

## 第9回日本うつ病学会総会シンポジウム「自殺予防のエビデンス」

自殺予防のために薬物療法によってできることは何か

渡邊衡一郎 (Koichiro Watanabe)

杏林大学医学部精神神経科学教室

### I. 背景

米国精神医学会 (APA) の治療ガイドラインでは、「自殺念慮と行為を認める患者の治療計画を立てる際には身体治療 (薬物療法や電気けいれん療法) と心理社会的介入 (精神療法を含む) の双方が考慮されるべき」と記載されている。その内、「身体治療はしばしば急性の症状を軽減させるために用いられる」となっており、身体治療の筆頭に抗うつ薬が取り上げられている<sup>1)</sup>。すなわち、自殺予防の観点から抗うつ薬は特に急性期に必要と認識されている。

しかしながらその一方で、2007年10月よりわが国における抗うつ薬の添付文書では、警告として「海外で実施した7~18歳の大うつ病性障害患者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、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」と記されている。さらに、「投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すべきであり、その背景として抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告がある」としている。

2003年6月、英国において、18歳未満の大うつ病性障害患者へのパロキセチンの使用が禁忌とされ、2ヶ月後にわが国でも同様の措置がとられたのを端緒とし、種々の試験の再解析により最終的に上記の様な結果に至ったのだが<sup>2)</sup>、こうした経緯から、抗うつ薬は、自殺を惹起させるのではないかとの懸念を持たれる様になってしまった。

警告の契機となった米国食品医薬局 (FDA) の2004年の解析は、後にHammadら<sup>3)</sup>によって報告されている。これは小児における自殺危険性について、新規抗うつ薬のプラセボ対照比較試験をまとめて検討したものであり、24試験の内20試験において自殺関連事象が認められた。その内訳はうつ病を対象とした試験が14、他は強迫性障害、全般性不安障害、社交不安障害など不安障害を対象としていた。自殺企図か念慮を呈した者は、全ての疾患においてはプラセボに対してオッズ比1.95倍を認めたと、うつ病のみでは1.66倍であった。なおいずれの試験においても自殺による死亡は認めていない<sup>3)</sup>。

後者の24歳以下の患者における警告の論拠となったのが、後にStoneらにより報告された解析である。これはFDAが約10万名の新規抗うつ薬の二重盲検プラセボ対照比較試験372篇をまとめた結果、成人精神障害に対する抗うつ薬投与による自殺念慮かそれ以上重篤な事象発現のオッズ比 (プラセボとの比較) が、25歳以上では0.74、65歳以上では0.37と25歳以上では総じて低かったのに対し、24歳以下では1.62と高かったというものである。この試験の内、うつ病患者は45.6%のみであり、他は不安障害患者であった。なお薬ごとの差はなかった<sup>4)</sup>。

本稿では、改めて自殺関連事象を取り上げた研究を概観し、自殺予防における薬物療法の意義について検討する。

## II. 文献レビュー

### 1. 抗うつ薬と自殺企図・既遂との関係

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のあらゆる年代におけるプラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) 411 篇をまとめた研究では、60 歳未満において致命的・非致命的自殺企図が SSRI でプラセボよりも多く認められた。しかし、自殺既遂者は各 4 名対 3 名と、両群ではほぼ同等であった<sup>5)</sup>。SSRI と 3 環系抗うつ薬 (TCA) との 220 篇の RCT をまとめた結果では、SSRI と TCA 間に差はなく、自殺既遂者は 5 名対 4 名と同等であった<sup>5)</sup>。

違う方法論で 19 歳から 64 歳の重度のうつ病の患者に焦点をあてたメディケード・データに基づくケース・コントロール・スタディにおいては、SSRI、TCA、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) など、どのカテゴリーの抗うつ薬も対照群に比して服用者群において自殺既遂が多かった<sup>6)</sup>。次に年代別に見てみると、19 歳から 64 歳の成人において自殺企図や既遂は多くなかったが、6 歳から 18 歳の子供では多いことが示された<sup>6)</sup>。

別の方法論で大規模なデータベースを用いた研究もある。1997 年から 2003 年に自殺企図による入院例を調査した結果、10 歳から 19 歳における自殺企図の相対危険度は、抗うつ薬全体では非使用者と比較すると自殺企図の危険度は高かったが、アミトリプチン、ミルタザピン、ミアンセリンなど鎮静効果のあるものでは同等であった<sup>7)</sup>。

