

自殺予防の観点から見たうつ病の治療

吉村 玲児

Reiji Yoshimura: Treatment of Depression from the Point of View of Suicide Prevention

ここ数年、わが国の自殺者数は連続して3万人を超えており、その大部分がうつ状態・うつ病に罹患していたと考えられている。また、自殺企図歴、アルコールや薬物依存歴や人格障害を合併したうつ病患者では自殺のリスクが高いとされる。うつ病の薬物療法に関しては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) がファーストラインの薬物であるが、血中 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) 濃度動態によりその反応性予測が行える可能性がある。うつ病でも重症例、難治例、妄想性うつ病では自殺のリスクが高く、これらに対しては、三環系抗うつ薬、経頭蓋的磁気刺激療法 (rTMS)、修正型電気痙攣療法 (mECT) あるいは抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用などの強力な治療を積極的に考慮する必要がある。不完全な治療は自殺に繋がるため、うつ病の治療では Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) などを用いて社会適応も考慮した真の寛解を達成する必要がある。また、初回エピソードであれば少なくとも半年間の維持療法を行う必要があり、早すぎる薬物の減量や中止は再燃・再発に繋がる。現在のところ、新規抗うつ薬の自殺行動におよぼす影響に関しては明らかではないが、アクチベーション症候群、セロトニン症候群、離脱症候群や自殺関連行動出現の可能性も認識した上で、リスクとベネフィットを考慮した投与が行われるべきである。

<索引用語: うつ病, 自殺, 薬物療法, モノアミン, 神経栄養因子>

I. はじめに

わが国の自殺者数は1998年以降3万人を超え、2001年の人口動態統計によると自殺は死因の第6位、男女別に見ると、男性で6位、女性で8位となっている。また、近年の自殺の増加は中年男性の自殺死亡数によることが大きいと指摘されている。自殺完遂者のうち約90%は何らかの精神障害に罹患しており、約70%はうつ病であり、うつ病患者における完遂自殺の生涯発生率は15%であるとの報告²⁾がある。また、一般人口と比較して精神科通院患者の自殺率は男性で4.6倍、女性で5.9倍と推定されている。勤労者を対象とし

たコホート研究³⁸⁾では、自記式尺度で抑うつ状態と判定された勤労者の自殺死亡リスクは9.95倍であった。このように、自殺の背景にうつ状態・うつ病があることはかねてから指摘されている。したがって、うつ病の予防や早期発見またはうつ病に対しての適切な治療がなされることにより、自殺者数を減らすことができると期待できる。しかし、一方でうつ病患者の4人に3人は医療機関を受診していないという報告¹⁷⁾がある。さらにうつ状態・うつ病患者で最初に精神科や心療内科を受診する人の割合は2割以下であり、5割以上の人が内科を受診し、皮膚科、耳鼻科、婦人科

著者所属: 産業医科大学精神医学教室, Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health

編 注: 編集委員会からの依頼による総説論文である。

などを受診する場合もある²⁵⁾。このことは、近年、マスメディアを通じてうつ病の啓発活動が盛んになり一般の人へのうつ病の認識が高まってきているとはいえ、まだ精神科や心療内科の敷居は依然として高いことを物語っている。

さらに、一般診療科の医師がうつ病の多くを見逃しているという問題もある。一般診療科におけるうつ病のスクリーニング効果に関する論文をレビューした研究³⁰⁾では、患者に対してうつ病のスクリーニングを行った場合には、うつ病の発見率が約5倍に上昇しており、米国予防医療研究班は一般診療科でのうつ病のスクリーニングの実施を推奨している。本論では、自殺予防という観点からうつ病治療に関して論じる。

II. うつ病（単極性うつ病）と自殺

我々が実施した精神科医師を対象としたアンケート調査の結果²⁶⁾からは、自殺の危険因子として、男性では自殺企図歴、アルコールや薬物依存歴、人格障害、喪失体験、絶望感、女性では精神科入院歴、自殺企図歴、絶望感が抽出された。また、うつ病における自殺の危険因子としては、自殺企図歴、抑うつ症状（興味・喜びの消失、絶望感、不安・焦燥、パニック、攻撃性、衝動性）、うつ病の重症度、アルコールや薬物乱用、人格特性（境界性人格障害、反社会性人格障害）、男性患者、入退院（入院後の1ヶ月間と退院後の数週間）、人生早期における両親の喪失や独り暮らし、非メラノコリー型うつ病、妄想性うつ病などがあげられている¹⁵⁾。近年、米国精神保健研究所（NIMH）の主導で行われたSTAR*Dという多施設共同研究⁷⁾の結果からも、自殺企図歴のあるうつ病患者では自殺企図歴のないうつ病患者と比較して、うつ病エピソードの合計が8.9年長い、うつ病エピソードの回数が1.2回多い、うつ病エピソードの本人の生活に及ぼす影響がより深刻である、自殺企図歴は将来の自殺の予測因子であることなどが明らかとなった。したがって、うつ病患者の中でも特に上記のような特徴を有している者に対しては早急かつ強力な治療介入が必要とな

