SSRI/SNRI を中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言

2009 年 10 月 30 日

日本うつ病学会

抗うつ薬の適正使用に関する委員会

はじめに

SSRI/SNRI を服用後の敵意、攻撃性、及びそれらにともなう他害行為に関する副作用については、2009 年 5 月 8 日に開催された厚生労働省、薬事・食品衛生審議会、医薬品等安全対策部会において、国内における SSRI/SNRI の関連する副作用報告が精査された結果、関連医薬品の添付文書の「使用上の注意」に、興奮、攻撃性、易刺激性等に対する注意喚起および他害行為の発生と関連する可能性のある患者背景に関する注意喚起を追加することが決定された。

医薬品医療機器総合機構（PMDA）は集積された企業からの自発報告データのうち、上記のとおり、医薬品等安全対策部会において精査された SSRI/SNRI による他害行為等の副作用報告について、SSRI/SNRI による他害行為発生のリスク因子を探索的に検討することを目的に調査を行い、分析を加えた（その結果は厚生労働省医薬食品局発行の医薬品・医療機器等安全性情報　No.261 に掲載されている）。この結果を踏まえ、さらに当学会の委員会としての独自の見解も加えた上で、「SSRI/SNRI を中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言」をまとめた。

この提言は主に抗うつ薬を処方するプライマリケア医（かかりつけ医）および精神科医、心療内科医を対象としたものである。

Ⅰ．改めて注意すべき抗うつ薬の副作用について

(1) 24 歳以下の若年患者に対する自殺関連行動増加

現在、わが国で市販されている全ての抗うつ薬の添付文書には以下の記載がなされている。「効能又は効果に関連する使用上の注意」として、「抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮する」。また、「重要な基本的注意」として「うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態および病態の変化を注意深く観察する」。したがって、24 歳以下の若年患者に使用するに際しては、注意深い観察をしながら投与すべきである。

(2)「アクチベーション」

「アクチベーション」とは、抗うつ薬の投与開始初期や増量時などに見られる精神行動症状群であるが、その定義はまだ確立していない。例えば米国食品安全局（FDA）では次の 11 の症状を挙げている。

・不安　・焦燥　・パニック発作　・不眠　・易刺激性　・敵意　・攻撃性
・衝動性　・アカシジア　・軽躁　・躁

うつ病では、うつ病の症状として攻撃性、衝動性、不安、焦燥などが出現することがあり、これらの症状が抗うつ薬に関連して生じたものか否かを区別することは必ずしも容易ではないが、薬との因果関係は原則として時間的関係が見られることが多い（投与開始後の時期、増量後の時期などに出現する場合は薬との関係が可能性として高い）。従って、抗うつ薬の投与開始時あるいは増量時には注意深く観察を行い、「アクチベーション」が疑われる場合には、抗うつ薬の減量、漸減中止を行うなどの適切な処置を行う。また、このような情報は治療にあたる医療関係者のみでなく、家族など患者に日常接する人々にも提供し、注意喚起しておくことが有益である。

なお、添付文書においては「アクチベーション」という用語は見られないが、「重要な基本的注意」の中で次のような注意喚起を行っている。「不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来たした症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと」。

これらの症状はすべての抗うつ薬（三環系も含め）において見られるものであるため、すべての抗うつ薬の添付文書に書き込まれている。

（3）中止後症状（症候群）

中止後症状とは、薬物の減量または中止に伴って一過性に生じる徴候の総称である。SSRI による中止後症状が問題にされ、報告が多く見られるようになったが、「アクチベーション」同様、抗うつ薬すべてに出現しうる副作用である。多くの場合、抗うつ薬をある程度の期間（4 週間）服用継続していた場合、何らかの理由で突然（場合によっては漸減時も）服薬を中止した後、7 日ないし 10 日以内にふらつき、めまい、頭痛、不安、嘔気・嘔吐、不眠などの症状が現れるものである。

抗うつ薬の添付文書に次のような「重要な基本的注意」が記載されている。

「投与量の急激な減少ないし中止により、眠気、頭痛、倦怠感、易刺激性、情動不安、睡眠障害等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。」

Ⅱ．今回の調査結果から推察される他害行為に関連するリスク因子の可能性について

今回の調査対象は副作用の自発報告症例のみであり、比較対照群を持たないため、データとして扱う上で限界がある。したがって、この調査結果のみから「リスク因子」と断定することは難しく、ここでは「リスク候補因子」という表現を用いる。今回は上記の副作

