

分担研究報告書

難治性うつ病の病態生理にかかわる要因と治療法に関する研究

分担研究者 寺尾 岳 大分大学医学部脳・神経機能統御講座精神神経医学 教授

研究要旨 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因を検討するために、うつ病の特殊なタイプである月経前不快気分症候群の中枢セロトニン神経機能の測定、うつ病についてのアクチグラムによる睡眠覚醒リズムの検討、難治性うつ病に対する電撃療法(Electroconvulsive Therapy; 以下、ECTと略す)の前後における中枢セロトニン機能の測定、抗うつ薬中止を余儀なくされたセロトニン症候群の症例検討、dysthymia 親和型性格を伴う double depression の症例検討を行った。また、難治性うつ病の治療法に関する検討として、心疾患を有する高齢者におけるリチウムによる慎重な増強療法の症例検討、少量のアリピプラゾールによる増強療法の症例検討を行った。さらに、難治性うつ病に対する navigation system を用いた右前頭前野低頻度・左前頭前野高頻度連続刺激による経頭蓋磁気刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; 以下、rTMSと略す)を randomized, double-blind, sham-controlled study の形で始めたところである。

A. 研究目的

1) 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因

月経前不快気分症候群

(Premenstrual Dysphoric Disorder; 以下、PMDDと略す)は、従来、月経前緊張症(Premenstrual Syndrome; 以下、PMSと略す)とされていたもののうち精神症状が顕著なものと位置づけられ、DSM-IV-TRにも診断基準の試案が公表されている。PMDDは、黄体後期に症状が最も重度になり、卵胞期の開始(月経開始)後、2,3日で完全に回復することから、うつ病の再発・寛解を自律性に毎月繰り返しているモデルとみなすこともできる。再発から寛解に至る過程で変動する何らかの因子を捉えることが出来れば、難治性うつ病を寛解させる手がかりになるかもしれないと考え、その候補のひとつとして中枢セロトニン神経機能を検討する。また、難治性うつ病の患者の睡眠・覚醒リズムをアクチグラムにより評価すること

により、その関与を解明する。難治性うつ病に対して、ECTを施行し、その前後で中枢セロトニン機能を測定し、反応群と非反応群の比較を行う。さらに、症例検討であるが十分な抗うつ薬治療ができない要因のひとつとしてセロトニン症候群、抗うつ薬を十分投与しても寛解しない要因として

dysthymia 親和型性格を取り上げる。

2) 難治性うつ病の治療法に関する検討

抗うつ薬抵抗性うつ病に関してリチウムを追加する増強療法の効果はメタ解析でも立証され、十分なエビデンスのある治療である。ところがリチウムはさまざまな副作用があるために、心疾患を有する高齢者には控える傾向にある。1986年にKushnirがこのような患者に対するリチウム増強療法の効果を報告して以来、ほとんど追試がなされていないために、私どもは患者の同意を得たうえで慎重にリチウム追加を行ったので症例検討として取り上げる。

また、新規抗精神病薬を抗うつ薬に追加して増強効果を得る方法も普及してきており、アリピプラゾールを用いた増強療法も注目されている。私どもは少量のアリピプラゾールの併用による増強効果を検討したので、症例検討として取り上げる。

さらに、薬物抵抗性のうつ病に対し、rTMSがある。今回の研究では、難治性精神疾患に対するrTMSを行い、その効果を randomized, double-blind, placebo-controlled study で厳格に評価することを目的とする。

B. 研究方法

1) 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因

a) PMDD の中枢セロトニン機能

私どもが確立したパロキセチンを負荷薬とする神経内分泌的負荷試験 (Kojima et al, 2003) を卵胞期、黄体前期、黄体後期の3回同一被験者に行った。被験者はPMDD群7名、PMDDを伴わないPMS群8名、正常対照群9名の3群から構成された。負荷試験の結果をこの3群間、3時期間で比較検討した。なお、この研究は産業医科大学との共同研究として行ったものである。

b) 睡眠・覚醒リズム

うつ病患者の治療早期及び改善後に睡眠障害の評価を行い、治療早期の睡眠変数がうつ病の治療反応性の指標となりうるかを検討する。

睡眠の評価としてはアクチグラムによる検査を行う。従来、睡眠の評価には検査室にて夜間のポリソムノグラフ検査が行なわれてきたが、被験者の負担が大きく、更に被験者本来の睡眠を捉えることが困難という欠点を有していた。アクチグラムは腕時計に類似したごく軽量の装置で、連続的に約1~2週間手首に装着し、夜間の睡眠状態や日中の活動性を測定するものである。アクチグラムは装着したまま殆ど通常通りの日常生活が可能なため、使用者本来の睡眠状態を妨げることなく、睡眠の評価が可能である。

c) ECT 前後における中枢セロトニン機能の測定

難治性うつ病患者にECTを行い、その治療前後でパロキセチンを負荷薬とする神経内分泌的負荷試験によりセロトニン機能を測定し、治療反応性とセロトニン機能との関連性を検討する。

d) セロトニン症候群

症例検討

e) dysthymia 親和型

症例検討

2) 難治性うつ病の治療法に関する検討

f) 心疾患を有する高齢者における慎重なりチウム増強療法

症例検討

g) 少量のアリピプラゾールによる増強療法

症例検討

h) rTMS

従来行われていたrTMSはあまり効果が期待できなかったが、最近の研究により、うつ病に対しては右の背外側前頭前野への低頻度刺激に続いて左の背外側前頭前野を高頻度で刺激すると、非常に有効であることが報告された。これを正確に行うために、あらかじめ頭部MRIを撮像し、当該患者のbrain mapを作成することにより、左右の背外側前頭前野の部位へ正確に磁気刺激を入れていくnavigation system (ナビシステム)を開発された。この装置を用いて効率的なrTMSを行う。刺激計画としては、エントリーした難治性うつ病患者を無作為にsham stimulation群とactive stimulation群の2群に割り付ける。sham stimulation群は2週間のsham stimulationの後、active stimulationへ切り替える。したがって、sham stimulationとactive stimulationの比較は刺激開始2週間の期間で行う。なお、1週間あたり何日の刺激を行うかはあらかじめ医師・患者間で話し合っておき、最初の2週間は患者と評価者は刺激がactiveかshamかを知らないという

double-blind study の設定とする。2週間後はいずれも active stimulation となるために、open study とし以後2週間毎に効果・副作用の評価を行い、継続の必要性を医師・患者間で話し合っ
て決める。いったん中止した後の再開も話し合いで決める。原則として、投与中の向精神薬の種類と量は研究開始前少なくとも2週間は固定し、研究終了後まで変化させないこととする。

rTMS の施行前から継続的に精神症状や副作用の評価を行い、コルチゾールやプロラクチンなどのホルモンや Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) などの神経栄養因子などを採血により測定する。また、心理テストや脳の機能画像を SPECT や fMRI により撮像する。

