



躁うつ病の維持治療薬の有効性と安全性について、比較検討 —すべての薬剤の中でリチウムが第一選択薬であることを明らかに—

概要

双極性障害（躁うつ病）は、うつ病エピソード（※1）と躁病エピソードを繰り返し易い病気で、次の気分エピソードを予防するために、気分が安定しているエピソード間欠期にも、薬物療法（※2）を継続する必要があります。これを維持治療と言います。

九州大学病院医病精神科神経科の三浦智史助教、神庭重信教授らの研究グループは、双極性障害の維持療法に使われるすべての薬剤について、有効性と安全性を比較検討し、現時点ではリチウムが第一選択薬であることを明らかにしました。

本研究成果は、双極性障害の診療に関わる全ての人々に対して、重要な情報を提供するものです。本成果は、2014年9月16日（火）0時1分（英国時間）に『The Lancet Psychiatry』誌でオンライン版で公開され、10月に印刷版に掲載される予定です。

背景

双極性障害は、気分の落ち込みや興味または喜びの喪失を特徴とする「うつ病エピソード」と、気分が異常に持続的に高揚または易怒的になる「躁病エピソード」を繰り返す複雑な病気です。激しい躁病エピソードを経験する双極Ⅰ型障害と、より症状が軽い軽躁病エピソードを経験する双極Ⅱ型障害に分けられ、生涯有病率はそれぞれ約0.5%、1.5%とされています。双極性障害は、再発再燃を繰り返す病気で、うつ病エピソードや躁病エピソードの急性期の治療に加えて、普段の気分と変わらないエピソード間欠期にも維持療法を行うことにより、次の気分エピソードを予防することが大切です。

双極性障害の維持薬物療法としては、これまでリチウムが標準的な治療薬として世界中で広く用いられてきました。一方、近年、抗てんかん薬、第二世代抗精神病薬、抗うつ薬の一部やそれらの併用療法の有効性を示唆する研究が報告され、実際の診療でも広く使用されるようになってきました。

複数の治療選択肢がある場合、それらのうちでどれが一番優れた治療であるかという情報が重要になります。しかし、これらのさまざまな治療薬の有効性と安全性を1対1で個別に比較した研究は散見されたものの、それらすべての選択肢の間で包括的に検討した研究はありませんでした。

エビデンスに基づいた医療を行う際には、ランダム化試験（※3）のメタ解析（※4）から得られる情報が必要不可欠です。しかし、従来のメタ解析の方法では、直接比較試験が行われていない薬剤間の有効性や安全性を解析することができませんでした。

内容

研究グループは今回、統計数理研究所（野間久史助教）、京都大学（古川壽亮教授、田中司朗講師）、University of Oxford、University of Ioannina、Technische Universität Münchenとの共同研究のもと、双極性障害の維持薬物療法に、最新のネットワークメタ解析の方法を用いることにより、直接的に比較されていない薬剤を含めてすべての治療選択肢の間で有効性と安全性を比較する研究を行いました。

これまでの双極性障害維持薬物療法のランダム化比較試験について調べた結果、1970年から2012年までに行われた33臨床試験（総参加者数6,846名）が見つかりました。それらの臨床試験では、単剤治療および併用治療を含めると、17種類の治療薬（プラセボ（※5）を含めると18種類）が比較されていました。有効性については、1)すべての気分エピソード再発症例数、2)躁病/軽躁病/混合エピソード再発症例数、3)うつ病エピソード再発症例数を、安全性については、4)有害事象による試験中断症例数、5)すべての理由による試験中断症例数を、すべての治療薬間で相対危険度として計算しました。加えて、各臨床試験の詳細な方法などを検討しGRADEシステムを（※6）用いて、すべての気分エピソード再発症例数に関する計算結果の信頼性についても評価を行いました。

その結果、リチウムは、有害事象による試験中断についてはプラセボよりも劣っていた一方、有効性についての3つの評価項目すべてにおいてプラセボより優れており、信頼度も中等度と評価され、依然双極性障害維持療法の第1選択薬と考えられました。その他の薬剤は、有効性についての3つの評価項目のうちいずれか1つ以上がプラセボと差が無い、もしくは信頼度が低いと評価されました。それらの薬剤のなかで、ケチアピンは有効性についての3つの評価項目いずれもプラセボより優れており、十分に治療の選択肢として考慮できますが、試験方法がケチアピンに有利になるように偏ったものが含まれていたことに注意をする必要があります。また、オランザピンとラモトリギンは、それぞれうつ病エピソード、躁病エピソードの再発予防効果についてプラセボと差を認めませんでした。再発しやすい気分エピソードが明らかな症例では、これらの薬剤も選択肢として考慮されるべきであると考えられました。

