

- hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. *Neuropsychopharmacol* 33: 2108-2116, 2008.
- 22) Fuchikami, M., Morinobu, S., Kurata, A., Yamamoto, S., Yamawaki, S. : Single immobilization stress differentially alters the expression profile of transcripts of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and histone acetylation at its promoters in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 11: 1-10, 2008.
- 23) 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. *Behav Brain Res* 186: 91-97, 2008.
- 24) Kawano, K. I., Morinobu, S., Sawada, T., Tsuji, S., Erabi, K., Fuchikami, M., Kozuru, T., Yamawaki, S., Hisaoka, K., Takebayashi, M. : 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.
- 25) Toki, S., Morinobu, S., Imanaka, A., Yamasaki, S. : Importance of early lighting conditions in maternal care by dam as well as anxiety and memory later in life of offspring. *Eur J Neurosci*. 25: 815-829, 2007.
- 26) Erabi, K., Morinobu, S., Tsuji, S., Kawano, K., Yamawaki, S. : Neonatal isolation changes the expression of IGF-1R and IGFBP-2 in the hippocampus in response to adulthood restraint stress. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 369-381, 2007.
- 27) 森信 繁 : 栄養因子・成長因子とシナプス可塑性からみたうつ病の病態メカニズム、*精神神経学雑誌*、(印刷中)
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 岡本泰昌、小野田慶一、三宅典恵、吉村晋平、吉野敦、黒崎充勇、世木田 幹、上田一貴、岡田剛、山下英尚、山脇成人 : ストレス適応の神経生理学的基盤、*日本薬理学雑誌* 131: 5-10, 2008.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 土岐 茂、岡本泰昌 : うつ病とresilience ストレス脆弱性からみたうつ病と抗うつ薬の作用、*臨床精神薬理* 11: 2205-2213, 2008.
- 35) Inagaki, M., Isono, M., Okuyama, T., Sugawara, Y., Akechi, T., Akizuki, N., Fujimori, M., Mizuno, M., Shima, Y., Kinoshita, H., Uchitomi, Y. : Plasma interleukin-6 and fatigue in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 35: 153-161, 2008.
- 36) Hara, E., Matsuoka, Y., Hakamata, Y., Nagamine, M., Inagaki, M., Imoto, S., Murakami, K., Kim, Y., Uchitomi, Y. :

- Hippocampal and amygdalar volumes in breast cancer survivors with posttraumatic stress disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20: 302-308, 2008.
- 37) Bonne, O., Vythilingam, M., Inagaki, M., Wood, S., Neumeister, A., Nugent, A.C., Snow, J., Luckenbaugh, D.A., Bain, E.E., Drevets, W.C., Charney, D.S. : Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 69: 1087-1091, 2008.
- 38) Inagaki, M., Yoshikawa, E., Matsuoka, Y., Sugawara, Y., Nakano, T., Akechi, T., Wada, N., Imoto, S., Murakami, K., Uchitomi, Y. : Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 109: 146-156, 2007.
- 39) Inagaki, M., 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. *J Affect Disord* 99: 231-236, 2007.
- 40) Hakamata, Y., Matsuoka, Y., Inagaki, M., Nagamine, M., Hara, E., Imoto, S., Murakami, K., Kim, Y., Uchitomi, Y. : Structure of orbitofrontal cortex and its longitudinal course in cancer-related post-traumatic stress disorder. *Neurosci Res* 59: 383-389, 2007.
- 41) Matsuoka, Y., Nagamine, M., Inagaki, M., Yoshikawa, E., Nakano, T., Akechi, T., Kobayakawa, M., Hara, E., Imoto, S., Murakami, K., Uchitomi, Y. : Cavum septi pellucidi and intrusive recollections in cancer survivors. *Neurosci Res* 56: 344-346, 2006.
- 42) 原恵利子、松岡豊、袴田優子、永岑光恵、稲垣正俊、井本滋、村上康二、金吉晴、内富庸介：心的外傷後ストレス障害を持つ乳癌耐過者における海馬と扁桃体の容積、国立精神・神経センター精神保健研究所年報 20: 231, 2007
- 43) 原恵利子、松岡豊、袴田優子、永岑光恵、稲垣正俊、金吉晴、内富庸介：心的外傷後ストレス障害を併発した乳癌生存者における海馬と扁桃体の容積、精神神経学雑誌、2008特別：S-329, 2008
- 44) 土岡麻美、竹林 実：脳におけるトランスアクチベーション機構について—モノアミンと神経栄養因子とのクロストークの可能性—精神科、9: 344-350, 2006.
- 45) 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.
- 46) 橋本謙二、竹林 実、笠井清笠、石渡喜一、伊豫雅臣：シグマ受容体／SSRI 研究会、臨床精神薬理、10: 541-546, 2007.
- 47) 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—グリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) の観点から—、日本神経精神薬理雑誌、27: 173-179, 2007.
- 48) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Nishida, A., Tsuchioka, M., Miyoshi, I., Kozuru, T., Hikasa, S., Okamoto, Y., Shinno, H., Morinobu, S., Yamawaki, S. : Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9: 607-612, 2006.
- 49) Hisaoka, K., Takebayashi, M., Tsuchioka, M., Maeda, N., Nakata, Y., Yamawaki, S. : 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.
- 50) Hisaoka, K., Maeda, N., Tsuchioka, M., Takebayashi, M. : 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.
- 51) Tsuchioka, M., Takebayashi, M., Hisaoka, K., Maeda, N., Nakata, Y. : Serotonin (5-HT) induces glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression via the transactivation of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in rat C6 glioma cells. *J Neurochem* 106: 244-257, 2008.
- 52) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Tsuchioka, M. : Glial dysfunction in mood disorders: the role of GDNF. *Recent Research Developmental Psychiatry* (in press).
- 53) Yoshimura, R., et al. : Addition of risperidone to sertraline improves sertraline-resistant refractory depression without influencing plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline. *Hum Psychopharmacol* 23: 707-713, 2008.
- 54) Okamoto, T., et al. : 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. *P-N Biol Psychiatry* 32: 1185-1190, 2008.
- 55) Mitoma, M., et al. : Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress ? *P-N Biol Psychiatry* 32: 679-685, 2008.
- 56) Furukawa, T.A., et al. : How many well vs. unwell days can you expect over 10 years, once you become depressed ? *Acta Psychiatr Scand* 2008(in press).
- 57) Furukawa, T.A., et al. : Definitions of recovery and outcomes of major depression: results from a 10-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 117: 35-40, 2008.
- 58) Yoshimura, R., et al. : Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *P-N Biol Psychiatry* 31: 1034-1037, 2007.
- 59) Yoshimura, R., et al. : Treatment with risperidone for 4 weeks increased plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels, but did not alter plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenic patients. *P-N Biol Psychiatry* 31: 1072-1077, 2007.
- 60) Goto, M., et al. : Risperidone in the treatment of psychotic depression. *P-N Biol psychiatry* 30: 701-707, 2006.
- 61) Yukimasa, T., et al. : High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry* 39: 52-59, 2006.
- 62) Yoshimura, R., et al. : Effects of risperidone on plasma catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol* 21: 433-438, 2006.
- 63) 小澤寛樹、森貴俊、吾妻ゆみ、千住

- 秀佳、蓬萊彰志：うつ病と神経幹細胞、分子精神医学、7：98-104、2007.
- 64) 千住秀佳、小澤寛樹：躁うつ病再考 Nippon Rinsho、65：1710-1713、2007.
- 65) 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.
- 66) 小澤寛樹、森貴史、尾関あゆみ：疾患と神経新生うつ病、Clinical Neuroscience、26：863-865、2008.
- 67) The effect of lithium on proliferation and differentiation of neural stem cell in vitro (in submission)
- 68) Inoue,T. et al : Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: The relevance of unrecognized bipolarity. J Affect Disord 95: 61-67, 2006.
- 69) 井上 猛他：難治性うつ病に対するSSRIの効果、「SSRIのすべて」(小山 司編集)、pp84-91、先端医学社、東京、2007.
- 70) 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.
- 71) 稲田俊也他：うつ病治療アルゴリズムの徹底検討—臨床現場で活用できるアルゴリズムとは？(座談会)、臨床精神薬理、10：1937-1945、2007.
- 72) 井上 猛他：抗パーキンソン薬の新しい使い方—気分障害への効果—、精神科、11：350-355、2008.
- 73) 井上 猛他：難治性うつ病、「気分障害」(上島国利、樋口輝彦、野村総一郎、大野 裕、神庭重信、尾崎紀夫編集)、医学書院、東京、pp512-533、2008.
- 74) 井上 猛他：老年期の難治性うつ病、「老年期うつ病診療ハンドブック」医学専門書出版、東京(印刷中)
- 75) 井上 猛他：高齢者の難治性うつ病、老年精神医学雑誌「IPA2007 Osaka Silver Congress サテライトセミナー特集号」(印刷中)
- 76) Takahashi,T. et al. : Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects--an analysis based on Tsallis' statistics. Neuro Endocrinol Lett. 29: 351-358, 2008.
- 77) 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).
- 78) 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).
- 79) Terao,T. : Unusual weight fluctuation under corticosteroid and psychotropic treatment. Psychiatry Clin Neurosci 62: 617-619, 2008.
- 80) 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.
- 81) 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.
- 82) Terao,T., Hikichi,T. : Serotonin syndrome in a case of depression with various somatic symptoms: the difficulty in differential diagnosis. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 31: 295-296, 2007.

