新薬と臨牀 2022；71：257-261

症例報告

Lurasidoneの投与により，抑うつ症状の改善が認められた双極Ⅱ型障害の2症例

潤クリニック
樋之口　潤一郎

抄　録

今回，筆者はlurasidoneを使用し，内因的気分変調が改善した双極Ⅱ型障害の2症例を経験したため，ここに報告したい。症例はどちらも20歳代の女性である。受診前後から軽躁状態と抑うつ気分を行き交う不安定な内因的気分変調が認められた。Lurasidoneの投与により，「抑うつ」に纏わる感情が軽快したことで，激しい気分変調が背景に退いた。2症例に対してlurasidoneは「抑うつ」感情を小さくし，心理的余裕を作り出すことで，状態の改善に至っているのではないかと考えられた。またその後の治療では，気分変調の助長に繋がる強迫的な姿勢の緩和に話題が及ぶようになった。そのため，lurasidoneは状態の安定だけでなく精神療法との橋渡しになっているのではないかと示唆された。

＜Case report＞

Two Cases of Bipolar Ⅱ Disorder in Which Depressive Symptoms were Improved by Administration of Lurasidone

Junichiro Hinoguchi

Jun Clinic

St. Lucy 3F 302room, 5-70-2 Kokuryocho, Chofu city, Tokyo 182-0022, Japan

責任著者連絡先：〒182-0022　東京都調布市国領町5-70-2 サン・ルーシー3F 302号
E-mail：junichro@rc5.so-net.ne.jp
キーワード：bipolar Ⅱ disorder, lurasidone, depression

はじめに

Lurasidone[1]は，主にD_2受容体，5-HT_{2A}受容体，5-HT_7受容体に対して拮抗作用を，5-HT_{1A}受容体に対して部分作動性を有し，一方でH_1受容体，α_1受容体，M_1受容体への親和性が少ないSerotonin-Dopamine Antagonist（以下：SDA）である。特に，5-HT_7受容体拮抗作用は，他の抗精神病薬には認められないユニークな受容体特性であり，「抑うつ」の改善に寄与するとされる。双極Ⅰ型障害・大うつ病エピソードを有する患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（国際共同第3相試験・ELEVATE試験）では，lurasidone 20～60mg/日において，プラセボと比較してMontgomery Asbergうつ病評価尺度（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale）の合計スコアで有意な低下が認められ，抑うつ症状の改善が示された[2)3)]。この結果が根拠となり，本剤は双極性障害におけるうつ症状の改善を適応として承認を得た。

筆者は，臨床現場で抑うつを主訴にしながら，気分変動に悩まされる双極Ⅱ型障害の症例にしばしば遭遇する。今回，lurasidoneの投与により状態が回復した双極Ⅱ型障害の患者2症例を経験したため，ここに報告したい。なお症例提示の際，個人情報に配慮し，論旨を損ねない範囲で改変を行った。

Ⅰ 症例提示

【症例A】20歳代，女性。初診時診断：双極Ⅱ型障害

主訴：感情の起伏が激しい，些細なことで落ち込む

現病歴：Aは芸術関係の仕事に就いている。周囲からも作品が評価されることが多かったため，Aは仕事に没頭していった。しかし，業務量が多くなる中，次第に疲労を溜めていった。X年Y－6カ月，上司から「デザインの実力が足りない，もっと練習しろ」と厳しく叱責を受けたことで，自分が不甲斐なく感じ，次第に気分が落ち込み，些細なことで泣くようになった。周囲の眼にも怯えるようになり，出社が困難となったため，知人の紹介で，X年Y月1日当院を受診となった。

病前性格：責任感が強い，一方で感情が豊かで喜怒哀楽が強い

生活歴：幼少時代に，祖母に絵を褒めてもらい嬉しくて絵画に夢中になった。中学・高校時代には美術部に所属し，友人関係にも恵まれた。芸術系大学では絵画に没頭し，様々な美術館に足を運んだ。卒業後，現職場に就職した。

初診時の所見

詳細な問診から，a：集中力の減退，抑うつ気分，意欲減退，b：周囲への自責感，c：「何とかせねば」などと焦燥感を募らせる様子，d：a～cの程度が，しばしば心理的理由もなく悪化すること，e：就職後の一時的な気分爽快感に伴う多弁，制作への熱中性の亢進など，そしてf：発症直前では，ハイテンションと落ち込みの落差の存在，などが認められた。入院までには至らない，気分爽快感に裏打ちされた高揚感と活動性の亢進，一方で誘因なく抑うつ気分や意欲減退など抑うつ症状が予測不能に現れる様相などから，双極Ⅱ型障害（うつ病エピソードを伴う）と診断した。

