

- Pre-post changes in psychosocial functioning among relatives of patients with depressive disorders after Brief Multifamily Psychoeducation: A pilot study. *BMC Psychiatry*, 11, 56.
14. Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, Fujioi J, Noguchi Y, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, Torii K, Mimura M & Furukawa TA (2011) Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Research*, 187, 166-173.
  15. Sagawa R, Yoshida A, Funayama T, Okuyama T, Akechi T & Furukawa TA (2011) Case of intrathecal baclofen-induced psychotic symptoms. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65, 300-301.
  16. Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, Nishida A, Kamimura N, Sawada K, Fujita H, Furukawa TA & Inoue S (2011) Family psychoeducation for major depression: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 198, 385-390.
  17. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C & Perlis ML (2011) Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 1651-1658.
  18. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R & Furukawa TA (2011) Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD006528.
  19. Akechi T, Okuyama T, Endo C, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Akazawa T, Yamashita H, Toyama T & Furukawa TA (2011) Patient's perceived need and psychological distress and/or quality of life in ambulatory breast cancer patients in Japan. *Psycho-Oncology*, 20, 497-505.
  20. Torii K, Nakaaki S, Banno K, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, Yamanaka K, Narumoto J, Mimura M, Akechi T & Furukawa TA (2011) Reliability and validity of the Japanese version of the Agitated Behaviour in Dementia Scale in Alzheimer's disease: three dimensions of agitated behaviour in dementia. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 11, 212-220.
  21. Okuyama T, Akechi T, Yamashita H, Toyama T, Nakaguchi T, Uchida M & Furukawa TA (2011) Oncologists' recognition of supportive care needs and symptoms of their patients in a breast cancer outpatient consultation. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41, 1251-1258.
  22. Uchida M, Akechi T, Okuyama T,

- Sagawa R, Nakaguchi T, Endo C, Yamashita H, Toyama T & Furukawa TA (2011) Patients' supportive care needs and psychological distress in advanced breast cancer patients in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41, 530-536.
23. Kinoshita Y, Kingdon D, Kinoshita K, Saka K, Arisue Y, Dayson D, Nakaaki S, Fukuda K, Yoshida K, Harris S & Furukawa TA (in press) Fear of negative evaluation is associated with delusional ideation in non-clinical population and patients with schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*.
  24. Kinoshita Y, Kingdon D, Kinoshita K, Sarafudheen S, Umadi D, Dayson D, Hansen L, Rathod S, Turkington D & Furukawa TA (in press) A semi-structured clinical interview for psychosis sub-groups (SCIPS): development and psychometric properties. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*.
  25. Qin L, Shimodera S, Fujita H, Morokuma I, Nishida A, Kamimura N, Mizuno M, Furukawa TA & Inoue S (in press) Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. *Early Intervention in Psychiatry*.
  26. Kinoshita K, Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Inoue K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA & Okazaki Y (in press) Not only body weight perception but also body mass index is relevant to suicidal ideation and self-harming behavior in Japanese adolescents. *Journal of Nervous and Mental Disease*.
  27. Tsuchiya M, Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Fukao A, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Oorui M, Naganuma Y, Furukawa TA, Kobayashi M, Ahiko T, Takeshima T & Kikkawa T (in press) Impact of mental disorders on work performance in a community sample of workers in Japan: the World Mental Health Japan Survey 2002-2005. *Psychiatry Research*.
  28. Thorlund K, Walter SD, Johnston BC, Furukawa TA & Guyatt GH (in press) Pooling continuous outcomes in meta-analysis -- a tutorial and review of 12 methods for enhancing interpretability. *Research Synthesis Methods*.
  29. Shimodera S, Kawamura A & Furukawa TA (in press) Physical pain associated with depression: results of a survey in Japanese patients and physicians. *Comprehensive Psychiatry*.

著書

なし

総説

1. Furukawa TA (2011) Rapid discontinuation of antidepressants reduces time to recurrence of depression and panic. *Evidence-Based Mental Health*, 14, 13.
2. Furukawa TA (2011) Editorial: Drug treatment for generalised anxiety disorder. *BMJ*, 342, d1216.
3. Cipriani A, Furukawa TA & Barbui C (2011) What is a Cochrane review? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 20, 231-233.
4. Yonemoto N, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M & Furukawa TA (2011) Strategic use of new generation antidepressants for depression, SUN(^\_^)D: study design and rationale. *Trials*, 12, A106.

学会発表

1. Furukawa TA (2011) Telephone CBT for subthreshold depression
2. and presenteeism in workplace: a randomized controlled trial. 41st Annual Congress of European Association of Behavioural and Cognitive Therapies, Reykjavik, Iceland. 2011.9.2

3. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML (2011) Change in Quality of Life after Brief Behavioral Therapy for Refractory Insomnia in residual depression: a Randomized Controlled Trial. 25th Anniversary Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Minneapolis, USA. 2011.6.11-15
4. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML (2011) Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: Assessor-blind, randomized controlled trial. WorldSleep2011, Kyoto, Japan. 2011.10.17
5. Furukawa TA, Lecht S (2011) How to obtain NNT from Cohen's d: empirical comparison of two methods. 19th Cochrane Colloquium, Madrid, Spain. 2011.10.22.
6. Thorlund K, Johnston B, Furukawa T, Patrick D, Schuneman H, Walter S (2011) Interpreting pooled estimates in systematic reviews involving continuous variables. 19th Cochrane Colloquium, Madrid, Spain. 2011.10.22.
7. Johnston B, Thorlund K, da Costa B, Furukawa T, Guyatt G (2011) Minimal important difference in

meta-analyses: Applying anchor-based and distribution-based methods to increase precision. 19th Cochrane Colloquium, Madrid, Spain. 2011.10.22.

