

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て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⁾。

精神性病性うつ病の三環系抗うつ薬への反応率は、非精神性病性に比べて低い(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、精神性病性うつ病の割合は非常に低い¹¹⁾。したがって、適切な精神性病性うつ病に対する治療が選択されているかぎり、精神性病症状が難治性うつ病全体に占める役割は大きくないのかもしれない。

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⁵⁸⁾。SSRIへの反応性は非定型うつ病と定型うつ病で差はない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が(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⁾。

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をもたらされるし、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(HRS 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い難い。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、有効率がうつ病で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

が少ない結果が得られた⁸⁴⁾。さらに、Stage 1 大うつ病患者に対するリチウム治療の前後で DEX/CRH 負荷試験を行ったが、リチウムに対する反応者と非反応者で負荷後の血中コルチゾールや ACTH 濃度に差はみられなかった⁸⁵⁾。しかし、その後の研究で、Stage 1 大うつ病患者でリチウム併用前の DEX/CRH 試験における血中コルチゾール/ACTH 濃度比がリチウムに対する非反応者で反応者よりも高いことを報告した⁸⁶⁾。なお、DEX/CRH 試験における HPA 系の過大反応は抗うつ薬による改善と共に通常正常化するが^{69,70)}、リチウム併用後は、治療効果の有無にかかわらず HPA 系の反応はむしろより大きくなる(すなわちむしろ非抑制となる)点は、DEX/CRH 試験の実施上注意を要する⁸⁵⁾。

c. 甲状腺ホルモン併用(保険適用外)

T₃ による効果増強について、8 試験(292 例の Stage 1 の大うつ病および双極性うつ病患者、ただし、大部分は大うつ病)のメタ解析が報告された⁶⁾。絶対ベネフィット増加は 23.2% (95% 信頼区間 4.5~41.9%)、治療効果発現必要症例数は 4.3 人であった。しかし、そのうち 4 つの RCT の結果を解析すると、T₃ による効果増強は有意とはいえず、治療効果発現必要症例数は 12.5 人であった。このメタ解析は、T₃ による効果増強について、無作為化対照試験がさらに必要であることを指摘した。

メタ解析にも含まれていた研究のうち、示唆に富む 2 研究を紹介する。Joffe らは、Stage 1 の非精神病性大うつ病 50 例を対象に、偽薬あるいは T₃ 37.5 μg/日、炭酸リチウム 900 mg/日を抗うつ薬に併用して 2 週間の RCT を行った⁸⁷⁾。反応率は偽薬群 19%、T₃ 群 59%、リチウム群 53% であり、T₃ とリチウムの効果は有意であった。さらに、Joffe と Singer は、Stage 1 の大うつ病患者(ただし、抗うつ薬の治療期間は 3 週間であり不十分)を対象に T₃ 37.5 μg/日と L-サイロキシン(T₄)150 μg/日の 3 週間の二重盲検比較試験を行った⁸⁸⁾。T₃ に対する反応率は 59% であり、T₄ の 19% に比べて有意に優れていた。

以上のように、T₃ の難治性うつ病に対する効果の方が多く報告されているが、T₄ の Stage 2 難治性うつ病に対する有効性もオープン試験で報告されている⁸⁹⁾。双極性うつ病 12 例、大うつ病 5 例を対象として、抗うつ薬に T₄ を平均 482 μg/日と極めて高用量追加したところ、8 週間で 8 例(47%)が反応かつ寛解した(双極性うつ病では 50%、大うつ病では 60% が寛解)。高用量の T₄ で、free T₄ 濃度は正常値の上限の平均 1.5 倍となったが、発汗、振戦以外に重篤な副作用はなかったという。筆者らは、Stage 2 の難治性うつ病患者に対する T₄ 併用の効果を報告したが¹¹⁾、最長 11 年までの長期経過観察後の最終診断に基づいて T₄ の有効率を再解析したところ、有効率は大うつ病で 12.5% (8 例中 1 例)、双極性うつ病で 67% (6 例中 4 例)であり、双極性で高い傾向がみられた⁵⁵⁾。

d. ドパミンアゴニスト併用(保険適用外)

難治性うつ病に対するドパミンアゴニストの効果については前方視的なオープン試験、症例報告、後方視的調査が 10 編ほど報告されている⁵⁵⁾。残念ながら、難治性うつ病に対する偽薬との二重盲検比較試験は行われていないので、ドパミンアゴニストの効果のエビデンス・レベルは低い。難治性大うつ病を対象とした研究ではないが、プラミベキソールの非精神病性大うつ病に対する二重盲検比較試験が偽薬と fluoxetine を対照として行われた⁹⁰⁾。プラミベキソール(1 mg)と fluoxetine (20 mg)はともに偽薬と比べて有意にうつ症状を改善した⁹⁰⁾。したがって、ドパミンアゴニストは抗うつ作用を有することから、抗うつ薬に併用した時の効果は、増強効果というよりはむしろ併用効果である。

筆者らは Stage 2 の難治性うつ病患者に対するドパミンアゴニスト(プロモクリプチン)併用の効果を報告したが¹¹⁾、最長 11 年までの長期経過観察後の最終診断に基づいてドパミンアゴニストの有効率を再解析したところ、有効率は大うつ病では 62.5% (15 例中 9 例)、双極性うつ病では 62.5%

(8例中5例)であり、ドパミンアゴニストは両病型で有効であった⁵⁵⁾。

e. 非定型抗精神病薬併用(保険適用外)

ドパミンアゴニストの結果と一見矛盾した効果のようにも思われるが、抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用が難治性うつ病の治療に有効であることが報告されている。Barbeeらは、後方視的調査で、Stage 1以上の非精神病性大うつ病に対する非定型抗精神病薬併用の有効率を、オランザピン57%、リスベリドン50%、ケチアピン33%、ziprasidone 10%と報告した⁹¹⁾。2006年にわが国でも発売されたアリピプラゾールのStage 1以上の非精神病性大うつ病に対する併用効果も、最近多くのオープン試験で検討され有効性が報告された(引用は最新の文献のみとする)⁹²⁾。