(倫理面への配慮)

PMDD、睡眠・覚醒リズム、ECT、rTMS に関する研究は、あらかじめ倫理委員会の承認を得た上で、患者本人から書面による同意を得て行ったものである。症例検討に関しては、患者本人への説明を行った上で同意された治療に関して、後方視的に検討し匿名性を保ちながら報告したものである。

C. 研究結果

1) 難治性うつ病の病態生理にかかわる要因

a) PMDD の中枢セロトニン機能

PMDD 群は PMS 群や正常対照群と比較して、卵胞期に有意に高い中枢セロトニン機能を有し、黄体期に有意に低いセロトニン機能を有することが判明した。

b) 睡眠・覚醒リズム

現時点で5例にアクチグラムを施行した。その結果は以下の通りである。
睡眠時間(分) 518.1 (343.2~656.3)、
入眠潜時(分) 10 (8.3~140.4)
中途覚醒時間(分) 44.6 (18.4~75.0)、
中途覚醒時間の割合(%) 7.4 (2.8~21.9)
平均活動量(カウント/分) 75.1 (47.8~188.8)(いずれも中央値と範囲を示

す)。

c) ECT 前後における中枢セロトニン機能の測定

現時点で3例に施行し、3例とも ECT にて改善が得られ、ECT 終了後にセロトニン機能が高まっていることを示唆する結果を得た。

d) セロトニン症候群

パロキセチン 20-30 mg/日投与によりセロトニン症候群を生じ、その後、10 mg/日の再投与によっても類似の症状を生じた。

e) dysthymia 親和型

セルトラリンの投与が遷延性の抑うつ状態に部分的に奏効したが、寛解しなかった。性格的には規範を嫌い、仕事熱心とは言えず、漠然とした万能感を保持しつつ回避的行動をとる dysthymia 親和型性格が認められた。

2) 難治性うつ病の治療法に関する検討

f) 心疾患を有する高齢者における慎重なリチウム増強療法

2 症例ともに抗うつ薬抵抗性で、心筋梗塞に対して心臓カテーテル手術が施行されていたが、諸検査で循環動態の経過を追いながら、リチウムを少量から追加し漸増したところ抑うつ状態の改善を認めた。

g) 少量のアリピプラゾールによる増強療法

3 症例ともに抗うつ薬抵抗性であったが、3 mg/日と少量のアリピプラゾール追加により寛解に至った。

h) rTMS

現時点で7例に施行した。いまだ症例数が少ないために sham と active の比較は行っていない。

D. 考察

難治性うつ病の病態生理にかかわる要因として、PMDD で卵胞期から黄体期にかけて抑うつ症状が出現する際に中枢セロトニン機能が大きく低下し、逆に黄体期から卵胞期にかけて抑うつ症状が消える際に中枢セロトニン機能が大きく亢進していることから、従来か

ら指摘されてきたようにセロトニン機能の関与が依然として注目される。睡眠・覚醒リズムの検討やECT前後における中枢セロトニン機能の検討は症例をさらに蓄積する必要がある。また、セロトニン症候群の症例に見られるように、たとえ常用量であってもこのような副作用を呈する患者が存在することは難治性の一因として念頭に置く必要があるだろう。性格面では、*dysthymia* 親和型が治療阻害要因として注目される。

難治性うつ病の治療法に関しては、広く認められているリチウム増強療法の対象が心疾患を有する高齢者へ広がる可能性がある。また、アリピプラゾールの少量追加が有効である可能性も示唆されたので、IRBの承認を得て前向き研究を始める予定にしている。rTMSに関してはさらに症例を蓄積する必要がある。

E. 結論

私どもにとって今年度が初年度であったために、確定的な結論がでるところまで至っていない。現時点で、難治性うつ病の病態生理や治療法に関して複数の視点からアプローチを試みているところであり、さらに症例数を蓄積していきたい。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Inoue, Y., Terao, T., Iwata, N., Okamoto, K., Kojima, H., Okamoto, T., Yoshimura, R., Nakamura, J.: Fluctuating serotonergic function in premenstrual dysphoric disorder and premenstrual syndrome : findings from neuroendocrine challenge tests. *Psychopharmacology* 190: 213-219, 2007.
- 2) Terao, T., Hikichi, T.: Serotonin syndrome in a case of depression with various somatic symptoms: the difficulty in different diagnosis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol*

Psychiatry 31: 295-296, 2007.

- 3) 後藤慎二郎、寺尾 岳: Sertraline が部分的に奏効した double depression の1例、精神科、11: 249-253, 2007.
- 4) 津留寿船、寺尾 岳、井上喜美代: 心筋梗塞の既往のある高齢のうつ病患者において lithium carbonate 追加による増強療法が奏効した2症例、九州神経精神医学、53: 47-51, 2007.
- 5) Terao, T.: Small doses of aripiprazole augmentation of antidepressants: three case reports. *Prim Care Companion (in press)*

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

難治性うつ病の治療反応性予測と客観的診断法に関する研究

分担研究者 三村 將 昭和大学 准教授

研究要旨 本分担研究では、大うつ病患者を対象に、難治化因子と想定される心理社会的要因、生物学的マーカー、光トポグラフィ検査を含めた脳画像所見を評価し、標準的薬物治療への反応性を前方視的に評価して、難治化に関連する因子を特定する。また、難治性うつ病への反復磁気刺激（rTMS）の有効性、および rTMS への反応性に関連する因子を特定し、治療法の選択の判断根拠を確立する。

