

〈原 著〉

宇佐美 政英*, 齊藤 万比古*, 傳田 健三**, 齊藤 卓弥***, 岡田 俊****,
松本 英夫*****, 山田 佐登留*****

児童・青年期における SSRI/SNRI の使用実態と安全性に関する全国調査

児童青年精神医学とその近接領域 52(1) ; 21—35 (2011)

本調査は日本児童青年精神医学会「薬物療法に関する委員会」によって策定された。その目的はわが国における児童・青年を対象とした SSRI/SNRI の使用の実態を把握し、児童・青年期における SSRI/SNRI 使用の安全性と有効性について明らかにすることであった。本調査は診療録を用いた後方視研究であり、調査対象は日本児童青年精神医学会からの調査協力に同意を得られた機関であり、計37施設・483事例を解析対象とした。カルテ調査の対象は2007年1月から2007年12月までの1年間に所属機関を初診した7歳以上18歳未満の児童・青年期患者の中で、SSRI/SNRI を使用したすべての患者であった。

本調査の結果から、① SSRI/SNRI を投与した患者の64%に軽度改善以上の効果を認めたこと、② SSRI/SNRI を使用した患者の17%に何かしらの副作用を認めたこと、③ SSRI/SNRI を使用した患者の4% (21名) に自殺関連事象の出現を認めたこと、④自殺関連事象を認めた21名のうち6名 (1.2%) は使用した SSRI と自殺関連事象の出現の関係性が高いと主治医が指摘していたこと、⑤自殺関連事象が出現した21症例のいずれにおいても薬剤中止などの対応策によって速やかに自殺関連事象が消失していたこと、⑥ SSRI が処方された患者の診断は気分障害が37%、広汎性発達障害が24%、強迫性障害が15%、社交不安障害が15%、パニック障害が2%であることがわかった。

これらの結果は SSRI/SNRI の使用における自殺関連事象の出現についてはわが国においても欧米同様に留意する必要があることを示していた。そして、SSRI/SNRI の使用に多くの適応外使用を認めることから、各疾患に対する使用効果に関するエビデンスの蓄積と同時に適切な使用指針の策定が望まれるところであった。

Key words : child and adolescent, efficacy, pharmacotherapy, safety, suicide related event

I. はじめに

近年、児童・青年期の大うつ病性障害に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬

(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: 以下 SSRI) およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor: 以下 SNRI) の使用の是非について検討が加えられている (Haddad, 2001; Libby et al., 2007; Posner et al., 2007; 岡田, 2008; 花田ら, 2008; Tsapakis et al., 2008; Gören, 2008; Prager, 2009; Dean et al., 2009)。

2003年6月10日に英国医薬品安全委員会 (Committee on Safety of Medicines: CSM) から英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: MHRA) を通じ

*独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院
児童精神科
〒272-8516 市川市国府台1-7-1
e-mail: usami.masahide@gmail.com
**北海道大学医学部保健科学研究院生活機能学分野
***日本医科大学精神医学教室
****京都大学医学部精神医学教室
*****東海大学医学部専門診療学系精神科学
*****東京都小児総合医療センター
2010年5月11日受稿, 2010年11月28日受理

て18歳未満の大うつ病性障害患者へのパロキセチンの投与を原則禁忌とする勧告 (CSM, 2003a) がおこなわれたことは記憶に新しいであろう。このセンセーショナルな勧告はすぐさま各国へと波及していき、同年6月19日には米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) が「18歳未満の大うつ病性障害に対するパロキセチン投与を推奨しない」と発表し、同年8月25日には厚生労働省も同様にパロキセチンの大うつ病性障害への投与を禁忌とした。これらの騒動は最終的にMHRAが欧州医薬品審査庁 (European Medicines Evaluation Agency: EMEA) と協議し、自殺行動と攻撃性のリスク増加と関連性が認められるため、児童青年期には使用すべきではないと勧告した。しかし、この事態は2005年4月に欧州全体で18歳未満のパロキセチンの使用が禁忌から特別な使用上の注意へと変更されることに落ち着いた。ここでいう特別な使用上の注意とは医師の裁量権を認め、一概に全て禁忌にはせずその臨床的必要性について考慮した結果である (岡田, 2008)。

ところが、このような主旨の勧告はパロキセチンだけを対象とした勧告にとどまらなかった。2003年12月にCSMはfluoxetine以外の新規抗うつ薬においてもベネフィットに対するリスクが不明確で、18歳未満の大うつ病性障害患者において使用すべきではないと結論づけた (CSM, 2003b)。さらに、FDAは2003年6月にパロキセチンに関する勧告を出したときから、パロキセチン以外の新規抗うつ薬に関しても検討を開始しており、2004年の3月に自殺関連事象の出現や activation syndrome、さらには躁転についての勧告を行った (FDA, 2004a)。加えてFDAはSSRIおよび新規抗うつ薬の有効性と安全性について検討を行い、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、mirtazapine、fluoxetine、escitalopram、venlafaxine、citalopram、bupropion、nefazodoneのいずれにおいても自殺関連事象のリスクが高まると報告した (本邦で調査時に発売されていない薬剤は英

語表記とした: FDA, 2004b)。さらに2006年12月にFDAはパロキセチンを含む11種類の抗うつ薬の治験データも解析して、24歳以下を対象とした抗うつ薬の使用に注意を促した (FDA, 2006)。一方でわが国においても、それら欧米での報告を受けて厚生労働省が当時発売されていた新規抗うつ薬について、使用上の注意として同様の勧告を出した (厚生労働省, 2007)。

これらの児童・青年期事例に対する抗うつ薬投与に対する警告はわが国においてもさまざまなマスメディアに取り上げられ、処方する側の臨床医だけでなく、実際に薬物療法を受ける側である患者に些かの混乱をもたらしたといえる。その一方で抗うつ薬には一定の効果がある。特に重症うつ病や入院が必要な事例や、自殺企図を認めた事例への有効性に関する報告 (Tsapakis et al., 2008) もあり、今後よりいっそうの臨床的な調査が必要な分野でもある。

上記の現状を背景として日本児童青年精神医学会「薬物療法に関する委員会」を中心とした学会主導型のSSRIおよびSNRIの使用実態に関する全国調査が策定された。筆者はその委員の一人であり、本稿にてその集計および検討結果について若干の考察を加えて報告する。

