

## 青年期のうつ病 NEJM, July 29, 2021

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2021年9月

Depression in Adolescents (Review Article)

著者

Leslie Miller, M.D.、John V. Campo, M.D.  
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences,  
Johns Hopkins University School of Medicine

NEJM, July 29, 2021に「青年のうつ」の総説がありました。

著者はJohns Hopkins Universityで「青年の mood disorder (気分障害：うつ、双極性障害等)」を専門とする女性です。シドニー出身でThe Mount Sinai Hospitalでレジデント、その後ジョンズ・ホプキンス大学精神科に勤務しています。

NEJM 総説「青年のうつ」最重要点は下記11点です。

- ① 鬱：「憂鬱」「興味喜び消失」必須。不眠、食欲土、決断困難、疲労、焦燥、無価値、自殺。
- ② 成人うつ病は青年期に最初のうつエピソード多く米国の青年死亡の2位。
- ③ 青年うつの平均罹病期間27週。遺伝性強く両親のうつ治療は児のうつを改善。
- ④ 青年うつのリスク因子は女性、家族歴、外傷歴、慢性疾患、家族内対立、性的少数者。
- ⑤ 青年うつで不安、躁、精神病に注意、双極病に発展するかも。甲状腺↓、貧血注意。
- ⑥ 青年うつでは睡眠、気力↓、食欲を聞け。その障害が多い。不安先行→抑鬱。
- ⑦ うつは治療可能、最低6カ月-1年継続、中断で再発。喘息に例えよ。栄養・運動も。
- ⑧ うつ病(SSRI, SNRI)と双極性障害のうつ(リチウム)は原因、治療が全く異なる！
- ⑨ 鬱治療はレキサプロ(SSRI)低量、6-8週で増量 or パキシル(SSRI)カイフェキサ- (SNRI)に変更。
- ⑩ SSRI等副作用：頭痛、GI症状、鎮静、不眠、口乾燥、活発化(不眠・不穏・脱抑制)
- ⑪ 認知行動療法、対人関係療法は青年期うつに有用。

1. 鬱：「憂鬱」「興味喜び消失」必須。不眠、食欲土、決断困難、疲労、焦燥、無価値、自殺。

小生、うつを疑った時、大うつ病の診断クライテリアを思い出すのに沢田研二(ジュリー)の往年の大ヒット曲「6番目のユ・ウ・ウ・ツ」の歌詞をたどることにしております。You tubeで簡単に見られますので是非観て下さい。

### 【6番目のユ・ウ・ウ・ツ】

「毎日僕眠れない(不眠) やるせない(精神運動性焦燥)  
毎日僕生きてない(無価値感) 愛せない(興味、喜びの消失)  
あなたを抱いても 誰かを抱いても ユ・ウ・ウ・ツだよ(喜び・興味の消失、憂鬱感)  
・・・  
もっと血を流してみたい 見知らぬナイフに傷つけば そこは misty zone (死、自殺願望)」

大うつ病のクライテリア 9 つのうち、上記の歌詞に含まれていないのは「食欲増減」「決断困難」「易疲労性」の 3 つだけです。

とくに「あなたを抱いても 誰かを抱いても ユ・ウ・ウ・ツだよ（喜び・興味の消失、憂鬱感）」こそは 2 つの必須クライテリア「興味や喜びの消失」と「憂鬱」を含みます。必須クライテリアを忘れたら「あなたを抱いても 誰かを抱いても ユ・ウ・ウ・ツだよ（喜び・興味の消失、憂鬱感）」と聞こえないようにつぶやいてみればよいのです。

そしてこの 2 つに歌詞中の不眠、焦燥、無価値感、自殺願望の 4 つを入れると、DSM-5 の大うつ病クライテリア 9 つの内、6 つを満たし「大うつ病」確定なのです。作詞者は三浦徳子（よしこ）という方です。「6 番目」が何を意味するのかよくわかりません。なお「大うつ病」というとひどく重症なうつ病かと思ってしまうのですが、「major depressive disorder」をそのまま日本語に訳したから「大うつ病」になっただけで、ふつうのうつ病のことです。

### 【大うつ病クライテリア DSM-5】

大うつ病 (major depressive disorder) の定義は DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition) によると

「抑鬱気分 (depressed mood)」と、「興味や喜びの消失 (loss of interest or pleasure)」が最低 2 週以上続き、かつ次の 7 つうち最低 4 つがあるものです。

