

第8回日本うつ病学会総会 基調講演

Hippocratic psychopharmacology of mood disorders-towards a neo-Hippocratic psychiatry

Tufts Medical Center/Tufts University School of Medicine

S. Nassir Ghaemi



基調講演の演者としてお招きいただき感謝申し上げます。この総会は毎年開かれていて、多くの演者が素晴らしい講演を行ってきたことと思いますが、皆さんが招待をお考えになった演者の中に、私が含まれていたことを大変光栄に思います。

今回の講演の内容は、Tuftsメディカルセンター、気分障害プログラムのウェブサイト(www.tuftsmood.com)でも参照できます。私がここで取り上げる論文はこのサイトからダウンロードできます。研究の背景にご興味をお持ち方は、このウェブサイトを参照下さい。

講演の前置きとして、二つの点に触れておきたいと思います。一つは、私が、*BMC Psychiatry*の気分障害セクションのエディターであるということです。*BMC Psychiatry*はオンラインで自由に閲覧できるジャーナルです。このジャーナルのインパクトファクターは、年々上昇し3に近づいています。本日ご出席の研究者の皆さんが、論文を投稿する雑誌の一つとして考えていただければと思います。このジャーナルが目指すところは、国際的な研究者にとって確かな情報源となることです。

もう一つは、国際気分障害ネットワーク(www.imoodnetwork.org)についてです。私たちのウェブサイトもここにあります。これは数週間前に始まったばかりのグループで、大学だけでなく、気分障害に関心を持つ研究者や臨床医、その他の人々に、協力、参加、データの共有を呼びかけることで、研究のためのサンプルの確保を可能にし、ネットワークに参加するすべての人々が発表できるようとするものです。国際的な共同研究の構想にご興味があれば、このウェブサイトをご覧ください。目下のところ、世界10~12カ国に40の研究地点があり、この作業に着手しようとしています。

さて、本日の講演では、まずヒポクラテス

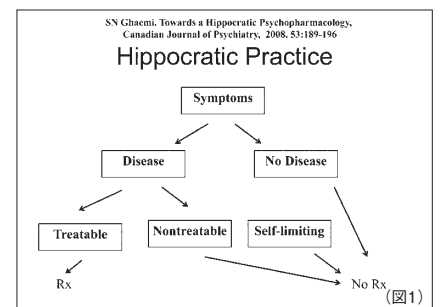
の精神医学について取り上げます。ヒポクラテスによる精神医学の概念を説明し、DSMによる精神障害の診断法とどう関連しているのか、うつ病に対する私たちの理解とどのように関わるかについて、研究成果に基づいて私の考えを提示したいと思います。特に私は、うつ病は極めて異種性が高く、適切な診断と治療のためには、さまざまなうつ病について理解を深めておく必要があると考えています。

まず、ヒポクラテスの精神医学の概念では、医者が危害を与えることがあるという事実を目を向けることから、話を始める必要があります。過誤による医療ミス、つまり誤った処方箋を書くこと、例えば投薬の用量を間違えることなどですが、この種の単純なミスによって、アメリカでは年間100,000人もの人々が亡くなっています。それは心疾患、癌、脳卒中に次いで4番目の主な死因となっています。また、私たちのような専門医がある疾患を誤診したり、有効な薬剤についての思い違いをしたりなどで、私たちが与える危害はさらに増大することになります。

医学に対するヒポクラテスのアプローチは、医者は本質的に患者に危害を与える可能性があるという認識から始まります。ですから、そうした危害を最小限に留めるためにはどうすればよいかを十分に認識しておく必要があります。ヒポクラテスの哲学は、この危害を最小限にする方法についての手がかりを与えてくれるのです。

ヒポクラテスの知恵を、私はこのようにまとめてみました(図1)。患者は症状を呈します。ヒポクラテスのアプローチにおいては、こうした症状をとりあえず治療すべきではありません。まず最初になすべきことは、これらの症状が疾患によるものか否かを判断することです。現在、特に西洋においては、この最初の手順は精神科医を含む多くの

医者によって無意識のうちに破られていきます。日本でも同様でしょう。患者が症状を呈し、医者がその症状を治療の対象とする時、その医者は無意識のうちにヒポクラテスの原則を破ることになります。したがって、例えば患者に何らかのうつ症状が認められ、機械的に抗うつ薬で治療するなら、あるいはその患者に何らかの不安症状が認められ、それを機械的に抗不安薬で治療するなら、ヒポクラテスの教えを破ることになるのです。彼が説いているのは、それが疾患によるものか否かをまず判断すべきである、ということです。それが疾患によるものでなければ、治療すべきではありません。したがって、患者が不安を覚えているけれども、その不安が例えば双極性障害や統合失調症、または何らかの明らかな疾患によらないのであれば、私たちはその患者にカウンセリングか心理療法を提供すべきであり、あるいは単に、彼らの不安は疾患のためではないから薬は必要ないと伝えなければなりません。



さて、症状を引き起こす疾患が存在するわけですが、ヒポクラテスのアプローチではその場合にも、疾患を治療可能なもの、治療不可能なもの、そして自己限定的なものに分けています。自己限定的な疾患とは、治療を行わなくても自然に治ってしまう疾患です。治療不可能な疾患とは、私たちがまだ治療法を知らない疾患です。そして当然



ながら、治療可能な疾患とは私たちが治療法を知っている疾患です。

ヒポクラテスのアプローチによれば、疾患が自己限定的または治療不可能な場合には、やはり治療すべきではありません。したがって、うつ病の患者が受診したとして、その患者がうつ病になる時には、毎回そのエピソードが2ヶ月間続くとしましょう。その患者が発症後6週間で来たのであれば、皆さんはその自然経過に基づき、2週間経てば自然にその症状が消えると予測できるはずですが、したがって、その患者を薬で治療すべきではありません。