II. 目的

本調査はわが国における児童・青年期事例に対するSSRI/SNRIの使用の実態を把握すること、児童・青年期におけるSSRI/SNRI使用の安全性と有効性について検討することの二つを目的とした。特にSSRI/SNRIを使用したことによる自殺関連事象などの副作用の出現に注目して本調査計画は策定された。

III. 方法

本調査は診療録を用いた後方視研究である。調査対象となった医療機関は①日本児童青年精神医学会評議委員92名が在籍している医療機関、②同学会認定医142名が在籍している医療機関、③同学会評議委員から紹介を受けた医療機関、の中で日本児童青年精神医学会「薬物療法に関

する委員会」から調査の協力の依頼を受け、その同意が得られた206機関である。この206機関に調査票を送った。

診療録調査の対象は2007年1月から2007年12月までの1年間に所属機関を初診した7歳以上18歳未満の児童・青年期患者の中で、SSRI/SNRIを使用したすべての患者である。対象薬剤服用経験はあるが初診時に未服薬（最低1週間以上）であれば調査対象としており、初診時に対象薬剤を服用中の患者は対象外とした。また、対象となった患者については、処方開始後3カ月の服薬状況と状態像に関して調査票を用いたアンケート調査を行った。

調査用紙には登録票、調査票1、調査票2の三種類がある。

1. 登録票

登録票は患者背景に関する内容の質問紙である。その内容は①性別および学年、②診断、③家族背景、④自殺関連事象の既往歴、⑤薬剤使用歴である。

登録事例の診断名については、二つの方法で質問した。第一の方法はDSM-IV-TRに準拠した診断名を記入する形式であり、もう一つの方法は「大うつ病性障害」、「気分変調性障害」、「双極性障害」、「その他の気分障害」、「パニック障害」、「強迫性障害」、「社交不安障害」、「PTSD」、「摂食障害(AN)」、「摂食障害(BN)」、「広汎性発達障害」、「注意欠如・多動性障害(以下ADHD)」、「精神遅滞」、「その他」の14項目の中から主な診断名を選択する形式である（なお複数選択は可能とした）。

自殺関連事象については、2004年にFDAによって行われた抗うつ薬による自殺関連事象の調査の際にコロンビア大学によって作成された分類(Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment: 以下コロンビア分類とする)を採用した(Posner et al., 2007)。コロンビア分類は自殺完遂、自殺未遂、切迫した自殺行動に向けての準備、自殺念慮、自傷行為、事故、その他、の7つに大きく分けられる。

この中でも自傷行為については、自傷行動(自殺の意図なし、主に周囲に影響を与える目的)、自傷行動(自殺の意図なし、主に内的状態に影響を与える(苦悩からの開放)目的)、自傷行動(自殺の意図は不明)の3つに分類される。

2. 調査票1

調査票1を用いて①使用したSSRI/SNRI、②SSRI/SNRIの使用状況、③使用薬剤の効果、④使用薬剤における副作用について質問した。①使用したSSRI/SNRIについてフルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、ミルナシプランの中から1薬剤を選択する形式で質問した。②SSRI/SNRIの使用状況については、使用薬剤を増量・減量の場合や他の薬剤に変更した場合に薬剤名とその投与量について経時的に記載する回答方法とした。

③使用薬剤の効果については、「全般改善度(悪化とは当初の標的症状の悪化を意味する。躁転の場合は別項目に記載)」と記載して質問した。その回答の形式は「著明改善」、「中度改善」、「軽度改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」、「躁転」および「不明」の8項目の中から一つを選択する形式であった。効果判定をおこなった時期については「調査期間(12週間)満了時」もしくは「途中中止時(他治療へ変更含む)」のいずれかを選び、その月日を記入する形式で質問した。

④使用薬剤の副作用について、はじめに自殺関連事象と考えられる症状が出現した場合には、調査票2を記載するように明記した。さらに、自殺関連事象以外の副作用については「あり」、「なし」のいずれかひとつを選択して、その内容については自由記載とした。

3. 調査票2

調査票2は、調査票1において自殺関連事象を認めた事例だけを記載する形式とした。その内容はSSRI/SNRIを投与した患者の自殺関連事象の内容および投薬内容に関する質問紙であ

る。

自殺関連事象出現時に使用していたSSRI/SNRIの投与量の増減については、その増減前後の投与量について記入する形式で質問した。さらに「著明な情動不安定」については「不安」、「焦燥感」、「パニック発作」、「不眠」、「易刺激性」、「敵意」、「衝動性」、「アカシジア」、「軽躁状態および躁状態」、「その他」の10項目の中から複数回答の形式で質問した。

また、著明な情動不安定（いわゆる activation syndrome）の出現時の状態像についても「改善」、「改善傾向」、「不変」、「悪化」、「かなり悪化」、「不明」の6項目から一つ選択する形式で質問した。自殺関連事象の後の対処方法については使用薬剤の「完全中止」、「変更」、「継続」の3つの選択肢から一つ選ぶ形式で質問した。「変更」を選んだ場合には「減量」、「増量」、「切替」のいずれかを選択する形式とした。

自殺関連事象の転帰については「回復」、「軽快」、「回復（後遺症あり）」、「未回復」、「死亡」、「不明」の中から一つ選ぶ形式で質問を行った。さらに出現した自殺関連事象と使用したSSRI/SNRIとの因果関係に関して、「あり」、「恐らくあり」、「可能性低い」、「ない」の4つの選択肢の中から一つ選ぶ形式で質問を行った。

IV. 対象

206施設のうち37施設（18%）から483事例に関する回答を得ることができた。この483事例を解析対象とした。

V. 倫理的配慮

調査は通常の臨床業務によって診療録から得られる情報のみを用いた後方視調査である。配布した調査説明用紙を用いて、対象施設における倫理委員会の承認を得ることを本調査の原則とした。そのため、本調査は対象施設の倫理委員会の承認を得た上で行われた。

表1 483名の主診断名（複数回答あり）

診断名	児童数	
広汎性発達障害	119	25%
大うつ病性障害	109	23%
社会不安障害	74	15%
強迫性障害	73	15%
気分変調性障害	35	7%
その他の気分障害	25	5%
摂食障害（神経性無食欲症）	22	5%
精神遅滞	21	4%
心的外傷後ストレス障害	16	3%
パニック障害	14	3%
注意欠如・多動性障害	9	2%
双極性障害	8	2%
摂食障害（神経性大食症）	4	1%
その他	128	27%

