

摂食障害の薬物療法

—Comorbidity も含めて—

大谷 正人*・鶴飼あかり**・角屋亜希子**

Pharmacotherapy for Eating Disorders: Referring to Their Comorbidity

Masato OTANI, Akari UKAI and Akiko KAKUYA

I. はじめに

摂食障害における薬物療法の意義に関しては、一般的には神経性無食欲症で効果が乏しく、神経性大食症においては、ある程度有効であるとされている¹⁾。しかし、摂食障害は Comorbidity の非常に高い疾患であり、あらゆる精神障害の中で物質乱用とともに最も死亡率の高い疾患であるとの報告もみられる^{1,7)}。摂食障害において、多面的治療 (multi-modal approach) の重要性が指摘されているが¹⁵⁾、Comorbidity や死亡率の高さ (その一因は自殺である) も考えると、文献上指摘されている以上に薬物療法は重要である。摂食障害における薬物の有効性については、日常の診療における薬物の使用を総合的に評価する試みも重要と思われる。そこで本研究においては、著者がこの3年間に実際に診察した摂食障害患者100名について、薬物療法の概要をまとめ考察したい。

II. 方 法

平成10年(1998年)7月から平成13年(2001年)6月までの3年間に著者のもとで少なくとも4回以上続けて治療を受けた摂食障害患者100人を対象と

した。調査期間を3年としたのは、近年発売された SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) や SNRI (serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor) の効果も評価したいとの意図もあった。診断は DSM-IV によったが、対象者の内訳は表1のようになった。著者の場合、患者に若年層もかなり多いため神経性無食欲症の方がやや多くなった。なお、神経性無食欲症、神経性大食症、特定不能の摂食障害をそれぞれ AN、BN、ED-NOS と略し、神経性無食欲症の制限型、むちゃ食い/排出型をそれぞれ AN-R、AN-BP、神経性大食症の排出型、非排出型を、BN-P、BN-NP と略した。

また摂食障害における Comorbidity、および摂食障害とうつ病エピソードに対する抗うつ薬などの効果を中心に調査・検討した。薬剤の効果については、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、やや悪化、悪化の6段階で評価した。なお、抗不安薬は摂食障害の症状に対して薬剤間の差が不明瞭であり、スルピリド以外の抗精神病薬は使用頻度が乏しかったため、薬剤間の比較検討はしなかった。

表1. 摂食障害の病型分類

神経性無食欲症		神経性大食症		特定不能の 摂食障害
制限型	むちゃ食い/排出型	排出型	非排出型	
27	19	27	13	14

(数字は患者数と%の双方を示す)

* 三重大学教育学部

** 三重大学大学院教育学研究科

Ⅲ. 結 果

1. 摂食障害の Comorbidity

摂食障害の Comorbidity で最も高頻度に見られたのは、大うつ病エピソードであった(図1)。この大うつ病エピソードは、大うつ病性障害の場合が多かったが、他の気分障害、不安障害、解離性障害、精神病性障害などにおいても見られた。重症度により分類すると、軽症が最も多かった。AN-BP および BN-NP では、中等症以上の方が多く、ED-NOS では、重症例がみられなかった(表2)。

次に目立ったのは、人格障害で22%にみられた。特に境界性が最も多く、回避性、強迫性が次いで多かった(表3)。排出行動を伴う型では、人格障害を合併することが多い傾向にあり、ED-NOS では一例もみられなかった。

2. 抗うつ薬の適応とその効果

抗うつ薬は、大うつ病エピソードを伴う場合ほぼ全例に、伴わない場合でも過半数の症例に使用された(表4)。むちゃ食いを伴う場合、使用頻度が高くなった。10例以上の症例に使用された8種類の抗うつ薬とスルピリドについて摂食障害の中