る。また、自殺に関する生物学的研究の結果からは、脳脊髄液中5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), noradrenaline (NA), homovanillic acid (HVA) 濃度の低下、脳内のセロトニン受容体 (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}), ノルアドレナリン受容体 (α_2) の増加、セロトニントランスポーター (5-HTT) の減少、脳脊髄液中 corticotropine releasing hormone (CRH) 濃度上昇や高コルチゾール血症、デキサメサゾン抑制試験での非抑制などモノアミン神経系や hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis の異常などの関与が示唆されているが、これらの所見は自殺に特異的なものではなく、うつ状態やストレス反応でよく認められるものである。また、自殺との関連が報告されている遺伝子としてトリプトファン水酸化酵素, 5-HT_{2A}, 5-HTT, カテコールOメチル基転移酵素 (COMT) 遺伝子などがあるが、いずれも結果の一致をみていない²⁷⁾。これらの結果は、うつ病の異種性ということから容易に想定されるように、うつ病や自殺には生物学的因子以外に心理社会的要因の関与が非常に大きいことを示唆するものである。

ところで、うつ病の薬物療法では選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) (フルボキサミン, パロキセチン, セルトラリン) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) (ミルナシプラン) などの薬物がファーストラインの薬物として使用されることが多い。薬理的にはSSRIは5-HTT (シングルアクション), SNRIは5-HTTとノルアドレナリントランスポーター (デュアルアクション) を選択的に阻害することで脳内のモノアミン量を増加させるが、それに引き続いて生じるセカンドメッセンジャー系、蛋白キナーゼ, 早初期蛋白, 脳由来神経栄養因子 (BDNF) などの変化がうつ状態の改善と結びついていると考えられている。これらの薬物が従来 of 三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬と大きく異なる点は、各種受容体 (ムスカリン性アセチルコリン受容体, ヒスタミン受容体, α_1 受容体など) への影響が少ないため、三環系抗うつ薬や四環系

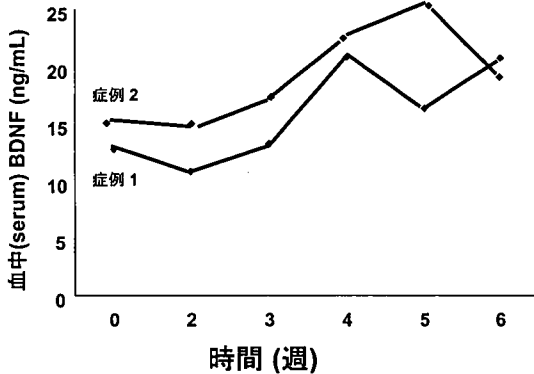


図1 難治性うつ病患者に対して修正型電気痙攣療法を施行 (週3回, 合計12回) 時における血清中 BDNF 濃度の推移

抗うつ薬で問題となっていた, 口渇, 便秘, 霞眼や起立性低血圧や不整脈などの循環系の副作用が少ないことである⁴⁴⁾。したがって, SSRI や SNRI では薬物服用による仕事上の能率低下も少ない。健康成人を対象に Amitriptyline, Doxepin, Paroxetine 各薬剤の認知機能に与える影響を検討した Sherwood ら³³⁾の研究では, Amitriptyline はプラセボに比べて有意に認知機能を低下させたが, Paroxetine は影響を与えなかった。また, 自動車の運転能力に関する試験でも, Amitriptyline は有意に機能低下を来したが, Paroxetine では機能低下は認められなかった。これらのことは, 就業者では三環系抗うつ薬の服薬が作業能率の低下に繋がる可能性を示唆している。実際, 筆者も眠くなるからとの理由で三環系抗うつ薬の内服を嫌がる患者や, 主治医に内緒で服薬を自己中断し再燃・再発した患者を数多く経験している。すなわち, 薬物コンプライアンスという観点からも SSRI や SNRI は三環系抗うつ薬よりも有利である⁴⁴⁾。さらに, SSRI や SNRI は患者が自殺目的で大量服薬を行った場合にも三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬などと比べると生命におよぼす影響が少ないことも大きな利点である。しかし, 効果の点に関しては軽症から中等症のうつ病に対しては, SSRI, SNRI と三環系抗うつ薬の効果は同程度であるが, 重症のう

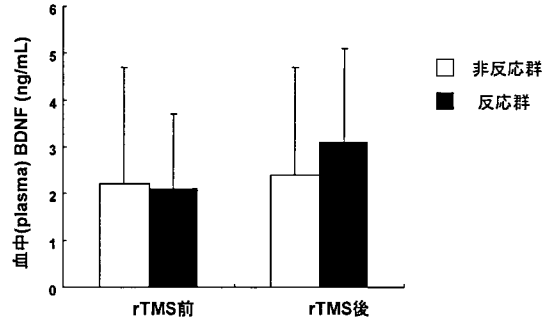


図2 難治性うつ病患者に対して高頻度経頭蓋的磁気刺激療法を施行 (週3回, 合計10回) 時における血漿中 BDNF 濃度の推移⁴⁷⁾

つ病に対して三環系抗うつ薬の有効性の方が高いという意見もあり, 臨床場面での三環系抗うつ薬の使用頻度は依然として高い。特に, うつ病性昏迷などに対してはクロミプラミンの点滴静注がしばしば行われる (その場合, 高齢者や身体状態不良患者ではせん妄を惹起する危険性があるため, 時間をかけてゆっくりと行うべきである)⁴¹⁾。