VI. 結果

1. 対象事例の特徴

1) 対象事例の性別と年齢

483名の性別は不明の3名を除くと男児が216名（44%）、女児が264名（56%）であった。学年の内訳は小学生が103名（23%）、中学生が203名（46%）、高校生が138名（31%）であった。

2) SSRIもしくはSNRIの投与開始年齢

SSRIもしくはSNRIの投与開始年齢は平均13.6±2.7歳であった。

3) 対象事例の診断

483名の診断については、DSM-IV-TRに準拠した診断に記載漏れが多かったため、本稿では選択肢による回答から得られた結果のみを集計した（表1）。まず、選択肢による回答を集計すると、「広汎性発達障害」が119名（25%）、「大うつ病性障害」が109名（22%）、「社交不安障害」が74名（15%）、「強迫性障害」が73名（15%）、「気分変調性障害」が35名（7%）、「双極性障害」が8名（2%）、「その他の気分障害」が25名（5%）、「パニック障害」が14名（3%）、「心的外傷後ストレス障害」が16名（3%）、「摂食障害（神経性無食欲症）」が22名（5%）、「摂食障害（BN）」が4名（1%）

表2 最初に投与した薬剤別の児童数と投与量

最初に投与した薬剤	児童数	初回平均投与量	調査期間中の平均投与量
フルボキサミン	319名	38.2±18.5 mg	64.0±36.5 mg
パロキセチン	85名	11.4± 3.5 mg	17.3± 9.0 mg
セルトラリン	65名	28.1±10.8 mg	49.8±23.7 mg
ミルナシプラン	13名	36.2±12.6 mg	56.7 mg ±41.7 mg

「AD/HD」が9名(2%),「精神遅滞」が21名(4%),「その他」が128名(27%),であった。「その他」の内訳は「適応障害」が36名,「身体表現性障害」が24名,「選択性緘黙」が7名(%) ,「解離性障害」が6名,「全般性不安障害」が5名,「統合失調症」が4名,「転換性障害」が3名,「チック障害」が3名,「てんかん」が2名,「愛着障害」が2名,「抜毛症」が2名,「特定の恐怖症」,「他の重度ストレス障害」,「反応性愛着障害」,「悲観的なことをいうようになり,抑うつ気分が増強した」,「心因反応,分離不安」,「食物回避性情緒障害」,「情緒障害(BPD疑い)」,「小児期の行動と情緒の障害」,「広場恐怖」,「境界性パーソナリティ障害」,「トゥレット症候群」,「遺尿症」,「急性ストレス障害」,「学習障害」が各1名,未記入や不明と記載された回答が18名,であった。

さらに「大うつ病性障害」,「気分変調性障害」,「双極性障害」,「特定不能の気分障害」,および「その他」の欄に記載されていた「小うつ病性障害」を含めた「気分障害」は総計で178名(37%)となり,広汎性発達障害を超えて最も多かった。

4) 自殺関連事象の既往歴

SSRI/SNRI 投与以前の自殺関連事象の既往歴については483名中74名(15%)に認め,その内訳は高校生が21名(28%),中学生が38名(51%),小学生が2名(3%),不明13名(18%)であった。74名の性別は男児18名(24%),女児55名(74%),不明1名(2%)であった。すなわち,SSRI/SNRI を投与する以前に,全対象15%にのぼる症例が自殺関連事象の既往があったことが明らかになった。

自殺関連事象の内容については46名から回答

があり,リストカットが33名,大量服薬が8名,飛び降りりが5名であった。

自殺関連事象に関するコロンビア分類について74名中57名から回答があった。自傷行動(自殺の意図なし,主に内部状態に影響を与える(苦悩からの開放)目的)が16名(28%),自傷行動(自殺の意図は不明)が11名(19%),自殺念慮が10名(18%),自殺未遂が7名(12%),自傷行動(自殺の意図なし,特定不能)が5名(9%),自傷行動(自殺の意図なし,主に周囲に影響を与える目的)が4名(7%),切迫した自殺行動に向けての準備が1名(2%),不明3名(5%)であった。

5) SSRI/SNRI の使用実態について

(1) 使用薬剤

483名に対して調査期間中に使用した薬剤別の投与人数を集計した。

使用された薬剤はフルボキサミンが483名中325名(67%),パロキセチンが91名(19%),セルトラリンが74名(15%),ミルナシプランが17名(4%)であった(重複を含む)。

調査期間中の使用薬剤数についてはSSRIもしくはSNRIのうち1剤だけ投与されていた者は483名中459名(95%),2剤投与した者は24名(5%),3種類以上投与された者は認めなかった。

6) 使用した薬剤の選択理由と対象疾患

使用したSSRI/SNRIの選択理由は「うつ症状」が144名(30%),強迫症状以外の「不安」が89名(18%),「強迫症状」は40名(8%)「副作用の少なさ」が34名(7%),「使用経験が多いから」が18名(4%),「広汎性発達障害の固執症状」が14名(3%)などであり,「未記入」が123名(26%)であった。

表3 対象事例483名の診断別の予後

	診断名 (複数回答あり)							全対象患者 n=483
	気分障害	不安障害	広汎性発達 障害	適応障害	身体表現性 障害	摂食障害	その他	
	n=178	n=171	n=117	n=35	n=27	n=24	n=75	
著明改善	23(13%)	17(10%)	11 (9%)	2 (6%)	4(15%)	6(22%)	4 (5%)	55(11%)
中等度改善	40(22%)	52(30%)	33(28%)	11(31%)	7(26%)	6(22%)	17(23%)	125(26%)
軽度改善	46(26%)	54(31%)	34(29%)	13(37%)	5(19%)	6(22%)	16(21%)	132(27%)
不変	58(33%)	41(24%)	31(26%)	6(17%)	6(22%)	6(22%)	34(45%)	142(29%)
予後 やや悪化	8 (4%)	5 (3%)	4 (3%)	2 (6%)	2 (7%)	3(11%)	2 (3%)	19 (4%)
悪化	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (1%)
重度悪化	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
躁転	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (1%)
不明	1 (1%)	2 (1%)	2 (2%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (1%)

使用した薬剤および疾患別（重複あり）について、事例数を集計した。フルボキサミンが投与された事例の診断は、気分障害が114名（35%）、不安障害が112名（34%）、広汎性発達障害が82名（25%）、などであった。パロキセチンでは不安障害が42名（45%）、広汎性発達障害が22名（24%）、気分障害が21名（23%）、などであった。セルトラリンでは気分障害が34名（45%）、不安障害が19名（25%）、広汎性発達障害が11名（15%）、などであった。ミルナシプランでは気分障害が9名（53%）、広汎性発達障害と適応障害がそれぞれ2名（13%）、不安障害と身体表現性障害が1名（15%）であった。