非定型抗精神病薬のうちオランザピン併用は大規模な二重盲検比較試験でStage 2の非精神病性大うつ病に有効であることが報告された⁹³⁾。8週間のfluoxetine治療に対する非反応者605例をオランザピン/fluoxetine併用群、fluoxetine継続群、オランザピン単独群の3群に無作為割り付けし8週間試験したところ、併用群はそれぞれの単独群に比べて有意に改善し、反応率、寛解率ともに有意に優れていた⁹³⁾。

一方、オランザピン/fluoxetine併用療法がStage 2の難治性非精神病性大うつ病に有効ではないという大規模な二重盲検比較試験(500例)も報告された⁹⁴⁾。SSRI非反応者のうち、ノルトリプチリンで7週間治療してやはり非反応であった症例をオランザピン/fluoxetine併用群、fluoxetine単独群、オランザピン単独群、ノルトリプチリン継続群の4群で8週間比較したところ、反応率は4群に差はみられなかった⁹⁴⁾。しかし、オランザピンによる抗うつ薬の効果増強を期待するのであれば、むしろオランザピン/ノルトリプチリン併用群をオランザピン単独群、ノルトリプチリン継続群と比較すべきだったのではないか。この点が、上記の研究⁹³⁾との方法上の大きな相違点である。

f. ビンドロール併用(保険適用外)

1990年代より、β遮断薬であるとともに、セロトニン1A/1D受容体アンタゴニストであるビンドロールとセロトニン再取り込み阻害薬(SSRIとクロミプラミン)の併用がセロトニン再取り込み阻害薬の効果を増強するのではないかと注目され、多くの臨床試験が行われてきた。実験的にビンドロールは前シナプスの受容体を遮断し、SSRIとの併用でシナプス間隙セロトニン濃度をさらに上昇させることから両者の併用効果が期待された。しかし、最近の二重盲検比較試験では、セロトニン再取り込み阻害薬非反応者に対してビンドロール併用は無効であることが報告されている⁹⁵⁾。

g. 反復性経頭蓋磁気刺激法

repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) (rTMS) (保険適用外)

大うつ病に対するrTMS群と偽治療(Sham)群の二重盲検比較試験がいくつか行われた。初期の研究では、Stage 1あるいはStage 2の難治性大うつ病を対象として左前頭前野へのrTMSを行ったが、Sham群との差がみられないか⁹⁶⁾、Sham群との差がみられても改善率・寛解率は軽度であり⁹⁷⁾、あまり有望とはいえない結果であった。しかし、最近報告された2試験では、Stage 2難治性うつ病(主に大うつ病だが、20~30%の双極性うつ病を含む)を対象としたSham群との二重盲検比較試験でrTMS群は有意に高い反応率(44% vs 8%⁹⁸⁾; 61% vs 6%⁹⁹⁾あるいは寛解率(36% vs 0%⁹⁸⁾)を示した。初期の研究との施行方法の違いは、Rossiniらの試験では左前頭前野へのrTMSでより強い強度(100% motor threshold, MT)を用いたことであり、初期の研究^{96,97)}で採用された左前頭前野への80% MTのrTMSと比べても100% MTのrTMSは有意に有効であることを報告した⁹⁹⁾。また、Fitzgeraldらの試験では、以上の3試験とはrTMSの刺激部位が異なり、右前頭前野への低頻度rTMSと左前頭前野への高頻度rTMSを組み合わせた治療を行っ

た⁹⁸⁾。いずれも抗うつ薬あるいは気分安定薬に併用して rTMS を施行した。最近の2試験では双極性うつ病を対象に含んでいるが、躁転はみられなかった。

h. 迷走神経刺激 vagus nerve stimulation (VNS) (国内未承認)

新しいうつ病治療法として VNS が最近注目されている。Stage 2 の非精神病性難治性大うつ病と非精神病性難治性双極性うつ病(双極性うつ病は全対象の 10.4% で、気分安定薬あるいは抗うつ薬による2種類の十分な治療に非反応と定義された)合わせて 210 例に対して、抗うつ薬あるいは気分安定薬に併用して、VNS 群と偽治療(Sham)群との 10 週間の二重盲検比較試験が行われた¹⁰⁰⁾。VNS 群の反応率は Sham 群と差はみられなかった。なお、大うつ病と双極性うつ病では反応率の差はみられず、病型にかかわらず VNS は難治性うつ病に有効とはいえない。

i. 脳深部刺激療法 deep brain stimulation (DBS) (国内未承認)

4 種類以上の抗うつ薬に難治性の非精神病性大うつ病 6 例(5 例では ECT にも難治性)に対して膝下野(Brodmann 25 野, subgenual cingulate)に電極を置き、高頻度電気刺激を慢性的に加えたところ、治療開始 2 カ月後に 6 例中 5 例で反応がみられ、治療開始 6 カ月後では 6 例中 4 例が反応し、3 例で寛解が得られた¹⁰¹⁾。Mayberg らは難治性うつ病では膝下野の高活動が認められ(非難治性大うつ病の研究では低活動が報告されているが⁷³⁾、DBS によりこの部位の活動が低下し、同時に他の脳部位の活動が刺激されることが、抗うつ効果と関連することを示唆している¹⁰¹⁾。

j. lamotrigine 併用

Stage 2 の難治性非精神病性大うつ病症例への lamotrigine 併用の有効性がオープン試験で報告された¹⁰²⁾。本章-2 で紹介したように、現在わが国で抗てんかん薬として申請中の lamotrigine は双極性うつ病に有効性であることはエビデンスと

なっているが²⁶⁾、難治性大うつ病への効果も期待できる。

k. 精神療法

大うつ病の治療において精神療法は必須であり、これまで紹介した種々の薬物・身体療法は精神療法と併用して行われるべきものである。小精神療法³⁾の他、認知行動療法、対人関係療法などが行われている他に、大うつ病について深く理解することを助ける心理教育も精神療法的である。多くの二重盲検比較試験では偽薬に対する大うつ病の反応率が 26~49%¹⁰³⁾ (Janicak, 2001) と報告されているが、このことは単に偽薬効果を意味するだけでなく、精神科医による関わりが薬物療法なしでも治療的に有効であることを示していること筆者らは考える。

