

氏名	長尾 桂
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1077号
学位授与の日付	平成27年3月12日
学位論文題名	Comparative clinical profile of mirtazapine and duloxetine in practical clinical settings in Japan:a 4-week open-label, parallel-group study of major depressive disorder 「日本における大うつ病性障害を対象としたミルタザピンとデュロキセチンでの非盲検比較対照試験」 Neuropsychiatric Disease and Treatment 9: 781-786. 2013. 6
指導教授	岩田 仲生
論文審査委員	主査 教授 内藤 健晴 副査 教授 鈴木 賢二 教授 今泉 和良

論文内容の要旨

【緒言】

Mirtazapine(以下、MIR)及びDuloxetine(以下、DUL)はそれぞれ、2009年～2010年に本邦に上市された新しい抗うつ薬である。

MIRはノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)というカテゴリに分類され、従来のセロトニン選択的再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)とは異なるユニークな作用機序を持つ。他方、DULはSNRIに分類される抗うつ薬である。この作用機序が異なる両者は、生体内においてシナプス間隙のセロトニン及びノルアドレナリン濃度を上昇させると考えられている。

最近のメタ解析により、MIRは従来のSSRIと比して反応率において劣っているというデータが、DULについてはSSRIと効果は差がないというデータが示されている。反対に、より大規模なメタ解析であるMANGA studyにおいては、MIRはDULよりも有意に効果があるとされている。しかしながら、いまだMIRとDULとを直接に比較した臨床研究は存在しない。

【目的】

MIRとDULの2剤について、日本人における有効性、忍容性を調査することを目的とした。

【方法】

研究デザインは実地臨床における調査とするため、4週間のオープンラベルの非無作為化臨床試験とし、研究計画は藤田保健衛生大学及び関連各施設の倫理審査委員会の承認を得た。対象者はハミルトンうつ病尺度(HRS-D)15点以上で合併症のない20歳～70歳のうつ病患者で、書面において研究参加について同意を得た者であった。

MIR及びDULを添付文書のとおり、それぞれ初期用量から開始し、開始時、1週後、2週後、4週後に評価を行った。用量は患者の状態にしたがって来院時に適宜増減したが、追加処方する薬剤に関してはあらかじめ決めた睡眠薬のみとし、他の向精神薬の処方

を止した。評価尺度はHRS-Dに加え、モントゴメリー/アスベルグうつ病評価尺度(MADRS)を用いた。

1次評価項目はベースラインからのHRS-D及びMADRSの変化、2次評価項目は4週間以内における反応率及び寛解率とした。副作用についても来院毎に問診等により評価し解析を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。また、ベースライン時に両群においてHRS-D及びMADRSに有意差が存在したため、両群の比較については反復測定データ解析法(mixed model repeated measures, MMRM)を用い、これを補完した。

【結果】

56名が参加し、22名がMIR群に、34名がDUL群に割り付けられた。各群の患者について年齢、性差等には有意差がなかったが、睡眠薬の使用については有意差があった(MIR群50%、DUL群76.5% : t-test $p = 0.0495$)。最終的にMIR群は20名が、DUL群は22名が研究期間を完遂した。両群ともベースラインからのHRS-D、MADRSの値は有意に変化した。両群を比較すると、HRS-Dについては1週目～4週目までMIR群がDUL群より有意な低下を示した(MMRM $p < 0.05$)が、MADRSの値については有意差がなかった。反応率、寛解率に差はなかった。副作用について、傾眠傾向をMIR群に有意に($p = 0.0399$)、嘔気をDUL群に有意に($p = 0.0089$)認めしたが、その他、口渇や体重減少といった副作用は差がなかった。重篤な副作用は認めなかった。

【考察】

本研究は、MIRとDULを直接比較した最初の臨床試験である。HRS-Dの改善においてはMIR群が有意となったが、MADRSのそれでは両群に有意差はなかった。これは、MIRが鎮静的な抗うつ薬であるため、睡眠評価が評価項目においてより多数を占めるHRS-Dにおいて、MIRの特性が出やすかったものであると考えられる。DUL群において睡眠薬の併用が多かったことも、このためであると考えられる。しかしながら、それらの事情を差し引いても、MIRはDULより治療早期から反応することが示唆された。

本研究には、1)サンプル数の少なさ、2)プラセボを使用していないこと、3)無作為盲検化していないこと、4)睡眠薬の使用を許可していることという限界が存在する。

【結語】

MIR及びDULともに、うつ病患者に対して有効性及び安全性を持った薬剤であることが示された。今後、両剤をより正確に評価するため、プラセボを用いた無作為二重盲検化試験が望まれる。

論文審査結果の要旨

うつ病に対する抗うつ薬の合理的な選択は、近年の抗うつ薬の種類増加に伴い重要となっている。今回の研究は、NaSSA(ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動薬)であるMirtazapine(MIR)とSNRI(セロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)であるDuloxetine(DUL)の両抗うつ薬について、作用と副作用について実臨床に近い形で比較したものである。その結果、MIRの方がDULに比べて、ハミルトンうつ病尺度(HRS-D)で評価したうつ症状は早期に改善が見られやすいが、モントゴメリー/アスベルグうつ病評価尺度(MADRS)では有意差が認められなかった。また、眠気の副作用はMIRの方が多く、一方、DULでは吐気の副作用が多く、かつ睡眠薬の併用率が高かった。これは、MIRがDULに比べて鎮静作用と制吐作用が強いという薬理特性があり、また、HRS-Dが睡眠の評価の点数の割合がMADRSより多いことが可能性として考えられた。ただし、対象が無作為化されていないことによるバイアスの可能性が今回の研究の限界であり、結果の解釈を慎重にすべきであろうと考えられた。本研究は、国際的水準の臨床研究が国から求められている趨勢の中で、日本人における抗うつ薬の有益な臨床研究であり、国際誌にも既に掲載されている点でもその意義は大きい。以上より、今回の研究は学位授与に十分値するものであると判断した。