7) 使用薬剤の投与量とその経過

使用薬剤の投与継続に関しては、未記入が483名中37名（7%）であった。初回平均投与量および調査期間中の平均投与量については表2に示す。いずれの薬剤においても、その平均投与量は保険で定められた最大使用量を超えなかった。483名中9名（2%）は、調査期間中に初回に選択した薬剤を増量することなく使用し続けた。次いで初回に選択した薬剤の投与量を増量したのが298名（62%）、他のSSRI/SNRIへの変更が23名（5%）、他のSSRI/SNRIへと変更することなく使用薬剤の投与を初期投与量で中断したのが116名（24%）

であった。

8) 効果判定

SSRIおよびSNRIを投与された483名の中で「著明改善」、「中度改善」、「軽度改善」のいずれかを選んだ事例は483名中312名（65%）であった（表3）。逆に「やや悪化」、「悪化」のいずれかを選んだ事例は21名（4%）であった。また、483名中2名（1%）において「躁転」を認め、「不明」が6名（1%）であった。

これらの結果を気分障害、不安障害、摂食障害、広汎性発達障害、適応障害、身体表現性障害、その他、の7疾患別に集計した（表3）。その結果は「著明改善」、「中度改善」、「軽度改善」のいずれかの改善傾向を認めた事例は気分障害が61%、不安障害が71%、広汎性発達障害が66%、適応障害が74%、身体表現性障害が60%、摂食障害が66%で、いずれの疾患においてもある程度の改善が認められた。

9) SSRI/SNRIの副作用

SSRI/SNRIの投与によって483名中80名（17%）に何かしらの副作用が出現し、このうち自殺関連事象は21名（4%）に認めた（表4）。

10) 自殺関連事象を認めた21名

(1) 投与薬剤

自殺関連事象の副作用を認めた21名の診断、性別、年齢、使用薬剤（向精神薬のみ）の集計

表4 出現した副作用の内容

副作用	症例数
嘔気	21
自殺関連事象	21
眠気	11
頭痛	5
消化器症状	5
全身倦怠感	4
ふらつき	3
Activation syndrome	2
易刺激性	2
軽躁状態	2
幻覚	2
手指振戦	2
焦燥感	2
衝動性	2
不眠	2
薬疹	2
夜尿	1
悪夢	1
肝機能障害	1
起立性低血圧	1
発熱	1
頻尿	1
腹痛増悪	1

結果を表5に示す。この21名は女兒が多く、SSRI/SNRI 使用開始平均年齢は 14.5 ± 2.2 歳であった。次に21名の診断は併存障害を含めると21名中10名に大うつ病性障害や気分変調症、特定不能の気分障害を含む気分障害を認めた。

主に使用した SSRI/SNRI はフルボキサミンが16名、パロキセチンが4名、セルトラリンが1名、ミルナシプランが0名であった。各薬剤の投与量はフルボキサミンが平均 73.3 ± 38.2 mg/日、パロキセチンが 23.3 ± 12.4 mg/日、セルトラリンが 50.0 ± 0.0 mg/日であった。

21名全員で SSRI/SNRI を増量した時期に自殺関連事象が出現していた。フルボキサミンは平均 45.8 ± 35.6 mg/日から 84.4 ± 43.2 mg/日へと増量され、パロキセチンは平均 15.0 ± 5.0 mg から 35.0 ± 5.0 mg/日まで増量された時期であった。セルトラリンについては投与量に関する有効回答を認めなかった。

(2) 自殺関連事象

21名に発生した自殺関連事象に関するコロンビア分類の結果は、自殺念慮が1名、自傷行為が16名、その他が2名であった。自殺企図は2名に認め、すべて大量服薬であり、完遂者はいなかった。自殺念慮は1名に認めた。自傷行為は16名に認め、その内容はリストカットが多く、1名の不明をのぞけばすべて自殺の意図は認めなかった。

(3) 情動不安定

自殺関連事象を認めた21名中5名に著明な情動不安定を認めた。その内容は、「不安」が5名、「焦燥感」が3名、「不眠」が1名、「アカシジア」が1名、「パニック発作」、「易刺激性」・「敵意」、「衝動性」、「軽躁状態および躁状態」は0名であった(重複あり)。

著明な情動不安定が出現したときの状態像は「改善」が2名、「改善傾向」が4名、「不変」が8名、「悪化」が6名、「かなり悪化」は0名、「不明」が1名であった。その状態像の具体的な内容は、〈イライラしていた、不安だった〉、〈ソワソワして落ち着かない〉、〈集中できない、イライラ〉(すべて原文のまま)などであった。

(4) 効果判定とその状態像

自殺関連事象を認めた21名の使用薬剤の効果に関する質問に対して、「著明改善」が1名(5%)、「中程度改善」が3名(14%)、「軽度改善」が4名(19%)、「不変」が8名(38%)、「やや悪化」が4名(19%)、「悪化」・「重度悪化」・「躁転」は0名(0%)、「不明」が1名(5%)であった。これらの判定時期については「3カ月の調査期間満了時」が10名、「3カ月未満で投与薬剤の中止時」が11名であった。

(5) 対処方法

使用薬剤の「完全中止」が6名(29%)、「変更」が3名(14%)、「継続」が12名(57%)であった。「変更」の内訳は「減量」および「増量」が0名、「切替」が3名であった。その対処方法を原文のまま記載すると〈フルボキサミンを中止した〉、〈薬剤の親管理〉、〈経過観察〉であった。

