

Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR)

David S Kessler,¹ Stephanie J MacNeill,² Deborah Tallon,¹ Glyn Lewis,³ Tim J Peters,¹ William Hollingworth,¹ Jeff Round,¹ Alison Burns,¹ Carolyn A Chew-Graham,⁴ Ian M Anderson,⁵ Tom Shepherd,⁴ John Campbell,⁶ Chris M Dickens,⁶ Mary Carter,⁶ Caroline Jenkinson,⁶ Una Macleod,⁷ Helen Gibson,⁷ Simon Davies,⁸ Nicola J Wiles¹

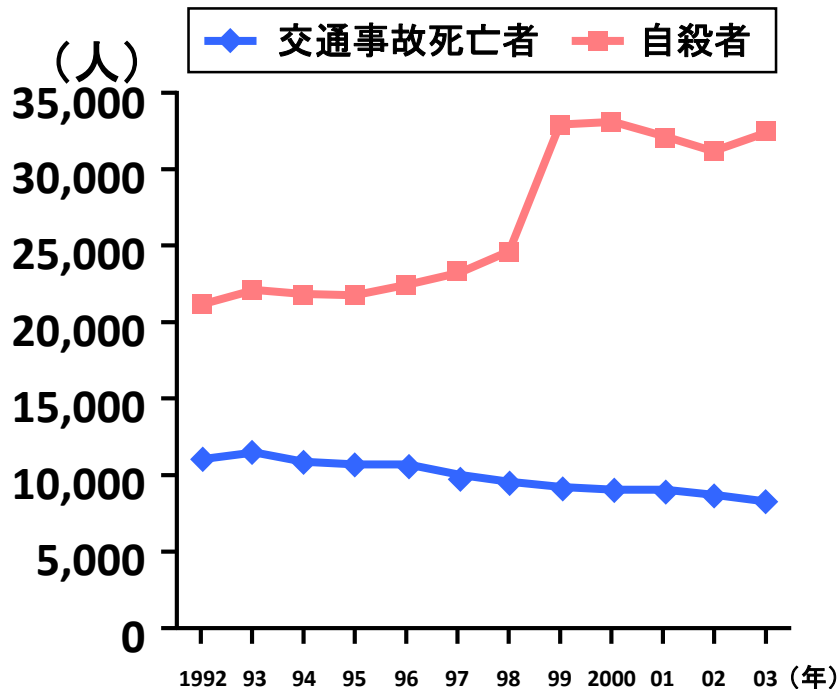
[thebmj](#) | *BMJ* 2018;363:k4218 | doi: 10.1136/bmj.k4218

190315 第1回勉強会

うつ病対策が急務とされる日本の現状

厚生労働省がうつ病診療の推進に乗り出しました。

【自殺者数と交通事故死亡者数】



国(厚労省)の対策！

- ① 心の問題に関する国民への普及・啓発
- ② 地域・職域でのうつ病対策等

精神科医やプライマリ・ケア医、産業医、地域の医療保険従事者などの
連携強化、マニュアルを利用した教育研修

診断・治療技術向上が必須

⇒プライマリ・ケア医によるうつ病診療が加速

自殺予防の対策として、今後より一層プライマリ・ケア医でのうつ病診療が推進され、SSRIが海外と同様に、ポピュラーな薬剤となっています。

平成19年以降の警察庁統計における自殺の原因・動機

(平成19年から自殺の原因・動機は3つまで計上されている。)

	自殺者	原因・動機特定者											
			健康問題					経済・生活問題	家庭問題	勤務問題	男女問題	学校問題	その他
				うつ病	統合失調症	アルコール依存症	薬物乱用						
平成21年	32,845	24,434	15,867 (64.9%)	6,949 (43.8%)	1,394	336	63	8,377	4,117	2,528	1,121	364	1,613
平成20年	32,249	23,490	15,153 (64.5%)	6,490 (42.8%)	1,368	310	48	7,404	3,912	2,412	1,115	387	1,538
平成19年	33,093	23,209	14,684 (63.3%)	6,060 (41.3%)	1,273	295	49	7,318	3,751	2,207	949	338	1,500

出典：警察庁「自殺の概要」

うつ病の健康生活支障度

うつ病は、2020年には健康な生活を障害する疾患の**第2位**になると予測されています。

DALYsの健康な生活を障害する疾患(1995年)

rank cause

- 1 下気道疾患
- 2 下痢性疾患
- 3 周産期の状態
- 4 単極性大うつ病
- 5 虚血性心疾患
- 6 エイズ(後天性免疫不全症候群)
- 7 脳血管障害
- 8 交通事故
- 9 マラリア
- 10 結核

World Health Report in 1999



DALYsの健康な生活を障害する疾患(2020年)

rank cause

- 1 虚血性心疾患
- 2 単極性大うつ病
- 3 交通事故
- 4 脳血管障害
- 5 慢性閉塞性肺疾患(COPD)
- 6 下気道疾患
- 7 結核
- 8 戦争
- 9 下痢性疾患
- 10 エイズ(後天性免疫不全症候群)

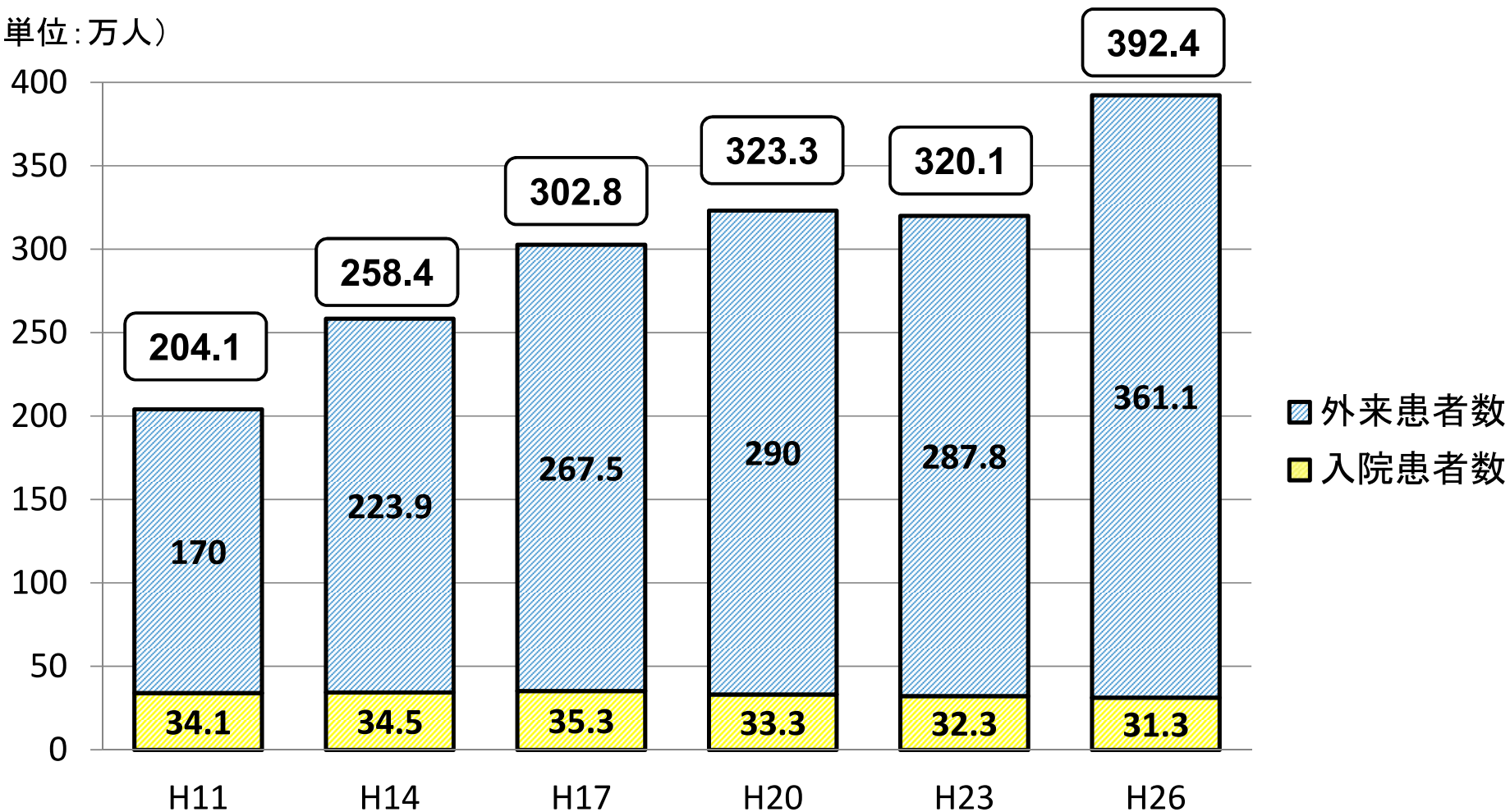
World Health Report in 1999

Disability Adjusted Life Year (DALY) :