A. 研究目的

大うつ病患者を対象に、難治化因子と想定される心理社会的要因、生物学的マーカー測定、脳画像解析を実施し、標準的薬物治療への反応性を前方視的に評価して、難治化に関連する因子を特定し、これらの結果をもとに、うつ病の難治化予測の科学的診断法を確立すること、また、難治性のうつ病に対する rTMS の有効性および rTMS への反応性に関連する因子を特定し、治療法の選択の判断根拠を確立することを目的とする。

B. 研究方法

昭和大学病院精神科に入院または通院中であり、年齢が 18 歳以上で、簡易構造化面接法により大うつ病と診断され、直前に最低 2 週間以上、抗うつ薬の服用歴がない患者のうち文書による同意を得た者 20 名を対象とする。研究の趣旨を理解することが困難な精神状態にあるもの、身体疾患が重篤で、調査に耐えられないものは除く。患者は昭和大学病院精神科病棟および外来にて、採血、心理検査、脳画像解析検査、rTMS を行う。対象に登録された大うつ病患者に対し

て以下の前方視的研究を行う。

- (1) 治療前評価：治療開始前に以下の心理社会的要因の評価、血清中の生物学的マーカー、脳画像解析検査を実施する。
- (2) 標準的薬物療法：精神科薬物療法研究会作成の大うつ病治療アルゴリズムによる標準的薬物療法を 8 週間実施する。
- (3) 治療の評価：抑うつ症状をハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD)、全体的な機能を全般性機能評価 (GAF) を用いて 2 週間に一度評価する。
- (4) 治療反応性の評価：HRSD および GAF の治療前後の変化により治療反応性を評価し、治療反応群と抵抗群に分類する。
- (5) 難治例への rTMS による治療：治療開始より 8 週間後の治療反応性の評価において、抵抗群と分類された患者のみに対し、薬物療法と並行し、左背外側前頭前野 (DLPFC) への高頻度高強度の rTMS と右側 DLPFC への低頻度 rTMS とを組み合わせた両側 rTMS を計 10 日間行う。
- (6) 治療の評価：rTMS が終了した時点で再度、抑うつ症状を HRSD、全体的な機能を GAF を用いて評価する。

(7)解析：治療前評価で実施した心理社会的要因と生物学的要因と治療反応性との相関について統計解析を行い、治療反応性や難治化予測に関連する因子を特定する。

(8)対照群の設定：患者群と年齢・性別を合わせた対照群を設定し、治療前評価で行った同様の調査を行い、患者群との比較検討を行う。

[心理社会的要因の評価]

うつ病重症度を HRSD で、心理社会的機能を GAF で評価するのに加えて、幼少時期のトラウマ体験の有無を Early Trauma Inventory (ETI) で、社会認知機能を The matic Apperception Test (TAT) で、性格特性を NEO Five Factors Inventory (NEO-FFI) を用いて多面的に評価する。

[末梢血の生物学的マーカー測定]

難治性うつ病では一致した結果が報告されている、血清コルチゾール濃度を RIA 法により測定する。また、血清中の脳由来神経栄養因子 (BDNF)、グリア由来神経栄養因子 (GDNF) 濃度を ELISA 法により測定する。

[脳画像解析検査]

1. 5T MRI 装置を用いて全脳 MRI 画像を撮像し、潜在性脳梗塞の有無の評価を行う。また、光トポグラフィ装置 Hitach ETG4000 を用いて、前頭前野酸化 Hb 変化に脳血液量の評価を行う。

倫理面への配慮

インフォームド・コンセントのための手続きと方法。

研究参加条件の適格者に対して、研究の目的や方法、研究参加に伴う利益・不利益について、参加は患者の自由意志によるものであること、患者は研究をいつでも拒否できること、またそのことにより治療上不利益をうけないこと、プライバシーの保護等について、説明書の内容に従って説明する。本人の自由意志に基づいて研究への参加に同意の署名を得る。

匿名化の方法。

匿名化については個人情報管理責任者が、血液検査結果、心理検査、画像検査から個人を識別できる情報（氏名、

住所、生年月日、電話番号など）を削除し、独自の符号を付す作業を行う。連結可能匿名化では個人と符号の対応表を個人情報管理責任者が保管する。試料と臨床情報、解析結果の保存、管理法。

研究によって得られた情報は精神神経科の外部から切り離されたコンピューターのハードディスク内に保存される。研究終了時には、原則として全ての試料と情報は速やかに破棄されることと、その廃棄法。

採血の結果や患者から得た情報は、一時的に記録用紙に記載されるが、データを暗号化して保存した後、速やかに用紙を破棄される。

C. 研究成果

6 月より研究への登録を開始。現在登録数 10 例であり、10 例中 1 例が患者の希望により途中で研究参加取り止めとなり、1 例が診断の変更により中止となっている。4 例が症状寛解、2 例が非寛解例（やや有効）で終了し、2 例が継続中である。4 例の症状寛解例、2 例の非寛解例で治療前後の NIRS を施行し、継続中の 2 例で治療前の NIRS を施行している（現在解析中）。rTMS 施行例は今のところなく、0 例である。

D. 考察

解析には症例数の増加が必要であるが、現時点において予想される結果としては、治療反応群において、治療後の右大脳半球の血液量の増加が抵抗群と比較しより多く認められることが挙げられる。また、今後 rTMS 施行症例を増やすことで、rTMS による治療への反応群と抵抗群において、薬物療法とは異なる治療反応性に関連する因子の特定が可能となると想定している。

