



新規抗うつ薬開発のグローバル化と 高齢化社会における 難治性うつ病の治療ガイドラインに関する国際比較研究

国立精神・神経センター精神保健研究所 部長

山田 光彦

【スライド-1, 2】

今日の発表は、まず、日本が本当にどれだけ急速に高齢化をしているか、それから、高齢者のうつ病の特徴とそのインパクト、次に、高齢者のうつ病治療ガイドラインの提案、抗うつ薬臨床開発の問題点、今後の課題、難治化への挑戦、という順番で発表させていただきます。

【スライド-3】

まず、急速に高齢化する日本社会ということですが、

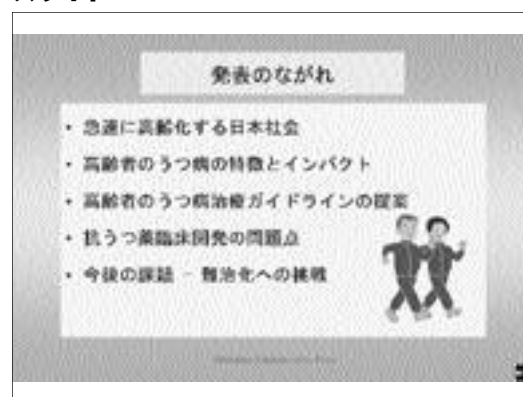
【スライド-4】

こちらにお示ししたのは内閣府からのスライドですが、もう2020年には国民の3分の1が65歳以上になってしまう。まもなく5人に1人は75歳以上になってしまう。本

スライド-1



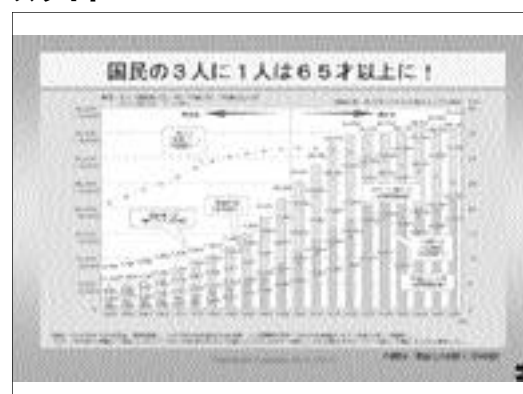
スライド-2



スライド-3



スライド-4



当に急速に日本の高齢化は進んでいるわけです。

こうした中で、なぜ高齢者のうつ病に私が非常に興味を持っているかというと、私が精神科医だということもあるのですが、高齢者のうつ病というのはアルツハイマー症候群等の認知症性の疾患と並んで主要な老年期の精神疾患の一つというだけではなくて、そもそも人間の健康ということを考えた時に、心の健康なくして健康はあり得ないと思うからです。ただ血糖値が高いとか血圧が高いといった状態と比べたら、「うつ」の方がよほど本人にとっては辛いことだと思います。それから、私は今40代ですが、20代の方でも10代の方でも高齢化というのは“末は我が身の話”です。どれだけ生きがいを持って健康な生活が出来るかということを考えると、やはり認知症性障害への不安ですとか、あるいは「うつ」というような突然社会生活が出来なくなってしまう精神疾患といったことに対する不安というのは、実は決して少なくないわけです。こうした不安があるから尚更、精神疾患あるいは認知症性疾患に対して、何か避けるべきものというか、自分とは関係ないと思いたがってしまう。それが、ひいては偏見に繋がる、あるいは高齢者施設での虐待とかいろいろなことに繋がっているのだらうと思っています。

【スライド-5,6】

主要な精神疾患というのは、一般国民のデマンド（克服して欲しいという欲求）が非常に高いものだということです。

スライドにはいろいろと書いてありますが、「高齢者の自殺率」についても、決して見逃せないことだと思っています。

【スライド-7】

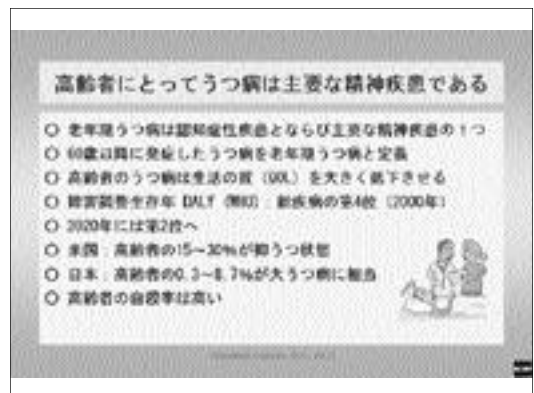
これは実際に高齢者の自殺が無視できないというスライドです。

年齢階層別に0歳から90歳まで年齢順に自殺率を見ていきますと、男でも女でも、年齢がいかに自殺に対するリスク要因になっているかというのが、よくわかりいただけると思います。一時的に働き盛りの時期の男性の自殺が増えてはいるのですが、そうは言っても、ど

