

原 著

12~17歳の大うつ病性障害患者に対する第一選択薬としての escitalopram の
臨床的有用性に関する後方視的研究

東京女子医科大学医学部精神医学講座（主任：石郷岡純教授）

オオシモ タカシ カワノ ミホ
大下 隆司・河野 美帆

（受理 平成28年1月13日）

A Retrospective Study on the Usefulness of Escitalopram as a First-line Treatment in Patients Aged 12-17 Years
with Major Depressive Disorder

Takashi OSHIMO and Miho KAWANO

Department of Psychiatry, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

In Japan, no evidence has shown the effectiveness and tolerability of novel antidepressants against major depressive disorder (MDD) in adolescents. This retrospective study included patients aged 12 to 17 years with MDD who had received escitalopram between January 2013 and March 2015. The efficacy parameters were the changes of scores from baseline to week 1, 2, 4, 8, 12 in Hamilton's Rating Scale for Depression 17-item (HAM-D17), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), and Clinical Global Impression of Severity (CGI-S). Tolerability was evaluated based on physical findings.

Of 57 subjects, 53 completed 12 weeks of treatment. In comparison of pre- and post-treatment, the total scores of HAM-D17, HAM-A, and CGI-S were significantly improved (HAM-D17: 22.8 ± 6.7 (mean \pm SD) to 7.0 ± 7.1 , HAM-A: 5.6 ± 6.8 to 6.3 ± 6.4 , CGI-S: 5.1 ± 0.9 to 2.1 ± 1.2). Improvement percentile of HAM-A was significantly greater than that of HAM-D17 until 4 weeks, and this significance disappeared after 8 weeks. In completed patients, 69.8% reached remission. Remission rate of patients with moderate anxiety was 100% while that of patients with severe anxiety was 64.4%. Adverse events occurred in 30.4% although none of these were serious. These results suggest that escitalopram is effective and well-tolerated as a first-line treatment for Japanese adolescents with MDD.

Key Words: effective, escitalopram, adolescent, depression, anxiety

緒 言

小児・思春期における大うつ病性障害に対する薬物療法については、成人期とは抗うつ薬への治療反応性が異なることから¹⁾、海外の治療ガイドラインにおいてエビデンスを有する特定の抗うつ薬が推奨されている。本邦における大部分の新規抗うつ薬の添付文書では6~17歳の小児・思春期の大うつ病性障害への投与に際して慎重な判断を要する旨の記載がされている中、escitalopramは12~17歳の患者に関

しこのような記載がない唯一の新規抗うつ薬である。Escitalopramは海外の思春期大うつ病性障害に対する有効性が報告されているが、本邦において思春期の大うつ病性障害に対してescitalopramの臨床的有用性を検討した報告は未だない。

本研究は、escitalopramを12~17歳の思春期大うつ病性障害患者に第一選択薬として用いた臨床的有用性について、不安症状への効果も併せて検討することを目的としている。なお、本研究は個人情報

の保護に十分留意し、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ている。

対象および方法

2013年1月から2015年3月までの期間に、東京女子医科大学病院心身医療科児童精神外来および関連医療機関である代々木の森診療所児童精神科外来を受診したICD-10のF32, F33に該当する12~17歳の大うつ病性障害患者のうち、抗うつ薬服用歴がなく、escitalopramで治療された患者を解析対象とした。

Escitalopramは初期用量10mg/日で1週間投与され、2週目以降の投与量は主治医判断により最大投与量である20mg/日までの範囲で適宜増減された。本研究に参加した2施設においては、12~17歳の大うつ病性障害患者に対して抗うつ薬は単剤投与が原則であったが、抗うつ薬以外の併用薬については主治医の臨床判断によって投与された。

患者および家族に対しては事前に投薬により期待される効果、予想される有害事象、他の治療法の選択肢について十分な情報提供を行い患者および家族の同意を得た後、安全性に対する配慮のもと投薬が実施された。

