



シリーズXIII

メンタル
ヘルスケア

13. メンタルヘルスにおける最近のトピックス ：不安障害

北海道大学大学院医学研究科
神経機能学講座精神医学分野井上 猛
小山 司

1. はじめに

最近数年間の自殺者の急増とともにうつ病の予防・早期発見・治療の重要性が指摘されている。一方、従来診断では神経症として分類されてきた不安障害もその社会的機能への影響、高い罹患率を考えると、精神科のみならずそれ以外の臨床科においても早期発見・治療の重要性が認知されるべきである。従来よりベンゾジアゼピン系抗不安薬が不安神経症に用いられ有効であった。しかし、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は常用量依存・眠気・運転等への影響などの問題を有すること、一部の不安障害（特に強迫性障害）には有効とはいえなかったことから、その治療上の限界が指摘され、より安全でかつ有効な抗不安薬が望まれていた。1980年代より、抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI）の不安障害に対する二重盲検比較試験が欧米で多数行われ、その有効性が証明された¹⁾。SSRIは5年前より本邦でも認可され、うつ病だけでなく不安障害に対する保険適応も認められた。SSRIの登場は不安障害の治療を飛躍的に向上させたのみならず、不安障害の病態において中枢セロトニンが重要な役割をはたしていることを強く示唆している²⁾。本稿では不安障害の最近の概念と治療について概説し、日常臨床における実践的な使用法を紹介する。

2. 不安障害と神経症

従来診断では神経症は状態像により、神経衰弱状態、心気状態、不安状態、抑うつ状態、強迫状態、離人状態、敏感状態、ヒステリー状態に分類され³⁾、個々の症例については「神経症（不安状

態）」と診断していた。そのうち、不安状態と強迫状態が、最近の診断規準における不安障害に該当する。米国の精神医学会が作成し、改訂を重ねてきた「精神疾患の診断・統計マニュアル」（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders：DSM）⁴⁾は操作的診断基準と呼ばれ、症状の数や経過、鑑別診断などから精神疾患を診断する基準である。DSM-IVを用いて診断することにより、臨床家および研究者間での診断の一致度が高まることが示されている。日本ではその他、世界保健機構（WHO）が定めたICD-10も広く利用されている。ICD-10もDSMと同様に操作的診断規準であるが、従来診断の神経症に該当する精神疾患の分類の点ではDSMと若干異なる。臨床試験ではDSMを利用することが多く、これまで報告された二重盲検比較試験はDSMの診断に基づいているため、本稿ではDSMにおける不安障害の診断、分類について説明する。

DSM-IV（第4版）⁴⁾では、不安と恐怖を主症状とする不安障害は、パニック障害、パニック障害の既往のない広場恐怖、特定の恐怖症、社会恐怖、強迫性障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、一般身体疾患による不安障害、物質誘発性不安障害にさらに分類される。実際の臨床場面では、個々の患者を「不安障害」と診断することはなく、むしろ「パニック障害」(例)と診断する。個々の不安障害は特徴的な症状と経過を有しており、鑑別は容易である。心因によって起こる精神身体症状をもつ疾患群である「神経症」という診断名を排除し、症候学的分類に徹したのがDSMの一番の特徴といえる。

不安障害の罹患率に関する疫学調査は国内では実施されていないが、米国では1980年代から90年

代にかけて大規模に行われた⁵⁾。それによれば、個々の不安障害の生涯罹患率（既往罹患率）はパニック障害 2%、社会恐怖 11.1%、広場恐怖 3.5%、特定の恐怖症 6.7%、全般性不安障害 3.6%（ちなみに大うつ病は 12.7%）であり、これらの不安障害の罹患率の高さを物語っている。

3. 不安障害の治療法の進歩

不安障害の治療には支持的精神療法、認知行動療法などの精神療法的関わりが必須であるが、さらに薬物療法を併用することが多い。薬物療法としては、前述したように従来はベンゾジアゼピン系抗不安薬が主体であった。しかし、表で示すようにベンゾジアゼピン系抗不安薬はパニック障害、全般性不安障害、社会不安障害では偽薬との二重盲検比較試験により有効性が報告されているが^{1,2)}、強迫性障害、外傷後ストレス障害では有効性は明らかではない。さらに、常用量で身体依存が形成されることから、不安障害の症状が改善した後、治療終結する際に離脱症状のために容易に服薬を中止できないという難点をベンゾジアゼピン系抗不安薬は有する⁶⁾。

抗うつ薬の中でもセロトニン再取り込み阻害能を有する三環系抗うつ薬（imipramineやclomi-

表 不安障害（パニック障害、全般性不安障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害）に対する様々な向精神薬の臨床効果

	不安障害				
	PD	GAD	OCD	SAD	PTSD
Benzodiazepines	+	+		+	
TCA	+	+	+		+
SSRI	+	+	+	+	+
5-HT1Aアゴニスト	0	+	0		
MAO阻害薬	+		0	+	+/0
β遮断薬	+/0	+/0		+/0	
NA再取り込み阻害剤	0				

