

第107回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演うつ病における抗うつ薬の反応予測と使い分け
——From Research to Clinical——

加藤 正樹 (関西医科大学精神神経学教室)

うつ病は、その高い罹患率や自殺との関連他、経済的側面もふくめた社会への莫大な影響という観点から、患者自身だけでなく、家族、社会にとっても大きな負荷を与える、いわば消耗性の疾患である。SSRIが上市されてから12年が経過し、現在7種類の新規抗うつ薬が臨床使用可能となり、優れた副作用特性のおかげで、うつ病臨床は大きな恩恵を受けることができた。しかしながら、これらの治療薬をもってしても、30~40%の患者は十分に改善されない。さらに、目の前にいるうつ病患者に対して、第1選択薬として、あるいは、治療抵抗性患者に対しての第2選択薬・補充療法薬として、最も適切な抗うつ薬や併用療法は何かを指し示す明確なガイドラインはない。本論文では、各抗うつ薬の特徴、臨床比較のメタ解析、各ガイドラインなど信頼度の高いエビデンスに基づき、症状の特徴、人種、遺伝子背景などの観点から、第1選択薬と治療抵抗性を含めた第2選択薬以降とに分け、現時点で提案できる抗うつ薬の適切な使い分けについて言及した。

〈索引用語：SSRI, 治療抵抗性, 双極性うつ, 併用療法, 補充療法〉

Choosing the Adequate Antidepressant Focusing on Efficacy, Tolerability and its Predictors

Major depressive disorder is a debilitating disease that imposes significant burden not only on patients but also on society for its high prevalence and association with serious consequences such as suicide and substantial negative impact on social health, with both direct and indirect considerable costs worldwide. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) treatment was introduced 12 years ago and reduced morbidity of major depressive disorder with a favorable side effect profile. However, unfortunately, not all individuals benefit from treatment and 30–40% of patients do not show a complete response to treatment. Clinical guideline does not show which antidepressant is the most appropriate to the patient just in front of you in clinical setting but simply suggest ‘use the new antidepressant such as SSRI, SNRI, mirtazapine as first line therapy’ or ‘be vigilant for side effect’. In this paper, I summarized the considerable evidence such as meta-analysis, guideline and double blind randomized controlled trial to detect the most appropriate pharmacotherapy as first-line and second or later therapy including treatment resistant depression from the some specific factors point of view; specific feature of symptom, ethnicity and genetic feature.

第107回日本精神神経学会学術総会=会期：2011年10月26~27日, 会場：ホテルグランパシフィック LE DAIBA, ホテル日航東京

総会基本テーマ：山の向こうに山有り, 山また山 精神科における一層の専門性の追求

教育講演 うつ病における抗うつ薬の反応予測と使い分け——From Research to Clinical—— 座長：染矢 俊幸 (新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野)

And I also would like to refer the possibility of some factors that predict antidepressant treatment response.

<Key words: SSRI, treatment resistant, bipolar depression, combination therapy, augmentation therapy>

I. はじめに

フルボキサミンが上市された SSRI 元年から 12 年が経過し、本邦でも、ようやく 7 種類の新規抗うつ薬が臨床使用可能となり、多様化するうつ症状に、より柔軟に対応できる環境が整いつつある。しかしながら、目の前にいるうつ病患者に対して、これらのうち、第 1 選択薬として、あるいは、治療抵抗性患者に対しての第 2 選択薬・補充療法薬として、最も適切な抗うつ薬や併用療法は何かを指し示す明確なガイドラインはない。そのため、現時点では、大まかなガイドラインに基づき、治療医の主観的なさじ加減で治療薬を選択し投与した結果、効果不十分、副作用の発現などのエラーを繰り返し、適切な治療薬にたどり着くのが一般的である。米国国立精神保健研究所の研究費支援を得て行われている大うつ病性障害研究である STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) は Level 1 ~ Level 4 で構成されるが、citalopram による 12

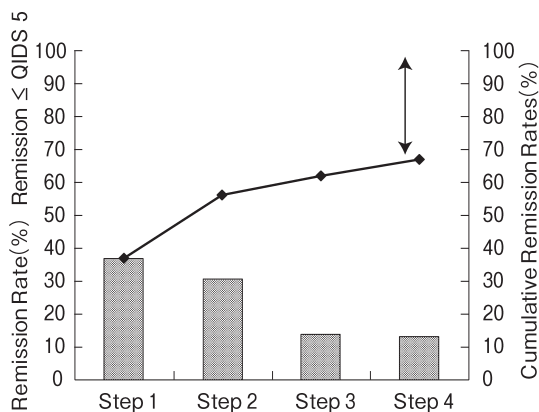


図1 Treatment resistant from STAR*D trials¹⁶⁾
ステップが進むにつれ、寛解率は下がり、再燃率が上がる約 3 割が、ステップ 1~4 治療後も明らかな、うつ症状が継続している

週間の初期治療において、症状が 50 %以上改善したのは全体の約 50 %、寛解したのはわずか約 30 %であり、その後の補充療法、切り替え療法などを経て Level 4 の治療終了後においても、約 30 %が寛解に至っていない (図 1)¹⁶⁾。本論文では、各抗うつ薬の特徴、臨床比較のメタ解析、各ガイドラインなど信頼度の高いエビデンスを元に、その限界にも触れながら、うつ病における第一選択、治療抵抗性うつ病における治療選択として現時点で提案できる、抗うつ薬の適切な使い分けについて言及した。