難治性大うつ病の薬物・心理的治療についての Stimpson らによる系統的レビューは、難治性大うつ病に対する精神療法の効果についての十分な RCT はないと評価した⁴³⁾。その後、Stimpson らが指摘した限界を踏まえたうえで、McPherson らは組み入れ基準をゆるめて 12 の試験(ほとんどが認知行動療法、うち 4 つが比較試験)についての系統的レビューを発表した¹⁰⁴⁾。多くの研究は Stage 1 の大うつ病を対象としているが、難治性うつ病の定義が十分ではないこと、臨床試験としての質の高いものがないことなどが指摘され、やはり難治性うつ病に対する精神療法の効果に関するエビデンスが欠如していることが明らかになった。今後、質の高い RCT によって精神療法の効果が難治性うつ病で検討されることが必要である。

8 難治性双極性うつ病に対する治療

本章-2 でも紹介したが、双極性うつ病の治療ガイドラインはまだ流動的であり、双極性うつ病の第一選択薬として非定型抗精神病薬が注目される一方、抗うつ薬の有効性については疑問視する意見もある²¹⁾。双極性うつ病に対する第一選択薬

のラインアップが確立されないかぎり、難治性双極性うつ病の定義も完成されないであろう。定義が確立されていないということは、その治療に関する研究もまだ十分にされていない、あるいはできないということを意味する。

以上のような現状であるが、難治性双極性うつ病の治療に関する少数の研究が発表されている。気分安定薬と1種類の抗うつ薬併用による十分な治療に反応しない難治性双極性うつ病に対して、オープン試験でアリピプラゾール併用(全例で気分安定薬に併用。一部症例で抗うつ薬・非定型抗精神病薬も併用)の有効性が報告された²⁵⁾。同様の定義の難治性双極性うつ病に対する lamotrigine とリスペリドン、inositol のオープン試験(3群あるいは任意の2群に無作為割り付けのため、一次的解析は2群間の比較となる)が気分安定薬・抗うつ薬に併用して最近行われた²⁴⁾。回復率(完全寛解に相当)に統計学的に有意な差はみられなかったが、lamotrigine 群でより症状改善する傾向がみられた²⁴⁾。

1種類の抗うつ薬に非反応(大うつ病の分類では Stage 1 に該当)の双極 II 型障害のうつ病患者(リチウムかバルプロ酸を服用中)に対してプラミベキソール(最終与薬量 0.375~4.5 mg/日、平均 1.7 mg/日)が有効であることが偽薬との二重盲検比較試験で報告された(反応率はプラミベキソール群 60%、偽薬群 9%)¹⁰⁵⁾。同じ年に、別のグループも難治性双極性うつ病(定義は気分安定薬に併用して2種類以上の抗うつ薬による十分な治療に非反応であること、約 2/3 は双極 I 型)に対して、気分安定薬に併用してプラミベキソール(平均最高用量 1.7 mg/日)と偽薬の二重盲検比較試験を行い、プラミベキソールの有効性(反応率はプラミベキソール群 67%、偽薬群 20%)を報告した²³⁾。

本章-5 で紹介したように、難治性大うつ病の一部は偽性単極性うつ病であると筆者らは報告した⁵⁵⁾。躁・軽躁病相が出現するまで偽性単極性うつ病(潜在性双極性うつ病)症例は、双極性うつ病の治療ガイドラインとはまったく異なる大うつ病の治療ガイドラインに準じた治療を受けることに

なり、当然治療抵抗性(むしろ偽性治療抵抗性というべきかもしれない)となりうる可能性がある。したがって、難治性の潜在性双極性うつ病を疑う症例では、双極性うつ病の治療ガイドラインに準じて治療することが、難治性の解決につながると思われる。偽性単極性うつ病(潜在性双極性うつ病)と大うつ病の鑑別が、症状レベル(困難と思われる)あるいは生物学的マーカーによって可能になるまでは、この問題は常に一定の割合(非難治性で 12.5%¹⁴⁾、難治性で 29%⁵⁵⁾)で起こりうることを常に認識すべきである。

9 予後

a. 筆者らの長期予後研究：難治性うつ病は寛解するか？

これまで Stage 2 の難治性うつ病の研究は少なかったが、最近徐々に Stage 2 の難治性うつ病の治療に関する大規模な比較試験が発表されてきている^{93, 94, 100)}。一方、Stage 2 の難治性うつ病の長期予後についてはまったく報告されてこなかった。「そもそも難治性うつ病のうつ病相は寛解するのだろうか？ 寛解するとしたらいつ、どのような治療で寛解するのか？」という臨床的疑問に答えるために、筆者らは 1995 年に調査した難治性うつ病症例¹¹⁾のうち、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、大うつ病 21 例)を最長 7 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い報告した⁴²⁾。その後観察期間をさらに 11 年間まで延長して、診断・重症度・寛解に寄与した薬物療法他、病型別の各種増強治療の効果、発症時の病相、遺伝負因について報告した⁵⁵⁾。

長期経過観察期間中に、観察開始時の単極性うつ病 21 例のうち 5 例(23.8%)が双極性障害に移行したが、気分障害以外の病名に変更となる症例はなかった⁵⁵⁾。1995 年の調査開始時の大うつ病エピソードは、1995 年の調査時点で既に平均 5.1 年と慢性に続いていた¹¹⁾。うつ病相が自然に寛解することは Kraepelin の教科書¹⁵⁾にも詳細に記載されているが、Kraepelin は 14 年間うつ病が続

