

## 大学生メンタルヘルスと薬物療法の現在

### Current Trends of College Student Mental Health and Pharmacotherapy

近江 翼\*

OMI, Tsubasa

近年、大学を取り巻く環境変化にはめまぐるしいものがある。少子化や大学新設ラッシュは学生の多様化と学力低下をもたらし、わが国の経済状況は大学生の職業選択に大きな影響を与えている。加えて、昨年来の新型コロナウイルスの蔓延は、就学環境にもさまざまな形で影を投げかけた。大学は休校が続き、講義がオンライン化されるに留まらず、バイト収入の減少による学費滞納や、周囲とのコミュニケーション不足に起因するメンタルヘルスの不調など、われわれ教職員が取り組むべき課題は多い。

元来、大学生はライフサイクルにおける青年期の中核をなす時期であり、統合失調症や気分障害の好発時期でもあって、精神医学にとってきわめて重要な時期である。さらに昨今は、発達障害という疾患概念の顕在化とそれに伴う不適応の増加など、大学生のメンタルヘルスへの対応はますます重要性を増している。将来への展望が見通せないわが国の経済状況にコロナウイルスの影響が加わって、精神的不調を来す学生のさらなる増加が予測される。精神疾患に対する、早期発見・早期治療を基本とした適時・適正な対応への取り組みが、今問われている。

本稿では、筆者が在籍する埼玉大学保健センターでの自験例を踏まえながら、青年期にみられる心理面の特徴と大学生メンタルヘルスを取り巻く現状と課題、青年期に発症することの多い精神疾患とそれに対する薬物療法の最新の知見などについて論じた。

キーワード：大学生メンタルヘルス、青年期心性、精神障害、薬物療法

#### はじめに

近年、大学生を取り巻く環境の変化には目まぐるしいものがある。18歳人口の減少に反して大学の新設が進み、すでに大学進学率は56.1%(2019年)に達した。それに伴って大学の大衆化が一気に進展し、学生の多様化は大きな広がりを見せている。これまで稀にしか見られなかった発達障害やひきこもりといった病態は常態化し、学力レベルの低下も囁かれるようになっ

\* おうみ・つばさ、埼玉大学教育機構保健センター准教授、臨床精神医学、リエゾン精神医学、老年精神医学、精神保健学、地域精神医学

た。学生の資質にも変容が窺われ、キャンパスでも、自分の問題をうまく表現できない学生や、問題解決への理解や行動を起こす自発的な動きの見えづらさ学生に遭遇することが増えた（川上、2013）ように感じられ、それがまた、新たな不適応事例につながっているように思える。

元来、大学生はライフサイクルにおける青年期の中核をなす時期である。Identity（自我同一性）の確立という人生でもっとも困難な課題と格闘しながら、腕き、傷つき、漂い、恐る恐る大人へと歩みを続けて行く時期であるが、今般のわが国の社会的、経済的状況はその混乱にいつそう拍車をかけているようだ。

大学生のメンタルヘルスと就学状況は相関が深いと考えられるが、その基本資料となる「大学における休学・退学・留年学生に関する調査」が、1973年から継続的に実施されてきた（現在は国立大学法人保健管理施設協議会メンタルヘルス委員会が主催）。その第41報となる2019年度版（2018年4月～2019年3月の在籍大学生が対象）には、国立大学78校が参加し、在籍学生総数412,205人（男子262,781人、女子149,424人）を対象に調査が行われた。

その結果、休学率は2.9%（男子3.1%、女子2.5%）で、退学率は1.2%（男子1.5%、女子0.7%）であった。休学率、退学率ともに、男子が女子を上回っている。両者の年次推移を見ると、休学率は1989年度に退学率を上回り、その後も上昇を続け、現在は調査当初の3倍強と高い状態が続いている。対して退学率は、1982年度から徐々に増加するも、1999年度をピークにやや減少し、2008年度からは横ばい状態にある。またどの年次でも、休学率・退学率ともに男子が女子より高い。留年率は4.8%（男子6.0%、女子2.7%）で、1990年度から増加曲線を描き、2002年度からは減少傾向にある。留年率も男子の方が高いが、男女差は縮小傾向にある。

次に、参加78校の中で、休学・退学理由が明記されていた62校に対して、休学・退学理由を調べている（休学・退学理由についての実態調査結果）。対象となる在籍学生305,348人（男子192,932人、女子112,416人）に対して、休学者は8,999人（2.9%）、退学者は3,845人（1.3%）であった。そのうち、「精神障害」を理由とした休学者は816名、退学者は172人で、「精神障害の疑い」を理由とした休学者は134名、退学者44人であった。両者を合わせて、精神障害の関与を理由とする休学者は950人、退学者は216人であった。これは、全休学者の10.1%、全退学者の5.5%を占めていることになる。ただ、調査に上がらなかった潜在例は相当数いるものと予測されるので、実数はこの数字よりはるかに多いと考えられる。精神障害の内訳をみると、休学者・退学者ともに、もっとも多かったのは気分障害で、ついで神経症性障害・ストレス関連障害・身体表現性障害であり、この両者で大半を占めていた。

これら調査結果は、大学生メンタルヘルスへの対応の重要性を改めて示唆するものであり、精神疾患の早期発見・早期治療を基本とする、適時・適正な対応への取り組みが問われている。

本論では、大学生心性と大学生を取り巻く環境変化について概説し、大学生に見られる主要な精神障害を紹介した。次いで、精神科治療の中心をなす薬物療法について、とりわけ近年著しい進歩を遂げている、抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬について、最新の知見を踏まえながら、薬物療法の現在を詳説した。

## I ライフサイクルにおける大学生

青年期という概念の萌芽は Rousseau, J. J. の「エミール」にまで遡ることができる。近代以前の単純な社会では、子どもは成人式などの通過儀礼をすませるとすぐに大人の仲間入りをした。子どもは小さな大人とみなされ、7～8 歳になると徒弟修業に出て、飲酒も恋愛も自由となり、大人と同等に扱われた (Ariés, P. 「子どもの誕生」)。青年期という段階はなかったのである。

産業革命の進展とともに、社会で自立するのに必要な知識や技術の習得が求められるようになり、近代的教育制度の確立に伴って青年期が発達段階の一つとして認められるようになった。やがて 20 世紀初頭、Hall, S. (「青年期」1904) や Spranger, E. らによって、青年期は本格的な心理学概念とされるようになった。戦後、青年心理学研究を大きく促進させる契機となったのは Erikson, E.H. である。

人間の精神機能は、成長に伴って発達し、やがて加齢とともに衰えていく。この人間の精神発達、いわゆる life cycle はいろいろに分類されているが、Freud, S. は、libido (性的エネルギー) の発達を中心に据えて、出生から青年期までを、口唇期 (0～1 歳)、肛門期 (1～3 歳)、男根期 (3～5 歳)、潜伏期 (5～12 歳)、性器期 (12 歳以降) の 5 段階に分けた。性的発達よりも心理的社会的発達を重視した Erikson は、Freud の 5 段階に相当するものに、さらに成人期から死までの 3 段階を加えて、人生を 8 つの段階に分けた。Erikson は、「私は何者であるか、何者であり得るか」というテーマを現代青年の心理的中心主題と捉えて、このテーマを identity という用語にあて、青年期 (adolescence) の課題は identity の確立であるとしたのである。

