

抗うつ薬で自殺が増加するか？

日本うつ病学会

理事長 野村 総一郎

抗うつ薬処方と自殺関連事象との関係

うつ病は自殺が高頻度に起こる疾患である。最近の調査では、うつ病全体で生涯死亡率 2%、かつてうつ病での入院歴のある人では 4%、自殺念慮・企図を伴うエピソードでの入院歴があると、さらに 8%に増加する (Bostwick ら, 2000)。また、自殺企図は実際の自殺死亡者の 10 倍はいると推定されている。逆に、自殺死亡者のおよそ三分の一がうつ病・うつ状態であったと推定されている。うつ病はそれ自体、自殺率・自殺企図率が高い疾患である。

近年開発された SSRI や SNRI などの新規抗うつ薬は大規模なプラセボ対照試験 (PCT) が行われて効果と安全性が検証されているものが多い。SSRI や SNRI など 9 つの新規抗うつ薬で実施された 24 の臨床試験のメタ解析の結果、未成年の大うつ病患者では、有効性の点でプラセボとの差が無く、しかも自殺企図・自殺念慮の出現の相対リスクは 1.66 (1.02-2.68) であり、それぞれの薬剤での相対リスクも 1 を越えていた (Hammad ら, 2006)。三環系抗うつ薬の時代には PCT が一般的には行われていなかったもので、解析に耐えるデータがないが、米国食品医薬品局 (FDA) は、この現象はすべての抗うつ薬に共通する可能性が高いとして、抗うつ薬を未成年うつ病患者に投与する際にはリスクとベネフィットを評価することを警告 (Black Box Warning) している。その後の解析データに基づき、2007 年 5 月に 18~24 歳の若年成人において、すべての抗うつ薬が自殺のリスクを増加させることを追加した。一方日本では、厚生労働省での審議の結果、SSRI と SNRI に関しては、18 才未満のうつ病患者に対して同様の注意を払うことが添付文書に記載された。また、若年成人へのパキシルの投与については重要な基本的注意に記載された。これら規制当局の動きに関しては樋口の総説 (2007) に詳しい。

米国では薬剤に添付して Medication Guide を配布することが義務づけられている。そこには患者の家族に向け以下の 4 項目についての詳細な情報と指示が丁寧に書き込まれている。1) 自殺念慮または行為の増加、2) あなたの子供の自殺念慮または行為をどのようにして予防するか、3) 子供が抗うつ薬を服用しているときに見逃してはいけない徴候、4) 抗うつ薬服用にはベネフィットとリスクがある。

一方、抗うつ薬治療によりうつ病患者の自殺死亡・企図が増えるとする見解には否定的な研究報告も少なくない。経年的にみると、新規抗うつ薬の処方数と自殺死亡率との間には負の相関がみられるとする報告が欧州 (Isaacson, 2000) および米国 (Grunebaum ら, 2004) で行われている。すなわち、抗うつ薬の処方数の増加に伴い、自殺者数が減少しているのである。あるいは自殺企図は、抗うつ薬療法の導入直前に最も多く、導入後は徐々に減少するという 65,103 名のうつ病患者を対象とした報告もある (Simon ら, 2006)。米国での

研究では、自殺死亡率の高い地域では、所得が低く、従来型の抗うつ薬の処方頻度が高い、という結果が得られた (Gibbons ら, 2005)。Gibbons ら (2007) はさらに、米国の郡単位の 1996~1998 の間に 5~14 歳の児童の自殺率とその群での SSRI の処方数の間に負の相関があることを見出した。日本の張ら (精神科, 2006) の調査でも、自殺率減少県は増加県に比べ、SSRI の処方増加率が高かった。最近、Nakagawa ら (2007) が行ったわが国での調査結果でも、SSRI を中心とする抗うつ薬処方量と毎年 (長期、通年ではないが) の特に男性での自殺率の間に逆相関が認められている。

さらに 2007 年になって、FDA の警告の根拠となった Hammad ら (2006) の論文と対立する報告が、米国医学会雑誌 (JAMA) に掲載された (Bridge, 2007)。この新たなメタ解析によれば、全適応疾患を対象とすると、プラセボと比較して、抗うつ薬で、自殺念慮・自殺企図のリスク差 (risk differences) の全体的な上昇がみられた (抗うつ薬 vs プラセボ = 0.7%, 95%CI, 0.1~1.3%) (number needed to harm=143) もの、個々の適応疾患ごとに解析すると、統合リスク差は統計的に有意ではなかった。先に行われた FDA 解析 (Hammad ら, 2006) との違いは、さらに 7 試験を解析に加えたこと、またランダム効果解析法 (random-effects methods) を用いたことである。