PD, panic disorder（パニック障害）；

GAD, generalized anxiety disorder（全般性不安障害）；

OCD, obsessive-compulsive disorder（強迫性障害）；

SAD, social anxiety disorder（社会不安障害）；

PTSD, post-traumatic stress disorder（外傷後ストレス障害）；

TCA, tricyclic antidepressant（三環系抗うつ薬）；

MAO, monoamine oxidase（モノアミン酸化酵素）；

SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）；

5-HT, serotonin；NA, noradrenaline；

+, anxiolytic effect；0, inactive

pramine) がパニック障害に有効であることは、これらの抗うつ薬が臨床に導入されてまもない 1960年代から報告されてきた。その後偽薬との二重盲検比較試験が多数行われ、パニック障害に対する三環系抗うつ薬の有効性は証明され、その作用機序がセロトニン再取り込み阻害作用を介していることが示唆された^{1,2,7)}。ところが、三環系抗うつ薬（imipramineやclomipramine）はセロトニン再取り込み阻害能以外にも、ノルアドレナリン再取り込み阻害能、抗コリン作用、抗α1アドレナリン作用、抗ヒスタミン作用など様々な薬理作用を有している⁸⁾。したがって、三環系抗うつ薬のパニック障害に対する効果の作用機序がセロトニン再取り込み阻害能であると結論することは困難であった。

SSRIのパニック障害に対する有効性が報告されたことにより¹⁾、セロトニン再取り込み阻害による脳内での細胞外（シナプス間隙）のセロトニン濃度増加により抗不安作用がもたらされることが明らかになった。その後、SSRIの不安障害に対する有効性は、表で示すように、パニック障害の他、全般性不安障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害でも証明された。SSRIの不安障害への適応範囲は古典的なベンゾジアゼピン系抗不安薬よりも広く、SSRIこそが不安障害の治療薬であるといっても過言ではなくなっている。

4. SSRIの長所・短所と具体的な治療法

SSRIは三環系抗うつ薬に比べて、抗コリン作用、抗α1アドレナリン作用、抗ヒスタミン作用を有さないため、これらの作用に基づく副作用（口渇、便秘、排尿困難、低血圧、眠気）をきたしにくい⁸⁾。パニック障害に対する効果のメタ解析では、SSRIの効果は三環系抗うつ薬と同等と報告されているが、中断率はSSRIのほうが有意に低い⁹⁾。SSRI治療中の中断率の低さは、副作用による非耐性が少ないことと関連あると考えられる。

一方、SSRIの治療初期には悪心、嘔吐などの消化器症状が15～40%の割合で出現する¹⁰⁾。悪心にとどまらず、嘔吐が出現すると患者はそれ以上

服用しながらないことが多い。したがって、治療初期には制吐剤（特に中枢作用の少ないdomperidone）の併用が有用である。SSRIを長期に服用したときには勃起不全、射精遅延、性欲の低下などの性機能障害が男女で出現する^{10,11)}。またSSRIの長期服用後、急激な服用中止により、めまい、知覚障害（錯感覚、電気ショック様感覚等）、睡眠障害、激越、不安、嘔気、発汗等の中止後症候群が10～20%の頻度で出現する^{10,12)}。この中止後症候群はSSRI再服用により回復する。SSRI長期服用後にSSRIを中止する際には、ゆっくり、少しずつ減量していく必要がある。SSRIの中止後症候群は、長期ベンゾジアゼピン系抗不安薬治療後の中止による離脱症候群のような依存性によるものではないと考えられるが、中止後症候群の発症機序についてはまだ不明な点が多い。また、現在国内で使用されているSSRI（fluvoxamine、paroxetine）は肝臓チトクロームP450系の薬物代謝酵素阻害作用を有するため、併用薬剤には注意を要する¹⁰⁾。Fluvoxamineは1A2、2C19を強く、2C9、3Aを中等度に、2D6を軽度に阻害し、paroxetineは2D6を強く、1A2、2C9、2C19、3Aを軽度に阻害する。したがって、合併症を有する患者では添付文書をよく読んでSSRIを選択した方がよい（特にワーファリン、ジゴキシン、テオフィリン、β遮断薬、免疫抑制剤などを服用中の患者などで）。

効果の点ではベンゾジアゼピン系抗不安薬より広い適応を不安障害に対して有することは述べた。しかし、SSRIの効果発現がベンゾジアゼピン系抗不安薬と比べて遅効性であることはパニック障害の治療で指摘されている^{1,13)}。したがって、急速な改善を要するときには治療初期にSSRIとベンゾジアゼピン系抗不安薬を併用して、症状改善後、比較的早期から、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を減量、中止していく方法もよい。依存性の観点や治療の長期化を防ぐ意味でも、不安障害の治療においてSSRIは第一選択薬として推奨される^{1,13)}。