表5 自殺関連事象を認めた21名

NO	就学年次	性別	主診断	投与開始 時年齢	主薬剤名 ^(注1)	自殺関連事象 ^(注2)	内容	発生時 病態	治療の 措置
1	中三	男	大うつ病性障害	14	パロキセチン	自殺企図	過量服薬	不明	完全中止
2	中二	女	対人恐怖	13	フルボキサミン	自傷行為 (自殺意図不明)	リストラット	改善傾向	切替
3	不明	女	身体表現性障害、 広汎性発達障害	8	フルボキサミン*	その他	悪夢、激しい情緒不安定	不変	切替
4	中三	女	社会不安障害	14	パロキセチン	自傷行為 (意図なし・開放)	過量服薬、リストラット	改善	継続
5	中三	女	解離性障害	14	フルボキサミン	自傷行為 (意図なし・周囲)		不変	継続
6	中一	男	急性ストレス障害、 広汎性発達障害	不明	フルボキサミン	自殺念慮(切迫なし)、自 傷行為(意図なし・周囲)	「死にたい」と訴える、 ドアを拳で強く叩く	不変	継続
7	中三	女	気分変調症	15	フルボキサミン*	自傷行為 (意図なし・開放)		改善傾向	継続
8	高一	女	心的外傷後ストレス障害	16	フルボキサミン	自傷行為 (意図なし・周囲)	低層階からの飛び降り、 車道への飛び出し	悪化	継続
9	中二	男	強迫性障害	13	フルボキサミン*	その他		不変	完全中止
10	中三	男	特定不能のうつ病性障害	15	パロキセチン	自殺念慮 (切迫なし)	気分が落ちこんだ時に死に たくなることがある	改善	切替
11	不明	女	境界性パーソナリティ障害、 気分障害	17	フルボキサミン	自傷行為 (意図なし・周囲)	上肢を傷つける行為	不変	完全中止
12	中三	女	神経性大食症排出型	14	フルボキサミン	自傷行為 (意図なし・開放)	リストラット	不変	継続
13	中一	女	抜毛癖	12	フルボキサミン	自傷行為 (意図なし・周囲)	手首の擦り傷が増えた	改善傾向	継続
14	中二	女	特定不能の摂食障害	14	フルボキサミン*	自傷行為 (意図なし・周囲)	リストラットの頻度が増えた	悪化	継続
15	高三	女	大うつ病性障害、 摂食障害	17	フルボキサミン	自傷行為(意図なし・特定 不能)	手首をくじる自傷行為	不変	継続
16	高三	女	注意欠陥障害(不注意優勢 型)、気分変調性障害	17	フルボキサミン	自殺企図、自傷行為(意図 なし・周囲)	手首自傷	悪化	継続
17	不明	女	大うつ病性障害	14	フルボキサミン*	自傷行為 (意図なし・開放)	苛々して壁に頭をぶつける、 手首をひっかけ	悪化	継続
18	高二	女	双極性障害II型	17	セルトラリン*	自傷行為 (意図なし・開放)	ソフソフしてリストラット	悪化	完全中止
19	高三	女	大うつ病性障害	17	パロキセチン	自殺企図	大量服薬	悪化	完全中止
20	高一	男	特定不能の摂食障害	不明	フルボキサミン	自傷行為(意図なし・特定 不能)	リストラット	改善傾向	継続
21	中三	女	愛着障害、気分障害	不明	フルボキサミン	自傷行為 (意図なし・開放)	リストラット	不変	完全中止

注1) *付きの薬剤(色付きの行, No.3,7,9,14,17,18): 使用した薬剤と自殺関連事象の関連が「あり」もしくは「おそらくあり」

注2) 自傷行為(意図なし・周囲): 自傷行為(自殺の意図なし、主に周囲に影響を与える目的)

自傷行為(意図なし・開放): 自傷行為(自殺の意図なし、主に内的状態に影響を与える(苦悩からの開放)目的)

(6) 経過

自殺関連事象の経過については、「回復」が9名(43%),「軽快」が12名(57%)であり、「回復(後遺症あり)・未回復・死亡・不明」はすべて0名(0%)であった。

(7) 薬剤と自殺関連事象との関連性

使用した SSRI/SNRI と自殺関連事象の因果関係については「あり」が1名(0.2%),「恐らくあり」が5名(1%),「可能性低い」が12名(2.5%),「ない」が3名(0.6%)であった。すなわち, 使用薬剤と自殺関連事象の関係性がと強いと主治医が判断した症例は6例(1.2%)であった。

11) 自殺関連事象の既往歴との関連性

自殺関連事象の既往を認めたのは74名であり, そのうち今回 SSRI/SNRI を使用した後に副作用として自殺関連事象が出現した事例は4名(5%)であった。逆に自殺関連事象の既往を認めなかった409名のうち今回自殺関連事象の副作用が出現したのは409名中17名(3%)であり, その出現率に有意な差を認めなかった($\chi^2=0.235$, $df=1$, $p=0.627$)。

Ⅶ. 考察

1. SSRI/SNRI の有効性と安全性について

1) SSRI/SNRI の使用の現状

調査対象483名の診断は気分障害が37%, 広汎性発達障害が25%, 強迫性障害が15%, 社交不安障害が15%, 気分変調性障害が7%, その他の気分障害が5%, 神経性無食欲症が5%, 心的外傷後ストレス障害が3%, パニック障害が3%であった。特に気分障害, 強迫性障害, 社交不安障害といった成人において SSRI/SNRI の保険適用となっている疾患が上位であることを除くと, 広汎性発達障害への使用が際立って目立つ結果であった。

広汎性発達障害については, その65-80%に何らかの精神障害が併存すると報告されており, その中でもうつ病との関係性についていくつかの指摘がある(Wing, 1981; Tatam, 1991; 並木ら, 2006; 山下, 2008)。本調査でも選択理由

としてあげられていた固執症状だけでなく, うつ病の併存が広汎性発達障害に対して SSRI/SNRI が使用される背景にもなっていると考えられる。

広汎性発達障害の薬物療法については, SSRI/SNRI の使用に関する検討がいくつかなされており, その多くは有効性があると結論づけている(Snead et al., 1994; Steingard et al., 1997; Davanzo et al., 1998; McDougle et al., 1996; Fukuda et al., 2001; Martin et al., 2003)。広汎性発達障害に対する薬剤ごとの症状改善率については, フルボキサミンでは28-55%(McDougle et al., 1996, 2000; Fukuda et al., 2001), セルトラリンでは57-89%(McDougle et al., 1996; Helling et al., 1996)であった。パロキセチンに関しては知的障害がある15人(うち7人が広汎性発達障害)の成人を対象として, 1カ月後の評価で攻撃性の減少が認められたが, 4カ月後の評価では効果が認められなかった(Davanzo et al., 1998)。

Kolevzon らが行った自閉性障害の臨床研究プログラム(Kolevzon et al., 2006)において SSRI の有効性が検討されており, 気分の障害に対しても改善が示された。ただし, その中で若年者では Activation syndrome が出現し, ここでは多動, 不眠, 易刺激性などが出現したとも指摘されており, その使用には注意が必要である。