- i) 不眠または睡眠過多
- ii) 食欲増減または体重増減
- iii) 集中力 (concentration) 減退、決断困難 (indecision)
- iv) 易疲労性 (fatigue/low energy)
- v) 精神運動性焦燥 (psychomotor agitation)、停止 (slowing)
- vi) 無価値感 (feelings of worthlessness)、罪悪感 (inappropriate guilt)
- vii) 死、自殺願望 (recurrent thoughts of death or suicide)

家内の友人が沢田研二 (ジュリー) の大ファンで毎年コンサートに行っています。ジュリーが「75 歳までコンサートやるぞ！皆いいか！」と言うと「オー！」とおばさん、おっさん皆総立ちで歓声を上げるのだそうです。

家内の妹 (美人) が以前、郷ひろみのディナーショーに行ったら妹の肩に手をおいて「哀愁のカサブランカ」を歌ってくれたとかで舞い上がっていました。

## 2. 成人うつ病は青年期に最初のうつエピソード多く米国の青年死亡の 2 位。

青年のうつ病は決して稀ではありません。

当、西伊豆健育会病院でも 20 代で首つりを図り植物状態となって 10 年以上往診で胃ろう

管理をしている女性がいます。津波が来たら助けなくてよいと御家族から言われています。海岸の大岩から足にDIY店で買った錘を付けて投身自殺、遺体が富士市の海岸で見つかった青年もいました。何年か前、獣除け電気柵の漏電により川で5名が重軽傷、2人死亡した事故では、その電気柵の所有者がうつ状態となり当院に通っていましたが結局自殺されました。穏やかなとても良い方でした。一体どうしたら自殺を予防できたのかいまだに判りません。

この総説によると、うつによる自殺は米国の青年死亡原因の2位です。青年でうつを起こすと成人でのうつ、不安障害に移行しやすく実際、成人うつの多くは青年期に最初のうつのエピソードを起こします。

### 3. 青年うつの平均罹病期間 27 週。遺伝性強く両親のうつ治療は児のうつを改善。

大うつ病の13歳～18歳での有病率 (prevalence) は米国で11.0%、12ヶ月間の有病率は7.5%と言うのですがそんなにありますかねえ？

青年のうつは男性より女性で多く平均罹病期間は27週、学業成績不振、健康、独立に影響し自殺と強い関連があります。女性の場合、より致命的な手段(首吊り、窒息)を用いることが多く米国では女性の自殺が増加しているそうです。

うつは遺伝性が強く両親、祖父母にうつがあると、その児は大うつ病を起こす可能性が高くなります。また両親にうつがあると児の不安、うつ治療の反応が悪くなります。一方、母方のうつ治療が成功するとその児のうつは軽くなります。つまり両親のうつを認識して治療することは、児のうつのアウトカムを改善します。

またNEJM, July19, 2018の精神病 (Psychotic Disorders) 総説によると統合失調や双極性障害も遺伝性が強く、一卵性双生児でこれら疾患の発現率 (concordance) は50%です。また兄弟、両親では一般人口に比し罹患率は10-15倍とのこと。

福井大学名誉教授の寺澤秀一先生が「話すことあり、聞くことあり (研修医当直御法度外伝) シービーアール社」という本を出版 (2018) されました。その中に「口にしてはいけない病名」の章があります。患者さんの既往歴をとる時、結核、癲癇、精神疾患は、決して他人に聞かれてはいけないのです。田舎では家族の誰かが結核等とわかると縁談は全て破談になると覚悟しなければなりません。またこれらの疾患の既往歴は遠回しに聞けというのです。結核は「肋膜炎」、癲癇は「時々発作が起きる病気」、精神疾患は「心の病気」という具合です。

### 4. 青年うつのリスク因子は女性、家族歴、外傷歴、慢性疾患、家族内対立、性的少数者。

青年のうつのリスク因子は、女性、家族歴、外傷歴、慢性疾患、家族内対立 (conflict)、性的少数者 (LGBT) 傾向 (minority sexual orientation) があります。

5. 青年うつで不安、躁、精神病に注意、双極病に発展するかも。甲状腺↓、貧血注意。

青年のうつ評価では特に不安 (anxiety)、躁病 (mania)、精神病 (psychosis) の存在に注意します。うつがその後、双極病 (bipolar disorder) のクライテリアに一致してくることがあるのです。大うつ病と双極病は病因、治療が全く異なります。抗うつ薬は双極病のうつには効きません。双極性障害のリスク因子には早期のうつ、精神病を伴ううつ、双極性障害の家族歴があります。青年では内科疾患に由来するうつは少ないですが甲状腺機能低下、貧血には注意します。

