を添付文書に記載し注意を呼び掛けた。この時提唱された概念こそが抗うつ薬による activation syndrome である。

### 2. Activation syndrome と自殺関連事象

抗うつ薬による不眠、不安、焦燥感などの出現は jitteriness と呼ばれ、SSRI の登場以前から指

摘されていた。しかしこれらうつ症状の回復に伴い自殺を試みるまでに意欲が回復したことによると考えられることが多く、抗うつ薬の直接的な作用と考えられることは少なかった。

Activation syndrome は、うつ病の回復については考慮せず、以前の軽症な jitteriness から自傷行為に至る重症なものまでを含んだ概念であり、抗うつ薬による行動毒性と捉えることができる。

FDA は、抗うつ薬の服用後にうつ症状の悪化や自殺関連事象の発生リスクが高まる可能性があるため注意すべき activation syndrome の症状として不安、焦燥、パニック発作、不眠、イライラ感、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁の10症状を挙げた<sup>2)</sup>。これらの多くは抗うつ薬を必要とした原疾患の病状悪化や、境界性パーソナリティ障害の症状などに類似していることが多く、また双極性感情障害の素因がある患者や抗うつ薬以外の物質誘発性である可能性もあるため、鑑別が必要である。

Activation syndrome の発生機序は未だ正確には判明していないが、セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンといった神経伝達物質が過剰に作用した結果生じてくると考えられており、特にセロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体の関与が注目されている<sup>7)</sup>。一般的に5-HT<sub>2</sub>受容体は神経の興奮や不安、焦燥感、パニック、睡眠に関与している<sup>6,7)</sup>といわれており、5-HT<sub>2</sub>受容体への刺激が高まることでこれらの症状出現が示唆される。また5-HT神経系はドパミン神経系やノルアドレナリン神経系の調節を行っており、急激な5-HT濃度の変化は他のモノアミン神経系の異常活動を招きやすく、特に眼窩前頭皮質で異常をきたすと抑制性の回路が活性化されずに敵意や衝動性、躁状態などを発現させ

Activation syndrome caused by antidepressant.

<sup>1)</sup>久喜すずのき病院

〔〒346-0024 埼玉県久喜市北青柳1366-1〕

Masahiro Umemura, M.D. : Suzunoki Hospital. 1366-1, Kita-Aoyagi, Kuki-shi, Saitama, 346-0024 Japan.

<sup>2)</sup>東京女子医科大学医学部精神医学講座

Ken Inada, M.D., Ph.D. : Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University School of Medicine.

る可能性がある<sup>6)</sup>。

Activation syndrome における最も悲劇的な転帰は自殺であるが、2004年のFDAの勧告以降、抗うつ薬が若年者の自殺念慮、自殺企図のリスクを高めることは一般的にも大きく取り上げられた。Fergussonら<sup>1)</sup>は、SSRIとプラセボ、またはSSRI以外の抗うつ薬との無作為化比較試験を行った702報の論文を対象にメタ解析を行っており、その結果、プラセボに対してSSRIは自殺関連事象の出現がオッズ比にして2.28と高いことが示された。また、Healyら<sup>3)</sup>はSSRIなどの抗うつ薬による自殺関連事象の出現に関する報告のメタ解析を行い、抗うつ薬の種類別による自殺および自殺企図の出現率を示している。これによると、自殺関連事象の出現率は調査対象となったすべての薬剤で1.28%であったのに対し、SSRI全体では1.53%であり、薬剤別ではcitalopramが2.38%、mirtazapineが1.53%、paroxetineが1.52%、venlafaxineが1.40%、fluoxetineが0.91%、nefazodoneが0.60%、sertralineが0.44%であった。

このようにSSRIやSNRIなどの新規抗うつ薬は自殺関連事象の発現率が高く、各薬剤間でもそのリスクに差異が存在していることが示唆されている。このため特に若年者への抗うつ薬開始にあたってはその薬剤選択から慎重に検討していかなければならない。

### 3. Activation syndrome への対処法

Sinclairら<sup>5)</sup>のレビューによると、activation syndromeの発生率は薬剤開始後2週間以内に起こりやすい傾向があると報告されている。このためactivation syndromeは、薬剤開始あるいは増量の直後に十分警戒すべきであり、逆に上記症状を認めた際には直近で薬剤の調整が行われているかを十分に確認しなければならない。抗うつ薬の処方開始時には、activation syndromeの発生に注意することを説明し、次回の再診日を短めに設定するなどして観察を行うことがよいだろう。

Activation syndrome発生後の対処法としては、基本的には被疑薬を速やかに中止もしくは減量することとされているが、コンセンサスの得られている対処法があるわけではない。Teicherら<sup>8)</sup>の

報告では、fluoxetine中止により自傷関連事象は消失したものの消失までに3日から3ヵ月の日数を要しており、原因薬剤の中止のみならず、その症状に応じた治療を行う必要がある。

