

一般社団法人日本老年医学会御中

記：「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」（案）に対するコメント

提出者：日本うつ病学会

提出日：平成 27 年 4 月 22 日

人類史上未曾有の超高齢社会をむかえ、高齢者に安全な医療を提供することは喫緊の課題であり、医療水準も社会保障制度も世界をリードする日本から、そのモデルを提唱していくことが望まれております。

貴学会作成の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」（案）は、薬物療法の前にまず非薬物療法を実施すべきであること、薬物療法を行う際にも非薬物療法と併用すべきであることなど、安全で低侵襲の治療法を推奨しています。さらには、例えば、不眠症における療養指導法の記載にあるように、具体的で実践的な方法を提案しており、その取り組みは高く評価されるべきであると思われまます。

一方で、貴学会ガイドライン（案）には、疾患ごとに特に注意すべき薬物の有害作用が記載されていますが、その中に、若干ながら、患者さんやそのご家族、医師、医療関係者に誤解を与えかねないと思われる内容も含まれており、下記のとおり指摘させていただきます。

## 1 貴学会ガイドライン（案）一般について

### （1）Randomized Controlled Trial（RCT）の偏りに対する警戒の乏しさ

RCTには薬剤の新旧の差により偏りの可能性があり、その点を考慮に入れることなく、現状で入手可能なエビデンスに依拠すると、効果・安全性に関する判断を見誤る危険性があります。

一般に、質の高いよくコントロールされた大規模な RCT は、古い薬剤には少なく、新しい薬剤には多い傾向があります。この傾向は、三環系抗うつ薬と新規抗うつ薬との間で顕著に見られ、その背景には、RCTの多くが製薬会社主導で行われてきたという事情があると考えられます。三環系抗うつ薬については、すでに特許も切れており、臨床試験を行って大規模な資金を投入する十分な動機が製薬会社にあるとは言えません。一方で、新規抗うつ薬については、特に安全性について三環系抗うつ薬に比して優れていることを示す動機が製薬会社側にあり、したがって、数多くの大規模 RCT が行われてきました。臨床試験をすべて事前に登録し、結果の如何にかかわらず公表することを義務付けたのは、国際的にも最近のことです。

以上のような経緯を考慮すれば、大規模 RCT にのみ依拠すると、新規薬剤のメリットを過大に評価し、長く使われ、臨床医の間で評価が定着した薬剤のメリットを過小評価する危険性があると思われまます。

大規模 RCT の結果は有用ですが、完全ではなく、その結果は経験豊かな臨床医の評価にゆだねられる必要があります。大規模 RCT から得られる情報を元に、統計解析にのみ依拠して判断すると、臨床の現場で蓄積されてきた実践知から乖離した結論に至る危険性があると思われま

## (2) Clinical Question (CQ)の単純化・一般化の問題

うつ病に対して設定された 4 つの CQ に「高齢者のうつ病に（対して）」とありますが、ここにおいて「高齢者」の個人差と「うつ病」の多様性が十分考慮に入れられているとは言えないように思われます。

精神医学は、過去のいかなる時代においても、今日ほど多数の高齢患者を診てきた経験はありません。したがって、高齢者の世代ごとの差異についての知見は乏しいのが現状です。ところが、実際には、60 歳、70 歳、80 歳、90 歳といった世代ごとの脳病理学的・心理社会的差異も、また男女の内分泌学的差異も大きいことが予想され、それ以上に個人の身体状態に応じた個人差も大きいと思われま

す。また、同じ 60 代でも、「30 年前の 1985 年に 60 歳だった人」と「2015 年に 60 歳の人」とでは、生きてきた時代も、栄養状態も、経験した疾患も、大きく異なると考えられ、前者から得られたデータをもとに後者の治療を行うことがどこまで妥当なのかは、定かではありません。

医療現場では、現在、高齢者の多様性を考慮に入れつつ、個人の特性に応じた柔軟な治療的取り組みが行われているところ

です。臨床の場に蓄積された実践知の数々は、「薬物療法」という一点にのみ限定されてはいないと思われま

す。また、高齢者が多様であるように、「うつ病」も多様です。しかし、貴学会ガイドライン（案）は、高齢者のうつ病をあたかも均質な群として考えられる、としているように思われま