わが国で青年期に注目が集まるようになったのは、学生運動が収束し始めた 1970 年代のことである。この頃までに日本社会は高度成長を遂げ、高校進学率と大学進学率が飛躍的に増大した。こうした社会構造の変化は、子どもと大人間の marginal な (境界的) 年齢層を増大させることになり、いわゆる「モラトリアム」や「青年期の延長」が新たな問題とされるようになった。笠原嘉 (「青年の精神病理」) の「青年期の延長とその区分」の図式によると、青年期は、プレ青年期 (10～14 歳)、青年前期 (14～17 歳)、青年後期 (17～22 歳)、プレ成人期 (22～30 歳) に区分されている。現在では青年期はさらに延長され、40 歳近くになっても青年期心性を持つ者が少なからず見いだされるが、今なおその区分は有効であろう。大学生という時期は、まさしくこの青年期中核にあたる。

青年期は子どもから大人への移行の時期である。若者はさまざまな体験を経て成長し、将来の人生設計を行い、自立の道を進んで行く。第二次性徴の発現に伴う大きな身体的変化の中で、心は優越感と劣等感の間に揺れ動き、不安に沈み、極端に走り、孤独に陥りながら、「自分とは何者か、何者であり得るのか」という大きなテーマにぶつかる。若者は identity の確立をめぐる混乱 (identity crisis) の中を漂いながら、模索し、悩み、葛藤を抱きつつ、自分を見つめて、大人 (成人期) へと成長して行く。

## II 変貌する大学生

わが国において青年期が注目されるようになった 1970 年代から約半世紀が経ち、現代日本の大学生を取り巻く環境は大きく変わった。1970 年と 2019 年という、50 年の時を経た両年度の諸事象を比較しながら、その変貌の一端をみてみよう。

まず大学入学年齢である 18 歳人口は、1970 年の 198 万人が、2019 年には 130 万人となり、50 年間で 68 万人減少した。これに対して大学生数（4 年制、以下同）は、1970 年の 140.6 万人（女子 18.0%）が、2019 年には 291.8 万人（女子 44.3%）となって、逆に 151.2 万人（2.07 倍）も増加している（文部科学省統計要覧、以下同）。単純計算すれば、大学に進学した高校生の割合（大学進学率）は、1970 年の 17.7%が、2019 年には 56.1%となり、およそ 3 倍に増えたことになる。今や高校卒業生の半数以上が 4 年制大学に進学していることになる。中でも女子の占める割合の増加は著しく、現在では大学生の半数近くを女子が占めている。一方、大学の数を見てみると、1970 年の 382 校が、2019 年には 786 校となり、50 年間で 404 校（2.6 倍）も増加した。現在もいくつかの大学の廃止が進む一方、それを上回る大学の新設が続いている。

18 歳人口の減少に反して大学生数が急増したことで、大学の大衆化が一気に進んだ一方、1970 年当時にはほとんど見られなかった大学の定員割れ現象が出現している。たとえば、私立大学では、2017 年には 229 校（39.4%）で、2018 年には 220 校（36.1%）で定員割れが起こっている（旺文社教育情報センター）。大学の定員割れ現象は今後さらに進むと考えられ、いずれは国公立大学にも及び、全国で大学の淘汰が始まることが予測される。大学の大衆化はすなわち多様な大学生の存在を意味しており、大学生の学力レベルの低下（「分数ができない大学生」）や、学生の不適応といった新たな問題が浮上してきている。

2008 年に計画された「留学生 30 万人計画」は、数値的にはすでに 2017 年に達成されて、1970 年に 7,730 人であった外国人留学生は、2019 年には 89,602 人と、50 年間で 11.6 倍に増加している（文部科学省留学生課および日本学生支援機構）。外国人留学生数の多くはアジアからの留学生で、その大半を中国が占めている。留学生受け入れ制度にはさまざまな問題点が指摘されているが、海外留学生と交わるキャンパスは今や日常の光景となっている。

職業の選択は、identity の確立の要諦ともいえる最大課題であるが、日本企業では新卒採用が大半を占めているので、学生が就職活動をする時期の経済状況が職業選択に大きな影響を及ぼすことになる。たとえば、1993 から 2004 年の、いわゆる就職氷河期に卒業した学生は円滑な就職活動に阻まれ、希望する職に就けなかった者は約 100 万人と見込まれており（内閣官房就職氷河期支援推進室）、その傷跡を今なお引き摺っている。職業選択と密接に関係する日本経済は、この 50 年間どのように推移してきたのであろうか。

戦後 1950 年代から高度成長を続けた日本経済は、1970 年代から安定成長期に移行したものの、1990 年のバブル崩壊とともに深刻な低迷期に突入した。いわゆる「失われた 30 年」である。この間、経済のグローバル化の進展とともに、高度成長を支えたわが国固有の終身雇用制度は崩壊し、労働の流動化が一気に進んだ。その結果、正規雇用と非正規雇用の二極分化が凄

まじい勢いで拡大し、現在の深刻な事態を招いている。総務省労働力調査では、2019年の非正規雇用労働者は全雇用者の38.3%を占めている。経済の低迷は当然ながら所得の低下に直結する。失われた30年の間、日本人の平均所得は長期低落状況が続き、2019年の日本人平均所得は436万円であった（国庁民間給与実態調査）。一方、大学授業料は高騰を続けており、総務省統計局小売物価統計調査に基づく年次統計からみると、国立大学は、1970年に12,000円であった授業料が、2019年には535,800円と、50年間で44.7倍に高騰した。因みに、私立大学（理系）では、1970年授業料98,440円が、最新データである2016年は1,100,963円と、11.2倍の上昇であるので、国立私学間の格差は8.2倍から2倍強に縮小しているのがわかる。所得低迷と授業料高騰の影響は、たとえば奨学金利用割合に色濃く反映しており、2018年の貸与奨学金利用割合は37.5%で、学生2.7人に1人が利用している（日本学生支援機構）。今では、卒業後に待ち受ける多額の奨学金返済は大きな社会問題になるほどである。

このように経済の低迷に喘ぐ現在の日本で、大学生の職業選択はきわめて困難な状況にある。将来を見通せる職業の不在に困惑し、人生の展望が描けない不安の中で学生たちは職業選択に躊躇い、立ち竦むばかりではないだろうか。

### Ⅲ 大学生にみられる精神障害

ライフサイクルにおける発達段階には、それぞれ固有の感情的、心理的、行動的な特徴があり、社会の状況に大きく修飾されながら、その年代を生きる者の精神障害の発生や病像に大きな影響を与えている。

大学生のメンタルヘルスを考える上で特に考慮すべき点がいくつかある。それはまず、大学生という時期が精神医学上もっとも重要な疾患である統合失調症やうつ病の好発時期にあたるということである。また、青年期心性の一般的特徴として、刺激に対する過敏性、不安傾向、論理の飛躍、非論理的・感情的・自己中心的思考、感情の両価性などが存在するが、これらの程度が強いつきにはその言動は奇矯なものとなり、精神病と区別がつきにくいことも少なくない。その結果、ある精神状態が精神疾患によるものであるのか、あるいは発達段階の一時期に生じた一過性の混乱状態であるのかの鑑別がきわめて重要となる。さらに青年期では、心的葛藤が神経症的な症状に止まらず、行動化（acting out）や現実からの逃避といった直接行動で表現されることが多いのが特徴である。摂食障害、不登校、ひきこもり、無気力反応、自殺などがそれにあたるといえよう。こうした要因が重なると、病像は非定型になりやすく、従来の臨床的疾患単位から逸脱することが少なくないことにも留意すべきである。加えて大学生の場合には、中高生や社会人とは異なって、早期発見、早期治療をより困難にさせる要因がある。たとえば「ひきこもり」を例に考えてみよう。中高生であれば毎日学校に行くのが当たり前とされているために、欠席が続けば、学校でも家でも、あるいは本人も気づきやすい環境にあるといえる。社会人の場合でも、会社に出かけたり、本来何かをしているはずの時間帯に何もせず