8. Ogawa S, Nakano Y, Watanabe N, Kondo M, Kawaguchi A, Furukawa TA (2011) Quality of life and avoidance in patients with panic disorder with agoraphobia. 45th Annual Convention of the Association of Behavioral and Cognitive Therapies, Toronto, Canada 2011.11.11.
9. Yonemoto N, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M & Furukawa TA (2011) Strategic use of new generation antidepressants for depression, SUN(^\_^)D: study design and rationale. Clinical Trials Methodology Conference 2011, Bristol, UK 2011.10.4-5.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業[精神障害分野]

分担研究報告書

うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究

研究分担者 明智龍男

名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学 教授

研究要旨 うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、わが国においても、もつとも頻度の高い精神疾患の一つである。うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効であるが、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。先行研究により、コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択の候補、ミルタザピンがセカンドライン選択の候補となる。本研究では、多施設臨床試験により、うつ病に対するファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときの適切な標準投与量、ファーストライン選択薬で寛解しなかった際の薬物療法のストラテジー（変薬か増強か）、以上の治療戦略のうちいずれが急性期治療から継続治療にかけてもつとも有効性および安全性に優れるかを明らかにすることを目的とする。本年度は、分担研究者として、名古屋サイトの参加施設を5施設に拡大した。

#### A. 研究目的

WHO 推計によると、うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、今後 20 年間その損失は増加傾向にあると推定されている。わが国においても、うつ病はもつとも頻度の高い精神疾患であり、女性では 12 人に 1 人(8.5%)、男性では 29 人に 1 人(3.5%)が生涯に一度はうつ病に罹患すると推定されている。うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効であるが、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療

現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。

うつ病の薬物療法に関しては、先行研究（メタアナリシス）により、有効性 efficacy においては、ミルタザピン、escitalopram、venlafaxine、セルトラリンが、受容性 acceptability においては escitalopram、セルトラリン、bupropion、citalopram が優れていることが示されている。コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択

の候補となるが、一方で、既存の知見からは、まず 50 mg/日を目標に投与スケジュールを組むべきか、それとも 100 mg/日を目指して投与を開始すべきかは明らかではない。

またファーストラインの選択薬による治療を最適化しても、現在の知見では、患者の半数以上は寛解に達することが出来ないことが示されている。そこで、セカンドラインにおける薬物治療のストラテジーも問題となるが、ファーストラインの選択薬で寛解に達しない症例に対しては、他の抗うつ薬に変薬するのか、あるいは他の抗うつ薬で増強するのか、いずれが有効性で勝るかは知られていない。

急性期のファーストラインおよびセカンドライン治療を考えるに当たり、もう一つ非常に重要な視点があるが、それは継続治療へのスムーズな移行である。急性期治療のみで薬物療法を中断すると再発率が倍増することが知られており、現行のすべてのガイドラインが少なくとも数ヶ月の継続治療を推奨している。しかし、実際には多くの患者はガイドラインで推奨されるだけの継続治療を受けていないことが報告されている。従って、急性期治療後 3-6 ヶ月にわたり抗うつ剤治療を継続できるかは、急性期治療における効果と受容性に加えて、急性期治療を選択する上でもう一つ重要な要因である。

以上のような背景から、われわれは急性期治療から継続治療にわたり、「最も速く

最も安価に最も多くの患者に良い結果をもたらす、うつ病の治療戦略」を組み立てるデザインは無作為化比較試験を計画した。具体的な目的は、今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者を対象に、

①ファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときに初期投与戦略として標準投与量の下限を目標とするのか、上限を目標とするのかいずれが急性期治療として有効性および安全性(即ち、副作用と治療継続)において優れるのか、

②ファーストライン選択薬を 3 週間服用しても寛解しなかった大うつ病患者を対象に、さらに同じ抗うつ剤を続けるのか、ミルタザピンで増強するのか、ミルタザピンに変薬するのか、いずれが急性期治療として有効性および安全性に優れるか、

③ファーストラインからセカンドラインに至る以上の治療戦略のうちいずれが、急性期治療から継続治療にかけて、もっとも有効性および安全性に優れるか、を検討する臨床試験を計画した。

本研究は、上記研究の実施可能性を検証する多施設臨床試験のためのパイロット研究であり、分担研究者が担当する名古屋サイトに加え、高知サイト、横浜サイトをあわせ全 3 ヶ所で実施予定である。