す。しかし、実際には、記載されている特徴以外にも、不安焦燥が高いこと、精神病症状を伴う症例も稀ではないこと、自殺完遂率が高いことなどの注意を要する特徴があります。こうした症例では抗うつ薬だけではなく、抗精神病薬を使用したり、修正型電気痙攣療法を施行したりする可能性もあること（「大うつ病性障害の治療ガイドライン：2013」）にも言及して頂ければ幸いです。さらに、身体疾患を有する人に生じたうつ病が、そうでないうつ病より、予後が好ましくないということも、指摘されるべきではないでしょうか。

以上を考慮すると、高齢者のうつ病については、臨床症状の個人差に応じたきめ細かな対応が必要である、といった記載も追加していただく方が望ましいように思われま

す。

一例として、人生の前半期に発想したうつ病で、病相を複数回反復し、本人において自殺企図の既往を、家族においてもうつ病と自殺既遂者を有するような、ハイリスクの患者がいるとします。このタイプの人

原則であり、たとえ後発の薬剤が使える状況にあっても、あえて変更せず、現状維持を続けることは、必ずしも間違った判断とは言えません。もちろん、臨床上問題となる有害な副作用があれば別ですが、そうでないかぎり、慎重なモニタリングを行いながら、三環系抗うつ薬等の伝統的な抗うつ薬を継続することも許容されるべきと考えます。

このような臨床の現実を鑑みれば、本ガイドラインはいささか柔軟性を欠いた記述も散見されます。特に、三環系抗うつ薬等のデメリットを強調しすぎる点は憂慮され、長年寛解を維持してきた薬剤を中止・変更することのもたらすデメリットとの衡量を欠いているように思われます。

### (3) リスクとベネフィットのバランスについて

医療行為はすべて、リスクとベネフィットを比較衡量しつつ、患者さんやご家族と相談しながら行われるべきです。一方、貴学会ガイドライン（案）が、ベネフィットを考慮することなく、リスクを強調して列挙している点は、患者さんやご家族の不安をかきたて、患者・医師関係に微妙な影響をもたらす懸念があります。

以上のように、貴学会ガイドライン（案）には、若干ながら、CQ 設定の単純化・一般化、エビデンスの偏り、リスク・ベネフィットの不十分な衡量等の問題が散見されます。高齢者の個人差、うつ病の多様性も十分考慮されているとは言えないように思われます。とりわけ、新規抗うつ薬登場以前に発症し、長い経過の末にようやく寛解にいたったうつ病症例に関して、その維持投薬の現状にドラスティックな変更を要求するように思われる記述もあります。

貴学会ガイドライン公開にあたりましては、今一度の熟慮熟考を賜りたく存じます。

### (4) 日本うつ病学会治療ガイドライン大うつ病性障害

ガイドライン策定にあたり、うつ病の治療に関しては、日本うつ病学会が作成した「大うつ病性障害の治療ガイドライン：2013」（日本うつ病学会ホームページ）を参照して頂きますと幸いです。

(5) 貴学会ガイドラインと「日本うつ病学会治療ガイドライン大うつ病性障害」との整合性を高めるため、両ガイドライン作成委員会間での協議を、御提案申し上げます。

## 2 各論

(1) CQ 1において、「65 歳以上あるいは 75 歳以上の解析で有効性を否定した報告もあり」とありますが、プラセボと有意差がないことは臨床上無効であることとは同義ではありません。精神科領域では一般に高いプラセボ効果があること、一方でインフォームドコンセントを前提とする現代医療ではプラセボによる治療ができないこと、の2つをあわせて考えれば、少なく

とも効果・安全性が理解されている薬物を、有害作用に注意しながら使用することは、不適切とは言えないと思われます。

(2) ストップリスト上、「抗うつ薬全般」に対して、「緑内障」を対象として、「緑内障の悪化」を理由に、ルジオミールを禁忌、それ以外の抗うつ薬も慎重投与とされています。しかし、エビデンスレベルが低でありながらあえて強く推奨した根拠を明示するのが良いかと思われま

す。

(3) ストップリスト上、「抗うつ薬全般」に対して、「心血管疾患」を対象として、「三環系抗うつ薬」のみをQT延長症候群に禁忌とされています。実際には、SSRIであっても三環系抗うつ薬で起こるような重篤な有害作用の報告は国内臨床試験をみてもゼロではありません。2011年8月米国FDAは高用量のcitalopram服用時にQT延長が生じる危険性に関する警告を出し、2012年3月にはQTが継続して500msecを超えている患者には中止すべき、などの改訂を行っています（医薬品安全性情報 Vol.10 No.09 参照）。したがって、心毒性についての注意喚起は三環系抗うつ薬だけではなく新規抗うつ薬でも行われるべきであると思われま

