

 Q&A

Q：抗うつ薬によるactivation syndromeとはどういうものか？

(薬局より)

A：

Activation syndrome (アクチベーション シンドローム) は、日本語では「賦活症候群」と呼ばれており、抗うつ薬の投与により惹起される中枢刺激症状をいう。近年、SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) の使用増加とともに、SSRIの服用中の症例で不安、焦燥感、不眠、易刺激性、衝動性などの不穏症状が急速に出現する場合があることがわかってきた。この現象がactivation syndromeといわれ、FDA (米国食品医薬品局) など海外の規制当局が相次いで注意を喚起したことや、日本でも自殺関連行動との関連から注目されるようになった。

Activation syndromeは抗うつ薬の投与初期や用量変更 (特に増量) 時などに生じる。また、一般に30歳未満の若年者や不安感の強い患者、SSRIの作用が強くなるような代謝の遅い患者、脳のセロトニン受容体が敏感な患者などに起こりやすいといわれている。一方、最近日本で行われた研究では、activation syndrome発症の予測因子としてパーソナリティ障害* の併発のみが有意な関連を認め、年齢、性別、抗うつ薬 (特にSSRI) の種類、ベンゾジアゼピンの併用、大うつ病や不安障害などの診断との関連は認められなかったという。

Activation syndromeの出現頻度は不明だが、抗うつ薬による不眠や不安、焦燥感など軽症の中枢刺激症状は、SSRI服用者の10~20%に出現するとの報告がある。さらに、activation syndromeをそのまま放置すると、自殺の危険性が高まるとの指摘もあり、症状の発現には注意が必要である。

症状、診断基準

Activation syndromeの明確な定義や診断基準は、現時点ではまだ存在しない。

その症状は、不眠、不安、焦燥、パニック発作、易刺激性、衝動性などといった広範囲に渡る中枢刺激症状であり、限定はされないという。ただし、FDAによる2004年の勧告の中では、以下の表に示す10症状がactivation syndromeの症状として列挙されている。

表 Activation syndromeの症状

・不安	・敵意
・焦燥	・衝動性
・パニック発作	・アカシジア
・不眠	・軽躁
・易刺激性	・躁状態

Activation syndromeは、典型的にはSSRI投与開始もしくは増量後、早期に生じるとされる。これについては、activation syndromeと並んで評されることの多い自殺関連事象が、特に抗うつ薬服薬開始9日目までの期間に高い危険性を示していることが参考になるかもしれない。

発現機序

現在のところ、SSRIによるactivation syndromeにはセロトニン (5 HT) 受容体のうち5 HT₂ 受容体が関与しているとする考えが主流である。5 HT₂ 受容体には2 A、2 B、2 Cのサブタイプがあり、このうち5 HT_{2A/2C} 受容体の刺激は不安を誘発、5 HT_{2C} 受容体の刺激は激昂、不穏状態の一因になるだろうとされている。

つまり現時点では、activation syndromeは、SSRI投与などによる急激な5 HT濃度の変化によって5 HT₂ 受容体への刺激が高まり、さらにドパミン神経系やノルアドレナリン神経系の異常活動も加わって発現すると考えられている。

ただし、これとは別の仮説もあり、その発現機序はまだ明確ではない。

治療、対処法

Activation syndromeが生じた場合には、可能であれば原因薬剤の減量、漸減中止が望ましい。また、必要に応じてベンゾジアゼピン系薬剤を併用することも有効であり、対処法として欧米では最も推奨されている。

ベンゾジアゼピン系薬剤は、欧米とは異なり日本では最初から併用投与されることが多い。また、欧米に比べるとSSRIの初期投与量が低めに設定されている。

このため、欧米に比べ日本ではactivation syndromeの発現頻度が抑えられているとされている。ベンゾジアゼピン系薬剤を漫然と併用投与することは、依存性の問題もあり避けるべきとされているが、SSRI等抗うつ薬の投与初期に限って併用し、漸減、中止するなど、適宜必要な期間ベンゾジアゼピン系薬剤を使用することはactivation syndromeの発現を抑制する上で重要である、との意見もある。

* パーソナリティ障害

その人の行動や物事のとらえ方（認知の仕方、感情の強さ、対人関係、衝動の制御など）が、周囲の人々からみて大きく偏っており、そのことで本人も周囲の人も苦痛を抱く状態。

personality disorderの訳語で、従来「人格障害」とされることが多かった。

<参考>

- 1) 尾鷲登志美、大坪天平:SSRIによるactivation syndromeの定義、病態、治療、予防, 臨床精神薬理 2008; 11 : 1813 1819 .
- 2) 張賢徳、田島治 他: SSRI その光と影, 臨床精神薬理 2007 ; 10 : 147 156 .
- 3) 今泉真知子: 日経DIクイズ 処方せんを読む, NIKKEI Drug Information 2008 ; 通巻123号 : PE 1 PE2 .
- 4) 強迫性障害の研究, 8, OCD研究会 編, 星和書店, 東京, (2007), pp 91 97 .
- 5) グッドマン・ギルマン薬理書, 11, 高折修二、福田英臣 他監訳, 廣川書店, 東京, (2007), pp 373、540 .
- 6) 仙波純一: 精神薬理学エッセンシャルズ, 2 , メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, (2002), pp 242 247 .
- 7) 坂元薫:抗うつ薬が誘発するactivation syndromeの発現率と予測因子, パキシル情報サイト Paxil.jp , エキスパート コメント .(2009年8月31日アクセス)