また, 妄想性うつ病 (精神病性うつ病) では自殺の危険性が高いが, 抗うつ薬単剤治療に対する反応性が乏しい¹³⁾。したがって, 妄想性うつ病に対しては修正型電気痙攣療法 (mECT), 経頭蓋的磁気刺激療法 (rTMS) あるいは抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用などの治療を積極的に考慮すべきである^{28,47)}。我々は難治性うつ病に対する rTMS や mECT による抑うつ症状の改善が血中 BDNF 濃度の増加と関連することを報告した^{28,47)} (図1, 2)。さらに SSRI, SNRI, 三環系抗うつ薬に対する反応に乏しい治療抵抗性うつ病では HVA, BDNF およびサイトカインの血中動態が変化していることや少量の非定型抗精神病薬の併用が有効であることを明らかにした¹³⁾。周知のように, 抗うつ薬は効果発現までに少なくとも 2~4 週間を必要とするため, うつ病への早期介入や自殺防止のためには, 投与前に薬物への反応性のある程度予測することが重要となる。抗うつ薬への反応性研究の代表的なものとしては, 5-

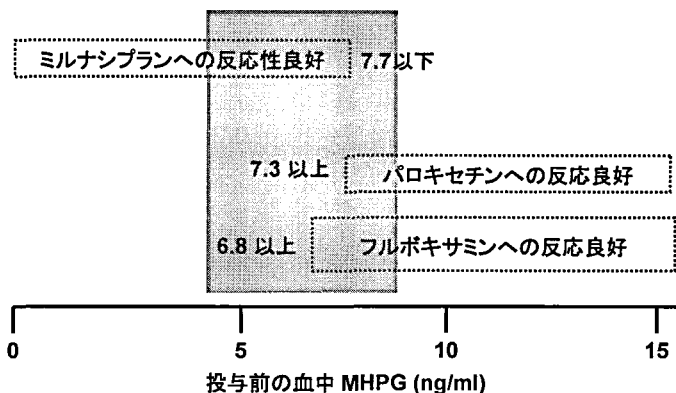


図3 血漿中 MHPG 濃度と抗うつ薬への反応性

薬物投与前の血漿中 MHPG 濃度が正常（網掛け）および低値であるうつ病群では SNRI であるミルナシبرانに対する反応が良好であり、一方血漿中 MHPG 濃度が高値であるうつ病群では SSRI であるパロキセチンやフルボキサミンに対する反応が良好である。

HTT 遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型 (5-HTTLPR) と SSRI への反応との関連研究があるが、欧米人とアジア人とで結果が異なり一致した結論は得られていない¹⁹⁾。しかし、最近、5-HTTLPR と SSRI の治療効果との関連を評価している 15 の研究についての meta-analysis³²⁾ が行われ、その結果は全対象者において L アリル保有者が S アリル保有者よりも SSRI に対して有意に良好な反応を示すという結果であった (オッズ比 2.57)。我々はノルアドレナリンの主要代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) の薬物投与前の血中濃度により、SSRI (フルボキサミン、パロキセチン) と SNRI (ミルナシبران) への反応性が予測可能であることを報告した³⁴⁾。すなわち、薬物投与前の血中 MHPG 濃度が正常レベル (4~8 ng/mL) あるいはそれより低値である症例では SNRI への反応性が高く、一方、高値である症例では SSRI への反応性が高かった。臨床症状との関連では、精神運動静止が前景のうつ病に対しては SNRI への有効性が高く、不安・焦燥感が前景のうつ病に対しては SSRI への有効性が高かった (図 3)。これらの結果は、今後多数例を対象

とした追試が行われる必要があるが、5-HTTLPR や血中 MHPG 濃度などは治療反応性に対する客観的予測指標に乏しい現在の精神科臨床において、有効な予測因子となる可能性がある。一方、うつ病患者群では、血中 MHPG 濃度高値群、低値群ともに血中 BDNF 濃度は健常群と比較して低く逆 U 字型分布を示していた (図 4)。さらに、SSRI のパロキセチン、SNRI のミルナシبرانのいずれも反応群では血中 BDNF 濃度が健常者と同じ濃度にまで回復したが、非反応者では変化がなかった⁴⁶⁾ (表 1)。最近、Kim ら²²⁾ は血中 BDNF 濃度が低値である程、自殺念慮が高いという非常に興味深い報告をしている。我々の検討でも、血中 BDNF 濃度と Ham-D の自殺に関する得点との間に負の相関傾向を認めており、Kim らと同様の結果を得ている。すなわち、血中 BDNF 濃度はうつ状態の state marker である可能性のみならず自殺のリスクを予測する指標になる可能性が示唆される。

ところで、Brown ら⁶⁾ は、認知療法で自殺企図の再発リスクが減少することを報告している。その研究では、自殺企図患者を認知療法介入群 (自殺企図の再発を防ぐように考案された 10 回の