す。

(4) ストップリスト上「前立腺肥大症」を対象として、「症状悪化、尿閉のリスク」を理由に、薬物が挙げられています。その中に、ミルナシプランが挙げられていますが、デュロキセチンは挙げられていません。代表的な一般名（商品名）とされていますが、代表的な薬物としての選択の理由を明示いただいたほうが良いかと思われま

す。また、エビデンスレベルが低であるのに、あえて強く推奨する場合、その根拠をお示しいただくのが良いかと思われま

す。前立腺肥大症の薬物を併用しながら、抗うつ薬を使用することの是非についても、多少の検討をされるのが良いかと思われま

す。

トラゾドンが抗コリン作用やノルアドレナリン再取り込みにより前立腺肥大、尿閉が悪化とありますが、同剤にこの薬理作用はなく、むしろセロトニン再取り込み阻害作用+セロトニン5HT<sub>2A</sub>受容体阻害作用が主であり、他にアドレナリン $\alpha$ 1遮断作用もあると思われま

す（精神神経薬理学大事典、p279、西村書店、2009年）。

(5) ストップリスト上「三環系抗うつ薬」に対して、「全ての高齢者」を対象として、可能な限り使用を控えるとされています。時代背景として、新規抗うつ薬登場以前に発症し、三環系抗うつ薬で改善し、長年にわたって同剤で寛解を維持してきた再発ハイリスク群がいることは総論で触れました。この点は、中止・変更のもたらすリスクと、継続することで得られるベネフィットのバランスがもっと考慮されるべきかと思われま

す。

また、「中止すべき理由」に「認知機能低下」とありますが、うつ病の治療が不十分であった結果、認知症と誤診される状態（仮性認知症）を呈する危険があることも、臨床現場では広く

知られています。仮性認知症は、適切な治療を行うことで改善が期待できる treatable dementia の筆頭ですので、新規抗うつ薬のみならず、三環系抗うつ薬についても、安全性に十分配慮するという条件付で、使用が許容されるべき場合もあります。便秘は緩下薬、腸管運動改善薬で、十分対処できるものであり、そもそもうつ病の症状であって、うつ病を治療すれば消失する場合もあります。高齢者でもしばしば問題になる精神病性うつ病には、三環系抗うつ薬アモキサピンが頻用されます。

以上を考えると、うつ病の多様性を等閑視して、「すべての高齢者」を対象に「可能な限り三環系抗うつ薬の使用を控える」ことは、少々強すぎる推奨と思われる。

(6) ストップリストの一般名、商品名が薬剤によって統一されていないようです。

(7) 全体を通して、三環系抗うつ薬よりも新規抗うつ薬を推奨する内容になっています。しかし、65-100 歳の 60,000 以上の症例を検討した研究では、SSRI などを処方された高齢者では低用量の TCA を処方された場合に比べて、死亡、脳卒中、転倒、骨折などのリスクが高かったという報告もあります (Coupland C et al, BMJ, 2011;343:d4551)。新規抗うつ薬でもアクチベーション (症候群) や QT 延長の問題が検討されています。新規抗うつ薬は抗コリン作用や心毒性、転倒、認知機能低下などの有害作用が少ないことについては、うつ病一般においてはある程度確認されていますが、「対象を高齢者に限って」実証した研究は少ないのが現状です。

したがって、うつ病一般に行われた試験の結果を高齢者に適用して推奨することは、いささかの危険性があると思われます。

(8) 抗精神病薬に関して

抗精神病薬については、他からの指摘があると思いますので触れませんが、精神病性うつ病に対して抗うつ薬と併用して使用したり、増強療法にも使用したりします (「大うつ病性障害の治療ガイドライン: 2013」)。抗うつ薬と同様に慎重な記述をお願いします。

(9) 薬物相互作用について

SSRI の相互作用については、サマリーでも取り上げたほうがよいかもしれません。チトクローム P450 (CYP) 阻害に関しては、触れておられますが、それ以外にもカナダの CANMAT ガイドラインではセルトラリン、パロキセチンは P 糖タンパクの阻害作用もあり、このことによってジギタリス製剤や抗がん剤の血中濃度を上昇させうため、注意が必要とされています。この点についても触れて頂くことは可能か、ご検討頂ければ幸いです。

以上