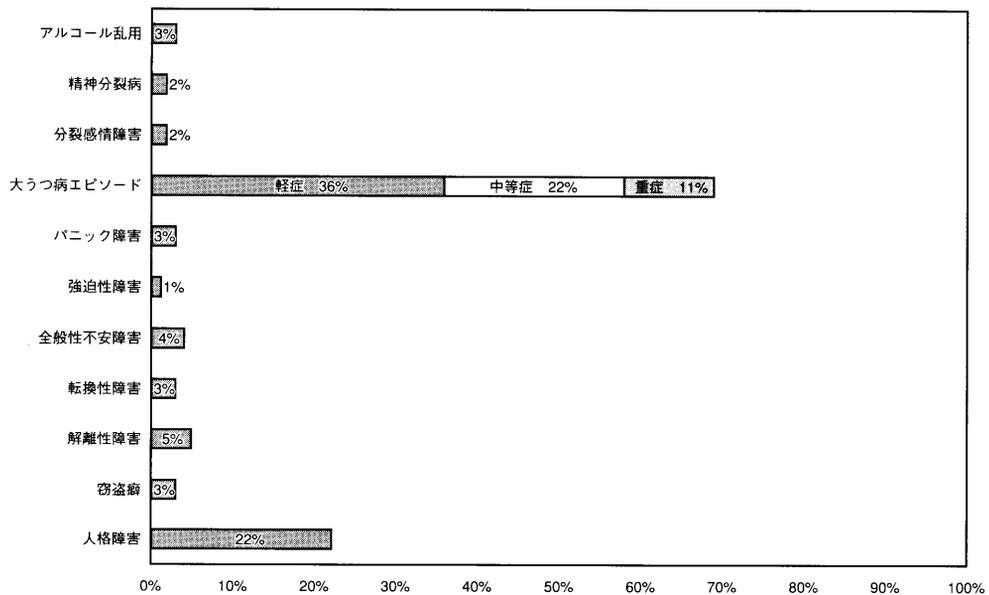


図1. 摂食障害の Comorbidity

表2. 摂食障害における大うつ病エピソード

	神経性無食欲症		神経性大食症		特定不能の 摂食障害
	制限型	むちゃ食い/排出型	排出型	非排出型	
軽 症	11/27 (41%)	4/19 (21%)	12/27 (44%)	4/13 (31%)	5/14 (36%)
中 等 症	4/27 (15%)	4/19 (21%)	9/27 (33%)	4/13 (31%)	1/14 (7%)
重 症	3/27 (11%)	3/19 (16%)	3/27 (11%)	2/13 (15%)	0 (0%)
計	18/27 (67%)	11/19 (47%)	24/27 (89%)	10/13 (77%)	6/14 (43%)

大うつ病エピソードを伴った患者数/各病型別の患者数
(%は大うつ病エピソードの合併率を示す)

表 3. 摂食障害における人格障害

	神経性無食欲症		神経性大食症		特定不能の 摂食障害	計
	制限型	むちゃ食い／排出型	排出型	非排出型		
分裂病質		1				1
境界性	1	2	4	1		8
演技性				1		1
自己愛性			1			1
回避性	1	1	1	1		4
依存性				1		1
強迫性	1	1	2			4
特定不能		2				2
計	3	7	8	4	0	22

表 4. 摂食障害における抗うつ薬の適用

	神経性無食欲症		神経性大食症		特定不能の 摂食障害	計
	制限型	むちゃ食い／排出型	排出型	非排出型		
大うつ病エピソードを 伴う摂食障害	17/18 (94%)	11/11 (100%)	24/24 (100%)	10/10 (100%)	6/6 (100%)	68/69 (99%)
大うつ病エピソードを 伴わない摂食障害	4/9 (44%)	5/8 (63%)	2/3 (67%)	3/3 (100%)	4/8 (50%)	18/31 (58%)

心症状、すなわち DSM-IV の診断基準に該当する症状に対する効果について比較検討したところ、摂食障害全体では、フルボキサミン、パロキセチン、スルピリドの 3 剤においては、何らかの改善をさせた症例が約半数あった (表 5)。クロミプラミンは、次いで効果が認められたが、起立性低血圧、排尿困難、便秘などの副作用が多かった。

タイプ別にみると、AN-R で最も有効であったのはスルピリドで、クロミプラミン、フルボキサ

ミン、マプロチリンでも 1/3 の症例で何らかの効果はみられた。AN-BP では、パロキセチン、フルボキサミンが最も有効であった。BN-P では、クロミプラミン、トラドゾン、フルボキサミン、パロキセチンが効果的であった。BN-NP に対しても、パロキセチン、フルボキサミンは約半数において効果があったが、ミルナシبرانについては使用例が少ないため、まだ判断しにくい。