- 83) Ishizaki, J., Yamamoto, H., Takahashi, T., et al : Changes in regional cerebral blood flow following antidepressant treatment in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 23: 805-811, 2008.
- 84) 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との比較 -, 昭和医学会雑誌 (印刷中)
- 85) Nakano, Y., Baba, H., Maeshima, H., et al : Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *J Affect Disord* 111: 46-51, 2008.
- 86) 尾鷲登志美, 大坪天平, 黒沢顕三, 他 : 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.
- 87) Yamagata, B., Tomioka, H., Takahashi, T., et al : Differentiating early- and late-onset depression with multi-channel near- infrared spectroscopy. *Psychogeriatrics* 8: 79-87, 2008.

F-2. 学会発表

- 1) Yamawaki, S. : Current topics on vascular depression -Cognitive impairment, prognosis, pathophysiology- 2006 Meeting Korean Association of Geriatric Psychiatry, 2006/6, Korea.
- 2) Yamawaki, S. : Cognitive neuroscience of emotion and motivation: implications for geriatric depression. The 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP), 2006/10/3-6, Hiroshima.
- 3) Takami, H., Okamoto, Y., Yamashita, H., Okada, G., Yamawaki, S. : Attenuated caudate activation in elderly depression

within 1-year after remission: a fMRI study. The 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP), 2006/10/3-6, Hiroshima.

- 4) Yamawaki, S. : Neuroimaging study on the stress prediction: implications for mood disorders and eating disorders. The CINP Asia-Pacific Regional Meeting, 2007/3, Thailand.
- 5) Okamoto, Y., Yamawaki, S. : Neurophysiological role of serotonin in prediction of future rewards in depression. The CINP Asia-Pacific Regional Meeting, 2007/3, Thailand
- 6) Yamawaki, S., Yamashita, H. : Neurobiology of geriatric depression and dementia -focused on vascular factors-. The 8th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP), 2008/9, Australia.
- 7) 森信 繁 : 栄養因子・成長因子とシナプス可塑性からみたうつ病の病態メカニズム, 第104回日本精神神経学会, 2008年5月, 東京
- 8) 森信 繁 : ストレス反応性とうつ病感受性, 第103回日本精神神経学会, 2007年7月, 高知
- 9) 森信 繁 : ストレス反応性形成におよぼす早期の母子関係の影響とその脳内メカニズム, 第21回日本思春期青年期精神医学会, 2008年6月, 札幌
- 10) Fuchikami, M., Morinobu, S., Kurata, A., Yamamoto, S., Yamawaki, S. : Single immobilization stress alters BDNF transcription via histone acetylation at promoter regions. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, 2008/9/11-13, Toyama, Japan.
- 11) Yamamoto, S., Morinobu, S., Fuchikami, M., Kurata, A., Kozuru, T., Yamawaki, S. : Effect of single prolonged stress and D-cycloserine

- on contextual fear extinction and hippocampal NMDA receptor expression in a rat model of PTSD. Neuroscience Meeting 2008, 2008/11/15-19, Washindton D.C., USA.
- 12) Kurata, A., Morinobu, S., Fuchikami, M., Yamamoto, S., Yamawaki, S. : Maternal learned helplessness during early postpartum period affects on maternal care of dams and the stress reactivity of offspring. Neuroscience Meeting 2008, Washington D.C., USA.
- 13) 倉田明子, 森信 繁, 淵上 学, 山脇成人: 産褥期うつ病モデルラットの養育行動と仔のストレス脆弱性に関する研究, 第 29 回日本生物学的精神医学会, 2007 年 7 月, 札幌
- 14) 淵上 学, 倉田明子, 森信 繁, 山脇成人: ストレスによる脳由来神経栄養因子プロモーターのヒストンアセチル化の解析—急性拘束による検討—, 第 29 回日本生物学的精神医学会, 2007 年 7 月, 札幌
- 15) Okamoto, Y. : Role of serotonin in prediction of future rewards—toward elucidation of pathophysiology in depression. Mood disorders and serotonin: New clinical aspects, Serotonin club Sixth IUPHAR satellite meeting on serotonin, June 27-30, 2006 (Sapporo, Japan)
- 16) 岡本泰昌: 治療抵抗性うつ病の脳機能画像研究, うつ病慢性化、難治化の生物学, 第 28 回日本生物学的精神医学会, 2006 年 9 月 14-16 日, 名古屋
- 17) Okamoto, Y. : Neurophysiological role of serotonin in prediction of future rewards in depression. CINP Asia Pacific Regional Meeting, March 12-15, 2007 (Bangkok, Thailand)
- 18) 岡本泰昌: ストレス適応破綻の脳内機構, ストレス性精神疾患の薬物療法と QOL, 第 80 回日本薬理学会年会, 2007 年 3 月 14-16 日, 名古屋
- 19) 岡本泰昌: うつ病の認知に関わる神経生理学的基盤, 精神医学における今日の生理学, 第 37 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2007 年 11 月 21-23 日, 宇都宮
- 20) Hakamata, Y., Matsuoka, Y., Inagaki, M., Nagamine, M., Hara, E., Imoto, S., Murakami, K., Kim, Y., Uchitomi, Y. : Structure of Orbitofrontal Cortex and its Association with Clinical Symptomatic Responses in Cancer Survivors with Post-Traumatic Stress Disorder. 63rd Society of Biological Psychiatry, 2008/5, Washington DC.
- 21) 竹林 実, 橋本亮太, 久岡一恵, 土岡麻美, 龍治英, 功刀 浩: うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討, 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会合同年会, 2006 年 9 月 14-16 日, 名古屋
- 22) 竹林 実, 橋本亮太, 久岡一恵, 土岡麻美, 龍治英, 功刀 浩: 気分障害患者における血中シグマ 1 受容体発現に関する検討, 第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学大会・第 17 回日本神経回路学会合同年会, 2007 年 9 月 10-12 日, 横浜
- 23) 龍治 英, 静谷英知, 北川陽子, 重村涼子, 竹林 実: マウスへのストレス負荷によるハプトグロビンの誘導, 第 8 回日本分子生物学会春季シンポジウム, 2008 年 5 月 26-27 日, 札幌
- 24) 久岡一恵, 土岡麻美, 長島悟史, 藤田康孝, 竹林 実: 抗うつ薬は FGF 受容体を介してグリアからの GDNF 産生を誘導する, 第 18 回日本臨床神経精神薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2008 年 10 月 1-3 日, 東京
- 25) 土岡麻美, 久岡一恵, 藤田康孝, 仲