WHOでは単に寿命の延長でなく、健康に生活できる期間が重要と提唱されています

精神疾患を有する総患者数の推移

(単位: 万人)



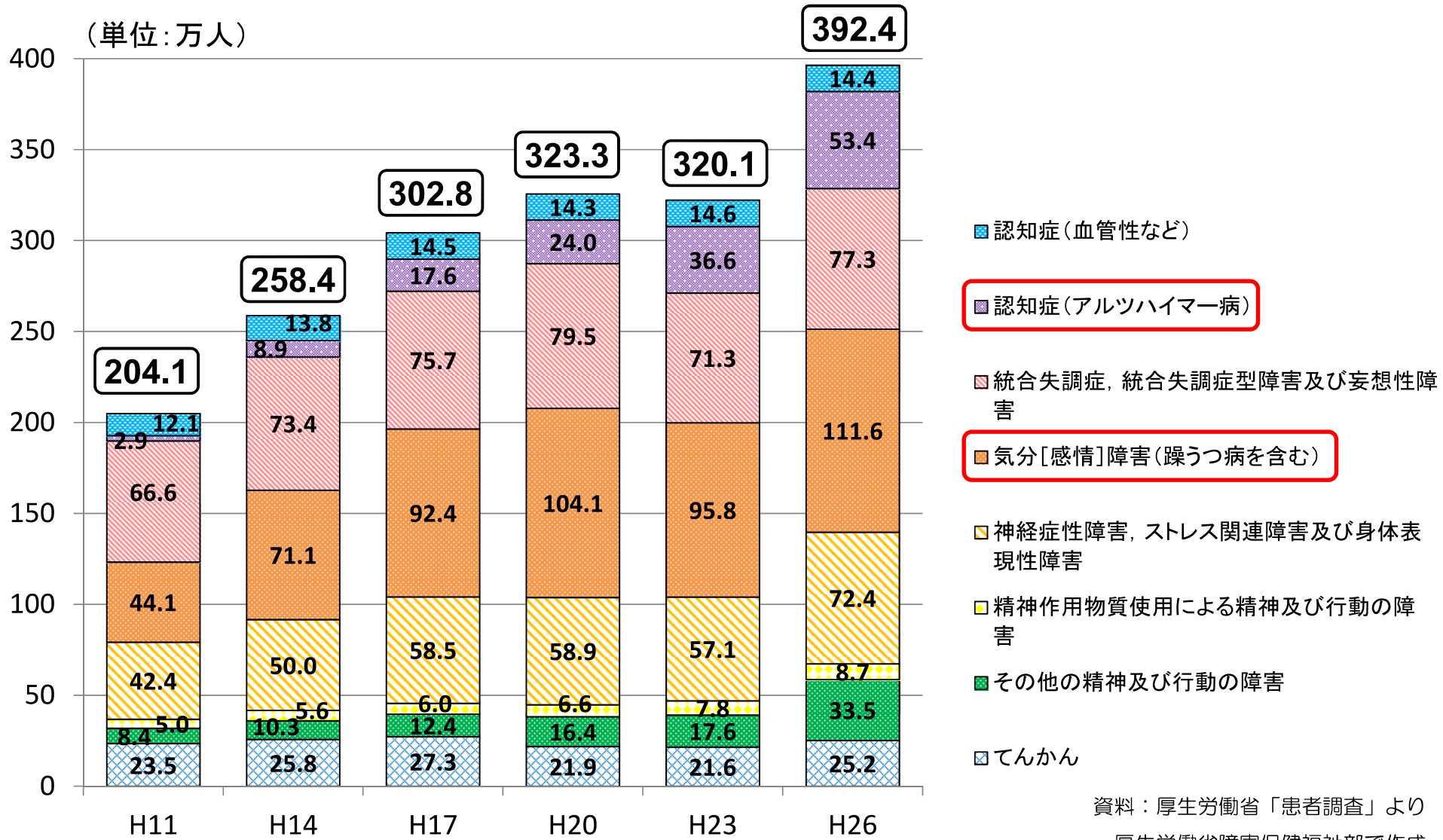
資料：厚生労働省「患者調査」より

厚生労働省障害保健福祉部で作成

※H23年の調査では宮城県の一部と福島県を除いている

精神疾患を有する総患者数の推移 (疾病別内訳)

(単位:万人)



H11

H14

H17

H20

H23

H26

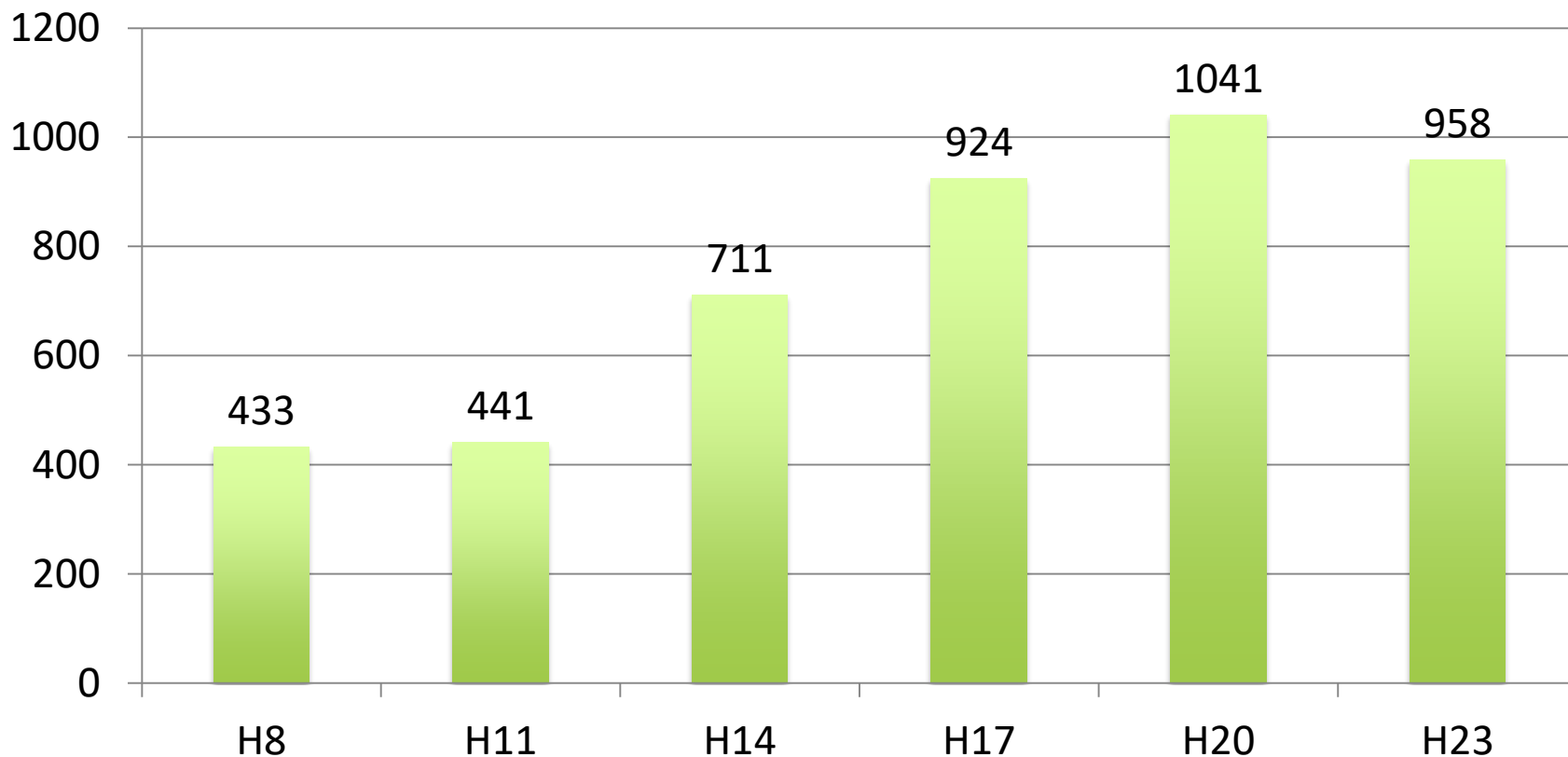
※H23年の調査では宮城県の一部と福島県を除いている

資料：厚生労働省「患者調査」より
厚生労働省障害保健福祉部で作成

総患者数

(気分[感情]障害(躁うつ病を含む))

(単位:千人)