有効性の評価には、投与開始時(0週)、1週後、

2週後、4週後、8週後、12週後の時点で実施されたHamilton's Rating Scale for Depression 17 items (HAM-D17), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)の各評価尺度の総スコアを用いた。12週後のHAM-D17総スコアが7以下を寛解と定義し、escitalopram投与による寛解率を算出した。また、投与開始時の不安症状の重症度によるescitalopramの効果の違いを検討するため、HAM-A総スコアが18以上を重症群、18未満を中等症群と定義し、各群における寛解率を比較した。さらに、不登校と大うつ病性障害の重症度との関連について検討するため、不登校の有無により2群に分け、投与開始時の各評価尺度の総スコアを比較した。安全性の評価は、通常診療における副作用の問診記録に加え、必要に応じて実施された生化学的検査等の結果を基に行った。

統計解析にはSAS9.4を用いた。投与開始時に対する各評価時点の各評価尺度の総スコアの変化については、一般線形モデルによる反復測定を行い、Huynh-Feldt補正を行った。また、抑うつ症状と不安症状に対するescitalopramの効果発現を比較するために、各時点におけるHAM-D, HAM-Aの総スコアを投与開始時点に対して%変換し、一般線形モデルにおいて経時的変化を伴うデータの解析を行い、Scheffe検定法にて各時点において多重比較を行った。投与開始時の不安重症度による寛解率の差異についてはRyan法による比率の検定、不登校の有無による投与開始時の各評価尺度の総スコアの差異についてはunpaired t検定を行った。いずれも有意水準を5%とし、 $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

Table 1 Characteristics of patients (efficacy analysis, n = 53)

	Male	Female
n (%)	20 (37.7)	33 (62.3)
Age (years, mean \pm SD)	15.4 \pm 1.4	15.9 \pm 1.1
School truancy	12	17

Table 2 Evaluation of improvement on time line of HAM-D17, HAM-A and CGI-S in patients receiving escitalopram as a first-line treatment aged 12-17 years with major depressive disorder (n = 53)

Measurement points		0wk (baseline)	1wk	2wks	4wks	8wks	12wks
HAM-D17 total score	mean	22.8	21.4	18.0	12.8	8.4	7.0
	SD	6.7	6.8	7.1	6.8	6.9	7.1
p-value*		—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
HAM-A total score	mean	25.6	21.4	14.8	10.2	7.2	6.3
	SD	6.8	6.2	6.0	6.0	6.2	6.4
p-value*		—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CGI-S total score	mean	5.1	4.5	3.6	2.8	2.3	2.1
	SD	0.9	0.9	0.9	0.9	1.1	1.2
p-value*		—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*General linear model with repeated measure using Huynh-Feldt correction.

HAM-D17, Hamilton's Rating Scale for Depression 17-item; HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity.

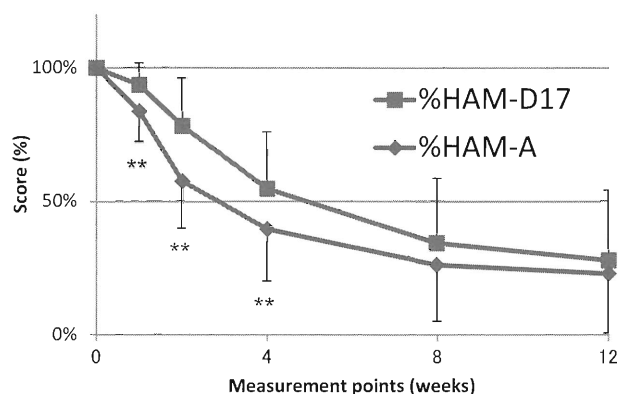


Fig. 1 Improvement curves of %HAM-D17 and %HAM-A in patients receiving escitalopram as a first-line treatment aged 12-17 years with major depressive disorder

The total scores of both Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and Hamilton's Rating Scale for Depression 17-item (HAM-D17) were significantly improved 1 week from the baseline. Improvement percentile of HAM-A was significantly greater than that of HAM-D17 until 4 weeks, and this significance disappeared after 8 weeks.