5. SSRIの抗不安作用の作用機序に関する仮説

SSRIは神経終末に存在するセロトニン・トランスポーターに結合し、シナプス間隙に放出されたセロトニンがトランスポーターから再取り込みされるのを阻害する。その結果、様々な脳部位で細胞外セロトニン濃度は数倍に増加することが、脳内微小透析実験によって報告されている¹⁴⁾。シナプス間隙で増えたセロトニンが、10数種類あるセロトニン受容体サブタイプのどのサブタイプに作用して、さらにその後、細胞内のセカンドメッセンジャー等を介してどのように不安障害に治療的に作用するのかはまだ十分に解明されていない。実は抗不安作用だけでなく、SSRIの抗うつ作用の作用機序についても事情は同じである。

筆者らは恐怖条件付けという動物モデルを用いた実験結果から、SSRIが脳内特に扁桃体の細胞外セロトニンを増やし、扁桃体の神経活動を抑制することにより、抗不安作用をもたらすという仮説を提出した²⁾。扁桃体は不安・恐怖の感情生成において中心的な役割を果たしていることが、最近のヒトや動物を用いた様々な神経科学的研究から明らかになっている²⁾。SSRIの抗不安作用の作用機序がこれらの研究から今後明らかになること、それによって脳内のセロトニンが不安においてはたず機能的役割が解明されることが望まれる。臨床の実際においても、SSRIを処方する際にどのように不安障害の症状を改善するのかを説明することは、患者にとっても有用である。

6. おわりに

最近の精神科治療における最大のトピックスは、SSRIの臨床への導入とうつ病以外の様々な不安障害に対する適応拡大である。従来はセロトニンはうつ病との関連で言及されることが多かったが、最近はむしろ不安との関連で注目されている。SSRIの導入により、ベンゾジアゼピン系抗不安薬のような依存性のある薬物を使用しなくてよくなり、治療が長期化することを防ぐことができるかと期待された。しかし、ベンゾジアゼピン系抗不安薬ほど高頻度ではないにしても10～20%の

割合で急激な中止による中止後症候群が出現することから、SSRIによる治療終結の際にも臨床家は注意を要し、工夫をする必要がある。今後、SSRIの作用機序解明から、不安障害の病態が明らかになり、より安全で有効な治療薬が開発されることが望まれる。

参考文献

- 1) Zohar J, Westenberg HGM: Anxiety disorders: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. Acta Psychiatr Scand 101(Suppl.403): 39-49,2000.
- 2) 井上 猛、泉 剛、李 曉白、黄 繼忠、北市雄士、中川 伸、小山 司: 不安障害の生物学的基盤とセロトニン系薬物. 日本神経精神薬理学雑誌(印刷中).
- 3) 諏訪 望: 最新精神医学新改訂版、南江堂、1984.
- 4) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. American Psychiatric Association, Washington, 1994(DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル、医学書院、1996)
- 5) Takeuchi D, Yamamoto J, 浅井昌弘: アメリカにおける疫学的精神医学の動向. 臨床精神医学講座、第1巻(精神症候と疾患分類・疫学). 浅井昌弘、小島卓也(編)、中山書店、東京、pp491-500,1998.
- 6) 井上 猛、朝倉 聡、佐々木幸哉、小山 司: 不安障害における薬物療法の継続・減量・中止基準. 臨床精神薬理7: 763-767,2004.
- 7) Eriksson E, Humble M: Serotonin in psychiatric pathophysiology. A review of data from experimental and clinical research. In: Progress in Basic Clinical Pharmacology, Vol.3, (eds Pohl R and Gershon S), Karger, pp.66-119,1990.
- 8) 井上 猛、小山 司: 抗うつ薬の歴史と分類. 臨床精神医学講座、第14巻(精神科薬物療法). 村崎光邦、青葉安里(編)、中山書店、東京、pp109-121,1999.
- 9) Bakker A, van Balkom AJLM, Spinhoven P: SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 106: 163-167,2002.
- 10) 塩入俊樹、染矢俊幸: SSRIの臨床的な位置づけ—従来型に対する非定型として—. 臨床精神薬理 5: 1691-1701,2002.
- 11) Rosen RC, Lane RM, Menza M: Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. J Clin Psychopharmacol 19: 67-85,1999.
- 12) Lejoyeux M, Ades J: Antidepressant discontinuation: a review of the literature. J Clin. Psychiatry 58[suppl7]: 11-16,1997.
- 13) 米国精神医学会治療ガイドライン: パニック障害. American Psychiatric Press, Washington D.C., 1998(日本精神神経学会監訳、医学書院、1999)
- 14) Fuller RW: Uptake inhibitors increase extracellular serotonin concentration measured by brain microdialysis. Life Sci, 55: 163-167,1994.

お知らせ

運転資金等各種融資制度の

パンフレットについて

◇医療経営・福利厚生部◇

記

◎パンフレットの種別

- 北海道医師会「特約融資制度」の概要
- 社会福祉・医療事業団「融資のごあんない」
- 国民生活金融公庫「融資のご案内」他1点
- 北海道「北海道の融資制度」

医療機関において現在運転資金等の融資を受けることができる主な各種制度は下記のとおりです。

これらのパンフレット(概要)は各郡市医師会に備えておりますので、ご希望の方は郡市医師会または北海道医師会[会員課](TEL 011-231-1434)へご連絡ください。