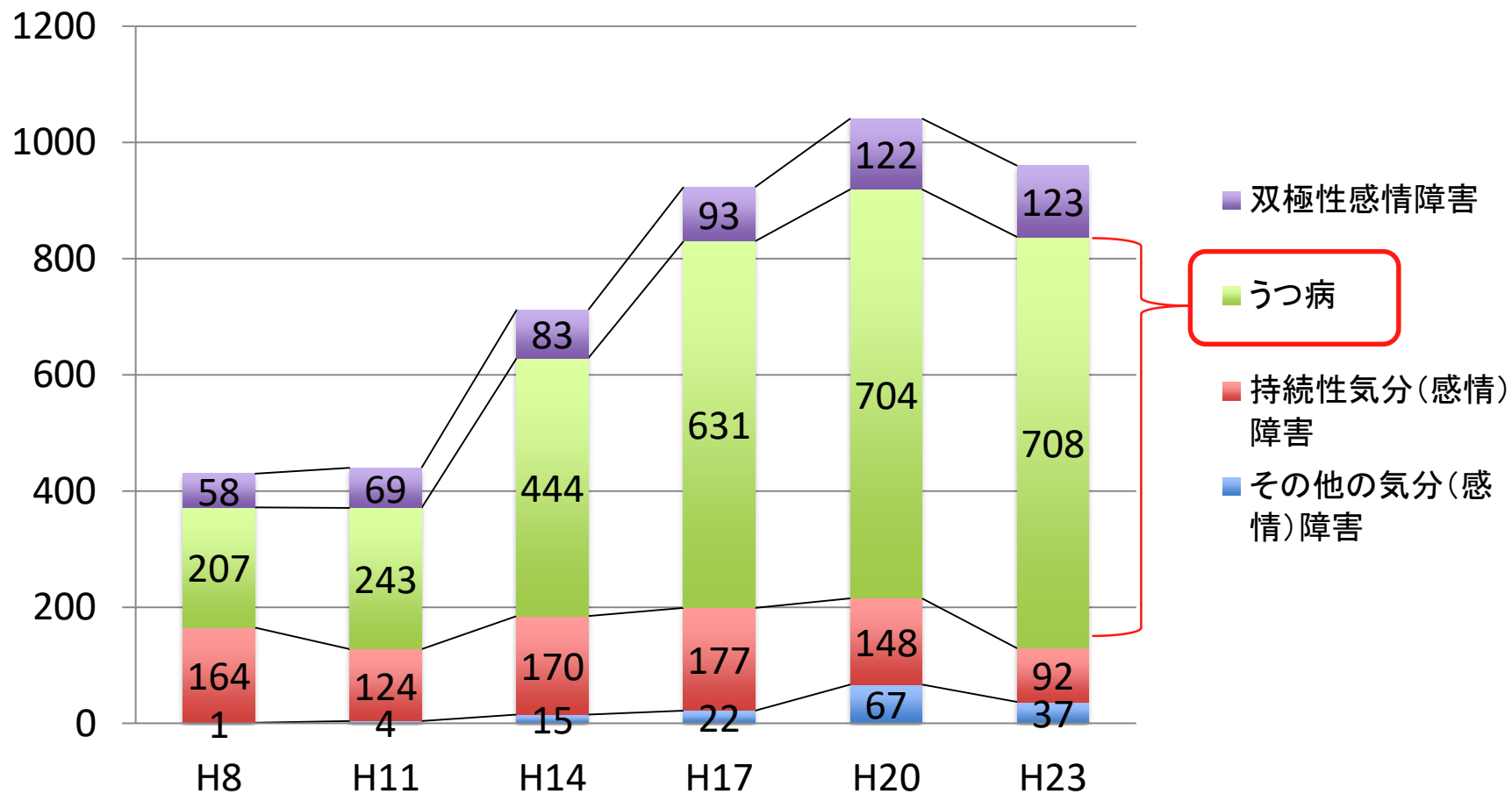


※H23年の調査では宮城県の一部と福島県を除いている

資料：患者調査

気分障害患者の内訳

(単位:千人)



総患者数 433 441 711 924 1041 958

※H23年の調査では宮城県の一部と福島県を除いている

資料：患者調査

うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害診断基準

A) 以下の症状のうち5つ(またはそれ以上)が同じ2週間の間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくともひとつは、(1)抑うつ気分、あるいは(2)興味または喜びの喪失である。

注:明らかに他の医学的疾患に起因する症状は含まない

(1)その人自身の言葉か、他者の観察によって示される、ほぼ1日中、ほとんど毎日の抑うつ気分

注:子供や青年では易怒的な気分もありうる

(2)ほぼ1日中、ほとんど毎日の、すべて、またはほとんどすべての活動における興味、喜びの著しい減退

(3)食事療法をしていないのに、有意の体重減少、または体重増加、またはほとんど毎日の食欲の減退または増加

注:子供の場合、期待される体重増加がみられないことも考慮せよ

(4) ほとんど毎日の不眠または過眠

(5) ほとんど毎日の精神運動焦燥または制止

(6) ほとんど毎日の疲労感、または気力の減退

(7) ほとんど毎日の無価値感、または過剰であるか不適切な罪責感

(8) 思考力や集中力の減退、または、決断困難がほとんど毎日認められる

(9) 死についての反復思考(死の恐怖だけではない)、特別な計画はないが反復的な自殺念慮、または自殺企図、または自殺するためのはっきりとした計画

- B) その症状は、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている
- C) そのエピソードは物質の生理学的作用、または他の医学的疾患によるものではない
- D) 抑うつエピソードは、統合失調感情障害、統合失調症、統合失調症様障害、妄想性障害、または他の特定および特定不能の統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群によってはうまく説明されない
- E) 躁病エピソード、または軽躁病エピソードが存在したことがない

うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害診断基準を

簡単にまとめると・・・

1. 抑うつ気分
2. 興味、喜びの著しい減退
3. 体重減少(or増加)、または食欲の減退(or増加)
4. 不眠(or睡眠過多)
5. 焦燥(今にも何かしでかしそう)または制止
6. 易疲労性や気力の減退
7. 無価値感や罪責感:「自分をちっぽけと思う」
8. 集中力の減退や決断困難
9. 希死念慮:「死にたい、消えてしまいたい」

うつ病の病態生理

内因(遺伝的要因)

心因(状況因)

ライフイベント
心理的葛藤
社会的ストレス

身体因

身体疾患
(脳梗塞、甲状腺疾患など)
内分泌変化
(月経、妊娠、出産)
ライフサイクル
(思春期、退行期、老年期)

モノアミン代謝障害の進行・固定
モノアミン作動性神経の機能障害
間脳機能障害

- ・感情・欲動の障害
- ・睡眠・休息機能の障害
- ・自律神経障害
- ・内分泌障害

うつ病になりやすい病前性格

- ・メランコリー親和型人格 (テレンバツハ)
- ・執着性格 (下田光造)

※① 几帳面、完璧主義、真正直

② がんばり屋で自分の中に閉じこもる人

① → 減点主義になりすぎないように伝える

② → 辛いときは周りの人に相談するように伝える

※は性格だけでなく、環境との相性も大事

→ ストレスを減らすように勧める

うつ病の発病状況因

ある素因や特徴ある病前性格を持つ人に発病状況因があるとき、うつ病を生じることが多いと言われています。

**身体的な
ダメージに対する不安**
病気やけがなど

失うことのむなしさ
子供の結婚(独立)
更年期、失業、退職など

うつ病

別れることの悲しみ
家族や友人の死
または離別、失恋など

**環境の変化に対する
プレッシャー**
結婚、出産、転校、就職、
受験、転勤、昇進など

うつ病の病因(モノアミン仮説)

大うつ病性障害などのうつ状態は、モノアミン類であるノルアドレナリン、セロトニンなどの神経伝達物質の低下によって起こるとした仮説。

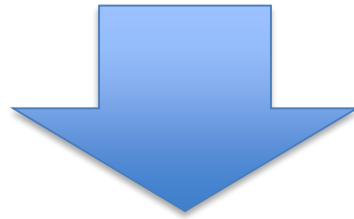
<根拠1> うつ病患者の脳脊髄液中のセロトニン代謝物(5-HIAA)含量の低下からセロトニン神経活動の低下が示唆。

<根拠2> 抗うつ薬はシナプス間隙のモノアミン濃度を上昇させる
抗結核薬であるイプロニアジド、統合失調症薬として開発中であったイミプラミンが、抗うつ作用も有することが発見された。
イプロニアジドからモノアミン酸化酵素(MAO)阻害作用、イミプラミンにモノアミン類であるノルアドレナリン・セロトニンの再取り込み阻害作用があることが発見された。

<根拠3> レセルピンは薬剤的にうつ状態を惹起する
レセルピンはアドレナリン作動性ニューロン遮断薬の一つ。シナプス小胞へのカテコールアミンやセロトニンの取り込みを抑制し、その結果、これらがシナプス小胞内において枯渇することによって作用する。

