

臨床疑問 2

がん等の身体疾患によって重要他者を失った（病因死）18歳以上の成人遺族が経験する精神心理的苦痛に対して、向精神薬を投与することは推奨されるか？

臨床疑問 2a

がん等の身体疾患によって重要他者を失った（病因死）18歳以上の成人遺族が経験するうつ病に対して、向精神薬を投与することは推奨されるか？

▶ 推奨文

がん等の身体疾患によって重要他者を失った（病因死）18歳以上の成人遺族が経験するうつ病による抑うつ症状の軽減を目的として、抗うつ薬を投与することを提案する。

■ 推奨の強さ：2（弱い）

■ エビデンスの確実性：C（弱い）

【採用文献の概要：臨床疑問 2a】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が2件^{1,2)}、比較群のない前後比較試験が3件³⁻⁵⁾あった。採用文献1,2,5はDSM-IV、採用文献3はDSM-IV-TR、採用文献4はハミルトンうつ病評価尺度スコア15点以上にてうつ病と評価している。なお、DSM-IV、DSM-IV-TRのうつ病の評価基準については現行のDSM-5と同様である。採用文献の概要を表7（P90）に示す。

Reynolds 3rdら¹⁾は、重要他者の喪失の6カ月前または12カ月後に大うつ病エピソードが始まった50歳以上の成人遺族80名を対象として、効果判定にハミルトンうつ病評価尺度を用いて、三環系抗うつ薬ノルトリプチリン（平均投与量33.9 mg/日）の効果を16週間の無作為化比較試験で検証した。ノルトリプチリン群25名、ノルトリプチリン+対人関係療法群16名、プラセボ群22名、プラセボ+対人関係療法群17名の4グループの比較試験であった。ノルトリプチリン群は、プラセボ群と比べて、ハミルトンうつ病評価尺度の50%以上減少率が有意に高かった(56.0% vs. 45.5%)。また、ノルトリプチリン群は脱落率が28.0%で、プラセボ群の18.2%と比べて高値だった。

Shearら²⁾は、複雑性悲嘆質問票30点以上の18歳以上の成人遺族395名を対象とし、抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬シタロプラム（本邦未承認）の効果を無作為化比較試験で検証した。シタロプラム群101名、シタロプラム+複雑性悲嘆治療（修正対人関係心理療法にPTSDに対する認知・行動療法に基づく技術を加えた治療法）群99名、プラセボ群99名、プラセボ+複雑性悲嘆治療群96名の4グループの比較試験であった。主な尺度として簡易抑うつ症状尺度を用いた。シタロプラム群とプラセボ群を比較した場合、介入12、20週間後の抑うつ症状の程度に有意差は認められなかった。シタロプラム+複雑性悲嘆治療群99名は、プラセボ+複雑性悲嘆治

療群 96 名と比べて、介入 20 週間後の抑うつ症状の程度は有意に軽減された。シタロプラムによる重大な有害事象は認められなかった。

Hensley ら³⁾は、重要他者の喪失の 1 カ月前または 12 カ月後に大うつ病エピソードが始まった 18 歳以上の成人遺族 30 名を対象とし、抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬エスシタロプラム（平均投与量 10.0 mg/日）の効果を、ハミルトンうつ病評価尺度、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度、複雑性悲嘆質問票を用いて、12 週間の比較群のない前後比較試験で検証した。効果量が特に大きかったハミルトンうつ病評価尺度、モンゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度では 50% 以上の改善を認めた。治療早期に、頭痛、嘔気などの有害事象で 3 名が脱落した。

Pasternak ら⁴⁾は、重要他者の喪失後に大うつ病エピソードが始まった高齢の成人遺族 13 名を対象とし、三環系抗うつ薬ノルトリプチリン（平均投与量 49.2 mg/日）の効果を、比較群のない前後比較試験で検証した。主な尺度として、抑うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度、バック抑うつ調査票を用いた。複数の抑うつ症状の評価尺度の有意な改善を認めた。治療継続困難な有害事象は認めなかった。