したがってヒポクラテスの教えによれば、私たちが実際に治療する患者は限られており、大半の患者については治療しない、または積極的な方法では治療しない、ということになります。これが危害を与えることを回避する方法です。つまり、ヒポクラテスのアプローチでは、疾患の概念を極めて厳密に考え、治療できる疾患だけを治療し、それ以外の場合には治療に極めて慎重であるということです。だからといって、すべてに慎重になれとか、薬を与えることにはかなる場合もひたすら慎重であるべきだ、という意味ではありません。むしろ疾患に対しては、大いに積極的であるべきで、躁うつ病に対してはリチウムのように毒性のある薬物までも投与しなければなりません。躁うつ病の患者に対しては、基本的にごく積極的であるべきです。

以上が、医療に対するヒポクラテスによるアプローチの基本的な考え方であり、それを精神医学にどのように生かすのかについて、私の考えを説明させていただきます。

さて、このアプローチの問題の一つは、医者や患者に治療、特に薬を用いないことを納得させるのは非常に難しいということです。人間とは元来、薬が好きなものであり、それは人間の本質の一部であるとも言えるでしょう。錠剤が初めて発明されたのは紀元前2100年のことでした。初の製薬会社は1820年代に設立されています。William Oslerの「人間は生まれながらにして薬を欲する」という有名な言葉があります。私たちには、薬を飲みたいという思いがあり、ヒポクラテスの教えの最大の課題の一つは、薬を用いないことを納得させることなのです。

現代では、薬を用いないことを大きく妨げるものは製薬企業であるとされています。これはある医者の言葉です。「現代の製薬企業は市場の見つかっていない薬を生産している。医者の多くが、分別もなく、あら

ゆる新しい治療薬を勧められるままに追求める。経営者が抜け目なく十分に宣伝すれば、製品の販売に成功して金持ちになれるのだ」

さて、これはいつのことでしょう？ 今年でしょうか、去年でしょうか？ 1876年だったとしたらどうでしょう？ これは何も新しい問題ではなく、必ずしも企業と関係した問題でもありません。企業が行っているのは、人間の本质を利用することです。私たちは、薬をあらゆる症状には用いる必要はないのだと、自分自身と患者を納得させる必要があるのです。

ここで、このことが、どれほど長く問題となってきたかを強調したいと思います。医学の歴史を知ることは、現在、私たちが直面している問題の背景を考えるために役立つことがあります。そしておそらく、医学史において、十分に認識すべき点は、古代ギリシャ時代から1900年代に至るまで、多くの医者が多くの薬を使い、また多くの瀉血が行われてきたことです。瀉血では、皮膚を切開するか、ヒルに吸わせるかしたわけですが、疾患には身体の一部である体液の異常が関係しているというGalenの古来の理論に基づいていました。つまり瀉血することでバランスをとろうとしたのです。セロニンやドーパミンが多すぎるとか、少なすぎるなどという現代の化学的アンバランスの考えかたと非常によく似ています。

そしてこれこそが、2000年にわたってとられてきたアプローチだったのです。あらゆる医者とあらゆる患者が、瀉血してきました。もちろん、それはまるで無益なことでした。このように全く無益なことが、2000年もの間、世界中のあらゆる医者や患者によって受け入れられてきたのはなぜなのでしょう？ この質問を自分自身に投げかけてみれば、医者という職業がどこまで深く過ちを犯し得るかわかるはずです。では、私たちは自らの過ちにどうやって気付いたのでしょうか？その答えをご存知ですか？ それは統計、科学、研究です。1835年にLouisが、瀉血を行うまでの時間と、生き延びた患者数を調べました。彼が発見したのは、瀉血を行わない期間が長いほど、人々は長く生き延びたということでした。したがって、瀉血は人々を殺していたのです。彼が行ったことと言えば、50人ほどの患者を数えることだけでした。彼はこれを「数値的方法」と呼びました。つまり医療統計です。当時、彼を信じる者はいませんでした。医者の圧倒的多数は依然として瀉血を信じ、「数値的方

法」を信じることはできませんでした。医学に統計を適用しようというこの合理的な考え方が受け入れられ、瀉血が減少していくまでさらに50年余りの歳月が必要でした。

さて、ほとんどの医者が2000年間もなぜ誤ってきたかという問題を再考するためには、交絡バイアスという概念が有用です。この概念によれば、ひとは何かに気づくと、それに続いて、またはそれを原因として別の何かが起きると考えます。そのため私たちは、前者が後者を引き起こした原因と結論づけることになります。しかし実際には、真の原因として別の何かが起きている可能性があり、それに私たちが気付いていないだけかもしれません。これが「交絡因子」と呼ばれるものです。例を挙げてみましょう。ヒト個体群の大量サンプルを対象に行われた多くの研究によって、コーヒーを飲めば癌になる可能性が高まるということがわかっています。つまり、コーヒーは癌の原因なのでしょうか？ いいえ、私たちはそのように考えません。その関連は極めて一貫して非常に強いのに、私たちはなぜコーヒーが癌を引き起こすとは思えないのでしょうか？ その理由は、コーヒーを飲む人々はコーヒーを飲まない人々に比べて煙草を吸うことが多いことに気づいているからです。つまり、煙草が癌の原因なのです。したがって、癌を引き起こすのはコーヒーではなく煙草と結論づけることができるわけですが、あらゆる臨床経験、皆さんの経験も私の経験もすべて、こうした交絡因子の影響を受けているのです。皆さんは、ある患者にXを施した場合、彼は改善するか悪化するかのどちらかである、と考えます。しかし、彼が改善または悪化したのは何か別の原因、皆さんが行ったXのためではなく、何か別の原因のためである可能性もあります。

にもかかわらず、2000年もの間、瀉血が有効であると信じられてきたのはなぜでしょうか？ それは自分の患者に瀉血させた時、その患者が改善したからです。しかし患者が改善したのは、瀉血とは無関係な別の理由のためでした。また患者が悪化した場合にも、彼らはそれを瀉血によるものとは考えず、別の理由によって悪化したのだと考えました。自分が考えている通りのことが起こっていると思い込んでいる時に、その原因は何か別のものかもしれないと、どうすれば認識することができるのでしょうか？