うつ病の病因（モノアミン仮説）

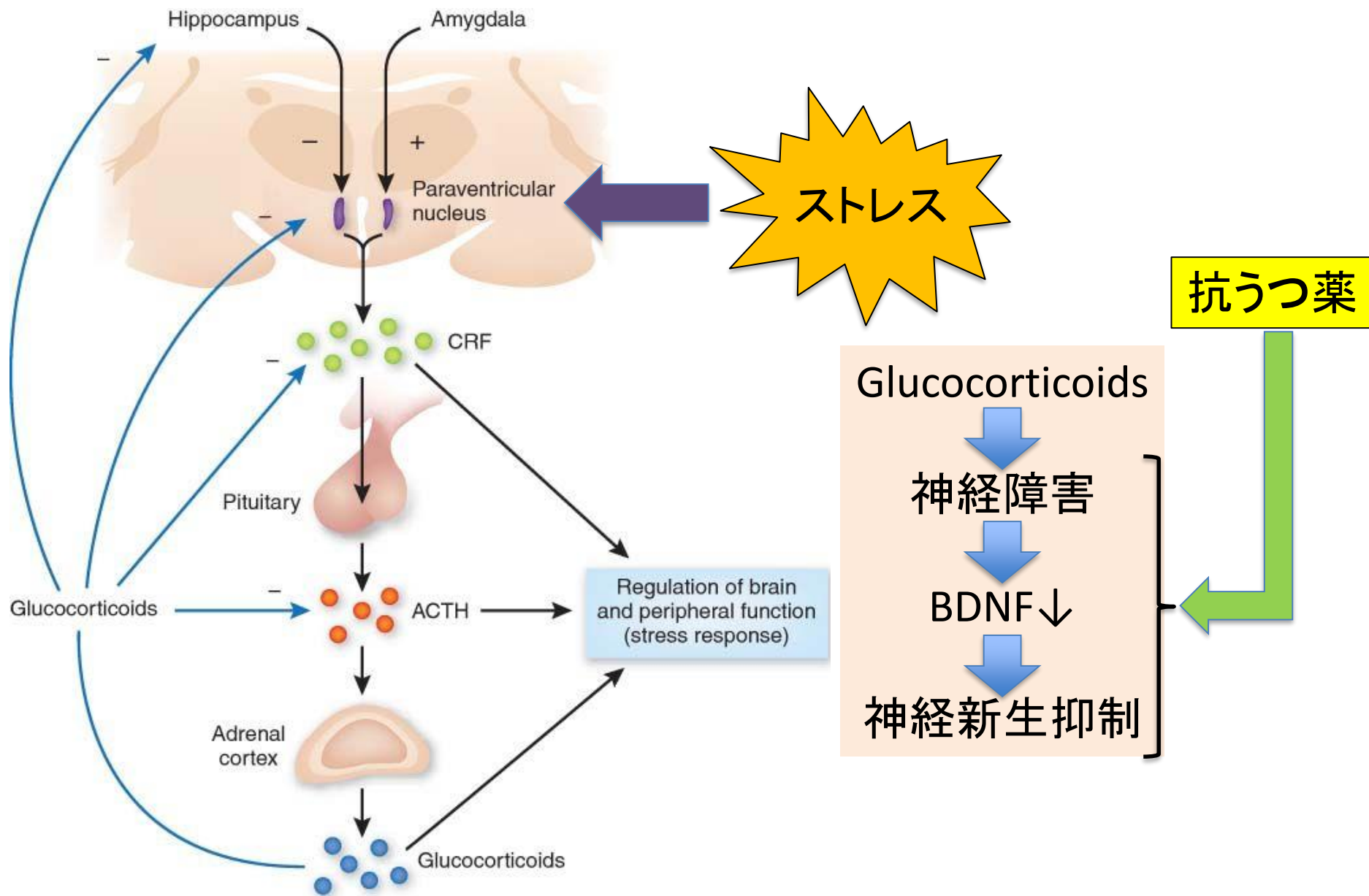
大うつ病性障害などのうつ状態は、モノアミン類であるノルアドレナリン、セロトニンなどの神経伝達物質の低下によって起こるとした仮説。



矛盾

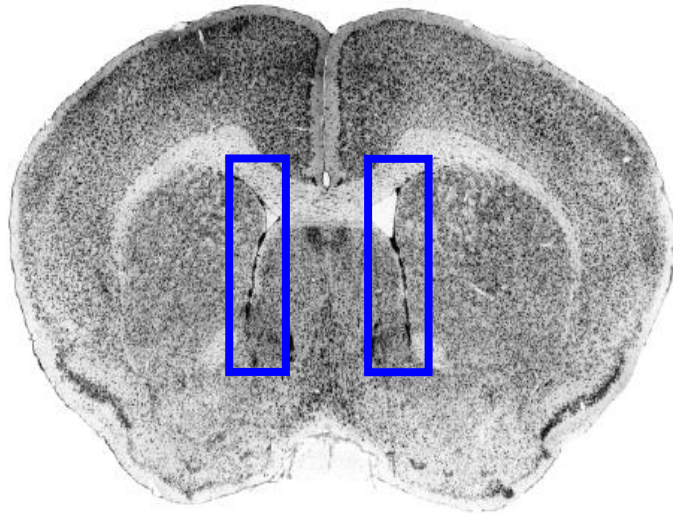
抗うつ薬服用後数時間内にモノアミン濃度の上昇は惹起さされるが、抗うつ効果の発現には2～4週間程度を要する。

うつ病の病因(神経細胞新生仮説)

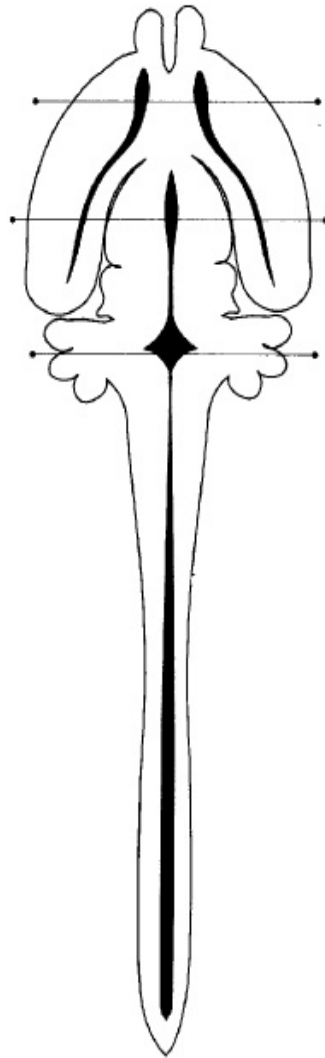


成体脳ニューロン新生

(齧歯類)成体脳のニューロン新生は限局した場所でのみ起こる



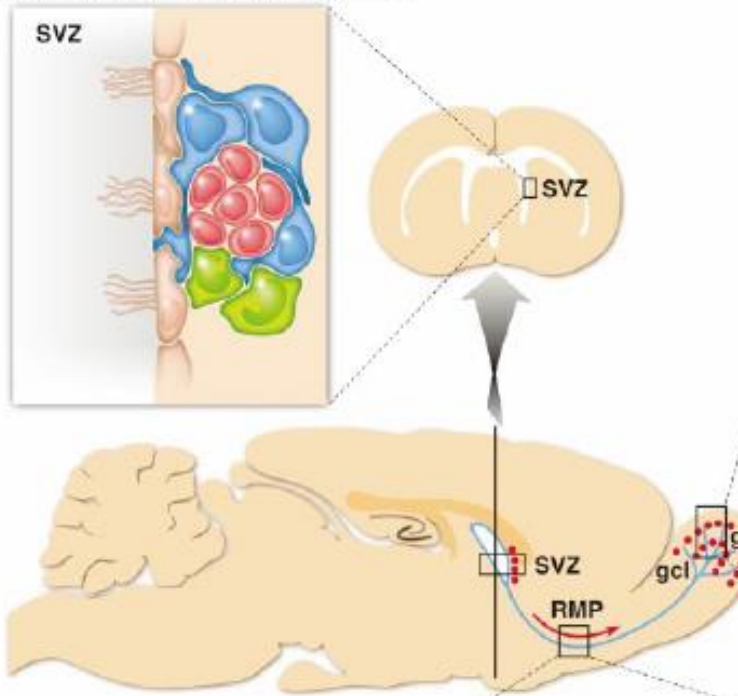
側脳室側壁の脳室下層(SVZ)



