

平成 20 年 12 月 15 日

「新規抗うつ薬検討ワーキンググループ」委員会報告

委員長:石郷岡 純

新規抗うつ薬4剤(フルオキセチン、パロキセチン、ベンラファキシン、ネファゾドン)の抗うつ効果に関して、既に出版されているプラセボ(偽薬)対照試験の論文に加え、公開されているデータ、そして米国食品安全局(FDA)に報告された未公開の試験データなどを含む全データを検証した研究結果が発表され、注目を集めている(Kirsch,2008)。

本論文では、抗うつ薬は試験開始時の重症度が、ハミルトンうつ病評価尺度で28点以上(重症に相当)でないとプラセボと比較して有意な抗うつ効果が示されないと指摘している。別の言い方をすると、軽症～中等症のうつ病患者に対して抗うつ薬はプラセボと差がないと結論づけられており、センセーショナルな内容となっている。本論文の内容及びその結論について、この分野に関連する二つの学会、すなわち日本うつ病学会及び日本臨床精神神経薬理学会が合同で「新規抗うつ薬検討ワーキンググループ」を構成し、平成20年9月15日にミーティングを開き、様々な角度から議論を行い、検証した。その結果を委員会報告としてここに紹介する。

1. Kirsch 論文における問題点・疑問点

Kirsch らが発表した本論文は客観的なデータを採用し、統計学的にも標準的な方法論をとっており、この点において異論はないが、筆者の結論の導き方に偏りがあり、本論文の結論をうつ病治療全体に一般化して考えるのは問題があるように思われる。この論文におけるいくつかの問題点・疑問点をここに挙げる。

カットオフ値の問題

この論文の基本的な論理構成は、実薬群とプラセボ群の症状評価尺度得点の減少量に統計学的に有意な差が存在するかどうかという検討と、その差が統計学的に有意であっても臨床的に有意であるかどうかという議論と2段構成になっている。

そもそも精神疾患はプラセボ効果が他の身体疾患に比べ大きく現れてしまうものである。その中でも特にうつ病は、プラセボが高い効果を示す疾患であり、実薬との差が出にくいことは周知のことである。今回プラセボとの効果の差を示すのに、英国NICE(National Institute for Clinical Excellence)ガイドラインで採用された(NICE, 2004)、「プラセボとは標準化された平均の違い^{*}が、0.5以上という差がついて初めてプラセボに対し実薬の効果が有意に違いを示すといえる」との見解をこの論文では支持・採用している。もともと英国NICEのこの0.5という値はエビデンスのあるものではなく、しかもなぜこの値が本論文のメタ解析で選ばれたのか、その根拠ははっきり示されていない。

*:「標準化された平均の違い」, $d = \text{プラセボ群と実薬群 2 群の平均の差} / \text{プール化された標準偏差}$. d 値が 0.5 以上で 中等度 のエフェクトサイズとしている。

解析対象薬選択の問題

本論文は、publication bias (positive な結果の方が論文化されやすく、negative な結果については公開されることが少ない) を避けるために FDA に提出された全ての研究データを扱おうと試みた点は評価できるが、実際は全ての抗うつ薬での無作為抽出プラセボ対照比較試験を扱っているのではなく、前述の 4 剤に限っていることも問題である。この 4 剤の選出理由であるが、これらの抗うつ薬は、評点などの解析に必要な結果が論文や報告に書かれている、製薬会社が結果をホームページ等で公開している、或いは求めに応じて提供したかどうか、によって選ばれている。残り 2 剤、SSRI であるシタロプラムとセルトラリンという米国で多く使用される抗うつ薬については、いくつかの論文で終了時の評点が記されておらず、データも公開されていないということから、解析から除外されている。このように上記 4 剤についてのみの解析結果であるにもかかわらず、論文題名にみられるように、抗うつ薬全てについて結論付けているような印象を与える記述があり、誤解を招くものであると考える。

試験期間の問題

今回メタ解析に用いられた試験は、ほとんどが急性期 (4 ~ 8 週間、ほとんどが 6 週間) の試験期間である。大規模かつ実地臨床に近い形 (合併症や他の薬剤の服用も許容) で行われた米国の Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) 研究では (Trivedi, 2006)、全例を SSRI であるシタロプラムに置き換え、反応・寛解を評価しているが、寛解に至った患者の平均服薬期間は 6.7 週であったとしている。さらには、可能な限り 12 週間、同一薬剤を継続させたことで、最終的に全体の 33% が寛解に至ったとされている。

