

【特集 出口を見据えた精神医療 ―何処をめざし如何に診るか―】

## エビデンスに基づいたうつ病の薬物療法： その開始から終了まで

Evidence-based use of new generation antidepressants for depression.

山田光彦<sup>1)</sup>

Mitsuhiko Yamada

### I. はじめに

厚生労働省患者調査によると、我が国で2011年に医療機関を訪れたうつ病患者は年間約95万人であった。医療機関を受診しない潜在的な患者も含めるとその数はさらに膨らむと考えられ、うつ病による経済的損失は想像以上に大きい。そのため、うつ病治療成績の向上は国をあげての重要課題であると言える。Sackettらは、エビデンスにもとづく医療について、「臨床家としての経験や技能を通して得られた専門性、患者の希望などの価値観に併せ、その時点で入手できる最良のエビデンスを統合して、より確かな判断を行う医療である」と述べている(Sackett et al., 1996)。うつ病診療においても、この3つの基本的スタンスは欠かせない。現在、うつ病の治療は薬物療法が中心である。そこで本稿では、うつ病の薬物療法について、その開始から終了までを可能な限りエビデンスに基づいて概観することを試みる。

### II. 抗うつ薬をいつ開始するか？

現在、米国精神医学会(American Psychiatric Association: APA)により出版されている診断基準である「精神障害の診断と統計マニュアル」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM)が、世界保健機関(World Health Organization: WHO)による「疾病及び関連保健問題の国際統計分類」(International Statistical Classification

of Diseases and Related Health Problems: ICD)とともに国際的に広く用いられている。一方、我が国では、患者の精神病理をよりよく理解することを目的に、様々な臨床診断が用いられる場合がある。しかし、薬物療法に関わる何らかの臨床判断あるいは意志決定をしなければならない場合、DSMを念頭において考える必要がある。なぜなら、DSMは、医薬品の承認審査のために実施されている多数の臨床試験において標準化された診断基準として用いられており、こうした臨床試験の成果を実臨床に一般化するためにはDSMの診断基準を念頭において議論せざるを得ないからである。また、日本うつ病学会が公開している「日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害」においては第4版(DSM-IV)が採用されている。我が国では、「新型うつ病」などの造語についての議論が盛んに行われた時期もあったが、基本的な考え方は上に述べた通りである。現在、DSMは2013年5月18日に出版された第5版(DSM-V)が最新である。

一方、抗うつ薬をいつから開始するのかという問題も極めて現実的で重要な臨床疑問である。うつ病の症状が重く、過去に躁病や軽躁エピソードが無いことが確認され、本人あるいは家族などからはっきりと治療の希望が確認できた場合には、特に躊躇することなく薬物療法開始の意志決定をすることが可能である。場合によっては、初診時から入院加療の必要性が判断されることもあり得る。特に、自殺企図の既往や希死念慮が存在する場合には迅速な対応が必要となる。

悩ましいのは、うつ病の症状がさほど重くない症例である。うつ病は自然寛解することが知られている。さらに、軽症例では薬物療法の効果が明確ではないというメタ解析結果(Kirsch et al., 2008; Fournier et al., 2010)も、また有効だとするメタ解析

1) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所  
精神薬理研究部

Department of Neuropsychopharmacology, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

結果 (Stewart et al., 2012) も報告されており結論が曖昧である。もっとややこしいことに、うつ病の重症度は、例えば抑うつ障害群の特定用語 (DSM-V) の中で定義されている基準に加えて、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D) やモントゴメリー / アスベルグうつ病評価尺度 (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale: MADRS) などの評価尺度を用いて議論されることが多いが、米国 APA が 2009 年に出版したガイドライン (APA: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Third Edition, 2010) と英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE) のガイドライン (NICE: The Treatment and Management of Depression in Adults, 2010) との間においても、用いられている HAM-D スコアのカットオフ値が異なっている。なんらかの臨床判断をしなければならない場合には、どの基準を用いて議論がされているのかをきちんと意識してエビデンスを自身の日常臨床に利用する必要がある。論文やガイドラインに書かれている「軽症」が自身の経験に基づく「軽症」ではない可能性には常に注意する必要がある。一方、日本うつ病学会のガイドラインは、米国 APA のガイドラインをそのまま紹介するかたちで、「薬物療法は、過去に抗うつ薬に良好な反応が得られたこと、罹患期間が長期であること、睡眠や食欲の障害が重い、焦燥感がある、維持療法が予測される場合に行うことが推奨される。また、これらを満たさない場合でも、患者の希望があれば、検討する。」と記述している。現実には、ほとんど全ての症例において患者本人あるいは家族などが少なくとも何らかの不全感を持って精神科の受診に至っていることを考慮すると、仮に抗うつ薬を処方しない場合であっても、他の対症療法を目的とした薬剤 (例: 睡眠薬、抗不安薬) を利用しながら 1 ~ 2 週間かけて丁寧に経過を観察するなど、彼らの期待にはなるべく応えたいところである。

### Ⅲ. 最初の抗うつ薬をどう選ぶか?

現在、我が国では 10 種類を超える抗うつ薬が製造販売承認されている。それでは、初診時にうつ病と診断された患者に抗うつ薬を処方する際に、最初

に処方する薬をどのように選択するのが合理的で妥当な手順なのであろうか。患者は、年齢や性別、身体の大きさ、生育歴や生活背景、併存する身体疾患、精神症状や主訴が一人ひとり異なる。また、生物学的にも副作用や効果の感受性に個別性があるかもしれない。

最初に処方する抗うつ薬を選択する際に、先に引用したような治療ガイドラインを基本に考えていくことも可能である。しかし、これらのガイドラインには、「有効性には差がない」ので、「副作用プロフィールや費用、患者の好みなどに基づいて抗うつ薬を選択すること」と記述されており、あまり当てにならない。一方、興味深いことに、各薬剤には有効性と受容性の点で実際に違いがあるとする知見も蓄積されつつある。例えば、米国医療研究・品質調査機構 (Agency for Healthcare Research and Quality: AHRQ) が資金を提供して実施されたメタ解析 (Gartlehner et al., 2011) では、複数の抗うつ薬の間で有効性に差はなかったものの、mirtazapine は、fluoxetine や sertraline、paroxetine などよりも早く効くと報告している。さらに、副作用あるいは忍容性に関して、bupropion は fluoxetine や sertraline、paroxetine、escitalopram と比較して性機能障害に関わる副作用が少ないと報告している。加えて、Gartlehner らのメタ解析やこれまでのガイドラインとも少し異なる結果を報告している MANGA study という研究がある (Cipriani et al., 2009)。これは、各抗うつ薬の直接比較だけでなく、間接比較も行ったネットワークメタ解析という方法を用いてランダム化比較試験を系統的にレビューした論文である。12 の新規抗うつ薬を比較するのに、例えば fluoxetine 対 sertraline を 1 対 1 の比較だけではなく、fluoxetine 対 paroxetine、あるいは paroxetine 対 sertraline という間接的な比較を通して、この 2 薬の比較もするという統計的な手法を用いている。主要評価項目は、割り当てられた治療に反応した患者の割合および治療から脱落した患者の割合とされている。つまり、12 の新規抗うつ薬の有効性と忍容性を比較することを試みたメタ解析である。その結果、MANGA study では、抗うつ薬の間にはいくつも臨床的意味のある違いがあることが報告された。つまり、「有効性には差がない」と言われていたこれまでのガイドラインとは異なる結論となっている (米本ら, 2010)。有効性においては、

順に mirtazapine、escitalopram、venlafaxine、sertraline となっており、抗うつ薬間に差があるという結果が出た。一方、受容性では、escitalopram、sertraline、bupropion、citalopram の順となっており、やはり、抗うつ薬間に差があるという結果であった。