E. 結論

現在の症例数では有意な結果を示すことができないため、登録症例数の増加が必要である。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Hayashi,M., Mimura,M., Otsubo.T., Kamijima.K. Effect of high-dose milnacipran in patients with depression. Neuropsychiatric Disease and Treatment 3: 699-702, 2007.
- 2) Kobayakawa,M., Koyama,S., Mimura,M., Kawamura,M. : Decision making in Parkinson's disease: Analysis of behavioral and physiological patterns in the Iowa gambling task. Movement Disorder, 2007(in press).
- 3) Ishizaki,J., Yamamoto,H., Takahashi,T., Takeda,M., Yano,M., Mimura,M. Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression. International Geriatric Psychiatry, 2008(in press)
- 4) Ijuin,M., Homma,A., Mimura,M., Kitamura,S., Kawai,Y., Imai,Y., Gondo,Y. : Validation of the 7-minute screen for the detection of early-stage Alzheimer's disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorder409:, 2008(in press).
- 5) Nakaaki,S., Murata,Y., Sato,J., Shinagawa,Y., Hongo,J., Tatsumi,H., Hirono,N., Mimura,M., Furukawa,TA. : Association between apathy/depression and executive function in patients with Alzheimer disease. International Psychogeriatrics 2008(in press).
- 6) 尾鷲登志美, 大坪天平, 黒沢顕三, 内田充彦, 鳥居成夫, 三村 將, 上島国利: 大うつ病性障害の入院治療転帰と甲状腺機能との関連 精神医学 49: 797-803, 2007
- 7) 篠原 学, 中村充彦, 中根秀之, 久住一郎, 工藤 喬, 三村 將: うつ病患者における paroxetine から fluvoxamine への切り替えの有用性検討 臨床精神薬理 11: 91-97, 2008
- 8) 真田健史, 三村 將: パーキンソン病と抑うつ クリニカ 34:273-277, 2007
- 9) 三村 將: パーキンソン病と感情障害 Geriatric Medicine 1612-1616, 2007
- 10)
- 11) 三村 將: 精神神経科からみた脳卒中 分子脳血管病 6: 308-316, 2007
- 12) 三村 將: 神経疾患診療における向精神薬の使い方 日本医師会雑誌 136: 1531-1536, 2007
- 13) 三村 將: パーキンソン病のうつとアパシー Brain and Nerve 59: 935-942, 2007
- 14) 衛藤理砂, 三村 將: うつ病・不安障害における SSRI の今後の役割と使い方ーベンゾジアゼピンと比較して SSRI のすべて (小山司編) 268-273, 先端医学社, 東京, 2007
- 15) 三村 將: 一般疾患とうつ: 神経変性疾患 (パーキンソン病) プライマリ・ケアのためのやさしいうつ病・うつ状態のマネジメント改訂版 (桂戴作編) 46, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2007
- 16) 三村 將: パーキンソン病における情動関連障害 パーキンソン病 (山本光利編), 100-106, 中外医学社, 東京, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
井上 猛 他	難治性うつ病に対するSSRIの効果	小山 司	SSRIのすべて	先端医学社	東京	2007	84-91

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hama,S. Yamashita,H. Shigenobu,M. Watanabe,A. Kurusu,K. Yamawaki,S. Kitaoka,T.	Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia.	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	257	149-152	2007
Takami,H. Okamoto,Y. Yamashita,H. Okada,G. Yamawaki,S.	Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression.	American Journal of Geriatric Psychiatry	15	594-603	2007
Imanaka,A. Morinobu,S. Toki,S. Yamamoto,S. Matsuki,A. Kozuru,T. Yamawaki,S.	Neonatal tactile stimulation reverses the effect of neonatal isolation on open-field and anxiety-like behavior, and pain sensitivity in male and female adult Sprague-Dawley rats.	Behavioural Brain Research	186	91-97	2008
Kawano,K. Morinobu,S. Sawada,T. Tsuji,S. Erabi,K. Fuchikami,M. Kozuru,T. Yamawaki,S. Hisaoaka,K. Takebayashi,M.	Prior neonatal isolation reduces induction of NGF mRNA and decreases GDNF mRNA in the hippocampus of juvenile and adult rodents subjected to immobilization stress.	Synapse	62	259-267	2008

Shimizu,K. Akechi,T. Shimamoto,M. Okamura,M. Nakano,T. Murakami,T. Ito,T. Oba,A. Fujimori,M. Akizuki,N. <u>Inagaki,M.</u> Uchitomi,Y.	Can psychiatric intervention improve major depression in very near end-of-life cancer patients?	Palliative & Supportive Care	5	3-9	2007
<u>Inagaki,M.</u> Yoshikawa,E. Kobayakawa,M. Matsuoka,Y. Sugawara,Y. Nakano,T. Akizuki,N. Fujimori,M. Akechi,T. Kinoshita,T. Furuse,J. Murakami,K. Uchitomi,Y.	Regional cerebral glucose metabolism in patients with secondary depressive episodes after fatal pancreatic cancer diagnosis.	Journal of Affective Disorders	99	231-236	2007
Hisaoka,K. <u>Takebayashi,M.</u> Tsuchioka,M. Maeda,N. Nakata,Y. <u>Yamawaki,S.</u>	Antidepressant increase glial cell line-derived neurotrophic factor production through monoamine-independent activation of protein tyrosine kinase and extracellular signal-regulated kinase in glial cells.	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	321	148-157	2007
Hisaoka,K. Maeda,N. Tsuchioka,M. <u>Takebayashi,M.</u>	Antidepressants induce acute CREB phosphorylation and CRE-mediated gene expression in glial cells: a possible contribution to GDNF production.	Brain Research	1196	53-58	2008
Yoshimura,R. Mitoma,M. Sugita,A. Hori,H. Okamoto,T. Umene,W. Ueda,N. <u>Nakamura,J.</u>	Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients.	Progress Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry	31	1034-1037	2007

Shinkai,K. Toyohira,Y. Yoshimura,R. Tsutsui,M. Ueno,S. Nakamura,J. Yanagihara,N.	Stimulation of catecholamine synthesis via activation of p44/p42 MAPK in cultured bovine adrenal medullary cells by milnacipran.	Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology	375	65-72	2007
Terao,T. Hikichi,T.	Serotonin syndrome in a case of depression with various somatic symptoms: the difficulty in different diagnosis.	Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry	31	295-296	2007
Terao,T.	Small doses of aripiprazole augmentation of antidepressants: three case reports.	Prim Care Companion			in press
Ishizaki,J. Yamamoto,H. Takahashi,T. Takeda,M. Yano,M. Mimura,M.	Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression.	International Geriatric Psychiatry	Epub ahead of print		2008 Jan 24
高見浩 岡本泰昌 山下英尚 岡田剛 山脇成人	老年期うつ病における寛解1年以内の脳機能低下—functional MRIによる検討—	分子精神医学	7	182-183	2007
山下英尚 山脇成人	認知症予防とうつ病との関連性—特に脳血管性うつ病との関連について—	分子精神医学	7	184-185	2007
山下英尚 小鶴俊郎 日域広昭 岡田剛 山脇成人	SSRI と SNRI による脳卒中後うつ病の治療	成人病と生活習慣病	37	457-462	2007
森信 繁	ストレス反応性とうつ病感受性	精神神経学雑誌	109	854-858	2007
吉野敦雄 岡田 剛 岡本泰昌	治療抵抗性うつ病の脳画像研究	脳と精神の医学	18	45-53	2007