II. 第一選択薬

1) 抗うつ薬のベスト 1 とは？

米国精神医学協会 (APA) のうつ病治療におけるガイドラインでは、抗うつ薬の選択においては、これまで効果的だった薬剤を使用し、安全性や予測される副作用、併存疾患を考慮し、薬物相互作用にも注意し選択することを推奨しており、ほとんどのうつ病患者には、SSRI、SNRI、ミルタザピンが第一選択薬として適しているとしているが、それ以上の詳細な使い分けは明示していない。このように、うつ病それ自体だけでなく、抗うつ薬への反応も複雑な表現型であり、患者背景・環境などに影響され、また、エピソードごとに異なる反応を示すことがその大きな理由であろう。Cipriani ら MANGA グループは“12 種類の新規抗うつ薬の有効性と許容性の比較”という斬新な方法でこの問題を乗り越え、新規抗うつ薬にランクを付けた⁵⁾。この結果は非常に興味深いものであったが、同時に次のような限界があった。1 つは対象としている母集団についてである。抗うつ薬のメタアナリシスの解析対象となっている試験は、ほとんどが欧米で行われたものである。う

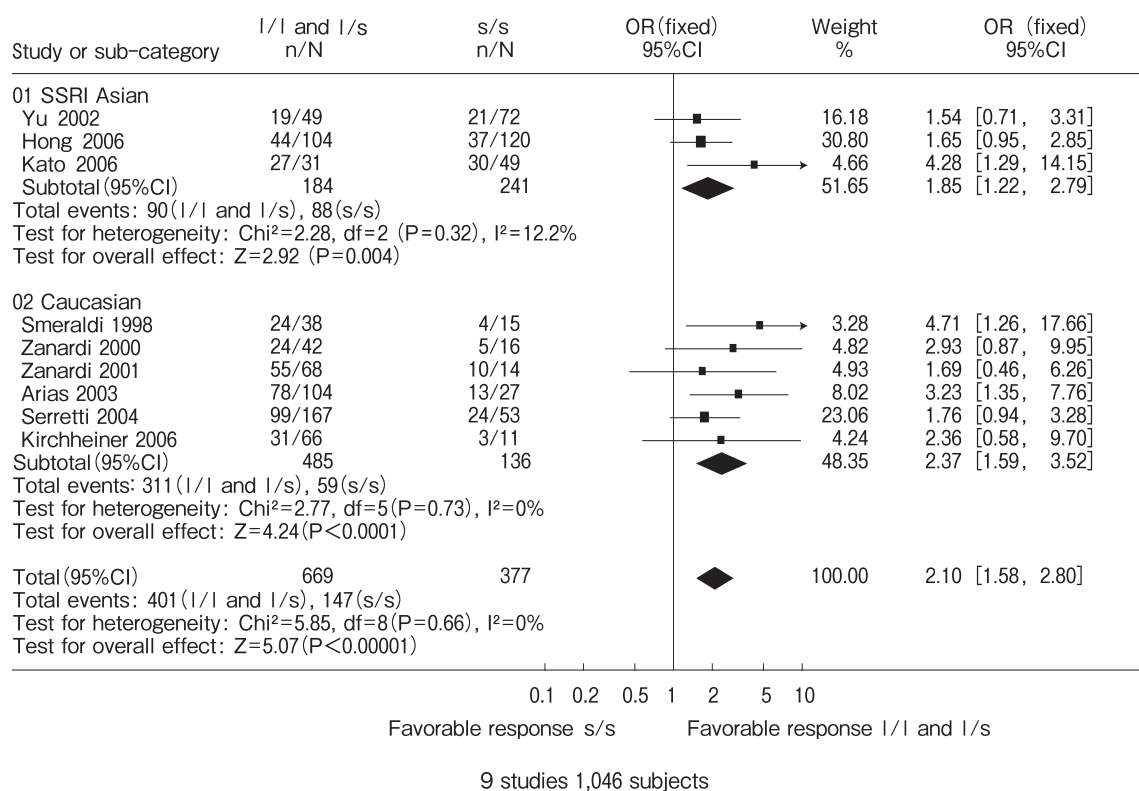


図2 5-HTTLPR と抗うつ効果^{9,18)}

うつ病という複雑な表現型を構成する要因は多岐にわたり、その治療経過には、文化的背景、環境、価値観そして遺伝的背景も影響すると考えられる。うつ病が大きく関わる自殺の頻度においても日本は先進国の中で最も高い国の1つであり、イタリアの約4倍となっている。これは、各国での文化的、遺伝的背景などの相違が、自殺という表現型に関連するうつ病を含む感情障害に影響していることを示唆するものである。したがって、欧米を中心として行われた研究結果を、そういった背景が大きく異なる日本に無条件に当てはめるのは短絡的である。我々はそれらの背景のうち、遺伝的背景の相違が抗うつ薬の効果にどの程度影響するのかをメタ解析で検討している^{9,18)}。ミルタザピン以外の抗うつ薬、特にSSRIsのメインターゲットであるセロトニントランスポーター (5-HTT) のプロモーター部にある機能的な多型5-

HTTLPRのLアレルの頻度は欧米人で約60%、アジア人で約20%と人種間で大きく異なる。1,046人を含む7試験をメタ解析した結果、全対象においてLアレル保持者がs/s保持者よりもSSRIsに対して有意に良好な反応を示すことが確認された(図2; $p<0.00001, OR=2.10$)。そういった観点から12抗うつ薬比較試験を見ると、解析された日本人の無作為化臨床比較試験(RCT)は我々が2006年に行った1つのみ、アジア人で数えても6つであり、110/117つまり94%が欧米の、99%以上が日本人以外のRCTをメタアナリシスした結果であり、研究間の結果にheterogeneityはないということであるが、欧米人が圧倒的多数を占めているメタアナリシスなので、アジア人や日本人を対象としたRCTの異種性は目立たなくなってしまう。2つ目はNew Engl J Medに掲載されたTurnerらのメタ