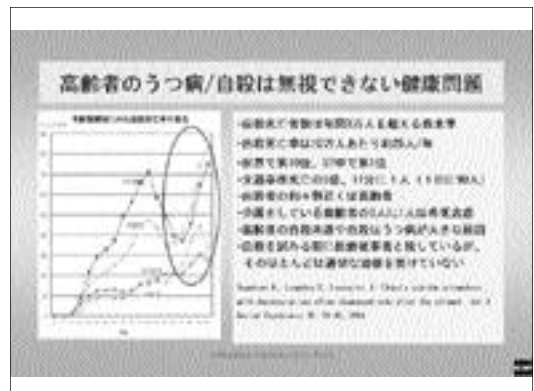
スライド-5



スライド-6



スライド-7



の時代でもどの国々でも、年齢が自殺の一番のリスク要因であるというのは見逃せないことです。

高齢者に限らず日本では3万人が毎年自殺しています。一日に90人です。先ほどの贈呈式の間に4人自殺していることになります。本当にそれくらいの数の問題です。ちなみに、きのう12月1日は「いのちの日」ということで、“いのちの電話”も一週間キャンペーンをやって、新聞にも広告が出ていますのでご存じかと思います。

そして、もっとびっくりするのが、自殺者の4割は高齢者なのですけれども、介護をしている高齢者・・・老老介護と言いますけれども、介護をしている高齢者の3分の1が希死念慮を持っているのです。これは厚生労働科学研究費補助金の報告書に去年出ております。

それから、高齢者でも、自殺を試みる前に実は医療従事者に接しているのです。しかし、きちんと把握されず、適切な治療に導かれていないということが、背景としてあります。

【スライド-8】

そこで、私どもが高齢者のうつ病治療のガイドラインの提案ということを目論みました。諸外国との国際比較で調べてみますと、色々なところでガイドラインがありますけれども、特に高齢者を対象として作ったものというのは非常に少ないことが明らかとなりました。

【スライド-9】

ガイドラインといっても、治療の全般のガイドラインから薬物治療のアルゴリズムといったものまで、様々なものがございました。本日は、それを網羅的に比較するつもりはございませんので、まず高齢者の大事な点を申し上げます。

【スライド-10】

高齢者のうつ病の治療を開始するにあたっては、決して薬物療法では済まなくて、それを取り巻く心理社会的なアプローチが絶対に重要であります。

それから、脳血管性障害等も含めた他の身体疾患、あるいは認知症との鑑別も

スライド-8



スライド-9



スライド-10



重要です。

また、後ほどのセッションで、“Beers criteria”という高齢者の薬物治療のcriteriaのお話が出てまいります。高齢者は身体も変わってきますし、プラスして他の合併疾患がありますので、服用薬物が増加します。それが、内科に行ってもこの薬をもらって、整形外科に行ってもこの薬をもらって、ということでコントロールする人がいないのです。そのような問題があります。

抗精神病薬の中には、かなりふらつきを生むような薬物も多いので、非常に大事なところですよ。

それから、自殺の危機、つまり死にたいという意図が非常に強い場合とか、経口摂取が困難で身体的に危険な状態、というような場合には、薬物療法ということではなくて、修正型の電気けいれん療法の方が早く安全に効くということが、高齢者でもわかっています。

【スライド-11】

高齢者のライフステージ特有の要因というのは、実は他にもあります。

これは警察庁の統計ですけれども、高齢者自殺の原因を見てみると、表面的な動機の7割が健康問題です。全年齢をあわせて平均すると約4割なのですけれども、高齢者では健康問題というのは7割にガッと上がるわけです。背景として身体の病気に対する思いというのが、いかに高齢者で強いのかというのがよくわかると思います。元の身体に戻れないなら死んだ方がましだということで、八十何歳のおじいさんおばあさんでも自殺されるわけです。寿命があとどれくらいかということとは無関係に、自らそのようなご判断をされてしまうということがあるわけです。