いた症例も紹介しており¹⁵⁾、実際に難治性うつ病が寛解するかどうかを確認することは重要である。1995年調査時の難治性うつ病相のうち、完全寛解(症状が消失し、機能も回復した状態)した症例を調査したところ、最終診断が大うつ病の症例では15例中9例が完全寛解となった(残り6例は最終観察時は軽症であった)⁵⁵⁾。一方、最終診断が双極性うつ病の症例では、11例中9例が完全寛解となった(残りの症例は最終観察時に軽症1例、中等症1例であった)。寛解までのうつ病相期間は、大うつ病で平均5.6年、双極性うつ病で平均4.8年であった。

b. 筆者らの長期予後研究：難治性うつ病の再発と治療薬

筆者らの研究では、大うつ病の寛解例9例中4例(3例は患者自身の判断で中断)、双極性うつ病の寛解例9例中6例(5例は患者自身の判断で中断)は薬物治療中止となったが、薬物療法中止後経過を十分に追跡できた症例では大うつ病で2例、双極性で4例再発した⁵⁵⁾。再発率が高率であることから、両病型において薬物療法は寛解後も長期に継続すべきであると思われる。1995年調査時点の難治性うつ病相の寛解に寄与したと思われる治療を調査したところ、寛解した大うつ病9例全例でドパミンアゴニストが有効であり、1例でリチウム併用も有効であった。寛解した双極性うつ病9例においても、6例でドパミンアゴニストが、4例でリチウムが、2例で甲状腺ホルモン(L-サイロキシン)が有効であり、寛解に寄与したと考えられた⁵⁵⁾。自然史的な観察で薬剤の効果を評価したため、自然寛解との区別をできない点が本研究の限界点であるが、これらの結果を今後RCTで確認する必要がある。

c. Dunnerらの長期予後研究

筆者らの報告と同時期に、Dunnerらが難治性の大うつ病あるいは双極性うつ病患者124人を2年間経過観察し、報告した¹⁶⁾。彼らの報告によると、種々の作用機序の抗うつ薬や気分安定薬、抗精神病薬、リチウム、ホルモン、ECTなどの treat-

ment as usual(従来型の経験論的な治療)を行っても持続的な寛解に至る症例はほとんどなく、観察開始1年後に寛解していた患者は112例中4例であり、そのうち2年後まで寛解が持続した症例はわずか1例であった¹⁶⁾。彼らの報告を読むと失望するかもしれないが、筆者らの追跡調査と同様により長期に観察を続けることによって、あるいは、彼らが試みていない治療法の導入によって、今後もっと高い寛解率が得られると期待する。

本稿では実際の症例を呈示しなかったが、個々の難治性うつ病症例は実に多様である。すべてのうつ病患者が回復することがわれわれ精神科医の目標であるが、なかなか目標に達しないことが多い。そのような時に、まず鑑別診断・併存疾患・性格要因を再検討しなくてはならないし、本稿で指摘したように偽性単極性うつ病の可能性も考慮に入れる必要がある。大うつ病という診断が間違いないとしても、心理社会的要因が大きくて、環境調整や精神療法的関わり工夫が功を奏する場合もある。さらに、難治性かなと思っても、他の抗うつ薬への変更で劇的に回復する症例もしばしばみられる。診断から治療まで実に多くのハードルがあり、そのハードルを1つ1つ確実にクリアしていくことが難治性うつ病の診療では肝要である。そして、たくさんあるハードルの存在を常に忘れないことと、そのハードルの乗り越え方を知っていることが、ゴールに到達する条件でもある。このようなハードルにたとえられる診断・治療上の多くの難治化要因を科学的に明らかにし、論文として発表し、精神医学の知識として蓄積することはわれわれの務めである。多数の難治性うつ病研究と称する研究はあるが、真に難治性うつ病(Stage 2以上)を対象とした研究は数えるほどしかないのが現状であり、難治性うつ病を十分に定義するだけで多くの研究が可能となる。今後、Stage 2以上(可能ならばStage 5)の難治性うつ病にできるだけ焦点を絞って、多角的に研究成果を蓄積していくことが求められている。

【文献】

- 1) 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: 1016-23, 2004
- 2) 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
- 3) 笠原 嘉: 治療 一般的事項. In: 笠原 嘉, 松下正明, 岸本英爾(編), *感情障害—基礎と臨床—*. 朝倉書店, pp46-347, 1999
- 4) 井上 猛, 小山 司: 難治性うつ病の治療, わが国における現状と治療アルゴリズム. *精神医学* 39: 6-14, 1997
- 5) Schatzberg AF, Cole JO, Elliot GR: Recent views on treatment-resistant depression. In: Halbreich U, Feinberg SS (eds), *Psychosocial Aspects of Nonresponse to Antidepressant Drugs*. American Psychiatric Press, Washington DC, pp93-109, 1986
- 6) Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, et al: Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 53: 842-848, 1996
- 7) Bauer M, Döpfner S: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 19: 427-434, 1999
- 8) Dombrowski AY, Mulsant BH, Haskett RF, et al: Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 66: 1043-1049, 2005
- 9) Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al: The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 10: 96-104, 1990
- 10) Sharma V, Khan M, Smith A: A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 84: 251-257, 2005
- 11) 井上 猛, 泉 剛, 本間裕士, 他: 抗うつ薬に治療抵抗性のうつ病の実態とその治療戦略—自験例における調査結果と治療抵抗性うつ病の段階的治療に関する試案—. *日本精神神経学雑誌* 98: 329-342, 1996
- 12) 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
- 13) Souery D, Lipp O, Massat I, et al: The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA (eds), *Treatment-Resistant Mood Disorders*. Cambridge University Press, Cambridge, pp3-29, 2001
- 14) Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, et al: Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52: 114-123, 1995
- 15) Kraepelin E: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, achten Auflage*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1913(西丸四方, 西丸甫夫(訳): *躁うつ病とてんかん*. みすず書房, 1986)
- 16) Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, et al: Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 67: 688-695, 2006
- 17) Sachs GS: Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am* 19: 215-236, 1996
- 18) Sachs GS, Thase ME, Otto MW, et al: Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 53: 1028-1042, 2003
- 19) American Psychiatric Association: *Practice Guideline for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Compendium. American Psychiatric Pub, 2004(佐藤光源, 樋口輝彦, 井上新平(監訳): *米国精神医学会治療ガイドラインコンベンディウム*. 医学書院, 2006)
- 20) Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V: Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipol Disord* 5: 85-97, 2003
- 21) 井上 猛, 田中輝明, 北市雄士, 他: 双極性障害での抗うつ薬の使い方. *精神科治療学* 20: 1141-1149, 2005
- 22) 中村 純: 双極性障害. In: 本橋伸高(編), *気分障害の薬物治療アルゴリズム*. じほう, pp55-63, 2003
- 23) Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ: Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 161: 564-566, 2004
- 24) Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al: Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 163: 210-216, 2006
- 25) Kemp DE, Gilmer WS, Fleck J, et al: Aripiprazole augmentation in treatment-resistant bipolar depression: Early response and development of akathisia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 574-577, 2007
- 26) Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60: 79-88, 1999
- 27) Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1079-1088, 2003
- 28) Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162: 1351-1360, 2005.
- 29) Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al: Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 26: 600-609, 2006
- 30) Davis LL, Bartolucci A, Petty F: Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 85: 259-266, 2005
- 31) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