■効果

本研究は、双極性障害維持療法に使用される薬剤について、包括的に有効性と安全性を検討した研究であり、双極性障害の当事者家族をはじめ治療を担当する医師、診療ガイドラインを作成する専門医や医療行政の専門家まで、双極性障害診療に関わる幅広い人々に対して、最新の重要な情報を提供するものです。双極性障害の維持薬物療法には、依然、リチウムが第一選択薬であることが今回の研究で明らかとなりました。ただし、リチウムは、有害事象による治療中断については、プラセボよりも劣ることより、使用する際には、注意事項をよく確認し安全性モニタリングを心がける必要があります。

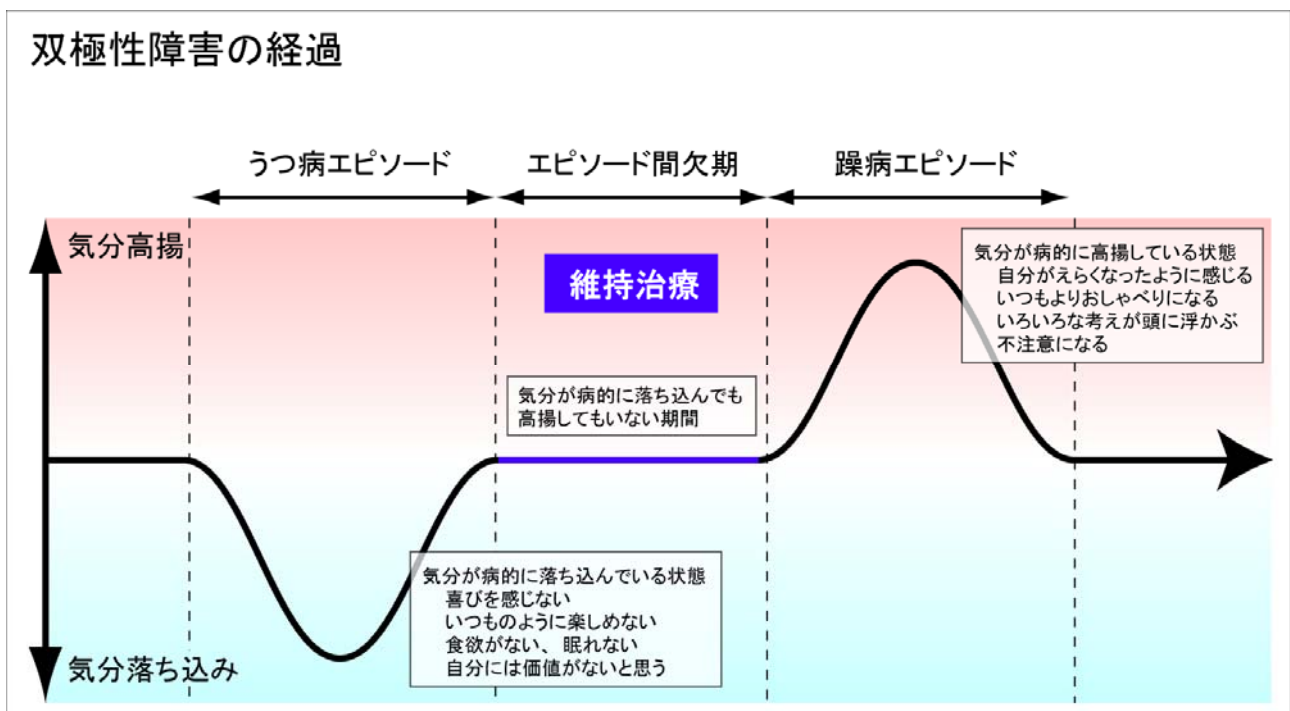
■今後の展開

今回の研究で検討した治療薬の中には、有効性と安全性いずれも良い傾向が認められたにも関わらず、比較的小さな研究しか行われていなかったために、十分な精度で結果を得ることができなかった治療薬が認められました。これらは、双極性障害の維持治療薬として、将来有望な候補になりうる治療薬であり、今後のさらなる研究が期待されます。

