

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2023
課題番号：20K10527
研究課題名(和文) 抗うつ薬のうつ病再発予防効果に関する包括的な効果検証：ネットワークメタアナリシス

研究課題名(英文) Efficacy of antidepressants for relapse prevention in the treatment of major depression

研究代表者
篠原 清美 (Shinohara, Kiyomi)
京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：90865908
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病は急性期に治療で一旦症状が消失(寛解)しても再発するケースが多く、再発予防が重要である。うつ病治療では、抗うつ薬による薬物療法と認知行動療法などの精神療法が標準治療であり一般的には抗うつ薬で急性期治療を行うことが多い。しかし、薬物療法と精神療法のどちらが症状を改善し、なおかつ長期的に有効なのかは不明である。
本研究では関連する研究を用いてネットワークメタ解析を行った。その結果、初期治療として精神療法を行うことは、精神療法単独であっても抗うつ薬と併用しても、抗うつ薬単独による通常治療より治療を行うより寛解にいたり再発を予防する効果があることが分かった(治療開始1年後で12～16%の差)。

研究成果の学術的意義や社会的意義
現在の抗うつ薬中心のうつ病治療の治療の中で、治療初期の急性期に認知行動療法などの精神療法を行うことは、精神療法単独であっても抗うつ薬との併用であっても抗うつ薬単独治療より有効であると示したことは大きなインパクトがある。実際のうつ病治療の臨床現場では、精神療法へのアクセスの問題や質の管理の問題はあるが、再発予防のために急性期に精神療法が行えるようにガイドラインなどで推奨し広めていくことが必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：In the treatment of depression, even if symptoms of depression disappear (remission) during the acute phase of treatment, they often recur. Therefore, it is important to prevent recurrence. Pharmacotherapy with antidepressants and psychotherapy (e.g. cognitive-behavioral therapy) are the two standard treatments for depression, and they are generally used in the acute phase of treatment. However, it is unclear whether pharmacotherapy or psychotherapy is more effective in the long term. In the present study, we conducted a network meta-analysis using the results of all relevant randomised controlled trials. The results showed that psychotherapy as initial treatment, either alone or in combination with antidepressants, was more effective in achieving remission and preventing relapse than usual treatment with antidepressants alone (12-16% difference after 1 year of treatment).

Translated with DeepL.com (free version)

研究分野：精神科

キーワード：うつ病 ネットワークメタアナリシス メタアナリシス 再発予防 維持治療 抗うつ薬 精神療法

1. 研究開始当初の背景

うつ病は一旦寛解に至っても再発するケースが多く、再発予防は急性期治療と同様に重要である。うつ病治療では、抗うつ薬による薬物療法と認知行動療法などの精神療法が広くガイドラインで推奨されている標準治療である。急性期で抗うつ薬による薬物療法を行った場合、症状が改善し寛解（症状がほぼ消失した状態）に至った後も維持治療として一定期間抗うつ薬を継続することが推奨されている。しかし、再発予防のために抗うつ薬をどれくらいの期間続けるべきかわかっていない。また、抗うつ薬の維持治療の問題点として、その効果および副作用について総合的なエビデンスが統合されておらず、服用の必要性が十分に浸透していないことがある。エビデンスの欠如は患者や患者をとりまく周囲の抗うつ薬への無理解につながり、症状の寛解後に十分な維持治療が行われなまま治療を中断し再発を繰り返すことが問題となっている。

一方、急性期治療で精神療法を行うことについての懸念として、急性期に精神療法で症状が改善（反応）しても、維持期に精神療法を継続しないとその効果は失われ、抗うつ薬での維持治療に比べて最終的には再発が増えるのではないかという点がある。うつ病治療の急性期治療として、精神療法と抗うつ薬による治療のどちらで開始することが、急性期に症状を改善させ、さらに長期的な再発も予防するのかは明らかにはなっていない。

2. 研究の目的

うつ病の治療において重要とされる寛解の達成と再発予防に関して以下の点を明らかにすることを目的とした。

- 1) 初期治療として急性期に抗うつ薬、精神療法のどちらを行うほうが、患者が寛解に至り再発せずに寛解を維持できるという点でより効果が高いのか？（研究①）
- 2) うつ病の治療で、急性期と再発予防を通じて最も有効で安全性の高い抗うつ薬はどれなのか？（研究②）
- 3) 急性期に抗うつ薬治療で症状が改善した患者では、維持治療として抗うつ薬はどれくらいの期間続けるべきなのか？（研究③）