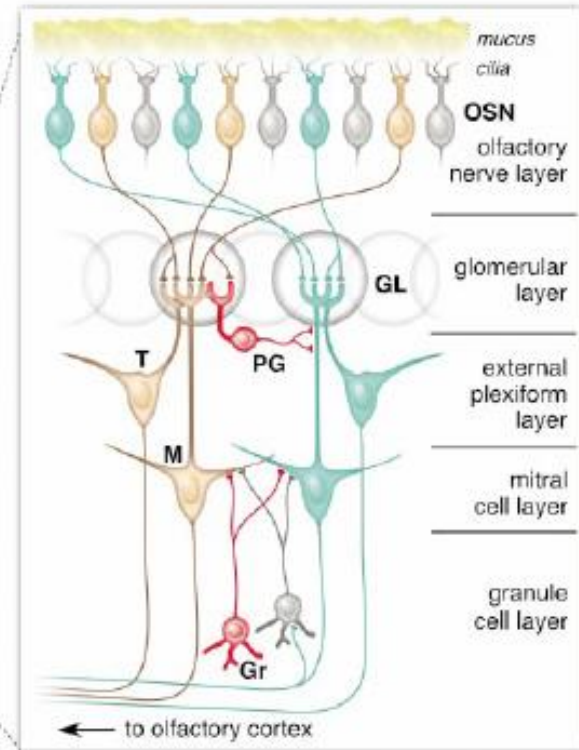
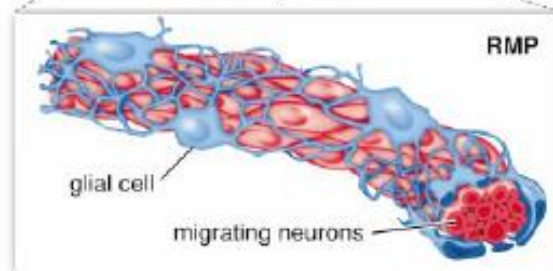
海馬の歯状回(SGZ)

側脳室周囲ニューロン新生

(b) 1. proliferation/fate determination



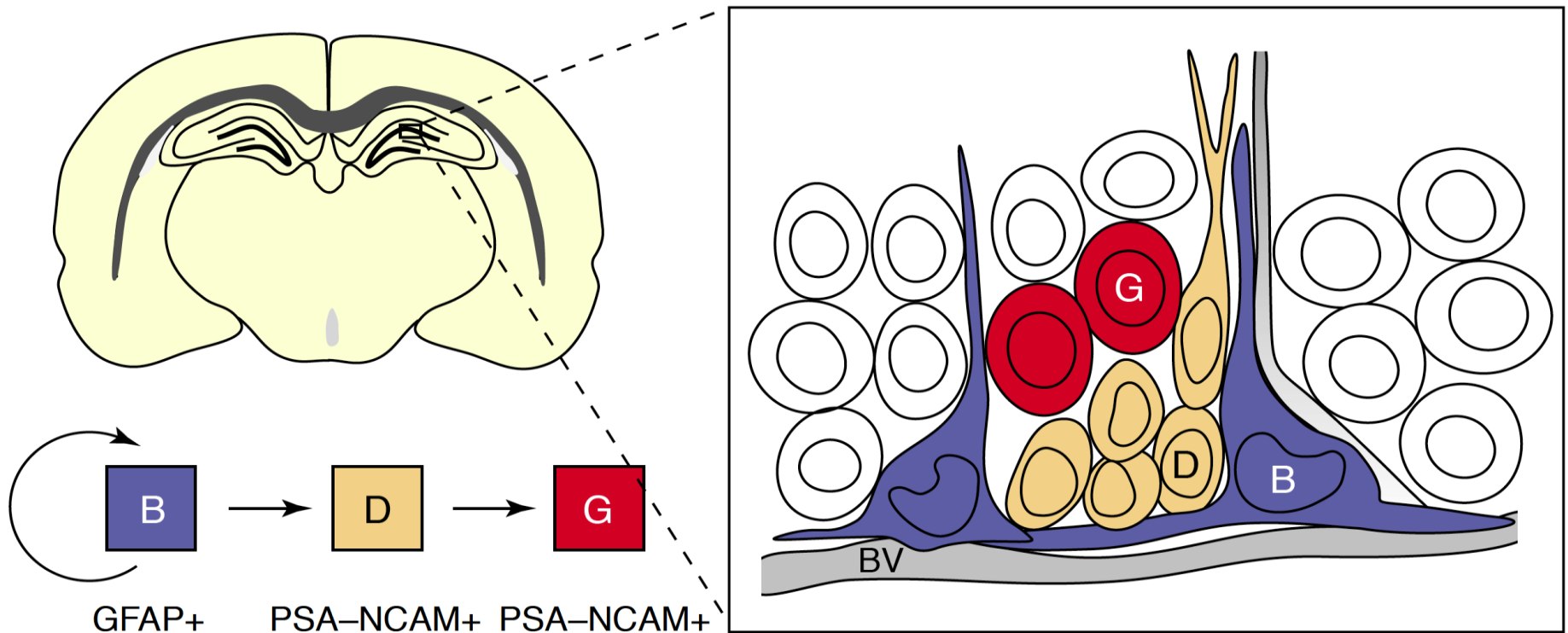
2. migration



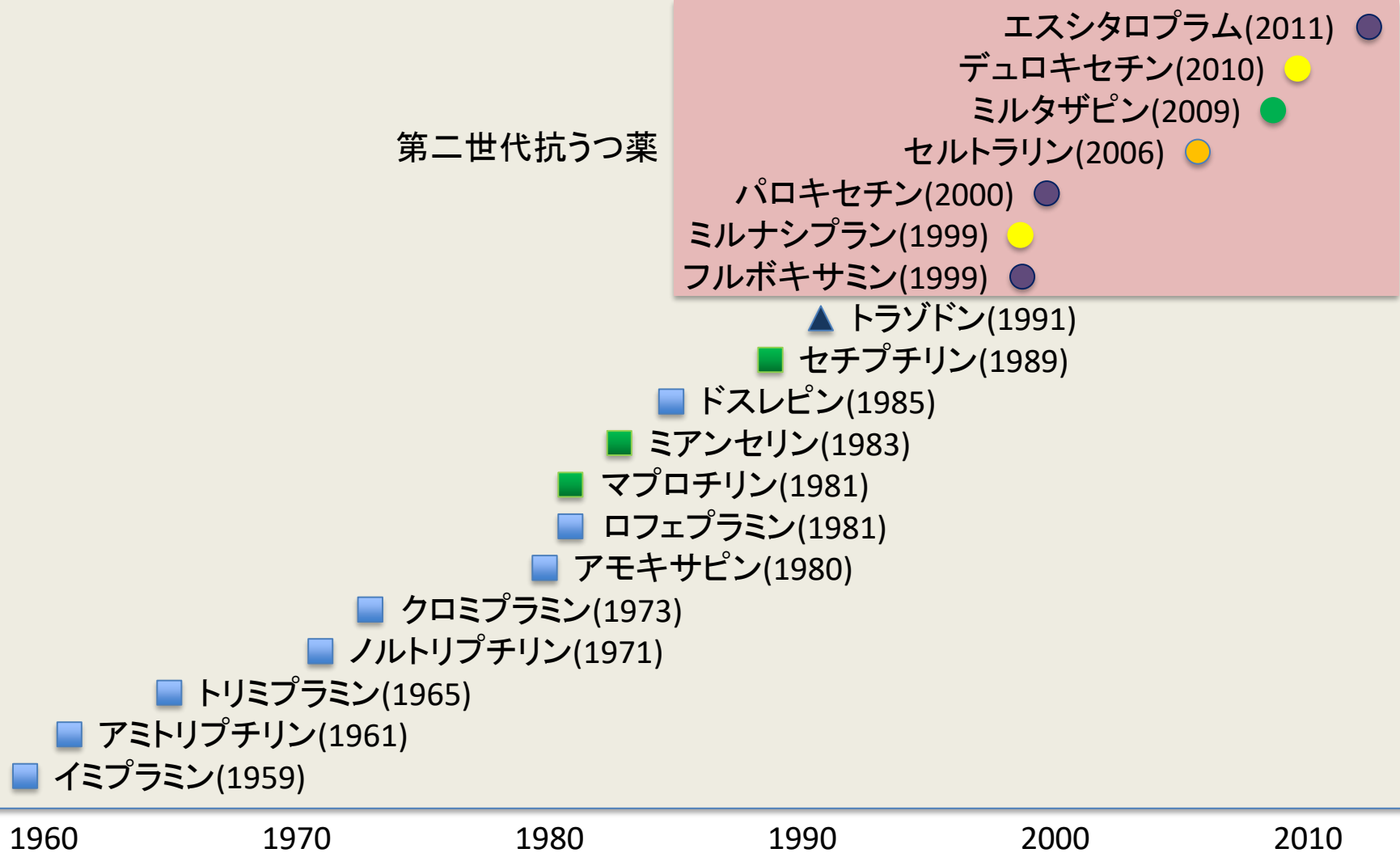
3. integration

海馬ニューロン新生

- ・顆粒下層のアストロサイトからニューロンが生まれる
- ・新生ニューロンは顆粒層へ移動する
- ・学習・運動などの刺激でニューロン新生が促進される
- ・海馬のニューロン新生がある種の記憶に関与している