にずっと家に居れば、周りも本人もすぐに何らかの異変に気づくことになる。しかし、大学生の場合は、毎日学校に行く必要はなく、中高生のように担任の先生が出欠を毎日管理していることもない。また、親元を離れて一人暮らしをしている学生が多いので、周りも本人もいっそう気づきにくい状況にある。友人関係が希薄な場合はなおさらであろう。本人もただ面倒くさいので学校に行っていないという認識しかないこともある。しかし、そういう「ひきこもり」っぽい状況が続いていくと、しだいにその状態に慣れてしまい、そのまま何をするのも面倒くさくなって、最終的に「ひきこもり」になってしまう可能性もある。統合失調所やうつ病の場合でも、同じような理由で早期発見・早期治療が遅れてしまうことは多い。長期留年を重ねる学生、退学生、休学生、あるいは、卒業後仕事にも就くことなく自閉状態に陥る者、いったん就職してもすぐに退社して社会を回避してひきこもる者など、その背後に精神障害が潜んでいることは少なくないと考えられる。

大学生メンタルヘルス上、とくに重要と考えられる主要な精神障害について概説する。

## 1) 統合失調症

統合失調症は、主に思春期から青年期に発症し、罹患率は約1%と頻度が高く、精神障害を代表する疾患である。かつては「精神分裂病」と呼ばれていたが、この言葉から連想される誤解や偏見もあり、この病気が生物学的基盤を持つ脳の病気であることが明らかになったこともあって、わが国では2002年に「統合失調症」と名称変更された。

原因は未だ不明であるが、遺伝的体質と環境要因が複雑に組み合わせられて発病すると考えられている。かつて統合失調症は「出立の病」と呼ばれたことがあるように、進学・就職・独立・結婚など、人生の進路における変化が発症の契機になることが多い。症状は複雑多彩で全体を理解するのは困難であるが、一般的に、陽性症状と陰性症状にわけて考えられることが多い。

陽性症状には幻覚、妄想、自我障害がある。幻覚とは実際に存在しない対象を存在するかのように知覚することで、実在しない声が聴こえる幻聴がもっとも多い。「おまえは馬鹿だ」といった批判・中傷、「生まれ」などの禁止・命令を内容とするものが大半である。妄想とは事実と異なることを信じて、訂正不可能な確信をいう。「誰かに見張られている」「後をつけられている」といった被害妄想が多い。自我障害とは、自他境界の破綻によって、「自分の考えが人に伝わっている」「自分は誰かに操られている」などと思込む症状をいう。

陰性症状には、活動性が低下して毎日を無為に過ごす意欲低下、自らの殻に閉じこもる自閉、感情的な反応が乏しくなる感情鈍麻などがある。病状が強いときには、自分自身が病気であることや、幻覚・妄想のような症状が病気によるものであることに気づくことができない。これを「病識の障害」という。病状が改善されれば、自分は病気であることの認識ができるようになる。

統合失調症は、非特異的な症状が出現する「前駆期（前兆期）」、活発な幻覚妄想が出現する

「急性期」、陽性症状がおさまってくる「回復期」、病状が安定して陰性症状が中心となる「慢性期」と経過するのが一般的であるが、事例によってさまざまであり一様ではない。

治療は身体療法と心理社会的療法に大別される。身体療法の中心は薬物療法である。1952年に chlorpromazine が治療薬として使用されてから薬物療法が第一選択となった。現在も多く抗精神病薬(antipsychotics)が開発されている(詳しくは後述)。心理社会的療法には、精神療法と環境療法(生活療法や社会復帰療法)がある。

予後は今なお不良で、半数は改善するが、1/3は治療に十分反応せず、最終的に数%が自殺既遂に至ると考えられている。近年の新しい抗精神病薬の開発に加え、発症後なるべく早期からの薬物療法開始と心理社会的ケアの進歩によって、予後が改善することについてはコンセンサスが得られている。

## 2) うつ病・双極性障害

「憂鬱である」「気分が落ち込んでいる」といった抑うつ気分、興味や喜びの喪失、意欲や活動性の減退、易疲労性などの症状が一定期間持続するものをうつ病という。基本となる障害が気分(感情)の障害であることから、国際疾病分類では、気分(感情)障害(mood (affective) disorders)に分類されている。躁状態とうつ状態とを反復する双極性障害も、気分障害の1つで、躁状態による行動化や、うつ状態などにより社会生活に大きな支障をきたすこともある。自殺率については、うつ病より頻度が高いという報告もある。双極I型障害が平均18歳、双極II型障害は20代半ばと言われており、大学生の時期に発症することも多い。近年、統合失調症と双極性障害の遺伝子研究(共通の感受性遺伝子が同定されている)などにより、双極性障害は統合失調症に近い位置にプロットするべきであると考えられる研究グループも出てきている。その流れもあり、国際的診断基準(DSM-5「精神疾患の分類と手引き」アメリカ精神医学会 2013年)では、「双極性障害および関連障害群」は、「統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群」と「抑うつ障害群」の間に位置づけられた。

生涯有病率(これまでうつ病を経験した者の割合)は3~7%で、近年著増傾向にある。最近、若い世代の中で、些細な不満を契機にやる気をなくして職場や学校を休み、自らうつ病であると述べる事例が増加している。この背景には、人格の未熟性や欲求不満に対する耐性の低下が窺われ、自尊心の高さや他罰的であるといった共通する特徴がみられる。薬物療法の効果が低く、他者に原因を求めて、復職(復学)しても同じことを繰り返すことが多く、職場のメンタルヘルスで問題となっている。

### 3) 不安障害

不安障害とは、不安を主症状とする疾患群をまとめた名称で、かつては神経症 (neurosis) と呼ばれていた。不安障害の原因は十分に解明されていないが、今日では、心因だけではなく、さまざまな脳内神経伝達物質系が関係する脳機能異常があると考えられている。不安障害の主症状は不安(anxiety)である。ここでいう不安(病的不安)とは、漠然とした恐れ的情感で、はっきりとした理由がないのに繰り返し襲ってきて、いつまでも長く持続する不安のことである。不安の現れ方にはいろいろな形があり、それによっていくつかの下位分類されている。

不安障害の一つであるパニック障害は、予期しない発作(パニック発作)が主症状である。予期しない発作とは、原因やきっかけもなく、突然、激しい動悸、息苦しさなどの身体症状を伴う強い不安に襲われることである。患者の多くは死の不安を感じて病院に駆け込むが、病院に着いた頃には症状はおさまっている。検査でも異常は認められずにそのまま帰宅するが、数日を置かずにもた発作を繰り返す、というのが典型例である。一度こうした発作を経験すると、いつまた起こるのでないかという心配が続く。ここれを「予期不安」という。その結果、パニック発作が起きたときに、そこから逃れられない、あるいは助けが得られない場所や状況を恐れて避ける(「広場恐怖」という)ことが多い。その結果、日常生活が制限されて、仕事に支障を来す場合がある。