抗うつ薬はそれぞれ異なるという MANGA study の結果をふまえて考えてみると、Sackett らの言う「患者の価値観」の重要性がより一層高まって感じられよう。先ず必要なことは、患者の希望をよく聞くことである。目の前の患者は、何を治してほしいと訴えているのか。つらさからなるべく速く解放して欲しいという希望は全ての患者に共通かも知れないが、眠れないことを主訴としている者もいれば、会社に行けるようになりたいという要望の者もある。患者によっては、副作用が出てもいいから早く治してほしい、しっかり効く薬の方がよいという者もいれば、効果が弱くてもよいから怖い副作用がなるべく出ない薬を使ってほしいという者もいる。また、ジェネリック医薬品も増えつつあり、効果が同じだとしたら安い薬の方がよいという者もいる。こうした情報を十分に考慮しながら、目の前の患者に最適な抗うつ薬を選択する必要がある。

#### IV. 最初の薬が効かなかった時の次の手は？

最初に処方した抗うつ薬が効かなかった時、どうしたらよいのであろうか。日常臨床では、大変重要な疑問である。多くのガイドラインには、抗うつ薬の①増量、②変薬、③増強の3つの戦略が示されている。「①抗うつ薬の増量」についてのエビデンスとしては、3つの系統的レビューがある。しかし、いずれの研究も、増量すると効果がより良く出るというエビデンスはないと結論している (Corruble and Gueffi, 2000; Adli et al., 2005; Ruhé et al., 2006)。「②抗うつ薬の変薬」については、RCT はこれまでに1本しか報告がなく、最初に処方した抗うつ薬が効かなかった場合に、何かに変薬すると効果がより良く出るというエビデンスは未だ得られていない (Furukawa et al., 2007)。最後に、「③抗うつ薬の増強」については、lithium による増強 (Crossley and Bauer, 2007) と甲状腺ホルモンを用いた増強 (Aronson et al., 1996) について、複数の系統的レビューが報告されている。また、最

近では非定型抗精神病薬による増強についての報告も増えている (Fleurence et al., 2009)。他にも、mirtazapine、mianserin、pindolol による増強が試みられている (Papakostas et al., 2007; Carpenter et al., 2002; Whale et al., 2010)。しかし、最初に処方した抗うつ薬が効かなかった場合に、何らかの増強療法を実施すると効果がより良く出るという明確な結論は得られていない現状である。

以上の通り、最新のエビデンスを踏まえたとしても、3つの治療戦略についてはあまり強いエビデンスがなく、ましてや、3つの中でどれが一番よいのかを比較した報告はない。つまり、うつ病の薬物療法を組み立てていく上で解決しなければならない課題がいくつも残されているのである。そのため、現在のうつ病臨床をより良いものにしていくためには、これらの課題を1つずつ解決していく必要がある。現在、我が国では SUN ☺ D study が進められている (<http://ebmh.med.kyoto-u.ac.jp/sund/>)。SUN ☺ D は、Strategic Use of New generation antidepressants for Depression の略称で、京都大学の古川壽亮教授のリーダーシップのもと、これまでに解決できていなかった抗うつ薬治療に関する重要な臨床疑問を解決しようとしている。古川教授は、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 精神保健研究所において客員研究員を務められているが、研究グループの運営委員会には、他に、稲垣正俊客員研究員、米本直裕客員研究員 (生物統計家)、渡辺範雄室長 (TMC トランスレーショナル・メディカルセンター)、そして筆者が、また、データ・安全性評価委員会には樋口輝彦理事長が参画している。SUN ☺ D study の様な大型臨床試験の実施に際し、研究計画の立案当初から NCNP が深く関与できたことは大変貴重な経験となっている。現在、北海道大学、東京大学、東邦大学、名古屋市立大学、広島大学、高知大学、久留米大学、熊本大学に8つの地域センターが設置され、全国で45のクリニックが研究に参加している。SUN ☺ D study の詳細は、既に公開されているプロトコル論文、パイロット研究論文、解析計画論文を参照いただきたい (Furukawa et al., 2011; Shimodera et al., 2012; Yonemoto et al., 2015)。