抗うつ薬の開発の変遷(承認年)



■ 三環系

■ 四環系

▲ SARI

● SSRI

● SNRI

● NaSSa

精神科研修ハンドブック

パキシルCR(パロキセチン)[12.5mg] 1～4錠 分1(18歳未満には注意)
ルボックス(フルボキサミン)[25mg] 2～6錠 分2
トレドミン(ミルナシプラン)[25mg] 2～6錠 分2
ジェイゾロフト(セルトラリン)[25mg] 1～4錠 分1
サインバルタ(デュロキセチン)[20mg] 2～3C 分1
リフレックス、レメロン(ミルタザピン)[15mg] 1～3錠 分1
レクサプロ(エスシタロプラム)[10mg] 1～2錠 分1

※高齢者にはより少なめから処方する。

治療に反応しないときには増量する。

副作用が出現すれば、程度により中止あるいは変更を考慮する

※不眠症状がほとんどでみられるため、サイレース(フルニトラゼパム)
[2mg]1錠などの睡眠薬を併用する。

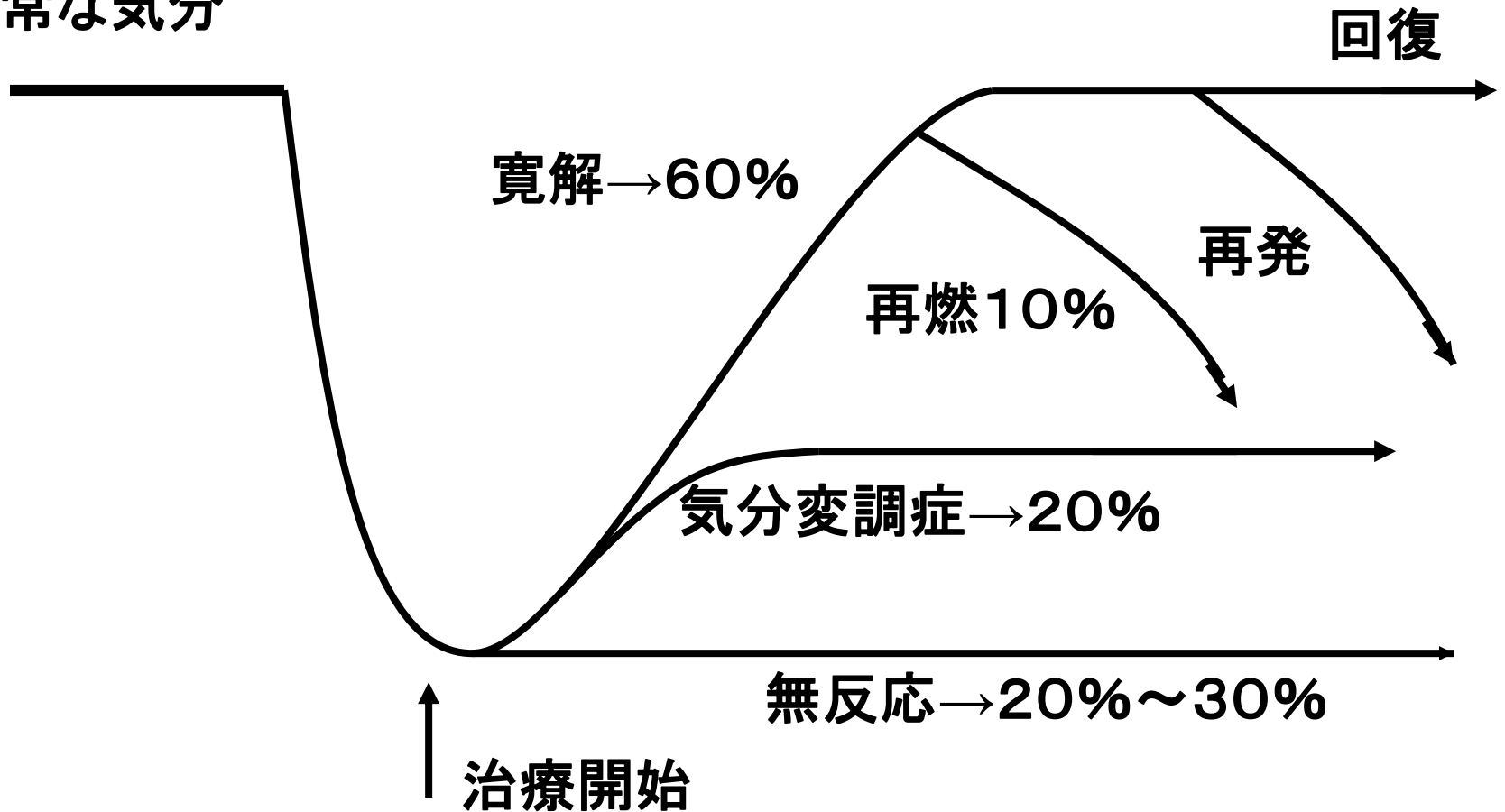
※焦燥の強いときはテトラミド(ミアンセリン)、レスリン(トラゾドン)、
ごく少量のレボトミン(レボメプロマジン)などの
抗精神病薬を併用してもよい。

※難治例に対しては、電気痙攣療法、三環系抗うつ薬へ変更、
リチウムや甲状腺末の併用も考慮

—うつ病の経過—

・うつ病の有病率は5～8%

正常な気分



薬物治療の限界

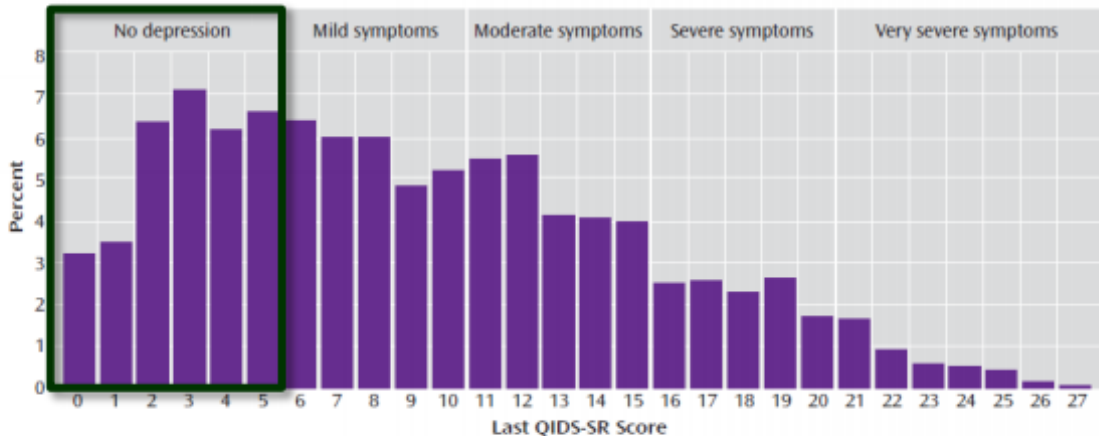
STAR*D研究

Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression.

初期治療に反応しなかったうつ病患者に対し、どのような治療が有効であるかを検討した試験。米国NIMHが主導し、2006年より全米41の施設で4,000人の患者を対象に行われた。

Star*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)