【用語解説】

(※1) 気分エピソード

双極性障害の経過は、気分が病的に落ち込んでいる期間（うつ病エピソード）と、気分が病的に高揚している期間（躁病エピソード）、そして落ち込んでも高揚してもいない期間（エピソード間欠期）からなる。



(※2) 薬物療法

双極性障害の薬物療法では、うつ病エピソード、躁病エピソード、そしてエピソード間欠期で、それぞれ用いられる薬物が異なっている。双極性障害の薬物療法に用いられる代表的な薬物として、以下が挙げられる。

・リチウム：精神科薬物療法はリチウムから始まったと言えるほど古くから用いられている薬物である。双極性障害では、世界中で広く標準的な薬物として用いられてきた。主に、躁病エピソードの治療と維持療法で用いられることが多い。

・アリピプラゾール：第二世代抗精神病薬に分類される。双極性障害では、躁病エピソードの治療、およびエピソード間欠期の維持療法に用いられる。

・ケチアピン：第二世代抗精神病薬に分類される。海外の臨床試験で、うつ病エピソード、躁病エピソード、およびエピソード間欠期の維持療法について有効性が報告されている。

・オランザピン：第二世代抗精神病薬に分類される。ケチアピンと同様に、すべての気分エピソードおよびエピソード間欠期の維持療法について有効性が報告されている。日本では、うつ病エピソードおよび躁病エピソードの治療に保険適応を取得している。

・ラモトリギン：日本では、まず抗てんかん薬として導入された。双極性障害では、うつ病エピソードおよびエピソード間欠期の維持療法について有効性が報告されている。日本では、双極性障害の維持療法に保険適応を取得している。

・バルプロ酸：抗てんかん薬に分類される。リチウムに次いで世界中で広く用いられている。双極性障害では、すべての気分エピソードおよびエピソード間欠期の維持療法に用いられることが多い。

(※3) ランダム化試験

ある薬物の効果を評価する場合に、試験への参加者を、目的の薬物を投与する群（介入群）と、それと比べる基準となる薬物や偽薬（プラセボ）を投与する群（対照群）に分けて、両群間の結果を比較することになる。この際に、介入群と対照群への参加者の割り付けを無作為に行った試験をランダム化試験という。適切に行われた理想的なランダム化試験では、投与される薬物以外のすべての要因が、両群間に均等に分かれるため、投与された薬物の影響を厳密に比較可能である。ランダム化試験以外では、例えば治療者が投与薬物を選択するような方法もあり得るが、この場合治療者が例えば高齢者では介入薬物の効果が高いと思っていた場合には、結果的に両群間で参加者の年齢が異なる可能性がある。もし、治療効果に年齢が影響する場合には、両群間で認められた効果の差が、投与薬物の違いによって生じたのか、年齢の違いによって生じたのか、評価が難しくなる可能性がある。

(※4) メタ解析

過去に行われた複数のランダム化試験の結果を、統計的な方法を用いて統合する解析方法およびその結果のこと。一つ一つは小規模なランダム化試験であっても、複数の試験を組み合わせることにより検出力を高めることができる。従来のメタ解析では、直接比較試験のある薬物同士で結果を統合していた（直接比較）が、ネットワークメタ解析では、間接比較を考慮して解析することにより、直接比較試験の無い薬物同士の結果も比較が可能になる。間接比較とは、例えば治療薬 A と治療薬 B を比較した試験と治療薬 B と治療薬 C を比較した試験がある場合に、この2つの試験結果から間接的に治療薬 A 対治療薬 C の結果を比較することである。

(※5) プラセボ

偽薬のこと。通常は処方薬物と外見上区別がつかないが、薬としての作用をもたないように作られている。

(※6) GRADE システム

システマティックレビューや診断ガイドラインを作成する際に、得られた結果の質と推奨の強さを系統的にグレーディングするアプローチのこと。GRADE Working Group により作成された。

【お問い合わせ】

九州大学病院 医病精神科神経科
助教 三浦 智史（みうら ともふみ）
教授 神庭 重信（かんばん しげのぶ）
電話：092-642-5627
FAX：092-642-5644
Mail：tmiura@npsych.med.kyushu-u.ac.jp