

マニュアル作成／うつ病-抗うつ薬

研究分担者	加藤正樹	関西医科大学准教授	精神神経科
研究協力者	馬場元	順天堂大学教授	精神医学講座
	田近亜蘭	京都大学助教	精神神経科
	堀輝	産業医科大学講師	精神神経科
	伊賀淳一	愛媛大学准教授	精神神経科
	井上猛	東京医科大学教授	精神神経科

研究要旨

うつ病治療では、抑うつエピソードを持つ患者には、エピソードの再燃を防ぐために、急性期治療が成功した後4～9ヶ月間、再燃リスクが高い患者に対しては、最大2年以上の維持治療を推奨している。しかし、これらの基礎となるエビデンスは、不十分であり臨床的な解釈が困難となっていた。そこで、我々はうつ病維持期治療に用いられる薬剤の再燃予防効果と安全性を系統的レビューとメタ解析を用いて評価した。それを用いて当事者と主治医にわかりやすく理解でき、意思決定を支援する目的で作成したDecisionAids (DA) 試用版を、当事者と精神科医に読んでもらい、使用感評価のための質問票への回答を求めた。当事者 (n = 22) は、DAは読みやすく (91%)、十分な情報 (95%) や各選択肢に対して偏りのない情報提示 (95%) があると回答した。精神科医 (n = 20) から概ね好意的な評価が得られた。自由記載の意見を反映し、各選択肢の転帰に関する架空の体験談をDAに追加した。

A. 研究目的

うつ病治療では、近年、治療目標はうつ病からの完全回復に焦点が当てられており、症状の寛解と職業機能および対人機能の回復の達成が重要である。いくつかの治療ガイドラインでは、抑うつエピソードを持つ患者には、エピソードの再燃を防ぐために、急性期治療が成功した後4～9ヶ月間、再燃リスクが高い患者に対しては、最大2年以上の維持治療を推奨している。しかし、これらのガイドラインの基礎となるエビデンスには、抗うつ薬の多剤併用、精神療法の併用、急性期治療時に使用されるものと異なる抗うつ薬による治療という情報が含まれており、臨床的な解釈が困難となっている。そのような、unmet medical needsに答えるべく、我々が作成した「向精神薬の処方実態の解明と適正処方を実践するための薬物療法ガイドラインに関する研究」（2017～2018年度厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業））で作成した精神科薬物療法の出口戦略に関

するガイドラインは、科学的根拠に基づくものであるが、実臨床においては、多様な患者に適用しにくいという課題があった。また、現在の医療においては患者中心志向性が求められており、エビデンスを基に患者自身が選択を行えるように、援助する必要がある。そこで、本研究では、抗うつ薬単剤で寛解し安定している患者を対象として、抗うつ薬の中止を考えた場合の意思決定を支援するDecisionAids (DA) を作成し、その試案を用いて当事者・医療者を対象に使用感調査を実施し、結果をもとに内容を洗練させたDAを完成させることを目的とした。

B. 研究方法

システマティックレビューとメタ解析；うつ病寛解患者を対象とし、抗うつ薬維持治療とプラセボに無作為に割付られたEnrichment Designで行っている二重盲検ランダム化比較試験のみを対象とし、電子文献データベースから抽出した。寛解

後に抗うつ薬を継続するべきかどうかの答えを導くために、様々な臨床因子（11 因子）を考慮に入れて、抽出された文献から再発・再燃率や治療中断率のデータをアウトカムとした、メタ解析を行う。

DA 試案の作成；メタ解析の結果に基づいて、“抗うつ薬の使用を継続する 中止する一緒に決めるための手引き”の試案を作成し、当事者と精神科医に使用してもらい、使用感調査を行う。

DA の作成；使用感調査結果に基づき、DA の内容を修正、洗練したものを作成。

本研究は関連施設の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

メタ解析の結果、全集団では抗うつ薬を中止すると再燃率は 40%で、抗うつ薬を継続した場合の再燃率 20%よりも有意に高い結果だった (OR = 0.38, CI: 0.33-0.43, $p < 0.00001$)。また、抗うつ薬継続群と中止群の再燃率の差は抗うつ薬の種類ごとに異なっており、古典的抗うつ薬（三環系抗うつ薬など；25.3%；OR = 0.30, CI: 0.17-0.50, $p < 0.00001$ ）、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI；21.8%；OR = 0.33, CI: 0.28-0.38, $p < 0.00001$ ）、それ以降の新規抗うつ薬（16.0%；OR = 0.44, CI: 0.36-0.54, $p < 0.00001$ ）の順で、差が大きくなっていった。一方で受容性においては、他の 2 種類よりも有意に SSRI がプラセボと差が大きかった。さらに、固定用量の試験 (OR = 0.41, CI: 0.36-0.48, $p < 0.00001$) よりも、可変用量の試験 (OR = 0.30, CI: 0.23-0.48, $p < 0.00001$) の方が抗うつ薬の再燃予防効果が高かったことから、柔軟な用量調整が推奨されると考えられた。

すべての理由による脱落率は、抗うつ薬で 43%、抗うつ薬中止群で 58%と 15%の差を認めた (OR = 0.47, CI: 0.40-0.55, $p < 0.00001$)。副作用による脱落率は、両群ともに 4%で差はなかった。これは、長期間の試験においても同様であった。子供においては、抗うつ薬継続群のほうが再燃率、

すべての理由による脱落率が有意に低い傾向にあったが、抗うつ薬群、中止群どちらにおいても、再燃率 (OR = 0.32, CI: 0.18-0.64, $p = 0.0010$, 41.0% vs 66.7%) とすべての理由による脱落率 (OR = 0.44, $p = 0.03$, 61.4% vs 79.0%) はともに成人よりも高い傾向が認められた。高齢者では試験脱落率が高い傾向が認められた。このメタ解析をもとにして DA “抗うつ薬の使用を継続する 中止する一緒に決めるための手引き”の試用版を作成し当事者と精神科医を対象として使用感調査をおこなった。当事者 ($n = 22$) は、DA は読みやすく (91%)、十分な情報 (95%) や各選択肢に対して偏りのない情報提示 (95%) があると回答した。精神科医 ($n = 20$) から概ね好意的な評価が得られた。自由記載の意見を反映し、各選択肢の転帰に関する架空の体験談を DA に追加した。他の部分も調査結果を参考に DA に修正を加え、DA 作成を完了した。

D. 考察

寛解したうつ病患者に対して、抗うつ薬を継続すると再燃率が 2 割、止めると 4 割となることがわかった。その結果に基づき、うつ病の寛解後、抗うつ薬の継続・中止を本人と一緒に決めるための DA を、国際基準に則り系統的に開発した。これを用いることで、うつ症状改善後の抗うつ薬の中止タイミングを検討する際、中止/投薬継続のリスクとメリットを踏まえた選択を行うことが可能となり、患者さん・医師の双方に、根拠に基づく治療戦略の決定を提供できる。今後は開発した DA の実行可能性および介入効果を検証する予定である。

E. 結論

システマティックレビューとメタ解析を行い、抗うつ薬出口戦略ガイドラインを基に、当事者に役に立つ治療意思決定支援のための DecisionAids(DA)の試案を作成し、使用調査を経て DA が完成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mol Psychiatry.26:118-133.Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-

analysis. 2021 Kato M, Hori H, Inoue T, Iga J,
Iwata M, Inagaki T, Shinohara K, Imai H,
Murata A, Mishima K, Tajika A.