外来治療の経過

筆者は，Aが双極性の気分障害であることから，躁状態が誘発されることを懸念し抗うつ剤の使用を見送った。しかし，発作的に落ち込む抑うつ症状については何らかの処置が必要と判断したため，lurasidone 20mg/日を投与した。その後，投与開始14日後の外来では，Aの表情が温和に変化していた。Aは筆者に「落ち込みや絶望感が減った。気持ちに振り回されることが少なくなり，気持ちに余裕が出た」と語った。Aは「また仕事に取り組みたい」とその思いを語った。筆者は睡眠

時間を削らないこと，「後，少しだけ取り組もう」と感じた時は作業を手早く切り上げることなどを助言した。

Lurasidone投与開始2カ月後も同様の状態が維持されていた。Aは当時を，「あの時はやはり病気だった」と振り返った。現在も20mg/日を継続しながら，業務も問題なく続けている。上司の助言も冷静に聞き入れながら，制作活動に取り組めるようになった。治療では，自分を過度に追い詰める「こうあるべき」という姿勢を見直しながら，気分に応じた臨機応変な生活スタイルを話題にしている。現在も加療中である。

【症例B】20歳代，女性。診断：双極Ⅱ型障害

主訴：不眠，集中力の減退，憂鬱

現病歴：Bは病院勤務の専門職である。新人の時は先輩のサポートもあり，仕事も楽しく充実していた。特に患者から感謝されることに喜びを感じた。しかし，年次が上がり，X年Z−10カ月から徐々に難しい患者を任されるようになったことで，心理的に疲労し，集中力の低下からミスが目立ち出勤が困難となった。そのため，職場の上司から勧められて，X年Z月1日当院の外来を受診となった。

病前性格：真面目，強い責任感，他者配慮

生活歴：小中学校では交友関係において大きな問題は認められなかった。高校時代は運動部に所属し，練習に打ち込んだ。大学では，実習に追われ辛い日々を送ったが，友人に恵まれ，何とか乗り越えることができた。

初診時の所見

問診から，a：生活全般にわたる，意欲の減退，b：集中力の減退が著しく，思考制止の存在，c：朝方に抑うつが悪化する日内変動の存在，d：自責感情や貧困感，そしてe：早朝覚醒を主とする睡眠障害などが認められた。これらの所見から，初診時の診断はうつ病（メランコリアの特徴を伴う）とした。

外来治療の経過

抑うつ症状が中等度認められることから，一先ず休職とした。抑うつ症状に対してはduloxetine 20mg＋mirtazapine 7.5mg/日を投与し，抑うつ症状の回復を試みた。投与開始2カ月後頃から，家事や清掃に邁進するあまり，その揺り戻しで，抑うつ症状を悪化させてしまうことが目立つようになった。筆者は，邁進する様子から軽躁エピソードの有無を改めて問診した。その中で，Bは入職して以後，高揚感から「もっと頑張ろう」と色々な課題に挑戦し奮起できる時と，ふと「もうだめだ」と落ち込む時の気分の落差に悩むことが多かったと語った。これらから，Bの根底には内因的気分変調があると捉え直し，診断をうつ病から双極Ⅱ型障害へと変更した。

その後，従来薬剤にlurasidone 20mg/日を追加した。Bは「今までだと気分はとことんまで落ちたが，lurasidone内服後，気分が下げ止まるように感じる」と語った。現在，Bは「何かと頑張り過ぎていた」と今までを振り返り，自分に合った職場への転職を考えている。筆者は「『もっともっと』と自身を追い詰める姿勢が，却って『うつ』を悪化させ，気分変動を助長させている。何事も過度に無理を引き受けないように」と助言している。現在，lurasidoneを40mg/日に増量しながらduloxetineとmirtazapineを中止する時期を模索中である。

Ⅱ 考　察

1. 症例AとBの診断について

いずれの症例もDSM-5[4]の診断基準と照らし合わせれば，入院までは要しないものの，明らかにその人本来の状態と異なる軽躁エピソードを有していた。そのため，操作的診断は双極Ⅱ型障害・うつ病エピソードを伴うもの，で良いと考える。しかし，Akiskal[5]や内海[6]は，双極Ⅱ型障害が抑うつや軽躁などの

気分が予測不能に不安定に揺れ動きしばしば混合状態を呈すること，更に上機嫌と不機嫌を短時間に行き交いmood irritabilityを示し急速交代化や抑うつ症状の遷延化に移行することなどから，決して予後良好な病態ではないと論じた。こうして見ると，2症例も軽躁状態を単に有するだけでなく，ふと絶望感や落ち込みを強めるなど，不安定な内因的気分変調に苦しめられている。そのため，両症例の薬物療法おいては内因的気分変調だけでなく，irritabilityなど情動の安定が重要と言える。