岡本泰昌 木下亜紀子 小野田慶一 吉村晋平 松永美希 高見 浩 山下英尚 上田一貴 鈴木伸一 山脇成人	うつ病の認知に関する 脳機能局在	基礎心理学研 究	25	237-243	2007
岡田 剛 岡本泰昌 山脇成人	Functional MRI うつ 病の補助診断法として の可能性	精神医学	49	285-291	2007
竹林 実	うつ病におけるシグマ 受容体の役割について	臨床精神薬理	10	1213-1221	2007
久岡一恵 竹林 実	グリア細胞における抗 うつ薬の薬理作用ーグ リア細胞株由来神経栄 養因子 (GDNF) の観点 からー	日本神経精神 薬理雑誌	27	173-179	2007
井上 猛 他	難治性うつ病に対する ドパミン関連薬剤の効 果と安全性	脳と精神の医 学	18	35-43	2007
後藤慎二郎 寺尾 岳	Sertralineが部分的に 奏効したdouble depressionの1例	精神科	11	249-253	2007
津留寿船 寺尾 岳 井上喜美代	心筋梗塞の既往のある 高齢のうつ病患者にお いてlithium carbonate 追加による増強療法が 奏効した2症例	九州神経精神 医学	53	47-51	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Part 3 SSRI による治療の実際

I/SSRI による気分障害へのアプローチ

A. うつ病性障害

3. 難治性うつ病に対する SSRI の効果

はじめに

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) がわが国の臨床に導入されて8年になる。フルボキサミン (1999年)、パロキセチン (2000年) に加えて、3番目の SSRI であるセルトラリンが2006年承認された。メタ解析によれば、従来の三環系抗うつ薬にくらべて SSRI の副作用による中止は有意に少なく、SSRI の効果は三環系抗うつ薬とほぼ同等である¹⁾。ただし、入院患者では三環系抗うつ薬は SSRI よりも効果的であり、さらにアミトリプチリンだけは効果の面で SSRI にまさることも示された¹⁾。SSRI の臨床への導入は、副作用のために十分量の抗うつ薬を服用できない不耐性例の治療に進歩をもたらしたと思われるが、もう一つの臨床的な大問題である難治性うつ病の治療に進歩をもたらしたであろうか？

難治性うつ病に対する SSRI の臨床試験は意外に少ない。わが国、米国のいずれにおいても、うつ病の治療ガイドラインでは SSRI は第一選択薬の一つにあげられており、実際の臨床においても SSRI は第一選択薬あるいは第二選択薬

として広く用いられている²⁾³⁾。SSRI を服用したことがない難治性うつ病患者を臨床で見出すことがむずかしいことも、SSRI の難治性うつ病に対するエビデンスの乏しさの一因かもしれない。ここでは、難治性うつ病に対する SSRI の効果について、少ないながらもこれまで報告されてきた研究を紹介する。なお、本稿は臨床の実践に役立つことを目的とするため、現在わが国で処方可能な3種類の SSRI のデータを中心に紹介したい (したがって、fluoxetine や citalopram に関する研究の紹介は最小限とする)。

1. 難治性 (治療抵抗性) うつ病とは？

Thase と Rush⁴⁾ は抗うつ薬への治療反応性にもとづいて、うつ病のステージを提案した (表①)。ステージの考え方とは観点が異なるが、彼らは難治性うつ病を「少なくとも2種類の作用機序の異なる抗うつ薬の治療後も著しいうつ症状がつづくうつ病」と定義した⁴⁾。その根拠は第一選択の抗うつ薬で十分に改善しないうつ病患者の多くが、第二選択の抗うつ薬に反応するという多数の報告である⁴⁾。もちろん第三選択の抗うつ薬に対して反応する症例もあるだろうか

ら、より多くの抗うつ薬に非反応のうつ病を(抗うつ薬に)難治性うつ病としたほうが定義としては厳密であるが、2種類以上の抗うつ薬で十分に改善しないうつ病患者に対する、第三選択薬の効果を検討した研究はまれである。最近、連続した3回の抗うつ薬治療による寛解率の研究が報告された⁵⁾。この研究では3回目の抗うつ薬はイミプラミンや monoamine oxidase (MAO) 阻害薬であり、SSRI ではなかったが(SSRI は第一、第二治療薬として選択された)、3回目の抗うつ薬による寛解率は45%であり、1回目の49%、2回目の48%とほぼ同等の寛解率が得られた。この結果は、「(抗うつ薬に)難治性うつ病」と厳密に定義するためには、3種類以上の抗うつ薬による治療を試みる必要がある可能性を示唆している。しかし、残念ながらこの研究では偽薬による治療も抗うつ薬治療として扱っているため、第三選択薬の効果を論じるには不十分といわざるを得ない。さらに、以前にわれわれが報告したように、実際の臨床では2種類以上の抗うつ薬で十分に改善しないうつ病患者は少なく(9.3%)⁶⁾、かつこれまで十分に研究されず、第三選択薬の有効性についてのデータはきわめて少ない。したがって、現時点では「2種類以上の抗うつ薬で十分に改善しないうつ病」を「(抗うつ薬に)難治性うつ病」と定義することが、合理的な抗うつ薬治療を研究するために妥当であると考えられる。

✳ 2. 難治性うつ病に対する SSRI の効果の理論的背景

「はじめに」で紹介した SSRI のメタ解析では、三環系抗うつ薬(とくにアミトリプチリン)の有効性は SSRI よりも高かった¹⁾。さらに、ミルナシプランや venlafaxine などのセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)への反応率は SSRI よりも高いことがメタ解析で報告されている⁷⁾⁸⁾。セロトニンとノル