** $p < 0.05$ General linear model with repeated measure using Sheffe correction, HAM-D17 vs. HAM-A. HAM-D17, Hamilton's Rating Scale of Depression 17-item; HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale.

結 果

2013年1月から2015年3月までに escitalopram を投与した57例のうち、初回以降来院しなかった1例と、有害事象を理由に初回以降の服用を中断した3例を除く53例(男性20例: 15.4 ± 1.4 歳(平均 \pm 標準偏差, 以下同), 女性33例: 15.9 ± 1.1 歳)を有効性の評価対象とした。53例中29例は投与開始時に不登校の状態であった(Table 1)。安全性については、有害事象による初回中断3例を含む56例(男性21例: 15.4 ± 1.5 歳, 女性35例: 15.8 ± 1.4 歳)を評価対象とした。

12週後の時点での服薬継続率は93.0%(53例)であった。12週後の時点の escitalopram 平均投与量は 15.4 ± 5.2 mg/日で、5 mg/日が1例(1.9%), 10 mg/日が23例(43.4%), 20 mg/日が29例(54.7%)であった。併用薬としては、7例に ramelteon, 3例に小建中湯, 2例に zolpidem が投与されていた。

1. 有効性の評価

HAM-D17, HAM-A, CGI-S のいずれの評価尺度においても、escitalopram 投与1週後の時点より経時的に有意な改善が認められた(Table 2)。

HAM-D17 と HAM-A の改善率の経時的変化につ

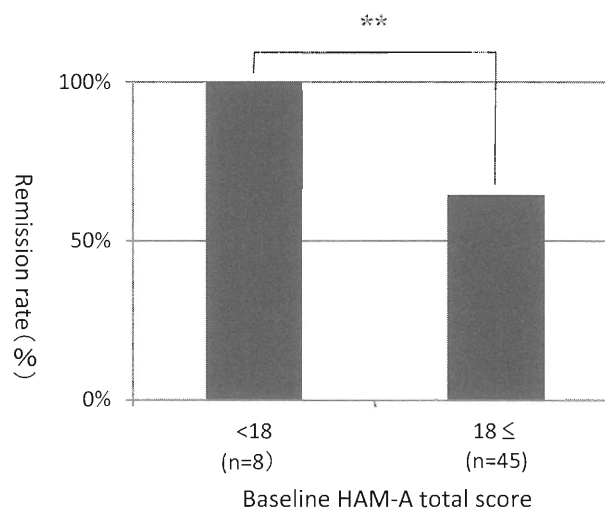


Fig. 2 Comparison of depression remission rate between the group having severer baseline anxiety and the group having moderate or less of baseline anxiety

We analyzed to see if there was any correlation between the remission rates and patients' anxiety levels at baseline. In patients whose score of Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was 18 or more, the remission rate was 64.4% (29/45); however, in patients whose score of HAM-A was less than 18, it was 100% (8/8). Escitalopram seems to treat adolescent patients with mild anxiety more effectively than patients with moderate or more severe anxiety.

** $p < 0.05$ Test of ratio by Ryan's method.

HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale.