青年のうつではアルコールや非合法薬も尋ねます。米国では大麻 (cannabis) が最も多く、その使用はうつ、自殺と関連します。

以前、西伊豆にカナダから来ていた ALT (assistant language teacher) が、18年振りに息子さんと訪れ我が家に数日泊まりました。驚いたのはカナダでは大麻は合法であり近所にも大麻を使う人は普通にいるとのことでした。

彼女は西伊豆にいた頃、空手道場に通っていました。今回、道場で師範に挨拶した後、小生ら夫婦と一緒に好み焼きを食べていたところ、師範が子供達を連れて駆けつけその駐車場で見事な空手型、「燕飛 (エンピ)」の集団演武を見せてくれ彼女は涙ぐんでいました。当院のナースもこの道場生でタイの世界空手道大会で「岩鶴 (がんかく)」で3位になりました。

6. 青年うつでは睡眠、気力↓、食欲を聞け。その障害が多い。不安先行→抑鬱。

青年期のうつでは食欲や体重の増減、気力減退 (loss of energy)、不眠が多く、一方成人では快感消失 (anhedonia)、集中力低下 (poor concentration) が多いそうです。従って青年では特に睡眠、気力 (energy)、食欲を聞けとのことでした。

なお DSM-5 は青年のうつで焦燥感を症状の1つにしていますが、小児うつでは精神不安 (dysphoria) なしの焦燥感は稀で、不安 (anxiety) が先行して抑鬱 (depression) が起こります。

7. うつは治療可能、最低6カ月-1年継続、中断で再発。喘息に例えよ。栄養・運動も。

うつと確定したら本人と家族に、うつは治療可能であるが中断で再発も多いので最低6カ月から1年は薬を継続すること、また症状、今後の経過、予後、治療についてよく説明することが重要です。

うつを一般的な、よく再発する「喘息」などに例えると汚名 (stigma) を和らげることができるということです。なるほどなあです。

青年のうつの治療は薬だけでなく規則的な生活、栄養、運動にも気を配ります。

青年で多い抗うつ薬の副作用は活発化 (activation) で不眠、脱抑制 (disinhibition)、不穏 (restlessness, 落ち着きのなさ) で内服中止に至ります。これらの症状は抗うつ薬の高用量で起こることが多いので治療は低用量で開始してゆっくり増量し activation を防ぎます。

## 8. うつ病 (SSRI, SNRI) と双極性障害のうつ (リチウム) は原因、治療が全く異なる！

NEJM, July 19, 2018 に精神病 (psychotic disorders) の総説がありました。

その中で小生驚いたのは、「うつ病」と「統合失調・双極性障害」は機序が全く異なるという点です。「うつ病」はセロトニン、ノルエピネフリンの低下です。セロトニンは覚醒、ノルエピネフリンは興奮を起こします。

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) や SNRI (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor) でセロトニン、ノルエピネフリンを増加させることにより、うつ病は軽減します。これらは青年のうつ病に有効でありメタアナリシスでは NNT10 です。

SSRI はシナプス前細胞からシナプス間隙に放出されたセロトニンがまたシナプス前細胞に回収されるのを阻止してセロトニン濃度を増やします。

SNRI は同様の機序でシナプス間隙に出たセロトニンとノルエピネフリン濃度を増加します。

一方、「統合失調・双極性障害」はドパミン、グルタメートの過剰です。

ですから統合失調ではドパミンの働きを減弱する (D2 受容体拮抗) 薬剤である、従来の定型抗精神病薬や、新規に出た非定型抗精神病薬等を使用して幻覚・妄想を抑制します。

小生今までうつ病と双極性障害のうつは同じだとばかり思っていたが、全く異なるという点が驚きでした。

The Lancet, Dec5, 2020 に双極性障害 (Bipolar disorders) の総説がありましたが、双極性障害治療のゴールド・スタンダードはリチウム (lithium) であり抗うつ、抗躁、抗自殺効果があります。

この双極性障害総説によると、双極性障害でのうつ予防、治療にリチウム以外に米国で承認されているのは、cariprazine (国内未発売)、lurasidone (ラツダ)、quetiapine (セロクエル)、olanzapine (ジプレキサ) + fluoxetine の 4 つです。

また躁に対しては抗精神病薬の divalproex (国内未発売) や carbamazepine (テグレトール) が有効です。

現在、双極性障害のうつに抗うつ薬が広く使われていますが、なんとこれが有効であるエビデンスはないと言うのです。それどころか抗うつ薬により躁転（突然躁状態になる）することがあります。ですから「うつ病」と「双極性障害」は必ず鑑別が必要なのです。しかし双極性障害はうつが躁状態にならないと診断ができません。ですから躁の既往を聞くことが重要です。それ以外に鑑別の方法はありません。双極性障害はプライマリ・ケアでは手を出さない方がよさそうです。