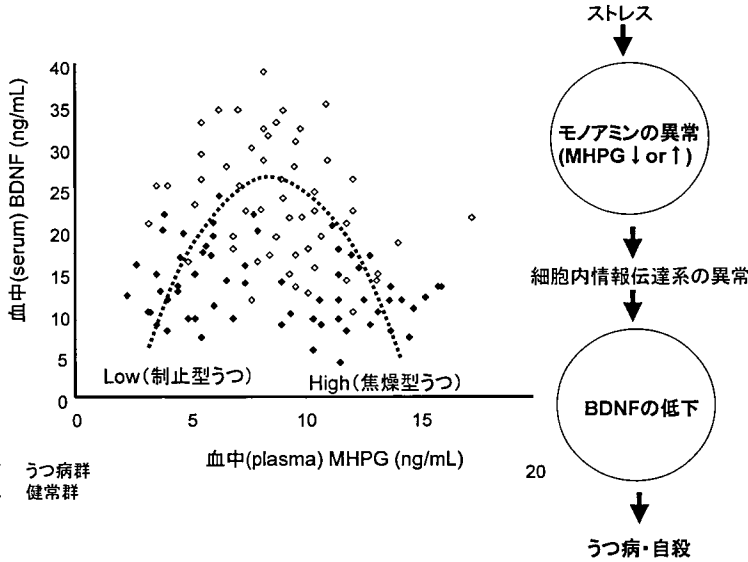


図4 血清中 BDNF 濃度と血漿中 MHPG 濃度との関係
 血漿中 MHPG 濃度が低値を示す抑制型うつ病群も血漿中 MHPG 濃度が高値を示す焦燥型うつ病群もともに血清中 BDNF 濃度は健康者群よりも低値を示す。慢性ストレスがモノアミン系の異常を来し、それが様々な細胞内情報伝達系を介して最終的には BDNF の低下に結びつき、その結果うつ病や自殺と繋がる可能性がある。

表1 抗うつ薬 (paroxetine および milnacipran) 投与後の血清中 BDNF 濃度の変化⁴⁶⁾

	0週 (ng/mL)	4週 (ng/mL)	8週 (ng/mL)
paroxetine (反応群)	9.1±7.7	11.6±8.3	22.0±8.5*
paroxetine (非反応群)	9.6±8.0	9.9±8.4	13.8±6.7
milnacipran (反応群)	9.9±9.0	10.9±7.9	18.2±9.1*
milnacipran (非反応群)	9.6±6.4	9.6±7.2	13.4±7.1
健康者群	23.4±10.1	無	無

paroxetine および milnacipran への反応群では投与8週後に血清中 BDNF 濃度が健康者群と同程度にまで増加していたが、両薬剤への非反応群では血清中 BDNF 濃度に変化は認められなかった。

セッションからなる認知療法)と非介入群(地域の臨床医による通常の治療)に無作為に割り付けて、自殺企図の再発率、自殺企図再発までの期間、自殺念慮の有無、絶望感、抑うつ状態の重症度の項目を評価して、認知療法は自殺企図の再発予防に有効であると結論づけている。すなわち、自殺防止には薬物やECT、rTMSによる早期介入に加えて、うつ病や気分変調症に対する効果が実証されている認知行動療法的介入も積極的に導入すべきである。うつ病治療の場面では、抑うつ症状の自己評価と客観的評価との間にしばしば乖離が生じることを経験する。客観的評価では抑うつ症状は寛解レベルに到達していても(例えばハミルトンうつ病評価尺度で7点以下)、患者の社会適応やQOLが低いままであれば、患者の自己評価は低くこれが自殺などに繋がる可能性もある。すなわち、抑うつ状態の寛解と職場や家庭への再適応とは区別して考えられるべき問題である。換

言すると、うつ病の治療では、抑うつ症状の推移にのみ気を取られずに本人のパーソナリティや職場や家庭内のストレスについても細かく把握しながら治療を進めていく必要がある。我々は、寛解状態にあるうつ病患者を対象に、ハミルトンうつ病評価尺度 (Ham-D) とうつ病患者のQOL評価尺度の一つである Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) とを比較した。SASSは、Boscら⁹⁾が1997年に発表した自己記入式の評価尺度である。うつ病患者の社会参加意欲や社会行動などを測定し社会適応を評価する。20項目(0~60点)で構成されており、その得点が高いほど社会機能が良好であることを意味する。

我々はSASSの日本語版を作成し、その信頼性、妥当性を検討し、SASS日本語版がうつ病の社会適応や寛解状態を評価する尺度として有効であることを報告し、さらに、Ham-D得点とSASS得点の推移との間には明らかな乖離が認められることも見出した¹²⁾。すなわち、社会復帰群(適応良好群)42例と非社会復帰群(適応不良群)37例をHam-DとSASSを用いて検討したところ、Ham-D得点では社会復帰群と非社会復帰群とに差は認められなかったが、SASS得点は社会復帰群で非社会復帰群に比べて有意に高かった。これらのことは、寛解状態に達しているうつ病患者の社会適応能力を評価するには、Ham-DよりもSASSの方が優れている可能性を示唆する。自殺予防を考える上で、社会適応という観点からの評価は重要であり、SASSを用いることが役立つ可能性もある。

以上をまとめると、1) うつ病患者では自殺企図歴、人格障害やアルコール・薬物依存とのcomorbidity、妄想性うつ病など自殺のリスクが高い。2) 血中MHPG濃度が抗うつ薬(SSRIあるいはSNRI)への薬物反応性予測に役立つ可能性がある。3) 血中BDNF濃度はうつ状態の重症度や自殺のリスクの生物学的指標(state marker)になる可能性がある。4) 薬物療法抵抗性のうつ病では、rTMS、ECTなどの治療を積極的に考慮する必要がある、また非定型抗精神病