Louisが1835年に患者を調査して、この問題を解決するには、さらに100年後の1940年代までかかりました。この問題の解

決法は無作為化であり、無作為化臨床試験は1948年に考案されました。無作為化臨床試験とは、患者を彼らが薬を使用するかしないか、または治療を受けるか受けないかについて無作為に割り付けることによって、交絡因子を可能な限り無くしてしまうことです。そうすれば、研究で明らかにしようとしたことが結果の原因であるかどうかを見極めることができます。これが、無作為化臨床試験の利点です。科学、そしてエビデンスに基づく医学的アプローチの重要性はそこにあります。

Why most published research findings are false				
Power	Truth ratio	Bias	PPV	Example
0.80	1	0.10	85%	Huge RCT
0.95	0.5	0.30	85%	Huge MA
0.80	0.3	0.40	41%	Small MA
0.20	0.2	0.20	23%	Small RCT
0.80	0.1	0.30	20%	Large Confirmatory Epi
0.20	0.1	0.30	12%	Small Epi
0.20	.001	0.80	0.1%	Large Exploratory Epi

JPA Ionnadis, PLOS Medicine, August 2005, Volume 2, Issue 8, e124 (図2)

これは、IonnadisがPLOS Medicineで発表した研究結果です(図2)。「発表された研究結果の大半が誤っている理由」と題された非常に有名な論文です。つまり、大規模な無作為化臨床試験の場合、結果が真実である確率は85%です。真実である確率は100%ではありません。やはり、誤りが生じるいくらかの可能性が残るのです。100%の真実を得ることは不可能であり、到達できるとしてもせいぜい85%です。一方、小規模な無作為化臨床試験の場合には、サンプルが少ないために交絡因子が増え、真実である確率は20%まで急落します。メタ解析は、小規模なものであれば40%です。また疫学調査はすべて、大規模なものであったとしても10または20%を上回ることはありません。疫学とは無作為化されないことを意味するため、やはり交絡バイアスが残るのです。

さらに、周到な準備を欠いた予備的疫学調査の場合、Ionnadisが行ったモデルに基づけば、その種の観察結果が誤っている確率は99%となります。このように考えると、皆さんと私の臨床経験は90%を超える確率で誤っており、無作為化臨床試験であれば、その結果が真実である確率は、ほぼ90%であるということです。多くの場合、人々は無作為化試験の結果から、「これは私の臨床経験と矛盾するので認められない」と言うでしょう。しかし医学の歴史を考えれば、そのような行為は極めて非科学的であり、とても危険なことなのです。

最近の研究によると、抗うつ薬が 癌のり

スクを約10%高めることがわかっています。これは観察試験によるものであって無作為化試験ではないため、それは真実ではないかもしれません。しかし真実であるとしたら、私たちはある程度の危害を与えていることになり、抗うつ薬投与について、もっと慎重に判断する必要があります。ヒポクラテスのアプローチでは、自分たちが危害を与えることを想定します。患者に多くの薬を与えれば、それが何らかの危害を与えると考えるわけです。そしてそれが、薬を与えるべき場合と与えてはならない場合を認識すべき理由なのです。

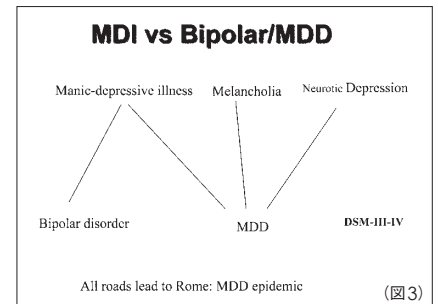
もう一つの例は、注意欠如・多動性障害に広く使用されているアンフェタミンであり、動物実験では、海馬萎縮など、ニューロンに有害な影響を及ぼすことがわかっています。ヒトでも起きるかどうかはわかりませんが、その可能性は否定できません。ただし、それが起きる程度はわずかと考えられ、これまで行われてきた試験によっては検出できないでしょう。

繰り返しますが、ヒポクラテスのアプローチでは、症状や疾患を積極的に治療の対象とする場合、それが実際に治療可能なものだけでないとしたら、ほとんど効果をもたらさないばかりか、何らかの危害を与えることになると考えます。結局はベネフィットよりもリスクがまさることになるのです。

解決の糸口は診断にあります。診断によって、疾患に対処すべき場合と対処すべきでない場合を認識することです。そうした意味でDSMは重要であり、DSMによって診断に注意を払うようになりました。少しこの点についてお話ししましょう。

ご存知かもしれませんが、1980年のDSM-IIIは、診断に関してアメリカ精神医学に真の革命をもたらしました。1980年以前、気分障害の主な診断は、躁うつ病、メランコリー、および神経症性うつ病でした。躁うつ病は、「再発性の気分エピソード、うつ病または躁病」と定義されていました。躁病の存在は必須ではありませんでした。したがって、10回のうつ病エピソードがあれば躁うつ病であり、5回の躁病エピソードがあっても躁うつ病です。50回のうつ病があり、躁病がなかったとしても、やはり躁うつ病なのです。それが躁うつ病の定義であり、再発性に基づくものでした。また、1回か2回のうつ病だけで、それが非常に重症であるとしたら、それは「メランコリー」と呼ばれました。そして、慢性的なうつ病で、不安を伴う場合には、「神経症性うつ病」と呼ばれました。

さて、DSM-IIIが行ったことは、躁うつ病の診断に躁病の存在を主張し、これを「双極性障害」に改めたことです。そして、それ以外の再発性のうつ病患者を、メランコリーおよび神経症性うつ病と合わせて「大うつ病性障害(MDD)」と新たに名付けました。したがってご承知のように、MDDは極めて幅広い診断となり、躁うつ病は双極性障害という狭い概念に限定されました(図3)。