3. 研究の方法

プロトコルに沿って、世界各国で行われた成人のうつ病治療において再発予防に関連する抗うつ剤同士、もしくは抗うつ剤とプラセボを比較した全てのダブルブラインドのランダム化比較試験(RCT)を検索した。抗うつ剤としては、世界で広く使用されている三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)などの21種類を対象とした。検索は電子データベースのほかに、医薬品承認機関、臨床試験登録機関、対象とする薬剤を販売する製薬会社のウェブサイトからも情報を収集し、データが得られない時は、研究者や製薬会社に問い合わせを行った。合計113本の該当研究を同定しデータベースを作成した。そこから、研究者同士がペアになり必要なデータ(人数、使用薬剤、急性期治療を終えた人数、維持期の最後に寛解していた人数など)抽出をおこなった。

同様に、成人のうつ病を対象とした精神療法、抗うつ薬の再発予防まで含めた効果を調べた長期(6か月以上)のRCT(オープン、シングルブラインド、ダブルブラインド)を集めネットワークメタアナリシスを行った。既存のうつ病に対する精神療法のRCTのデータベースと、今回作成した上記のデータベースを検索して包含研究を同定した。アウトカムとしては次の2つを設定した。

1) 研究に参加したうつ病患者のうち、急性期治療に反応し12か月再発せずに寛解を維持できた患者の割合(sustained response)。12か月時点での結果が報告されていない場合は12か月に最も近くて報告されている時期を代用した。

2) 上記期間中のあらゆる脱落(治療からの脱落、フォローアップからの脱落を含む)

これらをネットワークメタアナリシスという解析手法を用いて解析した。ネットワークメタアナリシスとは、比べたい介入同士の直接比較試験がなくても間接的な比較を用いて比較することができる統計的手法である。これにより様々な比較のRCTの結果を解析に利用することができるため、直接比較と間接比較の両方を用いることで解析の精度もより高めることができるため、近年広く行われている。

上記に加えて、今回作成したデータ抽出シートを利用して、抗うつ薬で寛解した患者を対象に維持治療期に抗うつ薬とプラセボにランダム割り付け再発割合を比較したRCTの系統的レビューも行った。

4. 研究成果

研究①については、うつ病に対する長期の精神療法と薬物療法の効果を調べた 81 本の RCT が同定された [N (研究数) =81, n (患者数) =13,722]。RCT で採用されている精神療法の内訳としては認知行動療法が最も多く 51 群で、支持的精神療法 16 群、対人関係療法 11 群であった。ネットワークメタアナリシスの結果、うつ病の急性期治療として精神療法を行うことは、精神療法単独であっても抗うつ薬と併用しても、抗うつ薬単独で治療を行うより治療に反応し再発なく寛解を維持する効果が高いことがわかった。結果の概略は以下のとおりである。

- 1) 急性期治療として、抗うつ薬による薬物療法と精神療法を併用することは薬物療法両方単独で行うよりも、より多くの sustained response をもたらす。[オッズ比 2.52, 95%信頼区間 1.66~3.85]
- 2) 急性期治療として精神療法を行うことは、精神療法単独であっても、抗うつ薬単独による急性期治療よりもより多くの sustained response をもたらす。[オッズ比 1.53, 95%信頼区間 1.00~2.37]
- 3) 平均的な 12 か月時点での sustained response を 29%とすると、精神療法と抗うつ薬の併用は抗うつ薬単独での治療に比べ、再発割合を 14%[95%信頼区間 4~24%]低下させる。
- 4) 受容性に関しては、精神療法、抗うつ薬、両者の併用の全ての治療がプラセボに割り付けられた群より受容性が高かった。これは研究からの脱落が低かったということである。精神療法と抗うつ薬を併用しても、それぞれを単独で行っても、通常治療に比較して脱落は増えなかった。