- (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 8: 721-739, 2006
- 32) Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, et al: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 161: 1537-1547, 2004
 - 33) Nelsen MR, Dunner DL: Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 29: 43-50, 1995
 - 34) O'Reardon JP, Amsterdam JD: Overview of treatment-resistant depression and its management. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA (eds), *Treatment-Resistant Mood Disorders*. Cambridge University Press, Cambridge, pp30-45, 2001
 - 35) Sackeim HA: The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 62(Suppl 16): 10-17, 2001
 - 36) Licht RW, Qvitzaou S: Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology* 161: 143-151, 2002
 - 37) Halpern JK, Glassman AH: Adequate tricyclic treatment: Defining the tricyclic nonresponder. In: Roose SP, Glassman AH (eds), *Treatment Strategies for Refractory Depression*. American Psychiatric Press, Washington DC, pp11-32, 1990
 - 38) Adli M, Baethge C, Heinz A, et al: Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255: 387-400, 2005
 - 39) Inoue T, Tsuchiya K, Miura J, et al: Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* 40: 151-153, 1996
 - 40) Poirier MF, Boyer P: Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 175: 12-16, 1999
 - 41) 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
 - 42) Inoue T, Nakagawa S, Kitaichi Y, et al: Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: The relevance of unrecognized bipolarity. *J Affect Disord* 95: 61-67, 2006
 - 43) Stimpson N, Agrawal N, Lewis G: Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *Br J Psychiatry* 181: 284-294, 2002
 - 44) 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
 - 45) 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
 - 46) Lam RW, Wan DD, Cohen NL, et al: Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 63: 685-693, 2002
 - 47) Möller HJ: Therapieresistenz auf Antidepressiva: Risikofaktoren und Behandlungsmöglichkeiten. *Nervenarzt* 62: 658-669, 1991
 - 48) Parker GB, Malhi GS, Crawford JG, et al: Identifying "paradigm failures" contributing to treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 87: 185-191, 2005
 - 49) 山下 格: *精神医学ハンドブック* 第3版. 日本評論社, 2000
 - 50) 笠原 嘉, 木村 敏: うつ状態の臨床分類に関する研究. *日本精神神経学雑誌* 77: 715-735, 1975
 - 51) 古川壽亮: DSMとICDの歴史. In: 古川壽亮, 神庭重信(編), *精神科診察診断学エビデンスからナラティブへ*. 医学書院, pp275-285, 2003
 - 52) 松浪克文: うつ病の概念を考える: 「神経症性うつ病」という概念の行方. *精神科治療学* 17: 969-978, 2002
 - 53) Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI: Characteristics of desipramine-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 55: 12-19, 1994
 - 54) Roose SP, Glassman AH, Walsh BT, et al: Tricyclic nonresponders: phenomenology and treatment. *Am J Psychiatry* 143: 345-348, 1986
 - 55) 井上 猛, 北市雄士, 田中輝明, 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
 - 56) Chan CH, Janicak PG, Davis JM, et al: Response of psychotic and nonpsychotic depressed patients to tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 48: 197-200, 1987
 - 57) Glassman AH, Perel JM, Shostak M, et al: Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 34: 197-204, 1977
 - 58) Liebowitz MR, Quitkin FM, Stewart JW, et al: Antidepressant specificity in atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 45: 129-137, 1988
 - 59) Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, et al: Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 42: 568-576, 1997
 - 60) Petersen T, Gordon JA, Kant A, et al: Treatment resistant depression and axis I co-morbidity. *Psychol Med* 31: 1223-1229, 2001
 - 61) Fava M: Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 53: 649-659, 2003
 - 62) Petersen T, Hughes M, Papakostas GI, et al: Treatment-Resistant Depression and Axis II Comorbidity. *Psychother Psychosom* 71: 269-274, 2002
 - 63) Papakostas GI, Petersen T, Iosifescu DV, et al: Axis III disorders in treatment-resistant major depressive disorder. *Psychiatry Res* 118: 183-188, 2003
 - 64) Goodwin FK, Jamison KR: *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, 1990.
 - 65) Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK: The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 7: 287-297, 2001