薬の併用療法が有効な症例も存在する。5) うつ病の治療や自殺予防を考える際には、社会適応や職場復帰といった視点を含んだ寛解を目標とすべきである。

III. 双極性障害と自殺

双極性障害の場合には、双極性うつ病、躁うつ混合状態、ラピッドサイクラーなどで自殺の危険性が高いことが報告³⁶⁾されている。双極I型障害患者の自殺企図を行った患者を対象に行った研究では、その79%が双極性うつ病、11%が躁うつ混合状態であった¹⁶⁾。また、若年男性、治療期間が短い、治療を中断している、アルコール依存症の合併などでは自殺企図者の割合が高いことも報告されている³⁵⁾。

双極性障害の薬物療法では、気分安定薬が用いられるが、その中でもリチウムは唯一自殺予防作用があると報告⁴⁰⁾されている。Schou³¹⁾は、リチウムによる治療を受けている約2000例の双極性患者の自殺率を検討して一般人口と差がないことを報告した。また、Tondoら⁴²⁾は22編の文献を解析してリチウムを投与されている気分障害患者は投与されていない患者と比較して自殺のリスクが8.6倍高いと報告している。Baldessariniら²⁾もリチウムの長期投与が行われた33編の文献を解析してリチウム投与が自殺リスクを13分の1に低下させることを報告している。

さらに、リチウムと他の気分安定薬との比較を行った研究では、リチウムはバルプロ酸やカルバマゼピンよりも自殺予防効果が優っていた。近年、リチウムの自殺予防効果に関しては、リチウムの気分安定化作用とは無関係に発揮されるとの考え方もある。すなわち、リチウムは治療濃度と中毒濃度が近接しており、また消炎鎮痛薬、利尿薬、抗生物質などとの薬物相互作用により血中リチウム濃度が上昇するためにリチウム中毒に気をつける必要があるが、頻回に治療薬物濃度モニタリング(TDM)を行い注意深い観察や服薬指導や服薬管理をすれば、現在のところ最も自殺予防効果が期待できる薬物であると言える⁴⁰⁾。

一方、双極性うつ病の治療には、最近オランザピンやクエチアピンをはじめとする非定型抗精神病薬やラモトリジンなどの新規抗てんかん薬の有効性が報告されている。我々は双極性うつ病に対してリスペリドン単剤では、Ham-D 得点の明らかな改善は認められなかったが、パロキセチンの追加投与により 50% の症例で反応が得られたことを報告した⁴⁵⁾。非定型抗精神病薬や新規抗てんかん薬の自殺予防効果に関しては今後検討が行われる必要がある。

IV. うつ病の維持療法

うつ病は反復性の疾患であり、その再発率はきわめて高い。米国精神医学会の報告¹⁾では、大うつ病性障害患者の 50~80% が、その後最低 1 回は再発している。また、Lavori ら²⁴⁾の研究では、5 年間の再発率は 62%、10 年間の再発率は 75% と報告されている。我々の施設も参加した、Furukawa らが中心となり実施されたわが国での感情障害長期追跡研究 (GLADS) でも、抑うつ症状の再発なしに経過した患者の割合はわずか 1 年で 57%、2 年で 47%、5 年で 35% であった¹⁸⁾。Kendler らの研究²⁰⁾の結果では、うつ病患者は最初のうちはストレスが高いと再発しやすいが、再発を繰り返すうちにストレスがあまり意味を持たなくなる。このことは、再発がうつ病の慢性化や難治化に大きく関与していることを示唆している。したがって、うつ状態、うつ病の治療を考えるにあたっては、急性期症状の改善にとどまらず、病相経過に及ぼすさまざまな要因の影響を考慮に入れて、再発予防に重点を置く必要がある。2004 年の Geddes ら¹⁰⁾がランセット誌に発表した systematic review によると、抗うつ薬による維持療法がうつ病の再発を明らかに予防することが示されており、初発のうつ病患者であれば半年間の維持療法を行うということではほぼコンセンサスが得られている。また、抗うつ薬による維持療法に関しては、急性期での使用量とほぼ同等量を寛解後も暫く続けた方が再発率が少なく、早すぎる抗うつ薬の減量は好ましくない。Fran-

chini ら⁹⁾は、維持療法としてパロキセチン 40 mg/day を投与した場合の方が 20 mg/day を投与した場合よりも寛解後の維持効果が高いことを報告している。Paykel ら²⁹⁾の報告では、抗うつ薬に対する部分反応群は寛解群に比べて症状再発率が有意に高い。GLADS の結果からも、回復期の残遺症状は早期再発の予測因子であることが明らかになっている。すなわち、薬物療法を行う際にはしっかりと寛解状態まで持っていくことが重要である。その際の寛解とは、先に述べたとおり、社会適応や社会復帰の視点を含んだものでなければならぬ。田所ら³⁷⁾は、退院時の病識が乏しいことが退院後の再燃・再発の一因であると報告しているが、このことはうつ病患者に対するサイコエデュケーションの重要性を示唆するものである。