次に抗うつ薬服用経験者と未服用者における自殺企図、自殺完遂、そしてあらゆる理由による死亡 (自殺以外も含め) の発現を調べると、自殺企図は抗うつ薬服用経験のある者よりも未服用者の方で多かったのに対し、自殺既遂は、「過去に抗うつ薬を服用したが今は服用していない者」に多かった。さらに、死亡も現在服用者の方が未服用者よりも少ないという結果であった。抗うつ薬をサブ・カテゴリーに分けてあらゆる理由による死亡との関係を見ると、どのカテゴリーの抗うつ薬でも死亡は服用者の方で少なかった<sup>7)</sup>。つまり抗うつ薬は自殺企図を増すかもしれないが、自殺既遂や死亡を防止するにはむしろ好ましいことがここでは理解された。

### 2. 抗うつ薬と自殺既遂との関係

自殺既遂者に焦点を当てると、我が国における研究で、1993-2003 年における自殺完遂率 (10 万人中) と SSRI の 1 日処方量との関係を年代別に比較してみた結果では、男女とも各年代毎に SSRI の処方量が増えると自殺率は低下していた<sup>8)</sup>。オランダにおける SSRI の年代別処方比と小児・思春期の自殺者数を比較する研究においても、2003 年 10 月 FDA が 8 つの新規抗うつ薬の臨床試験データに関する予備的な検討結果を公衆衛生勧告として発表して以降、0 歳から 14 歳への SSRI の処方が減り、その一方で小児・思春期の自殺既遂者数は増加していた。抗うつ薬の処方減少と若者の自殺の増加との因果関係が示唆された<sup>9)</sup>。

### 3. 抗うつ薬の投与後の経過日数と自殺企図

抗うつ薬を処方する上で気を付けるべきは、初回処方後間もなくである。初回処方後の経過日数と非致死性的自殺企図との関係を見たケース・コントロール・スタディによれば、初回処方後の日数が90日以上非致死性的自殺企図を1とすると、1-9日はオッズ比4.07倍となっており、投与1-9日間で非致死性的自殺企図が増えることが分かる<sup>10)</sup>。

### 4. 薬物療法を行う際に考慮すべきその他の因子

気を付けるべき対象としては、まず不安障害の併存例が挙げられる。在郷軍人のうつ病患者88万余という大規模データベースを用い、不安障害に焦点を当てて自殺完遂の予測因子を調べた研究がある。この研究でうつ病患者の41.5%に不安障害があり、0.002%が自殺完遂をしていた。自殺完遂者は不安障害の内、パニック障害で1.26倍、GADで1.27倍、抗不安薬処方の既往がある者では1.71倍になり、特に高用量抗不安薬処方の既往において2.26倍多く認められた。この結果より不安障害、さらには抗不安薬の既往がある者がより自殺既遂につながりうるため、注意を要することが示唆された<sup>11)</sup>。

他の予測因子を調べた研究として、過去2年間自殺企図のない308名の双極性障害のうつ病エピソードの患者を800日経過を見た研究では、その内38名が自殺企図を行い、4名が自殺既遂をしていた。因子としては、自殺企図の既往、ベックうつ病尺度(BDI)における高得点、そして喫煙の3因子が危険を予測することがわかった。他にも悲観主義、攻撃性／衝撃性傾向が危険予測因子となることがわかった<sup>12)</sup>。

自殺企図者を発端者として、その子どもの自殺企図に注目した研究においては、81名の自殺企図者と55名の非企図者とを比較したところ、自殺企図者の子どもにおける自殺企図の危険因子は、性的暴行のオッズ比が18.5倍と最も高く、次に気分障害罹患が11.6倍、クラスターBパーソナリティ罹患が6.4倍、そしてアルコールや物質依存罹患が4.3倍であった。また親に性的暴行の既往のある場合には11.6倍、綾に自殺企図歴のある場合には6.0倍であった<sup>13)</sup>。

さらにスウェーデンの25歳以下の「親を自殺で亡くした子ども」26096名と、「自殺以外の不慮の事故で親を亡くした子ども」32395名において、自殺企図による入院を見た後方視的調査では、12歳以下で親を亡くした子どもでは親の死後約5年後に企図を起こす危険性が高かった。また13歳から24歳で親を亡くした子どもは、いずれの死亡理由においても、特に親の死後1-2年以内に危険性が高く、不慮の事故よりも自殺遺児の方が、自殺企図による入院がより早期に生じていた。この様に家族背景のチェックも必要となる<sup>14)</sup>。

他にも不眠、疼痛も関係することが指摘されている。米国依存症サーベイにおいて、インタビューで入手した5692名の成人に関する不眠と自殺関連事象(自殺念慮、自殺の計画、自殺企図)の関連性においては、睡眠障害があるとよりオッズ比が上昇することがわかり<sup>15)</sup>、さらに同じサーベイにおける慢性疼痛の有無による比較でも、痛みがあることでやはり自殺関連事象のオッズ比がより上昇することが分かった<sup>16)</sup>。