解析と12抗うつ薬比較試験との結果が異なっている点である。12抗うつ薬比較試験が実薬対象のオープンラベル RCT も解析対象にしていたのに対し、Turner らはプラセボ対照の二重盲検試験のみを対象としていた。どちらの方法からも有意な結果が導かれるのだが、問題点は、この2つの方法で行われたメタアナリシスの結果が大きく異なっていることである。例えば12抗うつ薬比較試験で4位であったセルトラリンがプラセボ対照試験では8~10位となり、一方、12抗うつ薬比較試験では7位であったパロキセチンがプラセボ対照試験では1位となっている。Turner らは、さらに、FDA に登録された試験と論文として公表された試験の結果を示し、プラセボ対照のメタアナリシス同士であっても、出版バイアスにより結果が異なってしまうことを示している²¹⁾。Turner らが解析した1987年から2004年の間に米国食品医薬品局 (FDA) に登録された74の抗うつ薬 RCT において、FDA により結果が陽性であるとみなされた38試験のうち37試験の結果は出版されていたが、結果が陰性もしくは不確かな36試験においては、わずか3試験のみが陰性の結果を出版し、残りの33試験のうち、22試験は全く出版されず、11試験はFDAの結果とは矛盾する陽性の結果を報告していた。このように、多くの製薬会社で行われた臨床試験の結果は、都合の悪い結果は公表されないか、あるいは、都合の良い部分を抽出し公表されている危険性が指摘されている。抗うつ薬の承認を目的としたプラセボ対照 RCT を含んだ臨床治験はFDAなど各国の担当機関への登録が必要となるが、市販後に行われる実薬比較 RCT は、最近事前登録される試験が増えてきたものの、ほとんどの試験が事前登録されていないため、プラセボ対照 RCT よりも多くの出版バイアスがかかっていることが考えられる。このような根拠より、Turner らは12抗うつ薬比較試験の結果と自らのメタアナリシスとの結果の相違と、結果に影響する出版バイアスに言及し、抗うつ薬の有効性のランク付けに関しては、さらなる探索や感度分析などが必要であると

述べている。これらのことより、この複雑な表現型であるうつ病の治療反応性において、あらゆる要因を乗り越えて、他の抗うつ薬から絶対的に優位な治療薬、ベスト1抗うつ薬はないことが示唆され、すべての人でなく、各患者の症状の特徴や背景により、抗うつ薬を使い分けるのが現実的であることがわかる。

2) 各抗うつ薬の特徴

Anderson の報告した10,706人を対象に、SSRI と三環系抗うつ薬の有効性を患者背景、臨床特徴ごとに検討したメタ解析¹⁾においては、用量、重症度、年齢などで層別化しても、二群間に差は認められなかったが、入院患者においては、三環系抗うつ薬が有意に効果的であった (図3)。一方、副作用においては、ほとんどすべての項目で三環系抗うつ薬において副作用による脱落率が有意に高かった。この報告より、入院患者以外では三環系抗うつ薬を第一選択薬として用いるのは推奨されないことが示された。Serretti らはパロキセチンの有効性の特徴を検討したメタ解析¹⁷⁾で、女性、うつ病エピソードが1~6ヶ月、白人においてパロキセチンが効果的であることを報告し、女性は男性と比べて不安や、非定型な症状が多い傾向があり、こういった特徴にパロキセチンは効果的なのもかもしれないと考察している。Watanabe らが報告した4,842人を対象にしたミルタザピンのメタ解析²²⁾では、治療開始2週後では、SSRI、SNRI に比べて、ミルタザピンによる治療を受けた患者に responder が有意に多かったが、6~8週後はその有意差は認められなかった。このことより、ミルタザピンの抗うつ効果は、SSRI や SNRI よりも早く出現する可能性が示唆された。また、同じグループが、副作用に関しても報告しており²³⁾、SSRI は嘔気/胃部不快感、睡眠障害などが有意に多かったのに対し、ミルタザピンは体重増加/食欲亢進、眠気などが多かった (図4)。これら、相反する副作用から見えてくるのは、ミルタザピンは概して、睡眠障害、食欲不振の改善効果と表裏一体の眠気/過鎮静や