うつ病の再発リスクとして米国精神医学会は 1) 複数の大うつ病エピソードの既往、2) 大うつ病エピソードからの回復後の気分変調症の持続、3) 気分障害以外の精神医学的診断の合併、4) 慢性の身体疾患合併の 4 つを挙げている。この他にも、夫婦間の不仲や社会的サポートの乏しさなどの心理社会的原因や不十分な薬物療法などもうつ病再発のリスクとなる¹⁾。

V. 抗うつ薬と自殺

1990 年に Teicher ら³⁹⁾によりフルオキセチンが投与された 6 人の患者で、投与開始後 2~7 週間後に強い希死念慮の出現が報告された。それ以降も SSRI が投与された患者でも同様の症例報告がなされた。Fava と Rosenbaum⁸⁾は抗うつ薬による治療を受けた 1017 人の患者を対象に、投与後の希死念慮について後方視的調査を行ったところ、フルオキセチン投与群では 3.5%、フルオキセチンと三環系抗うつ薬の併用群では 6.5%、三環系抗うつ薬単剤 (あるいはリチウムとの併用) 群では 1.3% の患者で希死念慮が出現していたが、フルオキセチンと他の抗うつ薬との間に希死念慮出現に関して統計学的な有意差は認められなかった。Brewerton⁵⁾はこの同じサンプルから、

治療以前に希死念慮の存在した患者を除外したサンプルを再度分析したところ、フルオキセチン投与群では2.77%、非投与群では0.75%とフルオキセチン投与群で有意に高い結果となっていた。Wooltorton⁴³⁾は大うつ病性障害の小児378人に対してパロキセチンを投与したところ5.3%で希死念慮を含む自殺行動が出現したが、プラセボ投与群の285人では2.8%であり、さらに社会不安障害の小児では、パロキセチン投与群165人のうち2.4%に自殺関連行動が出現したが、プラセボ投与群157人では自殺関連行動の出現はなかったと報告している。HealyとWhitaker⁴⁴⁾は、欧米で行われた無作為化割付試験(RCT)のメタ解析を行い、新規抗うつ薬(ブプロピオン、シタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルトザピン、ネファゾドン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム、ベンラファキシン)の投与群ではプラセボ投与群と比較して自殺および自殺企図のodds ratioがそれぞれ4.40, 2.39に上ると報告している。またSSRIに限ると自殺および自殺企図のodds ratioはそれぞれ2.46, 2.22であった。これらの報告は、英国で始まったSSRIの依存性や自殺惹起の論争を引き起こした。その結果、18歳未満に対するSSRIの新規投与禁止という事態に至ったのは周知のとおりである。それを受けて、米国食品医薬品局(FDA)も、18歳未満だけではなく成人においても自殺惹起に注意するように警告(black-box warning)を出した。この警告では、抗うつ薬で治療されているすべての患者に対して、特に抗うつ薬の開始時と増量時に自殺念慮の出現や悪化に関して注意深く観察することを勧告している。さらに抗うつ薬治療がうつ病を悪化させ、小児のみならず成人に対しても自殺のリスクを増加させる可能性に対しても医師に報告し一般にも告知することを促した。FDAがSSRIの臨床試験について検討を行ったところ、自殺関連事象として報告された症例中に、その事象が実際に自殺関連行動と考えられるのか、自殺を意図しない自傷行為なのか不明である症例が認められた。そのために、FDAは

コロンビア大学が作成した自殺関連事象の分類方法に基づき自殺関連事象を再度解析して、SSRIと自殺関連行動との相関を再検討した。その結果、大うつ病性患者を対象としたSSRIの臨床試験での自殺企図および自殺念慮の相対リスクは1.66となり、これはプラセボ群と比べて有意であった。

わが国では、18歳未満のうつ状態、うつ病の患者に対してパロキセチンの投与が禁忌とされた。しかし最近、厚生労働省の諮問機関である薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会における審議の結果、英米での対応と同様に、パロキセチンの添付文書の〈禁忌〉の項目から、18歳未満の大うつ病性障害患者を削除し、〈警告〉の項に「海外で実施した7~18歳の大うつ病性障害を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること」との注意を追記することに変更となった。

一方、Khanら²¹⁾はFDAのデータより合計48277人のうつ病患者についてSSRI、非SSRI、プラセボの3群間で自殺に関するメタ解析を行った結果、3群間で有意差は認められなかった。また、最近Simonら³⁵⁾は、一般住民の医療記録をもとに、1992年から2003年までに抗うつ薬治療を受けた患者65103例と自殺および自殺企図との関連を検討している。その結果、抗うつ薬開始から6ヶ月以内に自殺した者は31例、深刻な自殺企図を行った者は76例であった。自殺企図リスクは小児では10万例あたり314例、成人では10万例あたり78例であった。自殺による死亡リスクは服薬開始後1ヶ月とその後の期間で差はなかった。自殺企図のリスクは抗うつ薬開始前1ヶ月間が高く、その後は徐々に低下した。そして著者らは、FDA諮問委員会が自殺リスクと関連があるとした新規抗うつ薬10剤について旧来の抗うつ薬と比較しているが、自殺リスクの上昇との関連が認められたのは旧来の抗うつ薬であった。抗うつ薬開始早期の自殺リスクは3000例中1例、

