

Fig. 1 Lithium levels in drinking water and the average suicide standardised mortality ratio (SMR) for 2002-2006 in 18 municipalities of Oita prefecture.

The lithium level is log-transformed and the size of the dot represents population size. The SMRs of suicide across 18 municipalities were significantly and negatively associated with the lithium levels ($r = -0.65$, $P < 0.005$).

D. 考察

微量なりチウムであっても自殺予防に貢献する可能性が示唆される。

E. 結論

抗うつ薬抵抗性うつ病に対する電気けいれん療法の結果から、中枢セロトニン神経機能が難治性うつ病の病態生理に少なくとも部分的には関与していることが推測される。また、ピンドロールは難治性うつ病の治療薬としては効果に乏しいこと、微量なりチウムであっても自殺予防に寄与する可能性のあることが判明した。その他、難治性に関連すると考えられる症例報告も行った。

現在、電気けいれん療法の症例数を増やすと共に、健常者の対照群に対し中枢セロトニン機能の測定を行っている。さらには双極スペクトラムとの関連で、分子生物学的な検討も行っているところである。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) Whale, R., Terao, T., Cowen, P., Freemantle, N., Geddes, J. : Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic

review. J Psychopharmacol 2008(in press).

- 2) Ohgami, H., Terao, T., Shiotsuki, I., Ishii, N., Iwata, N. : Lithium levels in drinking water and reduced risk of suicide. Br J Psychiatry (in press).
- 3) Terao, T. : Unusual weight fluctuation under corticosteroid and psychotropic treatment. Psychiatry Clin Neurosci 62: 617-619, 2008.
- 4) Terao, T. : Small doses of aripiprazole augmentation of antidepressant treatment: a report of 3 cases. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 10: 252-253, 2008.

G-2. 学会発表

- 1) Goto, S, Terao, T. : The effects of modified-electroconvulsive therapy on central serotonergic function and brain-derived neurotrophic factor : A preliminary findings. CINP, 2008/7, Munich.
- 2) Terao, T. : Unusual weight fluctuation under corticosteroid and psychotropic treatment. CINP, 2008/7, Munich.
- 3) 大神博央, 寺尾 岳, 石井啓義, 塩月一平: 大分県における水道水中リチウム濃度と自殺率の関連、第 61 回九州精神神経学会

H. 知的所有権の出願・取得状況

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：
近赤外線スペクトロスコピーを用いた検討

研究分担者 三村 将 昭和大学医学部精神医学教室 准教授

研究要旨 平成 20 年度は、うつ病の治療反応性予測に関して、非侵襲的脳機能画像検査である近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用い、うつ病の症状遷延と関連する前頭葉機能低下（hypofrontality）を検討した。抗うつ薬の治療反応良好例では、うつ病患者に典型的な hypofrontality を認める一方で、反応不良例の NIRS 所見は健常者に類似していた。初診時に大うつ病と診断されても、NIRS 所見が典型的でない場合、診断に再考を要したり、非典型的な病型であるケースもあり、薬物による治療効果が限定的となる可能性が示唆された。治療前の NIRS 所見がうつ病の治療反応性の予測に有用と考えられた。

A. 研究目的

研究 3 においても示されたように、NIRS を用いてうつ病の hypofrontality を見出す報告は近年さかんに報告されてきている。しかし、うつ病の治療反応性と NIRS 所見との関連についての報告は少なく、その他の神経機能画像研究においても、画像所見からのうつ病の治療反応性予測と難治化予測の客観的診断法はいまだ確立されているとは言えない状況である。

本研究では、未治療の大うつ病患者の治療開始時に NIRS による oxy-Hb 測定を行い、うつ病に対する薬物療法の治療反応性と治療前の NIRS 所見との関連性について検討した。

B. 研究方法

対象は初診時に DSM-IV にて大うつ病性障害と診断された患者 32 名（男性 12 名、平均年齢 48.1±17.8 歳）。初診時の HRS-D 得点は 17.5±4.7 点であった。

抗うつ薬による薬物療法を開始し、治療前及び治療開始後 8 週～12 週の間計 2 回、症状評価を実施した。

初診時、全例に Hitachi ETG-4000 を用いて語流暢課題を遂行中の前頭葉 oxy-Hb 値を測定した。2 回目の HRS-D 得点が 7 点以下となった例を反応良好例とし、2 回目の HRS-D 得点が初回の半分以下にならない例を反応不良例と定義した。

反応良好例と反応不良例について、治療開始前の NIRS 所見の差を各チャンネルにおいて比較した。また、長期経過における診断変更の有無の評価をカルテ調査によって行った。

本研究は昭和大学・医の倫理委員会の承認を受けた。各被験者には本研究の主旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

C. 研究結果

対象とした 32 名のうち 4 名が診断変更により除外となった。残り 28 名のうち、治療後の症状評価において 13 名が反応良好群となり、9 名が反応不良群となった。治療開始前の両群の NIRS 所見を比較した結果、反応良好群では標的課題遂行中の oxy-Hb 値の増大が反応不良群と比較して全体に前頭葉領

域で小さく、Ch25, 26, 36 において有意差を認めた ($p < 0.05$) (図 1)。

なお、長期経過においては、反応不良群のみで 3 名が診断変更となっていた。

D. 考察・E. 結論

今回の検討では、治療反応良好群ではうつ病患者に典型的な NIRS 所見として、課題遂行中の前頭領域における oxy-Hb 値増大の減衰を認める一方で、反応不良群では健常者に類似した NIRS 所見を認めた。初診時に DSM-IV で大うつ病と診断され、NIRS 所見で前頭前野の oxy-Hb の減衰を認めない場合は、長期経過の中で診断が変更となったり、あるいは抗うつ薬の効果が限定的であるとされている逃避型抑うつ、退却神経症、あるいはディスチミア親和型うつ病など、非典型的な亜型であることによって、薬物による治療効果が限定的となる可能性が考えられた。治療前の NIRS 反応性がうつ病の治療反応性の予測に有用である可能性が示された。

との比較 - 昭和医学会雑誌
(印刷中)

G-2. 学会発表

- 1) 小久保羊介、山縣文、田中宏明、他：
うつ病の薬物治療反応性と光トポ
グラフィー寛解例と反応不良例と
の比較 - 第 5 回日本うつ病学会総
会、2008 年 7 月、福岡

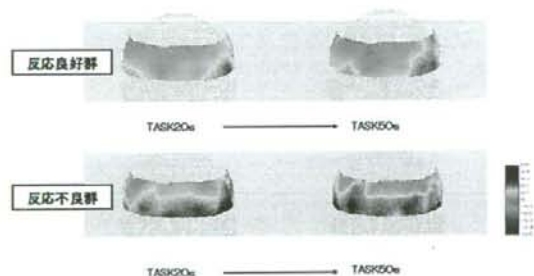


図 1. 標的課題 (語流暢課題) 開始後 20 秒および 50 秒後の酸化ヘモグロビン濃度によるトポグラフィ画像。上は反応良好群、下は反応不良群。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

- 1) 小久保羊介、山縣文、田中宏明、他：
うつ病の薬物治療反応性と近
赤外線スペクトロスコピー所
見 - 反応良好群と反応不良群

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 小山 司	難治性うつ病	上島国利他	気分障害	医学書院	東京	2008	512-533