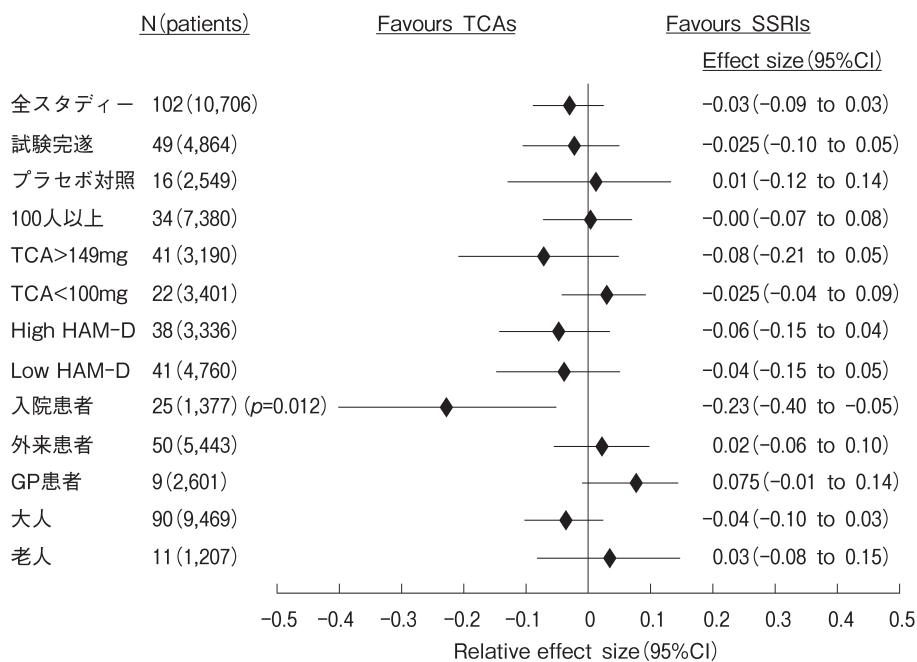
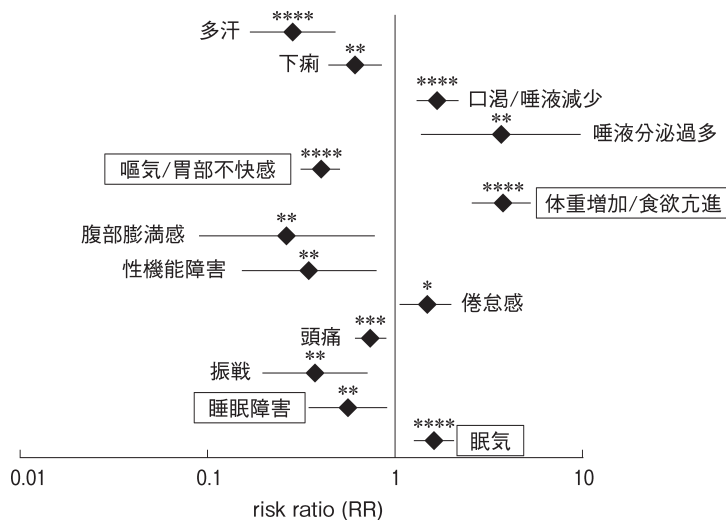


図3 SSRIs or TCAs? ; 抗うつ効果¹⁾



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, and****p<0.0001 vs SSRIs

図4 ミルタザピンの副作用発現率 vs SSRIs²³⁾

食欲亢進/体重増加などの発現率が高く、その薬理作用は諸刃の剣と言えなくもないが、睡眠障害と食欲低下の症状が存在する多くのうつ病患者に

としては適切な選択であると考えられる。精神病的特徴を伴ううつ病におけるフルボキサミンと venlafaxine の RCT においてフルボキサミン単

剤治療が有意に効果的であることが報告されている²⁴⁾。フルボキサミンの特徴的な薬理作用としてシグマ1受容体にアゴニスティックに作用することが知られており、他のSSRIは作用がない、あるいは非常に弱いことが知られている¹²⁾。シグマ受容体は、脳内のNMDA受容体を調節しグルタミン酸を制御することや、ドパミン、セロトニン、ノルエピネフリン、アセチルコリンなど脳内神経伝達物質と相互に作用すること、ミトコンドリア結合小胞体膜のIP3受容体を安定化し小胞体-ミトコンドリアへのカルシウム伝達を安定化することで神経可塑性に関与することが知られ、アゴニスティックに作用すると神経突起促進を増強することが報告されている²⁵⁾。

先ほど示したメタ解析より、5-HTTLPRはSSRIの臨床効果に寄与していることが示されたが、SSRIとカテゴライズされた薬剤が全く同じ薬理的性質を持つわけではない。そこで、我々はさらに、5-HTTLPRが各SSRIに与える影響の違いを知ることで、5-HTTLPR多型に基づいた薬剤の使い分けができるのではないかと仮説を立て、5-HTTLPRの影響を考慮したパロキセチン、フルボキサミンの無作為化臨床比較試験を行った⁸⁾。その結果、L型保持者においては両薬剤によるHAM-D減少率に差は認められなかったが、s/s保持者においては、フルボキサミンに比しパロキセチンにおいて有意なHAM-D減少率($p=0.013$)、つまりうつ症状の改善を認めた。また、近年、発見された5-HTTLPRのL型内にあるrs25531A/G多型は機能的多型であり、5-HTTLPRの機能にも大きな影響を及ぼすことが知られている。rs25531Aバリエント(LA)は、L型として高い転写活性を持つ真のL型であるが、rs25531Gバリエント(LG)は、見た目はL型であるが、機能はほぼs型と同等となってしまういわば偽のL型である。つまり、機能的側面からはLGはsとして扱われるべきものである。このrs25531A/G多型を考慮した薬理遺伝子研究はまだ少ないが、我々は、先ほどと同じサンプルを用いて、5-HTTLPRに加えrs25531A/G多型

を考慮した(つまりLGをsとして扱い)パロキセチン、フルボキサミンの臨床比較をしたところ、s/s型におけるパロキセチンとフルボキサミンの有効性の差(パロキセチン>フルボキサミン)が5-HTTLPRのみを考慮した結果よりも強固な結果となった(図5; $p=0.0003$)。一方L型保持者における両薬剤の差は、より小さいものとなった。この研究により、新規抗うつ薬において、遺伝子背景の相違により効果が異なることが示唆された。実際に、欧米人と日本人を対象に行われたフルボキサミンとのブリッジングの治験において、日本人ではフルボキサミンに比べ、ミルタザピンが投与1週間後から6週間後の治験終了時まで継続して有意にHAM-Dを改善したが、欧米人では両薬剤の差は認められなかった²⁶⁾。つまり、フルボキサミンに反応の良いLアレルの頻度の高い欧米人では両薬剤に差が出ず、フルボキサミンに反応の乏しいsアレルの頻度の高い日本人では、セロトニントランスポーターに作用しないミルタザピンがよく効いたと推測される。この結果は我々の薬理遺伝研究の結果を支持するものであり興味深い。ヨーロッパのマルチセンター試験であるGenome Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) studyは、795人を対象にしたノルトリプチンとエスシタロプラムのRCTであるが、彼らはエスシタロプラムの効果は、Lアレル保持者がs/sよりも効果的であると示し、さらに、この相関は、家族や近親者の死、失業、本人や家族の重い病気などの明らかなストレスが原因でうつ病になった群ではより顕著であり、ストレスに起因しないうつ病患者群では有意差は認められなかったことを報告している¹⁰⁾。この研究は遺伝子と環境要因の相互作用が治療効果に与える影響を検証したものであり、この2つを組み合わせることで薬物反応予測の精度が向上することを示したものである。今後、遺伝子多型に基づいた薬剤選択の可能性に期待したい。