## B. 研究方法

対象：当研究グループは、名古屋サイトの臨床試験を分担する。名古屋サイトの臨床試験参加施設を受診した患者から、以下

の適格基準にしたがって対象患者を抽出する。

選択基準：

- 1) セルトラリン処方開始に先立つ1ヶ月間に単極性非精神病性大うつ病エピソード(DSM-IV)の診断基準を満たしている
- 2) セルトラリンの処方を開始した日に25歳以上75歳以下である
- 3) セルトラリンによって治療を開始することが適切であると担当医師が判断した
- 4) セルトラリン25mgを3-16日服用して忍容性が確認された
- 5) 選択時に書面による説明同意書を理解し署名可能である
- 6) 電話によって連絡が取れて症状および副作用の評価が可能である
- 3) DSM-IVによる認知症、境界性パーソナリティ障害、摂食障害、物質依存の現在症（担当医師が臨床診断）
- 4) セルトラリンやミルタザピンの治療を妨げる可能性のある身体疾患
- 5) セルトラリンやミルタザピンに対するアレルギー
- 6) 終末期の身体疾患
- 7) 現在妊娠または授乳中（6ヶ月以内に妊娠の可能性がある場合は書面により臨床試験中は妊娠を避けることに同意した場合のみ登録可）
- 8) 差し迫った自殺企図の危険が高い人（担当医師が判断）
- 9) 医療保護入院、措置入院を必要とする人
- 10) 6ヶ月以内に転居などにより転院になる可能性が高い人

除外基準

- 1) 今回エピソードについて第0日（セルトラリン処方を開始した日）に先立つ1ヶ月に抗うつ剤、気分安定剤（リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン）、抗精神病剤、精神刺激剤（リタリン、ペモリン、アトモキセチン）、電気けいれん療法、うつ病に特異的な精神療法（認知行動療法、対人関係療法）を受けていること
- 2) DSM-IVによる統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害の既往（担当医師が臨床診断）
- 11) 本研究の研究者（主任研究者、共同主任研究者、統計学者、担当医師、CRC、秘書）の同居家族
- 12) 日本語の表記が理解できない人

試験デザイン：評価者盲検化（医師患者非盲検化）、並行群間比較、多施設共同、無作為割り付け比較試験

方法

ステップごとに扱う臨床疑問の4要素を定式化すると以下の通りとなる。

Step I

Patients: 今回エピソードについて未治療

の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者に

**Exposure1:** セルトラリンを標準投与量の上限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 100 mg/日

**Exposure2:** セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 50 mg/日

**Outcome:** 主要アウトカム: 第 1 から第 3 週までの PHQ9 のスコアの変化

副次アウトカム:

- 1) 第 1 から第 3 週までの BDI2 スコアの変化
- 2) 第 3 週の寛解 (PHQ9 が 4 点以下)の割合
- 3) 第 3 週の反応(PHQ9 の 50%以上減少)の割合
- 4) 第 3 週までの割付治療の継続の割合
- 5) 第 3 週までの FIBSER の変化
- 6) 第 1 から第 9 週までの PHQ9 の変化
- 7) 第 1 から第 9 週までの BDI2 の変化
- 8) 第 9 週の寛解 (PHQ9 = $\leq$ 4)の割合
- 9) 第 9 週の反応(PHQ9 の 50%以上減少)の割合
- 10) 第 9 週までの割付治療継続の割合
- 11) 第 9 週までの FIBSER の変化

#### Step II

**Patients:**ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第 3 週の PHQ9 が 5 点以上)大うつ病エピソード患者

**Exposure1:** セルトラリン 50mg/日ないし

100 mg/日をさらに 6 週間続ける

**Exposure2 :**ミルタザピン 15-45 mg/日で増強する

**Exposure3:** ミルタザピン 15-45mg/日に変薬する

**Outcome:** 主要アウトカム: 第 4 から第 9 週までの PHQ9 のスコアの変化

副次アウトカム:

- 1) 第 4 から第 9 週までの BDI2 のスコアの変化
- 2) 第 9 週の寛解 (PHQ9 が 4 点以下)の割合
- 3) 第 9 週の反応(PHQ9 の 50%以上減少)の割合
- 4) 第 9 週までの継続の割合
- 5) 第 9 週までの FIBSER の変化

#### Step IIIa [Step I の継続の探索的研究]

**Patients:** 今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者に

**Exposure1:** セルトラリンを標準投与量の上限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 100 mg/日で第 3 週までのぞみ、第 3-9 週はセルトラリン継続に割り付けられて、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Exposure2:** セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 50 mg/日で第 3 週までのぞみ、第 3-9 週はセルトラリン継続に割り付けられて、その後



必要に応じて担当医師が変薬

**Outcome:** 主要アウトカム: 第 25 週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が 4 点以下)している者の割合

副次アウトカム:

- 1) 第 25 週まで治療を継続できていてかつ反応(PHQ9 の 50%以上減少)している者の割合
- 2) 第 1 週から第 25 週までの治療継続率 (生存曲線)
- 3) 第 1 週から第 25 週までの PHQ9 のスコアの変化
- 4) 第 1 週から第 25 週までの BDI2 のスコアの変化

Step IIIb [Step II の継続の探索的研究]