今回の調査においても広汎性発達障害と診断された者は117名であり, その中で副作用が出現した者が12名(10%), さらに自殺関連事象を認めた者が2名(2%)であった。このような結果は, 固執性やうつ状態を標的症候として SSRI/SNRI を広汎性発達障害に使用する際においても, その副作用の出現には十分に注意すべきであると示唆された。

2) SSRI/SNRI の効果

米国では FDA による警告後に, 抗うつ薬全体の処方件数の増加に反比例して, 児童・青年期への抗うつ薬の投与は減少傾向にあり, 児童・青年期の自殺件数も減少傾向にあると報告

されている (Olfson et al., 2003, 2009; Smith et al., 2009)。

本調査では SSRI/SNRI を投与した483名のうち64%が、多少とも改善傾向を認め、いずれの疾患においてもある一定の治療効果が期待される結果であった。

児童・青年期事例に対する SSRI/SNRI の効果に関しては、これまでもいくつかの報告がある。具体的には大うつ病性障害、強迫性障害および強迫性障害以外の不安障害において有効性と副作用が報告されている (Kratovich et al., 2006; Bridge et al., 2007; Holtkamp et al., 2008; Vitiello et al., 2009)。そして、これらの疾患の19歳未満の事例を扱った主要な24論文を対象とした調査では、SSRI は自殺念慮や企図などのリスクよりもより利点があるという指摘 (Bridge et al., 2007) があり、その必要に応じた使用が推奨されている。

ただし、大うつ病性障害の小児期の症例を対象にしたいくつかの研究でプラセボや心理療法の有効性に関する指摘 (Bridge et al., 2009; 谷ら, 2008; Watanabe et al., 2007; Vitiello et al., 2009) もあり、薬物療法だけでなく、心理・社会的な介入まで幅広く用いていくことも同時に勧めている (Bridge et al., 2007; Masi et al., 2010)。それは欧米のガイドライン (Hughes et al., 2007; Natinal Collaborating Center for Mental Health, 2005; Park et al., 2000) においても薬物療法と同レベルか、もしくは薬物療法の開始前に個人精神療法や認知行動療法などの心理・社会的治療の必要性が示されていることから裏付けられるだろう。

大うつ病性障害以外の精神疾患における SSRI/SNRI の有用性に関するメタ解析による症状改善率 (fluoxetine, venlafaxine などの欧米で発売されている SSRI を含む) は、強迫性障害 (March et al., 1998; Geller et al., 2001; Riddle et al., 2001; Liebowits et al., 2002; Geller et al., 2004; POTS Study Team, 2004) では児童期が62%, 青年期が49%, 全般性不安障害 (Rynn et al., 2001, 2007), 社交不安障害

(Wagner et al., 2004; March et al., 1998)・広場恐怖もしくは分離不安障害・全般性不安障害 (Van Ameringen et al., 2001; Birmaher et al., 2003) を含む強迫性障害以外の不安障害では児童期が70%, 青年期が77%と算出されている (Bridge et al., 2007)。統計手法や調査対象の偏りなど多くの問題から統計学的に比較することは不可能であるが、本調査結果はこれらの先行調査とはほぼ同程度の効果を示したといえる。

3) SSRI/SNRI の副作用

SSRI/SNRI の投与に関しては、消化器症状や Activation syndrome, さらには自殺関連事象の出現など重大な副作用の出現を認めるというリスク (Haddad, 2001; Smith, 2009; Freeman, 2009) も考えてなくてはならない。本調査では、SSRI/SNRI を使用した患者の17%に嘔気や自殺関連事象などの何かしらの副作用を認め、SSRI/SNRI を使用した患者の4% (21名) に自殺関連事象の出現を認めた。そのうち6名 (1.2%) は使用した SSRI と自殺関連事象の出現の関係性が強いと主治医が指摘した。いずれの症例においても薬剤中止などの対応策によって速やかに自殺関連事象が消失した。

SSRI/SNRI を使用した後の自殺関連事象の出現率に関しては、最初に問題視されたパロキセチンで、12-18歳の大うつ病性障害におけるプラセボ群の2.8%に比べ、パロキセチン群が5.3%と有意に高い結果であったと報告されている (Garland, 2004)。この報告以降にさまざまな調査が行われてきており、Bridge らがこれらの報告を基に大うつ病性障害で0-3%, 強迫性障害で0-3%, 強迫性障害以外の不安障害で0-1%と算出している (Bridge et al., 2007)。本調査でも、それらの先行研究と同程度の出現率であり、大きく上回ることはなかった。

そして本調査結果からは、後述する調査上の問題がある上で、自殺関連事象の既往によって SSRI/SNRI による自殺関連事象の出現率に差がないことが示唆された。この結果は後述する

調査の限界からも強固なエビデンスとなりえないが、本調査からわが国における児童・青年期の SSRI/SNRI の使用状況の現状、特に実際に使用されている疾患名や、それに対する有効性や副作用の現状が明らかとなったことに意義があると考ええる。

2. 本調査の限界

本調査は、厚生労働省から18歳未満へのパロキセチンの使用に対する注意勧告のあとに行われ、パロキセチンの使用に関しては極めて慎重であった時期といえる。そのために臨床医たちは自殺関連事象を認める、もしくはその可能性の強いケースに対してパロキセチンをほとんど使用しなかったことを、調査結果を検討する際にふまえておく必要がある。さらに、この時期はセルトラリンが発売された直後であり、ミルナシブランは、欧米のガイドライン (Hughes et al., 2007; Natinal Collaborating Center for Mental Health, 2005; Park et al., 2000) にその薬剤名が取り上げられていないことも関係して、その使用量が少ない結果であったと考えられる。これらのいくつかの要因が本調査結果に関与しており、結果的には薬剤ごとの使用量に大きな偏りを認める結果になったといえる。

本調査では0-5%の範囲で各薬剤に自殺関連事象の出現を認めた。Bridge がまとめた主要24論文によるメタ解析結果からは、大うつ病性障害のパロキセチンが2-4%、セルトラリンが3%、強迫性障害のフルボキサミンが4%、パロキセチンが1%、セルトラリンが0%であり、強迫性障害以外の不安障害でフルボキサミンが0%、パロキセチンが2%、セルトラリンが0%と算出されており、本調査はこれらの結果と同程度の出現率ということが出来る (Bridge et al., 2007)。しかしながら、任意による症例情報の集積という調査方法では重篤な副作用が出現した症例を提示せずに比較的治療がうまくいった症例のみを提示している可能性や、パロキセチンでは先の理由により自殺関連事象の出現率が他の SSRI に比較して低く算出され