3) 併用療法

セロトニントランスポーター阻害作用によらず

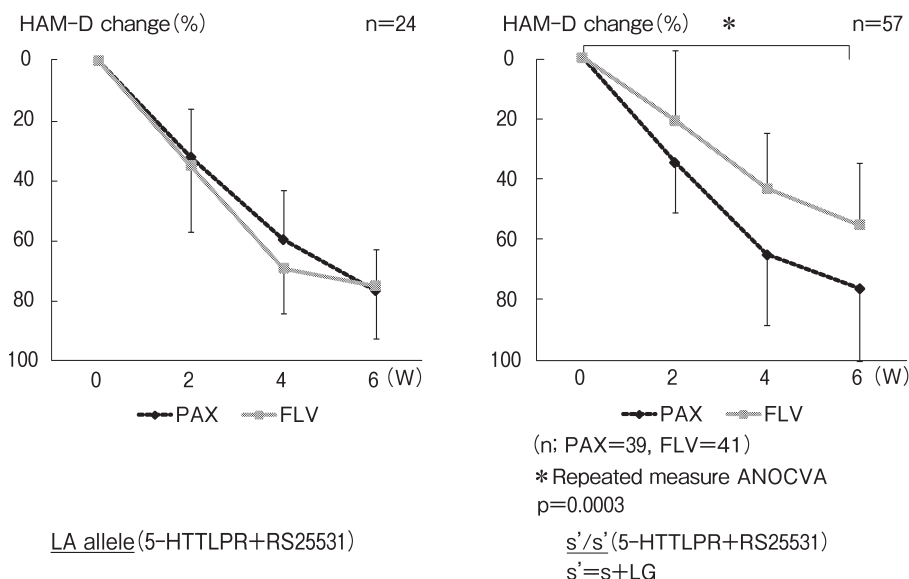


図5 5-HTTLPR, rs25531A/G とパロキセチン、フルボキサミンの抗うつ効果

表1 第1選択薬まとめ

TCA；入院患者，ただし，副作用も増加する
PAX；女性，半年までの病歴で有効，s/s 保持者（日本人で6～7割）でも有効
FLV；Delusional depressionで有効，s/s 保持者では効きにくい；ESCも
MIR；迅速な効果，特に食欲低下，不眠に有効，s/s 保持者でも有効か
治療開始時からの合理的併用療法はリスク>ベネフィット
TCA；三環系抗うつ薬，PAX；パロキセチン，MIR；ミルタザピン，FLV；フルボキサミン，ESC；エスシタロプラム

抗うつ効果を発現するミルタザピンの登場により，合理的な併用療法として，ミルタザピンとSSRIやSNRIとのコンビネーションが，第1選択薬での無効例に推奨されているが，この合理的併用療法は第1選択としても良いのではないかと考えたのもと，Blierらは，2010年に2つのRCT（それぞれn=105，n=61）を行い，SSRI単剤よりも，SSRI+ミルタザピン，SNRI+ミルタザピンによる治療において6週間あるいは8週間後の症状が有意に改善していたことを示した^{2,3)}。

しかしながら，2011年にRushらによる665人のうつ病患者を対象としたCO-MEDスタディ^{4,15)}においてSSRI単剤，SSRI+bupropion，ミルタザピン+venlafaxineの3群間の12週間，7ヶ月後の改善率，寛解率の差は認められず，SSRI単剤に比して，ミルタザピン+venlafaxineで副作用の発現率が多かったと報告した。Blierらの試験よりも1群の患者数が10倍ほど多く，長期間のフォローをしたCO-MEDスタディで第1選択薬として合理的併用療法を選択するベネフィットはリスクを下回ることが示されたため，現時点では第一選択薬は単剤で治療することが推奨される。以上，うつ病における適切な第1選択薬のサマリーを表1に示す。

III. 第1選択薬無効・治療抵抗性 (TRD) における薬剤選択

1) まず治療抵抗性に気付くこと

APAが推薦する教科書でもある，Treatment Resistant Depression; A Roadmap for Effective Treatment⁷⁾には，TRDへの対処として15のステップが順番に書かれている。その最