いては、1週後から4週後の時点までは有意差が認められたが(いずれも $p < 0.05$), 8週以降は有意差が消失した(Fig. 1)。

Escitalopram による寛解率 ($\text{HAM-D17} \leq 7$) は 69.8% (37例)であり、不安症状の重症度群における寛解率 ($n = 45, 64.4\%$) は中等症群 ($n = 8, 100\%$) に比して有意に低かった(Fig. 2; $p = 0.044$)。

投与開始時に不登校であった29例における投与開始時の HAM-D17 ($p = 7.91 \times 10^{-7}$), HAM-A ($p = 0.013$), CGI-S ($p = 0.0002$) の総スコアは、それ以外の24例に比し有意に高く、また12週後の時点での escitalopram 投与量 ($p = 0.001$) も有意に高用量であった(Table 3)。

2. 安全性の評価

56例中17例(30.4%)において、有害事象が22件認められた(Table 4)。有害事象として最も高頻度に生じたのは悪心・嘔気7件(12.5%)であり、次いで食欲低下4件(7.1%), 眠気2件(3.6%), ふらつ

Table 3 The comparison of baseline values depending on the presence or the absence of truancy

	School truancy positive (n = 29)	School truancy negative (n = 24)	p-value*
HAM-D17 total score	26.3 ± 6.1	18.7 ± 4.8	7.91 × 10 ⁻⁷
HAM-A total score	27.7 ± 6.8	23.1 ± 6.2	0.013
CGI-S total score	5.52 ± 0.69	4.67 ± 0.87	0.0002
Escitalopram dose (mg/day)	17.4 ± 4.7	12.9 ± 4.6	0.001

*Unpaired t-test.

HAM-D17, Hamilton's Rating Scale for Depression 17-item; HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity.

Table 4 Frequency of adverse events (n = 56)

Adverse events	n	%
Nausea	7	12.5
Appetite loss	4	7.1
Somnolence	2	3.6
Headache	2	3.6
Dizziness	2	3.6
Hypomanic	2	3.6
Diarrhea	1	1.8
Abdominal pain	1	1.8
Palpitation	1	1.8

き・めまい2件(3.6%),頭痛2件(3.6%),気分高揚2件(3.6%),下痢1件(1.8%),腹痛1件(1.8%),動悸1件(1.8%)であった。有害事象を理由に初回以降の服用を中断した3例においては、嘔気のみが1例、嘔気と頭痛1例、嘔気とめまい1例であった。これら3例以外の有害事象はいずれも軽度であり、特に治療は要さず、投与期間中に自然に消失した。

考 察

小児・思春期のうつ病性障害に対する薬物療法について、英国のNational Institute for Health and Clinical Excellenceのガイドライン²⁾では、精神療法に反応しない中等症～重症例に対する第一選択薬として fluoxetine (本邦未承認)、第二選択薬として sertraline および citalopram (escitalopram のラセミ体、本邦未承認)が推奨されている。Soutulloら³⁾は、小児・思春期のうつ病性障害に対する薬物療法について、米国のFood and Drug Administrationで承認されている fluoxetine および escitalopram を推奨すると同時に、抗うつ薬投与時の自殺念慮の発現について注意喚起している。黒木ら⁴⁾は多数の海外ガイドラインを基に、小児・思春期のうつ病性障害患者に対する薬物療法には sertraline と escitalopram を推奨しているが、「本邦においては有効性に関する十分なエビデンスは乏しく、慎重に投与すべ

き」と論じている。

本邦においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が2013年3月19日付に出した「新規抗うつ薬(SSRI, SNRI, ミルタザピン)における18歳未満の大うつ病性障害患者を対象とした海外検証的試験に関する調査について」の調査結果報告書⁵⁾に基づき、18歳未満の大うつ病性障害患者に対する海外臨床試験において有効性が認められていない新規抗うつ薬(flvoxamine, sertraline, milnacipran, duloxetine, mirtazapine, paroxetine)について、「18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討する」旨の付記もしくは警告が追加改訂された^{6)~11)}。一方、12~17歳の大うつ病性障害患者に対する海外臨床試験において有効性が報告されている escitalopram¹²⁾¹³⁾については、「12歳未満の大うつ病性障害患者」に対する慎重投与のみが付記された¹⁴⁾。