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
Kawano, KI. <u>Morinobu, S.</u> Sawada, T. Tsuji, S. Erabi, K. Fuchikami, M., Kozuru, T. <u>Yamawaki, S.</u> Hisaoka, K. <u>Takebayashi, M.</u>	Prior neonatal isolation reduces induction of NGF mRNA and decreases GDNF mRNA in the rat hippocampus of juvenile and adult rodents subjected to immobilization stress.	Synapse	62	259-267	2008
Hama, S. Yamashita, H. Kato, T. Shigenobu, M. Watanabe, A. Sawa, M. Kurusu, K. <u>Yamawaki, S.</u> Kitaoka, T.	'Insistence on recovery' as a positive prognostic factor in Japanese stroke patients.	Psychiatry and Clinical Neurosciences	62	386-395	2008
Imanaka, A. <u>Morinobu, S.</u> Toki, S. Yamamoto, S. Matsuki, A. Kozuru, T. <u>Yamawaki, S.</u>	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.	Behavioral Brain Research	186	91-97	2008
<u>Yoshimura, R.</u> Umene-Nakano, W. Ueda, N. Ikenouchi-Sugita, A. Hori, H. <u>Nakamura, J.</u>	Addition of risperidone to sertraline improves sertraline-resistant refractory depression without influencing plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline.	Human Psychopharmacology	23	707-713	2008

Okamoto,T. Yoshimura,R. Ikenouchi-Sugita,A. Hori,H. Umene-Nakano,W. Inoue,Y. Umeda,N. Nakamura,J.	Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study.	Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry	32	1185-1190	2008
Furukawa,TA. Fujita,A. Harai,H. Yoshimura,R. Kitamura,T. Takahashi,K.	Definitions of recovery and outcomes of major depression: results from a 10-year follow-up.	Acta Psychiatrica Scandinavica	117	35-40	2008
Ohgami,H. Terao,T. Shiotsuki,I. Ishii,N. Iwata,N.	Lithium levels in drinking water and reduced risk of suicide.	The British Journal of Psychiatry	in press		2009
岡田 剛 岡本泰昌 山脇成人	fMRIでみるうつ病の脳機能	臨床精神医学	37	773-777	2008
山下英尚 小鶴俊郎 日城広昭 岡田 剛 山脇成人	脳血管性うつ病の診断と治療	日本医事新報	4403	57-62	2008
吉野敦雄 岡本泰昌	寛解に至らない時のうつ病治療の再検討-認知行動療法の知見から-	精神科治療学	23	325-330	2008
石田 康 長友慶子 池田 学 内村直尚 大内 清 小澤寛樹 北村俊則 近藤 毅 赤崎安昭 佐野 輝 寺尾 岳 西村良二 山田茂人 神庭重信 中村 純	プライマリケア医のうつ病診療に関する実態調査	九州神経精神医学	54	120-126	2008

IV. 研究成果の刊行物・別刷

第20章

難治性うつ病

適切な休養・仕事量制限のもと抗うつ薬治療を受けることで劇的に改善する患者は多い。このような日常の臨床経験から、抗うつ薬の効果は過大評価され、うつ病は治りやすい病気ととらえられがちである。しかし、多数のうつ病患者の治療経過を振り返ってみると、うつ病は短期的にはそれほど治りやすい病気ではなく、第一選択の抗うつ薬で寛解に至る患者は30~40%である¹⁾。

抗うつ薬服用後に中等度の改善が得られたとき [Montgomery Åsberg うつ病評価尺度(MADRS) や Hamilton うつ病評価尺度(HRS-D, HAM-D17) 項目の総点が50%以上減少]、その抗うつ薬は効果的であり、その患者は抗うつ薬に対する反応者であるとみなされる(表20-1)²⁾。しかし、抗うつ薬の変更・併用の工夫が行われて症状が軽度とな

っても、完全寛解とならないかぎり、仕事などの社会的機能の低下は続き、失業、退学、離婚などの危機に患者はさらされる。

うつ病の治療は抗うつ薬のみでなく、休息・入院・精神療法(小精神療法、認知療法など)・家族面接・運動・作業療法・職場との調整などを総動員して行われる³⁾。そのうえで、作用機序の異なる複数の抗うつ薬を十分量、十分期間服用しても寛解に至らないうつ病患者に対して、いかなる薬物療法の工夫が可能であるかを本稿で論じる。なお、難治性うつ病についての総説は大うつ病を中心に述べられることがほとんどであるが、双極性うつ病(双極性障害のうつ病エピソード)と大うつ病の鑑別はときに困難であり、しかも両者の治療方針は大きく異なり、難治性うつ病の病因に双極

表20-1 難治性うつ病に関する用語の定義

治療非反応：	ある治療に対する不十分な反応(例、HAM-D総点が50%以上減少しない)。治療反応はこの反対。
寛解：	HAMD-17 \leq 7が2週間以上続くこと
回復：	寛解が6カ月以上続くこと
相対的治療抵抗性：	1種類の抗うつ薬による十分な用量、期間に対する非反応
絶対的治療抵抗性：	1種類の抗うつ薬による最大限の治療に対する非反応(例：イミプラミン300mgで6週間)
難治性うつ病(treatment refractory depression, TRD)：	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治療非反応であること(すなわち明らかうつ病症状が続くこと)
十分な用量：	製薬会社が定めた最大用量
十分な治療期間：	4週間以上の治療期間(しかも最大用量で3週間以上治療した)
薬物不耐性(intolerance)：	特異体質や副作用のため十分な用量を服用することができないこと

[Thase ME, Rush AJ: Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ(eds). Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York, pp1081-1097, 1995より]

性が関与していることが最近指摘されていることから、本稿では難治性双極性うつ病についても言及する。

1 難治性うつ病とは？ —その概念の臨床的意義—

作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分量、十分期間用いても、十分に改善しない大うつ病を抗うつ薬に治療抵抗性の大うつ病(あるいは難治性うつ病 refractory depression)と呼ぶ(表20-2)^{2,4)}。難治性うつ病では症状と機能低下が長期に持続し、患者本人のみならず家庭・社会への影響も大きい。厳密にいうと、モノアミン酸化酵素阻害薬(MAO阻害薬)や電気けいれん療法(ECT)も含めたさまざまなうつ病治療に非反応である大うつ病患者を難治性うつ病というべきである。しかし、そのような症例は少なく、むしろ

表 20-2 難治性うつ病の定義

1. 大うつ病(単極性うつ病)の定義: 国際的にもほぼ合意が得られている
[作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分量、十分期間用いたのにもかかわらず、十分に改善しない大うつ病性障害]²⁾
2. 双極性うつ病の定義: 国際的にまだ合意が得られていない
 - a. [2種類の抗うつ薬による十分な治療により改善しないこと(あるいは寛解しないこと)]^{11, 16, 17)}
 - b. [気分安定薬に併用して最低2種類の十分な抗うつ薬治療を受けても反応しないこと]²³⁾
 - c. [0.8 mEq/l以上の血清リチウム濃度で6週間治療して反応しないこと]²⁰⁾
 - d. [最低1種類の抗うつ薬と気分安定薬の併用治療に反応しないこと]²⁴⁾
 - e. [気分安定薬に併用して1種類の抗うつ薬治療を受けても12週間反応しないこと]²⁵⁾

筆者らの試案「以下の治療薬のうち少なくとも2種類の治療で十分に改善しない双極性うつ病」

リチウム、クエチアピン、オランザピン、オランザピンと fluoxetine の合剤、lamotrigine

[ただし、気分安定薬と抗うつ薬(SSRI, bupropion)の併用、リチウムとバルプロ酸の併用を第一選択に勧めるガイドラインもあり、上記の治療薬に含めうる]

第一～第三選択の抗うつ薬に治療抵抗性の大うつ病の治療が目下の精神医学的課題であることから、「SSRI, SNRI, 三環系・四環系抗うつ薬に治療抵抗性大うつ病」(あるいは「モノアミン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬に治療抵抗性の大うつ病」)を難治性うつ病として研究が行われてきた。

精神科医は、患者と家族にうつ病は「必ず回復する性質をもった疾患である」ことを繰り返し告げる³⁾。しかし、さまざまな治療の工夫で治らない時、その患者の治療経過を定期的に振り返ることは重要である。患者、家族への心理的な悪影響を考えると、もちろん「難治性うつ病」という言葉を診療の場面で口にするにはできない。難治という言葉には治療法がないという意味が含まれており、うつ病者に絶望感を与えかねない。「難治性うつ病」はむしろ医師自身が治療上の問題を解決するために必要な概念である。概念を明らかにすることが、どのようなうつ病治療が適切であるかを意識化し、合理的かつ多くの医師に共有される治療指針を形成し、ひいては精神科医全体の診療の向上につながるのではないと思う。もし、難治性うつ病という概念がなければ、個々の精神科医の工夫にとどまり、漫然と次々に抗うつ薬を変更していくか、多剤併用していくことになりかねないし、進化論にたとえると個体発生が系統発生につながらない。

本来は「難治性」というよりは、現在日本で発売されているうつ病の治療薬が合わないということであり、治療者の選択がその患者のうつ病にふさわしくないということでもある。むしろ「標準的な抗うつ薬で十分に改善しないうつ病」というべきであるが、現時点では精神科医にとって概念として理解しやすいと思われるので、本稿では「難治性うつ病」と呼ぶ。

2 難治性うつ病の定義

a. 難治性うつ病に関連する用語の整理

難治性うつ病の研究の領域では、米国の Thase と Rush が数々の優れた総説と実証的な研究を発

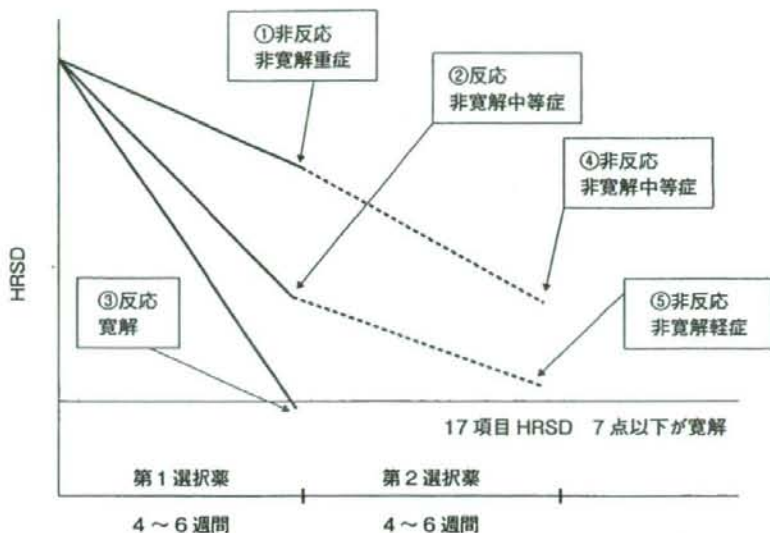


図 20-1 治療抵抗性(難治性)の定義における反応(Hamilton うつ病評価尺度 HRSD 総点が 50% 以上減少)と寛解、重症度の関係

反応を治療抵抗性の定義に用いると②③は非治療抵抗性、①④⑤は治療抵抗性となる。しかし、②は中等症の症状が残っており治療抵抗性と考えべきであり、⑤はほぼ寛解に近い改善を示しており非治療抵抗性とみなすべきである。例えば、②と④は同じ重症度であるのに、②が非治療抵抗性であり、④が治療抵抗性であるというのは、矛盾する。したがって、治療抵抗性の定義としては反応よりも治療後の重症度を採用した方がよい。

表しており、オピニオン・リーダーである。1995年に彼らが共著で発表した総説は難治性うつ病の概念を明確に示し、それまでの治療の試みと研究を広範に網羅しており、いわば難治性うつ病研究における一里塚である²⁾。

彼らの総説では、難治性うつ病に関連するさまざまな用語が表 20-1 のように明確に定義されている。治療への反応性は治療によってどのくらい症状の重症度が減少したかによって定義され (HRSD あるいは MADRS の総点の減少の割合によって)、非反応を治療抵抗性と呼ぶ。しかし、「難治性うつ病」は、2種類以上の抗うつ薬への非反応(症状の減少度)と定義されると同時に、治療後も明らかなうつ症状が持続すること(つまり治療後に残った症状の重症度)、とも定義されている²⁾。

1種類の抗うつ薬に対する治療抵抗性を定義する時は、治療前の症状が一定の重症度以上であれば、非反応イコール治療抵抗性で問題ないと思われるが、治療前の重症度があまり重くない時や複

数の治療が行われた後で治療抵抗性を定義する時には、反応性を基準にすると矛盾が生じる。反応性によって定義すると、図 20-1 のように反応はしたが難治の症例(②)や、反応しなかったが難治ではない症例(⑤)が生じうる。これまでの多くの研究では抗うつ薬への反応性ではなく、治療後に残った症状の重症度によって、難治性うつ病を定義していることが多い^{2,4)}。この定義の方が、治療によって症状改善・社会復帰が達成されていない症例の解決策を研究するという「難治性うつ病」概念の本来の目的を考えるとふさわしい。

b. 難治性大うつ病(難治性単極性うつ病)の定義

1) Thase と Rush による定義①

Thase と Rush は単極性うつ病(大うつ病性障害)について、その薬物反応性から6段階の Stage に分けて治療抵抗性の定義を整理した²⁾(表 20-3)。Stage 0 は十分な抗うつ薬治療を受けたことがないと定義される。Stage 0 を設定するこ

表 20-3 抗うつ薬への治療反応性に基づいたうつ病の Stage 分類(治療抵抗性の観点から)

Stage 0	十分な抗うつ薬治療を受けたことがない
Stage 1	1種類の十分な抗うつ薬治療に非反応
Stage 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
(筆者註: Stage 2 のうつ病は Thase & Rush による「難治性うつ病」の定義 ²⁾ にほぼ一致する)	
Stage 3	1種類の増強治療に非反応(リチウム, 甲状腺ホルモンなど)
Stage 4	2種類の増強治療に非反応
Stage 5	ECT に非反応

(Thase ME, Rush AJ: Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ(eds). Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Raven Press, New York, pp1081-1097, 1995 より)

とは一見無意味のようであるが, 以前の研究ではいわゆる難治性うつ病といわれる患者の 40% がこれまで十分なうつ病の治療を受けていなかったことが報告されている⁵⁾. Stage 0 は言い換えると偽性難治性うつ病(⇒518頁, 本章-4)であり, 難治性と診断する前に十分な抗うつ薬治療をせよという警鐘の意味が Stage 0 にはこめられている. 1種類の十分な抗うつ薬治療に非反応であった場合を Stage 1 としている.

Stage 2 は 2種類の作用機序の異なる抗うつ薬による十分な治療に反応しないことから, 前節で定義した(抗うつ薬に)難治性うつ病に該当する. 2種類の抗うつ薬の使用では不十分という意見もあるかもしれないが, 臨床的には Stage 2 以上を難治性うつ病と考えてよいのではないか. Stage 2 以降に, リチウム, 甲状腺ホルモン併用などの効果増強治療が行われる(表 20-3). 2種類の増強治療にも反応しない場合には電気けいれん療法(ECT)を行い, ECT にも反応しない場合を Stage 5 とする. それぞれの Stage に該当する難治性うつ病の割合は報告されていないが, これまでの臨床試験とメタ解析の結果から^{6,7)}, 抗うつ薬に対する反応率を 60~70%, 増強治療に対する反応率を約 25% とすると, Stage 1 が 30~40%, Stage 2 が 10~20%, Stage 3 が 7~15%, Stage 4 が 5~11% であると推定される. Stage 1 のうつ病症例のうち 49% は ECT により改善するが,

そのうち 64% は再燃することから^{8,9)}, Stage 5 は約 4~9% であると推定される.

前節でも論じたが, 表 20-3 でいう「非反応」とは HRSD 総点が 50% 以上減少しないことを意味する. 臨床試験での定義としてはわかりやすいが, この定義では例えば治療開始時の HAM-D17 が 20 点で, 最初の抗うつ薬で 11 点, 第二の抗うつ薬で 6 点とかなり改善がみられても Stage 2 と判定されてしまう. 反応性を治療抵抗性の基準に用いると実地臨床では利用しにくいし, 混乱を招く. Thase と Rush 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明らかなうつ症状が続くこと」(表 20-1)とも定義しているが, この定義の方が実地臨床に適用しやすいし, Stage 2 の難治性うつ病の定義として実際に研究で用いられている^{4,10,11)}.

2) Thase と Rush による定義 ②

なお, Thase と Rush は抗うつ薬に対する治療抵抗性についてのもう 1つの stage 分類(I~V)を発表している(表 20-4)¹²⁾. 国際的には第一選択, 第二選択として副作用の少ない SSRI や SNRI などが処方されることが多い現実を踏まえて, 必ず Stage II の難治性うつ病に対しては三環系抗うつ薬を治療に用いることを勧め, さらに米国で抗うつ薬として承認されている MAO 阻害薬を Stage III の難治性うつ病の治療に用いることを勧めているのが特徴である. 残念ながら, わ

表 20-4 治療抵抗性うつ病の Stage 分類

Stage I	1種類の major class の抗うつ薬による十分な治療に治療抵抗性
Stage II	Stage I 治療抵抗性に加えて, Stage I の抗うつ薬と作用機序の異なる抗うつ薬による十分な治療に治療抵抗性
Stage III	Stage II 治療抵抗性に加えて, 三環系抗うつ薬による十分な治療に治療抵抗性
Stage IV	Stage III 治療抵抗性に加えて, MAO 阻害薬による十分な治療に治療抵抗性
Stage V	Stage IV 治療抵抗性に加えて, 1クルールの両側性 ECT に治療抵抗性

(Thase ME, Rush AJ: When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry 58(Suppl 13): 23-29, 1997 より)

が国ではMAO阻害薬は抗うつ薬として発売されていないので、表20-4の分類を利用することはできない。

最後に上記の難治性大うつ病の定義には含まれてはいないが、難治性うつ病相の期間の問題に触れたい。理論上は複数の抗うつ薬に治療抵抗性であってもうつ病相が短いために、長期に症状が続かないということはありうる。病歴から抗うつ薬への治療抵抗性を調査した研究では、対象はほとんど慢性の大うつ病であるため¹¹⁾、現時点では研究のうえで期間はあまり重視されていないが、前方視的に難治性うつ病を調査した時には、非慢性の難治性うつ病の症例が含まれてきて、慢性と非慢性の区別が必要になると思われる。1年以上続く「慢性難治性うつ病」を難治性うつ病のサブカテゴリーとして区別する研究者もいる¹³⁾。

c. 難治性双極性うつ病の定義

1) 従来の定義

難治性うつ病の研究は大うつ病を中心に行われ、双極性うつ病についての研究は少なかった。大うつ病と双極性障害の二分論は論理としては明快であるが、長期に経過を追跡すると大うつ病から双極性障害への診断の移行がみられることは常識であり^{14,15)}、大うつ病の患者が双極性障害である可能性を常に考えるべきである。後述するように、議論を難治性大うつ病のみに限定しないことにより明らかになってくる真実もある(⇒520頁:本章-5-f, 527頁:本章-8)。

それでは、難治性双極性うつ病はどのように定義すべきであろうか。従来は、難治性大うつ病の定義に準じて、表20-2の2-aにあるように「2種類の抗うつ薬による十分な治療により改善しないこと(あるいは寛解しないこと)」と定義されてきた^{11,16,17)}。最近の米国で行われている大規模な双極性障害研究であるSTEP-BD(Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder)でもこの定義は採用されている¹⁸⁾。

難治性うつ病の定義は「十分な治療で十分に改善しないこと」であり、大うつ病の場合は「十分な治療」の定義は明瞭であった。しかし、残念ながら

ら双極性うつ病の治療は2000年頃まで十分に研究されてこなかった。2000年以降活発に双極性うつ病の治療について大規模な臨床試験が行われ、新しい治療ガイドライン・総説が報告され、双極性うつ病に対する「十分な治療とは何か」が徐々に明らかになりつつある^{19,20)}。最近の治療ガイドラインでは双極性うつ病のうつ病相治療の第一選択薬は炭酸リチウムであり^{19,21,22)}、従来の定義(表20-2:2-a)が不十分であることは明らかである。

2) 最近の定義

最近の研究は、難治性双極性うつ病を気分安定薬と抗うつ薬の併用に非反応であることと定義していることが多い(表20-1:2-b, d, e)²³⁻²⁵⁾。しかし、以前の総説で論じたように、抗うつ薬の双極性うつ病に対する有効性のエビデンスは意外に乏しいのが現状であり²¹⁾、表20-2の2-cの定義²⁰⁾のように抗うつ薬に対する非反応を含めない慎重な定義も提案されている。

3) 最近のエビデンスに基づく定義の試案

2002年に発表された米国精神医学会の双極性うつ病治療ガイドライン¹⁹⁾では第一選択のリチウムとlamotrigine²⁶⁾以外に、十分なエビデンスを有する治療はなかった。しかし、2003年以降いくつかの偽薬を対象とした大規模な二重盲検比較試験が行われ、オランザピン²⁷⁾、オランザピンとfluoxetineの合剤²⁷⁾、クエチアピン^{28,29)}、また小規模な試験でバルプロ酸³⁰⁾、ドパミンアゴニストのプラミベキソール²³⁾の双極性うつ病への効果が報告された。プラミベキソール以外は、他の気分安定薬を併用しない単剤による効果が検討された。最近のエビデンスを考慮に入れると、双極性うつ病の第一選択薬としてはリチウム、クエチアピン、オランザピンとfluoxetineの合剤、lamotrigine、オランザピンが挙げられるであろうし、昨年発表された双極性うつ病の治療ガイドラインCanadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT)でもこれらの治療薬を第一選択薬として勧めている(CANMATでは他

にリチウムかバルプロ酸と SSRI か bupropion の併用、リチウムとバルプロ酸の併用も第一選択薬としている)³¹⁾。したがって、「これらの治療薬のうち少なくとも2種類(あるいは3種類)の治療で十分に改善しない双極性うつ病」を難治性双極性うつ病として定義した方がよいのではないか(なお、わが国では、lamotrigine は現在抗てんかん薬として申請中であり、将来利用可能になるかもしれないが、fluoxetine については過去に臨床試験は行われたものの申請はされていない。bupropion は現在治験中である)。その際に、抗うつ薬の気分安定薬への併用を難治性の定義に含めるかどうかについては議論が分かれるので^{19,32)}、本稿では気分安定薬服用中の患者では三環系抗うつ薬以外の抗うつ薬(SSRI, bupropion)を第一選択薬として勧める意見もあると付言したい(もちろんこれらの抗うつ薬を第二、第三選択薬として気分安定薬に併用して用いることに対する反対意見はないと思う。なお、多くの最近のガイドラインでは躁転の危険があるため、抗うつ薬の中では三環系抗うつ薬ではなく SSRI を第一選択として勧めている³¹⁾。

3 難治性うつ病の診断の条件： 抗うつ薬治療の工夫はどこまで 究めるべきか？

a. 十分な抗うつ薬治療とは？

ある抗うつ薬に治療抵抗性であると結論するためには、その抗うつ薬治療の用量と期間の定義が重要である。期間について、抗うつ薬の効果を十分にみるために、6週間^{2,33)}、あるいは8週間が十分な治療の基準として勧められているが^{10,34)}、最高用量に達してから期間は4週間で十分であるという意見もある^{4,16,35)}。いずれにせよ、最高用量で治療が行われた期間が重要であり、漸増期間を除いて4週間は最高用量で用いた方がよい。

最近の欧米の研究では、わが国の健康保険で認められている最高用量と比べて、特に三環系抗うつ薬の十分な用量を高め設定していることが多い^{2,10,34,35)}。しかし、用量を増やすと反応者が増

えるかどうかは意外と証明されていないし、例えば SSRI のセルトラリンでは 100 mg/日継続群の方が、200 mg/日に増量した群よりも有効性(反応率)が高いことが報告されている³⁶⁾。血中濃度と抗うつ効果の関連についてはイミプラミンや desipramine については直線的関連が示唆されているが、ノルトリプチリンについては therapeutic window が、SSRI については以前から指摘されているように平坦な用量反応性(つまり高用量に増やしても効果は増さない)が報告され、他の抗うつ薬については血中濃度と効果の関連は明らかではない^{2,37,38)}。したがって、非常に高用量の抗うつ薬を用いることが、難治性うつ病の診断の前提であることの妥当性と根拠は乏しいと思われる。

以上をまとめると、十分な抗うつ薬治療というためには、わが国の健康保険で勧められている最高用量まで増量して、最低4週間は治療すべきである。低用量から漸増する場合には最高用量まで増量する期間を勧告して6~8週間治療すべきである。副作用による患者の不利益とエビデンスの乏しさを考えると、むやみに非常に高用量まで増量することには慎重であった方がよいと思う。例えば、アミトリプチリン 250 mg/日以上、あるいはイミプラミン 300 mg/日以上で、6~8週間治療しなければ難治性といえないのであれば^{2,10,34)}、難治性うつ病といえる症例は非常にまれとなり、高用量まで増量できない症状遷延例はすべて不耐性例ということになってしまうが、これは実際的とはいえない。一方、難治性うつ病の研究では患者組み入れ基準における十分な治療を「イミプラミン 150 mg/日相当で4週間以上」としている研究は初期からあり、筆者らも日本における使用量を考慮してこの基準を研究の組み入れ基準に採用してきた^{4,11,39-42)}。もちろん期間は長ければ長いほど、また三環系抗うつ薬では用量ができるだけ高いほど、偽性難治性うつ病(後述)が含まれることはなくなるが、最近の難治性うつ病の治療に関する系統的レビューでも「イミプラミン 150 mg/日相当で4週間以上」を組み入れ基準として採用しており⁴³⁾、現時点では最低限必要な基

準といえる。

b. 難治性うつ病の診断の前に抗うつ薬の変更は何回すべきか？

報告によって異なるが、Stage 1(表 20-3)の患者の数十%は第二選択の抗うつ薬への変更で改善することが、多数のSSRIや三環系・異環系抗うつ薬の臨床試験で報告されている²⁾。さらに、Stage 2の患者の数十%も、第三選択の抗うつ薬(SSRI, SNRI, ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)で改善する^{40, 41, 44)}。実際の臨床では3~4種類以上の抗うつ薬を変更して改善する患者はしばしば経験することである。

筆者らは自然史的な研究で、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意外に少ないことを報告した⁴⁵⁾。43例の大うつ病患者のうち4例(9.3%)が表 20-3のStage 2に該当し、2~3種類の十分量の三環系抗うつ薬でも中等症の症状が3年以上続いた⁴⁵⁾。正確なデータは得られていないが、数回抗うつ薬を変更しても改善しない真の意味での抗うつ薬に難治性の患者の割合はかなり少なくなると推定される(少なくとも10%以下)。Stage 2(表 20-3)の難治性大うつ病患者に関する臨床データは非常に乏しい。

なお、効果不十分であった抗うつ薬を別な抗うつ薬に変更する治療戦略の他に、作用機序の異なる2種類の抗うつ薬を併用する治療戦略もあり、難治性うつ病の診断の前に治療の導入を検討すべきである⁴⁶⁾。三環系抗うつ薬とSSRIの併用、ミアンセリン(現在わが国で申請中のmirtazapine)とSSRIの併用、bupropionとSSRIの併用、venlafaxineと三環系抗うつ薬の併用などの併用療法の有効性について報告がある⁴⁶⁾。Lamらの総説⁴⁶⁾では、Stage 1あるいはStage 2の大うつ病を対象とした22編のオープン試験と5編の無作為化比較試験(RCT)が紹介されているが、抗うつ薬の併用戦略に関するRCTは少ない。

4 難治性大うつ病との鑑別を要する抑うつ状態

遷延する抑うつ状態の患者を経験する時、診断と治療を再検討する必要がある。

a. 器質性の抑うつ状態・統合失調症

第一に、脳器質疾患(特に認知症)、内科的疾患、薬剤起因性の抑うつ状態(覚醒剤中毒も含め)、統合失調症の抑うつ状態などとの鑑別診断は重要である。既往歴、器質疾患を示唆する症候(記憶・見当識障害・視空間失認など)、画像検査、血液・内分泌検査、薬物使用歴、幻覚・妄想・思考障害の有無などが参考になる。

b. アドヒアランス・不十分な治療の問題

第二に、診断は大うつ病性障害であったとしても、処方した通りの抗うつ薬の用量を服用していないというアドヒアランスの問題と、また、十分量・十分期間の抗うつ薬を処方していない、作用機序を考慮に入れた合理的な抗うつ薬の工夫をしていない(つまり適切な抗うつ薬治療をしていない)、といった治療者側の問題は回復への妨げとなる。以上のaとbにあてはまる症例は「偽性難治性うつ病」と呼ばれる^{37, 47)}。

c. 精神病性うつ病

第三に精神病症状が見逃され、非精神病性うつ病と誤診されて、適切な治療(抗精神病薬の併用やECT)を受けていない場合がある⁴⁸⁾。

d. メランコリー型、非メランコリー型について

第四にメランコリー型と非メランコリー型うつ病の区別ができていないことが、その治療選択に悪影響し、難治化を惹起している場合があることを指摘する報告もある⁴⁸⁾。非メランコリー型うつ病の場合は心理社会因子をより重視して、精神療法的アプローチを積極的にすべきであるという意見であるが⁴⁸⁾、このようなメランコリー型と非メ

ランコリー型の区別の臨床的意義については現時点では合意が得られているとはいえないかもしれない。同様の区別は、昔から内因性うつ病と抑うつ神経症でなされ、後者は、うつ病の中核症状が不明瞭で、発症の経過が了解可能で、事情の変化や本人の決心、周囲の援助などによって明らかに軽快し、自分を責めるだけでなく他人にも不満を向け、苦悶を内に秘めるだけでなく周囲に訴えかけるなどと特徴づけられ⁴⁹⁾、薬物療法よりは本格的な精神療法を要することが指摘されてきた⁵⁰⁾。しかし、神経症性うつ病(あるいは抑うつ神経症)の概念は米国での研究では1つの明確な疾患概念として確立することができず⁵¹⁾、DSMでは疾病概念としては取り上げられていない。DSMの大うつ病は従来診断の内因性うつ病(DSMでは大うつ病メランコリー型にほぼ相当する)より多くの病態を含み込んでおり⁵²⁾、DSMを診療の基本として考える場合には、大うつ病の症状は連続的なもので、いわゆる内因性と神経症性の症状は、それぞれの純粋形よりも混合性の方が多いと考える⁵¹⁾、抗うつ薬治療よりは精神療法が有効な症例がありうると考えた方がよいのだろう。実際、米国精神医学会の大うつ病の治療指針では、軽症・中等症の大うつ病の場合には第一選択の治療として抗うつ薬を用いず、精神療法のみでもよいと述べられており¹⁹⁾、休養と抗うつ薬服用によって治ることを保証するわが国の伝統的な内因性うつ病の治療指針³⁾とは大きな違いがある。このようなパラダイムの違いは非常に重要であり⁴⁸⁾、「DSMの大うつ病」の中でも従来診断の神経症性うつ病(あるいは抑うつ神経症⁴⁹⁾)に該当するような非メランコリー型の症例では、わが国で従来から指摘されてきているように抗うつ薬に治療抵抗性であることがあり、むしろ精神療法中心の治療が効果的な症例も経験される^{49, 50, 52)}。

5 難治性大うつ病の臨床背景

a. 年齢

Stage 1の大うつ病では、35歳以下で抗うつ薬への非反応が多いとする報告がある⁵³⁾。一方、筆

者らのStage 2の大うつ病に関する研究では難治性大うつ病の患者において年齢層の分布に偏りは見られず、発症時年齢は10歳代から60歳代まで幅広く分布していた¹¹⁾。

b. 病相回数

Stage 1の大うつ病では、過去の病相の回数(平均3.3回)は反応者の病相回数(平均2回)より多いことが報告されている⁵⁴⁾。また、同様に単回の抗うつ薬治療への反応性が反復性大うつ病で低いことも報告されている⁵³⁾。しかしStage 2の難治性大うつ病で、うつ病相の回数は72%で1回であり、2回以下が92%であったことも報告されている¹¹⁾。この結果は、多くのStage 2の難治性大うつ病では、必ずしも病相を繰り返すうちに難治化していくのではなく、発症時から治療抵抗性であることを示している。

c. うつ病相の持続期間

筆者らの報告では、Stage 2の難治性大うつ病25例における難治性うつ病相の持続期間は平均5年であった¹¹⁾。そのうち、10年以上うつ病相が続いている症例が25例中5例あり、一番長い病相期間は13年であった。その後、最長11年間長期経過を追跡できた15例のうち9例では完全寛解を確認したが、それらの症例における完全寛解に至るまでのうつ病相期間は平均して5.6年であった⁵⁵⁾。DunnerらもStage 2の難治性の大うつ病および双極性うつ病124例のうつ病相期間の中央値は5.7年であることを報告した¹⁶⁾。うつ病は自然寛解するものであるとはいえ、数年以上にわたる社会的、家庭的な活動の困難はその患者にとって大きな問題であり、これらの事実は難治性うつ病に対する治療の開発が急務であることを意味している。

d. 大うつ病の症状、重症度、病型

RooseらはStage 1の大うつ病者の治療前のHRSDの総点は反応者と差がなかったが、HRSDの項目のうち不安と性欲減退の症状のみが非反応者で反応者より高かったことを報告した⁵⁴⁾。Nel-

sonら(1994)も、単回の十分な抗うつ薬治療への反応性は治療前のHRSD総点とは関連しないが、精神的不安が高いほど反応性が低いことを報告した⁵³⁾。Stage 1大うつ病では非難治性大うつ病に比べて、自殺企図歴が有意に多かったという報告もある³³⁾。

精神病性うつ病の三環系抗うつ薬への反応率は、非精神病性に比べて低い(約25~40%)ことが報告されており、ECT、あるいは抗精神病薬と抗うつ薬の併用による治療の必要性が示唆されている^{56,57)}。しかし、実際にはStage 2の難治性大うつ病を調査すると、精神病性うつ病の割合は非常に低い¹¹⁾。したがって、適切な精神病性うつ病に対する治療が選択されているかぎり、精神病症状が難治性うつ病全体に占める役割は大きくないかもしれない。

非定型うつ病はイミプラミンへの反応は悪く、MAO阻害薬がより有効であることが報告されているが⁵⁸⁾、SSRIへの反応性は非定型うつ病と定型的うつ病で差はない⁵⁹⁾。Stage 2の難治性単極性うつ病に占める非定型うつ病の割合については不明である。

e. 他疾患の併存 comorbidity

Favaらは294人の大うつ病患者のSSRI(flouxetine)に対する反応性に及ぼす他の精神障害の併存の影響について前方視的に検討し、不安障害の併存例では反応性が低いが、double depression(気分変調症の併存)は反応性に影響しないことを報告した⁵⁹⁾。一方、PetersenらはStage 1の大うつ病患者70例を非難治性大うつ病患者139例と比較し、Stage 1では全般性不安障害の併存はむしろ有意に少ない(4%対16%)、他の不安障害・摂食障害・アルコールあるいは物質依存の併存頻度は両群で変わらないことを報告した⁶⁰⁾。NelsenとDunnerの研究では、Stage 1の大うつ病における物質依存歴は非難治性大うつ病に比べて有意に少なかった³³⁾。

パーソナリティ障害を併存した大うつ病は単回の三環系抗うつ薬治療に反応しにくいことが報告されているが⁶¹⁾、SSRIへの反応性には影響しな

いという報告もある⁵⁹⁾。大うつ病の抗うつ薬への反応性に対するパーソナリティ障害併存やCloningerの気質因子の影響について、多くの研究がなされているが結果は一致しない⁶¹⁾。さらに、Stage 1の大うつ病患者と非難治性大うつ病患者の比較でも、パーソナリティ障害(DSM-III-RのII軸)の併存頻度は両群で有意な差はなかった⁶²⁾。

PapakostasらはStage 1(およびそれ以上)の大うつ病患者92例にノルトリプチリンによる十分な治療を行い、反応者(Stage 1以上)と非反応者(Stage 2以上)では身体合併症の程度は変わらなかったと報告した⁶³⁾。この研究ではStage 1以上の大うつ病とStage 2以上の難治性うつ病の比較をしているが、むしろStage 2と非難治性を比較すべきではなからうか。

f. 偽性単極性うつ病 false unipolar depression(または潜在性双極性うつ病)

Sharmaらは、彼らの気分障害クリニックに難治性大うつ病として紹介された患者の35%が初診時に双極性障害と診断され、さらに1年間の観察後に構造化面接(SCID, DSM-IV)によって診断したところ、59%が双極性障害であり、41%のみが大うつ病性障害と診断されたことを報告した¹⁰⁾。

筆者らは1995年に2種類以上の抗うつ薬に対する難治性うつ病(単極性と双極性を含む)の臨床背景と治療について調査したが¹¹⁾、これらの症例のうち、1995年の調査以降1年以上経過を追うことができた26症例(双極性うつ病5例、単極性うつ病21例)を最長11年間当科で診療を継続し、診断・重症度・薬物療法について長期転帰調査を行った⁵⁵⁾。その結果、難治性大うつ病の29%が偽性単極性うつ病(本来は双極性障害ではあるが、躁・軽躁病相の出現がまだないため大うつ病として診断されている)⁶⁴⁾であることを報告した⁵⁵⁾。最終診断時に双極性障害と診断された11例で、発症時の病相はうつ病相であり、最初のうつ病相から最初の躁・軽躁病相出現までの期間は3~18年(平均8.4年)であった。これらの患者では、双極性障害の診断が確定するまで、適切な治療が行

われなかったためにうつ病相が遷延した可能性もあり、双極性障害の早期診断法の開発が望まれる。

Ghaemiらは「3回以上の抗うつ薬治療への非反応」や「抗うつ薬の効果減弱(wear-off, 日本語では中折れと訳すべきか)」が双極性うつ病を疑う手がかりとなると提唱している⁶⁵⁾。

以上の臨床研究は、難治性大うつ病において双極性うつ病の誤診と偽性単極性うつ病の存在が大きな要因であること、誤った治療選択が難治化を惹起している可能性を示唆している。

g. 臨床背景のまとめ

以上のように Stage 1 の大うつ病に関する臨床背景の研究が多い一方、Stage 2 の難治性大うつ病に関する研究は極めて少なく、筆者らや Dunner らの報告他数編があるのみである^{10, 11, 16, 42, 55)}。Stage 1 と Stage 2 の大うつ病の研究結果をまとめると、これらの大うつ病では、意外に初回エピソードであることも多い他、非難治性大うつ病に比べると反復性うつ病が多いという、一見矛盾した所見が認められる他、パーソナリティ障害や不安障害の併存、35歳以下の年齢などが治療抵抗性と関連している可能性もあるが、一致した見解は得られていない。最近、注目されているのは、大うつ病エピソードで発症した双極性障害が難治性大うつ病に少なからず含まれており、そのために治療が病態に合っていないという「偽性難治性うつ病」と類似の現象(偽性単極性うつ病)が難治化の一部に関与している可能性である。

6 難治性大うつ病に関する生物学的研究

難治性大うつ病に関する生物学的研究は2000年まではほとんどなかったが、2000年以降いくつかの重要な知見が報告されてきた。

a. 血小板カルシウム反応

Kusumiらは未服薬の大うつ病患者の血小板のセロトニン刺激カルシウム反応を測定後、最長5

年まで治療経過を追跡した結果、Stage 2 の難治性大うつ病患者(非寛解を難治性の定義としている)の治療前カルシウム反応が非難治性患者に比べて高いことを明らかにした⁶⁶⁾。その後の研究で、血小板のセロトニン刺激カルシウム反応高値が双極性障害に特異的であり、大うつ病(メランコリー型も非メランコリー型も)のカルシウム反応は健常対照群と差がないことが確認された⁶⁷⁾ことから、大うつ病患者の未服薬時の血小板セロトニン刺激カルシウム反応高値は双極性と関連し、さらに双極性の関与が抗うつ薬の治療抵抗性と関連している可能性も示唆され興味深い。

b. DEX/CRH 負荷試験

デキサメサゾン(DEX)/CRH 負荷試験は、大うつ病の素因マーカーというよりは状態マーカーであり、治療前の視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系の異常は症状改善とともに是正される⁶⁸⁾。抗うつ薬(citalopram)治療前の DEX/CRH 試験の結果(血中コルチゾール、ACTH 濃度)は非反応(すなわち Stage 1)の予想につながらないが、4週間後の試験における血中コルチゾールの治療前値からの低下は citalopram 治療16週間後の症状改善の予測因子になるという⁶⁹⁾。同様の結果は最近報告され、研究組み入れ6日以内と2~3週間後の2回 DEX/CRH 試験を行い、コルチゾール最大値が1回目から2回目にかけて改善した群は、非改善群に比べて、5週後の改善・寛解率が有意に高かった⁷⁰⁾。

c. 電気生理

電気生理的な研究でも、Stage 1 の大うつ病患者(ただし、治療期間が4週間であり、SSRIの治療期間としては不十分)で、治療前の吻側前部帯状回における θ 活動が reboxetine 非反応者で反応者に比べて有意に低いこと、治療前の一次聴覚皮質における聴覚誘発電位の loudness dependence が citalopram(SSRI)非反応者で反応者に比べて有意に低いことが報告された⁷¹⁾。

d. PET

アイソトープを使った多数の画像研究(PETやSPECT)が、大うつ病における異常を報告してきた⁷²⁾。頭頂葉、前頭前野(特に膝下野)、線条体、島、側頭葉における糖代謝の低下、外側眼窩前頭葉皮質、腹外側前頭前野、扁桃核、後上部頭頂葉における糖代謝の亢進等が報告されている^{72,73)}。6週間の抗うつ薬治療に対する非反応者(Stage 1大うつ病)では治療前の吻側前部帯状回の糖代謝が健常対照群と比べて低値であり、反応者ではむしろ高値であった⁷⁴⁾。fluoxetineに対する非反応者(Stage 1大うつ病)は、治療6週後の糖代謝(FDG-PET)が治療前に比べて海馬・内側側頭葉・被殻淡蒼球で亢進し、後部帯状回で低下するなど、反応者とは正反対に変化し、さらに反応者でみられた膝下野と背側前頭前野等での治療前後の糖代謝の変化は非反応者ではみられなかった⁷⁵⁾。また、6週間の抗うつ薬治療に対する反応者では治療前の前頭葉と左側頭葉の糖代謝が健常対照群と比べて低値であり、非反応者(Stage 1大うつ病)ではむしろ高値を示す部位もあった⁷⁶⁾。パロキセチン(40 mg 8週間)の治療前後でFDG-PETを施行した研究では、反応者は腹外側前頭前野と眼窩前頭葉皮質で糖代謝が低下するのに対し、非反応者(Stage 1大うつ病)ではむしろ増加していた⁷⁷⁾。

e. MRI

Stage 2の慢性難治性大うつ病患者のMRI画像を健常対照群と大うつ病回復群と比較し、難治性大うつ病患者では右前頭葉-線条体の萎縮がみられることが報告された⁷⁸⁾。一方、健常対照群と大うつ病回復群では各脳部位の体積に差はみられなかった。大うつ病患者では海馬の体積が小さいことが最近メタ解析でも確認されているが⁷⁹⁾、この研究では左海馬の体積が小さい傾向はみられたが有意ではなかった。

以上紹介したいわゆる難治性大うつ病に関する生物学的研究は、一部を除いて実際にはStage 1大うつ病に関する研究のため、難治性大うつ病の

病態として考えるには限界がある。今後は、Stage 2以上の大うつ病について研究する必要があるし、難治性うつ病はまだまだ十分に研究されているとはいえないのが現状である。

7 難治性大うつ病に対する さまざまな治療の効果

さまざまな抗うつ薬治療の工夫を十分に行ったうえで、なお十分な改善が得られない症例では、適応外の薬物療法が導入される。難治性大うつ病を「2種類以上の抗うつ薬治療で改善しない大うつ病」と定義したが、もし第三～五選択の抗うつ薬への変更や併用で改善が得られるならば、安全性・健康保険適応の観点からはこちらの方が望ましい。しかし、第三選択以上の抗うつ薬の効果に関する報告はこれまで数えるほどしかなく^{40,41,44)}、むしろ以下に紹介する適応外の薬物治療(ECTは大うつ病の適応を有するが)のエビデンスレベルの方が高いため、第三～五選択の治療として勧められてきた。以上の未解決な点を踏まえたうえで、以下に抗うつ薬以外のさまざまな治療法の難治性大うつ病に対する効果についての研究を紹介するが、ほとんどはStage 1の大うつ病を難治性大うつ病と呼んでおり、厳密な意味では難治性うつ病研究とはいえないという限界点を初めに指摘したい。以下にStage 1の大うつ病とStage 2の難治性大うつ病に関する臨床データを区別して紹介する。

a. ECT(保険適用あり)

入院が可能であり、また患者側の要因(同意・合併症)に問題がなければ、うつ病に対する保険適応を有するECTは難治性うつ病治療の第一選択として(すなわち2種類の抗うつ薬治療に対する非反応の後に)勧められるし、実際に広く用いられている。しかし、ECTの難治性大うつ病に対するエビデンスは意外なことに十分ではない。

両側性と右片側性(劣位半球、発作閾値以上の強さで低・中・高用量の3群に分けた)のパルス波ECTのうつ病(69%が大うつ病、31%が双極

性うつ病)に対する効果を4群間で比較した Sackeim らの研究では、1種類の十分な抗うつ薬治療に反応しなかったうつ病症例の両側 ECT に対する反応率(24項目 HRSD 総点が60%以上減少した患者の割合)と寛解率(24項目総点が10点以下)は50%であり、非治療抵抗性のうつ病症例の反応率80%よりも低かった⁸⁰⁾。しかも、いったん ECT に反応したうつ病患者のうちで、ECT 後1年までの再燃率は、抗うつ薬治療抵抗性群が68%で非治療抵抗性群が36%であった。双極性うつ病と単極性うつ病を一緒に解析している点は問題であるが、Sackeim らの研究から推定すると、Stage 1 のうつ病の16%でECTにより長期的な改善がもたらされるし、いったん反応が得られた Stage 1 のうつ病患者の32%は長期に改善が維持されることが期待される(一方、非治療抵抗性群では51%の長期的改善が得られることが期待される)。

無作為化対照試験ではないが、Sackeim らのグループによる大うつ病を対象としたオープン試験では、Stage 1 の大うつ病の ECT に対する寛解率と、ECT でいったん寛解した後の再燃率はそれぞれ49%、64%であり^{8,9)}、上記の大うつ病と双極性うつ病を対象とした無作為化対照試験⁸⁰⁾の結果とほぼ同様の結果が報告されていることから、Stage 1 の大うつ病に ECT を試みた時の長期的な改善率は約17%であると推定される。

筆者らの Stage 2 うつ病を対象とした後方視的調査では、難治性大うつ病と難治性双極性うつ病あわせて34例のうち、6例にECTを施行し4例で有効であったが、その全例でECT施行後まもなくうつ症状は再燃し、2例では他に有効な手段がないために数十回のECTを要した¹¹⁾。少数例の検討であるため結論はできないが、今後 Stage 2 の難治性大うつ病に対するECTの有効率、再燃率を、できれば非難治性、Stage 1 大うつ病と比較して検討する必要がある。

b. 炭酸リチウム併用(保険適用外)

1) メタ解析

リチウムによる効果増強について、9つの偽薬

との二重盲検比較試験(234例)のメタ解析が報告された⁷⁾。3~6週間の抗うつ薬治療で十分に改善しない大うつ病および双極性うつ病(HRSD 12~18点以上、すなわち Stage 1 うつ病、ただし、大部分は大うつ病)が対象であった⁷⁾。そのうち、炭酸リチウムの治療が2週間以上、800 mg/日以上、血清リチウム濃度0.5 mEq/l以上で行われた3研究110例の結果の解析では、オッズ比は3.31(95%信頼区間1.46~7.53)、絶対ベネフィット増加は27%(95%信頼区間9.8~44.2%)、治療効果発現必要症例数は3.7人(95%信頼区間2.3~10.2)であった⁷⁾。リチウム増強効果を得るためには、血清リチウム濃度0.5 mEq/l以上が達成される用量で、最低7日間の治療が必要であることが示唆された⁷⁾。しかし、Stimpson らの系統的レビューはこのメタ解析⁷⁾で大うつ病と双極性うつ病の両方を対象に含めていることを批判し、難治性うつ病に対する有効性のエビデンスが最も蓄積しているといわれるリチウム増強効果もエビデンスとしては弱いと結論した⁴³⁾。

2) 用量

非反応であった抗うつ薬の治療期間の定義が3週間と十分ではないが、Stage 1 大うつ病に対するリチウム増強効果の用量による違いが偽薬との二重盲検比較試験で検討された⁸¹⁾。偽薬と比べて、炭酸リチウム250 mg/日は有効ではなかったが、炭酸リチウム750 mg/日は有意に有効であった。反応率は偽薬群で22%、炭酸リチウム250 mg/日群で18%、炭酸リチウム750 mg/日群で44%であり、偽薬の効果を差し引くとリチウム増強効果は22%で認められた⁸¹⁾。血漿リチウム濃度は炭酸リチウム250 mg/日で平均0.25 mEq/l、炭酸リチウム750 mg/日で平均0.65~0.78 mEq/lであり、上述のメタ解析⁷⁾の結論と一致して大うつ病に対するリチウム増強効果には少なくとも0.5 mEq/l以上が必要であることが示唆された。

3) 併用する抗うつ薬

これまでの研究ではリチウム増強効果は主に三

環系抗うつ薬との併用で検討されてきた⁷⁾。ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデシプラミンと SSRI である fluoxetine で十分に改善しない大うつ病患者(すなわちそれぞれの抗うつ薬に対する Stage 1 大うつ病)に対するリチウム増強効果がオープン試験で検討された⁸²⁾。デシプラミン非反応者 30 例と fluoxetine 非反応者 30 例で、6 週間のリチウム併用に対する反応率は、それぞれ 57% と 60% であったが、1 週間で効果が出た速効例はそれぞれ 23% と 43% であり、統計学的には有意ではないものの fluoxetine 群で多い傾向がみられた⁸²⁾。リチウム反応者でさらに 8 週間経過をみたところ、デシプラミン群 17 例では再燃した症例はなかったが、fluoxetine 群では 18 例中 6 例(33%)で再燃がみられた⁸²⁾。したがって、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬との併用でも、SSRI との併用でもリチウム増強効果は同様にみられたが、SSRI との併用の約 1/3 で長期治療中の効果減弱がみられた。今後追試が必要である。

4) 病型

リチウム増強効果は主に大うつ病を対象として検討されてきたが、少数ながら双極性うつ病についても検討されてきた。先に紹介したメタ解析には双極性うつ病症例も含まれていたが(234 例中 14 例)、少数のため双極性うつ病に対するリチウム増強効果について結論は得られなかった⁷⁾。初期の後方視的研究では、抗うつ薬と抗精神病薬の併用療法に治療抵抗性の精神病性うつ病にリチウム増強効果を検討したところ、リチウム併用は大うつ病で 12 例中 3 例(25%)に有効であったのに対し、双極性うつ病では 9 例中 8 例(89%)に有効であった⁸³⁾。少なくとも精神病性うつ病に対してリチウム増強効果は大うつ病に比べて双極性うつ病でより有効であった⁸³⁾。しかし、双極性うつ病に対してはリチウムは単剤でも有効であり^{20, 21)}、増強効果というよりは併用効果というべきである(本来、増強効果とは、抗うつ作用を有さない薬剤が抗うつ薬と併用した時に抗うつ薬の効果を増強することを意味する)。

5) Stage 2 うつ病

これまでのリチウム増強効果は Stage 1 うつ病に対して検討されてきたので、それらの結果は本来難治性うつ病に対するものとはいえない。1995 年に筆者らは Stage 2 の難治性うつ病 34 例に対してリチウム増強効果を後方視的に調査し、有効率が 17% (24 例中 4 例)、双極性うつ病で 25% (8 例中 2 例)であることを報告した¹¹⁾。これらの難治性うつ病症例を最長 11 年まで長期経過観察し、1995 年に調査したリチウム増強効果の有効率を 2006 年の最終診断に基づいて再解析したところ、有効率は大うつ病で 7% (15 例中 1 例)、双極性うつ病で 36% (11 例中 4 例)であり、双極性で高い傾向がみられた⁵⁵⁾。興味深いことに、1995 年調査時に大うつ病だったがその後長期経過観察中に双極性障害に診断が変更となった偽性単極性うつ病⁶⁴⁾ 6 例のうち 3 例(50%)はリチウム反応者であった⁵⁵⁾。これら反応者 3 例は本来双極性障害であり、リチウムが有効であるのは当然ともいえるし、リチウム増強効果というよりはむしろ双極性うつ病そのものに対するリチウムの抗うつ効果²⁰⁾というべきだろう。今後 Stage 2 うつ病に対するリチウム増強効果を病型別に検討する必要があるが、現在の治療ガイドライン^{19, 31)}に基づいて考えると「双極性うつ病に対する抗うつ薬のリチウム増強効果」という概念は成り立たないと思われる(リチウムが主で、抗うつ薬が従であるから)。今後、長期経過観察後の最終診断に基づいて、リチウム増強効果を Stage 2 の偽性単極性うつ病と大うつ病で比較する必要がある。

6) 効果予測因子

リチウム増強効果の効果予測因子の 1 つとして、前項で指摘した双極性を候補に挙げることができる^{42, 55)}。Bschor らは多数の Stage 1 うつ病患者(ほとんどは大うつ病)を対象にリチウム増強効果の効果予測因子を検討したところ、非反応者に比べて、リチウム反応者はより重症であり、うつ病相がより短く、パーソナリティ障害の併存が少なく、血清 T₃ 濃度が低く、抗精神病薬の併用