- 66) Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, et al: Treatment response in depressed patients with enhanced Ca mobilization stimulated by serotonin. *Neuropsychopharmacology* 23: 690-696, 2000
- 67) Suzuki K, Kusumi I, Sasaki Y, et al: Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in various psychiatric disorders: is it specific to bipolar disorder? *J Affect Disord* 64: 291-296, 2001
- 68) Ising M, Kunzel HE, Binder EB, et al: The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 1085-1093, 2005
- 69) Nikisch G, Mathe AA, Czernik A, et al: Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid(CSF) and clinical response. *Psychopharmacology* 181: 751-756, 2005
- 70) Ising M, Horstmann S, Kloiber S, et al: Combined dexamethasone/corticotropin releasing hormone test predicts treatment response in major depression-A potential biomarker? *Biol Psychiatry* 62: 47-54, 2007
- 71) Mulert C, Juckel G, Brunnermeier M, et al: Prediction of treatment response in major depression: integration of concepts. *J Affect Disord* 98: 215-225, 2007
- 72) Fagiolini A, Kupfer DJ: Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 53: 640-648, 2003
- 73) Drevets WC, Bogers W, Raichle ME: Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 527-544, 2002
- 74) Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, et al: Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 8: 1057-1061, 1997
- 75) Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, et al: Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 48: 830-843, 2000
- 76) Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, et al: Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 57: 220-228, 2005
- 77) Brody AL, Saxena S, Silverman DH, et al: Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre-to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res* 91: 127-139, 1999
- 78) Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, et al: Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry* 180: 434-440, 2002
- 79) Videbeck P, Ravnkilde B: Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 161: 1957-1966, 2004
- 80) Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, et al: A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 57: 425-434, 2000
- 81) Stein G, Bernadt M: Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry* 162: 634-640, 1993
- 82) Ontiveros A, Fontaine R, Elie R: Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. *Acta Psychiatr Scand* 83: 188-192, 1991
- 83) Nelson JC, Mazure CM: Lithium augmentation in psychotic depression refractory to combined drug treatment. *Am J Psychiatry* 143: 363-366, 1986
- 84) Bschor T, Canata B, Muller-Oerlinghausen B, et al: Predictors of response to lithium augmentation in tricyclic antidepressant-resistant depression. *J Affect Disord* 64: 261-265, 2001
- 85) Bschor T, Adli M, Baethge C, et al: Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 27: 470-478, 2002
- 86) Bschor T, Baethge C, Adli M, et al: Association between response to lithium augmentation and the combined DEX/CRH test in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 37: 135-143, 2003
- 87) Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, et al: A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 50: 387-393, 1993
- 88) Joffe RT, Singer W: A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 32: 241-251, 1990
- 89) Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, et al: Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 18: 444-455, 1998
- 90) Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, et al: Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression Anxiety* 11: 58-65, 2000
- 91) Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ: The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 65: 975-981, 2004
- 92) Pae CU, Patkar AA, Jun TY, Lee C, et al: Aripiprazole augmentation for treatment of patients with inadequate antidepressants response. *Depress Anxiety* 24: 522-526, 2007
- 93) Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, et al: A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 68: 224-236, 2007
- 94) Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, et al: Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 66: 1289-1297, 2005
- 95) Perry EB, Berman RM, Sanacora G, et al: Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry* 65: 238-243, 2004
- 96) Boutros NN, Georgieva R, Hoffman RE, et al: Lack

- of a therapeutic effect of a 2-week sub-threshold transcranial magnetic stimulation course for treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 113: 245-254, 2002
- 97) Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, et al: A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 47: 332-337, 2000
- 98) Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, et al: A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 163: 88-94, 2006
- 99) Rossini D, Lucca A, Zanardi R, et al: Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 137: 1-10, 2005
- 100) Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al: Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 58: 347-354, 2005
- 101) Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45: 651-660, 2005
- 102) Barbee JG, Jamhour NJ: Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 63: 737-741, 2002
- 103) Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH: *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001
- 104) McPherson S, Cairns P, Carlyle J, et al: The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 111: 331-340, 2005
- 105) Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, et al: Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 56: 54-60, 2004

(井上 猛・小山 司)

Research report

Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: The relevance of unrecognized bipolarity

Takeshi Inoue*, Shin Nakagawa, Yuji Kitaichi, Takeshi Izumi, Teruaki Tanaka,
Takuya Masui, Ichiro Kusumi, Kenzo Denda, Tsukasa Koyama

*Department of Psychiatry, Neural Function Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15, West 7,
Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan*

Received 13 January 2006; received in revised form 1 April 2006; accepted 10 April 2006
Available online 22 June 2006

Abstract

Background: The long-term outcome of antidepressant-refractory depression is not well known. Therefore, the present study investigated the long-term outcome of 26 antidepressant-refractory patients with depression, whom we had studied and treated in 1995.

Methods: Before being classified as nonresponse, these patients had been treated adequately with at least two tricyclic or heterocyclic antidepressants (a minimum of the equivalent of 150mg of imipramine for 4 weeks). In 1995, 21 of 26 patients were diagnosed with unipolar depression, while 5 were diagnosed with bipolar depression. Mean follow-up was 5.7 years (range: 1–7 years) and changes in diagnosis, remission and treatment efficacy were evaluated.

Results: Following the long-term follow-up, 13 patients achieved full remission and demonstrated high social functioning (mean GAF score, 91). A further four depressed patients experienced full remission; however, subsequent recurrence was observed. In total, 17 of 26 patients experienced remission at least once during the long-term follow-up period despite the chronic depressive episodes observed at study entry. Adjuvant treatment with lithium, dopamine receptor agonists or thyroid hormone was effective for promoting full remission. Among the 21 patients initially diagnosed with unipolar depression in 1995, diagnoses were changed to bipolar disorder in 5 cases.

Limitations: This naturalistic study had a relatively small sample size and treatment was not controlled.

Conclusions: Long-term follow-up revealed that a substantial proportion of antidepressant-refractory depression is comprised of bipolar disorders. In addition, augmentation therapies are effective for promoting full remission among chronically depressed patients without a risk of serious side effects.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Antidepressant-refractory depression; Antidepressant-resistant depression; Mood disorder; Augmentation therapy; Lithium; Dopamine receptor agonist

1. Introduction

Antidepressants are clearly beneficial in the treatment of major depression. However, response rates to a variety of antidepressants (classified by more than 50% reduction in depression rating scales) are generally 60–

* Corresponding author. Tel.: +81 11 706 5160; fax: +81 11 706 5081.

E-mail address: tinoue@med.hokudai.ac.jp (T. Inoue).

70% (Thase and Rush, 1995; Janicak et al., 2002). However, the remaining 30–40% of patients do not sufficiently improve, even if they take the adequate or maximum doses of antidepressants for a sufficient period of time (i.e., a minimum of the equivalent of 150 mg of imipramine for 4 weeks). Half of depressed patients who are non-responders to their first antidepressant may respond following a change to a second antidepressant (typically a drug with a different pharmacological profile) or a pharmacologically reasonable combination therapy consisting of two antidepressants (Thase and Rush, 1995; Lam et al., 2002). Despite multiple pharmacological interventions, 5–10% of patients remain depressed (Inoue et al., 2002). Depressed patients, who are treatment-resistant (or refractory) to multiple, adequate antidepressant treatments, have been widely observed and extensively studied during the last two decades (Thase and Rush, 1995; Stimpson et al., 2002).