### 4) 発達障害

近年、発達障害という概念が広く知られるようになった。発達障害とは、先天性の脳の機能障害であって、乳幼児期から発達の過程で症状が現れてくる。発達障害はいくつかのタイプに分類されているが、DSM-5では「自閉症」「高機能自閉症」「アスペルガー障害」を総称して、「自閉症スペクトラム症(ADS: Autism Spectrum Disorder)」と呼んでいる。

ASDは、「相互的な対人関係の障害」、「コミュニケーションの障害」、「興味や行動の偏り(こだわり)」の3症状が特徴で、症状に程度差はあるものの本質的には1つの障害単位と考えられている。原因は不明で、障害は生涯にわたる。有病率は1~2%で、男性は女性より数倍多い。

ASDには、場の空気が読めない、人の気持ちが読めない、暗黙のルールがわからない、融通がきかない、といった特徴があるので、周囲の人と関係を気づいたり維持することが難しく、自分の言いたいことや感じていることを相手にわかりやすく伝えたり、逆に、相手が言っていることを感じていることを理解し、気づくことが苦手である。加えて、自分の興味のあることや心地よい行動パターンにこだわり、それ以外の要請に対しては抵抗を示すことが多いので、大学キャンパス内では、「自分勝手」「変わった人」「困った人」と誤解され、敬遠されることが少なくない。

青年期になると自分と他者との違いに気づき、対人関係がうまく行かないことや、臨機応変

に仕事がこなせないことに悩んで受診する場合もある。ASDは、生まれつきの行動や思考の特性で、いわば個性、性格といえるものであり、しつけや育て方といった環境が原因ではないという周囲の理解が重要である。

## 5) 摂食障害

摂食障害とは、心理的要因に基づく食行動の重篤な障害をいう。たんなる食欲や食行動の異常ではなく、体重に対する過度のこだわりがあって、体重や体形への過剰な自己評価の影響が存在する。摂食障害は、神経性食欲不振症 (Anorexia Nervosa) と神経性過食症 (Bulimia Nervosa) に分けられる。

神経性食欲不振症は、拒食によって起こる持続的な体重減少が主徴である。青年期の未婚女子や若い成人女性に多いが、男性にもみられる。原因は不明であるが、社会文化的要因、生物学的要因、人格の脆弱性、心理学的機序などが関与しているといわれる。痩せたいという強い願望と肥満に対する恐怖を持ち、高度に痩せていてもそれを美しいという美的倒錯性を示す。痩せている方が調子がいいと活発に活動し、大人になりたくないという成熟拒否を示すことが多い。

神経性大食症は、コントロール不能な過食(むちゃ食い)を発作的に繰り返しながら、食後に強い罪悪感に陥って、自己誘発性嘔吐や緩下剤・利尿剤・甲状腺末の使用で体重増加を防ごうとする。そのため、神経性食欲不振症と違って痩せには至らない。

神経性食欲不振症について初めて医学的記載がなされたのは 1600 年代後半のことで、近年先進諸国で多発している。中枢性摂食異常調査研究班全国疫学調査によれば、1980 年からの 20 年間に約 10 倍の増加しており、実数はもっと多いと考えられる。多くは思春期・青年期に発症し、90%以上が女性である。

## 6) ひきこもり

ひきこもりとは「様々な要因の結果として、社会的参加（義務教育を含む就学、非常勤職員を含む就労、家庭外での交遊）を回避し、原則的には6ヶ月以上にわたって概ね過程にとどまり続けている状態」と定義されている（ひきこもりの評価・支援に関するガイドライン）。大学生でいえば、学校、アルバイトといった交流を避けて家庭（下宿）に留まり続けている状態である。「趣味の用事のときには外出したり、近所のコンビニなどには出かける」という広義のひきこもり状態から、「自室からは出るが、家からは出ない」、「自室からほとんど出ない」という狭義のひきこもり状態まで程度はさまざまである。ひきこもりの原因は一つではなく、何か特定の出来事があったとしても、それが原因ではなく、きっかけに過ぎないことが多い。本人は

さまざまなことに悩んでおり、統合失調症や発達障害、神経症が背景にある場合もある。ひきこもり状態は本人にとっても非常にストレスのかかる状況であって、その結果二次的にさまざまな精神疾患が生じることもある。

2015年度内閣府調査（対象は満15歳～満39歳）によると、広義のひきこもり者にある者は54.1万人（2009年69.6万人）、狭義のひきこもり状態にある者は17.6万人（2009年23.6万人）であった。また、2018年度調査満（対象は40歳～満64歳）では、広義のひきこもり状態にある者61.3万人、狭義のひきこもり状態にある者36.5万人で、ひきこもり状態になってから7年以上経過した者が約5割を占めており、ひきこもりの長期化、高年齢化が進んでいることがわかる。男女比率をみると（2018年度調査）、男性が76.6%、女性が23.4%であった。潜在的なひきこもりはさらに多いと想定され、その対策が急がれる。

#### IV 薬物療法の現在

精神科治療では身体科治療と根本的に異なるいくつかの特徴がある。まず、精神科疾患は人間全体が病むので、精神障害を有する人間全体が治療の対象になる。また、身体科診療では、小児科のような例外を除いて患者が治療者を求めて受診するのが通常であり、両者間の契約に基づいて治療が行われる。しかし精神科治療では、統合失調症にみられるように患者に病識がない場合は患者の意に反して半ば強制的な治療が必要とされることがある。さらに、精神障害の多くは原因が不明であるので原因療法は少なく、対症療法に留まらざるを得ないことが多い。目に見えない精神を客観的・数量的に把握するのは困難で、診断・治療も主観的にならざるを得ない。こうした特徴を持つ精神科治療では、①身体療法（薬物療法、電気けいれん療法など）、②精神療法、③環境療法（生活療法、社会復帰療法など）の3療法を、総合的、有機的に発動して治療するのが通常である。

この項では、精神科治療の根幹をなす薬物療法について、大学生に好発する統合失調症、うつ病、不安障害などで使用される代表的な向精神薬を中心に、最近の知見を踏まえて詳述する。

##### 1) 抗精神病薬

抗精神病薬は主に統合失調症患者に対して開発された薬剤で、1950年代に登場した。Major tranquilizers や神経遮断薬とも呼ばれ、統合失調症の陽性症状の病態に関与していると考えられるドーパミン受容体遮断作用を有する。大きく分けて、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬に分類される。1950年代から普及し始めた定型抗精神病薬は、ドーパミン受容体の遮断作用が非常に高く、鎮静作用も強いことが特徴であり、そのために錐体外路症状などの副作用出現のリスクも高いことが明らかになっている。その結果、現在では統合失調症の第一選択薬として使

用されることは少ない。しかし、興奮が強くてより強い鎮静作用でのコントロールが必要な場面や、非定型抗精神病薬では効果が乏しい場合などには現在でも使用するケースがある。

定型抗精神病薬はその作用機序により以下のように分類されている。最初に抗精神病作用が確認された化合物として知られる phenothiazine 系抗精神病薬は、抗幻覚妄想作用・鎮静作用ともに強く、統合失調症の急性期陽性症状などに用いられている。それ以外にも適応疾患は幅広く、双極性障害、神経症における不安・緊張・抑うつや悪心・嘔吐に使用されたり、麻酔前投薬、人工冬眠、催眠・鎮静・鎮痛薬の効力を増強させる目的で使用されることもある。また、横隔膜への腫瘍浸潤・感染波及などによって引き起こされる不随意的横隔膜の反射性収縮と、それに続く突然の声門閉鎖によって起こる吃逆に対して、器質的原因が不明な場合や難治性（1か月以上持続する）である場合には、chlorpromazine がわが国で唯一使用が認められている。Chlorpromazine や levomepromazine は注射剤の剤形があるため、激しい興奮を認めて鎮静に急を要するケースには、今でも点滴投与で使用されている。