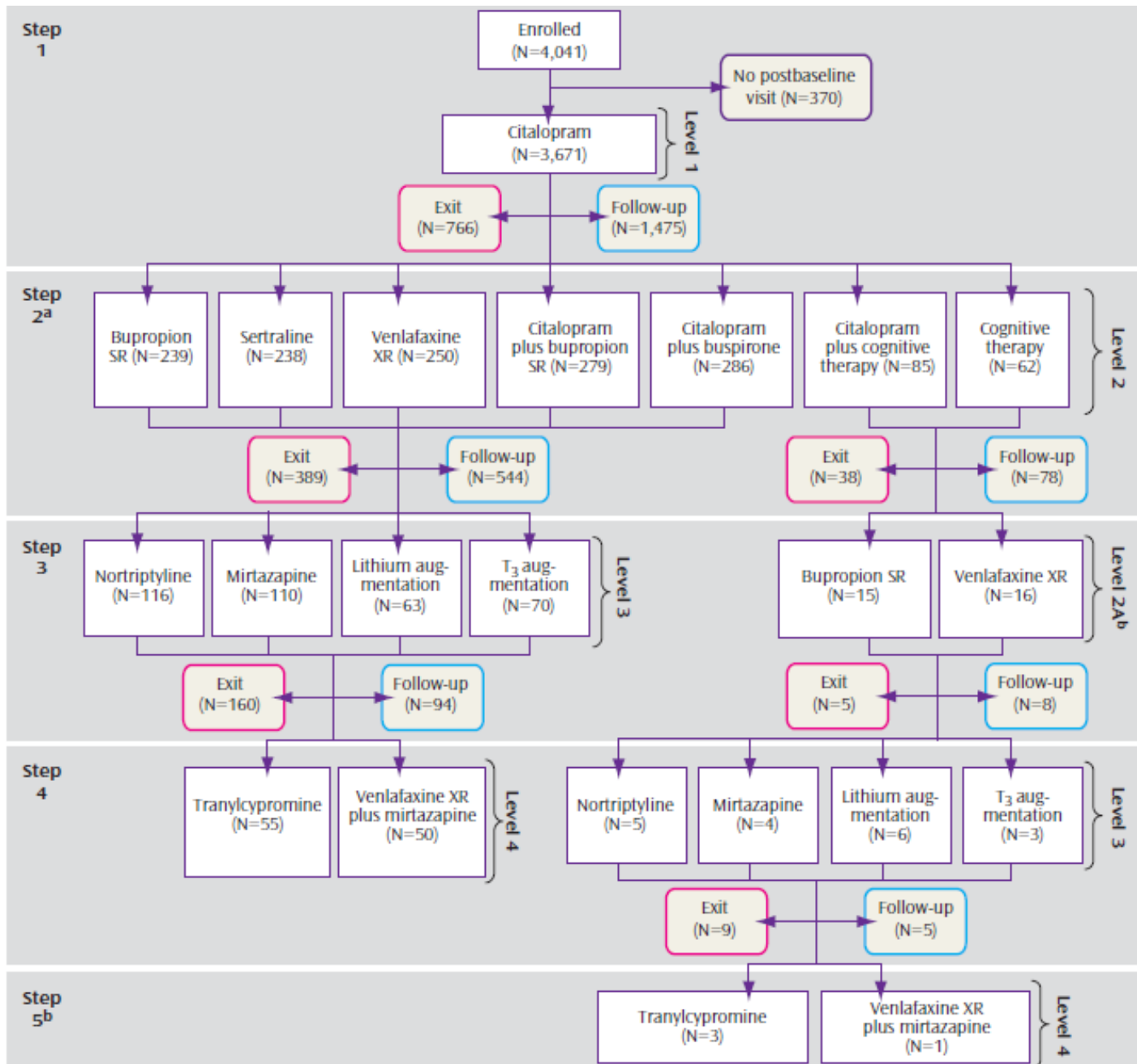
FIGURE 2. Total Exit Scores on the 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report (QIDS-SR), of 2,876 Outpatients With Nonpsychotic Major Depressive Disorder



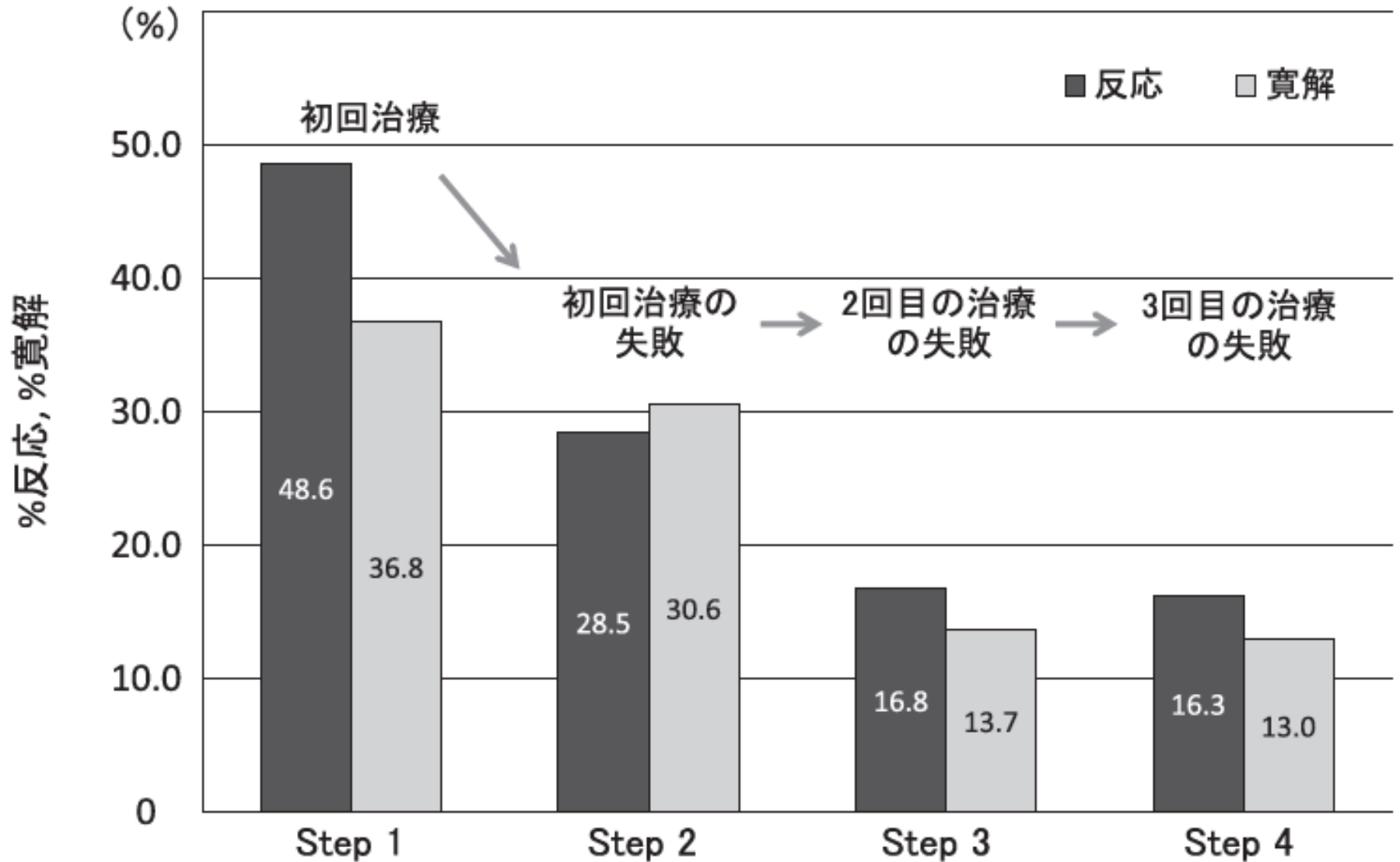
抗うつ薬による初回治療
での寛解率
32.9% (943/2876例)

Trivedi MH et al.: Am J Psychiatry 2006; 163:28-40

STAR*D研究の流れ



各治療ステップの改善度



抗うつ薬治療

■ 国内

標準治療薬と位置付けられる抗うつ薬が概ね使用可能

■ 欧米

- SSRIの開発は終了
- 新たな作用機序を有する化合物の臨床開発
 - モノアミン系受容体への直接作用
 - モノアミン類関連以外による作用機序
- 新たな位置付けの治療薬候補
 - 効果不十分例
 - 既存の抗うつ薬との併用療法
 - 注射製剤

Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR)

David S Kessler,¹ Stephanie J MacNeill,² Deborah Tallon,¹ Glyn Lewis,³ Tim J Peters,¹ William Hollingworth,¹ Jeff Round,¹ Alison Burns,¹ Carolyn A Chew-Graham,⁴ Ian M Anderson,⁵ Tom Shepherd,⁴ John Campbell,⁶ Chris M Dickens,⁶ Mary Carter,⁶ Caroline Jenkinson,⁶ Una Macleod,⁷ Helen Gibson,⁷ Simon Davies,⁸ Nicola J Wiles¹

增強26症例

[Biol Psychiatry](#). 2002 Jan 15;51(2):183-8.

A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine.

[Carpenter LL](#)¹, [Yasmin S](#), [Price LH](#).

[Eur Neuropsychopharmacol](#). 2009 Jul;19(7):457-65. doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.015. Epub 2009 Apr 2.

Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation.

[Blier P](#)¹, [Gobbi G](#), [Turcotte JE](#), [de Montigny C](#), [Boucher N](#), [Hébert C](#), [Debonnel G](#).

2劑併用

[Am J Psychiatry](#). 2010 Mar;167(3):281-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09020186. Epub 2009 Dec 15.

Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study.

[Blier P](#)¹, [Ward HE](#), [Tremblay P](#), [Laberge L](#), [Hébert C](#), [Bergeron R](#).

2劑併用

[Am J Psychiatry](#). 2011 Jul;168(7):689-701. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111645. Epub 2011 May 2.

Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study.