ここで、特にDSM-IIIとDSM-IVにおいて、またDSM-Vについてもある程度、こうした変化の根底にある理念について取り上げたいと思います。二つの側面があり、一つはプラグマティズム、もう一つはポストモダニズムの概念です。

DSMにおけるプラグマティズムとは、診断を転帰に基づき定義することを意味します。転帰には有用とみなされるすべてが含まれます。したがって、軽躁病の診断基準で持続期間を2日とすることは有用でないけれども、4日とすることが有用とみなされた場合には、2日ではなく4日を選択することになります。これは科学とは無関係です。科学的根拠の有無にかかわらず、DSM委員会はしばしば精神医学の実践にとって有用と考えられるプラグマティックな判断を重視します。こうしたプラグマティックな判断は、科学が存在しない場合には妥当と思われるかもしれません。

しかし、過去のDSMの指導者の一部は、科学は不十分かつ恣意的であり、真実と無関係な単なる意見に過ぎず、製薬会社や学界の指導者などの力によって左右されるものであるとする立場をとっていたように思われます。これは、皆さんもよくご存じのように、私たちの文化の一部となっているポストモダニズムの考え方です。それは、1960年代の文化全体の一部だったのです。私の理解では、1968年にはパリでも東京でも同じような現象として、ご承知のように学生たちが大学を襲撃し、その標的となったのは常に精神科でした。東京でもパリでも、彼らは精神科教授を襲い、部屋中を荒らして本という本を投げ散らしました。彼ら

はなぜ精神医学を攻撃したのでしょうか？それは、精神に影響を及ぼす疾患が存在するという考え方は、ポストモダニズムの信念・体系に反するからです。真実もなければ、疾患もありません。すべてが力の問題だったのです。

残念ながら、1960年代のポストモダニズムの反体制文化運動は、思うに有害な形で、現在あらゆる社会の主流の一部になると同時に、アカデミズムの一部をもなしています。そしてDSMの指導者の一部は自分でも気づかないまま、つまるところ科学的真実の存在を信じておらず、必要とあれば科学を気にも留めないことでしょう。またプラグマティズムによって、彼らは単に自分たちが最善であるとする決定を下しています。

精神医学における過去最大のメタ解析は、私の友人Jim Hegartyが1994年に、「統合失調症の100年 (One Hundred Years of Schizophrenia)」というこの古典的な論文でなされました。この友人は昨年若くして亡くなりました。彼に敬意を表して、また同時に重要ですので、その論文をご紹介します。彼が考察したことは、「統合失調症の転帰は悪いのか良いのか？」ということでした。彼の発見は、どのように診断したかによって決まる、ということです。転帰は、クレペリンの定義によって診断した場合には悪く、プロイラーの定義によって診断した場合には良くなります。これがDSMのプラグマティズムです。彼らは、科学的観点から見れば誤っている可能性があるという事実を顧みず、「良い転帰を得たい場合には、この方法で診断すれば良くなる。だからこの方法で診断しよう」と言うでしょう。

DSMには多くの利点がありますが、いくつかの欠点もあります。欠点の一つは、併存症の問題と、診断のカットオフ値をどのように設定するかという問題に関するものです。ここに、45年間にわたって188人の健康成人男性を追跡した非常に興味深い研究があります。これらの人々は大学在学中に前向き研究に登録され、生涯にわたって追跡されました。その結果わかったことは、一生の間に24%がDSM-IIIの診断を満たし、46%に何らかの精神医学的問題があらわれたということです。ここで、46が24よりはるかに大きいことにお気づきでしょう。その理由は、極めて重度の障害が現れない限り、DSMでは診断として認めないためです。「偽陽性」問題と呼ばれるものです。

しかし、これらの研究者が発見したのは変動（揺らぎ）の存在であり、精神的に極

めて良好に見える人でも、浮き沈みがあるということです。彼らには状態の悪い時もありました。また、精神医学的問題を、患者の生活に何らかの問題を生じさせることを意味すると定義するなら、それは40%よりもさらに多く、65%だったのです。

このことが示しているのは、偽陽性を避けるためのカットオフ値の設定については、DSMの多くが誤っているかもしれない点です。DSMが行っているのは、こうした問題をすべて無視しようとして、「障害」という表現を使うことです。疾患の概念はもっと明確に用いるべきであり、障害などというものは存在せず、疾患があつて、それから疾患ではない実存の問題があるのだと理解する必要があります。ヒポクラテスの教えのように、患者は疾患にかかっていることもあれば、そうではないこともあります。疾患にかかっていないのであれば、私たちが実際に対処するのは実存の問題、人生における問題です。これについて教えてくれるのは、例えばKarl Jaspersであり、彼の「精神病理学総論 (General Psychopathology)」にはこれについて非常に詳しく書かれています。

このような疾患と実存の区別は重要であり、それは相反するものではありません。私がJaspersを「生物学的実存主義者」と呼ぶのは、彼が生物学的であると同時に実存主義者であるからです。私たちも彼のようなべきだと思います。私たちの対象には生物学的な疾患もあれば、そうではない実存の問題もあるわけですから、生物学的であると同時に非生物学的である必要があります。私たちは、すべての患者に生物学的な観点からアプローチすることはできません。同時に、すべての患者に非生物学的な観点からアプローチすることもできず、またそうすべきでもありません。司会の村井俊哉先生が翻訳してくださった「現代精神医学原論 (Concepts of Psychiatry)」でこの点について詳しく書いております。

さて、私が問題と考えているDSMのもう一つの側面は、併存症に関する点です。つまりDSMでは、ある疾患、次いで別の疾患の基準を満たした患者は、両方の診断を受けることになります。例えば、全般性不安障害と大うつ病性障害です。しかし、DSM-IIIとIVの以前から存在していた診断の階層の概念は非常に重要です。なぜなら、それは私たちの診断体系に秩序と構造を与えると同時に、治療に関する指針にもなるからです。その考え方は、気分障害の患者

