

Ⅱ. 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 北市雄士 中川 伸 小山 司	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
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
Inoue, T. Nakagawa, S. Kitaichi, Y. Izumi, T. Tanaka, T. Masui, T. Kusumi, I. Denda, K. Koyama, T.	Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: The relevance of unrecognized bipolarity.	Journal of Affective Disorders	95	61-67	2006
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.	International Journal of Neuropsychopharmacology	10	369-381	2007
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

Hama,S. Yamashita,H. Shigenobu,M. Watanabe,A. Hiramoto,K. Kurusu,K. <u>Yamawaki,S.</u> Kitaoka,T.	Depression or apathy and functional recovery after stroke.	International Journal of Geriatric Psychiatry	22	1046-1051	2007
Kawano,KI. <u>Morinobu,S.</u> Sawada,T. Tsuji,S. Erabi,K. Fuchikami,M., Kozuru,T. <u>Yamawaki,S.</u> 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
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
森信 繁 田中和秀 市村麻衣 大川匡子 山脇成人	うつ病の薬物療法の限界- そのときどうするか-	臨床精神薬理	9	1761-1766	2006
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 日城広昭 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
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
山脇成人	脳血管性うつ病の最近の話題から	老年期痴呆研究会誌	14	24-25	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
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	脳と精神の医学	18	35-43	2007
山下英尚 小鶴俊郎 日域広昭 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
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
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

Ⅲ. 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 Amitriptyline)の有効性は SSRI よりも高かった¹⁾。さらに、Milnacipran 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、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)の両方の場合が想定される。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

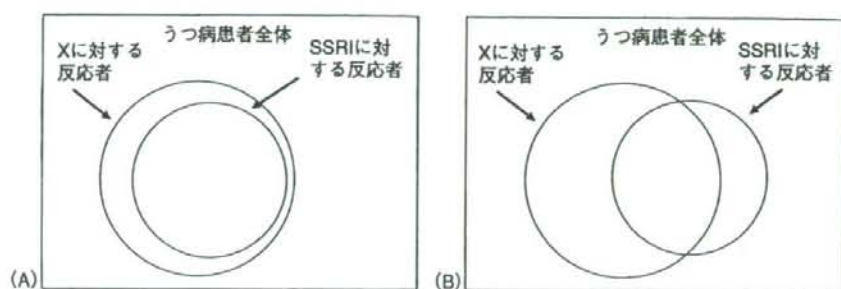


図1 セロトニンとノルアドレナリンの両方を再取り込み阻害する dual action の抗うつ薬 (図中では X として示す。3 級アミン三環系抗うつ薬と SNRI) と SSRI それぞれに対する反応者の重なるの可能性

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¹⁷⁾、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思われる。

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 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 以上)	0%
難治性			21			TCA+oxaprotiline	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%
	Gagliano 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%
難治性	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 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)	29%
	Papakostas et al. (2003)	セルトラリン	12	外来患者	オープン	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	42%
難治性	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のにもかかわらず、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 カ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る)
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合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

- Anderson IM: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58: 19-36, 2000
- American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 157 (4 Suppl): S1-S45, 2000
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 178: 234-241, 2001
- 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
- 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
- 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
- White K, Wykoff W, Tynes LL *et al*: Fluvoxamine in the treatment of tricyclic-resistant depression. *Psychiatr J Univ Ott* 15: 156-158, 1990
- 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
- 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
- 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

- 16) Thase ME, Rush AJ, Howland RH *et al* : Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 233-239, 2002
- 17) Nolen WA, van de Putte JJ, Dijken WA *et al* : Treatment strategy in depression. I. Non-tricyclic and selective reuptake inhibitors in resistant depression : a double-blind partial crossover study on the effects of oxaprotiline and fluvoxamine. *Acta Psychiatr Scand* 78 : 668-675, 1988
- 18) Delgado PL, Price LH, Charney DS *et al* : Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 15 : 55-60, 1988
- 19) Poirier MF, Boyer P : Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 175 : 12-16, 1999
- 20) 井上猛, 北市雄士, 小山司 : 治療抵抗性うつ病の治療戦略とその作用機序. *日本精神神経学雑誌* 106 : 1016-1023, 2004
- 21) Rush AJ, Trivedi M, Fava M : Depression, IV : STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry* 160 : 237, 2003
- 22) Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR *et al* : Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D : implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163 : 28-40, 2006
- 23) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR *et al* : Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRI_s for depression. *N Engl J Med* 354 : 1231-1242, 2006
- 24) Papakostas GI, Petersen T, Worthington JJ *et al* : A pilot, open study of sertraline in outpatients with treatment-resistant depression (TRD) or with a history of TRD who responded but later relapsed. *Int Clin Psychopharmacol* 18 : 293-296, 2003
- 25) Gagliano CA, Muller PG, Fourie J *et al* : The therapeutic efficacy of paroxetine : (a) an open study in patients with major depression not responding to antidepressants ; (b) a double-blind comparison with amitriptyline in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 80 (suppl 350) : S130-S131, 1989

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(HRSD, 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

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ことはできない。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登

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: 国際的にも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る]

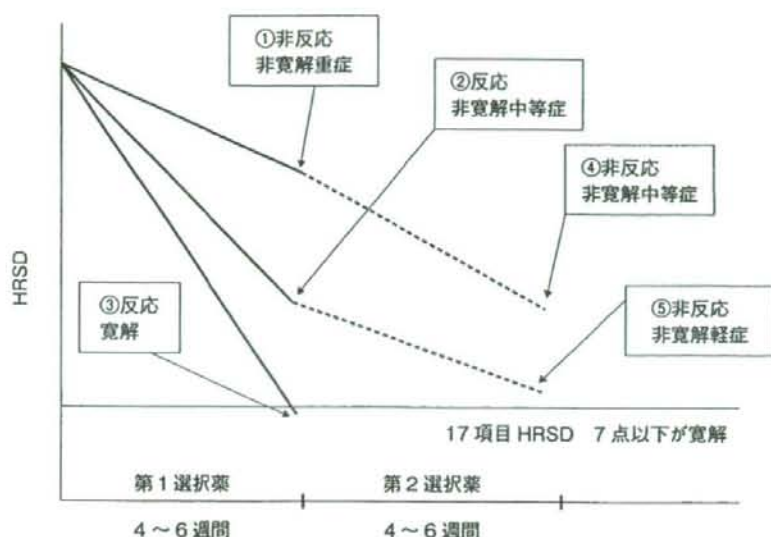


図 20-1 治療抵抗性(難治性)の定義における反応(Hamilton うつ病評価尺度 HRSD 総点が 50% 以上減少)と寛解、重症度の関係

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クールの一側性 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の期間は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に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勘案して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