この STAR*D 研究の結果から考えると、本論文の試験期間は抗うつ薬が寛解に至るのに必要な期間が確保されておらず、抗うつ薬の効果が過小評価されている可能性があり、プラセボと差が出にくくなった要因の一つと考えることができる。

さらにうつ病の治療効果を論ずるにおいては、長期転帰での再発率の検討も必要であったのではないと思われる。

対象患者の問題

メタ解析に採用された試験の対象患者は、身体合併症例を除外し、臨床試験への参加意思の強い、選ばれた小規模の患者群から構成されている。また当然のことであるが米国で行なわれた臨床試験が多くを占め、しかもほとんどの例が外来患者であることから、本論文の結果は“うつ病のある特定の患者群の結果”であると考えるのが妥当であろう。

プラセボの効果

うつ病では、本来安心できる環境や人的資源の提供・調整が何よりも優先されるべきである。単純にプラセボというが、何も治療を施さないということとは、大いに意味を異にする。解析対照と

なった臨床研究では、患者の安心する環境や人的資源などが提供されることで患者自身の回復力が刺激され、その効果が得られているのかもしれない。うつ病に必要なのはこの要素であり、なお抗うつ薬自体がこの回復力を刺激することも知られている。心理療法や心理社会的治療、そして問題解決技法や運動といった自己回復力を刺激するものも効果が知られ推奨されている。

しかし中等症以上になるとプラセボの効果は不確かとなる。薬物療法はどのレベルにも満遍なく効果を示し、うつ病治療の中核に位置し、最も短期かつ確実に効果を上げるものである。リスクとベネフィット、そして時間やコスト、患者の希望などの要素も全て勘案した上で、薬物療法を選択していくことが今後より一層治療者に求められる。

2. 軽症うつ病の治療について

諸外国の軽症うつ病に対するガイドラインでは、必ずしも抗うつ薬が第一選択に推奨されているわけではない。英国NICEガイドラインでは、risk-benefit比が乏しいことを理由に抗うつ薬は「最初の治療法としては適しておらず、最初の簡単な治療法が無効の場合にのみ推奨される」としている。軽症うつ病に対しては、構造化された指導付きの運動や認知行動療法に基づいたセルフヘルプを奨励するようなプログラムで治療反応を示すとしている(NICE, 2007)。

ガイドライン作成にあたっては、医療費削減を目的に作成された背景があり、あえて安価な治療・対応を推奨している可能性もある。ガイドラインで推奨されていないことと、軽症うつ病には抗うつ薬が無効であるとする本論文の結論とはイコールではない。軽症うつ病であえて抗うつ薬を使う可能性についても言及されており、「他の介入が無効な場合や心理社会的・医学的問題がうつ症状に関連している場合、あるいは過去に中等症以上のうつ病の既往がある場合には適応」としており、軽症であってもしっかりとした医学的な経過観察が必要であり、抗うつ薬の適応を的確に判断することが求められる。

以上のように、当ワーキンググループは、本論文で取り上げられたうつ病の重症度と抗うつ薬やプラセボの効果との問題を一つの結果として受け止め、軽症うつ病への対応を見誤らないことを教訓としながらも、その偏った結論に踊らされることなく、正しい診断に基づいて、必要と判断される場合には、抗うつ薬を最大限有効に活用することを推奨する。

一方、抗うつ薬の安易な使用、中止後症状(discontinuation syndrome)、自殺関連問題、抗うつ薬の不適切な使用(不十分量の投与や短期間での変薬、多剤併用)といった臨床上的の問題点についてもしっかりと対応していく必要があると考える。

引用文献

- ・ Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B. et al.: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. Plos Medicine, 5(2): e45, 2008.

- National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression ;management of depression in primary and secondary care.Clinical practice guideline No.23,2004.
- National Institute for Health and Clinical Excellence : Depression (amended) Management of depression in primary and secondary care.2007.
- Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R.,et al.: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. American Journal of Psychiatry, 163(1):28-40, 2006.

【委員長】

石郷岡 純 東京女子医科大学医学部 精神医学講座

【共著者:委員】

日本うつ病学会

大森 哲郎 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野

神庭 重信 九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野

中込 和幸 鳥取大学医学部 精神行動医学分野

渡邊 衡一郎 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

日本臨床精神神経薬理学会

大谷 浩一 山形大学医学部発達生体防御学講座発達精神医学分野

近藤 毅 琉球大学医学部高次機能医科大学講座精神病態医学分野

下田 和孝 獨協医科大学精神神経医学

染矢 俊幸 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学

古郡 規雄 弘前大学医学部精神神経医学講座

統計学

岸本 淳司 九州大学 デジタルメディスン・イニシアティブデジタルオーガン部門
高度先端医療センター(兼任)