## V. 抗うつ薬をいつ終了するか？

抗うつ薬をいつ終了するのかという問題も極めて現実的で重要な臨床疑問である。最近では、薬物療法を中心とする急性期治療の後に症状が軽快し寛解した後にうつ症状の再燃を予防し回復に至るまでの「継続療法 (continuation treatment)」と、回復に至った後の再発予防のための「維持療法 (maintenance treatment)」とを区別する考え方が一般的となっている。

日本うつ病学会のガイドラインには、急性期治療について「薬物療法は、抗うつ薬を十分量、十分な期間、服用することが基本となる。」「効果の有無をある程度確実に判定するためには、可能な限り8週間程度は経過を見ることが望ましい。」と記述されている。しかし、継続療法については米国 APA のガイドラインをそのまま紹介するかたちで、「副作用の問題がなければ初発例の寛解後4～9ヶ月、またはそれ以上の期間、急性期と同用量で持続すべき。」と記述している。このガイドラインでは、抗うつ薬の継続投与により寛解後26週（約6ヶ月）にわたって再燃が予防されたとする Reimherr らの報告 (Reimherr et al., 1998) が参照されている。Sackett らが提唱している通り、こうしたエビデンスと主治医の経験に基づく判断を患者と共有した上で、「患者の実生活上の問題点や希望などの価値観」を重視して意志決定を行うことになるのであろう。抗うつ薬中止後の再発リスクには多様性があることも報告されている (Viguera et al., 1998)。統計的データを持ってして、全ての患者に等しく標準的な治療プランを押しつけることも問題である。今後、こうした臨床判断を支援するための、より高いレベルのエビデンスの創出が期待される場所である。

うつ病の症状が、薬物治療を一定期間続けても寛解に至らずなお遷延し、また、再発再燃をくり返すなどする場合には、当然、薬物療法は続けられることが多い。その際には、患者の希望をよく聞くことが大事であることには変わりがないが、薬物療法に加えて、心理社会的状況の把握と調整、生活習慣の見直し、認知行動療法の利用といった薬物療法とは別の工夫も必要であろう。重症度によっては、入院加療や電気けいれん療法の必要性が判断されることもあり得る。特に、自殺企図の既往や希死念慮が存

在する場合には慎重な対応が必要である。また、場合によっては診断の見直しが必要である場合もあるかもしれない。

悩ましいのは、薬物療法の開始後に比較的スムーズに症状が和らぎ、ついにはうつ病が寛解し、本人の社会適応も極めて良好となった症例である。こうしたケースでは、患者は、早期の服薬中止を希望することが多い。実際、医師に相談することなく通院を止めてしまう場合も多々ある。しかし、抗うつ薬、特に選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) では、急な中断に際して離脱症状が出現することが知られている (寺尾, 2004)。時には、それまでのうつ病症状の再燃に加えて、新たな精神症状として強い焦燥感や攻撃的な思考、時には希死念慮が出現することもあり、他院からの診療情報照会により通院中断後の経緯が明らかとなることさえある。そのため、早期に服薬を中止することになるとしても、その際には安全な漸減法などの専門的な知識と支援が必要とされる。日本うつ病学会のガイドラインには、「抗うつ薬を減量あるいは中止する際には「中止後（中断）症候群」に注意が必要であり、緩徐に漸減することが原則となる (Baldessarini et al., 2010)。漸減中に抑うつ症状の悪化した場合は、減薬前の量に一旦戻す。」と記述されている。

抗うつ薬の処方開始にあたっては、初めの服薬指導・心理教育の段階から、服薬開始当初の賦活症状の出現可能性に加えて、離脱症状の危険性やその兆候、対応法について患者や家族に情報提供し、薬剤性の有害事象の出現を予防することに努める必要がある。つまり、「服薬や通院を止めたい時には遠慮なく相談して下さいね」と話し合える良好な医師患者関係の構築が望まれるところである。

## VI. まとめ

本稿では、うつ病の薬物療法について、その開始から終了までについて概観することを試みた。「臨床判断は、適切に施行された臨床研究によるエビデンスに基づかなければならない。直感、非系統的観察、生物学的メカニズム、あるいはエキスパートの意見のみでは、臨床判断の十分な基盤とはならない」と、Guyatt らは述べている (Guyatt et al., 1993)。冒頭で Sackett らの論文から引用した通り、先行研究の

成果に基づき、自身の臨床経験や患者の希望を考慮しつつ、一人ひとり違う目の前の患者に最適なうつ病治療を提供する、これがエビデンスに基づいたうつ病の薬物治療の基本だと考える。本稿の読者諸兄の臨床実践の参考としていただけたら幸いである。

## 引用文献

- Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 255: 387-400, 2005.
- American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition, 2010
- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 53: 842-848, 1996.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 167: 934-41, 2010.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 51: 183-188, 2002.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 373: 746-758, 2009.
- Corruble E, Guelfi JD. Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 101: 343-348, 2000.
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 68: 935-940, 2007.
- Fleurence R, Williamson R, Jing Y, Kim E, Tran QV, Pikalov AS, Thase ME. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 42: 57-90, 2009.
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA*. 303: 47-53, 2010.
- Furukawa TA, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Yonemoto N. Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN (^\_^) D study protocol. *Trials*. 12: 116, 2011.
- Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. Long-term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review. *Can J Psychiatry*. 52: 545-552, 2007.
- Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, Mager U, Thieda P, Gaynes BN, Wilkins T, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfer U, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 155: 772-785, 2011.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 270: 2598-2601, 1993.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antide-

pressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 5: e45, 2008.

National Institute for Health and Clinical Excellence. The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition) , 2010.

日本うつ病学会 . 日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害 , 2013 [http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood\\_disorder/](http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/)

Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry.* 62: 1217-27, 2007.

Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, Beasley CM Jr, Michelson D, Roback P, Sundell K. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry.* 155: 1247-1253, 1998.

Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry.* 189: 309-316, 2006.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 312: 71-72, 1996.

Shimodera S, Kato T, Sato H, Miki K, Shinagawa Y, Kondo M, Fujita H, Morokuma I, Ikeda Y, Akechi

T, Watanabe N, Yamada M, Inagaki M, Yonemoto N, Furukawa TA; SUN (^\_^) D Investigators. The first 100 patients in the SUN (^\_^) D trial (strategic use of new generation antidepressants for depression) : examination of feasibility and adherence during the pilot phase. *Trials.* 13: 80, 2012.

Stewart JA, Deliyannides DA, Hellerstein DJ, McGrath PJ, Stewart JW. Can people with nonsevere major depression benefit from antidepressant medication? *J Clin Psychiatry.* 73: 518-25, 2012.

寺尾岳 . 抗うつ薬の離脱症状 : SSRIs を中心に . 臨床精神薬理 . 7: 793-799, 2004.

Viguera AC, Baldessarini RJ, Friedberg J. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. *Harv Rev Psychiatry.* 5: 293-306, 1998.

Whale R, Terao T, Cowen P, Freemantle N, Geddes J. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. *J Psychopharmacol.* 24: 513-520, 2010.

米本直裕 , 稲垣正俊 , 山田光彦 . 12 の抗うつ薬はどれも同じか? マルチプルトリートメントメタアナリシスが開く新しいエビデンス . 臨床精神薬理 . 13: 1975-1986, 2010.

Yonemoto N, Tanaka S, Furukawa TA, Kato T, Mantani A, Ogawa Y, Tajika A, Takeshima N, Hayasaka Y, Shinohara K, Miki K, Inagaki M, Shimodera S, Akechi T, Yamada M, Watanabe N, Guyatt GH; SUN (^\_^) D Investigators. Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN (^\_^) D protocol update and statistical analysis plan. *Trials.* 16: 459, 2015.