2. 両症例に対するlurasidoneの奏功機序について

Lurasidoneの投与後，症例Ａは「落ち込みが減少し，気持ちに余裕が出て楽になった」と語り，症例Ｂは「気分の落ちこみが下げ止まった」と語った。つまり，lurasidoneが，両症例の悲哀，沈滞，落胆，そして絶望を表わす「抑うつ」という感情（以下：「抑うつ」感情）に特に奏功していることが分かる。このような奏功背景には，lurasidoneの薬理学的特性の1つである5-HT_7受容体への拮抗作用が大きく関与しているだろう。

ところで，双極性障害の病相が不安定であれば，喜怒哀楽の感情はコントロールを失い，心の大半が病的な感情に圧倒されることになる。よって，心の健康が著しく損なわれる。そこで，病的な感情の勢いを緩和することが，健康的な部分を回復する上で不可欠となる。それはつまり，双極性障害の薬物療法に炭酸リチウムなどの気分安定薬だけでなく，情動の安定を目的とした抗精神病薬が奏功する理由でもある。そうであれば，lurasidoneは特に「抑うつ」感情を小さくし，心理的余裕を作り出すことで，抗うつ効果を示したのではないだろうか。そして，「抑うつ」感情の緩和は，気分の下落を押しとどめ，結果的に内因的気分変調の振れ幅を小さくさせ，病相の安定に繋がったと考えられる。すなわち両症例において，lurasidoneは，双極Ⅱ型障害の予測不能な気分変動や情動を，「抑うつ」感情という側面からアプローチすることで安定させたと考察するのである。

3. 両症例におけるlurasidoneの治療的位置づけ

Lurasidoneの投与により「抑うつ」感情が緩和し，心理的余裕が付与されたことで，両症例とも自身の特徴を振り返る契機となった。症例Ａの場合であれば，抑うつ症状の悪化に加担した「かくあるべし」の姿勢を見直し，気分に抗うのではなく，むしろ気分に応じた生活を模索させる機会となった。症例Ｂであれば，自分に合った職場など，無理のない生活スタイルを話題にしながら将来の人生設計を見直す機会となった。つまり，lurasidoneによって作り出された心理的余裕は，両症例に，自分を追い詰め内因的気分変調の増悪に関与した強迫的姿勢を振り返る切っ掛けを与えたと同時に，生活世界への適度な関わり方へと話題を展開させるための素地を作り出したことになる。このことは，北西[7]が双極Ⅱ型障害の精神療法の上で，個人の気分の関わり方を話題にしながら，実生活への関わり方へと話を進めていくことが肝要と論じていることと重なる。つまり，lurasidoneは，両症例の再発予防やその後の生き方への話題を発展させるいわば精神療法への橋渡し役となった訳である。そして，受容体プロフィールからも分かるように，lurasidoneの鎮静効果が少ないこともまた，認知機能の低下を起こさず，一連の橋渡しを効率よく機能させたのではないかと，筆者は考えるのである。

ま と め

本稿では，双極Ⅱ型障害の抑うつ症状に対し，lurasidoneが有効であった症例を経験したため，ここに報告した。2症例において，lurasidoneが「抑うつ」感情を緩和させたことで，内因的気分変調を安定に導き，病相の

安定に寄与していることを考察した。その結果，病相を悪化させていた強迫的スタイルの見直しや将来への患者らしい生き方への模索など精神療法接近の橋渡し役に適うのではないかと論じた。ただし，このような治療展開はあくまで2症例のみの考察にすぎない。やはり，症例を蓄積し，この考察が普遍的なものか否かについて今後検討する必要があるだろう。しかしながら，lurasidoneが双極Ⅱ型障害の不安定な気分変動や抑うつエピソードにも有効性が示されたことは，今後の投与拡大を考える上で非常に重要な示唆であると言える。

COI

本稿に関連して開示すべき企業は以下のとおりである。

大日本住友製薬株式会社（講演料），大塚製薬株式会社（講演料）

参　考　文　献

1）多田羅絢加，馬場聡子．Lurasidoneの薬理学的特徴．臨床精神薬理 2021；**24**：327-335.

2）Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar Ⅰ depression：a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014；**171**：160-168.

3）松尾幸治．Lurasidoneの海外ガイドラインでの位置づけ（双極性障害）．臨床精神薬理 2021；**24**：347-355.

4）American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition). American Psychatric Association Publishing；2013. In：高橋三郎，大野　裕（監訳），DSM-5® 精神疾患の診断・統計マニュアル．東京，医学書院；2014.

5）Akiskal HS. Soft bipolarity—A footnote to Kraepelin 100 years later. In：広瀬徹也（訳），臨床精神病理 2000；**21**：3-11.

6）内海　健．うつ病新時代 双極Ⅱ型障害という病．東京，勉誠出版；2006.

7）北西憲二．慢性うつ病への外来森田療法Ⅰ―双極Ⅱ型障害．精神療法 2010；**36**：229-239.

（受理日：2022年1月13日）