**Patients:**ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第 3 週の PHQ9 が 5 点以上)大うつ病エピソード患者

**Exposure1:** セルトラリン 50mg/日ないし 100 mg/日をさらに 6 週間続け、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Exposure2 :**ミルタザピン 15-45 mg/日で増強し、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Exposure3:** ミルタザピン 15-45mg/日に変薬し、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Outcome:** 主要アウトカム: 第 25 週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が 4 点以下)している者の割合

副次アウトカム:

- 1) 第 25 週まで治療を継続できていてかつ反応(PHQ9 の 50%以上減少)している者の割合
- 2) 第 4 週から第 25 週までの治療継続率 (生存曲線)
- 3) 第 4 週から第 25 週までの PHQ9 のスコアの変化

第 4 週から第 25 週までの BDI2 のスコアの変化

サンプルサイズの設定

Step I のサンプルサイズ

ステップ I でのクラスター内相関係数を 0.05 と仮定し[45, 46]、有意水準 (alpha) が 5%になるように設定し、検出力を 80% とするとエフェクトサイズ 0.2、つまり PHQ9 の得点で平均点で 1 点の差 (SD=5) を検出しようとする、30 のクラスター (施設数) で各 66 名をリクルートすることが必要、すなわち 1980 人のサンプル数が必要である。

Step II のサンプルサイズ

Step II の臨床疑問が本研究の最も主な仮説である。第 3 週でセルトラリンを継続 vs ミルタザピンで増強 vs ミルタザピンに変薬の 3 群間での比較を行う。大うつ病の急性期治療の先行研究によると、平均して PHQ9 得点は治療によって、ベースライン得点 15 点(SD=5)から治療後得点 10 点 (SD=6)へと減少し、差の得点の平均は 5 点 (SD=5)であった。治療前後の減少量に 20%

(1点)の差が見られることを今回の研究で検出したい臨床的に有意な効果の差として期待する。そこで、3群間の比較において、比較する全体の有意水準(alpha)が5%になるように設定し、検出力を80%とすると、PHQ9のベースラインとの差の群間差1点(SD=5)を検出するには、1群522人、step IIの全体(3群)で1566人必要である。さらに、Step Iでの非寛解率90%、脱落率20%と想定すると、step Iでエントリーに必要な人数が2175人となる。

PHQ9の得点の減少について1点の差はエフェクトサイズにして $1/5=0.2$ に相当する。本研究はアクティブな治療方法のあいだでの比較であること、抗うつ剤の対プラセボのエフェクトサイズが0.31であること、コクランライブラリーに系統的レビューとして収載されたすべての健康介入の真のエフェクトサイズは0.3-0.4程度であると推定されることを考慮すると、今回の研究で検出するに足る臨床的に有意な差であると考えられる。また、エフェクトサイズの0.2は、NNTに換算すると、対照群での発生率が50%程度のアウトカム(例えば、うつ病で言えばうつ病重症度半減で定義される「反応」)であれば10%ポイント近くの差(NNTにして約10)、対照群での発生率が20%程度のアウトカム(例えば、うつ病の寛解)については5%ポイント程度の差(NNTにして約20)に相当し、この観点からも臨床的に有意な差であると考えられる。

なお、パイロット研究終了時にもサンプルサイズの再検討を行う。

### Step IIIのサンプルサイズ

Step IIIでは、Step IおよびStep IIの研究の継続研究であるので、あくまで探索的解析として行う。したがって、検出力を確保するための事前のサンプルサイズ算出は行わない。ただし、解析時に事後的な検出力の計算は行う。

### パイロット研究のサンプルサイズ

パイロット研究は、本試験の実施可能性検討の研究であるので、統計学的な設定はしない。目標症例数は400例である。パイロット研究終了時に、群間差についての解析は行わない。このため、主たる目的が異なるような大幅なプロトコル変更がない限り、パイロット研究の対象者も本研究の対象者に含める。

### 統計解析

#### 主要な統計解析

Step IIの臨床疑問が本研究の最も主な仮説である。Step IIでは、セルトラリン継続群に比べて、ミルタザピン増強群もしくはミルタザピン変薬群が、主要評価項目である

第4から第9週までのPHQ9のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。主たる解析における両群の継時的な変化が等しいという帰無仮説の検定は、

ITT 解析での全適格例を対象とした繰り返しの測定の評価における治療効果のパラメータの検定によって行う。Step Iでのセルトラリン 50mg 群と 100mg 群の割付、割付因子を考慮した変量効果モデルで行う。Step Iでのセルトラリン 50mg 群と 100mg 群の割付による交互作用の影響の検討を行う。検定は両側検定で行う。有意水準は両側 5%、検出力は 80%とする。また、割付因子および影響が予想されるリスク因子で調整したモデルでの評価を行う。また必要に応じて欠測データの補填、感度解析を行う。

Step Iについては、施設ごとに割付されたセルトラリン 50mg 群と 100mg 群を対象者の個人レベルで比較する。主要評価項目である第 1 から第 3 週までの PHQ9 のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。Step II と同様の解析を行うが、割付が施設で行われているため、施設内の相関を考慮したモデルでの解析を行う。

#### 副次的解析

研究の主たる解析結果を補足し、臨床疑問の考察を深める目的で副次的解析を行う。副次的評価項目の解析は、主要な統計解析に準じて行う。Step I から Step III における割合の差については、リスク比と 95%信頼区間、継続率の差については、ハザード比と 95%信頼区間を計算する。