Butyrophenone 系抗精神病薬は、強力な抗幻覚妄想作用を持ち、鎮静催眠作用は比較的弱いという特徴を持つ。わずかな量でも効果を示すため、高力価群と分類されることもある。そのため、統合失調症の急性期陽性症状や急性期の躁症状、興奮の激しいせん妄に用いられることが多い。特に haloperidol は、1957年に Paul Janssenga が amphetamine による運動量昂進に拮抗する薬物として発見した butyrophenone 系抗精神病薬である。注射剤、液剤、持効性注射剤、散剤と剤形が豊富なため、拒薬や、身体疾患によって経口投与が難しい患者にも投与が可能であり、現在でも多くの医療施設で用いられている。しかし、振戦、ジストニアなどのパーキンソン病症状、アカシジアなどの錐体外路症状、QT 延長、高プロラクチン血症などといった副作用の出現頻度も高く、投与には十分な注意が必要である。

Benzamide 系抗精神病薬、穏和な抗幻覚妄想作用があり、少量投与では抗うつ作用を持つのが特徴である。中でも sulpiride は、統合失調症、うつ病、胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対して保険適応を持ち、1970年代からわが国で多く使用されている。少量投与（1日あたり 150～300mg）で抗うつ効果を、大量投与（1日あたり 300～600mg）で抗精神病効果を示し、投与量によって使用目的が異なるといった特徴がある。食欲低下や消化器症状を有する軽度うつ症状に対して用いられることもあり、もともと胃薬として開発された経緯もあって、心理的に服用しやすいというメリットもある。うつ病患者の第一選択薬である SSRI（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors）は、嘔気や消化器症状などの副作用を引き起こすことがあるため、SSRI 導入開始の際に嘔気を抑え、胃の防御因子を強くする目的で sulpiride を併用することもある。一方、sulpiride は、脳内ドーパミンを伝達物質とする神経経路の1つの漏斗下垂体経路に移行しやすいので、高プロラクチン血症を起こしやすいことが知られている。そのため、若い女性患者では、乳漏症、無月経、月経異常の出現に注意が必要である。

定型抗精神病薬は抗精神病作用が強いものの、錐体外路症状を主とする副作用が頻発することが問題視されてきたので、1980年代後半から、これらの副作用出現リスクの低い薬剤として（薬剤の種類や用量によって程度は異なる）、第二世代抗精神病薬である非定型抗精神病薬の

開発が進められてきた。現在、統合失調症患者に対する薬物治療の第一選択は非定型抗精神病薬であり、ドーパミン以外のいくつかの神経伝達物質に対して選択的に働くため、幻覚、妄想だけでなく、陰性症状や、認知機能面にも効果があるとされている。非定型抗精神病薬の陰性症状改善効果は、脳内神経伝達物質のセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体阻害作用によるものと考えられている。

統合失調症患者の症状再燃の因子の一つに、服薬コンプライアンスの低下がある。退院時には 100%のコンプライアンスが、6 か月後には約 60%にまで低下するといった報告もある。そのため、退院後の服薬コンプライアンスの確保は精神科医には最重要課題の 1 つであり、服薬コンプライアンスの向上のために服薬指導や疾病教育などさまざまな取り組みがなされている。その中の 1 つが多剤併用療法から単剤療法へのスイッチングである。非定型抗精神病薬が登場してから、単剤療法へのスイッチングは多くの医療施設で行われるようになってきた。元来、わが国の統合失調症患者の薬物療法では、多剤併用療法が行われているケースが多く、そのことが諸外国からも指摘されてきた。また多剤併用療法ではさまざまな副作用を引き起こしやすく、それが原因で患者が服薬をやめてしまうといったケースも多かった。そのような背景から、近年、日本神経精神薬理学会が主導となり、統合失調症の治療ガイドラインが作成された。そのガイドラインでは、原則として多剤併用は行わず、単剤投与が推奨されている。単剤療法を行うことで副作用の出現を減らし、内服継続に効果もたらされる。また、わが国では保険適応には入っていないが、認知症患者でしばしばみられる幻覚、妄想、興奮などの BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) に対して、非定型抗精神病薬が使用されることが多い。しかし、対象患者は高齢で身体疾患を有することも多く、死亡率上昇 (2005 年) の報告があることから、使用は必要最低限にとどめておくことが推奨されている。

SDA (Serotonin Dopamine Antagonist) は、名称の通り、セロトニンとドーパミンの両方の受容体に作用し、幻覚・妄想、意欲の障害などに効果をもたらす。わが国で 1996 年に承認された risperidone は、ドーパミン受容体への親和性が高く、液剤、口腔内崩壊錠、持続性注射剤などさまざまな剤形があり、世界中で使用されている薬剤である。一方、非定型抗精神病薬は錐体外路症状や高プロラクチン血症を引き起こしやすいことも知られている。わが国で開発された pBerospirone は、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用による高プロラクチン血症などへの懸念が SDA の中では比較的少ないと考えられており、認知症患者の BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Sementia) にも用いられる。Paliperidone は risperidone を改良して開発され、risperidone の活性代謝物の徐放性製剤であるために、有効成分だけを取り出して少しずつ吸収されるために効果が持続する。そのため risperidone より鎮静作用が少ないことがわかっている。Blonanserin はわが国で開発された非定型抗精神病薬で、鎮静作用が少なく、体重増加などのリスクも少ないと考えられている。2019 年 7 月に承認された blonanserin のテープ剤は、世界で初めて統合失調症を適応症として承認された経皮吸収型製剤である。皮膚に貼付することで 24 時間安定した血中濃度を維持できるため、良好な有効性および安全性が期待できると考えられている。また、テープ剤の特長から、貼付の有無や投与量を視認できるメリットがあり、食事

の影響を受けにくいことから、食生活が不規則な患者や経口服薬が困難な患者への投与も可能になることが期待されている。

MARTA (Multi Acting Receptor Targeted Antipsychotics)は多元受容体作用抗精神病薬と呼ばれ、さまざまな神経伝達物質受容体に作用する。ドーパミン D2 受容体、セロトニン 5-HT2 受容体拮抗作用によって陽性症状にも陰性症状にも改善作用を示し、アドレナリン  $\alpha 1$  受容体やヒスタミン H1 受容体などにも作用するため、鎮静作用、不眠に対する効果が認められる。統合失調症患者や双極性障害患者の急性期で、興奮や緊張が強い際などに使用されることが多い。ただ、体重増加や、糖尿病、脂質異常などの副作用を引き起こす可能性が第二世代抗精神病薬の中でも最も高いために、糖尿病の発症リスクが高い患者には慎重投与が必要である。特に *olanzapine* や *quetiapine* の糖尿病患者への投与は、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡を引き起こす可能性もあるために（致命的経過をたどることもある）禁忌となっている。わが国で 2016 年に発売開始となった *asenapine* は、MARTA で唯一、糖尿病患者にも使用することができる。当然、他の薬剤と同様に、高血糖や体重増加には注意が必要であるが、MARTA の中では影響が少ないと考えられている。2017 年に発売された *quetiapine fumarate* は *quetiapine* の徐放製剤で、統合失調症だけでなく、双極性障害のうつ状態にも適応が認められている。以前から、双極性障害患者への適応症がわが国で正式に認められている抗精神病薬としては、*haloperidol*、*sulpiride*、*levomepromazine*、*chlorpromazine* などがあったが、近年、この第二世代抗精神病薬の適応拡大が進められている。*quetiapine fumarate* の他にも、*olanzapine*（躁症状及びうつ症状両方に改善効果を示す）や、後に紹介をする *aripiprazole*（躁症状の改善を示す）も双極性障害患者への使用が認められている。2020 年 6 月（米国では 2010 年より）からわが国で使用開始されている *lurasidone hydrochloride* は、最も新しい SDA に分類される薬剤で、ドーパミン D2 受容体拮抗作用、セロトニン 5-HT2A 及び セロトニン 5-HT7 受容体の拮抗作用、セロトニン 5-HT1A 受容体の部分作動性を持つことが分かっている (Ishibashi et al,2010)。他の抗精神病薬と異なり、ムスカリン M1 やヒスタミン H1 受容体に対して親和性をもたないため、過鎮静や体重増加などの副作用が生じるリスクが比較的低いと考えられている。また、双極性障害のうつ症状の改善作用をもたらすことも分かっており、それらの患者への使用が認められている。

*Clozapine* は、治療抵抗性統合失調症に適応のある唯一の抗精神病薬で、わが国では 2009 年 6 月より使用が開始されるようになった。欧州ではすでに 1971 年から使用されていたが、後に致命的な無顆粒球症を引き起こすことが明らかとなり、一時販売中止となった。しかし、その後の治療薬物モニタリングにより、定期的な血液検査を義務化することなどで再び世界中で使用可能となり、現在では難治性統合失調症に対する薬物療法の最後の切り札と位置付けられるようになってきている。わが国で使用する際には、クロザリル患者モニタリングサービス(Clozaril Patient Monitoring Service ; 以下 CPMS)への登録(医療機関、医療従事者、薬局)が必要となる。このサービスは、無顆粒球症や耐糖能異常を早期に発見するために、薬剤を使用する医療機関が患者に対して定期的な血液検査を行い、処方調整の判断を支援するものである(人為的ミス

の回避につながる)。つまり、clozapine の処方可能な CPMS 登録医は、CPMS システムに血液検査の結果を報告し、その検査値に問題がないことを確認した上で、次回の検査までの clozapine を処方することとなる。もし無顆粒球症が出現した際には、血液内科医のアドバイスを受けて適切な処置が可能な医療体制が整備されていることが必要になる（他の医療機関との連携も可）。そのために、どの施設でも処方が可能というわけではない（他の医療機関との連携も可）。無顆粒球症や耐糖能異常のほかにも、心筋炎やてんかん発作を起こすことも知られており、定期的な心電図検査や脳波検査を行っている施設もある（埴本,2020）。また、clozapine は、後述する lithium とともに自殺防止への効果が認められている数少ない薬剤でもある（Griffiths et al,2014）。

わが国において世界で初めて開発された DSS（Dopamine System Stabilizer）は、aripiprazole として 2006 年 1 月より使用が開始されている。この薬剤の特徴は、陽性症状の際にみられるドーパミン作動性神経伝達が過剰活動状態の場合には、ドーパミン D2 受容体のアンタゴニストとして作用し、陰性症状やうつ症状などでみられるドーパミン作動性神経伝達が低下している場合には、ドーパミン D2 受容体のアゴニストとして作用することである。これらの作用機序から、統合失調症に加えて、双極性障害の躁症状、うつ病・うつ状態に処方され、2016 年 9 月からは、かんしゃく、攻撃性、自傷行為など、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対しても処方が可能になった。また、後に紹介する持効性注射剤の剤形では、2020 年 9 月より双極性障害 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制にも使用可能となった。最大 1 日 30mg まで処方が可能であるが、精神疾患や精神症状によって、用量設定することが可能である。

SDAM（Serotonin Dopamine Activity Modulator）である brexpiprazole は、2018 年 1 月に承認された薬剤で、ドーパミン D2 受容体とセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対するアンタゴニストとして阻害作用を示す一方、パーシャルアゴニストとしても作用することが知られている。また、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対してはアンタゴニストとして阻害的に作用する。そのため、従来の抗精神病薬の使用時に懸念材料となっていた錐体外路症状や耐糖能異常などの副作用を軽減できると期待されている。

一定の血中濃度を保てるように設計されたコントロールドリリース製剤として開発された持効性抗精神病薬注射剤（Long Acting Injectable antipsychotics；以下 LAI）は、数週間に一度の注射投与で効果が持続するため、日々の内服が難しい患者の症状の再発を抑制する効果がある。1966 年に最初の LAI として fluphenazine enanthate が使用開始となって以降、第一世代抗精神病薬の LAI が相次いで開発された。第二世代抗精神病薬の登場によって、一時開発の波が途絶えていたが、2003 年頃より再び第二世代抗精神病薬の新規 LAI が次々と登場し、わが国でも使用される症例数が増加傾向にある（近江,2019）。現在、わが国で主に使用されている LAI は 5 つある。定型抗精神病薬の LAI である haloperidol decanoate と fluphenazine decanoate に加え、risperidone の LAI である risperdal Consta は、わが国では 2009 年 6 月より使用されており、2 週間に一度の投与ですむので、経口投与が困難である患者への薬剤投与が可能となり、服薬スケ

ジュールによる社会活動の制限を減少するなどの利点がある。その一方、経口の risperidone よりも、副作用の出現頻度が多い、薬価が高い、などの課題も出てきている。paliperidone の LAI である paliperidone palmitate は 4 週間に一度投与を行う薬剤で、2013 年より使用開始となったが、発売後 5 カ月で死亡例が 21 例に上ったことを受け、2014 年 4 月に厚生労働省医薬食品局安全対策課から過量投与などの注意喚起を求める安全性速報（ブルーレター）が配布されることになった。そういう経緯もあり、より安全な使用のために、「一定期間経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し、治療反応性及び忍容性があることを確認した後、経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を併用せずに本剤の投与を開始すること」と注意喚起されることになり、現在は幅広く使用されている。2020 年 9 月には、同剤の投与間隔がさらに長くなった 12 週間隔筋注製剤が承認されることとなり、服薬の継続が難しい患者への治療の選択肢の 1 つになると期待されている。Aripiprazole の LAI である abilify maintena も、2015 年よりわが国で承認され、4 週間に一度の投与で治療が行われているが、この薬剤は、2020 年 9 月に「双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の効能追加が承認された。双極性障害 I 型を有する患者において、薬剤投与が確実に控え、患者の病院受診回数・負担を軽減することなどにより、再発予防および社会復帰に貢献することが期待されている。これらの事実からも実際の臨床現場での LAI の貢献度は大きいですが、その反面、LAI はいったん副作用が出現した際に体内の薬剤を取り除くことが難しく、副作用に対する対処法は確立していない（近江,2020）。