表① 抗うつ薬への治療反応性にもとづいたうつ病のステージ

ステージ0	十分な抗うつ薬治療を受けたことがない
ステージ1	1種類の十分な抗うつ薬治療に非反応
ステージ2	2種類の異なる薬理学的特性の抗うつ薬による十分な抗うつ薬治療に非反応 (筆者注:ステージ2のうつ病は Thase & Rush による「治療抵抗性うつ病」の定義 ⁴⁾ にほぼ一致する)
ステージ3	1種類の増強治療に非反応(Li, 甲状腺ホルモンなど)
ステージ4	2種類の増強治療に非反応
ステージ5	ECTに非反応

ETC : electroconvulsive therapy

(Thase ME *et al.*, 1995⁴⁾より引用)

アドレナリンの両方に作用するいわゆる dual action の三環系抗うつ薬や SNRI は、SSRI にくらべてノルアドレナリンへの作用を有するために、反応者がより多いと考えられる。しかし、これらの結果からただちに dual action の抗うつ薬に対する非反応者が SSRI に反応することはないという結論にはならない。個々の抗うつ薬への反応率と、それらの抗うつ薬に対する個体の反応性は別の問題であり、同一視してはいけない。図①のベン図のように、SSRI に対する反応者がノルアドレナリンとセロトニンの両方を再取り込み阻害する抗うつ薬(3級アミン三環系抗うつ薬や SNRI)に対する反応者に含まれる場合(A)と、SSRI に対する反応者がノルアドレナリンとセロトニンの両方を再取り込み阻害する抗うつ薬に対する反応者と大部分は重なるが、一部は重ならない場合(B)の両方が想定される。セロトニンとノルアドレナリンに対する作用機序から単純に考えると、(A)の可能性のほうが高いと思いがちであるが、(B)のようにノルアドレナリンとセロトニンの両方を再取り込み阻害する抗うつ薬に非反応のうつ病にも SSRI が有効である可能性も否定できない。(B)の場合には、ある患者群では、dual action の3級アミン三環系抗うつ薬や SNRI のセロトニン再取り込み阻害作用が不十

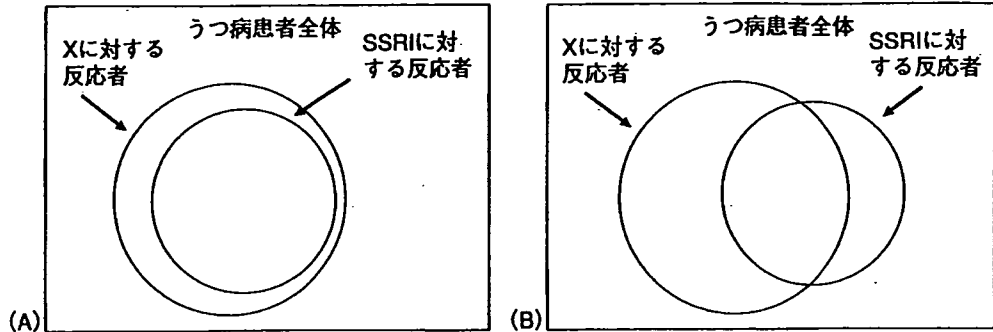


図1 セロトニンとノルアドレナリンの両方を再取り込み阻害する dual action の抗うつ薬 (図中では X として示す。3 級アミン三環系抗うつ薬と SNRI) と SSRI それぞれに対する反応者の重なるの可能性

- A: SSRI に対する反応者がノルアドレナリンとセロトニンの両方を再取り込み阻害する抗うつ薬 (X) に対する反応者に含まれる場合、
- B: SSRI に対する反応者がノルアドレナリンとセロトニンの両方を再取り込み阻害する抗うつ薬 (X) と大部分は重なるが、一部は重ならない場合。

分であることを想定する必要がある。たとえば、最大用量 (100~150 mg/日) のミルナシプランによるセロトニントランスポーター占有率は 40~60% であり、臨床用量の SSRI による占有率 (80% 以上) にくらべると低いことが最近報告された⁹⁾¹⁰⁾。ミルナシプランのほうが SSRI よりも反応率が高いという報告はあるが⁷⁾、ミルナシプラン非反応者が SSRI に反応する可能性は論理的にはありうると思われる。さらに、イミプラミン (125 mg/日) 服用中の患者脳におけるセロトニントランスポーター占有率は 61% であり、SSRI にくらべて十分とはいえない可能性も最近報告された¹¹⁾。

✳ 3. 難治性うつ病に SSRI は有効か？

現在わが国で承認されている 3 種類の SSRI の、抗うつ薬で十分に改善しないうつ病患者に対する効果が報告されている (表 2)。多くは一種類の三環系抗うつ薬で十分に改善しないうつ病患者に対する SSRI の有効性を報告しているが、これらの症例は厳密にいうと第一節で定義した「(抗うつ薬に) 難治性うつ病」とはいえない。少数の報告のみが「難治性うつ病」を対象

としている。

White ら¹²⁾の研究が示した、「ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (NRI) であるデシプラミンで十分に改善しないうつ病患者の多くにフルボキサミンが有効である」という結果は、薬理作用から合理的に理解できる。すなわち、うつ病患者の中には NRI には反応しないが、セロトニン再取り込み阻害薬には反応する一群の患者が存在し、おそらくその逆もありうると考えられる。

しかし、イミプラミンのようにノルアドレナリンとセロトニンを再取り込み阻害する抗うつ薬で十分に改善しないうつ病患者にパロキセチンが有効であるという Peselow ら¹³⁾の研究もあり、彼らの結果は図 1 のベン図の (B) の場合に相当する。前述したように比較的高用量 (125 mg/日) のイミプラミンによるセロトニントランスポーター占有率は SSRI にくらべて十分でない可能性も指摘されており¹¹⁾、イミプラミンで十分に改善しないうつ病患者で SSRI への変更は不合理とはいえない。今後イミプラミン服用時のセロトニントランスポーター占有率が PET でより詳細に検証されるときに、Peselow らの臨床試験の結果を薬理作用から十分に説明