深刻な自殺企図リスクは 1000 例中 1 例であった。

以上の結果に基づき、新規抗うつ薬の開始後に自殺や自殺企図のリスクが上昇するという事は確認できなかったと結論づけている。結局のところ、SSRI の自殺行動におよぼす影響に関してはいまだ確実な結論は出ていない。したがって、新規抗うつ薬を投与する際には、自殺関連行動出現の可能性も十分に認識した上で、投与が行われるべきである。

VI. おわりに

自殺防止の観点から考えると、急性期治療のみならず、うつ病・うつ状態寛解後の維持療法も重要である。新規抗うつ薬の導入は、従来の抗うつ薬で問題となっていた副作用を軽減させた。また、5-HTTLPR や血中 MHPG 濃度動態などが SSRI や SNRI への治療反応性の予測指標となる可能性もある。これらのことは、うつ病・うつ状態への早期介入や維持療法における服薬コンプライアンスの改善に貢献し自殺防止に繋がると考えられる。

一方で新規抗うつ薬服用による自殺関連行動の出現の可能性をはじめとして、アクチベーション症候群、セロトニン症候群、離脱症状などの問題も指摘されている。不十分な治療は自殺のリスクを増加させる可能性もあるため、うつ病治療では SASS などの社会適応も評価できる尺度を用いて真の寛解を達成する必要がある。換言すると、うつ病・うつ状態の正確な状態像の評価のみならず患者背景を把握した上で精緻な薬物療法と精神療法を行うことがうつ病による自殺防止に繋がることになろう。

さらに、これまでのうつ病の早期発見・早期治療という二次予防的観点からだけでなく、疾患の発生そのものを予防するための（例えば、睡眠リズム、運動、日光浴、食生活なども含めた）一次予防的観点からの研究が今後はより重要になると思われる。

謝 辞

本論文をご校閲頂きました産業医科大学精神医学教室教授 中村 純先生に心から感謝いたします。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry*, 150 (suppl.), 1993
- 2) Baldessarini, R.J., Tondo, L., Hennen, J.: Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann NY Acad Sci*, 932; 24-38, 2001
- 3) Barraclough, B.M., Bunch, J., Nelson, B., et al.: A hundred cases of suicide; clinical aspects. *Br J Psychiatry*, 125; 355-373, 1974
- 4) Bosc, M., Dubin, A., Polin, V.: Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7 (suppl. 1); 57-70, 1997
- 5) Brewerton, T.D.: Fluoxetine induced suicidality, serotonin and seasonality. *Biol Psychiatry*, 30; 190-196, 1991
- 6) Brown GK, Ten Have T, Henriques GR, et al.: Cognitive therapy for the prevention of suicide attempts: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294; 563-570, 2005
- 7) Claassen, C.A., Trivedi, M.H., Rush, A.J., et al.: Clinical differences among depressed patients with and without history of suicide attempts: Findings from the STAR*D trial. *J Affect Disord*, 97; 77, 2007
- 8) Fava, M., Rosenbaum, J.F.: Suicidality and fluoxetine: is there a relationship? *J Clin Psychiatry*, 52: 108-111, 1990
- 9) Franchini, L., Gasperini, M., Perez, J., et al.: Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 59; 229-232, 1998
- 10) Geddes, J.R., Carney, S.M., Davies, C., et al.: Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 361; 653-661, 2003
- 11) Goodwin, F.K., Fireman, B., Simon, G.E., et al.: Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290; 1467-1473, 2003