ている可能性もある。さらに本調査は回答率が低く、わが国における児童・青年期の SSRI/SNRI の使用実態を的確に抽出した解析対象とはいえない。そのために、本調査における薬剤別の自殺関連事象の出現率を統計学的に比較して論議することはできない。また、仮にできたとしても、抗うつ薬に関する FDA の調査結果に対する出版バイアスの問題に関する懸念もある (Turner et al., 2008)。これらの問題を乗り越えていくためにも、今後はより多くの知見の集積が SSRI/SNRI の安全性の確認のためには必要であるといえる。

VIII. 結語

本調査によってわが国における児童・青年期事例を対象とした SSRI/SNRI の使用に関する現状が明らかとなった。その結果から SSRI/SNRI の投与によって症状の改善を認める一群が存在する一方で、自殺関連事象の出現の可能性やさまざまな精神疾患への使用の現状が明らかとなった。いずれの疾患においてもその有効性を期待できるものの、やはり自殺関連事象の出現には常に注意して使用していくべきであるといえる。

今後はわが国においても児童・青年期の薬物療法に関するエビデンスの蓄積を試みていくことが必要である。そのような取り組みによって医療者側にも患者側にも混乱の少ない、より良い医療の提供が可能になると期待される。

謝 辞

本調査は日本児童青年精神医学会薬物療法に関する委員会によって策定されました。本調査にご協力いただいた各病院および学会員の先生には厚く御礼申し上げます。

文 献

Birmaher, B., Axelson, D.A., Monk, K. et al. (2003): Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of*

- Child and Adolescent Psychiatry*, **42**, 415-423.
- Bridge, J.A., Birmaher, B., Iyengar, S. et al. (2009): Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, **166**, 42-49.
- Bridge, J.A., Iyengar, S., Salary, C.B. et al. (2007): Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of American Medical Association*, **297**, 1683-1696.
- Committee on Safety of Medicines (2003a): Safety of Seroxat (paroxetine) in children and adolescents under 18 years: Contraindication in the treatment of depressive illness. Message from professor G Duff, Chairman of Committee on Safety of Medicines (CSM).
- Committee on Safety of Medicines (2003b): Use of selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in children and adolescents with major depressive disorder (MDD)-only fluoxetine (Prozac) shown to have a favourable balance of risk and benefits for the treatment of MDD in the under18s, Message sent to Health professionals including a leaflet for patients (CSM).
- Davanzo, P.A., Belin, T.R., Widawski, M.H. et al. (1998): Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *American Journal of Mental Retardation*, **102**, 427-437.
- Dean, A. J., Witham, M. & McGuire, T. (2009): Predictors of safety-related enquiries about psychotropic medication in young people and families accessing a medicines information service. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **19**, 179-185.
- Food and Drug Administration (2004a): FDA talk paper, March 22, 2004.
- Food and Drug Administration (2004b): Antidepressant use in children, adolescents, and adults.
- Food and Drug Administration (2006): FDA talk paper, Dec 12, 2006.
- Freeman, S.A. (2009): Suicide risk and psychopharmacology assessment and management of acute and chronic risk factors. *Journal of Clinical Psychiatry*, **70**, 1052-1053.
- Fukuda, T., Sugie, H., Ito, M. et al. (2001): Clinical evaluation of treatment with fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor in children with autistic disorder. *No To Hattatsu*, **33**, 314-318.
- Garland, E. J. (2004): Facing the evidence: Antidepressant treatment in children and adolescents. *Canadian Medical Association Journal*, **170**, 489-491.
- Geller, D. A., Hoog, S. L., Heiligenstein, J. H. et al. (2001): Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A placebo-controlled clinical trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **40**, 773-779.
- Geller, D.A., Wagner, K.D., Emslie, G. et al. (2004): Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **43**, 1387-1396.
- Gören, J.L. (2008): Antidepressants use in pediatric populations. *Expert Opinion on Drug Safety*, **7**, 223-225.
- Haddad, P.M. (2001): Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, **24**, 183-197.
- 花田一志, 松尾順子, 辻井農亜 (2008): 【特集: 児童・青年期の気分障害】 児童・青年期のうつ病性障害に対する薬物療法. 児童青年精神医学とその近接領域, **49**, 101-109.
- Helling, J.A., Kelley, L.A., Gabrielli, W.F. et al. (1996): Sertraline response in adults with mental retardation and autistic disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, **57**, 333-336.
- Holtkamp, K. & Herpertz-Dahlmann, B. (2008): SSRI and SNRI treatment in children and adolescents. Current views of the benefits and risks. *Nervenarzt*, **79**, 1237-8, 40, 43-4, passim.
- Hughes, C.W., Emslie, G.J., Crismon, M.L. et al. (2007): Texas Children's Medication Algorithm Project: Update from Texas Consensus Conference Panel