ただ小生思ったのは「大うつ病」で抗うつ薬を高用量で使った場合、活性化（activation：不眠、不穏、脱抑制）を起こすことがあります。これを「双極性障害」のうつからの躁転とどう区別するのだろうかということです。Psychotic な躁であるかどうかなのでしょう？

#### 9. 鬱治療はレキサプロ(SSRI)低量、6-8週で増量 or パキシル(SSRI)かイフェクサー(SNRI)に変更。

青年うつの治療は、この著者は次の二つの RCT(ランダム化比較試験)に基づいています。

- TADS：Treatment for Adolescents with Depression Study (JAMA2004;292:807-20)
- The TORDIA (Treatment of Resistant Depression in Adolescents) randomized controlled trial (JAMA 2008;299:901-13)

Switching to Another SSRI or to Venlafaxine With or Without Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents With SSRI-Resistant Depression.

青年のうつには SSRI (selective serotonin-reuptake inhibitors) の fluoxetine(プロザック、国内未販売)と escitalopram(レキサプロ)が米国 FDA で認可されています。

しかし不思議に思ったのは 2004 年の TADS trial は青年うつ治療の画期的 (landmark) な RCT だったにも関わらず、このトライアルで使用された SSRI の fluoxetine(プロザック)は国内で認可されていないことです。日本に来た英国人青年が、うつ病治療で肝心の fluoxetine が手に入らないのに驚いています。

#### Antidepressants in Japan | Morrison Cole

もうひとつ驚いたのは、「日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) /大うつ病性障害 2016」での選択薬が「SSRI、SNRI、ミルタザピンのいずれか」になっているのですが、3行の記載しかなく具体的薬剤名に触れていないのです。これらのどの薬でも似たような効果だということです。

TADS トライアル (2004 年) では 2000 年から 2003 年に米国で 13 施設が参加、12 歳から 17 歳までの 439 人の大うつ病患者に fluoxetine (国内未販売、プロザック) 単独、CBT (認知行動療法) 単独、fluoxetine+CBT、プラセボの 4 群での RCT が行われ fluoxetine+CBT

が 71.0%と圧倒的効果でした。自殺願望は 4 群とも改善しましたがやはり fluoxetine+CBT が最も優れました。参加者 439 人のうち自殺企図は 7 人 (1.6%) でした。

TADS トライアルの結果詳細は次の通りです。

- fluoxetine 単独 60.6% (95%CI, 51-70%)
- CBT 単独 43.2% (95%CI, 34-52%)
- fluoxetine+CBT 71.0% (95%CI, 62-80%)
- プラセボ 34.8% (95%CI, 26-44%)

国内では SSRI の fluoxetine(プロザック)が使えませんがセカンド・ベストとして escitalopram(レクサプロ)ということになるのでしょうか？

もう一つのトライアル、TORDIA (2008 年) は最初の fluoxetine が奏功しない場合、第 2 選択をどうすべきかのトライアルです。

結論は CBT (認知行動療法) +他の SSRI すなわち paroxetine(パキシル)か citalopram (escitalopram レクサプロで可)、または CBT+venlafaxine(イフェクサー)の治療効果が高かったのです。

ですから青年うつの治療には国内では fluoxetine が使えませんが、まずレクサプロ (SSRI) を低用量で開始し 6-8 週で評価、効果がなければパキシル (SSRI) かイフェクサー (SNRI) に代える(スイッチ)ということになるのでしょうか。

TORDIA の詳細は下記の通りです。

【The TORDIA (Treatment of Resistant Depression in Adolescents) randomized controlled trial, JAMA 2008;299:901-13】

Switching to Another SSRI or to Venlafaxine With or Without Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents With SSRI-Resistant Depression.

青年うつで最初の SSRI で 60%は反応するが効果がなかった 334 人を次の 3 択で比較。

- i) 他の SSRI (paroxetine, citalopram, fluoxetine) : 47.0%;95%CI, 40-55%;P=0.83
- ii) venlafaxine(イフェクサー) : 48.2% ; 95%CI 41-56%
- iii) 他の SSRI+CBT か venlafaxine+CBT : 54.8%;95%CI 47-62%

結果

CBT+他の SSRI か、CBT+venlafaxine(イフェクサー)の治療効果が高い(54.8%)。

薬剤のみのスイッチでは 40.5%。Venlafaxine と他の SSRI との間に差はなく (48.2%対 47.0%) 副作用も少ない。

TORDIA で使われた fluoxetine 以外の他の SSRI とは paroxetine (パキシル) , citalopram, fluoxetine です。Citalopram は国内未販売です。Escitalopram (レクサプロ) と名称が似ていますが、citalopram は鏡像関係の R-citalopram と S-citalopram を含みますが

escitalopram は S-citalopram のみです (S=es)。

うつ治療には citalopram より escitalopram (レクサプロ) の方がより効果は高く副作用は少ないようです。ですから国内ではレクサプロでよさそうです。