用のうち、「敵意、攻撃性」に焦点を当てて、自発報告が収集され、解析された結果である。この結果をもとに他害行為に関連するリスク候補因子を以下にまとめた。

主な解析結果（リスク候補因子）は以下のとおりである。（他害行為レベルをレベル 0：他害行為なし、レベル 1：他害行為につながる可能性あり、レベル 2：他害行為ありに分類した場合）。

（1）年齢：高齢者に比べて、若年者において他害行為レベルが高い可能性が示唆された。

（2）性別：女性で他害行為の念慮（考え）・企図（計画）の症例の割合が高いのに対して、男性では実際に他害行為に至る症例の割合が高いことが示唆された。

（3）過去に衝動的行動歴がある場合、他害行為レベルを上げるリスクを高める傾向がある。

（4）主病名が「大うつ病またはうつ病」と診断されている症例に比べて「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」の症例では他害行為レベルが高い傾向がみられた。

（5）他の精神障害、パーソナリティ障害を伴う場合に他害行為レベルが上がる傾向が見られた。

（6）投与量については過剰投与されている症例は少なかったが、投与期間、処方変更、併用薬剤などの項目については、本調査からリスク因子候補を挙げることは困難であった。

Ⅲ. 処方に際して留意すべき診断、状態像、症状、パーソナリティ等について

上記の調査結果を踏まえて、これらの抗うつ薬（SSRI/SNRI）を処方する際に留意すべき点を次にまとめる。

自殺関連行動と並んで攻撃性をはじめ「アクチベーション」が生じる場合があることが報告されているので、リスク・ベネフィットを考慮して注意深く使用することが重要である。

（1）若い患者に処方する場合はより注意深い観察が必要である。

（2）女性では他害行為の念慮・企図が出ることがあるが、男性に比べて実行に移すことが少ないのに対して、男性では他害行為につながる傾向があることを認識すること

（3）過去の病歴を十分聴取し、過去に衝動的行動歴がある場合には処方するか否かを含め慎重な判断をする。

（4）主病名が「うつ病」や「大うつ病」ではなく、「うつ状態」「不安障害」「双極性障害」「脳器質疾患のうつ状態」などの場合には、特に慎重な投与が必要である。

（5）他の精神障害、パーソナリティ障害がある場合には、ない場合よりも慎重かつ細かな観察をする。

（6）「アクチベーション」が生じている場合には、他者への攻撃性とともに自殺のリスクについても注意を払う

Ⅳ．薬の使い方（用法、用量、増量・減量の方法等）について

今回の調査では投与期間の長短、処方変更の有無、併用薬剤の有無や種類などがリスク因子候補になるかどうかは明らかにならなかった。しかし、当委員会としては抗うつ薬を投与する場合には、次のような点に注意を払う必要があると考える。

（1）用量：一般的な注意点として大量投与は避ける

（2）用法：原則通り、漸増法、漸減法で行うこと

（3）投与初期（1～2 週間）および増量あるいは変更時にはよりきめの細かな観察（通院間隔を短くするなど）を行うことは当然であるが、この時期に限らず、投与前に比して、焦燥感、激越、イライラ感、攻撃的態度などが見られる場合には、投与の継続の可否や鎮静作用のある薬剤の併用などを含め再検討する。

（4）双極性障害の診断が明確になった場合には、原則として、気分安定薬を主剤とし、抗うつ薬を単独で投与しない

おわりに

医薬品・医療機器安全性情報（No.261）の中で述べられているように、今回、PMDA において行われた調査は自発報告による比較対照群のない症例集積検討であり、調査結果から結論的に言えることには限界がある。また、「アクチベーション」で見られる症状はうつ病、躁うつ病をはじめとする様々な精神疾患の症状としてもみられることから、薬剤との因果関係を判断することがしばしば困難である。これらの限界はあるものの、今回の調査では、探索的な解析を行い、いくつかのリスク候補因子が報告されたこと、また、調査の結果からリスク因子プロファイルが自殺関連行為と似ている可能性も確認されたことから、当委員会ではこれらをもとに「適正使用に関する提言」をまとめた。

今後、より強固なエビデンスをもとにさらに具体的かつ客観性の高い提言を発信するためには、比較対照群をおいた観察研究の実施が不可欠である。