- on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **46**, 667-686.
- Kolevzon, A., Mathewson, K. A. & Hollander, E. (2006): Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: A review of efficacy and tolerability. *Journal of Clinical Psychiatry*, **67**, 407-414.
- 厚生労働省 (2007): 医薬品危機等安全性情報 使用上の注意改訂. 2007年12月26日.
- Kratochvil, C., Emslie, G., Silva, S. et al. (2006): Acute time to response in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **45**, 1412-1418.
- Libby, A.M., Brent, D.A., Morrato, E.H. et al. (2007): Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *American Journal of Psychiatry*, **164**, 884-891.
- Liebowitz, M.R., Turner, S.M. & Piacentini, J. (2002): Fluoxetine in children and adolescents with OCD: A placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **41**, 1431-1438.
- March, J.S., Biederman, J., Wolkow, R. et al. (1998): Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A multicenter randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*, **280**, 1752-1756.
- Martin, A., Koenig, K., Anderson, G.M. et al. (2003): Low-dose fluvoxamine treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: A prospective, open-label study. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, **33**, 77-85.
- Masi, G., Liboni, F. & Brovedani, P. (2010): Pharmacotherapy of major depressive disorder in adolescents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **11**, 375-386.
- McDougle, C.J., Kresch, L.E. & Posey, D.J. (2000): Repetitive thoughts and behavior in pervasive developmental disorders: Treatment with serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **30**, 427-435.
- McDougle, C.J., Naylor, S.T., Cohen, D.J. et al. (1996): Double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Archives of General Psychiatry*, **53**, 1001-1008.
- National Collaborating Center for Mental Health: Depression in Children and Young People (2005): Identification and management in primary, community and secondary care. In (ed.), National Institute for Health and Clinical Excellence. National clinical practice guideline 28, NICE London.
- 並木典子, 杉山登志郎, 明翫光宣 (2006): 高機能広汎性発達障害にみられる気分障害に関する臨床的研究. *小児の精神と神経*, **46**, 257-263.
- 岡田俊 (2008): 【特集: 児童・青年期の気分障害】児童青年期のうつ病性障害に対する抗うつ薬の副作用とその対策—activation syndromeを中心に—. *児童青年精神医学とその近接領域*, **49**, 117-125.
- Olfson, M. & Marcus, S.C. (2009): National patterns in antidepressant medication treatment. *Archives of General Psychiatry*, **66**, 848-856.
- Olfson, M., Shaffer, D., Marcus, S.C. et al. (2003): Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Archives of General Psychiatry*, **60**, 978-982.
- Park, R.J. & Goodyer, I.M. (2000): Clinical guidelines for depressive disorders in childhood and adolescence. *European Child and Adolescent Psychiatry*, **9**, 147-161.
- Posner, K., Oquendo, M.A., Gould, M. et al. (2007): Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *American Journal of Psychiatry*, **164**, 1035-1043.
- POTS Study Team (2004): Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*, **292**, 1969-1976.
- Prager, L. M. (2009): Depression and suicide in children and adolescents. *Pediatrics in Review*, **30**, 199-205. quiz 6.
- Riddle, M.A., Reeve, E.A., Yaryura-Tobias, J.A. et al. (2001): Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: A randomized, controlled, multicenter trial. *Journal of the*

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **40**, 222-229.
- Rynn, M.A., Riddle, M.A., Yeung, P.P. et al. (2007): Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: two placebo-controlled trials. *American Journal of Psychiatry*, **164**, 290-300.
- Rynn, M. A., Siqueland, L. & Rickels, K. (2001): Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, **158**, 2008-2014.
- Smith, E.G. (2009): Association between antidepressant half-life and the risk of suicidal ideation or behavior among children and adolescents: Confirmatory analysis and research implications. *Journal of Affective Disorder*, **114**, 143-148.
- Snead, R. W., Boon, F. & Presberg, J. (1994): Paroxetine for self-injurious behavior. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **33**, 909-910.
- Steingard, R.J., Zimnitzky, B., DeMaso, D.R. et al. (1997): Sertraline treatment of transition-associated anxiety and agitation in children with autistic disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **7**, 9-15.
- Tatam, D. (1991): Asperger syndrome in adulthood. In Frith, U. (ed.): *Autism and Asperger Syndrome* (pp. 147-183). Cambridge, Cambridge University Press.
- 谷将之, 大坪天平 (2008) : 【最強のエビデンスをめざして 今後の臨床試験への提言】 Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) 現在までの報告を中心に. *臨床精神薬理*, **11**, 1293-1302.
- Tsakakis, E.M., Soldani, F., Tondo, L. et al. (2008): Efficacy of antidepressants in juvenile depression: Meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, **193**, 10-17.
- Turner, E.H., Matthews, A.M., Linardatos, E. et al. (2008): Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*, **358**, 252-260.
- Van Ameringen, M. & Mancini, C. (2001): Pharmacotherapy of social anxiety disorder at the turn of the millennium. *Psychiatric Clinics of North America*, **24**, 783-803.
- Vitiello, B., Silva, S.G., Rohde, P. et al. (2009): Suicidal events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of Clinical Psychiatry*, **70**, 741-747.
- Wagner, K.D., Berard, R., Stein, M.B. et al. (2004): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, **61**, 1153-1162.
- Watanabe, N., Hunot, V., Omori, I.M. et al. (2007): Psychotherapy for depression among children and adolescents: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **116**, 84-95.
- Wilkinson, P., Dubicka, B., Kelvin, R. et al. (2009): Treated depression in adolescents: Predictors of outcome at 28 weeks. *British Journal of Psychiatry*, **194**, 334-341.
- Wing, L. (1981): Asperger syndrome: A clinical account. *Psychological Medicine*, **11**, 115-129.
- 山下洋 (2008) : 【特集：児童・青年期の気分障害】 広汎性発達障害に併存するうつ病の診断と治療. *児童青年精神医学とその近接領域*, **49**, 138-148.

INVESTIGATION ON THE USE AND SAFETY OF SSRI/SNRI IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN JAPAN

Masahide USAMI, Kazuhiko SAITO

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine

Kenzo DENDA

Hokkaido University School of Medicine

Takuya SAITO

Department of Neuropsychiatry Nippon Medical School

Takashi OKADA

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Kyoto University

Hideo MATSUMOTO

Department of Psychiatry and Behavioral Science of Specialized Clinical Science, Tokai University School of Medicine

Satoru YAMADA

Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

This study, formulated by the Japanese Society for Child and Adolescent Psychiatry (JSCAP), was carried out to investigate the actual conditions of safety regarding the use of serotonin selective reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) in children and adolescents in Japan.

The study was conducted as a retrospective survey of case records in 37 hospitals agreeing to participate in this study. The subjects were defined as those presenting at the hospitals between January 2007 and December 2007, in which SSRI or SNRI was prescribed. The age of subjects in the 483 cases thus selected ranged from 7 to 18 years.

Results from the survey showed: 1) slight improvement in 64%, 2) some side effects in 17%, 3) suicide-related events were noted in 4% after prescriptions of SSRI or SNRI, 4) physicians-in-charge pointing out strong association between the suicide-related events and the prescribed SSRI in 6 of the 21 cases exhibiting the suicide-related events (1.2% overall), 5) immediate cessation of suicide-

related events following discontinuation of the drugs, 6) that the SSRI or SNRI were being prescribed for disorders including pervasive developmental disorder, eating disorders, adjustment disorders, and in off-label use for attention deficit/hyperactivity disorder.

These results indicated the need for utmost care relative to the onset of suicide-related events in prescribing SSRI or SNRI in Japan as in other nations. Moreover, the high proportion of off-label use noted in this survey highlighted the need to accumulate further evidence on the efficacy of these agents in all applications, and development of a JSCAP guideline for psychiatrists and pediatricians regarding their appropriate use in children and adolescents.

Author's Address:

M. Usami

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center for Global Health and Medicine
1-7-1 Kohnodai, Ichikawa-shi, Chiba
272-8516, JAPAN