- 田義啓、竹林 実：セロトニンは繊維芽細胞増殖因子受容体 2 への transactivation を介してグリア細胞株由来神経栄養因子を産生する、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会、2008 年 10 月 1-3 日、東京
- 26) 竹林 実、久岡一恵、久岡一恵、藤田康孝：気分障害患者におけるシグマ 1 受容体に関する検討、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会、2008 年 10 月 1-3 日、東京
- 27) 竹林 実：抗うつ薬のシグマ受容体作用と臨床特性について、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同年会イブニングセミナー、2008 年 10 月 1-3 日、東京
- 28) Takebayashi, M., Hashimoto, R., Hisaoka, K., Tsuchioka, M., Ryoji, M., Kunugi, H. : Increased serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with major depressive disorders. Society for Neuroscience Abstract 95.1, 2006.
- 29) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Meada, N., Tsuchioka, M. : Altered levels of whole blood sigma-1 receptor protein in patients with mood disorders. Society for Neuroscience 2007, November 3-8, 2007 (San Diego, USA).
- 30) Takebayashi, M., Hisaoka, K., Tsuchioka, M., Fujita, Y. : Involvement of sigma-1 receptor in mood disorders. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, November 15-19, 2008 (Washington DC, USA)
- 31) Tsuchioka, M., Hisaoka, K., Fujita, Y., Uike, T., Nakata, Y., Takebayashi, M. : Serotonin(5-HT) increases glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression via the transactivation of fibroblast growth factor 2 (FGFR2) in C6 glioma cells. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, November 15-19, 2008 (Washington DC, USA)
- 32) 吉村玲児他：Sertraline 治療抵抗性うつ病に対する少量の risperidone 追加療法、第 18 回日本臨床精神神経薬理学会、2008 年、東京
- 33) 吉村玲児他：治療抵抗性うつ病への非定型抗精神病薬追加投与の有効性：血中 BDNF およびサイトカイン濃度からの検討、第 17 回日本臨床精神薬理学会、2007 年、大阪
- 34) 吉村玲児他：SSRI および SNRI の血中 BDNF とサイトカイン濃度への影響、第 17 回日本臨床精神薬理学会、2007 年、大阪
- 35) Ozawa, H. : The role of neural stem cell biology via cAMP signaling in mood disorder. CINP Asia Pacific Regional Meeting, 2006/3/14-17, Pattaya, Thailand.
- 36) Mori, T., Ozawa, H., Moriya, T., So, K., Shinohara, K. : Auditory fear conditioning increases cell proliferation in the Basomedial nucleus of rat amygdale. CINP Chicago, 2006.
- 37) Bartl, J., Grunblatt, E., Gerlach, M., Riederer, P., Mori, T., Ozawa, H. : Methylphenidate effects on cell growth and maturation in neuronal stem cells: 1st International Congress on ADHD from childhood to adult disease, 2007.
- 38) 小澤寛樹：高齢者の鬱、第 49 回日本老年医学会学術集会、2007。
- 39) 木下裕久、森貴俊、一ノ瀬仁志、西原浩司、黒滝直弘、中根秀之、小澤寛樹、太田保之：雲仙普賢岳噴火災害被災者におけるトラウマティックストレスの影響（血清BDNFとストレス要因の関係）、第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会、2007。
- 40) 井上 猛他：難治性うつ病の長期転帰、第 25 回躁うつ病の薬理・生化

- 学的研究懇話会、2006年6月、長崎
- 41) 井上 猛、北市雄士、田中輝明、中川 伸、久住一郎、増井拓哉、廣田正志、小山 司：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、第28回日本生物学的精神医学会、シンポジウム「うつ病慢性化・難治化神経機構」、2006年9月、名古屋
- 42) 白井康之他：青年期うつ病における診断変更の予測因子：抗うつ薬の初期反応性と副作用の検討、第29回日本生物学的誠意心医学会、2007年7月、札幌
- 43) Inoue, T. : Treatment-resistant depression in the elderly. Morning Seminar, 13th International Psychogeriatric Association Congress, 2007/10/16, Osaka.
- 44) 井上 猛、小山 司：難治性うつ病に対するドパミン作動薬の有用性、第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年會シンポジウム2「難治性うつ病をどう克服するか：次世代抗うつ薬創薬の展望、2008年10月、東京
- 45) 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.
- 46) Terao, T. : Unusual weight fluctuation under corticosteroid and psychotropic treatment. CINP, 2008/7, Munich.
- 47) 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
- 48) 木村友香、桑原麻友子、萩原甲陽、他：うつ病発症および抗うつ薬反応性に寄与する因子構造の解明、第5回日本うつ病学会総会、2008年7月25-26日、福岡
- 49) 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25-26日、福岡
- 50) 三村將：難治性うつ病に対する非薬物療法の現状と展望(シンポジウム2) 難治性うつ病をどう克服するか：次世代抗うつ薬創薬の展望、第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年會、2008年10月1日、品川
- 51) 山縣文、富岡大、高橋太郎、他：アルツハイマー病と老年期うつ病における作動記憶課題遂行中のNIRS所見、第23回日本老年精神医学会、2008年6月27-28日、神戸

G. 知的財産権の出願・登録状況

G-5. 難治性うつ病の診断・治療の生物学的マーカー開発に関する研究

国際特許出願 2007/12/26

分類 C07D235/00 A61K 31/4164

発明者 竹林 実 土岡麻美

ビオチン誘導体またはその生理学的に許容される塩、その製造方法及びそれを用いたアフィニティークロマトグラフィ用材並びにタンパク質の分離方法

研究 7 の図表

(図 2) シロスタゾールの神経幹細胞の増殖能への影響

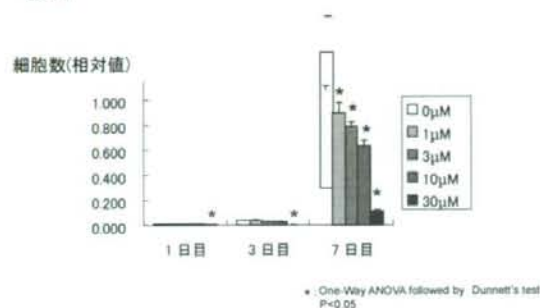


図 3 炭酸リチウムが神経幹細胞の分化能に与える影響 (TuJ1)

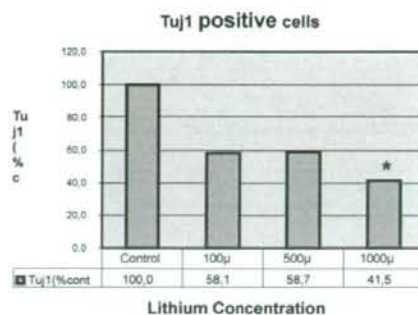


Figure 1 : Effect of lithium doses on immature neuronal stem cell differentiation

The percentage of cells expressing TuJ1 (immature neurons) was determined 4 days after induction of neuronal differentiation. Lithium affected cell differentiation in a dose-dependent manner. A statistically significant (*; $p \leq 0.05$) from the control (no lithium treatment) was observed at concentration 1000 μ M by one-way ANOVA (statview). Each value represents the mean of 12 enumerated pictures.

図1分化能実験スケジュール)

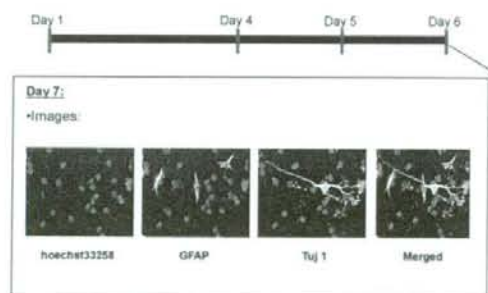


図 4 炭酸リチウムが神経幹細胞の分化能に与える影響 (GFAP)

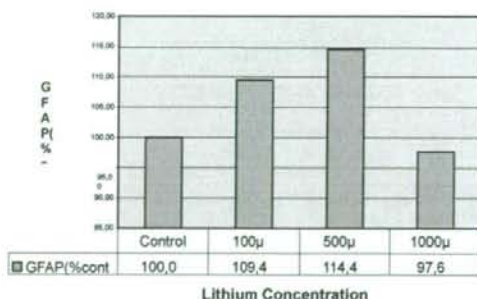


Figure 2 : Effect of lithium doses on immature neuronal stem cell differentiation

The percentage of cells expressing GFAP (astrocytes) was determined 4 days after induction of neuronal differentiation. Lithium affected cell differentiation in a dose-dependent manner. A statistically significant (*; $p \leq 0.05$) from the control (no lithium treatment) was not observed by one-way ANOVA (statview). Each value represents the mean of 12 enumerated pictures.

難治性うつ病の診断と治療についての エキスパート調査結果およびガイドライン用参考資料

難治性うつ病の診断と治療についてのエキスパートコンセンサスガイドラインのまとめ

GUIDLINE 1 難治性うつ病の診断および初期評価

難治性うつ病の診断
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬および標準的な増強療法に無反応な場合

難治性うつ病の評価尺度
HAM-Dなどの他者評価式抑うつ尺度
GAFなどの他者評価式機能尺度
MGHなどの難治性うつ病の評価尺度

難治性うつ病の初期評価
これまでの治療に対する反応性を評価
これまでに受けてきた治療の種類
治療に対するアドヒアランス
併存する精神障害・併存する身体疾患
今回のうつ病エピソードの持続期間や重症度
生活・社会機能障害のレベル
環境
リチウムや気分安定化作用のある抗うつ薬を服用している場合には血中濃度
甲状腺ホルモン検査
頭部MRI検査
併存する疾患の鑑別
アルコールまたは物質の使用に関する障害
うつ病を引起し得る薬剤の使用
パーソナリティ障害、不安障害、身体表現性障害
脳血管障害、アルツハイマー病などの認知症、大脳基底核障害
神経内分泌障害
慢性疼痛
難治性うつ病で重視する臨床症状・臨床特徴
興味、喜びの低下
精神運動性抑制
抑うつ気分
疲労感または気力の減退
思考力や集中力の減退または決断困難
死についての反復思考
無価値感または罪責感
慢性的経過
精神病性的特徴

GUIDLINE 2 難治性うつ病に対する急性期治療戦略

重症度、病像による急性期治療戦略

軽症の非精神病性難治性うつ病
薬物療法と精神療法の併用
抗うつ薬：パロキセチン、ミルナシبران
重症の非精神病性あるいは精神病性の難治性うつ病
薬物療法と精神療法の併用あるいはECT
抗うつ薬：クロミプラミン、アモキシサピン、アミトリプチリン

治療反応性による薬物療法
抗うつ薬による急性期治療に反応がほとんどまたは全くみられない場合
抗うつ薬の変更/増強薬の併用
部分的反応がみられる場合
増強薬の併用
抗うつ薬の変更：アモキシサピン、クロミプラミン
増強薬の併用：リチウム、非定型抗精神病薬（オランザピン、クエチアピン）

精神療法・心理社会的介入
精神療法：認知行動療法、支持的療法
心理社会的介入：心理教育、家族面接
治療経過の評価
患者の機能障害のレベル（GAFなどの他者評価式機能尺度）
うつ症状の重症度（HAM-Dなどの他者評価式抑うつ尺度）
自殺念慮の存在と重症度（HAM-Dなどの他者評価式抑うつ尺度）

GUIDLINE 3 難治性うつ病に対する継続/維持治療戦略

難治性うつ病が寛解した場合の抗うつ薬の用法・用量

急性期治療で有効であった用量
エピソード初回：1年間維持
エピソード2回：2年以上維持
エピソード3回以上：3年以上維持

ECTにより難治性うつ病が寛解した場合
ECT中に使用していた抗うつ薬を継続し、状況に応じてリチウム、気分安定作用のある抗てんかん薬、非定型抗精神病薬の併用や、ECTによる継続/維持治療の実施

増強療法により難治性うつ病が寛解した場合
リチウム：1年以上併用
非定型抗精神病薬：6ヶ月以上併用
ドパミン作動薬：6ヶ月以上併用

9ポイント尺度評価

治療選択

- 9=きわめて適切:最善の治療
- ↓
- 1=きわめて不適切:決して行わない治療

診断

- 9=非常に重視する/非常に適切である
- ↓
- 1=まったく重視しない/まったく適切でない

9点評価尺度で得点をつけた選択肢のデータ解析

コンセンサスの程度

- 各項目ごとに、適切性の3つの範囲(1~3点、4~6点、7~9点)に対する得点の分布について χ^2 乗検定を行った。
- 正規分布に従う場合コンセンサスなし

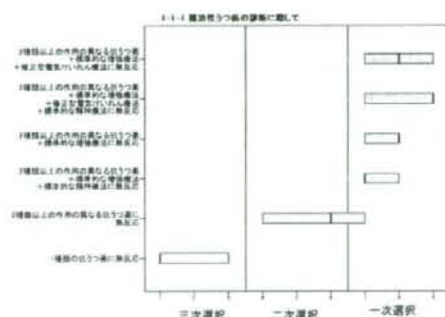
調査結果の表示(次スライドに例を出す)

- 平均値と95%信頼区間(CI)を算出
- CIの下限が6.5以上…一次選択
- 3.5以上…二次選択
- 一次選択の範囲内で、エキスパートの50%以上が9点をつけた選択肢を「最善の選択」に分類

欠損値について

- 欠損値の項目がある場合、その評価事項から除外
- 各評価事項ごとに有効回答数を表示

(例)1 信頼区間の下限の位置により選択を決定する



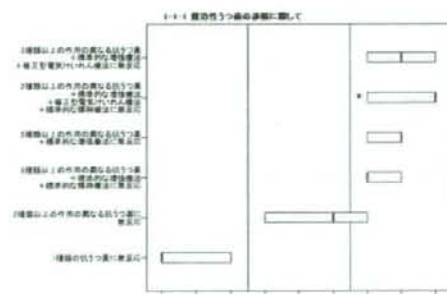
(例)2 各項目の得点平均値と、回答者が選択した割合を示す

	平均(SD)	単位: %			
		最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
1種類の抗うつ薬に無反応	2.15(1.62)	0	2	11	87
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬に無反応	5.53(2.39)	15	45	29	1
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬 + 標準的な増強療法に無反応	7.13(1.81)	19	76	5	0
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬 + 標準的な増強療法 + 修正型電気けいれん法に無反応	7.70(1.78)	43	57	8	0
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬 + 標準的な増強療法 + 標準的な精神療法に無反応	7.04(1.69)	21	75	17	8
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬 + 標準的な増強療法 + 標準的な精神療法に無反応	7.66(2.04)	63	37	8	0

回答者の50%以上が最高得点をつけた項目

1-1-1 難治性うつ病の診断に際して

- 難治性うつ病と診断する際に重視するこれまでの治療経過(反応性)について、適切かどうか評価してください。



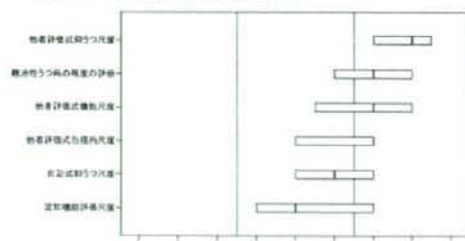
1-1-1 難治性うつ病の診断に際して

有効回答: 82

	平均(SD)	単位: %			
		最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬 + 標準的な増強療法 + 修正型電気けいれん法に無反応	7.8(1.8)	49	51	5	0
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬 + 標準的な増強療法 + 標準的な精神療法に無反応	7.7(2.1)	62	38	8	10
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬 + 標準的な増強療法に無反応	7.2(1.7)	19	78	17	5
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬 + 標準的な増強療法 + 標準的な精神療法に無反応	7.1(1.8)	20	77	15	9
2種類以上の作用の異なる抗うつ薬に無反応	5.9(2.4)	11	43	31	24
1種類の抗うつ薬に無反応	2.0(1.4)	0	1	8	90

1-1-2 評価尺度・評価すべき項目

- 難治性うつ病の初期評価の際に、標準化した評価尺度は臨床的に有用であると考えますか？
- 有用である…69名、有用でない…14名、無記入…1名
- 「はい」と答えた方…難治性うつ病に対する初期評価の一部として、下記のタイプの尺度を使用することが適切かどうか評価してください。

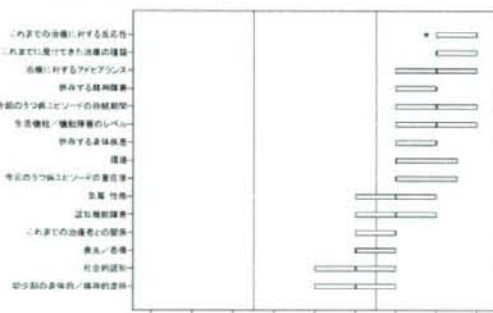


1-1-2 評価すべき項目 有効回答: 67 (有用であると答えたうち)

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
物音評価尺抑うつ尺度 (HAM-D, MADRASなど)	7.7(1.0)	26	56	4	0
難治性うつ病の程度の評価 (MGRなど)	6.8(1.7)	19	60	37	3
物音評価尺度機能尺度 (GAFなど)	6.7(1.3)	9	63	35	1
物音評価尺度包括的尺度 (CGIなど)	6.3(1.5)	3	53	43	4
自殺傾向の尺度 (SOS, BODなど)	6.2(1.4)	4	45	32	3
認知機能評価尺度 (MMSEなど)	5.3(2.0)	6	36	49	23

1-1-3 難治性うつ病と診断した場合に評価すべき項目は

- 難治性うつ病に対する初期評価の一部として、下記の各項目を評価することが適切かどうか評価してください。

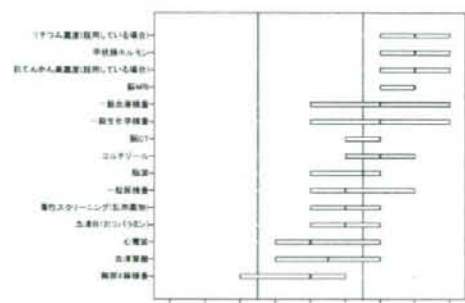


1-1-3 難治性うつ病と判断した場合に評価すべき項目は 有効回答: 79

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
これまでの治療に対する反応性	8.3(0.8)	74	75	1	0
これまでに受けてきた治療の種類	8.2(0.8)	46	76	1	0
治療に対するアドヒアランス	7.8(1.2)	35	70	7	2
抑える精神症状	7.3(1.2)	24	57	12	1
今のうつ病エピソードの持続期間	5.3(1.2)	28	51	13	0
生活機能/機能障害のレベル	7.8(1.2)	29	56	14	0
抑える身体症状	7.4(1.4)	23	52	16	2
睡眠	7.3(1.3)	25	56	21	1
今のうつ病エピソードの重症度	7.3(1.3)	23	57	22	1
気象 気候	7.8(1.3)	16	70	28	2
認知機能障害	6.6(1.3)	16	43	33	2
これまでの治療者との関係	6.6(1.7)	12	46	28	6
養育/看護	6.4(1.3)	11	46	31	4
社会的認知	6.2(1.4)	7	43	30	4
幼少期の身体的/精神的虐待	6.1(1.3)	4	39	36	5

1-1-4 検査/臨床検査

- 難治性うつ病の初期評価に、下記の検査または臨床検査を含めることが適切かどうか評価してください。



1-1-4 検査/臨床検査

有効回答: 82

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
リチウム濃度(服用している場合)	8.0(1.2)	39	55	4	1
甲状腺ホルモン	7.8(1.3)	39	52	7	1
鉄(鉄欠乏性貧血(服用している場合))	7.3(1.4)	29	55	16	1
脳MRI	7.5(1.2)	22	54	14	1
一般血液検査	6.8(2.1)	27	66	22	12
尿検査	6.8(2.1)	27	65	23	12
脳CT	6.7(1.3)	7	63	33	2
コルチゾール	6.5(1.8)	14	63	31	6
尿薬	6.2(1.8)	11	33	46	12
一般尿検査	6.1(2.2)	18	46	30	14
尿中メタボリックシンドローム関連物質	6.5(1.8)	11	38	34	9
血糖値(空腹/随時)	5.3(1.8)	4	28	38	14
心電図	5.4(2.1)	6	33	47	22
血液検査	5.4(1.8)	4	21	37	18
胸部X線検査	5.1(2.1)	6	21	31	27

1-2 併存症

- 難治性うつ病と様々な疾患は併存する場合があります。難治性うつ病に対する初期評価の一部として、下記の併存症に対する評価を行うことが適切かどうか評価してください。

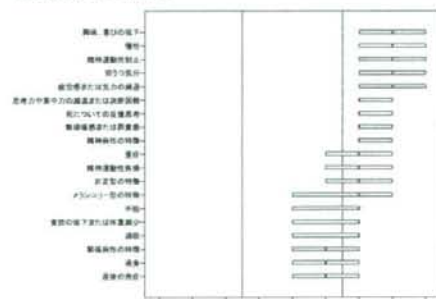


1-2 併存症 有効回答:79

	早期(%)	最終の選択	一次選択	二次選択	三次選択
アルコール/物質使用による障害	6.0(1.0)	41	44	0	2
気分障害を伴いし心身症候の発現	6.0(1.1)	40	43	7	0
躁うつ発症	7.0(1.0)	35	34	4	0
アルツハイマー病	7.0(1.2)	37	30	19	0
内分泌障害	7.0(1.1)	28	31	7	0
パーキンソン病	7.0(1.4)	27	30	7	2
不安障害	7.0(1.4)	31	47	12	1
大腸虚脱性障害	7.0(1.3)	24	43	15	0
慢性疼痛	7.0(1.7)	20	30	17	2
身体慢性性障害	7.0(1.4)	18	37	20	2
躁うつ発症	7.0(1.4)	20	30	28	2
認知症	7.0(1.5)	19	33	26	1
自己免疫疾患	7.0(1.4)	19	64	36	0
電解質、代謝障害	6.0(1.9)	23	43	31	6
糖尿病	6.0(1.6)	17	60	30	4
循環器系疾患	6.0(1.6)	31	54	42	4
尿石症	6.0(1.6)	13	46	51	4
呼吸器系疾患	6.0(1.4)	7	48	43	4
消化器系疾患	6.0(1.6)	10	45	52	4

1-3 臨床症状、臨床特徴

- 難治性うつ病を診断する際に、最も重要と思われる症状や臨床症状に最も高い得点をつけてください。



1-3 臨床症状、臨床特徴 有効回答:73

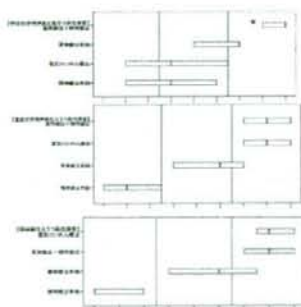
	早期(%)	最終の選択	一次選択	二次選択	三次選択
興味、喜びの低下	7.0(1.5)	46	54	16	0
疲労	7.0(1.1)	54	49	11	0
精神運動性抑制	7.0(1.5)	51	54	16	0
朝うつ悪化	7.0(1.7)	42	40	18	0
疲労感または覚めの経過	7.0(1.5)	38	36	14	0
患者力や集中力の経過または決断困難	7.0(1.3)	24	34	23	0
死についての反復思考	7.0(1.3)	34	38	23	0
睡眠障害または睡眠不足	7.0(1.3)	23	39	23	0
精神慢性の特徴	7.0(1.5)	23	38	21	0
憂鬱	7.0(1.3)	20	32	27	1
精神運動性亢進	7.0(1.3)	14	34	25	1
不安症の特徴	6.0(1.5)	14	31	26	3
パーキンソン症の特徴	6.0(1.5)	13	32	46	3
下痢	6.0(1.5)	11	43	35	1
食欲の低下または体重減少	6.0(1.5)	11	32	46	3
過眠	6.0(1.7)	6	31	41	8
強迫観念性の特徴	6.0(1.6)	6	49	42	0
過食	6.0(1.7)	6	40	54	6
便秘の特徴	5.0(1.3)	1	38	54	0

2. 急性期治療戦略および薬剤の選択

- 以下の質問では、2種類以上の作用の異なる抗うつ薬に無反応で、現在大うつ病エピソード(DSM-IV-TR)の基準を満たす症例を「難治性うつ病」と考えて回答されています。

2-1-1 難治性うつ病:初期戦略

- 難治性うつ病に対する初期治療として、下記の全体的アプローチの適切性をランク付けしてください。



2-1-1 難治性うつ病:初期ストラテジー 有効回答:83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
【軽症の非精神病的うつ病性障害】					
薬物療法+精神療法	8.2(1.0)	25	35	5	0
電気けいれん療法	4.4(2.5)	4	25	31	43
薬物療法単独	6.1(2.1)	7	35	29	16
精神療法単独	4.3(2.3)	4	22	34	45
【重症の非精神病的うつ病性障害】					
薬物療法+精神療法	7.7(1.8)	45	34	11	5
電気けいれん療法	7.5(1.2)	28	42	18	0
薬物療法単独	5.5(2.3)	6	43	34	23
精神療法単独	2.7(2.0)	0	6	19	75
【精神病的うつ病性障害】					
電気けいれん療法	8.1(1.0)	40	33	7	0
薬物療法+精神療法	7.4(2.0)	41	32	11	7
薬物療法単独	5.7(2.4)	11	48	29	23
精神療法単独	2.4(2.0)	0	5	19	76

2-1-2 難治性うつ病:薬剤の選択 有効回答:82

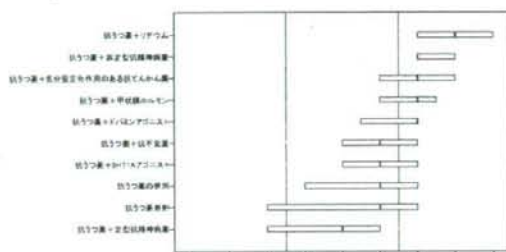
	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
抗うつ薬+リチウム	7.7(1.1)	29	60	14	0
抗うつ薬+非定型精神薬	7.3(1.2)	16	42	18	0
抗うつ薬 +気分安定化作用のある抗てんかん薬	7.0(1.3)	14	69	31	0
抗うつ薬+甲状腺ホルモン	6.7(1.4)	12	61	36	2
抗うつ薬+ノルアドレナリン	6.5(1.5)	6	60	35	5
抗うつ薬+抗不安薬	6.0(1.8)	7	46	40	14
抗うつ薬+5HT1Aアゴニスト	5.8(1.6)	6	33	53	10
抗うつ薬の併用	5.5(2.1)	6	38	38	24
抗うつ薬単剤	5.4(2.4)	12	37	35	28
抗うつ薬+定型精神薬	4.7(1.9)	4	13	53	34

2-2-1,2,3 外部ストレス要因・幼少期の外傷体験・無症候性脳梗塞 を伴う難治性うつ病 有効回答:80

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
【外部ストレス要因を伴う難治性うつ病】					
薬物療法と心理社会的介入を併用して開始	8.3(1.0)	25	39	4	0
薬物療法を単独で開始	4.4(2.2)	3	15	49	36
心理社会的介入を単独で開始	3.9(2.0)	0	10	40	50
【幼少期の外傷体験を伴う難治性うつ病】					
薬物療法と心理社会的介入を併用して開始	8.1(1.0)	22	30	10	0
薬物療法を単独で開始	4.7(2.2)	4	23	42	35
心理社会的介入を単独で開始	3.9(1.9)	1	11	43	46
【無症候性脳梗塞を伴う難治性うつ病】					
薬物療法と心理社会的介入を併用して開始	7.4(1.4)	32	26	23	1
薬物療法を単独で開始	6.4(2.2)	18	56	30	13
心理社会的介入を単独で開始	3.1(1.9)	0	4	34	62

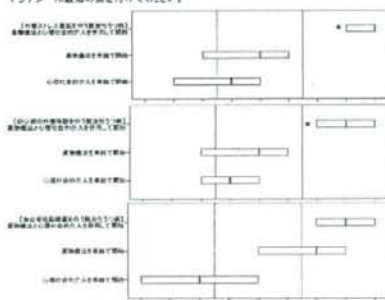
2-1-2 難治性うつ病:薬剤の選択

- 難治性うつ病を治療するために薬物療法を用いることを仮定します。初期薬物療法ストラテジーとして、下記の各選択肢の適切性をランク付けして下さい。



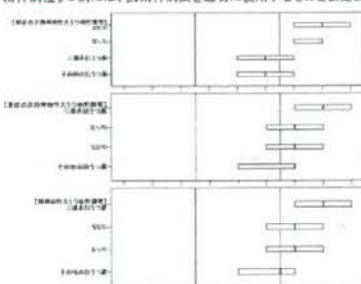
2-2-1,2,3 外部ストレス要因・幼少期の外傷体験・無症候性脳梗塞を伴う難治性うつ病

- 外部ストレス要因(配偶者の死亡、金銭的な問題、重要な学業的疾患と診断など)の関与が大きいと思われる難治性うつ病、幼少期の外傷体験に伴う難治性うつ病、無症候性脳梗塞を伴う難治性うつ病に對し、下記の各選択肢を適切であると考えるストラテジーに最善の薬剤を選び、最も不適切であると考えるストラテジーに最悪の星を付けてください。



2-3 臨床病型による抗うつ薬の選択

- 臨床病型の異なる難治性うつ病に対する初期治療として、有効性と忍容性の両方を考慮しながら、下記のタイプの抗うつ薬の適切性をランク付けしてください。精神病的うつ病には、抗精神病薬を適切に使用するものと仮定します。



2-3 臨床病型による抗うつ薬の選択 有効回答:82

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
【軽症の非精神病的うつ病性障害】					
SSRI	7.7(1.4)	37	97	11	2
SNRI	7.5(1.3)	24	90	12	2
三環系抗うつ薬	6.0(1.8)	8	48	37	14
その他の抗うつ薬	5.9(1.7)	2	46	41	12
【重症の非精神病的うつ病性障害】					
三環系抗うつ薬	7.8(1.1)	33	90	11	0
SSRI	6.8(1.7)	15	69	23	8
SNRI	6.8(1.9)	18	70	20	10
その他の抗うつ薬	6.2(1.6)	6	51	39	10
【精神病的うつ病性障害】					
三環系抗うつ薬	7.7(1.2)	34	84	16	0
SSRI	6.6(2.1)	17	66	23	11
SNRI	6.5(1.9)	12	60	29	11
その他の抗うつ薬	6.2(1.7)	9	49	41	10

2-4-1 三環系抗うつ薬(TCA)の選択 有効回答:79

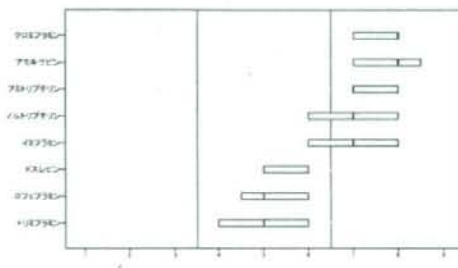
	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
クロミプラミン	7.6(1.1)	22	97	9	0
アモキシサジン	7.5(1.3)	25	85	10	2
アミトリプチリン	7.1(1.5)	13	76	23	1
ノルトリプチリン	7.0(1.3)	13	72	28	0
イミプラミン	6.8(1.4)	8	65	34	1
ドスレピン	5.4(1.8)	7	23	61	17
ロフェプラミン	5.2(1.6)	1	20	66	13
トリネプラミン	5.2(1.7)	2	21	62	17

2-4-2 SSRI/SNRIの選択 有効回答:83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
パロキセチン	7.3(1.7)	23	80	14	6
セルトラリン	6.9(1.5)	12	70	25	5
ミルナシタリン	6.8(1.7)	12	75	17	8
フルボキサミン	6.5(1.7)	5	61	29	10

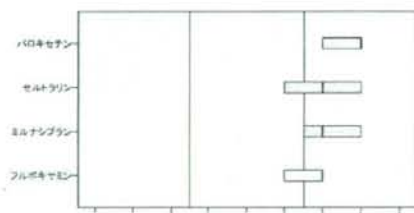
2-4-1 三環系抗うつ薬(TCA)の選択

- 難治性うつ病を治療するためにTCAを使用することと仮定して、有効性と忍容性の両方を考慮しながら、下記のTCAをまだ使用していないとして適切性をランク付けしてください。



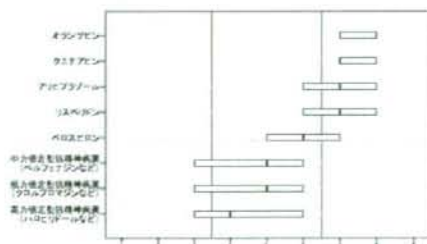
2-4-2 SSRI/SNRIの選択

- 難治性うつ病を治療するためにSSRI/SNRIを使用することと仮定して、有効性と忍容性の両方を考慮しながら、下記のSSRI/SNRIをまだ使用していないとして適切性をランク付けしてください。



2-4-3 抗精神病薬の選択

- 難治性うつ病を治療するためにTCAを使用することと仮定して、有効性と忍容性の両方を考慮しながら、下記のTCAをまだ使用していないとして適切性をランク付けしてください。

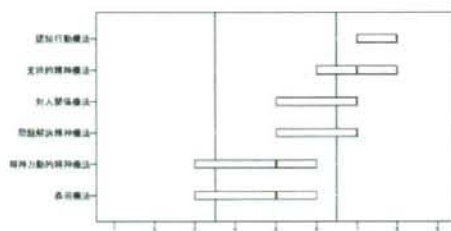


2-4-3 抗精神病薬の選択 有効回答:83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
オランザピン	7.8(1.1)	22	90	7	2
クエチアピン	7.1(1.3)	15	77	20	2
アリピプラゾール	7.8(1.5)	20	67	28	5
リスペリドン	7.0(1.3)	10	70	27	4
ペロスピロン	6.0(1.2)	1	36	59	5
中力安定型抗精神病薬(ハル フェジンなど)	4.8(1.7)	0	17	55	28
低力安定型抗精神病薬(クロル プロマジンなど)	4.8(1.6)	0	7	65	28
高力安定型抗精神病薬(ハロピ リドールなど)	4.3(1.8)	0	11	51	39

2-5-1 精神療法の技法の選択

- 難治性うつ病に対する1つの治療法として、有効性と患者への許容性の両方を考慮しながら、下記の精神療法の技法の適切性をランク付けしてください。

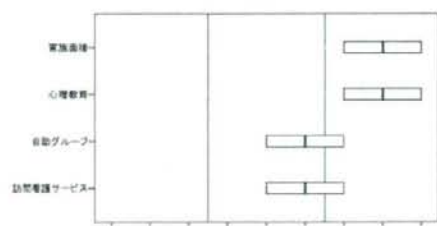


2-5-1 精神療法の技法の選択 有効回答:82

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
認知行動療法	7.3(1.6)	20	82	13	5
支持的な精神療法	7.0(1.6)	20	70	27	4
対人関係療法	6.1(1.8)	5	51	37	12
問題解決精神療法	6.1(1.6)	1	52	29	10
精神力動的な精神療法	4.6(1.9)	1	15	54	32
森田療法	4.3(1.7)	0	13	52	35

2-5-2 心理社会的介入の選択

- 難治性うつ病に対する臨床的管理の一部として、下記の心理社会的介入の適切性をランク付けしてください。



2-5-2 心理社会的介入の選択 有効回答:83

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
家族面接	7.8(1.2)	33	90	10	0
心理教育	7.7(1.2)	34	89	11	0
自助グループ	6.0(1.8)	6	42	48	10
訪問看護サービス	6.0(1.5)	5	33	58	7

2-6-1 抗うつ薬の適切な用量

- 難治性うつ病に抗うつ薬を確実に適切に試すには、どの程度の用量が必要ですか？各抗うつ薬の平均1日用量を記載してください。

	使用すると 考えたエキ スパーセント	総用量 (mg/day)	e濃度の用量 (mg/day)	最終用量 (mg/day)
クロミプラミン	94%	46.7	142.9	188.3
アモキシピリン	90%	36.1	145.4	201.3
アリピプラゾール	89%	44.6	142.4	186.3
パロキセチン	81%	11.4	36.3	41.0
ミルチンラタン	77%	44.9	114.9	143.3
イミプラミン	76%	44.6	140.9	195.6
フルボキサミン	73%	58.7	158.3	211.4
セルトラミン	70%	47.5	94.8	112.0
ノルトリプチリン	70%	43.9	123.2	151.4
ミアンセリン	51%	18.1	47.9	59.0
マゾピリン	43%	37.5	100.3	121.1
トラゾドン	32%	53.5	141.5	193.5
ドスレピン	26%	45	115	141.7
ロファプラミン	17%	38.8	115.4	130.8
セキサチリン	17%	2.2	8.7	9.1
トリメプラミン	12%	30	128.6	196.4

2-6-2 抗うつ薬の適切な施行期間 有効回答: 83

- これまで使用していない抗うつ薬で治療をはじめた難治性うつ病が、十分な反応を示していない場合、どれくらい待ってから処方を変更しますか？
- その平均最長週数と最長週数を記載してください。
- 治療の反応性によって別々に回答してください。

	最長週数 (average)		(min)	(max)	最長週数 (average)		(min)	(max)
反応がほとんど、または全くみられない場合	2.9	1	8	6.0	1	24		
部分的反応が見られる場合	4.6	2	12	8.4	1	32		

2-7-1 抗うつ薬に対する不十分な反応 有効回答: 81

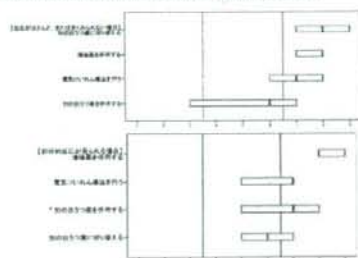
	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
【反応がほとんど、または全くみられない場合】					
別の抗うつ薬に切り替える	7.4(1.9)	34	81	13	6
増強薬を併用する	7.3(1.6)	23	76	18	6
電気けいれん療法を行う	6.7(1.5)	16	60	38	2
別の抗うつ薬を使用する	5.0(2.1)	1	28	43	29
【部分的反応が見られる場合】					
増強薬を併用する	8.1(1.0)	42	91	7	0
電気けいれん療法を行う	6.3(1.6)	10	50	45	5
別の抗うつ薬を使用する	6.1(2.2)	6	57	29	14
別の抗うつ薬に切り替える	5.7(1.9)	4	39	45	16

2-7-2 抗うつ薬に対する無反応 有効回答: 79

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
アモキシシリン	7.3(1.3)	20	87	13	4
クロキサロゲン	7.3(1.4)	21	70	18	1
アロピピタジリン	6.8(1.7)	20	64	31	3
パロキセチン	6.7(2.1)	20	60	26	14
イミプラミン	6.6(1.8)	13	59	36	3
ノルトリプチリン	6.4(2.4)	17	62	22	13
ミルタザピン	6.3(2.1)	12	58	26	16
セルトラリン	6.0(2.2)	7	51	31	19
フルボキサミン	5.6(2.2)	7	41	37	22
マプロチリン	5.6(1.8)	4	28	26	12
ミアンセリン	5.2(1.9)	1	26	30	21
ドスレピン	4.7(1.9)	4	14	36	20
トラゾロジン	4.6(1.8)	3	14	37	20
トラゾロジン	4.6(2.0)	1	16	54	20
ロファプリスタン	4.4(1.8)	1	13	36	31
セキブタリン	4.1(2.0)	1	10	40	41

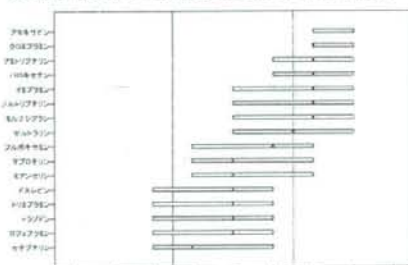
2-7-1 抗うつ薬に対する不十分な反応

- これまで使用していない抗うつ薬で治療をはじめた難治性うつ病が、適切な用量で適切な期間使用したにもかかわらず、十分な反応を示していない場合、次に行う治療ステップの適切性をランク付けしてください。
- これまでの治療の反応性によって別々に回答してください。



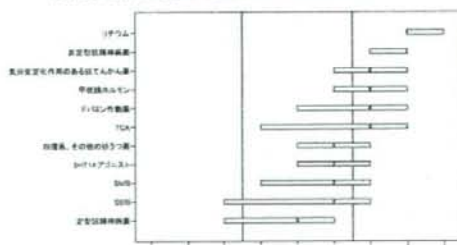
2-7-2 抗うつ薬に対する無反応

- これまで使用していない抗うつ薬で治療をはじめた難治性うつ病が、適切な用量で適切な期間使用したにもかかわらず、反応がほとんど見られないので別の抗うつ薬に切り替えることにします。下記の抗うつ薬の適切性をランク付けしてください。



2-7-3 抗うつ薬に対する部分的反応

- これまで使用していない抗うつ薬で治療をはじめた難治性うつ病が、適切な用量で適切な期間使用したにもかかわらず、部分的な反応が見られます。さらにより反応を得るために、別の薬剤を追加して抗うつ薬の作用を増強します。
- 下記の抗うつ薬または増強薬の適切性をランク付けしてください。



2-7-3 抗うつ薬に対する部分的反応 有効回答:81

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
リチウム	8.1(1.0)	43	36	8	0
非定型抗精神病薬	7.4(1.4)	18	41	17	2
気分安定薬作用のある抗てんかん薬	7.0(1.3)	13	70	30	0
甲状腺ホルモン	6.9(1.4)	12	70	30	0
ドパミン作動薬	6.8(1.6)	4	37	39	4
TCA	6.0(2.1)	3	37	23	20
麻薬系、その他の抗うつ薬	3.7(1.8)	1	41	41	17
SHITAアゴニスト	5.6(1.0)	1	33	33	12
SNRI	3.4(2.1)	0	40	40	21
SSRI	5.2(2.2)	1	36	36	26
新型抗精神病薬	4.3(1.8)	0	9	54	36

抗うつ薬と併用

	回答数	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
経頭蓋磁気刺激療法	69	6.3(1.7)	4	31	43	6
光療法	74	6.1(1.6)	8	41	53	7
新規療法	72	5.1(1.9)	1	22	57	21
カルシウム拮抗薬	67	4.5(1.6)	0	7	67	25
トピラメート	65	4.9(2.1)	5	23	52	23
ギャバベンチン	67	4.9(2.1)	3	22	54	24
シロスタゾール	39	5.2(2.0)	2	29	54	17
アスピリン	60	4(1.7)	0	5	57	38
メラトニン	61	4.8(1.7)	2	13	60	21
3脂質薬	63	4.6(1.9)	0	16	60	24
セント・ジョーンズ・ワート	61	4(2.0)	0	8	31	41
性ホルモン	67	5.0(1.8)	0	22	57	21

2-9-1 転帰の評価 有効回答:78

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
機能障害(能力障害)のレベル	8.1(0.9)	40	68	2	0
うつ症状の重症度	7.6(1.3)	27	47	9	3
自殺念慮の存在と重症度	7.5(1.3)	23	45	14	1
周囲のサポートの必要性	6.8(1.1)	8	60	40	0

2-8 難治性うつ病に対する補足的治療または新規療法

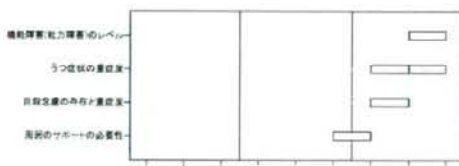
- 難治性うつ病の治療に下記の選択肢を含めることが適切かどうか、1)単独で使用した場合と、2)抗うつ薬と併用した場合で別々に評価してください。
- よく知らないために評価できない項目は無記入。

単独で使用

	回答数	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
経頭蓋磁気刺激療法	68	5.4(1.8)	1	28	60	12
光療法	74	4.9(1.9)	1	24	47	28
新規療法	73	4.3(1.8)	1	11	52	37
カルシウム拮抗薬	66	3.7(1.6)	0	5	50	45
トピラメート	66	4.3(2.0)	2	14	48	38
ギャバベンチン	67	4.1(2.0)	1	12	43	43
シロスタゾール	39	4.4(1.9)	0	12	54	34
アスピリン	60	3.4(1.4)	0	0	45	55
メラトニン	63	4.0(1.7)	0	6	37	37
3脂質薬	64	4.0(1.9)	0	9	56	34
セント・ジョーンズ・ワート	62	3.7(1.8)	0	5	48	47
性ホルモン	67	4.2(1.8)	0	9	58	33

2-9-1 転帰の評価

- 難治性うつ病に行った治療全体の転帰として、下記の選択肢に焦点を合わせることが重要かどうか、評価してください。あなたが最も重要であると思われる転帰に最高得点をつけてください。



2-9-2 評価尺度・評価すべき項目

- 難治性うつ病治療に対する反応を評価する際に、標準化した評価尺度は臨床的に有用であると思いますか？
- 有用である...71名、有用でない...10名、無記入...3名
- 「はい」と答えた方...難治性うつ病治療に対する反応を評価する際に、下記のタイプの尺度を使用することが適切かどうか評価してください。



2-9-2 評価すべき項目
有効回答:71(有用であると答えらうち)

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
他者評価式抑うつ尺度 (HAM-D, MADRASなど)	7.8(1.1)	33	42	7	1
他者評価式機能尺度 (DAFなど)	6.9(1.6)	14	69	20	3
自記式抑うつ尺度 (SDS, BDIなど)	6.4(1.3)	7	51	46	3
他者評価式包括的尺度 (CGIなど)	6.4(1.4)	1	53	44	3

3-1-1 治療の継続 / 維持期間

- 抗うつ薬を中心とした治療(薬物療法)が奏功し、現在は寛解状態にある難治性うつ病の患者に対し、治療を続ける期間として最も適切であると考える期間にチェックを入れてください。これまでに発生したうつ病エピソードの回数によって回答してください。

期間	選択した患者数	割合
1ヶ月未満	1	1.4%
1ヶ月以上2ヶ月未満	16	22.2%
2ヶ月以上3ヶ月未満	22	30.8%
3ヶ月以上6ヶ月未満	23	32.2%
6ヶ月以上1年未満	17	23.8%
1年以上	2	2.8%

3-1-2 継続 / 維持治療の用量レベル
有効回答:83

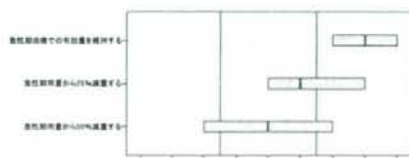
	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
急性期治療での有効量を維持する	7.9(1.3)	46	65	12	0
急性期用量から25%減量する	6.1(2.0)	3	49	36	14
急性期用量から50%減量する	4.7(2.4)	8	28	36	36

3. 難治性うつ病の継続および維持治療のための戦略

- 以下の質問では、2種類以上の作用の異なる抗うつ薬に無反応で、現在大うつ病エピソード(DSM-IV-TR)の基準を満たす症例を“難治性うつ病”と考えて回答されています。

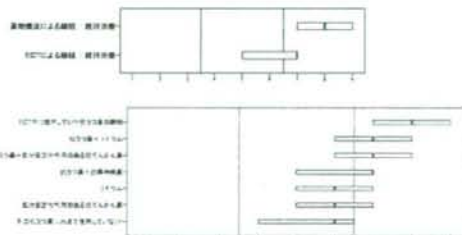
3-1-2 継続 / 維持治療の用量レベル

- うつ病エピソードが寛解し、治療の継続 / 維持期に入っている難治性うつ病に対して、採用すべき下記の用量戦略の適切性をランク付けしてください。



3-2-1,2 電気けいれん療法(ECT)後の継続 / 維持治療

- ECTが奏功し現在寛解している難治性うつ病患者に対し、継続 / 維持治療のための下記の全体の戦略について、適切性をランク付けしてください。
- また、継続 / 維持治療に薬物療法を用いることとした場合、下記の選択肢の適切性をランク付けしてください。



3-2-1,2 電気けいれん療法(ECT)後の継続/維持治療 有効回答:79

	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
薬物療法による継続/維持治療	7.8(1.1)	30	52	8	0
ECTによる継続/維持治療	6.2(1.9)	10	33	34	13

【薬物療法による場合】	平均(SD)	最善の選択	一次選択	二次選択	三次選択
ECT中に使用していた抗うつ薬の継続	7.7(1.3)	28	36	13	1
抗うつ薬+リチウム	7.0(1.7)	19	72	25	4
抗うつ薬+気分安定化作用のある抗てんかん薬	6.5(1.6)	7	55	41	4
抗うつ薬+抗精神病薬	6.2(1.8)	5	51	38	11
リチウム	6.0(1.8)	7	40	50	10
気分安定化作用のある抗てんかん薬	5.5(1.8)	5	27	58	15
別の抗うつ薬	5.1(1.9)	1	26	51	23

3-3-1 リチウムによる治療期間

- リチウムの増強治療を受け、現在寛解している難治性うつ病患者に対し、症状寛解後にリチウムをどれくらい続けるか、もっとも適切であると考える期間にチェックを入れてください。

リチウムの増強治療を受け現在寛解している難治性うつ病患者に対するリチウムによる治療継続/維持期間	
症状が寛解した時点でリチウムを中止する	1 (1%)
1-2ヶ月間	
6ヶ月間	7 (9%)
1年間	18 (11%)
>1年間	80 (71%)

3-3-2 抗精神病薬による治療期間

- 抗うつ薬と抗精神病薬の併用治療を受け、現在寛解している難治性うつ病患者に対し、症状寛解後に抗精神病薬をどれくらい続けるか、もっとも適切であると考える期間にチェックを入れてください。

抗うつ薬と抗精神病薬の併用治療を受け現在寛解している難治性うつ病患者に対する抗精神病薬による治療継続/維持期間	
症状が寛解した時点で抗精神病薬を中止する	3 (4%)
1-2ヶ月間	3 (4%)
6ヶ月間	18 (19%)
1年間	21 (22%)
>1年間	38 (40%)

3-3-3 ドパミン作動薬による治療期間

- ドパミン作動薬の増強治療を受け、現在寛解している難治性うつ病患者に対し、症状寛解後にドパミン作動薬をどれくらい続けるか、もっとも適切であると考える期間にチェックを入れてください。

ドパミン作動薬の増強治療を受け現在寛解している難治性うつ病患者に対するドパミン作動薬による治療継続/維持期間	
症状が寛解した時点でドパミン作動薬を中止する	3 (4%)
1-2ヶ月間	8 (7%)
6ヶ月間	18 (16%)
1年間	20 (18%)
>1年間	38 (34%)