## 2) 抗うつ薬

抗うつ薬の歴史は古く、1950 年代の chlorpromazine 発見に続く類似構造の抗精神病薬開発が進められる過程で、たまたまうつ病患者に使用したときに抗うつ効果が明らかになった（1956 年）のが三環系抗うつ薬の imipramine である。当時、うつ病の病態については未だ不明であったが、この薬剤の登場とその作用機序を解明することによって、うつ病の病態仮説の研究が進められていくことになる（樋口,2011）。後の薬理学研究で、imipramine などの三環系抗うつ薬は、モノアミントランスポーターの阻害作用を有しており、シナプス間隙に放出されたモノアミン（ノルアドレナリン、セロトニン、ドーパミン）の前シナプスニューロンへの再取り込みを阻害しているが明らかになった。これらの事実を受けて、シナプス間隙におけるモノアミン濃度の上昇によって抗うつ作用が発揮されるという「モノアミン仮説」が 1960 年代に提唱されるようになり、近年までこの仮説に基づいた抗うつ薬の開発が進められてきた経緯がある。

三環系抗うつ薬は、強力な抗うつ効果を有し、発売から数十年にわたって世界中で使用されてきた。代表的な薬剤として、clomipramine や amoxapine などがある clomipramine はわが国で 1973 年に発売され、半減期が 35 時間と長く、現在でも点滴静注液として処方される唯一の抗うつ薬である。精神科救急で重度のうつ症状がみられる症例では、うつ病性昏迷などで内服ができないことも多く、内服ができて経口の抗うつ薬では効果発現まで数週間かかることもあ

るため、その場合には1日1回(1~3アンプル)の点滴を数日間(おおよそ1週間以内)行う。ただ、抗コリン作用などにより、胃腸障害や口渇、尿閉、QT延長症候群(突然死のリスクもある)などの副作用の出現する恐れがあるので、十分な注意が必要である。

三環系抗うつ薬の副作用を解決するために、1980年代に、抗コリン作用、抗 $\alpha 1$ 作用の少ない四環系抗うつ剤が開発された。代表的な四環系抗うつ薬は、maprotilinloride、mianserinである。mianserinは、三環系抗うつ薬と比較すると、上記の副作用が少なく、鎮静作用も有しているため、鎮静系抗うつ薬と呼ばれることもあり、せん妄や高齢者の睡眠障害などにも広く使用されている。三環系抗うつ薬および四環系抗うつ薬のいずれも、てんかん、痙攣性疾患、心筋梗塞の回復初期には症状を増悪させる可能性があり、使用は禁止されている。

三環系抗うつ薬および四環系抗うつ薬は、後述する第二世代の抗うつ薬で効果が乏しい重度のうつ病患者に現在でも使用するケースはあるが、抗コリン作用、抗ヒスタミン作用などによる副作用の出現も多く、それによって内服の継続が困難となることも多い。そのために、これらの副作用が軽減された第二世代の抗うつ薬の開発が行われるようになった。

選択式セロトニン再取り込み阻害薬であるSSRIは、その名前の通り、脳内の神経間のセロトニンの再取り込みを阻害することでセロトニンの働きを増強し、BDNF(脳由来神経栄養因子)の産生を行うことでうつ症状や不安症状に効果をもたらすと考えられている。SSRIは、セロトニンの働きが関連する可能性が高いとされる強迫性障害やパニック障害、社会不安障害などに使用されている。第一世代の抗うつ剤に比べると副作用は少ないと考えられているが、消化器症状、セロトニン症候群、性機能障害などの副作用を引き起こすこともある。代表的な薬剤としては、fluvoxamine、paroxetine、sertraline、escitalopramなどがある。fluvoxamineはわが国で最初に販売されたSSRIで、うつ病に加えて、強迫性障害、社会不安障害にも適応を持つ。また、他の抗うつ薬にない特徴として、小胞体の膜上に存在するsigma-1 receptor アゴニスト作用を有しており、これが神経保護作用をもたらすことが知られている。そのため、神経変性疾患などの治療ターゲットとしても近年注目を浴びている(Omi et al.2014)。最近のトピックスでは、新型コロナウイルスの重症化予防に効果を及ぼす可能性が示唆されている(Eric J. Lenze et al,2020)。paroxetineは、SSRIの中でも効果の切れ味が良く、抗うつ効果も強いが、口渇や性機能障害、消化器症状などの副作用があり、中断症状が出現することもあるため、注意が必要である。2012年に、血中濃度の立ち上がりを緩やかにするコントロールリリース錠が発売され、これらの副作用を緩和できるようになった。コントロールリリース錠であるsertralineは、上記の副作用が少ないと考えられており、半減期も約24時間と長い(服薬しやすい)、SSRIの中で第一選択薬として使用することもある。

SNRI(Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor)は名称のごとく、ノルアドレナリン再取り込みも阻害する作用を有している。そのため、SSRIよりノルアドレナリンが作用する意欲や活動性の低下に対しても効果をもたらすと考えられている。その反面、ノルアドレナリン濃度の上昇によって、血圧上昇や動悸、排尿障害などを引き起こす場合もあり、注意が必要である。わが国では、2000年にmilnacipranが発売され、2010年にはduloxetineが登場した。Duloxetine

は、うつ病以外にも、下行性疼痛抑制系を賦活することによって痛みを抑制すると考えられており (Stahl SM,2002)、糖尿病性神経障害・線維筋痛症・慢性腰痛症に伴う疼痛に対しても適応を有するのが特徴である。実際に糖尿病内科や整形外科の診療で処方されるケースもある。また、2015年に venlafaxine が使用可能となり、現在これら3剤の SNRI が使用可能である。

NaSSA (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant) は、四環系に似た構造を持ち、ノルアドレナリン細胞体に存在する  $\alpha_2$  ノルアドレナリン自己受容体に拮抗する作用があつて、ノルアドレナリンおよびセロトニンの神経伝達を増強する。セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体とセロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体を阻害し、セロトニン 5-HT<sub>1</sub> 受容体に特異的に刺激を与える作用を有するのが特徴である。セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体との結合で性機能障害が起こり、セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体との結合で消化器障害を引き起こされるので、本剤は他の抗うつ薬と比較して、これらの症状が出現しにくいと考えられている。そのため、高齢のうつ病患者にも使用されるケースがある。また、他の抗うつ剤と比較して効果発現までの時間が短く、催眠効果あるため、うつ病に合併することの多い不眠にも効果を認めることがある。

最近、これまでの抗うつ薬とは作用機序の異なつた、セロトニン再取り込みを阻害し、セロトニン受容体調節剤でもある vortioxetine が 2019年11月より使用開始となっている。vortioxetine は、セロトニン 5-HT の再取り込み阻害に加えて、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体にはアゴニスト作用、5-HT<sub>1B</sub> 受容体には部分的アゴニスト作用、セロトニン 5-HT<sub>1D</sub>、セロトニン 5-HT<sub>3</sub>、セロトニン 5-HT<sub>7</sub> 受容体にはアンタゴニスト作用として働くとされている。そのため、うつ病に伴う認知機能障害にも効果があると考えられている。また、もともと抗うつ薬ではなく、麻酔薬として知られている esketamine が 2019年3月に FDA で承認された。治療抵抗性のあるうつ病患者への治療効果が期待されており、経口ではなく鼻腔内投与であるという特徴を持っている。作用機序についてはさまざまな研究が進められているが、うつ病モデルマウスを使った研究では、ケタミン投与によるスパイン形成によって前頭前皮質回路異常が持続的に回復されることが明らかになっている (R. N. Moda-Sava et al,2019)。

### 3) 気分安定薬

気分安定薬は、主に双極性障害に対して使用される薬剤である。微量元素である lithium、抗てんかん薬である sodium valproate、carbamazepine、lamotrigine が、わが国で使用できる気分安定薬である。lamotrigine はわが国で 2008年より使用可能となったが、それ以外の薬剤は従来より使用されている。近年、抗精神病薬の適応が拡大して双極性障害にも使用できるようになったため、抗精神病薬が使われるケースが多くなってきているが、エビデンスの集積という面では従来の気分安定薬に追いついていない印象もあり、今後さらなるエビデンスの確立が期待される。