は、精神病的不安またはその他の症状を示すことがある、精神病性障害の患者は、不安、パーソナリティの問題、または認知機能障害を示すことがある、不安障害の患者は、パーソナリティの問題、または認知機能障害を示すことがある、などというものでした。患者が認知機能障害、パーソナリティの問題、不安症状、または精神病の症状を示している場合には、機械的にこうしたさまざまな診断をすべてに対して下すべきではありません。私たちは、上位から下位へ、何か別の症状が現れていないかを確認しながら掘り下げていき、こうした別の診断は、上位のものが除外されて初めて下すべきなのです。最も上位にくるのは気分障害であり、それは精神病理学の分野では、気分障害が一つ一つの診断につながるからです。そして、この点に注意を払わなければ、私たちは一人の患者に多くの疾患を診断することになり、結局はそれぞれの診断に対して治療を行うことになるのです。

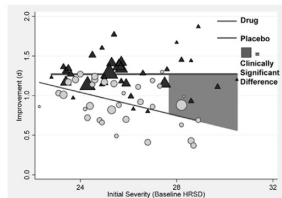
このことは、うつ病の異種性の問題にも当てはまります。ご存知のように、かなりの患者が抗うつ薬に反応しません。私たちは彼らを「治療抵抗性」うつ病患者と呼び、少数であると考えていました。ところが、これからご説明するように、こうした患者は、少なくないことがわかりました。治療抵抗性うつ病については現在さまざまな原因が議論されています。しかし、それを定量化する際にかなり明確なのは、治療抵抗性うつ病の最大の原因 — 恐らく患者の25%以上 — は、双極性うつ病の誤診であるということです。そしてそのことは、私たちにうつ病の異種性の最も重要な側面を示してくれまう。すなわち、双極性うつ病と単極性うつ病は、少なくとも抗うつ薬反応に関しては全く異なっているようにみえる、ということです。

私は双極性うつ病、抗うつ薬に関して多くの研究を続けてきました。また過去10年ほどの間に、気分障害の研究で大きく貢献したことがあるとすれば、双極性うつ病に対しては抗うつ薬があまり効かないようである、ということへ注意を喚起したことだけでしょう。しかしもう少し踏み込んで、抗うつ薬はどんなうつ病であろうと、大うつ病性障害、すなわちMDDに対してさえ効かないと主張する人もいます。

これは、Kirschによるメタ解析で、注目を集めたものです（図4）。彼はMDDに抗うつ薬を用いて行われたあらゆる試験を取り上げ、その結果見いだしたのは、軽症のうつ病ではプラセボと薬の効果は等しく、重

症のうつ病においてのみ薬の効果が認められたということです。ゼロは「効果が無い」ことを意味するわけではありません。つまり、殆んどが良くなったということです。これは、うつ病の重症度が低い時の大きなエフェクトサイズです。多くが良くなり、プラセボも同様です。

AD meta-analysis: Don't work?



Kirsch et al. PLOS Med, 2008

(図4)

さて、プラセボ効果—多くの医者はそれを認めたいと考えていて、それは医者と患者の関係であり、その一部であろうと言っています。しかし、プラセボが自然経過を反映する場合があることも忘れてはなりません。自然な回復です。ヒポクラテスによる自己限定的な疾患の概念が自然に良くなる疾患であったことを思い出してください。軽症のうつ病は自然に、少なくとも抗うつ薬を必要としないで良くなるように見えます。一方、もっと重症のうつ病には抗うつ薬が必要です。したがって、このメタ解析でも、抗うつ薬はすべて効かないという考えを裏付けているわけではありませんが、特に軽症のうつ病においては、私たちが考えていたほどには作用しないことを裏付けています。

私たちがこうした結果を奇異に感じる背景を、Turnerが一連の研究の中で示しています。彼は発表された精神医学の論文と、抗うつ薬のMDDに対する効果に関する食品医薬品局、米国政府のデータベースとを比較しました。製薬企業がある薬剤を開発する場合、その試験が無効で薬剤が市場に出ないのであれば、彼らにはそうした試験を公表する義務はありません。試験結果が無効のものもあれば、有効で薬剤が市場に出ることもあるわけですが、政府にはあらゆるデータを提出しなければなりません。その試験が無効である場合にはネガティブな結果を公表する義務はありません。そこでTurnerが見いだしたのは、製薬企業が肯定的な試験結果を公表し、否定的な試験結果を公表していなかったことです。そのため、文献上は、抗うつ薬に関しては90%が肯定的な試験結果だったのです。しかし政府のデータベースでは、公表されなかったすべての否定的な試験結果が含ま

れていることから、51%が肯定的、49%が否定的な結果を示していました。

ここで、STAR-D試験について取り上げたいと思います。皆さんの多くがご存知のことと思いますが、STAR-DはNIMHの資金提供による大規模なうつ病臨床試験で、過去10年ほどの間に行われました。この試験について、ごく簡単に説明いたします。これは非常に重要な試験でした。抗うつ薬の効果とMDDに関する近年最大規模の試験です。

MDDと診断された患者に、非盲検でセロトニン再取り込み阻害薬であるシタロプラムを投与し、3分の1が良くなりました。反応しなかった患者は、異なる抗うつ薬（ブプロピオン、ベンラファキシン、セルトラリン）への切り替え、またはブプロピオン、プスピロン、認知行動療法の増強法に無作為化されました。その時までさらに3分の1、つまり全体の約半数が良くなりました。反応しなかった患者は、三環系抗うつ薬であるノルトリプチリンまたはミルタザピン、あるいはリチウムまたは甲状腺ホルモンによる増強法に無作為化されました。15%が良くなり、当初からすると50%を少し上回るようになりました。

それでも良くならなかった患者は、モノアミン酸化酵素阻害薬か、ミルタザピンとベンラファキシンの併用に無作為化されました。さらに15%が良くなりました。すべてを合計すると、50%を少し上回る患者、60%（寛解ではなく治療反応の概念を受け入れれば60%余り）が短期間で良くなりました。私たちが持っているさまざまな抗うつ薬をすべて使ってみた結果です。