日本うつ病学会と日本児童青年精神医学会は、上記の新規抗うつ薬に対する記載事項改訂を受け、連名で2013年3月29日に「大うつ病性障害の小児に対する新規抗うつ薬の投与にかかる添付文書改訂に対する見解」¹⁵⁾を出した。その中で、「escitalopram 以外の新規抗うつ薬は一律に6~17歳の大うつ病性障害に対する有効性を確認できていないのに対し、escitalopram のみは12~17歳では有効性を示すデータが報告されていること」が記載されている。しかし、思春期のうつ病性障害患者に対する escitalopram の有効性は海外臨床試験においてのみの報告であり、本邦における思春期のうつ病性障害患者に対し escitalopram の投与を推奨するのは時期尚早との理由から、「年齢により治療反応性が異なることを踏まえ、慎重に薬物療法を実施すること」との指針を示すに留まっている。海外においても現時点で、escitalopram の思春期における大うつ病性障害の前方視的研究は、先に述べた12~17歳を対象とする8週の海外臨床試験(以下、海外8週試験)¹²⁾と、8週の有効例に引き続き実施された24週の延長

試験（以下、海外24週試験）¹³⁾しかない。

当研究の2施設では escitalopram のエビデンスに加えて、セロトニントランスポーターへの選択性の高さから副作用が少ないと考え、2011年の発売以来、思春期のうつ病性障害に対する第一選択薬として原則単剤で使用してきた。そのため本研究は後方視的であるが、切り替え前薬や併用薬による影響は少ないと考えられることから、前方視的研究との比較検討を行った。

本研究における12週後の escitalopram 投与量は 15.4 ± 5.2 mg/日、投与により各評価尺度総スコア（開始時、12週後）は、HAM-D17: 22.8 ± 6.7 , 7.0 ± 7.1 , HAM-A: 25.6 ± 6.8 , 6.3 ± 6.4 , CGI-S: 5.1 ± 0.9 , 2.1 ± 1.2 とそれぞれ有意に改善し、12週後の寛解率は69.8%だった。HAM-A, HAM-D17の総スコアは共に1週目より有意な改善を示した。本研究において escitalopram は12~17歳のうつ病性障害に対する優れた有効性を示した。

Escitalopram の最終投与量は 15.4 ± 5.2 mg/日で、海外8週試験 13.2 ± 2.9 mg/日¹²⁾、海外24週試験 14.04 ± 3.5 mg/日¹³⁾ に比べ高用量であった。本研究の投与開始時の CGI-S スコアが 5.1 ± 0.9 に対し、海外試験は 4.6 ± 0.05 ¹²⁾¹³⁾ と本研究の患者がより重症であったためと考えられる。本研究では投与開始時に、有効性評価の対象とした53例中29例が不登校の状態にあったが、不登校患者の投与開始時の HAM-D17, HAM-A, CGI-S の総スコアはそれぞれ登校患者に比し有意に高く、12週後の時点における escitalopram 投与量が有意に高用量だったことから (Table 3)、投与開始時の重症度が escitalopram の用量に相関する可能性が示唆された。

また、成人患者に対し12週で実施した我々の研究（以下、国内成人試験）では escitalopram の最終投与量は 11.5 ± 4.3 mg/日¹⁶⁾ であったことから、思春期患者は成人患者に比べて高用量必要である可能性が考えられた。

不安重症度別でみた12週後の時点の寛解率は、国内成人試験では重症群が中等症群に対し有意に高かった¹⁶⁾ が、本研究では中等症群が重症群に対し有意に高いという逆の結果になった。うつ病性障害の治療に関わる escitalopram の作用が成人と思春期では異なる可能性が考えられた。今後、さらなる検討が必要である。

投与初期において、抑うつ症状の改善に比し不安症状の改善が大きかったことから、思春期患者にお

いても、不安症状の改善が抑うつ症状の改善に先行する可能性が示唆された。このことは、不安症状の改善に escitalopram の高いセロトニン選択性が関与したとも考えられ、また笠原が提唱した自然なうつ病の回復過程¹⁷⁾ を支持するものである。