- 12) 後藤牧子, 上田展久, 吉村玲児ほか: Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) 日本語版の信頼性および妥当性. *精神医学*, 47; 483-489, 2005
- 13) Goto, M., Yoshimura, R., Kakihara, S., et al.: Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30; 701-707, 2006
- 14) Healy, D., Whitaker, C.: Antidepressant and suicide: risk-benefit conundrums. *J Psychiatry Neurosci*, 28; 331-337, 2003
- 15) 平村英寿, 北村俊則: うつ病における自殺危険因子. *臨床精神薬理*, 7; 1133-1139, 2004
- 16) Isometa, E.T., Henriksson, M.M., Aro, H.M., et al. Suicide in bipolar disorder in Finland. *Am J Psychiatry*, 151; 1020-1024, 1994
- 17) 川上憲人: 厚生労働省厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別事業「心の健康問題と対策基盤の実態に関する研究」, 平成14年度分担研究報告書, 2003
- 18) Kanai, T., Takeuchi, H., Furukawa, T.A., et al.: Time to recurrence after recovery from major depressive episodes are its predictors. *Psychol Med*, 33; 839-845, 2003
- 19) 加藤正樹, 奥川 学, 分野正貴ほか: セロトニン受容体およびセロトニントランスポーター遺伝子多型が抗うつ薬の臨床効果に与える影響. *臨床精神薬理*, 10; 831-842, 2007
- 20) Kendler, K.S., Thornton, L.M., Gardner, C.O.: Stressful life event and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the kindling hypothesis. *Am J Psychiatry*, 157; 1243-1251, 2000
- 21) Khan, A., Khan, S., Kolts, R., et al.: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*, 160; 790-792, 2003
- 22) Kim, Y.K., Lee, H.P., Won, S.D., et al.: Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31; 78-85, 2007
- 23) Kleindienst, N., Greil, W.: Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylactic of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology*, 42 (suppl. 1); 2-10, 2000
- 24) Lavori, P.W., Keller, M.B., Scheftner, W.A., et al.: Recurrence after recovery in unipolar MDD: an observation follow-up study of clinical predictions in somatic treatment as a mediating factor. *Int J Methods Psychiatr Res*, 4; 211-229, 1994
- 25) 三木 治: プライマリ・ケアにおけるうつ病の実態と治療. *心身医学*, 42; 585-591, 2002
- 26) 中野英樹, 寺尾 岳, 新開隆弘ほか: 自殺者の危険因子の検討—福岡県内の精神科医からのアンケート調査から—. *精神経誌*, 108; 24-30, 2006
- 27) 西口直希, 白川 治: 自殺の生物学的背景. *臨床精神薬理*, 7; 1141-1148, 2004
- 28) 岡本龍也, 吉村玲児, 中村 純: 修正型 ECT が著効した精神病性うつ病の1例: brain-derived neurotrophic factor (BDNF) とカテコールアミン代謝産物の血中動態からの検討. *臨床精神医学*, 35; 1189-1193, 2006
- 29) Paykel, E.S., Ramana, R., Cooper, Z., et al.: Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*, 25; 1171-1180, 1995
- 30) Pignone, M.P., Gaynes, B.N., Rushton, J.L., et al.: Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 136; 765-776, 2002
- 31) Schou, M.: The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affect Disord*, 50; 253-259, 1998
- 32) Serretti, A., Kato, M., Ronchi, D., et al.: Meta-analysis of serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*, 12; 247-257, 2007
- 33) Sherwood, N.: Effects of Nicotine on human psychomotor performance. *Hum Psychopharmacol*, 8; 417-422, 1993
- 34) Shinkai, K., Yoshimura, R., Ueda, N., et al.: Associations between baseline plasma MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) levels and clinical responses with respect to milnacipran versus paroxetine treatment. *J Clin Psychopharmacol*, 24; 11-17, 2004
- 35) Simon, G.E., Savarino, J., Operskalski, B., et al.: Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*, 163; 41-47, 2006
- 36) Simpson, S.G., Jamison, K.R.: The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychia-*

try, 60 (suppl. 2) ; 53-56, 1999

37) 田所千代子, 宮岡 等, 上島国利: うつ病患者における持続・維持療法についての検討 (第2報). 精神医学, 42; 939-944, 2000

38) Tamakoshi, A., Ohno, Y., Yamada, T., et al.: Depressive mood and suicide among middle-aged workers: findings from a prospective cohort study in Nagoya, Japan. *J Epidemiol*, 10; 173-178, 2000

39) Teicher, M.H., Gold, C., Cole, J.O., et al.: Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*, 147; 207-210, 1990

40) 寺尾 岳: 21世紀のリチウム療法. 新興医学出版社, 東京, 2006

41) Ueda, N., Yoshimura, R., Eto, S., et al.: Delirious episodes induced by intravenous administration of clomipramine associated with an acute increase in its plasma concentrations. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54; 669-672, 2000

42) Tondo, L., Hennen, J., Baldessarini, R.J.: Lower suicide risk with long-term lithium treatment in

major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 104; 163-172, 2001

43) Wooltorton, E.: Paroxetine (Paxil, Seroxat): increased risk of suicide in pediatric patients. *CMAJ*, 169; 446, 2003

44) 吉村玲児, 中村 純: うつ病と産業保健. 精神科, 6; 573-577, 2005

45) Yoshimura, R., Nakano, Y., Hori, H., et al.: Effect of risperidone on plasma catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorders. *Hum Psychopharmacol*, 21; 433-438, 2006

46) Yoshimura, R., Mitoma, M., Sugita, T., et al.: Effect of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, in press

47) Yukimasa, T., Yoshimura, R., Tamagawa, A., et al.: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*, 39; 52-59, 2006

Treatment of Depression from the Point of View of Suicide Prevention

Reiji YOSHIMURA

Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health

In recent years, the annual number of suicide victims is over 30,000 in Japan. Most of these suicides are considered to be caused by depressive disorders. Therefore, intervention in the early stage of depression must be performed to prevent suicide. Firstly, new antidepressant drugs such as SSRIs and SNRIs are very useful to treat depressive disorders without severe adverse effects, which might lead to a good rate of adherence to the drugs. However, the use of newer antidepressant drugs might be accompanied with some problems such as activation syndrome, serotonin syndrome, withdrawal syndrome, and suicidal-like behaviors. Secondly, it is important to predict whether the response to antidepressant drugs will shorten the treatment period. The polymorphisms of 5-HTTLPR and plasma MHPG levels might predict the response to SSRIs and SNRIs. Thirdly, we should work to achieve complete remission including social adjustment and also adjustment in the work place instead of just partial remission. SASS is one of the useful rating scales for assessing social adaptation. In addition, the continuation of maintenance treatment for a sufficient duration is necessary to prevent relapse. Taken together, early intervention with precise pharmacotherapy (ECT or rTMS in refractory cases) and psychotherapy is important to prevent suicide.

<Author's abstract>

<Key words: depression, suicide, pharmacotherapy, monoamines, brain-derived neurotrophic factor>