As indicated by Roose (1990), the most important issue in treatment-resistant depression is its definition. The term “(antidepressant) treatment-resistant depression” should be applied to patients who do not respond to an antidepressant given in adequate amount for a sufficient duration (Roose, 1990; Halpern and Glassman, 1990), and should be distinguished from intolerant patients, who are unable to tolerate an adequate dose of an antidepressant due to adverse effects, and non-compliant patients; these latter two cases are referred to as pseudorefractory depression (Möller, 1991). Thase and Rush (1995) defined “(antidepressant) treatment-refractory depression” as treatment nonresponse (i.e., persistence of significant depressive symptoms) despite at least two treatment trials with drugs from different pharmacological classes, each used in an adequate dose for a sufficient period of time (Thase and Rush, 1995). This definition is reasonable because clinical findings suggest that 20–70% of nonresponders will respond to a different type of antidepressant (Thase and Rush, 1995). However, most studies on antidepressant-resistant depression or antidepressant-refractory depression have investigated depressed patients who had not responded to only one adequate antidepressant treatment (for a review, see Thase and Rush, 1995; Stimpson et al., 2002). The primary reason why these studies have not investigated patients who have not responded to two or more antidepressants with different pharmacological properties is the difficulty of obtaining a large sample size as a result of this stricter definition of antidepressant-refractory depression.

The effects of augmentation therapies utilizing lithium or thyroid hormones have been studied in

open trials and randomized controlled trials. The results of these studies have shown that these augmentation therapies are effective in the treatment of refractory depression during the relatively short period of the clinical trials (Thase and Rush, 1995; Stimpson et al., 2002). However, there has been no study of the long-term use of augmentation therapies for depression in naturalistic settings.

The long-term outcome and prognosis of antidepressant-refractory depression is not well known, although several clinical studies have investigated the treatment and symptomatology of antidepressant-refractory depression (Roose et al., 1986; Thase and Rush, 1995). We reported the demographic characteristics and symptoms of antidepressant-refractory depression and the efficacy of augmentation therapies (Inoue et al., 1996a). In 1995, 34 depressed patients (9 bipolar, 25 unipolar) were studied and a follow-up study of these patients with antidepressant-refractory depression was conducted. In the present study, outcome for antidepressant-refractory depression is reported by a prospective long-term follow-up study. To assess full remission and improvement of depression, we used the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale (DSM-III-R) rather than the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

2. Methods

2.1. Study design

The present research was a naturalistic follow-up study of antidepressant-refractory depression, including both bipolar and unipolar depressed patients. In 1995, we investigated the demographic characteristics, symptoms and treatment responses to augmentation therapies of 34 antidepressant-refractory depressed patients (9 bipolar, 25 unipolar) (Inoue et al., 1996a). Each patient had satisfied the DSM-III-R criteria for major depression with melancholia or bipolar disorder, depressed in the current depression episode. Inclusion criteria required moderate depressed symptoms after adequate treatment with two or more antidepressants (i.e., a minimum of the equivalent of 150 mg of imipramine for 4 weeks). In 1995, tricyclic and tetracyclic antidepressants were available in Japan; however, monoamine oxidase inhibitors, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors had not yet been approved. According to the Clinical Global Impressions (CGI) scale (National Institute of Mental Health, 1985), treatment efficacies were evaluated as worse, no

change, minimally improved, much improved or very much improved. Patients rated very much improved or much improved were regarded as the responders. Following the completion of this study, these patients continued to attend our department and receive treatment. Treatment, symptoms and social functioning were prospectively recorded for 7 years, from 1995 until 2002.

2.2. Patients

Of the subjects in our 1995 study, patients who were followed up for one or more years were enrolled in the present study. Depressed patients with brain MRI or EEG evidence of organic brain disease were excluded from the present study. Patients with concurrent significant medical problems were also excluded from the research. From the 34 patients in the 1995 study, a total of 26 patients (5 bipolar and 21

unipolar, according to the 1995 diagnoses) were investigated.

2.3. Assessment

The authors investigated the current diagnosis, severity of symptoms, medication, social functioning (employment, etc.), GAF scores, whether the patients had experienced full remission for 7 years and whether the patients had discontinued medication due to full remission. Treatment efficacies of various augmentation therapies have been evaluated according to the CGI scale (National Institute of Mental Health, 1985).

Clinical pharmacological studies often use a score of 7 or less on the 17-item HDRS (Thase and Rush, 1995) as a definition of remission; however, symptomatic improvement does not fully account for the functional recovery observed in fully remitted patients

Table 1

(A) Summary of diagnoses and final outcomes for bipolar patients with refractory depression in the present study

No.	Age	Sex	1995 Dx	Final Dx	Follow-up (years)	Final GAF	Severity in 1995	Final severity	Social functioning
1	25	M	BPD(I)	BPD(I)	5	30	Mild	Severe	Inpatient
2	66	M	BPD(I)	BPD(I)	7	25	Remission	Severe	Inpatient
3	51	M	BPD(II)	BPD(II)	7	70	Remission	Mild	Laid off
4	37	M	BPD(II)	BPD(II)	7	100	Mild	Remission	Work
5	53	M	BPD(II)	BPD(II)	7	90	Mild	Remission	Living at home
6	43	F	MD(S)	BPD(I)	7	100	Mild	Remission	Work
7	51	F	MD(S)	BPD(II)	6	90	Mild	Remission	Living at home
8	33	F	MD(S)	BPD(II)	7	65	Moderate	Mild	Housewife
9	51	M	MD(S)	BPD(II)	7	60	Moderate	Moderate	Living at home
10	56	M	MD(R)	BPD(II)	7	90	Mild	Remission	Work