寛解維持患者とは、急速に改善し、1年後まで良好な状態を維持した患者を意味しています。つまり、彼らは1年間うつ病エピソードを再発しなかったということです。ここで、これらがすべて無作為化によるデータであることを思い出してください。そして明らかになったことは、急速に改善した患者の約50%が、抗うつ薬を続けていたにも関わらず、うつ病を再発したということです。したがって、1年間良好な状態を保ったのは約30%だけでした。

さて、この30%は何を意味するのでしょうか。つまり、MDDに抗うつ薬を投与して改善した場合、彼らが1年間その状態を保ち続ける可能性は30%ということです。それは、私たちの患者の大半（70%）が良ならず、抗うつ薬を長く使い続けることを意味しています。したがって、短期的には60～70%の効果があるものの、長期的にはたった30%

にすぎないということなのです。

抗うつ薬の維持効果がこのように低いことは、複数の無作為化臨床試験でも示されています。同僚のRif El-Mallahkによる解析では、既報の18件の無作為化臨床試験について、患者の改善が短期的であるか長期的であるかの評価を試みました。維持投与試験において短期と長期（6ヶ月以内とそれ以上）の効果を比較している試験は5件だけで、再発はほとんどがフォローアップの最初の6ヶ月間に起きていました。したがって、「我々は、急性エピソードの後の6ヶ月間またはそれ以上、うつ病エピソードを防いでいるのか?」という問いに対して、そのデータが含まれている試験は5件であり、5件のうち3件は6ヶ月以内の効果を認めたもので、6ヶ月以降の効果を認めているのは5件中1件だけでした。したがって、維持療法におけるMDDへの抗うつ薬の効果については、人々は多くのエビデンスが存在すると信じているようですが、6ヶ月を超えて効果があるかどうかについては、実はそれほど明確ではないと言えます。

こうしたことをどのように説明すればよいのでしょうか。急性期と維持期の双方で、これまでの私たちの印象より抗うつ薬の効果が低いようにみえることをどのように説明すればよいのでしょうか。さらに、否定的な結果の試験は公表されていないのです。この点に関して私は、友人であるJim Hegartyの知見に戻って考えたいと思います。すなわち、転帰は、実のところ診断に左右されるのであり、DSMが患者を生物学的な根拠を持たない方法で診断しているとすれば、治療がそれほど効果を発揮しないとしても驚くには当たらないのです。

既に申し上げたように、MDDは様々な状態の集合からなっています。それは極めて幅広く雑多な集合体なのです。躁症状と混合したうつ病、神経症性うつ病、さらに、メランコリーなどです。こうしたさまざまな種類のうつ病をすべて対象とするなら、抗うつ薬などの薬物がそのすべてに対しては効かないとしても驚くには当たらないわけです。私は、抗うつ薬は混合性うつ病や神経症性うつ病に対してはそれほど有効ではなく、メランコリーに対する効果も限定的であると考えています。

その根拠をいくつか示しましょう。神経症性うつ病は、曖昧な概念のように思われるかもしれませんが、そうではなく、その妥当性についてはある程度エビデンスが存在します。診断の妥当性を確認するための

4つの要素-症状、遺伝、疾患の経過、治療反応性-を考慮すれば、症状の上では、神経症性うつ病は軽度から中等度の不安とうつを示し、メランコリーと違って心理社会的要因に極めて敏感です。遺伝的には、不安障害や大うつ病障害では共通の遺伝子が関与しています。経過は慢性的で抗うつ薬に対する治療反応性は高くありません。検討の余地はありますが、私は神経症性うつ病の研究のための診断基準を提案しています(図5)。それは曖昧な概念ではなく、研究と検証が可能なものです。今後さらに重要性を増していくと考えています。

**The Return of Neurotic Depression:
Proposed New Diagnostic Criteria
(following Roth)**

- A. Depressed mood more intense or disabling, but not distinct, from normal sadness
- 2 or 3 neurovegetative criteria (not 1, not 4 or more)
 - Sleep changes, decreased interest or concentration, appetite changes, SI
- Chronic worry or anxiety most of the day nearly every day OR multiple somatic symptoms
- Duration ≥ 6 months
- Mood highly reactive to environment
- No marked psychomotor retardation or marked guilt
- Does not meet DSM-IV MDE criteria for most of the above duration

Ghaemi, Bipolar Disorders, 2008, 10:957-968

(図5)

さて、混合性うつ病の概念については、とりわけ重要な問題として、何らかの形でDSM-Vに含まれることになると思います。すなわち、純粋なうつ病の患者もいれば、純粋な躁病の患者もいるが、多くの場合は躁症状を混合したうつ病になるということです。事実、気分エピソードの大半は混合性と考えられます。Koukopoulosは、全てではないにしても大半のうつ病エピソードは、次に躁病エピソードが起こるか、躁症状と混合しているかのどちらかであることを示唆しています。うつが単独で生じることはなく、常に何らかの形で混合している、それがKoukopoulosの見解です。Stanley NetworkのMark Fryのグループは、患者が何らかの躁症状を示す場合には、躁症状の出ない場合に比べて、抗うつ薬が躁病を誘発する傾向がやや強いことを明らかにしました。また、躁が少し混合したうつ病であっても、抗うつ薬の効果が低下するようです。私たちが神経遮断薬であるジブラシドンによる臨床試験を行ったところ、それが混合性うつ病に対してはプラセボよりも有効であることがわかりました。これは、そのことを立証した初めての無作為化(プラセボ対照二重盲検)臨床試験です。未だ論文発表されてはいませんが、混合性うつ病患者は、神経遮断薬に反応する傾向が高く、抗うつ薬に反応する傾向が低いという考え方を述べています。