うつ病と診断された退役軍人 226,866 名を対象とした解析では、抗うつ薬投与群での自殺企図率は、抗うつ薬非投与群よりも低かった (Gibbons ら, 2007)。治療開始前の自殺企図率は治療開始後よりも高かった。抗うつ薬毎に比較すると、SSRI で三環系抗うつ薬よりも有意に低かった。この結果は、成人のうつ病患者を対象としたものであるが、SSRI などの抗うつ薬がうつ病患者の自殺を増やすという仮説を支持してはいない。

FDA 警告は、児童思春期のうつ病患者への抗うつ薬投与を禁忌としたものではない。あくまで、抗うつ薬を処方する際には、十分な情報提供とともに慎重な判断と治療が行われるべきであるという警告である。しかし、FDA の警告以降に米国ではこの年代の自殺死者数が増加している。また警告により抗うつ薬が控えられたり診断が見逃されたりする傾向が生まれている。FDA 警告の結果、児童思春期のうつ病の治療が消極的なものになり、結果として自殺志望者が増えたとすればゆゆしき問題であると、米国精神医学会雑誌では Editorial で指摘している (Pfeffer, CR, 2007)。

抗うつ薬処方時の注意

自殺念慮・自殺企図を増加させるリスクがある小児と青年に対する抗うつ薬治療は正当化できないという強い意見があるが、これまでに提示されたエビデンスに基づくならば、慎重かつ十分にモニターされれば、治療の選択肢の一つとして抗うつ薬を利用することができるといえよう。小児と青年のうつ病を対象とした RCT で抗うつ薬の有効性が示されていないということは、“抗うつ薬がこの年代のうつ病に無効であることが証明された”ということではない。個々の症例では、極めて有効な場合があることは、児童思春期精神医学の専門家の意見にもあるとおりである。繰り返すが、FDA あるいは厚生労働省の警告も、

小児や青年のうつ病の治療に抗うつ薬を使うな、ということでは決してない。

うつ病はそもそも自殺関連行動が高頻度にあられる障害である。抗うつ薬療法が安全に行われ、抗うつ薬が奏功し、うつ病が改善するならば、自殺関連行動のリスクは減少する。ただし、抗うつ薬の投与初期には、不安・焦燥・衝動性の悪化、不眠の悪化などの副作用が発現することが知られている。これが自殺関連行動につながるのではないかと、との指摘もある。したがって、未成年あるいは若年成人患者と家族には、自殺関連行動の増加と併せて、初期の症状の賦活化（脚注）の可能性について、十分な情報を提供する必要がある。抗うつ薬の治療を受けるか否かは、リスクとベネフィットをそれぞれの個別事情に則して考え、医師、患者、家族が十分に話しあって決めるべきである。抗うつ薬の投与に際しては、少量から漸増する、不安・焦燥をもつ患者の場合にはこれらの症状が強まらないように、鎮静系の薬物を併用する。症状が現れたら直ちに通院医療機関を受診するように伝えておく。いうまでもないことであるが、これらのことは、患者の年齢に関わらない、抗うつ薬療法の基本である。

脚注

抗うつ薬によるこれらの症状を指して Activation Syndrome という用語が用いられることがあるが、いまだ一般的に認められた用語ではない。抗うつ薬による初期の症状の賦活化は、今後さらに検討を加える必要がある。

文献

Bostwick JM, Pankartz VS. Affective disorders and suicide risk: A reexamination. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1925-1932.

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297: 1683-1696.

Pfeffer CR. The FDA pediatric advisories and changes in diagnosis and treatment of pediatric depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 846-846.

Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK et al. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 165-172.

Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, et al. The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry* 2006;

163:1898-1904.

Grunebaum MF, Ellis SP, Li S et al., Antidepressants and suicide risk in the united states, 1985-1999. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1456-1462.

Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 332-339.

樋口輝彦. うつ病における選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のリスク評価とその対応。医学のあゆみ 印刷中

Isaccson G. Suicide prevention- a medical breakthrough? *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 113-117.

Nakagawa A, Grunebaum MF, Ellis SP, et al, Association of suicide and antidepressant prescription rates in Japan, 1999-2003. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 908-16.

Simon GE, Savarino J, Operskalski B et al. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 41-47.