表② 抗うつ薬で十分に改善しないうつ病患者に対する SSRI の効果

研究者	文献の 番号	SSRIの種類	N数	対象	研究デザイン	無効であった治療 (種類, 用量, 期間)	有効率	
一部難治性	White et al. (1990)	フルボキサミン	12	外来患者	DBT crossover	DMI 1 種類 (150~300 mg/日, 6 週間)	75%	
	Nolen et al. (1988)	フルボキサミン	35	入院患者	DBT (oxaprotiline との crossover)	TCA1 種類 (IMP 換算 150 mg/日以上, 4 週間以上) TCA+oxaprotiline	0%	
難治性			21					10%
			合計 56					合計 4%
	Delgado et al. (1988)	フルボキサミン	28	21 入院患者 7 外来患者	オープン	抗うつ薬 (十分量, 十分期間)	29% (入院 14%, 外来 71%)	
	Peselow et al. (1989)	パロキセチン	10	外来患者	DBT crossover	IMP1 種類 (150~250 mg/日, 6 週間)	50%	
	Giagliano et al. (1989)	パロキセチン	28	外来患者	オープン	おもに AMT (用量, 期間は記述されていない)	64%	
Poirier et al. (1999)	パロキセチン	62	12 入院 50 外来患者	DBT (venlafaxine との)	2 種類の抗うつ薬 (はじめの抗うつ薬は効果的 な用量で 4 週間, 2 番目の抗うつ薬は CMI100~150 mg 換算で 4 週間以上) 73% で TCA, 65% で SSRI 少なくとも 1 種類の抗うつ薬 IMP 換算 150 mg/日以上, 6 週間以上に加えて NRT100 mg/日, 6 週間	29% 入院外来別の有 効率は記載され ていない 42%		
Papakostas et al. (2003)	セルトラリン	12	外来患者	オープン				
Thase et al. (2002)	セルトラリン	50	外来患者	DBT crossover	IMP1 種類 (平均 235 mg/日) 12 週間	60%		

DBT : double blind test, DMI : desipramine, TCA : tricyclic antidepressant, IMP : imipramine, AMT : amitriptyline, CMI : clomipramine, NRT : nortriptyline

することが可能になると期待される。ただし、同じ dual action の三環系抗うつ薬でも、クロミプラミンは SSRI と同様に低用量でセロトニントランスポーターを十分に占有することが報告されており¹⁴⁾、もしクロミプラミン非反応例が SSRI に反応するのであれば、ある患者群ではノルアドレナリン再取り込み阻害作用（あるいは他の作用）は有害であるという可能性も出てくるが、このような報告は今のところない。むしろ、入院症例の二重盲検比較試験ではクロミプラミンはパロキセチンよりも有意に有効性（反応率）が高かった¹⁵⁾。なお、Peselow ら¹³⁾の研究はイミプラミンとパロキセチンの crossover 二重盲検比較試験であり、表②に示したようにイミプラミン非反応者の 50% がパロキセチンに反応した一方、パロキセチン非反応者の 73% はイミプラミンに反応した。イミプラミンとパロキセチンに限定して言えば、図①の (B) のベン図が成立すると考えられるが、他の dual action の三環系抗うつ薬（とくにクロミプラミン）や SNRI に一般化できるかどうかの判断には臨床試験がさらに必要である。

Peselow ら¹³⁾の研究と同様に、Thase ら¹⁶⁾はイミプラミンとセルトラリンの crossover 二重盲検比較試験をおこない、表②に示すようにイミプラミン非反応者の 60% がセルトラリンに反応する一方、セルトラリン非反応者の 44% がイミプラミンに反応することを報告した。この場合も、図①の (B) のベン図があてはまるといえる。

Nolen ら¹⁷⁾の臨床試験では、臨床試験開始前に非反応であった抗うつ薬は十分量、十分期間使用されたと記述されているが、抗うつ薬の名前は記載されていない。この研究は選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である oxaprotiline との部分的な crossover 二重盲検比較試験であったので、対象は 1 種類の抗うつ薬で十分に改善しない症例か、1 種類の抗うつ薬と oxa-

protiline の両方で十分に改善しない症例であった。後者は 2 種類の抗うつ薬で十分に改善していない症例であり、試験前の抗うつ薬の薬理特性が記述されていないものの、「(抗うつ薬に) 難治性うつ病」とほぼいってよい。しかし、この入院患者を対象とした Nolen ら¹⁷⁾の臨床試験では、フルボキサミンは十分量、十分期間用いられたにもかかわらず、低い有効性しか示さなかった（反応率 4%）。前述した White ら¹²⁾の研究で、デシプラミンに非反応の外来のうつ病患者の 75% がフルボキサミンに反応したのとは対照的である。Nolen らの研究では非反応であった抗うつ薬が記載されていないため、両者を比較することはむずかしいが、入院患者という状況に関する何らかの因子（たとえば、重症度）が SSRI の効果に影響を与えた可能性も考えられる。

「はじめに」でも述べたように、似たような現象は SSRI と三環系抗うつ薬のメタ解析でも観察された¹⁾。このメタ解析では、SSRI は外来患者では三環系抗うつ薬と同等の抗うつ効果を示したのに対し、入院患者では SSRI の抗うつ効果は三環系抗うつ薬よりも劣っていたが、その理由は明確ではなかった¹⁾。Nolen らと同様の結果は、Delgado ら¹⁸⁾も報告しており、1 種類の抗うつ薬（名前は記載されていない）で十分に改善しなかったうつ病患者に対して、フルボキサミンは外来患者では 71% と有効性が高かったのに対し、入院患者では 14% となぜか有効性が低かった。入院患者の抗うつ薬非反応者のフルボキサミンへの低反応が他の SSRI にも一般化できるかどうかは不明である。Poirier と Boyer¹⁹⁾は入院患者と外来患者を対象（ただし 80.6% は外来患者）に難治性うつ病に対するパロキセチンの効果を検討したが、彼らの論文では入院・外来患者ごとのパロキセチンの有効率は記載されていない。

表②に示した研究のうち、3 つの研究（表に

表③ STAR*D プロジェクトにおける治療アルゴリズム

レベル 1: citalopram によるオープン試験
レベル 2: bupropion 徐放剤, 認知療法, セルトラリン, venlafaxine 徐放剤のいずれかへの変更, あるいは bupropion 徐放剤, buspirone, 認知療法のいずれかによる増強治療
レベル 2a (レベル 2 で認知療法を受けた群に対してレベル 3 に進む前におこなう治療試行): bupropion 徐放剤か venlafaxine 徐放剤への変更
レベル 3: mirtazapine かノルトリプチリンへの変更, あるいはリチウム, T3 による増強治療 (bupropion 徐放剤, セルトラリン, venlafaxine 徐放剤との併用に限り)
レベル 4: tranylcypromine, あるいは mirtazapine/venlafaxine 徐放剤の併用