[Rush AJ](#)¹, [Trivedi MH](#), [Stewart JW](#), [Nierenberg AA](#), [Fava M](#), [Kurian BT](#), [Warden D](#), [Morris DW](#), [Luther JF](#), [Husain MM](#), [Cook IA](#), [Shelton RC](#), [Lesser IM](#), [Kornstein SG](#), [Wisniewski SR](#).

ベックうつ病調査票(BDI-II)14点以上
ICD-10うつ基準充足
SSRI/SNRI治療6w以上経過後うつ状態持続
18歳以上

除外	双極性障害 精神疾患 アルコール依存 物質乱用者 認知症 質問表を未完了 妊娠、授乳、妊娠予定の女性	480例 ミルタザピン追加群(241例) プラセボ群(239例) 無作為割付 12w,24w,52wに評価 評価項目 BDI-II
----	--	---

無作為化比較対照試験

(randomized controlled trial: RCT)

予防・治療の効果を科学的に評価するための介入研究。対象者を無作為に介入群(検診など、決められた方法での予防・治療を実施)と対照群(従来通りまたは何もしない)とに割り付け、その後の健康現象(罹患率・死亡率)を両群間で比較するもの。ランダム割付比較試験とも呼ばれる。日本語の用語は統一されていないので、Randomized Controlled Trialという英語を略したRCTという用語が使われることが多い。

ベックうつ病調査票 (BDI-II)

HAMD

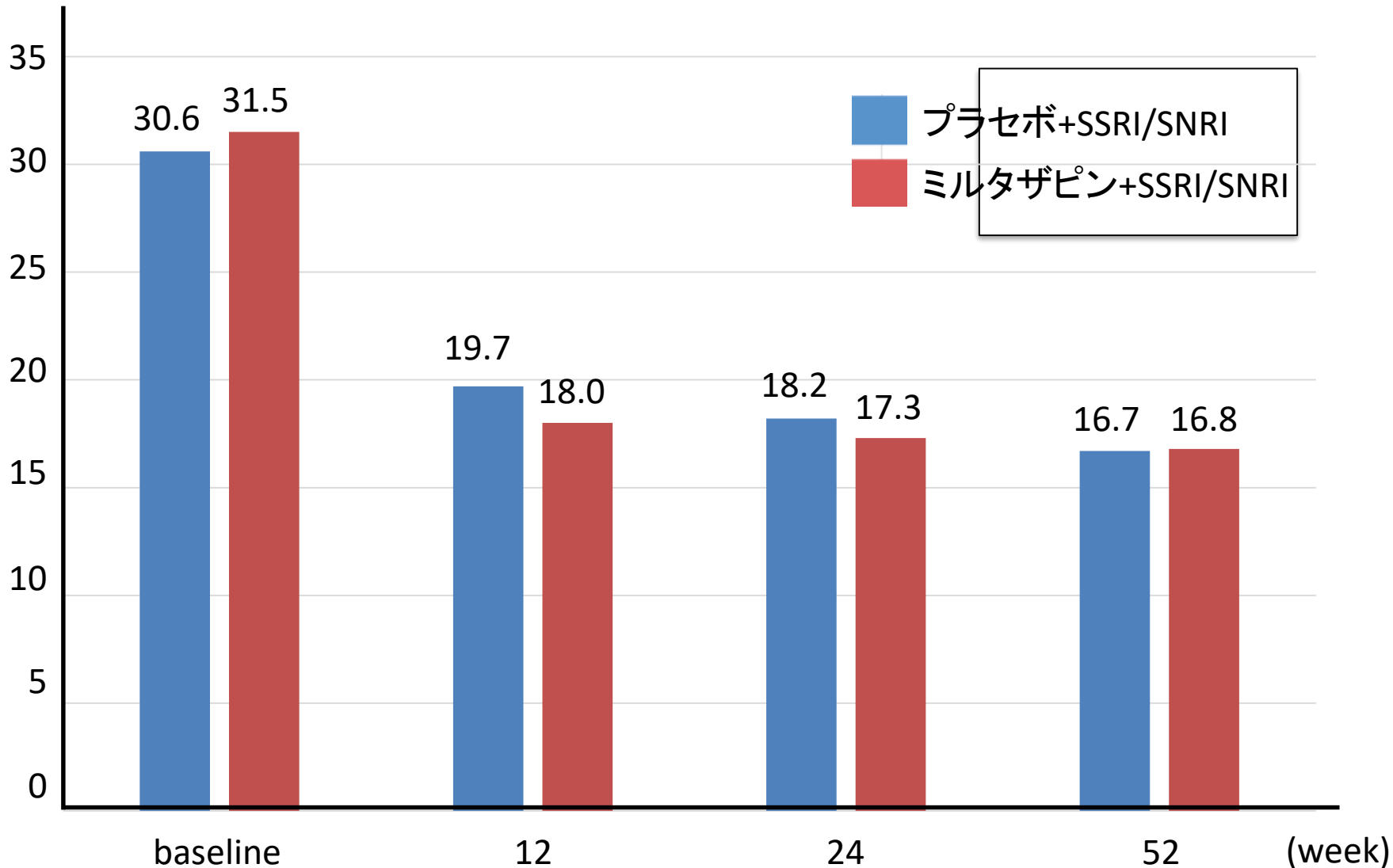
DSM-IVの診断基準に基づく、抑うつ症状の有無とその程度の指標として開発された、自記式質問調査票。

抑うつ評価尺度として、世界的に広く使用。

- 過去2週間の状態についての21項目の質問によって、抑うつ症状の重症度を短時間で評価することができる。
- 診断やスクリーニングのための検査として、医療機関で患者の抑うつを評価したり、治療の経過を観察したりする上でも、また、企業における従業員のメンタルヘルスマネジメントにも有効に活用できる。
- 日本版は、質問項目の原版との等価性が確認され、一般集団、臨床集団における検証でも原版とほぼ同様の結果が得られているので、国際比較も可能。

BDI-II scoreの推移

(BDI score)



無作為化から12週間後に参加者から 自発的に報告された一般的な有害事象

	ミルタザピン + SSRI or SNRI (n=241)		Placebo + SSRI or SNRI (n=239)	
	患者数(%)	服薬中止 患者数	患者数(%)	服薬中止 患者数
抗コリン作用 口渇、かすみ目、排尿困難	16(7)	3	4(2)	0
中枢神経系 眠気、頭痛、不快な夢	59(24)	23	20(8)	2
食欲増加、体重増加	26(11)	7	8(3)	0
精神科的 不安増大	8(3)	4	5(2)	0
その他 むずむず足、吐き気、末梢浮腫	47(20)	13	47(20)	8
どれか	121(50)	46	71(30)	9

結論

- SSRIあるいはSNRIにミルタザピン付加する増強療法はすすめられない
- むしろ副作用増加が顕著であった
- 結局、抗うつ薬の併存・増強療法においてこれと比べて突出した効果が見られるものはない**

日本全国48医療機関参加による合計2011人の未治療うつ病エピソードの患者に対する抗うつ剤の臨床試験（平均年齢43歳、女性54%）。

ファーストライン治療にて、セルトラリン50mg群とセルトラリン100 mg群を治療開始から9週間後に比較した。その結果、両群の抑うつ重症度、副作用の重症度に有意差はなかった。25週後、両群間に効果、副作用の差はなかった。

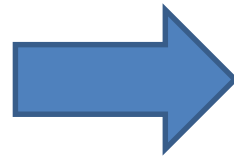
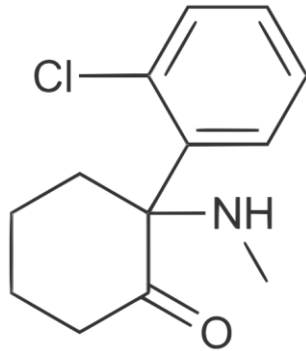
3週間後では寛解に至らなかった患者をセルトラリン継続群、セルトラリンとミルタザピン併用群、ミルタザピンへの変薬群に割り付け、治療開始から9週間後のPHQ9スコアで、併用群は0.99点、変薬群は1.01点、継続群よりも低くなっていた。併用群と変薬群間に差はなく、反応率は継続群、併用群、変薬群で約43%、52%、50%であった。寛解率は25%、36%、32%であった。副作用の重症度に3群間の差はなかった。

25週間後、3群間に効果、副作用の差はなくなった。

<結論> 新たに発症したうつ病エピソードに対して、初期治療薬としてセルトラリンの投与量を最大用量の100 mgにすることは、何の利点もない。

3週間後に寛解に達しない場合は、ミルタザピンに変薬、またはセルトラリンにミルタザピンを併用することで、9週間後の反応率も寛解率も約10%上昇することが期待される。

期待される抗うつ薬



ヒト
低用量の単回投与
強い抗うつ効果
数時間以内
数日～1週間持続

Ketamine

非競合性NMDA受容体拮抗薬

FDA Approves Ketamine-derived Nasal Spray for Depression