本研究の限界としては以下の点などが挙げられる。①治療開始後のフォローアップ期間が最長で 24 週間であるため、それ以上長期の再発割合については不明なこと②平均フォローアップ割合が 74.5%であるため、フォローアップから脱落した 25%の患者を入れると実際は再発割合の差は小さくなる可能性があること (ただし、フォローアップ割合が 90%以上の研究のみで感度分析を行っても精神療法の優位性は失われなかった) ③精神療法、抗うつ薬共に、有害事象については包含された個々の RCT で十分に報告がされていないため情報が乏しいこと。

結論として、うつ病治療において、急性期に精神療法を行うことは、精神療法単独であっても抗うつ薬と併用であっても、sustained response を 12~16%増加させ、標準的な抗うつ薬治療を単独で行うよりも長期的に有効であることが明らかになった。急性期で行った精神療法の効果は、たとえ維持治療期に精神療法を継続しなくても持続し、再発を抑えることが示された。

現在の抗うつ薬中心のうつ病治療の治療の中で、治療初期の急性期に認知行動療法などの精神療法を行うことは、精神療法単独であっても抗うつ薬との併用であっても抗うつ薬単独治療より有効であると示したことは大きなインパクトがある。実際のうつ病治療の臨床現場では、精神療法へのアクセスの問題や質の管理など実施上困難な面はあるが、再発予防のために急性期から精神療法が行えるように環境整備が必要と考えられた。そのためにガイドライン等でも推奨し広めていくことが必要と考えられた。また、うつ病治療に関して、本研究のように急性期の症状の改善だけでなく再発予防も含めてアウトカムとして検討するような適切なデザインを用いた研究が今後実施されされ、エビデンスを蓄積していくことが必要である。

- Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E, Karyotaki E, Miguel C, Iharova M, et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2021;20(3):387-96.

研究③に関しては、急性期の抗うつ薬治療で寛解に至ったケースに対して抗うつ薬の継続と中止を比較した RCT のメタアナリシス [N (研究数) =40, n (患者数) =8,899] を行った。抗うつ薬を継続することは中止することと比べて再発が約 20%少なかった [N(研究数)=40, n(患者数)=8,899, オッズ比 0.38, 95%信頼区間 0.33~0.43, 継続群 21.0% : 中止群 39.9%]。再発割合は抗うつ薬を 6 か月継続した群と 1 年継続した群ではほとんど差はなかった。このことから、急性期に抗うつ薬治療を受けて寛解した患者の場合、再発予防の点からは少なくとも 6 か月は抗うつ薬を継続することが効果的であることが明らかとなった。今後は、これらの維持治療に関するエビデンスがガイドラインに反映するように取り組んでいく予定である。

- Kato M, Hori H, Inoue T, Iga J, Iwata M, Inagaki T, et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2021; 26(1): 118-133.

研究③については、急性期と維持治療期を通じてどの抗うつ薬が最適であるかに関してデータ抽出は終了しており、現在海外の研究チームが解析を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Lin YH, Sahker E, Shinohara K, Horinouchi N, Ito M, Lelliott M, Cipriani A, Tomlinson A, Baethge C, Furukawa TA	4. 巻 50
2. 論文標題 Assessment of blinding in randomized controlled trials of antidepressants for depressive disorders 2000-2020: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EClinicalMedicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.eclinm.2022.101505	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa Toshi A., Shinohara Kiyomi, Sahker Ethan, Karyotaki Eirini, Miguel Clara, Ciharova Marketa, Bockting Claudi L.H., Breedvelt Josefien J.F., Tajika Aran, Imai Hissei, Ostinelli Edoardo G., Sakata Masatsugu, Toyomoto Rie, Kishimoto Sanae, Ito Masami, Furukawa Yuki, Cipriani Andrea, Hollon Steven D., Cuijpers Pim	4. 巻 20
2. 論文標題 Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Psychiatry	6. 最初と最後の頁 387 ~ 396
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/wps.20906	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Masaki, Hori Hikaru, Inoue Takeshi, Iga Junichi, Iwata Masaaki, Inagaki Takahiko, Shinohara Kiyomi, Imai Hissei, Murata Atsunobu, Mishima Kazuo, Tajika Aran	4. 巻 26
2. 論文標題 Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 118 ~ 133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41380-020-0843-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	今井 必生 (Hissei Imai) (30758892)	京都大学・医学研究科・客員研究員 (14301)	
研究分担者	田近 亜蘭 (Aran Tajika) (80368240)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	古川 壽亮 (Toshiaki Furukawa) (90275123)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関