

Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis

加藤 正樹¹、堀 輝²、井上 猛³、伊賀 淳一⁴、岩田 正明⁵、稲垣 貴彦⁶、篠原 清美⁷、今井 必生⁷、村田 篤信⁸、三島 和夫⁹、田近 亜蘭⁷

- 1 関西医科大学 精神神経科学講座
- 2 福岡大学医学部 精神医学教室
- 3 東京医科大学 精神医学分野
- 4 愛媛大学 大学院医学系研究科 精神神経科学
- 5 鳥取大学 医学部 精神行動医学分野
- 6 医療法人明和会琵琶湖病院思春期青年期治療部
- 7 京都大学 附属病院精神神経科
- 8 国立精神神経医療研究センター 精神保健研究所 精神疾患病態研究部
- 9 秋田大学 大学院医学系研究科精神科学講座

[Molecular Psychiatry 2021 Jan 26(1):118–133]

<背景>

うつ病治療のゴールである社会機能の正常化において、再燃予防は極めて重要ですが、抗うつ薬継続推奨の根拠は不十分であり、副作用や不耐性まで評価したメタ解析は存在しませんでした。本研究は寛解したうつ病患者に対し、臨床での治療と一致するエンリッチメントデザインで行っている二重盲検ランダム化比較試験のみを対象とし、治療上重要な臨床11因子を考慮し、寛解後に抗うつ薬を継続するべきかどうかの答えを導くために、メタ解析を行いました。

<方法>

データベース検索により抽出された13,595論文より、最終的に8,890人を含む40論文がメタ解析に用いられました。このうち3,000人超は、これまでの抗うつ薬中止と再燃を評価したメタ解析論文には含まれていない、世界で初めて解析されるデータでした。

<結果>

メタ解析の結果、抗うつ薬を中止すると再燃率は40%で、抗うつ薬を継続した場合の再燃率20%よりも有意に高い結果でした(OR = 0.38, CI: 0.33–0.43, $p < 0.00001$)。すべての理由による脱落率は、抗うつ薬で43%、抗うつ薬中止群で58%と15%の差を認めました(OR = 0.47, CI: 0.40–0.55, $p < 0.00001$)。副作用による脱落率は、両群ともに4%で差はありませんでした。これは、長期間の試験においても同様でした。

子供においては、抗うつ薬継続群のほうが再燃率、すべての理由による脱落率が有意に低い傾向にありましたが、抗うつ薬群、中止群どちらにおいても、再燃率(OR = 0.32, CI: 0.18–0.64, $p = 0.0010$, 41.0% vs 66.7%)とすべての理由による脱落率(OR = 0.44, $p = 0.03$, 61.4% vs 79.0%)はともに成人よりも高い傾向が認められました。高齢者でも試験脱落率が高い傾向が認められました。

また、抗うつ薬継続群と中止群の再燃率の差は抗うつ薬の種類ごとに異なっており、古典的抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、それ以降の新規抗うつ薬の順で、差が大きくなっていました。一方で受容性においては、他の2種類よりも有意にSSRIがプラセボと差が大きかったことより、再燃予防に用いる薬剤としてSSRIがバランスに優れていると考えられます。さらに、固定用量の試験よりも、可変用量の試験の方が抗うつ薬の再燃予防効果が高かったことから、柔軟な用量調整が推奨されると考えられました。

寛解後6か月以上の継続療法を行った後の患者さんを対象にした試験のみにおいても、抗うつ薬の維持療法の方が、中止群よりも有意に再燃を予防していました。また、抗うつ薬群とプラセボ群の再燃率の差は、試験継続期間つまり維持治療期間が6か月の試験においても、1年以上の試験においても似通ったものでした。これら、寛解後6か月以降の再燃率の明らかな上昇は認められないことから、寛解後6か月間は特に再燃に注意して治療を行うことが推奨できると考えます。

<本研究の意義>

本研究成果を活用することで抗うつ薬の種類、年齢、寛解後の治療継続期間に応じた再燃予防法の選択を考えることができ、抗うつ薬治療を継続するかどうかで迷う患者さんとの治療意思決定に利用できることから、うつ病の完全寛解、社会・対人機能の正常化に貢献できるものであると考えています。