統計解析の詳細は、統計解析責任者が策定する。統計解析責任者は解析実施前までに統計解析計画書を作成し、これに基づいて解析を行う。

(倫理面への配慮)

本臨床試験実施に先立ち、担当医師は対象患者に下記事項について別紙の説明同意文書に基づき十分に説明し、患者が試験内容を良く理解したことを確認した上で、患者本人から文書で同意取得する。なお、本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言およびその改訂版、および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）を遵守して本研究を実施する。

#### C. 研究結果

すでに平成 22 年度に研究プロトコールを作成し、名古屋市立大学病院倫理審査委員会に提出し、承認を受けた。現時点までに、本研究の補助要員として臨床試験コーディネーター（CRC）を 5 名雇用した。名古屋サイトでは、我々の臨床研究の経験から、CRC はすべて看護師資格を有するものを面接を経て採用した。

名古屋サイトでは、精神科診療所や総合病院精神科などを中心に研究参加施設を募ったところ、複数の候補施設から参加表明があった。しかし、CRC の行動可能範囲や研究開始に際して必要となる準備およびトレーニングなどを勘案し、まずは名古屋サイトのとりまとめ機関である名古屋市立大学の近隣で、かつ対象患者の一定数以上のリクルートが見込める施設にしぼってパイロット研究を開始することとなった。

以上のような経緯から、当初（平成 22 年

度) の名古屋サイトの研究参加施設は、名古屋市立大学病院 (名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1)、あらたまこころのクリニック (名古屋市瑞穂区州山町 1-49 : 公共交通機関で名古屋市立大学病院から約 15 分)、志岐クリニック (名古屋市名東区本郷 2-63 : 公共交通機関で名古屋市立大学病院から約 30 分) の 3 施設に決定した。平成 23 年度は、これに加えて板倉医院 (名古屋市北区城東町 7 丁目 156 : 公共交通機関で名古屋市立大学病院から約 35 分)、鳴海ひまわりクリニック (名古屋市緑区鳴海町三皿 2-9-1 : 公共交通機関で名古屋市立大学病院から約 50 分) の 2 施設が加わった。またこれら施設の普段の臨床業務と CRC の活動可能時間を考慮し、各施設に週に 2-3 日、2-5 時間程度派遣することになった。また名古屋サイトの運営スタッフと CRC のミーティングを適宜 2-3 カ月に 1 度程度開催して、運営上の問題点などを共有している。さらに参加医師の研究への動機付けを維持するために、エントリーがあった際などに適宜、電子メールで謝辞等を送るようにしている。

名古屋サイトでは、平成 22 年 12 月から本パイロット試験を開始し、現在までに (平成 23 年 12 月 25 日現在) 138 名の患者を本臨床試験に登録した (平成 22 年 32 症例、平成 23 年 106 例)。中でもあらたまクリニックのエントリー数が 102 例と際だって多く、同クリニックの本研究への貢献度の高さが示されている。現時点までのその他の機関のエントリー数は、名古屋市立大学病

院 11 症例、志岐クリニック 13 症例、板倉医院 2 症例、鳴海ひまわりクリニック 10 症例である。

今後、さらに参加施設を拡大していく予定である (平成 24 年 1 月下旬から、いそベクリニック [愛知県海部郡蟹江町蟹江本町チノ割 24-3 : 公共交通機関で名古屋市立大学病院から約 35 分] が参加予定)。

#### D. 考察

本パイロット研究では高い実施可能性が示されており、順調に推移すれば予定通り本試験に移行する予定である。本研究により、うつ病に対する「最も速く最も安価に最も多くの患者に良い結果をもたらす薬物療法における治療戦略」を明らかにすることができる。

付随してわが国において多施設共同研究を行う際に有用な経験の蓄積や各種のマニュアルの作成が期待される。実際、今回のパイロット研究実施に際して、当初想定していたより、サイトの中心医療機関から近隣の参加施設を選択することが、研究の実行可能性として極めて重要であることが明らかになった。