(B) Summary of diagnoses and final outcomes among unipolar patients with refractory depression in the present study

No.	Age	Sex	1995 Dx	Final Dx	Follow-up (years)	Final GAF	Severity in 1995	Final severity	Social functioning
1	55	M	MD(S)	MD(S)	7	70	Mild	Mild	Living at home
2	36	M	MD(S)	MD(S)	1	70	Mild	Mild	Work
3	73	F	MD(S)	MD(S)	7	70	Moderate	Mild	Housewife
4	38	F	MD(S)	MD(S)	7	70	Moderate	Mild	Work
5	69	F	MD(S)	MD(S)	7	60	Mild	Moderate	Living at home
6	59	F	MD(S)	MD(S)	2	80	Mild	Remission	Housewife
7	76	F	MD(S)	MD(S)	7	90	Moderate	Remission	Living at home
8	66	M	MD(S)	MD(S)	2	90	Remission	Remission	Living at home
9	29	F	MD(S)	MD(S)	3	90	Mild	Remission	Housewife
10	43	M	MD(S)	MD(S)	4	90	Mild	Remission	Work
11	62	F	MD(R)	MD(R)	7	70	Mild	Mild	Housewife
12	43	F	MD(R)	MD(R)	7	70	Mild	Mild	Housewife
13	66	F	MD(R)	MD(R)	7	50	Remission	Moderate	Living at home
14	54	F	MD(R)	MD(R)	3	90	Remission	Remission	Housewife
15	69	F	MD(R)	MD(R)	2	90	Remission	Remission	Living at home
16	38	M	MD(S)	MD(R)	7	100	Remission	Remission	Work

M, male; F, female; Dx, diagnosis; BPD(I), bipolar disorder I; BPD(II), bipolar disorder II; MD(S), major depression, single episode; MD(R), major depression, recurrent. Age, final Dx, final severity and social function were evaluated at the final follow-up visit. Remission denotes full remission.

(Lenderking et al., 1999; Lecrubier, 2002). Although DSM-III-R defines full remission as “no significant signs or symptoms of the disturbance during the past 2 months”, the achievement of an asymptomatic state with a full, functional recovery (i.e., a complete recovery) has traditionally been viewed as full remission in depression and is a fundamental goal for the treatment of depression (Kraepelin, 1913; Weitbrecht, 1973; Lecrubier, 2002). Therefore, a score of 80 or higher on the GAF scale is a good and straightforward indicator of full remission.

3. Results

3.1. Diagnosis

After the mean follow-up period of 5.7 years, among the 15 patients with major depression, single episode, 1 patient was diagnosed with major depression, recurrent, 4 patients were diagnosed with bipolar disorder, while the diagnosis of the remaining 10 patients remained major depression, single episode (Table 1A and B). Of six patients diagnosed in 1995 with major depression, recurrent, one patient was diagnosed with bipolar disorder and five patients were diagnosed with major depression, recurrent. The 1995 diagnoses of five bipolar patients were not changed (Table 1A). Of the 21 unipolar depressed patients, 5 diagnoses were changed to bipolar disorder.

In 2002, the 26 subjects consisted of 10 bipolar patients, 6 patients with major depression, recurrent, and 10 patients with major depression, single episode.

3.2. Outcome

During the long-term follow-up period, we confirmed that 8 of 10 patients diagnosed with bipolar depression and 9 of 16 patients diagnosed with unipolar depression achieved full remission (Table 2A). Recurrence occurred in only two of nine patients diagnosed with remitted unipolar depression and one patient with recurrence remitted again; however, one patient had moderate depression at the final observation after two recurrences and one remission (Table 2B). Among patients diagnosed with bipolar depression, 5 of 10 experienced a recurrence of depression and 7 of 10 experienced hypomanic/manic episodes.

After the follow-up period, 13 of 26 patients (5 of 10 bipolar patients and 8 of 16 unipolar patients) finally achieved full remission and demonstrated high social functioning (mean GAF score, 91) (Table 1A

Table 2

(A) Summary of recurrence, remission and effective augmentation treatments among bipolar patients with refractory depression in the present study

No.	Recurrence after 1995	Remission after 1995	Effective augmentation
1	1M, 1D	Yes	Pergolide
2	1M, 1D	Yes	Li, T4
3	3D	Yes	Bromocriptine, T4
4		Yes	Bromocriptine
5		Yes	Bromocriptine
6	1M, 1D	Yes	
7	1hM	Yes	Li, Pergolide
8	1hM	No	
9	1hM	No	
10	1hM, 1D	Yes	Li, T4

(B) Summary of recurrence, remission and effective augmentation treatments among unipolar patients with refractory depression in the present study

No.	Recurrence after 1995	Remission after 1995	Effective augmentation
1		No	
2		No	
3		No	
4		No	
5		No	
6		Yes	Li, T4
7		Yes	Bromocriptine
8		Yes	Bromocriptine
9		Yes	Bromocriptine
10		Yes	Bromocriptine
11		No	
12		No	
13	2D	Yes	Bromocriptine
14		Yes	Bromocriptine
15		Yes	Pergolide
16	1D	Yes	Bromocriptine

M, manic episode; hM, hypomanic episode; D, depressive episode (number indicates the number of episodes). Remission denotes full remission. Effective augmentation therapies are indicated when full remission was achieved. T4, L-thyroxine; Li, lithium carbonate.

and B). In reality, 8 of 13 remitted patients had returned to work (3 patients as housewives) by the final observation. Among these fully remitted patients, five discontinued antidepressant treatment (one bipolar patient continued to take valproic acid), and eight remained on antidepressants, dopamine receptor agonists or mood stabilizers (data not shown). The four remaining depressed patients experienced full remission but recurrence was observed thereafter. Including these patients with full remission and recurrence, 17 of 26 patients experienced full remission at least once during the follow-up period.

After the follow-up period, 13 patients (5 bipolar, 8 unipolar) still had depression: 2 severe, 2 moderate and 9 mild (Table 1A and B). In 7 of 13 patients,