身体の苦痛・・・これが腰痛であったり色々するのですが、継続的と書きましたが慢性的な身体の痛みというのが、ずいぶんとうつや自殺のきっかけになるということです。

それからもっとびっくりするのが、高齢自殺者のうち単身生活者だった人はたったの5%なのです。殆どの方が実は家族内で孤独な思いをされているという日本の現状があって、それにプラス、迷惑をかけたくないというようなことがある。これはかなり外国と違うようなのですけれども、「長く生き過ぎた」「迷惑をかけたくない」というようなメンタリティーというのが、日本人の高齢者の心性として特徴的だと思っております。ですので、外国のガイドラインをそのまま日本に持ってくるというのは、なかなか難しいと思っています。

また、高齢者自殺の動機の原因の1割に、ご家族が亡くなったりという喪失体験があるということも重要と思っています。

スライド-11



今申し上げたような社会的心理的な要因だけではなくて、それにプラスして、やはり加齢にともなう生物学的な基盤もあります。脳血管性障害を無症候性にかなりの高齢者がおこします。最近では血管性うつ（vascular depression）というような概念が提唱されておりまして、MRIを用いた高齢者の診断がだいぶ進んでおります。

【スライド-13】

では、症状の特徴は何かあるのだろうかということかというと、高齢者のうつ病は中年期のうつ病と違いまして、症状が典型的ではありません。もっと具体的に言いますと、身体の症状しか訴えなかったりすることが多いのです。食欲がなくなったり、体重が減ったりとか。

それから、脳の器質的変化に伴って意識障害を合併したり、認知障害を合併することも多い。鑑別も重要なのですが、合併することが多いのです。

そして、薬物療法の反応性が基本的に中高年よりは低いということがわかっていて、かつ多剤併用で、先ほど Beers criteria のことを話しましたが、薬の有害作用は若い人よりも出やすいということです。

ガイドラインの国際比較と言いながらも、実際に薬物療法の開始に際して注意すべきことは簡単で、最初はやはり身体への影響の少ない薬を第一選択にして充

加齢性変化に伴う生物学的基盤

○ 生物学的基盤

- ・脳の慢性的な萎縮だけでなく脳科学的基盤の関与が大きい
- ・言うつ病より有意に認知機能低下を示す脳血管性障害の合併が多い
- ・血管性うつ病 (vascular depression) の概念が提唱
- ・治療にも教育的な治療

○ 加齢による薬物療法の変化

- ・高齢者では若年者とは比べ同一投与量における薬物血中濃度の個人差が大きいため、慎重における臨床効果と副作用の観察が必要
- ・複数の薬物を使用していることが多く薬物の相互作用に対する注意が必要
- ・高齢者に対する薬物療法ではできる限り薬物で処方薬から開始し、非処方薬薬物もと併用すると効果が低減から認識されている。

老年期うつ病の臨床的特徴

- ・症状が典型的でなく、うつ病が見落とされやすい
- ・身体疾患が併存することが多い
- ・身体症状が出現しやすい（食欲不調、体重減少も多い）
- ・認知障害（せん妄）、関知障害が出現しやすい（感情が重要）
- ・病相が遷延化しやすい
- ・心気症、不安、焦燥、怒怒、尋死念慮が出現しやすい
- ・薬物療法への反応性は低い
- ・治療薬の有害作用が出やすい（多剤併用：Beers Criteria）

薬物療法の実践

○薬をうつ病の薬物療法に用いて、効果の順に第一選択薬とする。急性期治療は、初期を目標に十分な効果が認められる程度まで増量する。うつ病治療がスチムアップに過ぎない薬物として、投与量が千単位であることが1つの基準として指摘されている。

○第一選択薬（SSRI/SNRI）で十分な効果が認められない場合、他剤へ切り替えたり、併用したりするのは可である。第一選択薬をさらに増量する。それでも十分な効果が得られない場合は、副作用性（治療抵抗性）症例として対応する。

○うつ病薬と解酒薬併用の危険点

- ・薬物併用では結果として血中濃度がなりやすい
- ・それぞれの薬の特性を考慮する
- ・薬物併用で血量が増えるというエビデンスはない



Copyright © 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 26

[illegible]