Lithium は、化学式 Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で表される無機化合物で、金属酸化物の製造において幅広く使

用されている。電池をエネルギー源とする電気自動車の製造分野で注目されている lithium イオン電池はその代表例である。1949年、オーストラリアの精神科医 John Frederick Joseph Cade によって動物に対する効果が偶然発見され以降、開発が進められるようになった。1954年から現在までの約 60 年以上にわたって、lithium は臨床の現場で、主に双極性障害に対して幅広く使用されている。そのため、エビデンスも豊富で、わが国では躁病および躁うつ病の躁状態（急性期、慢性期ともに）に対する適応が認められており、自殺予防にも効果があることが知られている。作用機序については、神経保護作用を持つなどの研究結果もあるが、さまざまな意見があり、確立はされていない。Lithium 中毒の症状としては、嘔気、嘔吐などの消化器症状、振戦、傾眠、錯乱などの中樞神経症状、運動失調が知られており、本剤内服中の患者が、腎機能障害による薬剤代謝機能低下や脱水、あるいは大量服薬などを起こした際には、十分な注意が必要である (Omi,2018)。また、妊娠初期の投与では、幼児の Ebstein 奇形や全体的な先天性心疾患のリスク増加の可能性が示唆されており、わが国では原則禁忌となっている。

Sodium valproate は、抗てんかん薬として知られており、神経の過剰興奮を抑えるために気分の高揚や易怒性にも効果がみられる。三叉神経の異常な興奮を抑えることで三叉神経痛発作の軽減に効果があることも分かっている。ただ、抗うつ効果は lithium に比べて弱く、肝機能障害や高アンモニア血症を引き起こす恐れもある。また、二分脊椎や口唇口蓋裂などの催奇形性や、ASD 児出産への関連性を有することも知られており、妊婦には原則禁忌となっている。そのため、双極性障害やてんかんを有する妊婦には、安全性が確認されている lamotrigine を使用する。ただ、適正な使用が行われないケースでは、頻度は低いものの重篤な皮膚障害である中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson 症候群を引き起こすことも報告されており、注意が必要である。

#### 4) 電気けいれん療法

現在では、統合失調症や気分障害には薬物療法が第一選択ではあるが、それらの薬物療法に反応しない、治療抵抗性を示す患者が一部存在する。そういったケースでは、修正型電気けいれん療法 (modified Electro Convulsive Therapy:以下 mECT) を行うことがある。mECT は、経皮的に頭部に通電を行い、脳に人工的なけいれんを誘発させることで治療効果を得る治療法である。気分障害、統合失調症の他にも、緊張病などの精神疾患に治療効果があると考えられている。現在は麻酔科と連携して、静脈麻酔薬と筋弛緩薬を使いながら治療を行うことが多い。薬剤治療への反応が乏しかったり、併存疾患によって薬の副作用が出現する可能性が高いと予想されるケースや、希死念慮が強く精神症状が切迫しているケースなどに行われる。また、メンテナンス ECT を継続することで、長期にわたる精神症状の安定化が得られるケースも存在する。

## おわりに

本稿では、筆者が在籍する埼玉大学保健センターでの自験例を踏まえながら、青年期にみられる心理面の特徴と大学生メンタルヘルスを取り巻く現状と課題、青年期に発症することの多い精神疾患とそれに対する薬物療法の最新の知見などを論じた。自験例からも、従来から精神的変調をきたすことが多いとされてきた春先に精神保健相談数が増える印象を持つ。特に新入生では、心的負荷のかかった受験を終え、大学入学後に初めて経験する単身生活などの環境変化に伴う不安や戸惑いが影響しているものと思われる。また卒業を控えた4年次では、卒業のかかった卒業論文作成、単位取得、就職活動、社会人への移行に対する不安、困惑などを遠因とした精神保健相談が増加する傾向にある。さらに2020年度には、新たにコロナ禍の影響が加わって、本学も感染拡大の防止に向けて入構禁止となったり、講義のオンライン化が進められて、それに伴う周囲とのコミュニケーションの不足やバイト収入の減少など、学生にもさまざまな影響が及んでいる。こうした状況はメンタルヘルスにも大きな影を落としており、すでにメンタルヘルス不調によって学業や就職活動に支障を来している学生が見受けられる。今後はさらに精神的な不調を来す学生の増加が予測され、深刻な事態に発展にすることも考えられる。こうした状況にいかに対処すべきか、コロナ禍後の社会変化も見据えた学生との関わり方が問われている。また、学生の精神保健や精神疾患についての知識普及を図るために、大学入学前の中学・高校の段階から、そして大学入学後も、精神保健の授業を教育の一環に組み込むといった対応が今後ますます必要となるであろう。

## 参考文献

- 近江翼, 木口雄之, 藤見聡, ほか: 「持効性抗精神病薬注射剤による重篤な有害事象とその治療:3例の経験から。」 『精神科治療学』 34(9): 1071-8, 2019
- 大熊輝雄: 『現代臨床精神医学改定』 11版: 金原出版株式会社, 2010
- 岡部恒治, 戸瀬信之, 西村和雄: 『分数ができない大学生』 東洋経済新報社, 1999
- 笠原嘉: 『青年の精神病理』 弘文堂, 1976
- 川上華代: 「現代学生の特徴と学生相談についての一考察」 『和光大学現代人間学部紀要』 6: 2013
- 厚生労働省: 社会的孤立に対する施策について～ひきこもり施策を中心に～
- 国立大学法人保健管理施設協議会メンタルヘルス委員会: 「大学における休学・退学・留学学生に関する調査第41報」, 2020
- 総務省統計局小売物価統計調査
- 埜本大喜, 藤本美智子, 近江翼, ほか: 「Clozapineによる薬疹を疑われ中止した後に再投与した治療抵抗性統合失調症の1例。」 『精神神経学雑誌』 30: 122, 424-30

- 鐘幹八郎: 「青年期の臨床的研究」『教育心理学年報』 23, 1989  
文部科学省統計要覧令和2年版 (11. 大学)
- Ariés, P: 『子どもの誕生』 杉山光信, 杉山美恵子訳: みすず書房, 1980  
アメリカ精神医学会: DSM-5 「精神疾患の分類と手引き」, 2013年
- Griffiths J.J., Zarate, C.A., Rasimas J.J., et al. “Existing and Novel Biological Therapeutics in Suicide Prevention.” *American Journal of Preventive Medicine* 47 (3): S195–S203. 2014.
- Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. “Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity.” *J Pharmacol Exp Ther* 334(1): 171-81, 2010.
- Lenze E.J, Mattar C, Zorumski C.F., et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324: 2292–300, 2020.
- Moda-Sava1 RN, Murdock MH, Parekh1 PK, et al. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation. *Science* 364 : eaat8078, 2019.
- Omi T, Tanimukai H, Kanayama D, et al : Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor. *Cell Death Dis* 5(7): e1332, 2014.
- Omi T. Electroencephalography in the monitoring of lithium toxicity: A case report. *J Clin Pharm Ther*. 43(4): 584-6, 2018.
- Rousseau, J.J. 「エミール」. 今野一雄訳: 岩波書店, 1963
- Stahl S.M. *J Clin Psychiatry* 63(5): 382-383, 2002.