私の関心は抗うつ薬ですが、ここで神経

遮断薬について強調しておきたいことがあります。その要点は次の通りです。既に申し上げたように、うつ病は異種性に富むため、抗うつ薬があらゆる種類のうつ病に効くわけではありません。といって、神経遮断薬があらゆる種類のうつ病、さらに言えばあらゆる種類の躁病に効くわけでもない、と理解しておくことが大切です。多くの人々がこう考えないのは、神経遮断薬が躁病やうつ病に効くことを立証した臨床試験があるからです。しかし、これらの試験は急性試験であり、私の試験も急性試験でした。私は、効かないと言っているわけではありません。急性のうつ病、急性の混合性うつ病、そして躁病には効くのです。しかし、維持療法、うつ病と躁病の予防となると話は別です。多くの人々が、神経遮断薬は気分安定薬であると考えており、それは維持投与試験のデータやFDAによる適応が存在するためです。

しかし、これらの維持投与試験に関しては、注意すべき点が二つあります。このことを指摘する理由は、私の理解では、オランザピンは日本で保険適応を取得したばかりであり、さまざまな薬があたかもリチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリジンに替わる気分安定薬であるかのように、しばしば長期治療に使用されていることに対して、皆さんに警告しておきたいからです。

それは、二つの理由から間違いです。一つは、急性躁病に関する臨床試験を始める前に、神経遮断薬をすでに投与している点です。患者はその上で、神経遮断薬を続けるか止めるかに無作為に割り付けられます。したがってプラセボ群は、実は単なるプラセボ群ではないのです。彼らは最近まで神経遮断薬を使っていて、それから止めた人々です。そのため、治療中止による離脱症状のために、多くの患者がまもなく悪化します。したがって、この効果は実際のところは離脱効果です。長期的な効果を検証しているわけではありません。アリピプラゾールの臨床試験のように、長期的な効果を示したとする試験もあります。しかし指摘すべきは、これらの試験が、長期的な段階に入れば、躁病の予防には有効であるけれども、うつ病の予防に有効とはいえないことを示している点です。これらの神経遮断薬による試験は未だ一つとして、6ヶ月以上経った後で、単独でうつ病の予防に有効であることを証明してはいないのです。

そこで、私たちは製薬業界に、彼らのデータが解析可能となるよう協力を呼びかけてきました。というのは、この疑問に答

えられるほどには、彼らが十分にデータを解析していない場合があるからです。しかし、解析され公表されている結果を見ても、急性期を脱してから6ヶ月以上経った後で、神経遮断薬が単独でうつ病を予防することを証明するデータが存在するとは言えません。躁病は防いでも、うつ病を防いではないのです。

NATURAL HISTORY: PLACEBO RELAPSE				
	Index Episode	Relapse Polarity	% (n)	
Long term recurrence (> 6 months, n=120)	Depression (n=75)	Depression	14% (3)	86% (19)
	Mania (n=45)	Depression	84% (21)	16% (4)
Short term relapse (< 6 months, n=188)	Depression (n=119)	Depression	100% (44)	0% (0)
	Mania (n=69)	Depression	0% (0)	100% (21)

Reprinted with permission from: Ghaemi, E. Withraw, SS. Bipolar CNS Drugs 2011; 25:100-108.

Reprinted with permission from: Ghaemi, E. Withraw, SS. Bipolar CNS Drugs 2011; 25:100-108.

(図6)

うつ病を予防することが重要であることに加えて、神経遮断薬がうつ病を予防しないことがもつ意味をご説明しましょう。Fred Goodwinと私が行った解析で、まもなく出版される予定です。ラモトリジンによる臨床試験のデータに関するCalabreseらの解析を再解析したのですが、長期的には再発という問題が明らかになりました。プラセボ群を調べただけの自然経過を示しています(図6)。「急性期から6ヶ月以降とそれ以前ではどちらで再発するか」という問題で、臨床試験がうつ病で始まったとしたら、その後6ヶ月以上経つと、彼らは躁病になります。躁病で試験が始まったとしたら、6ヶ月以上経つとうつ病になります。つまり、彼らは疾患の対極に移るわけです。これは、Kraepelinが常に説いてきたことです。うつ病の後には躁病が続き、躁病の後にはうつ病が続きます。6ヶ月経たないうちは、再発は同じ病相で起きるのであり、すなわちうつ病はうつ病、躁病は躁病につながります。

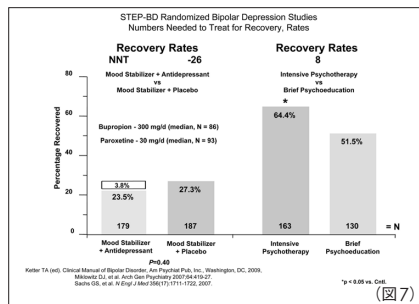
したがって、すべて躁病で始まっているこれらの臨床試験では、神経遮断薬は躁病を防いだものの、うつ病を防ぐようには見えません。これは何を意味するのでしょうか? その意味は、急性期の後の最初の6ヶ月間に生じる離脱躁病を防いでいるに過ぎず、したがって長期的な効果は全く持っていないことを意味するのかもしれない。神経遮断薬はうつ病を予防しないだけでなく、6ヶ月以降は何一つ予防しないかもしれません。

双極性障害には、神経遮断薬を使用すべきではないと言いたいわけではなく、効果に関するエビデンスは、急性効果についてであると言っているのです。しかし、長期治



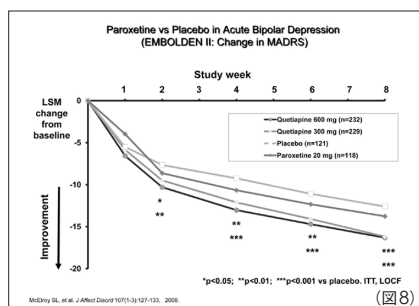
療となるとエビデンスは、はるかに弱いものです。長期治療が意味を持つ患者もいますが、これまでの臨床試験の大部分が示しているのは、患者が躁病の時には、およそ6ヶ月程度は神経遮断薬を続けるべきだ、ということです。より長期的投与が必要な症例もあれば、そうでない症例もあるでしょう。しかし、エビデンスからすれば、リチウムなどの薬剤と同等の気分安定薬として有効であるとみなすべきでないことは確かです。