### III. 考察

このように、様々な方法論を用いた研究がある。通常はRCTの結果が最もエビデンスレベルが高く信頼されるが、一般的に抗うつ薬のRCTには自殺念慮を持つ者は含まれない。自殺研究においては、自殺既遂者や企図者と似たような背景を持つ者と比較するケース・コントロール・スタディや膨大なデータベースで解析するなど後方視的な調査も同等に重要であり、方法論によって、結論が異なる可能性がある。

紹介したように、抗うつ薬は若年者において自殺企図を増す可能性はあるかもしれない。しかし英国モーズレイ処方ガイドラインでは、以下のことを忘れてはならないとして、「ある患者群においては抗うつ薬はプラセボよりも自殺関連の相対的なリスクは増加するかもしれないが、その絶対的リスクはとても小さい」と記している<sup>17)</sup>。他方日蘭の研究より、何よりも最も注意を払うべき自殺既遂者を抗うつ薬が減らす可能性が改めて明らかとなった。なお、自殺に関する論文を読むうえでは、アウトカムとして、自殺既遂だけでなく、自殺企図、念慮を含む自殺関連事象を用いることもあるということに注意をしなければならない。先述のモーズレイガイドラインでは、「希死念慮および自殺企図を防ぐ最も効果的な方法はうつ病を治療することであり、抗うつ薬による治療が現在用いることのできる最も効果的な方法である。ほとんどの場合において、自殺関連の危険性は抗うつ薬による治療で大きく減少する」と結論付けている。

このように、抗うつ薬が自殺を惹起し、望ましくないと、むやみに結論付けることには注意しなければならない。むしろ、投薬当初の観察、さらには自殺企図や性的虐待の既往、アルコールや物質依存、さらには親の自殺企図や性的虐待の既往、そして、不眠や疼痛などといった、気をつけるべき要点が存在することが分かる。

### IV. 引用文献

- 1) Jacobs D, Brewer M: APA practice guidelines. Provides recommendations for assessing and treating patients with suicidal behaviors. *Psychiatric Annals* 2004; 34 (5): 373-380.
- 2) 岡田俊: 児童青年期のうつ病性障害における抗うつ薬の適応, 国内外の抗うつ薬使用の規制に関する問題(解説), *児童青年精神医学とその近接領域*. 2005; 46 (2): 166-178.
- 3) Hammad TA, Laughren T, Racoosin J: Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 2006 (3); 63: 332-339.
- 4) Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G: Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 2009; 339, b2880.
- 5) Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B: Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 2005; 330 (7488): 396.

- 6) Olfson M, Marcus SC, Shaffer D: Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63(8): 865-872.
- 7) Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J: Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 2006; 63 (12): 1358-1367.
- 8) Nakagawa A, Grunebaum MF, Ellis SP, Oquendo MA, Kashima H, Gibbons RD, Mann JJ: Association of suicide and antidepressant prescription rates in Japan, 1999-2003. *J Clin Psychiatry*, 2007; 68 (6): 908-916.
- 9) Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, Herings RM, Mann JJ: Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*, 2007; 164 (9): 1356-1363.
- 10) Jick H, Kaye JA, Jick SS: Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 2004; 292 (3): 338-343.
- 11) Pfeiffer PN, Ganoczy D, Ilgen M, Zivin K, Valenstein M: Comorbid anxiety as a suicide risk factor among depressed veterans. *Depress Anxiety*, 2009; 26(8): 752-757.
- 12) Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, Mann JJ: Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2004; 161 (8): 1433-1441.
- 13) Brent DA, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, Zelazny J, Brodsky B, Bridge J, Ellis S, Salazar JO, Mann JJ: Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59 (9): 801-807.
- 14) Kuramoto SJ, Runeson B, Stuart EA, Lichtenstein P, Wilcox HC: Time to hospitalization for suicide attempt by the timing of parental suicide during offspring early development. *JAMA Psychiatry*, 2013; 70 (2): 149-157.
- 15) Wojnar M, Ilgen MA, Wojnar J, McCammon RJ, Valenstein M, Brower KJ: Sleep problems and suicidality in the National Comorbidity Survey Replication. *J Psychiatr Res*, 2009; 43 (5):526-531.
- 16) Ilgen MA, Zivin K, McCammon RJ, Valenstein M: Pain and suicidal thoughts, plans and attempts in the United States. *Gen Hosp Psychiatry*, 2008; 30 (6): 521-527.
- 17) 内田裕之, 鈴木健文, 渡邊衡一郎 監訳: モーズレイ処方ガイドライン第10版, chapter 4, うつと不安, 抗うつ薬. 2011, 178-180, アルタ出版.
- 18) Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, Zalsman G, Zemishlany Z, Carli V: The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*, 2012; 27 (2): 129-141.