一方、摂食障害においてみられやすい大うつ病

表 5. 摂食障害の中心症状に対する抗うつ薬とスルピリドの効果

	神経性無食欲症		神経性大食症		特定不能の 摂食障害	計
	制限型	むちゃ食い／排出型	排出型	非排出型		
アミトリプチリン	2/ 9 (22%)	1/ 8 (13%)	2/ 9 (22%)	0/ 3 (0%)	0/ 2 (0%)	5/31 (16%)
クロミプラミン	2/ 6 (33%)	2/ 7 (29%)	6/ 9 (67%)	2/ 7 (29%)	1/ 2 (50%)	13/32 (41%)
ドスレピン	0/ 6 (0%)	0/ 1 (0%)	0/ 1 (0%)	0/ 1 (0%)	0/ 1 (0%)	0/10 (0%)
トラドゾン	0/ 2 (0%)	1/ 4 (25%)	3/ 5 (60%)	1/ 5 (20%)	0/ 1 (0%)	5/17 (29%)
マプロチリン	6/19 (32%)	0/ 4 (0%)	1/ 6 (17%)		4/ 4 (100%)	11/33 (33%)
フルボキサミン	2/ 6 (33%)	5/11 (45%)	11/20 (55%)	6/13 (46%)	6/ 8 (75%)	30/58 (52%)
パロキセチン	0/ 1 (0%)	4/ 7 (57%)	6/14 (43%)	3/ 6 (50%)	1/ 3 (33%)	14/31 (45%)
ミルナシبران	0/ 9 (0%)	0/ 4 (0%)	0/ 6 (0%)	2/ 3 (67%)	0/ 2 (0%)	2/24 (8%)
スルピリド	11/23 (48%)	0/ 3 (0%)			2/ 3 (67%)	13/29 (45%)

抗うつ薬等を服用した患者のうち、軽度以上の改善を示した患者の実数と%を示した。

表6. 摂食障害における大うつ病エピソードに対する抗うつ薬の効果

	著明・中等度改善	軽度改善	不変・悪化
アミトリプチリン	5/29 (17%)	19/29 (66%)	5/29 (17%)
クロミプラミン	1/27 (4%)	22/27 (81%)	4/27 (15%)
ドスレピン	1/8 (12%)	7/8 (88%)	0/8 (0%)
ドラドゾン	0/16 (0%)	9/16 (56%)	7/16 (44%)
マプロチリン	1/28 (3%)	17/28 (61%)	10/28 (36%)
フルボキサミン	4/46 (9%)	28/46 (61%)	14/46 (30%)
パロキセチン	2/22 (9%)	12/22 (55%)	8/22 (36%)
ミルナシブラン	4/17 (24%)	9/17 (53%)	4/17 (24%)

表7. 摂食障害の諸症状に対して中等度以上の効果を示した薬物

	神経性無食欲症		神経性大食症		特定不能の 摂食障害	計
	制限型	むちゃ食い/排出型	排出型	非排出型		
アミトリプチリン	2	1	2			5 (16)
フルボキサミン	1	3	3	1	2	10 (17)
パロキセチン	1	2	2	1		6 (19)
ミルナシブラン	2			1	1	4 (17)

ただし、中程度以上の効果を示した症例が1例であった薬物は除いた。
() は、その薬の処方例における%を示す。

エピソードに対する抗うつ薬の効果については、どの薬剤も過半数の症例において有効であった。この中でも、ミルナシブランは、副作用も少なく、改善の程度も強かった(表6)。

抗うつ薬の改善効果の程度としては軽度であることが多かったが、パロキセチン、フルボキサミン、ミルナシブラン、アミトリプチリンの4剤については、1/5から1/6の症例において中等度以上の効果を示し得ることがわかった(表7)。

IV. 考 察

1. 摂食障害の comorbidity とその薬物療法の重要性

2000年に改訂されたアメリカ精神医学会によるガイドライン¹⁾によれば、摂食障害の Comorbidity として、大うつ病や気分変調症が50-75%、双極性障害が4-6%、強迫性障害が25%、物質乱用がBNで30-37%、ANで12-18%、人格障害が42-75%などとなっている。本研究ではうつ病エピソードを除き、いずれも低い頻度となっているが、この差は、著者の対象では10代の患者が55名と過半数を占めていること他にも、診断の手続きが構造化された場となっていないことから生じていると思われる。Braun⁴⁾によれば構造化さ