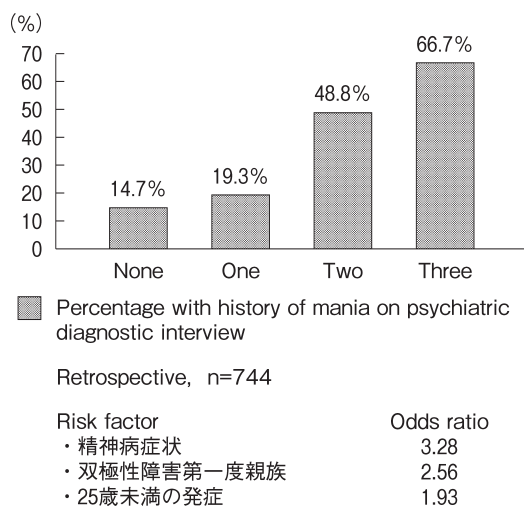


図6 Risk factor of bipolar I disorder¹⁴⁾

初のステップが、自記式スケールで重症度を定期的に（毎週～毎月）評価すること、ステップ2がTRDの危険信号となる臨床徴候に素早く気付くこと、となっている。そして、TRDの定義として、2つ以上の十分に確立された抗うつ薬治療によっても寛解しないものとしている。つまり、どのような症状が、どのような経過の中で、どれくらい残っているのかを素早く、的確に評価するには、カルテ記載と当時の記憶のみでは限界があり、客観的評価スケールでの評価が必要であるため、自記式のものでも良いので定期的に評価していくことが必要であるというわけである。自記式の評価スケールとしては Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) と Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report (QIDS-SR) が推奨されており、これらは診察の待ち時間を利用して、患者が自ら記入できるものであるため、実臨床で HAM-D や MADRS などを行う時間的余裕がなくても評価でき、TRDに素早く対処するのに有効である。また、TRDのリスクとされる患者背景として、顕著な不安・不安障害の併存、十分な用量・期間の抗うつ薬治療が無効であった既往、頻回のエピソード、アルコール・薬物乱用、希死念慮・自殺企図の存在、維持療法

継続への明らかな抵抗感そして、家族歴（感情障害、特に双極性障害）、短期間での感情の変化があげられている。

2) 診断の再検討

TRDを見つけたら、必ず気をつけておく必要があるのは、TRDのなかに潜む双極性障害うつ病相の存在である。双極性うつ病は大うつ病性障害との鑑別が難しく、かつ、抗うつ薬による治療で難渋するケースが多い。うつ状態を双極性障害の観点から話をするときに大事なことは、今話しているうつ状態は、双極性障害へ移行する可能性が高いうつ状態、つまり potential bipolarなのか、あるいは、双極性障害ではないけれど bipolar spectrumに当てはまるうつ状態なのかを軸をぶれないようにすることである。なぜならば、双極性障害であれば、bipolar spectrumに比してリスクや治療のエビデンスが多く存在するからである。両者を明確に分別するのは困難であるが、どちらのことを論じたエビデンスを用いて、どちらのことを話しているのかを、せめて話し手が明確にしておかないと、聴き手はより混乱することになる。混乱してきたときは、どちらについての話であるのかを確認することが大事である。Othmerらは大うつ病性障害と診断された患者744名を対象に5年間のレトロスペクティブ調査を行い、診断が大うつ病性障害から双極I型障害へ変更された割合と、そのリスク因子とを検討している（図6）¹⁴⁾。リスク因子としては、高い順に、精神病症状、双極性障害第一度親族、25歳未満の発症であり、ORはそれぞれ3.28、2.56、1.93であった。これらリスク因子のうち1つだけ持っている患者の双極性I型障害への移行リスクは、全く持っていない患者とほぼ同じで、それぞれ14.7%、19.3%であった。しかしながら、この因子が2つあるとリスクは48.8%に跳ね上がり、3つすべて持つ患者にいたっては66.7%であった。また Fiedorowiczらは、550名の大うつ病性障害患者を対象に、平均17.5年観察し、双極性障害への移行率とリスクを検討した⁶⁾。

表2 大うつ病性障害に潜む双極 I 型障害発症のリスク因子

若年発症 (<25 歳)	
精神病性の症状	
双極性障害の家族歴 (特に第一度親族)	
3 つ以上の軽躁症状	休養に必要な睡眠時間の減少
特に右記 3 つ	目標指向活動の増加
	数日以上続く活動性の上昇

17.5 年間で、12.2 % が双極 II 型障害へ 7.5 % が双極 I 型障害へ移行していた。さらに、“高揚・開放的な気分” “休養に必要な睡眠時間の減少” “目標指向活動の増加” “数日以上続く活動性の上昇” “自尊心、自己評価の上昇、誇大性” など DSM-IV の躁症状のうち、軽躁と診断されるには不十分だが、3 つ以上の症状が認められた大うつ病性障害患者 (n=41, 7.5 %) は約半数が双極性障害に移行し、3 つ未満の患者 (n=509, 93 %) と比べて、双極性障害発症リスクが高いことが示された。また、この研究においても、精神病症状の存在、双極性障害の家族歴、低年齢の発症が双極性障害のリスクと相関していた。これらのことから、うつ病の治療に難渋し診断を再検討する際に、精神病症状、双極性障害の家族歴 (第一度親族)、25 歳未満の発症、3 つ以上の DSM-IV の躁症状 (1 つではないことに注意) を認め、特に複数個以上であった場合は、双極性障害の可能性を強く念頭に置いて治療していく必要がある (表 2)。

IV. 治 療

1) 双極性うつ病相の薬物療法

双極性障害うつ病相の話をしてきた流れから、まず双極性障害うつ病相の治療について述べる。世界の主要ガイドラインをみると、単剤ではクエチアピン、リチウム、ラモトリギン、併用療法では感情調整剤/非定型抗精神病薬+SSRI が推奨されており、抗うつ薬単剤による治療、特に三環系抗うつ薬は単剤・併用とも推奨されていない。つまり、クエチアピン、リチウム、ラモトリギン単剤を使用し、効果不十分あるいは不耐性であれば、

SSRI をそれら単剤 (ラモトリギンを除く) と併用、あるいは、バルプロ酸、オランザピンと併用、または、ラモトリギンとリチウムの併用といった薬剤の選択が推奨される。