Zisook ら⁵⁾は、重要他者の喪失 8 週間以内で、喪失後から大うつ病エピソードが始まった成人遺族 22 名を対象とし、抗うつ薬のノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬であるブプロピオン SR（150～300 mg/日）（本邦未承認）の効果を 12 週間の比較群のない前後比較試験で検証した。主な尺度として、ハミルトンうつ病評価尺度を用いた。抑うつ症状、複数の悲嘆の評価尺度の有意な改善を認め、口喝、頭痛、不眠などの有害事象を 20 名で認め、4 名が脱落した。

臨床疑問 2b

がん等の身体疾患によって重要他者を失った（病因死）18 歳以上の成人遺族が経験する複雑性悲嘆に対して、向精神薬を投与することは推奨されるか？

▶ 推奨文

がん等の身体疾患によって重要他者を失った（病因死）18 歳以上の成人遺族が経験する複雑性悲嘆の軽減を目的として、抗うつ薬等の向精神薬を投与しないことを提案する。

■ 推奨の強さ：2（弱い）

■ エビデンスの確実性：C（弱い）

〈複雑性悲嘆とは？〉

死別後、故人への思慕やとらわれなどが長期間継続し、日常生活に支障をきたした状態を複雑性悲嘆という。（III章-1「診断と評価」参照）

【採用文献の概要：臨床疑問 2b】

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が 1 件²⁾、比較群のない前後比較試験が 2 件^{4,5)}あった。

Shear ら²⁾は、複雑性悲嘆質問票 30 点以上の 18 歳以上の成人遺族 395 名を対象とし、抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬シタロプラム（本邦未承認）の効果を無作為化比較試験で検証した。シタロプラム群 101 名、シタロプラム+複雑性悲嘆治療（修正対人関係心理療法に PTSD に対する認知・行動療法に基づく技術を加えた治療法）群 99 名、プラセボ群 99 名、プラセボ+複雑性悲嘆治療群 96 名の 4 グループの比較試験であった。主な尺度として複雑性悲嘆質問票を用いた。シタロプラム群とプラセボ群を比較した場合、介入 12、20 週間後の複雑性悲嘆の程度に有意差は認められなかった。シタロプラム+複雑性悲嘆治療群 99 名は、プラセボ+複雑性悲嘆治療群 96 名と比べて、介入 20 週間後の複雑性悲嘆の程度に有意差は認めなかった。シタロプラムによる重大な有害事象は認められなかった。

Pasternak ら⁴⁾は、重要他者の喪失後に大うつ病エピソードが始まった高齢の成人遺族 13 名を対象とし、三環系抗うつ薬ノルトリプチリン（平均投与量 49.2 mg/日）の効果を、比較群のない前後比較試験で検証した。主な尺度として、典型的な悲嘆の認知調査票、ヤコブ悲嘆強度を用いた。複数の悲嘆の評価尺度では改善を認めなかった。治療継続困難な有害事象は認めなかった。

Zisook ら⁵⁾は、重要他者の喪失 8 週間以内で、喪失後から大うつ病エピソードが始まった成人遺族 22 名を対象とし、抗うつ薬のノルエピネフリン・ドーパミン再取り込み阻害薬であるブプロピオン SR（150～300 mg/日）（本邦未承認）の効果を 12 週間の比較群のない前後比較試験で検証した。主な尺度として、複雑性悲嘆は Typical beliefs questionnaire, 複雑性悲嘆質問票を用いた。複数の悲嘆の評価尺度の有意な改善を認めた。口喝、頭痛、不眠などの有害事象を 20 名で認め、4 名が脱落した。

【解説：臨床疑問 2a/2b】

成人遺族が経験する精神心理的苦痛に対して向精神薬を用いることは臨床現場で一般的に行われている。King ら^{a)}の後ろ向きコホート試験においても、その使用頻度の高さが報告されている。がんで亡くなる 6 カ月前にがんと診断された配偶者またはパートナーを喪失した 15,748 名は、喪失を経験していない 76,381 名と比較して、喪失の前後から開業医への通院、抗うつ薬・催眠薬の処方割合が有意に高かった。一方、Zisook ら^{b)}は、Shear ら²⁾の無作為化比較試験を死因で二次解析して、シタロプラムの服薬遵守率を検証した。自殺による遺族の 12 週間のシタロプラムの服薬遵守率は 35.7%で、事故/他殺による遺族の 50.0%、自然死による遺族の 79.4%と比べて有意に低かった。

