

症状寛解後の投薬継続で再発率が低下することを検証し、証明 うつ病の完治、治療戦略に根拠

【本件のポイント】

- 世界初解析を含む約9,000症例から再発予防効果を検証
- 症状緩和後半年～1年の継続投薬で再燃率が有意に低下
- 再燃予防で最も有用性が高いのはSSRI

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）精神神経科学講座（主任教授・木下利彦）加藤正樹准教授らの研究チームは、全世界で承認されている抗うつ薬を対象とした再発予防効果のメタ解析^{*1}を行い、症状改善後の継続投薬によってその後の再発率が減少することを証明し、英国科学誌「Molecular Psychiatry」（インパクトファクター：12.384）に2020年7月23日（木）付で掲載されました。

本研究では全世界で承認されている抗うつ薬に関する論文から、うつ症状の改善後それまでと同じ薬を継続して投与した症例における二重盲検ランダム比較試験^{*2}を抽出。最終的に、これまでの抗うつ薬の中止と再燃を評価したメタ解析論文には含まれていない、世界で初めて解析対象となった約3,000症例を含む、8,890症例を対象とした40論文をメタ解析しました。その結果、継続投薬群と中止群で再燃率に20%の差があることを証明。年齢別の検討では未成年では再燃率が高いことがわかり、さらに抗うつ薬を世代別に比較したところ、選択的セロトニン再取り込み阻害薬^{*3}（以下「SSRI」）が最もバランスに優れていることもわかりました。

■ 書誌情報

掲 載 誌	Molecular Psychiatry (DOI: 10.1038/s41380-020-0843-0)
論文タイトル	“Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis.”
筆 者	Masaki Kato ¹ , Hikaru Hori ² , Takeshi Inoue ³ , Junichi Iga ⁴ , Masaaki Iwata ⁵ , Takahiko Inagaki ^{6,7} , Kiyomi Shinohara ⁸ , Hissei Imai ⁸ , Atsunobu Murata ⁹ , Kazuo Mishima ¹⁰ , Aran Tajika ¹¹ . 1Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University, Osaka, Japan 2Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health 3Department of Psychiatry, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan 4Department of Neuropsychiatry, Molecules and Function, Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa, Toon, Ehime, Japan 5Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan. 6Adolescent Mental Health Service, Biwako Hospital, Otsu, Japan 7Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan 8Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine and School of Public Health, Kyoto, Japan 9Department of Pathology of Mental Diseases, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan 10Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine, Akita, Japan 11Department of Psychiatry, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

本研究成果により今後、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ます。また、最終的には患者さんの職業機能・対人機能が正常化した完全回復を目指す際の、指標となることが期待されます。

別添資料

<本研究の背景>

うつ病は、一生のうちに罹患する確率が10%あるとされる最も一般的な精神疾患であり、そのうちの15%は自殺に関連しているといわれています。また、うつ病は慢性的な疾患で、社会機能にも大きく影響します。そのため近年では、うつ病治療のゴールは症状の改善だけでなく、症状の寛解と職業機能・対人機能が正常化した完全回復とされており、症状の再燃・再発予防は極めて重要であると改めて認識されています。このことから、多くのガイドラインでは寛解後の抗うつ薬継続が推奨されていますが、その根拠には実際に行われなような維持療法^{※4}のデータや多剤併用症例も含まれており、不十分と言わざるを得ません。さらに、再燃以外のすべての理由による治療脱落である受容性(acceptability)^{※5}や、副作用による脱落である不耐性(tolerability)^{※6}まで評価しているメタ解析は存在せず、そうした不十分なエビデンスに基づき、年齢や抗うつ薬の種類・用量調整、寛解後の期間などを検討しているのが現状です。

2

<本研究の概要>

今回、加藤准教授らの研究チームは様々な臨床因子(11因子)を考慮に入れてEnrichment Design^{※7}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、寛解後に抗うつ薬を継続すべきかどうかの答えを導くために、メタ解析を行いました。本研究は、加藤准教授が分担研究者を務める厚生労働科学研究費障害者政策総合研究事業「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」の一環として行われました。データベース検索により抽出された13,595論文より、最終的に8,890人を含む40論文がメタ解析に用いられました。このうち3,000人超は、これまでの抗うつ薬中止と再燃を評価したメタ解析論文には含まれていない、世界で初めて解析されるデータでした。

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でした(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, $p <$

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室(岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話: 072-804-2128 ファクス: 072-804-2638 メール: kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

0.00001)の順で、差が大きくなっていました。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ことより、再燃予防に用いる薬剤としてSSRIがバランスに優れていると考えられます。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ました。