安全性評価としては、有害事象が56例中17例に22件認められ、3例が服薬中断したが、いずれの有害事象も escitalopram の国内開発時点で認められている症状であり、思春期患者に対する投与において、特定の有害事象の発生頻度が高くなる傾向や、未知の有害事象は認められなかった。

有害事象の中では、悪心・嘔気7例、食欲低下4例、下痢1例、腹痛1例と消化器症状が多く、中断に至った3例すべて嘔気が発現していた。Escitalopram の初期用量を規定の半量の5mg/日にして消化器症状を軽減すれば、服薬中断を回避できる可能性があると考えられた。

本研究は、併用薬や精神療法に関する明確な制限が設けられていない、実臨床の治療記録を基にした後方視的研究である。また、評価尺度についても自主的に実施されており、評価方法の標準化などがされていないことに注意する必要がある。

結 論

12~17歳のうつ病性障害患者57例に対して escitalopram を第一選択薬とした臨床的有用性について、不安症状への効果も併せて後方視的に検討した。Escitalopram は優れた有効性と安全性を示し、現時点の本邦における12~17歳のうつ病性障害の薬物療法として、第一選択薬に位置づけられる可能性が示唆された。本研究は本邦における初めての思春期のうつ病性障害に対する escitalopram の臨床評価である。

本研究において開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 傅田健三, 大澤茉莉恵, 大宮秀淑ほか: 第8章ライフ・ステージからみた抑うつ 児童期の抑うつ—臨床的特徴と治療ガイドライン—. 精神科治療学 27 (増刊): 283-288, 2012
- 2) National Collaborating Centre for Mental Health: Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary Care. British Psychological Society, Leicester (2005)
- 3) Soutullo C, Figueroa-Quintana A: When do you Prescribe Antidepressants to Depressed Children? Curr Psychiatry Rep 15: 366-373, 2013
- 4) 黒木俊秀, 瀬口康昌, 宮下 聡ほか: 小児・思春期

- うつ病の治療ガイドライン 英国と北米における現況. 臨精医 40:1203-1212, 2011
- 5) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構: 新規抗うつ薬 (SSRI, SNRI, ミルタザピン) における18歳未満の大うつ病性障害患者を対象とした海外検証的試験に関する調査について. <https://www.pmda.go.jp/files/000M5135.pdf>. 参照 (2016年1月13日)
 - 6) デプロメール添付文書 2014年10月改訂. ファルマ, 東京 (2014)
 - 7) ジェイゾロフト添付文書 2015年3月改訂. ファイザー, 東京 (2015)
 - 8) トレドミン添付文書 2013年5月改訂. 旭化成ファーマ, 東京 (2013)
 - 9) サインバルタ添付文書 2015年5月改訂. 日本イーライリリー, 神戸/塩野義製薬, 大阪 (2015)
 - 10) リフレックス添付文書 2014年3月改訂. ファルマ, 東京 (2014)
 - 11) パキシル添付文書 2014年7月改訂. グラクソ・スミスクライン, 東京 (2014)
 - 12) **Emsilie GJ, Ventura D, Korotzer A et al:** Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48: 721-729, 2009
 - 13) **Findling RL, Robb A, Bose A:** Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23: 468-480, 2013
 - 14) レクサプロ添付文書 2015年4月改訂. 持田製薬, 東京 (2015)
 - 15) **日本うつ病学会, 日本児童青年精神医学会:** 大うつ病性障害の小児に対する新規抗うつ薬の投与にかかる添付文書改訂に対する見解. http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/toppdf/PMDA_kaitei_seimei.pdf. 参照 (2014年7月2日)
 - 16) **大下隆司:** エスシタロプラムの抑うつおよび不安に対する効果. *Depress J* 1: 92-95, 2013
 - 17) **笠原 嘉:** 精神科医による言葉の処方 うつ病の場合. *精神誌* 100: 1074-1080, 1998