今回成人遺族が経験する精神心理的苦痛への向精神薬の有用性を検証した研究についてシステムティックレビューを行った結果、抗うつ薬の有用性を検証した研究のみであった。抑うつ症状に対する抗うつ薬の有用性を検証した無作為化比較試験は 2 件（有効 1 件、無効 1 件）、比較群のない前後比較試験は 3 件（有効 3 件、無効 0 件）であった。複雑性悲嘆に対する抗うつ薬の有用性を検証した無作為化比較試験は 1 件（有効 0 件、無効 1 件）、比較群のない前後比較試験は 2 件（有効 1 件、無効 1 件）であった。

本臨床疑問での無作為化比較試験のエビデンスの確実性の評価であるが、全体的にエビデンスの確実性の高い研究が少なかった。そのため、全体として非直接性のドメインは研究の質に応じて中ないし高が妥当と考えた。採用文献2はコンシールメントの記載がなかったためエビデンスの確実性を一段下げる必要があると考えた。採用文献1は、コンシールメントの記載がなく、intention to treat (ITT) 解析を実施していないため、採用文献2よりエビデンスの確実性をさらに一段下げる必要があると考えた。

抗うつ薬の種類に関して、無作為化比較試験で選択されていたシタロプラムは本邦未承認、ノルトリプチリンは本邦では実臨床の場での現在の使用は比較的少ない。ただし、採用文献3で使用されたエスシタロプラムは、シタロプラムの光学異性体で、本邦で「うつ病・うつ状態」で承認されており、採用文献1, 2の無作為化比較試験の結果と、複数の前後比較試験の結果から、推奨レベルは低いものの投与を提案すると判断した。本臨床疑問の採用文献の対象者は主に重要他者の喪失前後に大うつ病のエピソードが始まった遺族であるが、うつ病の特徴に関しては言及されていないために、抗うつ薬の投与は個々の患者の状態に応じて判断する必要がある。複雑性悲嘆に対して抗うつ薬の効果を評価した研究も同様に限られており、採用文献2の結果からは投与は推奨しないと判断した。

したがって、本ガイドラインでは、がん等の身体疾患によって重要他者を失った(病因死) 18歳以上の成人遺族が経験する精神心理的苦痛に対して、抑うつ症状の軽減を目的として抗うつ薬を投与することは提案するが、複雑性悲嘆の軽減を目的として抗うつ薬等の向精神薬を投与しないことを提案する。

なお一般的な薬物療法に関する使用方法については、III章-7「一般的な薬物療法、特に向精神薬の使い方について」を参照されたい。また抑うつ状態と複雑性悲嘆の状態か判断が難しい時は、複雑性悲嘆に詳しい専門家へ相談するとよい。

(阪本 亮, 蓮尾英明)

II 文献

- 1) Reynolds CF 3rd, Miller MD, Pasternak RE, et al. Treatment of bereavement-related major depressive episodes in later life: a controlled study of acute and continuation treatment with nortriptyline and interpersonal psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 202-8
- 2) Shear MK, Reynolds CF 3rd, Simon NM, et al. Optimizing treatment of complicated grief: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 685-94
- 3) Hensley PL, Slonimski CK, Uhlenhuth EH, et al. Escitalopram: an open-label study of bereavement-related depression and grief. *J Affect Disord* 2009; 113: 142-9
- 4) Pasternak RE, Reynolds CF 3rd, Schlernitzauer M, et al. Acute open-trial nortriptyline therapy of bereavement-related depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 307-10
- 5) Zisook S, Shuchter SR, Pedrelli P, et al. Bupropion sustained release for bereavement: results of an open trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 227-30

II 参考文献

- a) King M, Vasanthan M, Petersen I, et al. Mortality and medical care after bereavement: a general practice cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e52561
- b) Zisook S, Shear MK, Reynolds CF, et al. Treatment of complicated grief in survivors of suicide loss: a HEAL report. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 17m11592