なお名古屋サイトにおける CRC のトレーニング方法の詳細に関しては、共同研究者の渡辺範雄医師の報告書を参照していただきたい。

## E. 結論

本研究は、うつ病に対するファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときの適切な標準投与量、ファーストライン選択薬で寛解しなかった際の薬物療法のストラテジー（変薬か増強か）、以上の治療戦略のうちいずれが急性期治療から継続治療にかけてもっとも有効性および安全性に優れるかを明らかにすることを目的とする多施設臨床試験である。分担研究者として、名古屋サイトの研究を開始した。わが国初の精神科領域における医師主導の大希望臨床試験であるが、創意工夫と医師の熱意があればわが国においてもこれら研究の実施が決して不可能ではないことを示唆している。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Akechi T, Akazawa T, Komori Y, Morita T, Otani H, Okuyama T, Kobayashi M: Dignity therapy- preliminary cross-cultural findings regarding implementation among Japanese advanced cancer patients. *Palliat Med*, in press
2. Akechi T, Miyashita M, Morita T, Okuyama T, Sakamoto M, Sagawa R, Uchitomi Y. Good death among elderly cancer patients in Japan based on perspectives of the general population. *Journal of the American Geriatrics Society*, in press
3. Kinoshita K, Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Inoue K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y. Not only body weight perception but also body mass index is relevant to suicidal ideation and self-harming behavior in Japanese adolescents *Journal of Nervous and Mental Disease*, in press
4. Torii K, Nakaaki S, Banno K, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, Yamanaka K, Narumoto J, Mimura M, Akechi T, Furukawa TA: Reliability and validity of the Japanese version of the Agitated Behaviour in Dementia Scale in Alzheimer's disease: three dimensions of agitated behaviour in dementia. *Psychogeriatrics* 11:212-220, 2011
5. Kobayakawa M, Inagaki M, Fujimori M, Yoshikawa E, Akizuki N, Hamazaki K, Hamazaki T, Akechi T, Tsugane S, Nishiwaki Y, Goto K, Hashimoto K, Yamawaki S, Uchitomi Y. Serum brain-derived neurotrophic factor and antidepressant-naive major depression after lung cancer diagnosis. *Jpn J Clin Oncol*, 41(10): 1233-1237, 2011
6. Furukawa T, Akechi T, Shimodera S,

- Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Yonemoto N: Strategic Use of New generation antidepressants for Depression: SUND study protocol. *Trials* 12: 116, 2011
7. Akechi T, Okuyama T, Endo C, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Akazawa T, Yamashita H, Toyama T, Furukawa TA: Patient's perceived need and psychological distress and/or quality of life in ambulatory breast cancer patients in Japan. *Psychooncology* 20:497-505, 2011
  8. Akechi T, Okuyama T, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Ito Y, Furukawa TA: Social anxiety disorder as a hidden psychiatric comorbidity among cancer patients. *Palliat Support Care* 9:103-5, 2011
  9. Furukawa TA, Akechi T, Wagenpfeil S, Leucht S: Relative indices of treatment effect may be constant across different definitions of response in schizophrenia trials. *Schizophr Res* 126:212-9, 2011
  10. Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y: Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophr Res* 126:245-51, 2011
  11. Sagawa R, Yoshida A, Funayama T, Okuyama T, Akechi T, Furukawa TA: Case of intrathecal baclofen-induced psychotic symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci* 65:300-1, 2011
  12. Uchida M, Akechi T, Okuyama T, Sagawa R, Nakaguchi T, Endo C, Yamashita H, Toyama T, Furukawa TA: Patients' supportive care needs and psychological distress in advanced breast cancer patients in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 41(4):530-6, 2011
  13. Azuma, H., Yamada, A., Shinagawa, Y., Nakano, Y., Watanabe, N., Akechi, T., Furukawa, T. A. (2011). Ictal physiological characteristics of remitters during bilateral electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*, 185(3), 462-464.
  14. Ando M, Morita T, Hirai K, Akechi T, Kira H, Ogasawara E, Jingu K. Development of a Japanese Benefit Finding Scale (JBFS) for Patients With Cancer. (2011). *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*, 28(3): 171-175.
  15. 明智龍男: かかりつけ医が理解すべきがん患者のこころの変化-診断から終末期まで, 患者・家族の相談に応えるがん診療サポートガイド, 池田健一郎.(編), 南山堂, 777-781, 2011
  16. 明智龍男: がん患者の精神医学的話題, 今日の治療指針, 山口徹., 北原光夫.,

- 福井次矢. (編), 医学書院, 882, 2011
17. 明智龍男: がん治療における精神的ケアと薬物療法, 消化器がん化学療法ハンドブック, 古瀬純司 (編), 中外医学社, 83-90, 2011
  18. 明智龍男: 緩和ケアにおける精神科, 精神科研修ノート, 永井良三 (編), 診断と治療社, 73-76, 2011
  19. 明智龍男: 癌患者における幻覚妄想, 脳とこころのプライマリケア 6巻 幻覚と妄想, 堀口淳. (編), シナジー, 327-333, 2011
  20. 明智龍男: 希死念慮, がん診療に携わるすべての医師のための心のケアガイド, 清水研. (編), 真興交易 (株) 医書出版部, 62-65, 2011
  21. 明智龍男: 希死念慮、自殺企図、自殺, 精神腫瘍学, 内富庸介., 小川朝生. (編), 医学書院, 108-116, 2011
  22. 明智龍男: 自殺企図, がん救急マニュアル, 大江裕一郎., 新海哲., 高橋俊二. (編), メジカルビュー社, 192-196, 2011
  23. 明智龍男: 心理社会的介入, 精神腫瘍学, 内富庸介., 小川朝生. (編), 医学書院, 194-201, 2011
  24. 奥山徹, 明智龍男: 高齢がん患者において頻度の高い精神疾患とそのマネジメント. 腫瘍内科 8:270-275, 2011
  25. 明智龍男: かかりつけ医が理解すべきがん患者のこころの変化-診断から終末期まで-. 治療 93:777-781, 2011
  26. 明智龍男: がんの部位と進行度別に見た精神症状の特徴とそれに応じた対応. 精神科治療学 26:937-942, 2011
  27. 明智龍男: 緩和ケアを受けるがん患者の実存的苦痛の精神療法-構造をもった精神療法. 精神科治療学 26:821-827, 2011
  28. 明智龍男: 気持ちのつらさ. がん治療レクチャー 2:578-582, 2011
- 学会発表
1. Akechi T: Gender differences in factors associated with suicidal ideation in major depression among cancer patients, 3rd Taiwan Psycho-oncology conference, 2011 Sep
  2. Akechi T: Panel discussion, Akechi T, 3rd Taiwan Psycho-oncology conference, 2011 Sep
  3. Akechi T: Suicidality among Japanese cancer patients, 3rd Taiwan Psycho-oncology conference, 2011 Sep
  4. Akechi T, Okuyama T, Endo C, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Sakamoto M, Komatsu H, Ueda R, Wada M, Furukawa TA: Anticipatory nausea among ambulatory cancer patients undergoing chemotherapy: prevalence, associated factors, and impact on quality of life 13th World Congress of Psycho-Oncology, 2011 Oct