2) TRD の薬物療法

SSRI での治療失敗後の補充療法・併用/スイッチングとしてこれまでのエビデンスから各薬剤の効果と忍容性のランク付けをされたものを表 3 に示す。補充・併用かスイッチングかの選択は、一般的に、SSRI に部分的にでも反応した患者に対しては補充・併用、ほとんど反応しなかった患者に対してはスイッチングするべきであると言われている。補充・併用では、リチウム、第二世代抗精神病薬、ミルタザピン、甲状腺製剤などすでに広く用いられているものがあげられており、特にリチウムや、第二世代抗精神病薬は bipolar spectrum に、ミルタザピンは不眠や食思不振が残存する症例に推奨されている。この中で、オメガ 3 不飽和脂肪酸と葉酸は、まだ十分でないが補充による抗うつ効果が報告されており安全性も比較的優れているため最近注目されている。スイッチングでは、SNRI、ミルタザピンなどの SSRI でない抗うつ薬へのスイッチが効果の面から優れている一方、不耐性とバランスをみると、ある SSRI から別の SSRI への変更も推奨されていることにも注目したい。Suzuki らはフルボキサミンを 12 週で 200 mg まで使用し、寛解しない、あるいは、副作用で脱落した日本人うつ病患者 43 名を対象にパロキセチンへの切り替え後の効果を報告している¹⁹⁾。43 名のうち、3 名 (7.0 %) がパロキセチンの副作用で脱落し、13 名 (30.2 %) が寛解に至った。このように、最初の SSRI 治療失敗が、別の SSRI の予測因子にはならず、ガイドラインで示されているように、クラス内のスイッチングも有効な方法であることが確認された。

非定型抗精神病薬の補充療法に関しては、Nelson らが抗うつ薬に反応しない非精神病性のうつ病患者に対して、非定型抗精神病薬追加群とプラ

表3 SSRI での治療失敗後の補充療法/スイッチング 各薬剤の効果と忍容性のランク⁷⁾

薬 剤	効 果	忍容性	Special patient populations
Augmentation/combination			
Lithium	A-	B-	Bipolar spectrum
Triiodothyronine (T3)	A	B+	Hypothyroidism
Atypical antipsychotics	A	C	Bipolar spectrum, anxiety, and underweight
Mirtazapine	B-	A	Insomnia and anorexia
TCA, trazodone	C+	B-	Insomnia and pain
Bupropion	B-	A	Fatigue, nicotine dependence, and Sexual Dys by AD
Modafinil	B	A	Sleepiness or fatigue
Omega-3 fatty acids	B-	A	
Folate	B	A	Excessive alcohol use; women
Buspirone	D	A-	
S-adenosylmethionine	B	A	
Antidepressant switch			
TCA	A-	B	Melancholic or endogenous depression
MAOI	A	C	
SNRI	A	B+	
Mirtazapine	A	B	Insomnia and anorexia
Bupropion	B	A	Sexual dysfunction, increased weight, and fatigue
SSRI	B	A	

効果・忍容性とも A が最高で D が最低

セボ追加群とを比較した 16 RCT (n=3,480) を対象にメタ解析を行っている¹³⁾。Response rate (OR=1.69, 95% CI=1.46-1.95, p<0.00001), remission rate (OR=2.00, 95% CI=1.69-2.37, p<0.00001) とともに、非定型抗精神病薬追加群が効果的であった一方、副作用による脱落率も、非定型抗精神病薬追加群で有意に多く (OR=3.91, 95% CI=2.68-5.72, p<0.00001), その effect size が効果よりも大きかったことより、効果だけを考慮して補充療法を行うのではなく、副作用とのリスク-ベネフィットのバランスを考慮して使用するべきであることがわかる。

これまで説明したような、治療抵抗性を治療前に、あるいは早期に予測可能にする生物学的、臨床的マーカーを見つけることはうつ病の薬物療法を研究するものにとっては長年の大きなテーマである。それら予測因子の中でも最もエビデンスのあるものの 1 つに early partial improvement (EPI) という臨床マーカーがある。EPI とは、抗うつ薬による治療開始後 2 週間で、HAM-D

や MADRS などで評価した症状改善率が 20% 以上であると定義される。この 2 週で 20% 改善を境界に設定し、抗うつ薬のその後の反応をどれほど予測できるのかを検証したメタ解析 (41 試験, n=6,562) では、EPI の感度は response で 81~98%, remission で 87~100% と高く, negative predictive value も response で 82~96%, remission で 95~100% と非常に高かった²⁰⁾。つまり、ある抗うつ薬を 2 週間服用し 20% 改善しないうつ病患者は、その後同じ薬を飲み続けても 0~5% の人しか remission に至らないという結果であった。我々が行った 2 つの RCT (n=168) で同様の検討をしたところ、remission に対しては感度が 82%, negative predictive value が 79% と、Szegedi らのメタ解析ほど高くなかったが、予測因子として有用と考えられる結果であった。また、これらの値は薬剤ごとに異なっており、negative predictive value はミルナシプランで 96% と最も高く、パロキセチンで 71%, フルボキサミンで 67% であった。セルトラリン

表4 第1選択薬無効・治療抵抗性：まとめ

- TRD は約3割, QIDS-SR や PHQ-9 で定期的な重症度評価
- TRD リスクの高い臨床徴候；強い不安, 希死念慮, アルコール, 抗うつ薬治療失敗の前歴, 家族歴, 頻回のエピソードには注意
- 精神病症状, 双極性障害の家族歴, 25歳未満の発症が揃うと双極性うつの可能性
- 軽躁症状が3つでも双極性うつの可能性
- 非定型抗精神病薬, リチウム, ミルタザピンの補充療法が有効, 副作用とのトレードオフを考える
- 葉酸やオメガ3脂肪酸；効果はマイルドだが副作用も少ない
- SSRI クラス内切り替えも有効
- EPI で反応しない人は TRD の可能性高い