分使っていくということです。しかし、最初の治療薬が効かなかった時にどうやって次の治療をするかが大きな問題となります。アメリカでは数十億円という多額の公的研究費を使ってSTAR*D Studyというものが行われました。最初にシタロプラムというSSRIを使って次にどうするかという研究をしたのです。数十億円という国費を使っているということは、うつ病を major public health problemだと国がわかっているからです。こういう視点がなければ、こんな大規模臨床試験を国がやるという気がおきないと思います。日本では、ようやく「自殺」を public health problem と思っていただいて、5年間で10億円という自殺対策のための戦略研究が厚生労働省で始まりました。

ところが、STAR*D Studyでは11の薬が使われているのですが、そのうち日本で使える抗うつ薬はたった2つしかないのです。一つがノルトリプチリンで、古い三環系抗うつ剤です。もう一つは、日本で今年発売されたばかりのセルトラリンです。この2つしかないのです。

つまり、「世界の標準治療薬をいち早く日本の患者さんが使えるように」ということを精神科医として非常に思うのですが、現実には全然そうではないということです。そこを改善することなしに、海外の薬物アルゴリズムなど、とても使えるわけはありません。処方できないのですから。そういう問題があるということです。

【スライド-17, 18, 19, 20】

病状別にみたうつ病患者の受診状況と国際共同治験の現状はスライドに示した通りです。

スライド-16



スライド-17



スライド-18



スライド-19



【スライド-21, 22】

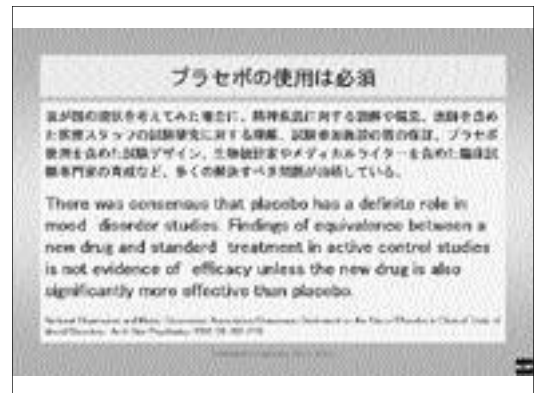
加えて、巨大製薬企業の中でも、実は抗うつ薬のネタというかシーズは枯渇しています。ですので、本当でしたら基礎研究にもっと投資をして、研究開発のブレークスルーを通してシーズを作らなければいけない。

それから、国際共同治験に関わるような基盤を作って、日本でも、いち早く世界の標準薬が日本に入ってくる仕組みを作らなければいけない。但し、それをするためには、精神科医療の領域で実は治験というものに対する理解が非常に十分でなかったりとか、海外では殆どがトレーニングされたナースや臨床心理士が症状評価をしているのに、日本では忙しい精神科医が評価尺度の評価者として治験に入っていたりという問題があります。

こういう色々な細かい仕組みをどんどん改善していかない限り、日本での標準的な抗うつ治療というものは、高齢者を考えた時に絶対にできないと考えております。

今申し上げたスライドに示した課題について、これからも取り組んで行くつもりでございますので、どうぞよろしくお願いいたします。

スライド-20



スライド-21



スライド-22



質疑応答

座長： 先生は、国際共同治験を行う際に、一番大きなバリアになるのはどういう点だと思われますか。

山田： 基本的には治験を実施するサイトの問題だと思います。

つまり、治験を実施する担当医師の知識や、レベルや、時間的な余裕という問題に加えて、評価（評価にもグローバルゼーションを考えると、妥当性の検

討とか色々あるのですけれども）をする人も、医師とは別の人を育てるべきだと思っております。

サイトの問題というのはもう一つ、昔は被験者と言っていましたが、今はパーテシパント（研究参加者）というべき患者さんがエントリーしてもらう際のリクルーティングのところの質というのが、非常に日本は低いと考えています。実際に、精神科に限った話ではありませんが、国際共同治験が日本で出来るかということで、海外の医薬品メーカーのサーベイヤーが日本の医療施設の情報を収集し評価していると思います。そういった点から考えても、サイトの我々精神科医、あるいは治験に関わる精神科領域の医療スタッフのレベルアップをしていかない限り、もっと取り残されてしまうという危機感を非常に持っております。