5. Okuyama T, Akechi T, Iida S, Komatsu H, Ishida T, Kusumoto S, Inagaki A, Lee M, Sagawa R, Uchida M, Ito Y, Nakaguchi T: Competency to consent to initial chemotherapy among elderly patients with hematological malignancies, 13th World Congress of Psycho-Oncology, 2011 Oct
6. Sagawa R, Koga K, Nimura T, Okuyama T, Uchida M, Aekchi T: The anger and its underlying factors in patients with cancer, 13th World Congress of Psycho-Oncology, 2011 Oct
7. 山田光彦, 古川壽亮, 下寺信次, 三木和平, 明智龍男, 渡辺範雄, 稲垣正俊, 米本直裕, 高橋清久: 実践的精神科薬物治療研究プロジェクト: Japan Trialists Organization in Psychiatry, J-TOP の試み, 第32回日本臨床薬理学会, 2011年12月
8. 明智龍男: JSCO University 本邦における治療ガイドライン: サイコオンコロジー, 第49回日本癌治療学会, 2011年10月
9. 明智龍男: ランチョンセミナー がん患者の抑うつの評価とマネージメント, 第24回日本サイコオンコロジー学会総会, 2011年9月
10. 佐川竜一, 古賀和子, 丹村貴之, 奥山徹, 坂本雅樹, 伊藤嘉規, 足立珠美, 前川有希, 池田美絵, 杉山洋介, 明智龍男: がん患者の看護師に対する「怒り」表出についての関連要因の検討, 第16回日本緩和医療学会総会, 2011年7月
11. 坂本雅樹, 古賀和子, 佐川竜一, 丹村貴之, 杉山洋介, 奥山徹, 明智龍男: 腹水濾過濃縮再静注法10例の合併症の検討, 第16回日本緩和医療学会総会, 2011年7月
12. 鳥井勝義, 仲秋秀太郎, 阪野公一, 佐藤順子, 村田佳江, 辰巳寛, 宮裕昭, 山中克夫, 成木迅, 三村將, 明智龍男, 古川壽亮: Agitation Behavior in Dementia Scale (ABID)の標準化の検討, 第26回日本老年精神医学会, 2011年6月
13. 明智龍男: サイコオンコロジー-がん医療におけるこころの医学, 平成23年度独立行政法人国立病院機構 良質な医師を育てる研修 特別講演, 2011年6月
14. 明智龍男: シンポジウム 泌尿器系難治症状の緩和: がん患者の精神症状のマネージメント, 第99回 日本泌尿器科学会総会, 2011年4月
15. 明智龍男: 教育セミナー サイコオンコロジー: がん医療におけるこころの医学, 第17回日本臨床腫瘍学会教育セミナーAセッション, 2011年3月
16. 内田恵, 明智龍男, 奥山徹, 佐川竜一, 中口智博, 遠藤千春, 山下啓子, 遠山達也, 古川壽亮: 進行乳がん患者におけるニードと心理的負担, 第169回東海



精神神経学会, 2011年2月

17. 平野道生, 佐川竜一, 奥山徹, 明智龍  
男: 精神科介入により身体治療を円滑  
に行うことができたクッシング症候群  
の一症例, 第169回東海精神神経学会,  
2011年2月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を  
含む。）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業[精神障害分野]）

分担研究報告書

うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究

研究分担者 渡辺 範雄

名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学 病院講師

研究要旨：うつ病はわが国でもっとも頻度の高い精神疾患の一つで、年間3万件以上見られる自殺との重要な関連も指摘されている。の治療として、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっているが、先行研究によりコストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考え、セルトラリンがファーストライン選択の候補、ミルタザピンがセカンドライン選択の候補となる。

本研究では、多施設臨床試験により、うつ病に対するファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときの適切な標準投与量、ファーストライン選択薬で寛解しなかった際の薬物療法のストラテジー（変薬か増強か）、以上の治療戦略のうちいずれが急性期治療から継続治療にかけてもっとも有効性および安全性に優れるかを明らかにすることを目的とする。

本年度は、分担研究者として、名古屋サイトの参加施設を5施設に拡大して当サイト症例数を100例以上達成し、またそれを遂行するための研究コーディネーター(CRC)の雇用・教育を行った。