さて次に、抗うつ薬と双極性うつ病に関するいくつかの臨床試験について、ごく簡単にまとめたいと思います。既に申し上げましたように、それが私自身の研究の中心です。



(図7)

STEP-BDは、双極性うつ病に対するNIMHの資金提供による大規模な臨床試験です(図7)。この試験から、抗うつ薬の効果は、プラセボと変わらないことがわかりました。双極性うつ病を防ぐ上で、精神療法は有効でしたが、抗うつ薬は有効ではありませんでした。これは、双極性うつ病に関して行われた最大の臨床試験であり、大いに注目に値します。その結果は、ご紹介していないその他の試験と同様に、薬剤が双極性うつ病に対してはそれほど急速に効かないことを示しています。これはもう一つの例です。パロキセチンはプラセボと同様でしたが、クエチアピンは有効でした(図8)。



(図8)

私たちがRoss Baldessarini、同僚の一人Aliza Wingoとともに行ったのは、うつ病の予防に関する抗うつ薬の維持投与試験のメタ解析です。その結果明らかになったことは、双極性障害では抗うつ薬はうつ病予防の効果がほとんどないばかりか、長期

的には躁病のリスクを高める可能性があるということです。したがって、気分安定薬を使用している場合にも、抗うつ薬はうつ病の予防に対して、効果がないことが立証されました。

私たちは、昨年、気分安定薬と抗うつ薬の併用に関する非盲検無作為化試験の結果を発表しました。患者は抗うつ薬の併用を続けるか、抗うつ薬を中止するかはいずれかに無作為化されました。その結果、抗うつ薬を続けることにはある程度の効果があり、DSM-IVの気分エピソードが減少することがわかりました。抗うつ薬を続けた場合には、中止した場合に比べてある程度の対症効果が認められ、うつ病エピソードの再発が幾分遅くなりました。したがって、抗うつ薬の併用にはある程度の効果はありましたが、同時に急速交代化した患者では、抗うつ薬を続けた場合には中止した場合に比べて、うつ病エピソードが3倍増えることもわかりました。したがって、ある程度の効果がある一方で、急速交代化した患者に限られるにしても、はるかに大きな問題があったのです。

さて、これは何を意味するのでしょうか？既にご説明したように、無作為化臨床試験には交絡バイアスを取り除かれるという利点があるため、妥当な結果が得られます。しかし欠点もあり、それは平均的な患者に対する平均な影響しかわからない、ということです。

こうした臨床試験のデータは皆さんの臨床経験とは一致しないかもしれませんが、その理由の一つは、皆さんの経験が個々の患者と関わっていることに由来します。しかし、やはり覚えておいていただきたいのは、ある薬剤が無作為化臨床試験のデータで無効または比較的無効であるとしたら、例えば多種多様なうつ病に対する抗うつ薬がその例と言えるかもしれませんが、それが意味しているのは、その薬剤がすべての患者に対して効くわけではないということです。

また留意すべきことは、うつ病と双極性障害に対する抗うつ薬と神経遮断薬について、薬剤のなかには極めて有効ないしは常に有効なものもあるということです。

BALANCE試験において、リチウムがバルプロ酸に比べてうつ病の予防に極めて有効であったことは大変重要です。うつ病の長期予防に関するエビデンスは、リチウムについては強力であり、ラモトリジンについても同様であり、バルプロ酸とカルバマゼピンに関してはそこそこであり、神経遮断

薬に関しては殆ど存在せず、抗うつ薬に関しては、皆さんが考えているよりもはるかに弱いということです。抗うつ薬は、混合性うつ病、神経症性うつ病にはあまり効果がないと結論づけることができます。メランコリーについてはあまりお話ししていませんが、こうした重篤で、中核的なメランコリー型うつ病の多くでは、抗うつ薬はおそらく有効です。また、双極性うつ病は、抗うつ薬の効きがとりわけ悪く、その理由の一つは、双極性うつ病には、混合性うつ病が多いからでもあります。

そこで、ヒポクラテスの精神医学というテーマに戻ると、双極性障害の治療における非ヒポクラテス的な方法とは何でしょうか？それは、ありとあらゆる症状に対してありとあらゆる薬を与えることだと考えられます。それこそ、有害な多剤併用です。それでは、ヒポクラテス的な方法とは何でしょうか？それは、特にリチウムのような特定の気分安定薬と、いくつかの抗うつ薬を与えることにより、疾患におけるこうした多様な症状を予防することです。

MDDの治療に際しての非ヒポクラテス的な方法とは何でしょうか？それは、うつ病の症状の種類を問わず、あらゆる患者に抗うつ薬を与えることです。抗うつ薬は、中核的で重症のメランコリー型うつ病には有効かもしれませんが、神経症性うつ病にはそれほど役立ちません。したがってこうした場合には、抗うつ薬を限定的に用いるべきでしょう。混合性うつ病では、抗うつ薬はおそらく無効であり、使用すべきではありません。

最後にまとめますが、本日お伝えしたかったことは、私たちはヒポクラテスの哲学に立ち返り、疾患対症状の概念を重く受け止めるとともに、治療の焦点をそれが有効であるとのエビデンスが存在する疾患に置くべきであるということです。DSMではMDDのように、極めて幅広い診断のための定義を提供することにより、抗うつ薬の効果が総じて十分ではないと感じるようになりました。そこで重要なのは、こうした幅広い診断における疾患の異種性に対する理解を深め、うつ病に関しては、抗うつ薬が有効なタイプ、または神経遮断薬が有効と考えられるタイプと、これらの薬剤が効かないタイプなどをもっと明確に把握する必要があります。ご静聴ありがとうございました。

日本語監修

白川 治 (近畿大学医学部精神神経科学教室)
西口直希 (兵庫教育大学大学院学校教育研究科)