れた面接では、摂食障害における DSM-IV の axis I の Comorbidity は81.9%、axis II は69%であるのに対して、館^{17,18)}による非構造化された面接での Comorbidity は axis I は40%、axis II は22%とそれぞれかなり少ない数値となっていた。

これまでの研究^{1,8)}や、今回の結果から、まず重要な Comorbidity として大うつ病エピソード、人格障害、神経症性障害があり、他に注意すべき Comorbidity として物質乱用、精神性病性障害、虐待を考慮にいれておくことが重要である。

摂食障害の多面的・統合的治療の中で、認知行動療法なども含めた精神療法が最も重要な位置を占める^{3,15)}。薬物療法について下坂¹⁶⁾は、非常に軽症の場合を別として、摂食障害を治療するときには薬物を欠かすことはできないと指摘している。摂食障害治療の第一人者の一人である下坂の指摘は、摂食障害の Comorbidity の高さ、特にうつ病エピソードや人格障害の合併の高さ、また反復性の自傷のような衝動制御の困難がしばしば存在すること⁶⁾、またその難治性・遷延性を考えると、確かに肯かれるところである。

この難治性・遷延性の背景としては、心と脳・身体の高い連関、病識の乏しさと症状の自我親和性、および症状の悪循環が自然治癒力を妨げている

ることがあげられるだろう。

2. 神経伝達物質の変化と薬物選択

摂食障害の薬物治療を考える時、摂食障害において神経伝達物質の果たす役割を考えることが必要になる。摂食機構との関連が最もわかっているのはセロトニン (5HT) であり、セロトニンは摂食抑制物質として作用する²⁾。これに対して、ノルアドレナリン (NA) は、視床下部室傍核・腹内側核の摂食停止機構を抑制する、つまり摂食を促進するのに対して、脳弓周囲部では摂食抑制の働きを持つ²⁾。またドーパミンは、視床下部外側野の摂食誘発機構を促進する。

AN で尿中 MHPG が減少し体重回復後に正常化することから、低体重時の AN の過活動は、飢餓状態による視床下部の NE 代謝低下を代償するために生じていると Brooks⁵⁾ により報告されている。マプロチリンは、NA のトランスポーターを選択的に阻害し、5HT への作用はほとんどない抗うつ薬であるが¹⁹⁾、本研究でマプロチリンが AN-R の 1/3 の症例で多少効果があったことは、AN-R における NA の関与が推測される。

Kaye ら^{9,10)} は、AN において髄液中の 5-HIAA は低体重時には低値で、体重回復とともに上昇することを報告しているが¹²⁾、AN におけるセロトニン系の異常は、低栄養状態による二次的結果かもしれない¹³⁾。このことに関連して、SSRI が低体重の AN の体重回復に対しては無効であるが、体重を回復した AN の維持療法に有効であるとの報告⁹⁾ もあるが、臨床的には低体重の AN であっても、体重や食事への過度のこだわりや関連した抑うつ症状に対して SSRI がある程度奏功することは本研究でもしばしば認められた。ただこの際、SSRI の持つ食欲抑制効果を出さないためには、AN では少量で処方される必要があると思われる。

AN における Sulpiride の有効性については、二重盲検法による比較では否定されているが²⁰⁾、これらは 300-400 mg/日を投与するというかなり多量の投与による比較であり、本研究における 50-150 mg 投与とは、効果の出方が異なると思われる。切池ら¹¹⁾ が述べているように、Sulpiride は食欲高進作用を有し体重増加をもたらし、これに加えて抑鬱症状も改善し、副作用も少ないことから、精神療法や行動療法がうまくいかない AN-R に一度試みてもよい薬剤であると考えられる。

BN ではむちゃ食いの頻度と髄液中の 5-HIAA 濃

度には負の相関関係が存在している¹³⁾ ことから、BN では脳内セロトニン機能低下が示唆されており¹²⁾、BN における SSRI の使用は適切なものである。本研究においても、AN-BP、BN-P、BN-NP のいずれのタイプにおいても、およそ半数の症例において SSRI は摂食行動異常を改善するのに有効であった。アメリカ精神医学会のガイドラインにおける改善率 50-75% より低いことについては、BN で最もよく使用されている fluoxetine がまだ日本で使用されていないことその他に、投与量に違いがあるかもしれない。