A. 研究目的

WHO 推計によると、うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、今後20年間その損失は増加傾向にあると推定されている。わが国においても、うつ病はもっとも頻度の高い精神疾患であり、女性では12人に1人(8.5%)、男性では29人に1人(3.5%)が生涯に一度はうつ病に罹患すると

推定されている。うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効であるが、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。

うつ病の薬物療法に関しては、先行研究（メタアナリシス）により、有効性 efficacy においては、ミルタザピン、escitalopram、

venlafaxine、セルトラリンが、受容性 acceptability においては escitalopram、セルトラリン、bupropion、citalopram が優れていることが示されている。コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択の候補となるが、一方で、既存の知見からは、まず 50 mg/日 を目標に投与スケジュールを組むべきか、それとも 100 mg/日 を目指して投与を開始すべきかは明らかではない。

またファーストラインの選択薬による治療を最適化しても、現在の知見では、患者の半数以上は寛解に達することが出来ないことが示されている。そこで、セカンドラインにお

ける薬物治療のストラテジーも問題となるが、ファーストラインの選択薬で寛解に達しない症例に対しては、他の抗うつ薬に変薬するのか、あるいは他の抗うつ薬で増強するのか、いずれが有効性で勝るかは知られていない。

急性期のファーストラインおよびセカンドライン治療を考えるに当たり、もう一つ非常に重要な視点があるが、それは継続治療へのスムーズな移行である。急性期治療のみで薬物療法を中断すると再発率が倍増することが知られており、現行のすべてのガイドラインが少なくとも数ヶ月の継続治療を推奨している。しかし、実際には多く

の患者はガイドラインで推奨されるだけの継続治療を受けていないことが報告されている。従って、急性期治療後 3-6 ヶ月にわたり抗うつ剤治療を継続できるかは、急性期治療における効果と受容性に加えて、急性期治療を選択する上でもう一つ重要な要因である。

以上のような背景から、われわれは急性期治療から継続治療にわたり、「最も速く最も安価に最も多くの患者に良い結果をもたらす、うつ病の治療戦略」を組み立てるデザインの RCT を計画した。具体的な目的は、今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者を対象に、

①ファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときに初期投与戦略として標準投与量の下限を目標とするのか、上限を目標とするのかいずれが急性期治療として有効性および安全性(即ち、副作用と治療継続)において優れるのか、

②ファーストライン選択薬を 3 週間服用しても寛解しなかった大うつ病患者を対象に、さらに同じ抗うつ剤を続けるのか、ミルタザピンで増強するのか、ミルタザピンに変薬するのか、いずれが急性期治療として有効性および安全性に優れるか、

③ファーストラインからセカンドラインに至る以上の治療戦略のうちいずれが、急性期治療から継続治療にかけて、もっとも有効性および安全性に優れるか、を検討する臨床試験を計画した。

本研究は、上記研究の実施可能性を検証するためのパイロット研究であり、前年度までの当サイト、高知サイト、横浜サイトに加え、今年度は広島、福岡、久留米等全国で展開中である。

## B. 研究方法

対象：当研究グループは、名古屋サイトの臨床試験を分担する。名古屋サイトの臨床試験参加施設を受診した患者から以下の適格基準にしたがって抽出する。

選択基準：

- 7) セルトラリン処方開始に先立つ1ヶ月間に単極性非精神病性大うつ病エピソード(DSM-IV)の診断基準を満たしている
  - 8) セルトラリンの処方を開始した日に25歳以上75歳以下である
  - 9) セルトラリンによって治療を開始することが適切であると担当医師が判断した
  - 10) セルトラリン25mgを3-16日服用して忍容性が確認された
  - 11) 選択時に書面による説明同意書を理解し署名可能である
  - 12) 電話によって連絡が取れて症状および副作用の評価が可能である
- 除外基準
- 13) 今回エピソードについて第0日(セルトラリン処方を開始した日)に先立つ1ヶ月に抗うつ剤、気分安定剤(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン)、抗

精神病剤、精神刺激剤(リタリン、ペモリン、アトモキセチン)、電気けいれん療法、うつ病に特異的な精神療法(認知行動療法、対人関係療法)を受けていること。

- 14) DSM-IVによる統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害の既往(担当医師が臨床診断)
- 15) DSM-IVによる認知症、境界性パーソナリティ障害、摂食障害、物質依存の現在症(担当医師が臨床診断)
- 16) セルトラリンやミルタザピンの治療を妨げる可能性のある身体疾患
- 17) セルトラリンやミルタザピンに対するアレルギー
- 18) 終末期の身体疾患
- 19) 現在妊娠または授乳中(6ヶ月以内に妊娠の可能性がある場合は書面により臨床試験中は妊娠を避けることに同意した場合のみ登録可)
- 20) 差し迫った自殺企図の危険が高い人(担当医師が判断)
- 21) 医療保護入院、措置入院を必要とする人
- 22) 6ヶ月以内に転居などにより転院になる可能性が高い人
- 23) 本研究の研究者(主任研究者、共同主任研究者、統計学者、担当医師、CRC、秘書)の同居家族
- 24) 日本語の表記が理解できない人

試験デザイン：評価者盲検化(医師患者非