したがって自殺念慮や自傷行為などの自殺関連事象には至らず、原疾患に対する原因薬剤の治療効果が認められていた場合には、まずは原因薬剤の減量から試み、さらに不眠、不安に対しては気分安定薬や非定型抗精神病薬の投与が有効と思われる。軽度の不眠、不安、焦燥感であれば一定期間後に自然軽快することが多く、一時的なベンゾジアゼピン系薬の併用で対処可能である。原疾患に対する原因薬剤の治療効果が乏しい場合には、直ちに原因薬剤を中止し他の抗うつ薬へ変更することが望ましいが、1ヵ月以上の長期間にわたりSSRIを服用していた場合は離脱症候群に注意が必要である。Renoirら<sup>4)</sup>は、paroxetineやvenlafaxineで離脱症候群が起こりやすいと報告しており、その場合は慎重な減量や半減期の長い薬剤への置換を推奨している。また自殺関連事象がみられる場合、あるいはその危険性が高まっている場合には、入院など十分な観察の行き届く環境下で治療を行うことが望ましい。

### 4. 症例提示

〔症例〕22歳、女性

母親にうつ病の既往歴あり。現在は両親との3人暮らしである。

高校生の頃から人間関係で悩むことが多く、ときに情動も不安定となった。大学卒業後、事務職に就労するも職場に馴染めず、次第に上司や同僚との人間関係で思い悩むようになった。この頃から不安感や入眠困難、中途覚醒が目立ち始め、食欲も低下していった。また頭重感や倦怠感も自覚するようになり、仕事に集中できず些細な失敗を繰り返すようになった。その後も上記症状が続くため母親の勧めでA病院精神科を受診した。

診察では上記症状に加え、抑うつ気分、興味・喜びの喪失を認め、うつ病の診断基準を満たしており、うつ病（中等症うつ病エピソード）と診断した。各種副作用やactivation syndromeについて本人に十分説明をし、不調をきたした際はすぐ

に病院を受診するよう指示した上で paroxetine 20mg を処方した。

服薬3日後より吐き気が生じ、5日後からはイライラ感、焦燥感、アカシジアが出現した。9日後にはこれらを苦に希死念慮も生じたため、心配した母親に連れられて同日同院を緊急受診した。症状および経過から paroxetine による activation syndrome と診断し、paroxetine を 10mg に減量し3日後に中止とした上で lorazepam 1mg を併用した。その後上記症状は次第に改善し、中止後数日で軽快した。

考察：服用開始時に症状について説明し、症状観察をするように指導したこと、希死念慮を生じた際には予約外でも受診をするように指示し、実際に受診してもらったことで適切に対処ができたと考えられる。

#### 5. おわりに

抗うつ薬の activation syndrome について、その歴史から簡単に振り返りまとめた。SSRI 誕生から30年余りが過ぎ、今では世界中の国々で使用され、うつ病に対する高い有効性は実証済みである。だからこそ、臨床の現場では常に activation syndrome に対する認識を深めておくことが大切であり、抗うつ薬の投与開始時には患者や家族にその危険性について十分説明した上で、個々の患者に合わせた薬剤の選択と導入が必要である。また自殺念慮や衝動性が高まった際には患者から直ちに連絡がとれる体制を整え、ときには入院治療も行えるよう環境を整えることが重要と考える。

COI:

梅村征宏：なし。

稲田健：2016～2018年以下の企業より講演料等の謝礼もしくは執筆等の原稿料を受領。アステラス製薬(株)、エ

ーザイ(株)、MSD(株)、大塚製薬(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、第一三共(株)、大日本住友製薬(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、日本イーライリリー(株)、バルテイスファーマ(株)、ファイザー(株)、Meiji Seika ファルマ(株)、持田製薬(株)、ヤンセンファーマ(株)、吉富薬品(株)。2016～2018年以下の企業より奨学寄附金を受領。MSD(株)、田辺三菱製薬(株)。本発表についての直接のCOIはない。

#### 文 献

- 1) Fergusson, D., Doucette, S., Glass, K.C. et al. : Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors : systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 330 : 396, 2005. (doi : 10.1136/bmj.330.7488.396)
- 2) The Food and Drug Administration (FDA) : Worsening Depression and Suicidality in Patients Being Treated With Antidepressants, 2004.
- 3) Healy, D. and Whitaker, C. : Antidepressants and suicide : risk-benefit conundrums. *J. Psychiatry Neurosci*, 28 : 331-337, 2003.
- 4) Renoir, T. : Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome : a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front. Pharmacol*, 4 : 45, 2013. (doi : 10.3389/fphar.2013.00045)
- 5) Sinclair, L.L., Christmas, D.M., Hood, S.D. et al. : Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome : systematic review. *Br. J. Psychiatry*, 194 : 483-490, 2009.
- 6) Stahl, S.M. (仙波純一, 松浦雅人, 太田克也監訳) : ストール精神薬理学エッセンシャルズ第4版—神経科学的基礎と応用—. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2015.
- 7) 鈴木映二 : セロトニンと神経細胞・脳・薬物. 星和書店, 東京, 2000.
- 8) Teicher, M.H., Glod, C. and Cole, J.O. : Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry*, 147 : 207-210, 1990.