(Rush AJ *et al.*, 2003²¹) より引用)

「難治性」と明記) は 2 種類の抗うつ薬で十分に改善していないうつ病患者を対象としており, 不十分ながら「(抗うつ薬に) 難治性うつ病」を対象とした試験といえる。いずれの試験でも, 非反応であった抗うつ薬 (2 種類のうち両方か一つ) の薬理特性が記載されていない点, 難治性の定義が不十分であると判断した理由である。しかし, これまでの難治性うつ病研究では, 2 種類以上の抗うつ薬で十分に改善しないうつ病患者を対象とした研究は残念ながら少ないのが現状であり²⁰⁾, これら 3 つの研究は貴重である。結局, 「(抗うつ薬に) 難治性うつ病」に対する SSRI の有効性は 4~42% であり, とくに NRI に非反応であった患者に対しては, 薬理学的に合理的な理由をもって SSRI は選択されてよいことをこれらの研究は示唆している。

✳ 4. 不耐性例と非反応例をあわせた対象に対する STAR*D の研究

現在国際的に最も注目されている大規模なうつ病研究は, 米国の STAR*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) である。STAR*D 関連の論文が最近多数発表されてきている。STAR*D では表③²¹⁾ のようにまず citalopram による 14 週間のオープン試験をおこなった²²⁾。2,876 名の外来のうつ病患者が試験に参加し, citalopram に対する反応率は 47%, 寛解率

は 32.9% であった。

レベル 1 で citalopram により寛解しなかった症例か, citalopram に不耐性 (副作用などため) の症例のうち, 727 名の外来患者が bupropion 徐放剤, セルトラリン, venlafaxine 徐放剤の 3 群 (偽薬群はなし) に無作為化割り付けされ, citalopram を中止したうえで 14 週間のオープン試験を受けた [ただし Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) の評価者には治療薬は知らされなかった]。bupropion 徐放剤, セルトラリン, venlafaxine 徐放剤への反応率はそれぞれ, 26.1%, 26.7%, 28.2% で同等であった。この試験では, citalopram に対する不耐性例は 56% であったが, レベル 1 (表③) での citalopram に対する非反応例のうちどのくらいの割合の患者がセルトラリンへの変更に応じたかは, 残念ながら現時点では報告されていない²³⁾。今後, 詳細なデータがさらに報告されると予想されるし, 期待したい。

おわりに

治療ガイドラインでは, SSRI は第一選択薬として推奨されることが多いが, 実際の臨床では第三, 第四選択薬として処方されることも多いと思われる。SSRI の難治性うつ病に対する効果を検討した研究は非常に少ない。厳密にいうと組み入れ基準 (inclusion criteria) は不十分であるが, 本稿で紹介した 3 つの研究¹⁷⁾¹⁹⁾²⁴⁾ のみが難治性うつ病に対する SSRI の効果を検討した

といえる。報告によって有効率は異なるが、第三選択で用いられた場合も SSRI は 4~42% の有効率を示すことから、難治性うつ病に対して SSRI は試みる価値のある治療薬と考えられる。ただし、理由はいまだ不明であるが、入院症例の難治性うつ病においては SSRI の有効性のエビデンスは乏しい。非反応であった抗うつ薬が dual action の三環系抗うつ薬（イミプラミンなど）や SNRI であっても、その *in vivo* における薬理学的特性がノルアドレナリン再取り込み阻害作用主体であったならば、SSRI の効果は合理的に期待できるかもしれない。しかし、よりセロトニン再取り込み阻害作用の強いクロミプラミンに非反応であったり、SSRI と NRI の併用に非反応である患者に対しては、SSRI の有効率は低いと予想されるが、臨床で実際に効果を確認する必要がある。

(井上 猛/北市雄士/中川 伸/小山 司)

文 献

- 1) Anderson IM : Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants : a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58 : 19-36, 2000
- 2) American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 157 (4 Suppl) : S1-S45, 2000
- 3) 塩江邦彦, 平野雅巳, 神庭重信 : 大うつ病性障害の治療アルゴリズム. 気分障害の薬物療法アルゴリズム, 精神科薬物療法研究会編, じほう, 東京, 2003, pp.19-46
- 4) Thase ME, Rush AJ : Treatment-resistant depression. In : *Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress*, ed. by Bloom FE, Kupfer DJ, Raven Press, New York, 1995, pp.1081-1097
- 5) Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW *et al* : Remission rates with 3 consecutive antidepressant trials : effectiveness for depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 66 : 670-676, 2005
- 6) 井上猛, 小山司 : 三環系・四環系抗うつ薬に治療抵抗性うつ病の定義の妥当性に関する研究—第二選択の三環系・四環系抗うつ薬への変更は有効な治療戦略か—. *臨床精神医学* 26 : 1603-1607, 1997
- 7) Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y *et al* : Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 11 (suppl 4) : S41-S46, 1996
- 8) Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL : Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 178 : 234-241, 2001
- 9) 一宮哲哉, 大久保善朗, 荒川亮介ほか : 抗うつ薬によるセロトニンおよびノルアドレナリントランスポーター占有率に関する PET 研究. *精神薬療基金研究年報* 38 : 35-39, 2006
- 10) Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S *et al* : Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses : an [¹¹C] DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 161 : 826-835, 2004
- 11) Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y *et al* : PET study of affective disorders and evaluation of treatments. In : *In Recent advances in the research of affective disorders in Japan*, Elsevier Science, 東京, 2002, pp.63-73
- 12) White K, Wykoff W, Tynes LL *et al* : Fluvoxamine in the treatment of tricyclic-resistant depression. *Psychiatr J Univ Ott* 15 : 156-158, 1990
- 13) Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P *et al* : The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl : B. Data from a double-blind crossover study and from a year-long term trial vs. imipramine and placebo. *Psychopharmacol Bull* 25 : 272-276, 1989
- 14) Suhara T, Takano A, Sudo Y *et al* : High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 386-391, 2003
- 15) Danish University Antidepressant Group : Paroxetine : a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 18 : 289-299, 1990