#### 1 0) SSRI 等副作用：頭痛、GI 症状、鎮静、不眠、口乾燥、活発化（不眠・不穏・脱抑制）

SSRI、SNRI は最大効果を示すまで 6-8 週かかります。うつ症状が寛解したら最低 6 カ月～1 年、再発を防ぐため継続します。うつ症状が無くなると本人、家族は治療を中断することが多いので再発リスクを説明し治療継続を勧めることが重要です。

主な副作用には頭痛、消化管症状、鎮静、不眠、口内乾燥などがありますが軽度です。内服を開始すれば自殺願望、自殺企図のリスクは減りますし、抗うつ薬による躁病や軽躁病 (hypomania) の誘発リスクは少ないことを本人、家族に説明します。

青年で多い副作用は活発化 (activation) で不眠、脱抑制 (disinhibition)、不穏 (restlessness, 落ち着きのなさ) で内服中止に至りますが、これらの症状は抗うつ薬の高用量で起こることが多いので低用量で開始してゆっくり増量し activation を防ぎます。

#### 1 1) 認知行動療法、対人関係療法は青年期うつに有用。

心理療法 (psychotherapy) には CBT (cognitive behavioral therapy、認知行動療法) と IPT (interpersonal therapy、対人関係療法) があり青年期うつに有用です。

CBT は思考、感情、行動の相互間の効果に焦点を当てます。主として個人の「もののとらえ方」に焦点を当てる治療法です。悲観的にとらえるとそれだけストレスをため込みやすいので楽観的にとらえるのです。

以前、小生 CBT の本を何冊か買って勉強したのですが難しすぎて途中で投げました。

IPT (対人関係療法) はうつで個人同士の関係に焦点を当てます。対人関係の問題を背景にしてうつ病を発症する人が多く、またうつになると対人関係にも歪みが生じます。IPT ではあらゆる対人関係を対象とするのではなくその人にとってもっとも身近な人 (重要な他者) との現在の関係を短期集中的に改善します。過去の対人関係は扱いません。

たとえば夫婦が親と同居して嫁姑問題があり、姑が嫁の家事にいちいち文句を言い、夫も姑の味方をして嫁がうつ状態になったとします。

夫が人間関係で最も大事にすべきは嫁であり親は 2 番目として対応するようにアドバイスして関係修復を図るのです (水島広子著、自分でできる対人関係療法、2004、創元社)。

「最も重要な他者」との関係を短期集中的に改善するのです。

CBT、IPT の効果が低いのは、重症うつ時、うつ評価で全体的に低点数、自殺願望が強い時、不安の合併、認知の歪み (distorted thought) 、絶望的感情 (feeling of hopelessness) 、家族間対立 (family conflict) などです。

Transcranial magnetic stimulation は他の治療で反応しない成人うつで認可されています。

それでは NEJM 総説「青年のうつ」最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① 鬱：「憂鬱」「興味喜び消失」必須。不眠，食欲±，決断困難，疲労，焦燥，無価値，自殺。
- ② 成人うつ病は青年期に最初のうつエピソード多く米国の青年死亡の 2 位。
- ③ 青年うつの平均罹病期間 27 週。遺伝性強く両親のうつ治療は児のうつを改善。
- ④ 青年うつのリスク因子は女性、家族歴、外傷歴、慢性疾患、家族内対立、性的少数者。
- ⑤ 青年うつで不安、躁、精神病に注意、双極病に発展するかも。甲状腺↓、貧血注意。
  
- ⑥ 青年うつでは睡眠、気力↓、食欲を聞け。その障害が多い。不安先行→抑鬱。
- ⑦ うつは治療可能、最低 6 カ月-1 年継続、中断で再発。喘息に例えよ。栄養・運動も。
- ⑧ うつ病 (SSRI, SNRI) と双極性障害のうつ (リチウム) は原因、治療が全く異なる！
- ⑨ 鬱治療はレキサプロ (SSRI) 低量、6-8 週で増量 or パキシル (SSRI) カイフェキサ- (SNRI) に変更。
- ⑩ SSRI 等副作用：頭痛、GI 症状、鎮静、不眠、口乾燥、活発化 (不眠・不穏・脱抑制)
- ⑪ 認知行動療法、対人関係療法は青年期うつに有用。