

大うつ病性障害に対する paroxetine 単独治療と paroxetine+sulpiride 併用治療の効果比較 :無作為割付オープン試験 (最終報告)

内田裕之^{1,2,3}、竹内啓善^{1,2,3}、野村健介¹、鈴木健文¹、田亮介¹、高野晴成¹、渡邊衡一郎^{1,2}、鹿島晴雄¹

1.慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 2.大泉病院 3.あさか台メンタルクリニック

[目的] 大うつ病性障害の薬物治療において、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の使用が広く推奨されているが、その効果発現には時間がかかり、患者の負担はいまだ大きいと推測される。現在までに実施された臨床研究では、最終転帰に焦点を当てているものがほとんどであるが、治療初期の最も重篤な症状をより早く改善させるという観点も非常に重要である。近年ドパミン神経系に作用する抗うつ薬の早期効果発現への注目が集まりつつあるが、本邦で汎用される sulpiride(SLP)は最終転帰において三環系抗うつ薬やSSRIに劣るとの報告が多く、単独使用を躊躇することは少なくない。現在まで、SSRIとSLPの併用を検討した臨床試験はなく、本研究では、1)SSRIの短所といえる効果発現の遅さをSLP併用により補えるか、2)ドパミン神経系への関与は12週転帰に影響を与えるか、を検証するため、paroxetine(PAX)とPAX+SLP併用の効果を比較した。さらに3)併用療法で寛解に至った後、SLPを中止しPAX単剤で寛解状態を維持できるか検証した。

[対象] 大泉病院およびあさか台メンタルクリニックの倫理委員会の承認の下、2004年1月から12月に当該施設を受診し、大うつ病性障害の診断基準(DSM-)を満たし、重篤な身体疾患を有さない外来患者で、書面同意を得たものを対象とした。

[方法] (Arm 1) 無作為にPAX群(10-40mg)、PAX(10-40mg)+SLP(100mg)群に割り付け、0,1,2,4,6,8,12週時に、第一評価尺度として Montgomery-Asberg うつ病評価尺度(MADRS)を、また17項目 Hamilton うつ病評価尺度(HRSD)、薬原性錐体外路症状評価尺度(DIEPSS)も用いて評価した(LOCF法)。さらにオープン試験の短所を補うため、評価者バイアスのより少ない Zung 自記式うつ病評価尺度(ZDS)も用いた。また、0,12週時に、一般採血、血清プロラクチン(PRL)濃度、体重、心拍数、血圧を測定した。(Arm 2) Arm 1を終了し

寛解(MADRS 総点が9点以下)に至った併用群の患者の中で、書面同意を改めて得た患者の SLP を中止し、上記尺度により更に 8 週転帰を評価した。

[結果] (Arm 1) 41 名(単剤群 21 名,併用群 20 名)が登録し、8 名(両群各 4 名)が脱落した。両群の重症度を含めた背景に有意な差はなかった。MADRS 総点は両群で 12 週時有意に改善し(単剤群 32.2 10.4,併用群 34.4 5.6;共に $p<0.001$)、1 週以降は併用群が有意に優れていた。さらに反応(MADRS 総点が 50%以上減少)に至る期間(中央値)は併用群で有意に早かった(単剤群 6 週, 併用群 2 週; $p=0.0018$)。ただし、12 週時、寛解または反応に至った患者の割合は、併用群が多かったが有意な差はなかった(寛解;単剤群 10/21 名,併用群 15/20 名, 反応;単剤群 17/21 名,併用群 18/20 名)。また、HRSD 総点も、両群で 12 週時有意に改善し(単剤群 21.0 6.2,併用群 23.7 3.4;共に $p<0.001$)、1 週以降は併用群が有意に優れていた。ZDS 総点も同様に、両群で 12 週時有意に改善し(PAX 群 56.5 44.7,併用群 56.8 35.8;共に $p<0.001$)、1 週以降は併用群が有意に優れていた。副作用に関しては、DIEPSS 評点は両群で 0,12 週時、0 のまま変化せず、併用群の 1 名が 8 週時のみ振戦を呈したが、評点は 1 で軽微であった。PRL 濃度は併用群でのみ有意に上昇し(10.3 100.0ng/ml; $p=0.006$)、うち 1 名が乳汁漏出を呈したが、試験期間中月経障害を来たした患者はいなかった。また、両群のその他の副作用の種類、頻度に有意な差はなく、副作用が理由で脱落した患者はいなかった。(Arm 2) Arm 1 の併用群で寛解に至った患者 15 名のうち 9 名が参加し、参加者と不参加者の背景に有意な差はなかった。8 週経過時に MADRS, HDRS, ZDS 総点に有意な変化はなく、8 名が寛解を維持した。また PRL 濃度は正常範囲内に減少した。

[結論] PAX + SLP 療法は効果発現の早さおよび 12 週転帰において、自覚的にも他覚的にも PAX 単剤療法より優れていた。この SLP 付加による効果の優位は、中枢のドパミン神経系での抗うつ効果のみならず、消化管等の末梢における効果も関与しているかもしれない。また、漫然と 2 剤を併用することは副作用の観点から不利益となる可能性を否定できないが、併用療法で寛解に至った患者の多くが、その後 SLP を中止し PAX 単剤にしても寛解

状態を維持できた。以上の結果から、本研究は、大うつ病の薬物治療において、初期は PAX + SLP 併用、寛解後は PAX 単剤療法、という治療戦略が有用である可能性を示唆した。