SSRI と少量の非定型抗精神病薬 (risperidone, clozapine 等) の併用療法は、AN-R に対して有効という報告¹⁴⁾ も薬理的に興味深いのが例数が少ないため、今後の検証が待たれる。

V. ま と め

摂食障害の薬物療法の指針として、以下のよう

- ① AN で体重減少が著しい時は、栄養補給、運動制限が最優先する。
- ② その他の摂食障害では、Comorbidity の高さや治癒に要する期間の長さなどから、他の精神療法と併用しながら薬物療法も併用する方が一般的には望ましい。
- ③ 摂食障害の Comorbidity に対しては、それぞれに適した薬物療法を併用する。
- ④ AN-R 以外の摂食障害に対しては、SSRI が first choice となる。

SSRI は食欲抑制効果を持つが、少量なら AN の食欲をさらに落とすことはない。

- ⑤ AN-R に対して、sulpiride などを少量から試みる価値はある。
- ⑥ 摂食障害の改善した状態を維持するための薬物療法は、原則的には推奨されるべきである。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). Am J Psychiatry 157: 1, Supplement; 1-39, 2000
- 2) 粟生修司, 末松弘行: 食欲と飲食行動. 新医学大系10, 脳と行動, pp 65-78, 中山書店, 1994
- 3) Bacaltchuk J, Trefiglio RP, Oliveira IR, et al.: Antidepressants versus psychotherapy for buli-

- mia nervosa: a systemic review. *J Clin Pharmacy Therapeutics* 24: 23-31, 1999
- 4) Braun DL, Sunday SR, Halmi KA: Psychiatric comorbidity in patients with eating disorders. *Psychol Med* 24: 859-867, 1994
 - 5) Brooks A, Liu J, Pirke KM: Semistarvation-induced hyperactivity compensates for decreased norepinephrine and dopamine turnover in the mediobasal hypothalamus of the rat. *J Neur Transm* 79: 113-124, 1990
 - 6) 浜垣誠司: 過食の精神病理に関する一考察: 強迫と解離の弁証法. *精神神経誌* 97: 1-30, 1995
 - 7) Harris EC, Barraclough B: Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry* 173: 11-53, 1998
 - 8) 加茂登志子, 笠原敏彦: 摂食障害の長期的転帰と comorbidity. *精神医学* 40: 234-246, 1998
 - 9) Kaye W, Gendall K, Strober M: Serotonin neuronal function and selective serotonin reuptake inhibitor treatment in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 44: 825-838, 1998
 - 10) Kaye W, Klump K, Frank G, et al.: Anorexia and bulimia nervosa. *Annu Rev Med* 51: 299-313, 2000
 - 11) 切池信夫, 永田利彦: 摂食障害の治療と薬物. *神経精神薬理* 15: 291-299, 1993
 - 12) 切池信夫, 井上幸紀: SSRI と摂食障害. *神経精神薬理* 17: 275-282, 1995
 - 13) 小牧 元: 身体的検査—内分泌学的動態. *臨床精神医学講座 S4, 摂食障害・性障害*, pp 144-154, 中山書店, 2000
 - 14) Newman-Toker J: Risperidone in anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 941-942, 2000
 - 15) Otani M, Yoshida H, Inui T, Kitayama I: Various modes of Treatment and prognostic indicators for eating disorders. *三重大学教育学部研究紀要 (自然科学)* 50: 89-97, 1999
 - 16) 下坂幸三: 摂食障害治療のこつ. 金剛出版, 2001
 - 17) 館 直彦, 松永裕紀子, 松沢信彦ほか: 東京慈恵会医科大学精神科外来における摂食障害患者の comorbidity の検討. *児童青年精医と近接領域* 39: 62-63, 1998
 - 18) 館 直彦: 精神医学的合併症. *臨床精神医学講座 S4, 摂食障害・性障害*, pp 125-136, 中山書店, 2000
 - 19) 融 道男: 向精神薬マニュアル第2版. 医学書院, 2001
 - 20) Vandereycken W: Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa: a double-blind placebo-controlled study with sulpiride. *Br J Psychiatry* 144: 288-294, 1984