50 mg による2週間の治療で MADRS が 20% まで改善しなかった non-EPI (n=41) に対して, 無作為にセルトラリンを 50~100 mg で継続する継続群と, セルトラリンを漸減し, パロキセチンを 10 mg から開始し 40 mg まで増量する切り替え群の 8 週時点での効果を比較した研究¹¹⁾ において, パロキセチンへの切り替え群の response rate が 75%, remission rate が 60% であったのに対し, セルトラリン継続群はそれぞれ 19% と 7.5% で切り替え群が有意に効果的であった。著者らはサンプル数を研究の限界としてあげているが, 抗うつ薬において EPI を前向きに検証, 確認した初めての試験であり興味深い。

EPI は優れた予測因子であるが, 100% の予測は不可能である。さらに, 抗うつ薬の種類により EPI による予測精度が異なることから, 予測因子として EPI に加え, 我々のメタ解析や研究結果から候補遺伝子多型を追加し, 薬剤ごとに多変量解析を行ったところ, EPI のみで予測するよりも, 遺伝子多型と組み合わせた方が予測の精度が高く, 組み合わせる遺伝子多型も薬剤ごとで変わってくるという結果が導かれた。以上, 第1選択薬無効・治療抵抗性への薬物療法のエビデンスを示した。サマリーを表4にまとめておく。

V. おわりに

適切な抗うつ薬の選択を, 第1選択薬として,

そして治療抵抗性に対してと異なる視点から概説した。また, 治療抵抗性の予測因子としての EPI や遺伝子多型の可能性にも触れた。これらエビデンスは, すべてのうつ病患者に対しては万能ではないであろう。しかしながら, 多くの臨床家・研究者が労力を注いで導き出した質の高いエビデンスを, その限界とともに知っておくことは重要である。苦しんでいるうつ病患者を目の前にしたときに, 自らの経験に加え, それらの情報が, 各臨床家の思慮深い適切なフィルターを通り, より有効な治療が導かれるものと考え。

文 献

- 1) Anderson, I.M.: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*, 58; 19-36, 2000
- 2) Blier, P., Gobbi, G., Turcotte, J.E., et al.: Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19; 457-465, 2009
- 3) Blier, P., Ward, H.E., Tremblay, P., et al.: Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry*, 167; 281-288, 2010
- 4) Bobo, W.V., Chen, H., Trivedi, M.H., et al.: Randomized comparison of selective serotonin reuptake inhibitor (escitalopram) monotherapy and antidepressant combination pharmacotherapy for major depressive disorder with melancholic features: a CO-MED report. *J Affect Disord*, 133; 467-476, 2011
- 5) Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., et al.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373; 746-758, 2009
- 6) Fiedorowicz, J.G., Endicott, J., Leon, A.C., et al.: Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 168; 40-48, 2011
- 7) John, F.G., Michel, B.R., Melvin, G.M., eds.:

Treatment Resistant Depression: A Roadmap for Effective Care. American Psychiatric Publishing Inc, Washington, D.C., 2011

8) Kato, M., Ikenaga, Y., Wakeno, M., et al.: Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism. *Int Clin Psychopharmacol*, 20; 151-156, 2005

9) Kato, M., Serretti, A.: Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 15; 473-500, 2010

10) Keers, R., Uher, R., Huezio-Diaz, P., et al.: Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J*, 11; 138-145, 2011

11) Nakajima, S., Uchida, H., Suzuki, T., et al.: Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of depression?: a randomized open-label trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35; 1983-1989, 2011

12) Narita, N., Hashimoto, K., Tomitaka, S., et al.: Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol*, 307; 117-119, 1996

13) Nelson, J.C., Papakostas, G.I.: Atypical anti-psychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, 166; 980-991, 2009

14) Othmer, E., Desouza, C.M., Penick, E.C., et al.: Indicators of mania in depressed outpatients: a retrospective analysis of data from the Kansas 1500 study. *J Clin Psychiatry*, 68; 47-51, 2007

15) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Stewart, J.W., et al.: Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry*, 168; 689-701, 2011

16) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*, 163; 1905-1917, 2006

17) Serretti, A., Gibiino, S., Drago, A.: Specificity

profile of paroxetine in major depressive disorder: meta-regression of double-blind, randomized clinical trials. *J Affect Disord*, 132; 14-25, 2011

18) Serretti, A., Kato, M., De Ronchi, D., et al.: Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*, 12; 247-257, 2007

19) Suzuki, Y., Tsuneyama, N., Fukui, N., et al.: Differences in clinical effect and tolerance between fluvoxamine and paroxetine: a switching study in patients with depression. *Hum Psychopharmacol*, 25; 525-529, 2010

20) Szegedi, A., Jansen, W.T., van Willigenburg, A.P., et al.: Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*, 70; 344-353, 2009

21) Turner, E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E., et al.: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*, 358; 252-260, 2008

22) Watanabe, N., Omori, I.M., Nakagawa, A., et al.: Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 69; 1404-1415, 2008

23) Watanabe, N., Omori, I.M., Nakagawa, A., et al.: Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 24; 35-53, 2010

24) Zanardi, R., Franchini, L., Serretti, A., et al.: Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: A pilot double-blind controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61; 26-29, 2000

25) 橋本謙二: うつ病治療におけるシグマ1受容体の働き その最新知見. *臨床精神薬理*, 12; 597-603, 2009

26) 村崎光邦, Schoemaker, J.H., 三宅和夫ほか: 日本人及び白人大うつ病患者における mirtazapine と fluvoxamine の有効性及び安全性の比較. *臨床精神薬理*, 13; 339-355, 2010