表7 臨床疑問2：採用文献の概要

著者(国)年	研究デザイン	対象者	死別の原因	死別からの平均年数	介入方法	測定項目	結果
Reynolds 3rd CF (アメリカ) 1999 ¹⁾	無作為化比較試験	重要他者の喪失の6カ月前または12カ月後に大うつ病エピソードが始まった50歳以上の成人遺族80名	限定せず	8カ月前後	<ul style="list-style-type: none"> 三環系抗うつ薬ノルトリプチリン(平均投与量 33.9 mg/日)の効果を16週間の無作為化比較試験で検証 ノルトリプチリン群 25名, ノルトリプチリン+対人関係療法群 16名, プラセボ群 22名, プラセボ+対人関係療法群 17名の4グループの比較試験 	うつ	<ul style="list-style-type: none"> ノルトリプチリン群は、プラセボ群と比べて、ハミルトンうつ病評価尺度の50%以上減少率が有意に高かった (56.0% vs. 45.5%) ノルトリプチリン群は脱落率が28.0%で、プラセボ群の18.2%と比べて高値だった
Shear MK (アメリカ) 2016 ²⁾	無作為化比較試験	複雑性悲嘆質問票 30点以上の18歳以上の成人遺族 395名	疾患 64.6% 事故 14.7% 自殺 14.7% 殺人 4.1% など	4.7年	<ul style="list-style-type: none"> シタロプラム (本邦未承認) の効果を20週間の無作為化比較試験で検証 シタロプラム群 101名, シタロプラム+複雑性悲嘆治療群 99名, プラセボ+複雑性悲嘆治療群 99名, プラセボ+複雑性悲嘆治療群 96名の4グループの比較試験 	うつ 複雑性 悲嘆	<ul style="list-style-type: none"> シタロプラム群とプラセボ群を比較した場 合、介入 12, 20 週間後の抑うつ症状、複雑性悲嘆の程度に有意差は認められなかった シタロプラム+複雑性悲嘆治療群 99名は、プラセボ+複雑性悲嘆治療群 96名と比べて、介入 20 週間後の抑うつ症状の程度は有意に軽減されたが、複雑性悲嘆の程度に有意差は認めなかった シタロプラムに重大な有害事象を認めなかった
Hensley PL (アメリカ) 2009 ³⁾	比較群のない前後比較試験	重要他者の喪失の1カ月前または12カ月後に大うつ病エピソードが始まった18歳以上の成人遺族 30名	限定せず	1年以内	<ul style="list-style-type: none"> エスシタロプラム (平均投与量 10.0 mg/日) の効果を12週間の比較群のない前後比較試験で検証 	うつ	<ul style="list-style-type: none"> 効果量が特に大きかったハミルトンうつ病評価尺度、モンゴメリー-アズベルグうつ病評価尺度では 50%以上の改善を認めた 治療早期に、頭痛、嘔気などの有害事象で3名が脱落した
Pasternak RE (アメリカ) 1991 ⁴⁾	比較群のない前後比較試験	重要他者の喪失後に大うつ病エピソードが始まった高齢の成人遺族 13名	限定せず	11.8カ月	<ul style="list-style-type: none"> ノルトリプチリン (平均投与量 49.2 mg/日) の効果を比較群のない前後比較試験で検証 	うつ 複雑性 悲嘆	<ul style="list-style-type: none"> 複数の抑うつ症状の評価尺度の有意な改善を認めたが、複数の悲嘆の評価尺度では改善を認めなかった 治療継続困難な有害事象は認めなかった
Zisook S (アメリカ) 2001 ⁵⁾	比較群のない前後比較試験	重要他者の喪失8週間以内で、喪失後から大うつ病エピソードが始まった成人遺族 22名	限定せず	2カ月以内	<ul style="list-style-type: none"> ブプロピオン SR (150~300 mg/日) (本邦未承認) の効果を12週間の比較群のない前後比較試験で検証 	うつ 複雑性 悲嘆	<ul style="list-style-type: none"> 抑うつ症状、複数の悲嘆の評価尺度の有意な改善を認め、両者の相関は比較的高かった 口喝、頭痛、不眠などの有害事象を20名で認め、4名が脱落した