寛解後6か月以上の継続療法を行った後の患者さんを対象にした試験のみにおいても、抗うつ薬の維持療法の方が、中止群よりも有意に再燃を予防していました(OR = 0.40, CI: 0.29-0.55, $p < 0.00001$; 20.2% vs 37.2%)。また、抗うつ薬群とプラセボ群の再燃率の差は、試験継続期間つまり維持治療期間が6か月の試験(OR = 0.41, CI: 0.35-0.48, $p < 0.00001$; 19.6% vs 37.6%)においても、1年以上の試験(OR = 0.35, CI: 0.29-0.41, $p < 0.00001$; 19.9% vs 39.8%)においても似通ったものでした。これらのおり、寛解後6か月以降の再燃率の明らかな上昇は認められないことから、寛解後6か月間は特に再燃に注意して治療を行うことが推奨できると考えます。

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%の差を認めました(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%で差はありませんでした。これは、長期間の試験においても同様でした。

子供においても、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りましたが、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ました。高齢者でも試験脱落率が高い傾向が認められました。

<本研究の意義・今後の展開>

これまで不十分な根拠に基づくガイドラインを踏まえて行われていたうつ病の治療において、客観的な根拠に基づく選択基準を提供し、患者さん・医師の双方が利益と不利益をしっかりと考慮して治療戦略を検討、選択できる環境を整えられた点に、意義を見出すことができます。また、本研究成果を活用することで抗うつ薬の種類、年齢、寛解後の治療継続期間に応じた再燃予防法の選択(用量調整方法、その後の維持療法期間)を考えることができ、抗うつ薬治療を継続するかどうかで迷う患者さんとの治療意思決定に利用できることから、うつ病の完全寛解、社会・対人機能の正常化に貢献できるものであると考えています。本研究の成果を元に、加藤准教授が現在分担研究者を務めている厚生労働科学研究費障害者政策総合研究事業「向精神薬の適切な継続・減量・中止等の精神科薬物療法の出口戦略の実践に資する研究」では、治療者および患者さん向けの精神科薬物療法の出口戦略(減薬・休薬もしくは安全な長期維持療法)に関する共同意思決定ガイドを作成する予定です。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

<研究チーム>

学校法人関西医科大学 精神神経科学講座
准教授：加藤 正樹

国立大学法人京都大学 附属病院精神神経科
助 教：田近 亜蘭

学校法人産業医科大学 精神医学教室
講 師：堀 輝

国立大学法人秋田大学 大学院医学系研究科精神科学講座
教 授：三島 和夫

学校法人東京医科大学 精神医学分野
教 授：井上 猛

国立大学法人愛媛大学 大学院医学系研究科 精神神経科学
准教授：伊賀 淳一

国立大学法人鳥取大学 医学部精神行動医学分野
准教授：岩田 正明

医療法人明和会琵琶湖病院 思春期青年期治療部
部 長：稲垣 貴彦
他

用語解説

1. メタ解析 (meta-analysis)

複数の研究結果を包括的に収集、批判的に吟味し、明確な選択基準のもと、妥当性が高い研究からエビデンスを抽出・統合し、より高い観点から分析すること。またはそのための手法や統計解析のこと。発見されたすべての研究を対象とすることで恣意性を排除し、治療群と対照群のエンドポイント平均値を算出。その差異を標準偏差で割ることで、治療がプラスになるのかマイナスになるのかの客観的な尺度が得られます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

2. 二重盲検ランダム比較試験

評価のバイアス（偏り）を避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法。治療群と対象群をランダムに割り当てるだけでなく、治療を受ける側、研究者側の双方に治療群/対照群の振り分けを開示せずに研究を実施することで、客観的に結果のみを評価することが可能となります。

3. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）

セロトニンが細胞内へ再度取り込まれることを阻害することで、脳内のセロトニン濃度を上昇させ、神経伝達をスムーズにし、抗うつ作用および抗不安作用を示すと考えられている薬剤。デプロメール（一般名：フルボキサミンマレイン酸塩）や、パキシル（一般名：パロキセチン塩酸塩水和物）、レクサプロ（一般名：エスシタロプラムシュウ酸塩）などが利用されています。

4. 維持療法

最初の治療目標である抑うつ症状の回復後も、それまで投与されていた薬剤を継続して投与する治療を、維持療法といいます。もとの生活や職場に復帰できたあとも、半年から1年程度服薬を続けることが推奨されています。

5. 受容性（acceptability）

使用者にとって薬剤が使用しやすいものかどうかを示すものです。一般的に、いかなる理由でも試験が継続出来なくなることで評価され、本試験でもその定義を用いています。

6. 不耐性（tolerability）

薬物の副作用の影響の程度を示すものです。臨床試験では、一般的に、副作用が原因で試験が継続できなくなることと定義され、今回の論文でもその定義を用いています。

7. Enrichment Design

根拠と情報が十分な効果予測因子を適格基準として治療に対する反応が期待できる患者集団のみを臨床試験に組み入れる考え方です。本論文では、寛解まで用いた抗うつ薬と同じ抗うつ薬を継続するという一般的な治療に用いられる条件を採用したことで、結果から一般臨床への応用がしやすくなりました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp