

This article was published in an Elsevier journal. The attached copy is furnished to the author for non-commercial research and education use, including for instruction at the author's institution, sharing with colleagues and providing to institution administration.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



A possible association between missense polymorphism of the breakpoint cluster region gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder

Takuya Masui^a, Ryota Hashimoto^{b,c,d,*}, Ichiro Kusumi^a, Katsuji Suzuki^a, Teruaki Tanaka^a, Shin Nakagawa^a, Tatsuyo Suzuki^e, Nakao Iwata^e, Norio Ozaki^f, Tadafumi Kato^g, Masatoshi Takeda^{b,c}, Hiroshi Kunugi^d, Tsukasa Koyama^a

^a Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Kita 15 Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8638, Hokkaido, Japan

^b The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate school of Medicine, D3, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

^c Department of Psychiatry, Osaka University Graduate school of Medicine, Japan

^d Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashicho, Kodaira, Tokyo, 187-8502, Japan

^e Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi, 470-1192, Japan

^f Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550, Japan

^g Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders Brain Science Institute, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama, 351-0198, Japan

Received 4 February 2007; received in revised form 13 August 2007; accepted 13 August 2007

Available online 19 August 2007

Abstract

Lithium is one of the most commonly used drugs for the treatment of bipolar disorder. To prescribe lithium appropriately to patients, predictors of response to this drug were explored, and several genetic markers are considered to be good candidates. We previously reported a significant association between genetic variations in the breakpoint cluster region (BCR) gene and bipolar disorder. In this study, we examined a possible relationship between response to maintenance treatment of lithium and Asn796Ser single-nucleotide polymorphism in the BCR gene. Genotyping was performed in 161 bipolar patients who had been taking lithium for at least 1 year, and they were classified into responders for lithium monotherapy and non-responders. We found that the allele frequency of Ser796 was significantly higher in non-responders than in responders. Further investigation is warranted to confirm our findings.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: BCR (breakpoint cluster region); Bipolar disorder; Lithium; SNP (single-nucleotide polymorphism)

1. Introduction

Bipolar disorder (BPD) is one of the most distinct syndromes in psychiatry, which is characterized by recurrent episodes of

mania and depression. Three representative mood stabilizers, lithium, valproate and carbamazepine, are used worldwide for its treatment, and American Psychiatric Association guideline listed lithium as a first line agent (American Psychiatric Association, 2002). However, these treatments are associated with variable rates of efficacy and often with intolerable side effects. Therefore, many researchers explored psychopathological and biological markers for good response to lithium treatment (Gelenberg and Pies, 2003; Ikeda and Kato, 2003). To date, several studies investigated possible molecular predictors of lithium efficacy. The functional polymorphism in the upstream regulatory region of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) has been associated with lithium efficacy in two independent studies (Serretti et al., 2001;

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; BCR, breakpoint cluster region; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; BPD, bipolar disorder; BP I, bipolar I disorder; BP II, bipolar II disorder; PH domain, pleckstrin homology domain; SNP, single-nucleotide polymorphism.

* Corresponding author. The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate school of Medicine, D3, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan. Tel.: +81 6 6879 3074; fax: +81 6 6879 3059.

E-mail address: hashimoto@psy.med.osaka-u.ac.jp (R. Hashimoto).

Del Zompo et al., 1999), although the polymorphism associated with better lithium response was opposite. Other numerous genetic variants including catechol-*O*-methyltransferase were not associated with lithium response (Serretti et al., 2002). The association between prophylactic lithium response and the polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene was reported (Rybakowski et al., 2005); however, this association was not replicated in subsequent studies (Masui et al., 2006; Michelson et al., 2006).

We previously reported a significant association between genetic variants in the breakpoint cluster region gene (*BCR*), which is located on chromosome 22q11, and BPD (Hashimoto et al., 2005). The *BCR* is highly expressed in hippocampal pyramidal cell layer and dentate gyrus (Fioretos et al., 1995), and encodes a Rho GTPase-activating protein (GAP), which inactivate the Rho GTPase playing an important role in neuronal development (Diekmann et al., 1991; Negishi and Katoh, 2002). The A2387G single-nucleotide polymorphism (SNP) in the *BCR* gene [National Center for Biotechnology Information (NCBI) SNP ID: rs140504] is the non-conservative SNP giving rise to an amino acid change of asparagine to serine at codon 796 (Asn796Ser; NCBI Protein ID: NP_004318). Ser796 allele showed a significant association with BPD and stronger evidence for an association with bipolar II disorder (BPII) than bipolar I disorder (BPI) (Hashimoto et al., 2005). It has been reported that patients with BPII have greater number of abnormal mood episodes and comorbidity of other psychiatric illnesses than patients with BPI (Ayuso-Gutierrez and Ramos-Brieva, 1982; Berk and Dodd, 2005). These clinical features of BPII have been also considered as markers for poor response to lithium treatment (Ikeda and Kato, 2003). Therefore, Ser796 allele of the *BCR* gene may contribute to poorer response to lithium therapy in BPD.

In this study, we examined the possible association between prophylactic effect of lithium and Asn796Ser SNP of the *BCR* gene in Japanese patients with BPD.

2. Methods

2.1. Subjects

Subjects were 161 patients with BPD (83 patients were BPI, and 78 patients were BPII). Consensus diagnosis was made for each patient by at least two psychiatrists according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) criteria. The presence of concomitant diagnoses of mental retardation, drug dependence, or other Axis I disorder, together with somatic or neurological illnesses that impaired psychiatric evaluation, represented exclusion criteria. They were composed of 76 males and 85 females with mean age of 48.2 ± 12.8 years (mean \pm S.D.). All the subjects were biologically unrelated Japanese. Patients had been treated with lithium carbonate and its serum concentration was maintained between 0.4 and 1.2 mEq/L at least for one year, in a completely naturalistic setting.

Response to lithium treatment was retrospectively determined for each patient from all available information including clinical interview and medical records, by at least two psychiatrists, and

the patients were classified into lithium responders and non-responders. The phenotype definition of lithium prophylaxis is a very difficult issue. Lithium responders were defined as those patients without any affective episodes during the maintenance period of lithium mono-therapy. During the maintenance period, the addition of antidepressants, antipsychotics, or anticonvulsants was regarded as a relapse, and excluded from the responder group. However, coadministration of hypnotics for sleep disturbance was allowed, and was not regarded as a relapse when subsequent affective episode did not appear.

Our definition of response to lithium treatment is full response without any affective episode during lithium treatment. This definition is similar to "excellent lithium responders" used as clinical endophenotypic marker of BPD in some molecular-genetic research (Rybakowski et al., 2005; Mamdani et al., 2007). On the other hand, recurrence index [number of episodes/duration of illness (years)] before and during lithium treatment is a better method to measure the response to lithium including partial response (Gasperini et al., 1993; Serretti et al., 2002). However, more clinical information is necessary to calculate the recurrence index. We investigated the association between the change of recurrence index and clinical variables in parts of total subjects (24 patients) whose recurrence pattern were clearly established during more than 1 year [mean 5.8 ± 5.0 (range 1.3–21.0) years] before lithium treatment. They were composed of 9 BPI and 15 BPII patients, whose age of onset was 35.4 ± 9.5 years old, duration from onset of illness to lithium treatment was 9.5 ± 7.0 (range 1.3–22.0) years, number of episodes which could be clearly identified before lithium treatment was 16.3 ± 30.3 (range 3.0–150.0), duration of lithium treatment was 6.0 ± 4.3 (range 1.0–14.3) years, number of episodes during lithium treatment was 6.8 ± 6.0 (range 0.0–26.0) and recurrence index before and during lithium were 2.7 ± 2.8 (range 0.6–14.2) and 1.8 ± 1.5 (range 0.0–5.3), respectively.

After complete description of the study, written informed consent was obtained from every subject. The study protocol was approved by institutional ethics committees.

Table 1
Clinical characteristics of subjects, sorted by response to lithium treatment

	Response to lithium treatment		
	Responders (N=43)	Non-responders (N=118)	
Subtype			χ^2 test
BPI	29 (34.9%)	54 (65.1%)	$p < 0.05$
BPII	14 (18.0%)	64 (82.0%)	
Gender			
Male	25 (32.9%)	51 (67.1%)	NS
Female	18 (21.2%)	67 (78.8%)	
Age at last observation	54.4 ± 11.8	46.1 ± 12.4	<i>t</i> -test
Age of onset	41.5 ± 13.6	32.9 ± 10.7	$p < 0.01$
Duration of illness	12.9 ± 9.0	13.2 ± 9.9	NS

Continuous values were represented as the mean \pm SD.

BPI=bipolar I disorder, BPII=bipolar II disorder.

NS=not significant.

Table 2

Allele frequencies and genotype of the Asn796Ser polymorphism of the BCR gene and response to lithium treatment

Response to lithium treatment	Allele frequency		χ^2 test	Genotype			χ^2 test
	Asn	Ser	<i>p</i> value (OR)	Asn/Asn	Asn/Ser	Ser/Ser	<i>p</i> value
Responders (<i>n</i> =43)	49 (57.0%)	37 (43.0%)		35 (81.4%)		8 (18.6%)	
Non-responders (<i>n</i> =118)	101 (42.8%)	135 (57.2%)		77 (65.3%)		41 (34.7%)	
			0.024 (1.77)				0.049
Total patients (<i>n</i> =161)	150 (46.6%)	172 (53.4%)		112 (69.6%)		49 (30.4%)	

OR: Odds ratio.

2.2. Genotyping

Venous blood was drawn from the subjects and genomic DNA was extracted from whole blood according to the standard procedures. The genotype of the Asn796Ser SNP (rs140504) of the BCR gene was determined by TaqMan 5'-exonuclease allelic discrimination assay, described previously (Hashimoto et al., 2005). Briefly, probes and primers for detection of the polymorphism were: forward primer 5'-AGCTGGACGCTTTGAA-GATCA-3', reverse primer 5'-TGGTGTGCACCTTCTCTCT-3', probe 1 5'-VIC-CCAGATCAAGAATGACAT-MGB-3', and probe 2 5'-FAM-CCAGATCAAGAGTGACAT-MGB-3'. PCR cycling conditions were: at 95 °C for 10 min, 50 cycles of 92 °C for 15 s and 60 °C for 1 min.

2.3. Statistical analysis

Difference in clinical characteristics between responders and non-responders to lithium treatment was analyzed using the χ^2 tests for categorical variables and *t* tests for continuous variables. The presence of Hardy–Weinberg equilibrium was examined by using the χ^2 test for goodness of fit. Subsequently, multiple logistic regression analysis was performed to correct background difference between responders and non-responders for lithium treatment. Possible predictors (genotype of the BCR gene, subtype of bipolar disorder, age of onset, age at last observation, and gender) were included in the original model. Backward stepwise regression was performed, and *p*-value greater than 0.10 was used for variable removal. Pearson coefficient of correlation test was used for comparison between recurrence index and clinical variables. The effect of the Asn796Ser SNP on recurrence index was assessed by analysis of variance (ANOVA). All *p*-values reported are two-tailed. Statistical significance was defined at *p* < 0.05.

3. Results

Among 161 patients with BPD, 43 patients were determined as responders and 118 patients as non-responders for the maintenance treatment of lithium. The clinical characteristics sorted by response to lithium treatment and genotype distribution were presented in Table 1. There were significant differences between responders and non-responders in subtype of bipolar disorder (BPI and BPII), age at last observation, and age of onset.

The genotype distributions for the total patients, responders, and non-responders were in Hardy–Weinberg equilibrium (total

patients: $\chi^2=0.94$, *df*=1, *p*=0.33; responders: $\chi^2<0.001$, *df*=1, *p*=0.98; non-responders: $\chi^2=0.81$, *df*=1, *p*=0.37). Allele frequencies and genotype distributions of the Asn796Ser polymorphism of the BCR gene among responders and non-responders for lithium treatment are presented in Table 2. The Ser796 allele was in excess in the non-responders rather than responders ($\chi^2=5.09$, *df*=1, *p*=0.024; OR 1.77, 95% CI 1.08–2.92). Then, we examined patients homozygous for the Ser796 allele and the Asn796 allele carriers, separately. Patients homozygous for the Ser796 allele were significantly more common in the non-responders than the Asn796 carriers ($\chi^2=3.88$, *df*=1, *p*=0.049; OR 2.33, 95% CI 0.99–5.49). After backward stepwise regression, the final logistic regression model included subtype of bipolar (*p*<0.01), age of onset (*p*<0.01), and genotype which is separated to the Asn796 carrier and homozygous for the Ser796 (*P*=0.04).

We next investigated the association between lithium response using recurrence index and clinical variables in 24 subjects with BPD. The change of recurrence index before to during lithium treatment was not associated with subtype (*t*=0.79, *df*=22, *p*=0.44), age of onset (correlation coefficient=-0.29, *p*=0.17), duration from onset of illness to lithium treatment (correlation coefficient=0.12, *p*=0.57), duration during treatment (correlation coefficient=0.11, *p*=0.60), or the Asn796Ser SNP (*df*=2, *F*=0.03, *p*=0.97).

We also examined the association between age of onset and recurrence index before lithium treatment, which reflects severity of illness. There was a negative trend between age of onset and recurrence index (correlation coefficient=-0.37, *p*=0.074). Although difference among genotype of Asn796Ser SNP was not statistically significant, the number of Ser796 allele was associated with higher recurrence index before lithium treatment (Asn/Asn=1.63±1.19, Asn/Ser=2.89±0.84, and Ser/Ser=3.23±1.19, *df*=2, *F*=0.53, *p*=0.60). Therefore, the Ser796 allele might also be associated with both early onset and severity of illness, which could result in poorer lithium response.

4. Discussion

We investigated a possible association between the BCR gene and the prophylactic effect of lithium treatment in patients with BPD for the first time. As expected, our results suggested that lithium treatment might be less effective in patients homozygous for the Ser796 allele of the BCR gene than in patients with the Asn796 allele. In addition, allele frequencies of the Ser796 associated with poorer lithium response were 43.0%

in responders and 57.2% in non-responders. As allele frequency of the Ser796 in healthy subjects in our previous study was 48.1% (Hashimoto et al., 2005), allele frequency of the Ser796 of responders is similar to the general population.

Comparing clinical characteristics of responders and non-responders, there were more BPII patients in non-responder group. Clinical characteristics predicting poorer response to lithium therapy and that of BPII seem to overlap each other, but better lithium response in BPI is not universally accepted. We excluded any Axis I comorbidity in this study. This would leave in more typical bipolar II patients who would be more likely to respond to lithium, however, other clinical factors such as Axis II comorbidity might influence our results. The presence of positive family history of lithium responsive BPD has been reported as indicative of favorable response (Grof et al., 2002). However, it was not assumed that our sample size was enough to investigate this issue because only 8.7% of BPD had positive family history of the same disease in 1st degree relatives (Smoller and Finn, 2003). Therefore, information about family history of lithium response was not collected in this study.

Age at onset was also different between responders and non-responders, and early age of onset was associated with poorer response to lithium treatment in our subjects. This observation is consistent with recent meta-analysis (Kleindienst et al., 2005). As the objective of this study is to examine the association between response to lithium treatment and a SNP in the *BCR* gene, the differences in demographic parameters of responders and non-responders might not be preferable. Therefore, we conducted a multiple logistic regression analysis, and homozygous for the Ser796 allele of the *BCR* gene was still significantly associated with poorer response to lithium treatment.

The evaluation of lithium prophylaxis is considerably difficult because of complex clinical course of BPD, and each researcher has used different methodologies. Although our finding was based on the simple definition, in which lithium responders didn't have any affective recurrences during lithium, one of the limitation of this study is lack of detailed clinical information, e.g. duration from onset of illness to lithium treatment and number of episodes which could be clearly identified before lithium treatment in total subjects. To evaluate lithium efficacy including partial response, calculating recurrence index before and during lithium treatment is used in several researches. This would be a correct measure of lithium prophylaxis, but evaluating mood recurrence accurately before the first contact to mental professionals is difficult. We tried to evaluate lithium response with recurrence index; however, we could examine it in only 24 subjects out of 161 subjects due to the difficulty of collecting this clinical information. We did not find any association between the recurrence index and clinical variables and the SNP in the *BCR* gene, except for the trend between the recurrence index and age of onset. As these results were from subgroup analysis with smaller number, further investigation is needed in a larger sample size.

In this study, the same variant associated with the illness was also associated with poorer outcome. This situation is similar to that of the Val allele of the *BDNF* Val66Met polymorphism (Rybakowski et al., 2005), and it is possible that the *BCR* Ser796

and the *BDNF* Val66 alleles are associated with severer illness presentation. The trend between the recurrence index and age of onset in our subgroup analysis might imply this possibility. In case of the *BDNF* Val66Met SNP, the functional differences arisen from each allele were reported (Eagan et al., 2003). While biological functional of the *BCR* Asn796Ser SNP is still unknown, this SNP may produce functional difference in the brain, like the *BDNF* Val66Met SNP. To speculate this issue, it is noteworthy that this SNP is in the pleckstrin homology (PH) domain of the *BCR*. As PH domain is known for its ability to bind phosphatidylinositol and this binding regulates the activity of PH domain containing protein (Lemmon et al., 2002), signal transduction from inositol cycle to the *BCR* products might be affected by this SNP. As the *BCR* is RhoGAP, this change may influence on the activity of its downstream target, RhoGTPase, which activates many kind of effectors associated with constructing neuronal network, and subsequently influence on neuronal development. Additionally, as inositol cycle is considered as one of therapeutic targets of lithium (Harwood, 2005), this SNP could alter the clinical efficacy of lithium. To understand the mechanism of our findings, it is worth investigating whether the Asn796Ser SNP alters the binding ability of PH domain to inositol.

5. Conclusion

This is the first report demonstrating that long-term lithium treatment may be less effective in BPD patients homozygous for Ser796 allele of the *BCR* gene than in patients with the Asn796 allele. The limitations of this study are retrospective design without placebo control group, small sample size, and lack of clinical information such as presence of rapid cycling and/or psychotic symptoms, and detailed lithium levels. Further investigations are needed to confirm our findings.

Acknowledgements

The authors thank Ms. Tomoko Shizuno and Keiko Okada for their technical assistance. This work was supported in part by Grants-in-Aid from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, CREST (Core research for Evolutional Science and Technology) of JST (Japan Science and Technology Agency), Research on Health Sciences focusing on Drug Innovation of The Japan Health Sciences Foundation, and Japan Foundation for Neuroscience and Mental Health.

Duality of interest. The study sponsor had no involvement in study design, data collection, analysis, or interpretation, writing of the paper, or the decision to submit the paper for publication.

References

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159 (4 Suppl):1–50.
- Ayuso-Gutierrez JL, Ramos-Brieva JA. The course of manic-depressive illness. A comparative study of bipolar I and bipolar II patients. *J Affect Disord* 1982;4:9–14.
- Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:11–21.

- Del Zompo M, Ardaur R, Palmas MA, Bocchetta A, Reina A, Piccardi MP. Lithium response: association study with two candidate genes. *Mol Psychiatry* 1999;4:S66–7.
- Diekmann D, Brill S, Garrett MD, Totty N, Hsuan J, Monfries C, et al. Ber encodes a GTPase-activating protein for p21rac. *Nature* 1991;351:400–2.
- Eagan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003;112:257–69.
- Fioretos T, Voncken JW, Baram TZ, Kamme F, Groffen J, Heisterkamp N. Regional localization and developmental expression of the BCR gene in rodent brain. *Cell Mol Biol Res* 1995;41:97–102.
- Gasparini M, Scherillo P, Manfredonia MG, Franchini L, Smeraldi E. A study of relapses in subjects with mood disorder on lithium treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993;3:103–10.
- Gelenberg AJ, Pies R. Matching the bipolar patient and the mood stabilizer. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:203–16.
- Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002;63:942–7.
- Harwood AJ. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry* 2005;10:117–26.
- Hashimoto R, Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, et al. The breakpoint cluster region gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1097–102.
- Ikeda A, Kato T. Biological predictors of lithium response in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003;57:243–50.
- Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005;7:404–17.
- Lemmon MA, Ferguson KM, Abrams CS. Pleckstrin homology domains and the cytoskeleton. *FEBS Lett* 2002;513:71–6.
- Mamdani F, Sequeira A, Alda M, Grof P, Rouleau G, Turecki G. No association between the PREP gene and lithium responsive bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2007;26:7–9.
- Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, et al. Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2006;16:49–50.
- Michelon L, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Miguita K, Breen G, Collier D, et al. Association study of the INPP1, 5HTT, BDNF, AP-2beta and GSK-3beta GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2006;403:288–93.
- Negishi M, Katoh H. Rho family GTPases as key regulators for neuronal network formation. *J Biochem (Tokyo)* 2002;132:157–66.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Leszczynska-Rodziewicz A, Permoda A, et al. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:166–70.
- Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 2001;1:71–7.
- Serretti A, Lorenzi C, Lilli R, Mandelli L, Pirovano A, Smeraldi E. Pharmacogenetics of lithium prophylaxis in mood disorders: analysis of COMT, MAO-A, and Gbeta3 variants. *Am J Med Genet* 2002;114:370–9.
- Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C* 2003;123:48–58.

難治性うつ病への対応

Management of refractory depression in Japan



岡本長久

Nagahisa OKAMOTO

国立精神・神経センター武蔵病院精神科

○難治性うつ病は、作用機序の異なる2つ以上の抗うつ薬を投与しても改善が得られない治療抵抗性うつ病とする定義が一般的で、うつ病の10~20%程度に認められ、近年注目を集めている。難治性うつ病に対する治療法として、抗うつ薬にリチウム、甲状腺ホルモン、ドパミンアゴニスト、非定型抗精神病薬などを併用する増強療法や電気痙攣療法などが臨床使用されているが、その治療戦略に関しては、エビデンスに基づき治療を標準化するための十分な数の臨床研究はまだない。米国ではSTAR*Dプログラムによる大規模二重盲検試験に基づくエビデンスの蓄積が行われているが、日本では市販されている抗うつ薬の種類が少ないこともあり、難治性うつ病の臨床研究やアルゴリズム作成は遅れをとっている。わが国でも標準化された治療戦略を確立するため、エビデンスを蓄積していくことが緊急の臨床課題である。



Key word 治療抵抗性うつ病, 増強療法, 併用療法, 修正型電気痙攣療法

薬物療法はうつ病治療の第一選択肢であり、わが国では1960年前後より第一世代三環系抗うつ薬(tricyclic antidepressant: TCA)が、1980年代以降には第二世代のTCAや四環系抗うつ薬が発売された。また、この10年間は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin noradrenalin reuptake inhibitor: SNRI)が各国でつぎつぎと承認・発売され、わが国でもSSRIでは1999年マレイン酸フルボキサミン、2000年塩酸パロキセチン、2006年塩酸セルトラリンが、SNRIでは2000年塩酸ミルナシプランが発売され、抗うつ薬の選択の幅は広がっている。海外ではこれらの抗うつ薬に加えてノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬、ドパミン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、モノアミン酸化酵素A阻害薬などが発売されており、現在わが国でもモノアミン酸化酵素A阻害薬以外の抗うつ薬は治験が行われ、今後導入される可能性が高い。また、現在わが国では薬物以外のうつ病治療選択肢として、mECTや認知行

動療法を代表とする精神療法が広く用いられている。

サイド
メモ
1

抗うつ薬の有効性の判定

うつ病の臨床試験に用いられる評価尺度として、Hamilton rating scale for depression(HAM-D)、Montgomery-Asberg depression rating scale(MADRS)がある。抗うつ薬の臨床反応性は、臨床試験開始時の基線ラインからの評価尺度の改善の割合によって定義され、非反応(nonresponse)、部分反応(partial response)、反応(response)、寛解(remission)に分類される。一般的に、反応は臨床試験終了時、開始時より50%以上のうつ病評価尺度の減少を認めるもの、部分反応は25%以上50%以下のうつ病評価尺度の減少を認めるものとされている。寛解の定義は一定しないが、一般的にはHAM-D 17項目の総点が7点以下、MADRSの総点が10点以下になった場合を寛解とよび¹⁷⁾、臨床試験では抗うつ薬服用により反応(response)以上であった場合に、その抗うつ薬は有効であったと判断されることが多い。

表 1 Thase, Rushの治療抵抗性うつ病のレベル分類¹⁾

stage I	1種類の作用機序のすくなくとも1つの抗うつ薬による適切な治療に反応しない
stage II	stage Iで用いられたものとは異なる作用機序の1つの抗うつ薬による適切な治療に反応しない
stage III	stage IIに加え、1つの三環系抗うつ薬による適切な治療に反応しない
stage IV	stage IIIに加え、MAO阻害薬による適切な治療に反応しない
stage V	stage IVに加え、両側性の電気痙攣療法に反応しない

表 2 MGHでの治療抵抗性うつ病の定量的分類方法²⁾

stage	説明	治療抵抗性スコア
stage 1	1つの市販の抗うつ薬での適正な治療(適正用量で最低6週間)に反応しない	各1点
stage 2	用量の最適化, 期間の最適化, 増強療法, 併用療法	各0.5点
stage 3	電気痙攣療法	3点

しかし、初回治療の抗うつ薬に反応しない患者が40~50%存在し、うつ病患者の10~20%程度が複数の作用機序の異なる抗うつ薬によって改善しない難治性うつ病であることが知られている。

● 難治性うつ病の定義

一般的に難治性うつ病という言葉は、従来薬物療法に反応しないうつ病に用いられてきた。しかし、すべての抗うつ薬とmECT、認知行動療法を

試し、すべて無効であった後に難治性うつ病と診断するのでは各国により発売されている抗うつ薬に違いがあることから、難治性の定義が変わってしまう。また、研究介入の時期も不明確で、研究の標準化も困難となる。したがって、難治性(refractory)の定義は、どの作用機序の何種類の抗うつ薬に反応しないかという治療抵抗性(treatment-resistant)の程度により規定されることが望ましい。

しかし、従来の研究では研究者によりこの治療抵抗性の定義にばらつきが大きかったことが、現在まで難治性うつ病の臨床研究の標準化が困難であった大きな理由である。過去の文献にみられる治療抵抗性の定義は多岐にわたり、“1種類の抗うつ薬に反応しない”という基準から“抗うつ剤の変更、併用療法、増強療法、ECTを含む4つに反応しない”という基準、さらに“2種類の抗うつ剤に反応せず病相が最低6カ月続く”などうつ病相持続期間が加わった基準もみられる。

このような状況のなか、Thase, Rushらはうつ病の治療抵抗性のレベルを分類し、臨床研究や治療戦略に使用されてきた(表1)¹⁾。しかし、このThase, Rushモデルは、同じ種類の薬剤より他の種類への薬剤への変更のほうが有効と考えていること、治療の階層づけがされていること(ECT>MAOI>TCA)、増強療法や併用療法を考慮していないことなどから、批判的な見解も出されている。このような理由から、治療抵抗性のレベルの定量的評価にはThase, RushモデルよりもMassachu-

サイド メモ 2

完全寛解の定義

うつ病治療では完全寛解が治療の最終目標である。完全寛解はうつ病による残遺症状がほとんどなく、心理社会機能が完全に回復した状態と定義することができる。うつ病患者は急性期症状から急速な回復により著しい改善を感じ、評価尺度が大きく改善することが多いが、長期的には軽度の残遺症状を残し、心理社会機能は十分な回復に至っていないことが少なくない。寛解と判断された患者の1/3に不眠や倦怠感などの残遺症状が存在し、残遺症状のある患者では再発リスクが高いことが示されている。うつ病評価尺度の改善後も自覚的な心理社会機能の回復には時間がかかり、仕事、学業、日常生活などに支障をきたすことがあるため、症状が持続する間は薬物療法を早期に中断せず継続し、認知行動療法などの精神療法を併用することが有効である。今後、抗うつ薬の有効性に関する臨床研究は長期予後や心理社会的機能の評価も含め行われていかなければならない。

setts General Hospital(MGH) Staging Method などの操作的診断基準(表 2)²⁾のほうが適しているという意見もある³⁾。

近年、治療抵抗性の定義は、欧州共同体医薬品委員会(Committee for Proprietary Medical Products: CPMP)ガイドラインの提唱する“異なる作用機序の2つの抗うつ剤を十分量、十分期間用いても改善しないうつ病”という定義が一般的に用いられることで標準化されつつある。すなわち、Thase, Rush のモデルでは stage III~V がこの定義による治療抵抗性うつ病に該当する。十分量、十分期間の治療とはこの定義には記載されていないが、一般的に十分な効果を上げる最大量(TCA ではイミプラミン換算で 150 mg 以上)、4~6 週間以上の効果判定期間をもうけた治療が必要である。

● 難治性うつ病の診断と評価

治療抵抗性うつ病と診断する場合、見せかけの治療抵抗性を慎重に除外しなければならない。見せかけの治療抵抗性は、原疾患の誤診と不適切な治療によって生じる。治療抵抗性の判断をする前に、まず診断を再考する必要がある。原疾患の誤診は、純粋な双極性障害、人格障害、適応障害、不安障害、アルコールを主体とする物質依存症、認知症、統合失調症など幅広い疾患が難治性うつ病と診断され、紹介されてくる例が多い。身体疾患や薬剤に伴う二次性うつ状態や軽度意識障害の鑑別も必要である。

診断が真のうつ病であった場合、治療が適切に行われていたかを評価する。適切でない治療には、不十分な投与用量や投与期間、早期の治療中断、患者のノンコンプライアンスなどがある。少量の投与用量や短い投与期間のため、うつ病が遷延化しているだけであることも多い。治療が適切に行われていない場合はまず抗うつ薬を十分量に増量し、4~6 週間かけて評価することが大切である。治療抵抗性うつ病と診断されている患者の多くが、実際は見せかけの抵抗性であり、正確な診断と適切な治療で回復することが多い。

また、過去に適切な治療が行われていた場合は、現在までにどのような治療が行われたかを評価する。難治性うつ病の定義が混沌としていたため、

研究者や臨床医によって難治性(治療抵抗性)の定義が異なっていることが多いからである。臨床研究では難治性のレベルを、たとえば「パロキセチン 40 mg を 4 週以上投与し、うつ病評価尺度の 50% 以上の改善がなく、かつイミプラミン 150 mg 以上を 4 週間以上投与し、うつ病評価尺度の 50% 以上の改善がない症例」などと具体的に記載する必要がある。臨床的に治療に困惑するのは、複数の作用機序の複数の抗うつ薬による適切な治療や増強療法を行ってもうつ病症状が残存する高度の治療抵抗性うつ病の場合であるが、この場合もできるだけエビデンスの高い効果的な選択肢をとるため、過去に使用された抗うつ薬の種類、用量、期間、反応性の程度、副作用、亜型分類(精神病性うつ病、メランコリー型うつ病、非定型うつ病など)などを慎重に評価する必要がある。

さらに、他の精神疾患の合併を評価しておくことも重要である。とくに回避性パーソナリティ障害などのⅡ軸診断の合併、アルコール乱用、気分変動や不安障害の合併などは治療抵抗性になりやすい。家族歴ではセロトニン輸送体の遺伝子多型による遺伝負因をもつ可能性が示唆されており、治療抵抗性が家族間で共通することがある。心理社会的なストレス因子が難治化に影響していることも多く、心理社会的側面について評価しておくことも重要である。

● 難治性うつ病に対する治療戦略

1. 薬物療法

多くの臨床試験は過去 1 種類の抗うつ薬に反応しないうつ病について研究されており、過去 2 種類以上の抗うつ薬に反応しない治療抵抗性うつ病に対してのエビデンスは少ない。現在米国では STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) アルゴリズムに基づく、治療抵抗性のレベルに応じた大規模な二重盲検試験が行われている⁴⁻⁶⁾(図 1)。

STAR*D アルゴリズムは、現在までに得られた臨床試験の結果を踏まえた薬物選択仮説であるが、図 1 のように STAR*D で用いられている多くの薬剤がわが国では治験中または未発売である。わが国でも他の抗うつ薬への変更、増強療法、抗

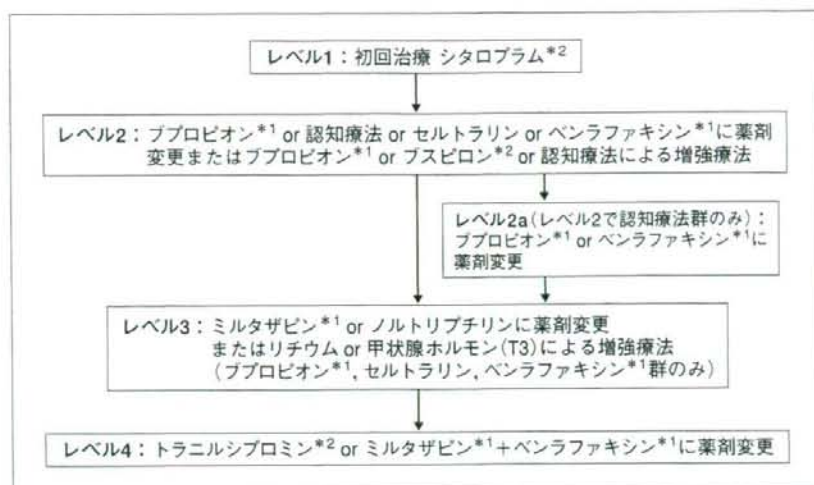


図 1 STAR*Dアルゴリズム⁴⁾

*1：現在わが国で治験中の薬剤，*2：現在わが国での導入予定のない薬剤，ただし，シタロプラムはわが国では鏡像異性体のエスシタロプラムの治験が行われている，無印：現在わが国で現在発売中の薬剤。

シタロプラムはSSRI，プロピオンはドパミン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(dopamine noradrenalin reuptake inhibitor：DNRI)，ベンラファキシンはSNRI，ミルタザピンはノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(noradrenergic and specific serotonergic antagonists：NaSSA)，トラニルシプロミンはモノアミン酸化酵素A阻害薬(mono amine oxidase A inhibitor：MAOA-I)に抗うつ薬の薬理学的作用により分類される，プスピロンはセロトニン_{1A}受容体作動薬で抗不安薬。

うつ薬の併用療法が薬物療法の選択肢となるが，現在治療抵抗性うつ病に対する強いエビデンスをもつ治療戦略はリチウムおよび甲状腺ホルモン(T3)による増強療法とECTだけである。

① 抗うつ薬の変更……わが国で発売されている抗うつ薬にはSSRI(3種類)，SNRI(1種類)，TCA(8種類)，四環系抗うつ薬(3種類)，トラゾロン，スルピリドがある。適切な初回治療に反応がない場合，通常抗うつ薬を変更するが，同一作用機序の抗うつ薬に変更する場合と，作用機序の異なる抗うつ薬に変更する場合がある。同一作用機序の薬剤間での薬剤変更の有効性はSSRIでよく知られている。Thaseら(2000)は，あるSSRI非反応者に対しセルトラリン，ミルタザピンの二重盲検試験を行い，ともに反応率は約50%と同等であったことを示している。STAR*Dではシタロプラムからセルトラリンへの置換は治療抵抗性の第1段階で試されるべき治療戦略とされており，SSRIからSSRIへの変更による治療反応性は40~60%程度と考えられている。一方，TCAから

TCAへの変更はわが国でよく用いられる手法であるが，データが少なく，また反応率は30%以下と効果が乏しいことが報告されている。

異なる作用機序の薬剤間での薬剤変更については，Thaseら(2002)の報告ではセルトラリン無反応，イミプラミン無反応であった患者を，それぞれイミプラミン，セルトラリンに薬剤変更したところ，反応率はそれぞれ60%，44%であったが，試験完遂者での解析では反応率，寛解率ともに差がなかったことを示している。臨床試験は少ないものの，TCAとSSRI間での薬剤変更は一定の治療反応性があることが示されている。

また，SSRIからSNRIへの変更による治療反応性はおよそ30~60%と考えられている。SNRIではベンラファキシンが，治療抵抗性うつ病に対する治療としてもっともエビデンスが高く，Poirierら(1999)の4週間の二重盲検試験では，2種類以上の抗うつ薬に抵抗性のうつ病患者122人が高用量のベンラファキシン群，パロキセチン群に割り付けられ，反応率はそれぞれ52%，33%であり，

高用量ベンラファキシンが優れていることが示されている。ベンラファキシンをはじめとするSNRIはSSRIと異なり用量依存性に血中濃度が高まることが知られているが、難治性うつ病に対しての治療用量として、わが国で設定されている用量は少ない可能性がある。

② 増強療法……数種類の抗うつ薬を十分量、十分期間施行しても臨床的効果が乏しい場合は、抗うつ薬以外の薬剤を現在使用されている抗うつ薬に併用する増強療法を検討する。わが国で使用できる増強療法としては、炭酸リチウム、甲状腺ホルモン、メチルフェニデート、非定型抗精神病薬、ドパミンアゴニスト、抗てんかん薬、ピンドロールがあるが、わが国で保険適応となっているのは炭酸リチウムとメチルフェニデートのみである。

リチウムの主要な働きは、セカンドメッセンジャー機構に働きかけ、セロトニンの神経伝達効果を増強するものであると考えられている。リチウム増強療法については多くの二重盲検試験が行われており、Bauerら(1999, 2003)のメタ解析によれば、薬物治療抵抗性うつ病の50%近くに4週以内の効果増強が認められ⁷⁾、とくに血中濃度0.5 mEq/l以上に維持した場合は改善率が高く、明らかな増強効果を認めている⁸⁾。効果発現時期については、Thaseら(1989)のオープン試験ではLiに対して5~6週目に反応する群も認められており、6週間以上の投与を推奨することもある。リチウムはメタ解析で有効性が証明されている唯一の増強戦略であるが、SSRIとの併用に関する報告数は少なく、有効性も落ちるとされ、強いエビデンスはTCAとの併用に限ったものである。

甲状腺ホルモンの主要な作用としては2つあり、ひとつはセロトニンやノルアドレナリンの神経伝達効果を増強すること、もうひとつは潜在的に低下した甲状腺機能を是正することであるとされる。甲状腺ホルモンにはT3とT4があり、T4はT3に代謝され、脳内での活性をもつ。欧米での使用はT3の使用が多いが、T3は半減期が短く血中濃度の変動が大きいため、わが国ではT4の使用が一般的である。Joffeらは、T3(25~50 mg/day)にはLi増強療法と同等の効果があり、プラセ

ボにも勝ることを示している。Aronsonら(1996)によるT3のメタ解析では23%に増強効果を認められたが、二重盲検試験に限った解析では効果は認められなかった⁹⁾。しかし2種類の薬物療法で奏効しなかった142名のうつ病患者に対して、T3はリチウムよりわずかながら優れた増強効果が認められるというSTAR*Dの結果が最近報告された。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やその他の第2世代抗うつ薬で十分な効果が得られなかったうつ病患者の増強療法として、T3とリチウムの有効性を比較したはじめての試験である。T3群(24.7%)はリチウム群(15.9%)に比べて多くの患者が寛解したが、その他さまざまな要因で補正すると、両群の差は統計学的に有意ではなかったと報告している¹⁰⁾。T4は有効性の報告がある一方で否定的見解もあり、治療抵抗性うつ病への見解は一定しない。T3はTCA抵抗性うつ病に対する増強療法として、リチウムに次いでエビデンスレベルが高いが、やはりSSRIに対してはデータも少なく効果が劣るとされる。

精神刺激薬のメチルフェニデートは、抗うつ薬で効果不十分な難治性うつ病に対してわが国で保険適応があるが、うつ病への適応が認められているのはわが国だけである。老年期難治性うつ病への効果などが報告されているが、即効性の覚醒作用をもつ覚醒剤類似物質であり、アンフェタミン類似の依存形成や乱用が問題となることが多く、多重受診して常用量以上を乱用し依存形成してから紹介されてくる例も少なくない。うつ病に対しては厳密に適応を選ぶ必要があり、長期間の投与や人格障害、物質依存症合併例への使用は控えたほうがよいと考える。

近年、副作用の少ない非定型抗精神病薬の抗うつ薬への併用による難治性うつ病への有効性が注目され、オランザピン、リスベリドン、アリピプラゾールにおいて近年多くの臨床試験が報告されている¹¹⁾。

抗精神病薬の併用効果の機序はまだ未解明であるが、Zhangら(2000)はオランザピンとフルオキサセチンの併用によりラット前頭前野におけるノルアドレナリンやドパミンの放出が増加することを報告しており、多くの受容体に親和性をもつオラ

ンザピンがドパミンやノルアドレナリンの放出を阻害する可能性のある 5-HT_{2C} 受容体に拮抗し、結果として前頭前野のモノアミン放出を増加させるのではないかと推測されている。

治療抵抗性うつ病に対する非定型抗精神病薬の増強効果に関する報告はオランザピンがもっとも多く、つぎにリスベリドンが続く。Shelton らにより行われた二重盲検試験では、6 週間のフルオキセチン治療に反応しないうつ病患者 28 名をフルオキセチン単剤群、オランザピン単剤群、フルオキセチン+オランザピン併用群に無作為割付して 8 週間の治療を行ったところ、フルオキセチン+オランザピン併用群(オランザピン平均投与量 13.5 mg/day)が単剤治療群に比べて 1 週後から 8 週終了時までうつ病評価尺度の有意な改善が認められた¹²⁾。

以後急速に大規模臨床試験の報告が増加し、Dube ら(2002)の 797 人のメタ解析によれば、治療抵抗性うつ病治療への効果は反応率 37%(寛解率 25%)とされるが、Shelton ら(2005)による報告ではオランザピン増強療法は抗うつ効果発現を早めるものの、最終的な反応率は変わらなかった。

リスベリドン増強療法は、オープン試験で治療抵抗性うつ病の寛解率が 61~76%に及ぶことが報告されている。Rapaport ら(2006)は、1~3 剤の抗うつ薬とシタロプラムに抵抗性であったうつ病患者 388 人に、リスベリドン増強療法が 2/3 の患者に有効であったことを示しているが、それに続く再発率に関する二重盲検試験では再発予防効果は示されていない。

また、2006 年日本で発売されたアリピプラゾールは、ドパミン D₂および 5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用と 5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用をもち、治療抵抗性うつ病に対する有効性が期待されている。研究対象は、少数例ながら Barbee ら(2004)、Simons(2005)、Papakostas ら(2005)、Prim ら(2006)などにより有効性を示すことが報告されており、今後の大規模試験が期待される。

プロモクリプチン、アマンタジン、プラミベキソール、カベルゴリンなどのドパミンアゴニストは抗うつ効果をもつことが報告されており、少数の臨床試験では治療抵抗性うつ病患者に対して有

効である可能性が示唆されている。うつ病の病因については従来ノルアドレナリンとセロトニン系が注目され、現在の抗うつ薬が開発されてきたが、従来の薬剤に治療抵抗性があるうつ病ではドパミン系の低下が関与している可能性がある。このような理由から、ドパミンアゴニスト、MAO-B 阻害薬である塩酸セレギニン(抗うつ薬との併用は禁忌)、ノルアドレナリン・ドパミン再取込み阻害薬のブプロピオンなどドパミン系を増強する薬剤が治療抵抗性うつ病の一部に有効である可能性がある。

他の併用療法として β -blocker でセロトニン 1A 自己受容体のアンタゴニスト作用をもつピンドロール、抗てんかん薬であるカルバマゼピン、バルプロ酸などの増強療法が用いられることがあるが、効果についてのエビデンスは不十分である。ただしバルプロ酸は、病相をくりかえすなど潜在的な bipolarity をもつ難治性うつ病には有効な可能性がある。

③ 併用療法……抗うつ薬どうしの併用は、SSRI とブプロピオンやベンラファキシンとミルタザピンといった比較的選択性の高い、異なる抗うつ薬を用いて広範囲スペクトラムの治療をつくり出す戦略が STAR*D において用いられているが、現在日本ではこれらの薬剤は市販されていない。

TCA と SSRI の併用療法について、Nelson ら(2004)は 39 名のうつ病患者で 6 週間の二重盲検試験を行い、フルオキセチンとデシプラミン併用による寛解率は 54%でそれぞれの単独療法よりも優れていることを示した。しかし、Fava ら(2002)はフルオキセチンとデシプラミン併用がフルオキセチンを単純に増量するより効果が劣ることを示しており、評価は定まっていない。

SSRI とミアンセリンに関する併用療法は、Maes ら(1999)、Ferrei ら(2001)の二重盲検試験で明らかな効果を認めているが、Licht ら(2002)のセルトラリン抵抗性うつ病に対する二重盲検試験では否定的であった。しかし、ミアンセリン併用は、後シナプス α_2 受容体遮断がセロトニン再取込み阻害効果を増強し抗うつ効果を強める可能性があることに加え、強い抗ヒスタミン作用により強固

な不眠にも効果を発揮するため、臨床的に併用は有用である。SSRI とトラゾドンの併用療法については、Maes ら(1996)による報告で、治療抵抗性うつ病に単剤療法より有効であることが示されている。

併用療法はわが国ではしばしば用いられているが、大規模な二重盲検試験がほとんどなく、薬物相互作用による副作用の出現や医療経済的非効率もあり、慎重に行うべきである。

④ うつ病亜型による薬剤選択……精神病性うつ病は抗うつ薬反応性が悪く、抗うつ薬と抗精神病薬の併用や ECT が、どちらか片方の薬剤で治療するよりも有効であることが知られている。メラニコリー型うつ病は TCA や SSRI 同様に反応するが、Parker ら(2002)や Joyce ら(2003)の報告によれば、男性の高齢者では TCA のほうが効果的であることが示されている。非定型うつ病は SSRI や TCA よりモノアミン酸化酵素阻害薬のほうが有効であることが示されているが、わが国では発売されていない。季節性うつ病では高照度の光療法が高い反応率をもつ。不安の強いうつ病は SSRI 服用初期に不安を増強することがあり、低めの初期量法と緩徐な増量が必要であり、必要に応じて一時的に抗不安薬を併用する。不眠の強いうつ

病患者は就寝前にミアンセリンやトラゾドンを併用すると睡眠の改善が得られることが多い。

2. 修正型電気痙攣療法(mECT)

(「サイドメモ3」参照)

Pagnin ら¹³⁾や UK ECT Review Group¹⁴⁾のメタ解析によれば、治療抵抗性うつ病を含むうつ病に対し、ECT はほとんどの薬物療法よりも優れた有効性があることが示されている。アメリカ精神医学会のガイドラインでは薬物療法抵抗性うつ病は ECT の二次適応となっているが、多くの薬物療法に反応しない多剤抵抗性うつ病でも、ECT に反応する可能性が約 60~80%以上あると考えられる。

Folkers(1997)らは、2 剤以上の抗うつ薬抵抗性であった 39 人をパロキセチン群と右片側性 ECT 群に割り付け、反応率はパロキセチン群で 28%、ECT 群で 71%であり、HAM-D の改善はパロキセチン群で 30%、ECT 群で 60%であったことを示している。

ECT 後の再発は ECT 治療における最大の限界であり、ECT は高い急性期効果を示す一方で、効果が長続きせず、継続療法を行わない場合は高い再燃率を示すことが知られている。ECT コース終了後、継続療法を行わない場合に、6 カ月以内の再燃率は 50~80%と報告されており、再燃率は妄想性うつ病、二重うつ病ではさらに増加し、治療抵抗性も同様に再燃しやすい。

ECT 後の維持薬物療法については、ノルトリプチリンとリチウムの併用療法が有効であったとする報告や、パロキセチンが効果的であったという報告があり、一定した見解はない。すくなくとも再燃予防には十分な維持薬物療法が必要であり、ECT 施行前に効果がなかった抗うつ薬は使用しないほうがよいと考えられる。

適切かつ十分な薬物療法にもかかわらず、再燃・再発を繰り返す場合は、低頻度の ECT を定期的に繰り返す維持 ECT(maintenance ECT)も選択肢となりうる。維持 ECT の目標は、再燃を防ぐために十分な頻度で ECT を行い寛解状態を保つことであり、薬物抵抗性で ECT に反応するが、再燃・再発を繰り返す症例に適している。維持 ECT のガイドラインは存在しないが、Schwarz らは、維持 ECT の施行基準を示し、平均 7 回の繰り返

サイド メモ 3

修正型電気痙攣療法

電気痙攣療法(electroconvulsive therapy: ECT)の歴史は古く、わが国では 1939 年より ECT の報告があり、うつ病に対しても高い有効性が確認されている。麻酔や筋弛緩薬を使わず施行する従来型 ECT では副作用も多く、1950 年代になると静脈麻酔薬と筋弛緩薬、呼吸循環管理を用いた修正型電気痙攣療法(modified ECT: mECT)が施行されるようになった。わが国でも 1980 年代に mECT が普及し、高齢患者や身体合併症患者に対しても安全な ECT を提供できるようになった。さらに、定電流短パルス矩形波治療器(パルス波治療器)がわが国で 2002 年に認可され、導入された。パルス波治療器は交流正弦波治療器(サイン波治療器)の 1/3 程度のエネルギー量で痙攣誘発することができ、さらに安全性が向上し、ECT に対する負のイメージは払拭されつつある。

す入院、10回の薬物療法の失敗、5種類の向精神薬、ECTへの高い反応性をあげている。Gagneらは平均5.4年と長期間の追跡調査を行い、抗うつ薬とECTの併用群での寛解維持率は2年後、5年後それぞれ93%、73%であるが、抗うつ薬単独群では52%、18%であり、症状のない期間は6.9年、2.7年であったことを示している。この研究においてはECT群のほうが過去の薬物療法抵抗性レベルが高かったが、高い寛解維持率を示している。再燃の徴候がみられた場合は維持ECTの予定を早めることで対応可能である。しかし、維持ECTに関する具体的なガイドラインはなく、安易な維持ECT導入は避け、十分なインフォームドコンセントを行い、症例ごとに慎重に検討することが望ましい。臨床研究ではECTの作用機序の解明が急務であるが、ECTの無作為化割付試験やECTの長期効果、ECTコース終了後の継続薬物療法に関する研究も必要であろう。

3. 認知行動療法(cognitive behavior therapy : CBT)

治療抵抗性うつ病に対する精神療法の有効性については、McPhersonら¹⁵⁾、Thaseら¹⁶⁾による総説があり、エビデンスは不十分であるものの、認知行動療法が有効である可能性が示唆されている。治療抵抗性うつ病に対する精神療法と薬物療法を比較した大規模比較試験はないが、うつ病に特徴的な認知をもつ症例や心理社会的ストレスが大きい場合など、抗うつ薬を併用した濃厚な個人精神療法や認知行動療法が必要不可欠かつ有効な症例がある。STAR*Dでは認知行動療法をstage Iの治療抵抗性うつ病に対する置換および増強双方の治療戦略として位置づけている。

おわりに

難治性うつ病に対する治療戦略は現在臨床的な重要課題であるが、多くの治療戦略に関するエビデンスはいまだ乏しく、治療の標準化や治療アルゴリズムの構築のために、今後エビデンスを蓄積

していく必要がある。また、臨床研究の標準化のためには、難治性うつ病の定義、反応や寛解の定義¹⁷⁾、見せかけの治療抵抗性うつ病について十分考慮しなければならない。

当院ではうつ病専門外来とうつ・ストレス病棟の連携のもと、治療抵抗性うつ病に対するより高いエビデンスに基づく薬剤変更や増強療法、光療法などのうつ病亜型に応じた治療、多くの新規抗うつ薬の治験などを複合的に行っている。また、年間1,300回を超えるmECTの施行件数があり、個々の症例の特性に応じて維持ECT、多職種チームによる認知行動療法をはじめとする精神療法や心理社会的治療が行われている。

文献

- 1) Thase, M. E. et al. : *J. Clin. Psychiatry*, **58**(Suppl. 13) : 23-29, 1997.
- 2) Petersen, T. et al. : *J. Clin. Psychopharmacol.*, **25** : 336-341, 2005.
- 3) Souery, D. et al. : *J. Clin. Psychiatry*, **67**(Suppl. 6) : 16-22, 2006.
- 4) Rush, A. J. et al. : *Am. J. Psychiatry*, **160** : 237, 2003.
- 5) Keller, M. B. et al. : *J. Clin. Psychiatry*, **66**(Suppl. 8) : 5-12, 2005.(治療抵抗性うつ病総説)
- 6) Thase, M. E. et al. : *CNS Spectr.*, **9** : 808-821, 2004.(治療抵抗性うつ病総説)
- 7) Bauer, M. : *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.*, **253** : 132-139, 2003.
- 8) Bauer, M. : *J. Clin. Psychopharmacol.*, **20** : 287, 2000.
- 9) Aronson, R. et al. : *Arch. Gen. Psychiatry*, **53** : 842-848, 1996.
- 10) Nierenberg, A. A. et al. : *Am. J. Psychiatry*, **163** : 1519-1530, 2006.
- 11) Nemeroff, C. B. et al. : *J. Clin. Psychiatry*, **66**(Suppl. 8) : 13-21, 2005.
- 12) Shelton, R. C. : *J. Clin. Psychiatry*, **64**(Suppl. 2) : 14-18, 2003.
- 13) Pagnin, D. et al. : *J. ECT*, **20** : 13-20, 2004.
- 14) UK ECT Review Group : *Lancet*, **361** : 799-808, 2003.
- 15) McPherson, S. et al. : *Acta Psychiatr. Scand.*, **111** : 331-340, 2005.
- 16) Thase, M. E. et al. : *J. Clin. Psychiatry*, **62**(Suppl. 18) : 18-24, 2001.
- 17) Israel, J. A. : *J. Psychopharmacol.*, **20**(Suppl. 3) : 5-10, 2006.(寛解の定義)

STAR*D研究から得られるもの —アメリカでのうつ病のsequential treatmentを知る—

岡本 長久* 坂本 広太* 長房 裕子*

抄録：近年、大うつ病性障害に対してエビデンスに基づく多くの治療アルゴリズムが作成されているが、ある治療が失敗した場合に、次の複数の治療選択肢からどれを選ぶことが有効性・忍容性において最良であるかについてのエビデンスは不十分である。STAR*D研究では、階層化されたアルゴリズムの4つの各段階で順次無作為比較試験を行い、アルゴリズムの実証的検討を行っている。その結果、約30%が1剤のSSRIで寛解し、非寛解者は次の治療戦略で約20~30%が寛解に至り、各薬剤間で大きな差は認められなかった。以降の段階での寛解率は比較的低く、最終的に30%以上の患者が寛解に至らず、また治療反応者でも非寛解者ほど再発率が高いことが示された。さらに十分量十分期間の治療と寛解を治療目標とすることの重要性が再認識される結果となった。ただしSTAR*Dでは検証されていない治療法も多く残っており、今後さらなる研究が必要であろう。

精神科治療学 23(3); 277-284, 2008

Key words: STAR*D, remission, algorithm, multistep study, treatment-resistant depression

I. はじめに

われわれ臨床医は、うつ病に抗うつ薬や認知療法がどの程度有効性や忍容性があるかということ、経験のみならず多くの無作為対照試験や大規模オープン試験の結果から知ることができる。近年このようなエビデンスをもとに大うつ病治療の標準化が進んでおり、各エビデンスに基づいて様々な治療アルゴリズムが作成されている¹⁾。しかしある治療の効果が十分でなかった場合、複数

存在する次の治療選択肢の中から、どの治療を選択することが最も有効で副作用が少なく最良かということに関しては、エビデンスの蓄積が断片的で、コンセンサスは得られてはいない。例えば、初回治療で serotonin selective reuptake inhibitor (SSRI) に反応しなかった場合、別の SSRI に変更するべきか、あるいは serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI) に変更するべきかということや、SSRI および SNRI に治療抵抗性であった場合に、tricyclic antidepressant (T-CA) を用いるべきか、あるいは何らかの増強療法を用いるべきかは未だわかっていない。増強療法を行うとしても、lithium か、あるいは甲状腺ホルモンかということについても臨床家の判断に任されるところが大きい。

このように各薬剤についての有効性と安全性のエビデンスが蓄積されても、治療全体の流れのな

What do we learn from STAR*D study?—the review of STAR*D.

*国立精神・神経センター武蔵病院

[〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1]

Nagahisa Okamoto, M.D., Kota Sakamoto, M.D., Yuko Nagafusa, M.D.: National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorder, 4-1-1, Ogawahigashi-machi, Kodaira-shi, Tokyo, 187-8551 Japan.

かで、それらの治療手段をどのような順序で選択することが最適かというアルゴリズムの実証的検証が必要になってくる。

STAR*D研究(The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study)は、治療抵抗性大うつ病性障害に対してそれぞれの段階で最も推奨される治療法を検討するために、米国精神保健研究所(National Institutes of Mental Health: NIMH)の研究費助成を得て1999年10月から2006年9月まで米国で行われた多施設、前向き、無作為化、多段階の臨床試験である。

米国のうつ病臨床での標準的治療をあらかじめSTAR*Dアルゴリズムとして階層化して設定し、ある治療で寛解が得られなかったか副作用のために不耐性の場合に、アルゴリズムに基づいて段階的に治療を変更していく。次は薬剤変更がよい、増強療法がよいなど患者の希望を随所で取り入れつつ、各段階で治療への無作為割り付けをして臨床試験を行い、治療効果や副作用を検討している(equipose-stratified randomized design)。この研究手法によりSTAR*Dアルゴリズムでは、ある治療が失敗した後に引き続いて行われる複数の治療選択肢からどれを選ぶことが有効性および忍容性が高く、各治療抵抗性段階において次に何をするのが最良であるかを検証することが可能となる。またこれらのエビデンスの蓄積によって、アルゴリズムそのものを見直し、よりよいうつ病治療アルゴリズムの作成を行うことを目標としている⁷⁾。本稿ではSTAR*D研究の結果をレビューし、結果から何が得られるかについて考察する。

II. STAR*D研究のデザイン

1. 対象

米国の14の地域の18カ所のプライマリケアクリニックおよび23カ所の精神科クリニックに通院するDSM-IVで大うつ病性障害と診断された18歳から75歳までのインフォームドコンセントが得られた患者である。また17項目ハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D)の合計点が14点以上の外来患者で、かつ非精神病性うつ病患者を対象とし、入院患者や精神

病性うつ病患者は含まれない。実際の外来診療(real world)を反映させるため、慢性うつ病や、併存精神疾患の多くや身体合併症は許容されたが、妊娠中や授乳中の患者、双極性障害、精神病性障害、強迫性障害、摂食障害、本試験に用いる薬剤が禁忌である患者、解毒を必要とする薬物依存患者、最初の2段階に用いる薬剤に過去明らかに無反応であったり不耐性であった患者、緊急入院が必要な自殺企図患者は除外された⁷⁾。

2. STAR*Dアルゴリズム

STAR*Dアルゴリズムではレベル1～レベル4までの4段階の治療段階が存在し、患者はレベル1から順次アルゴリズムに規定された治療を受ける。治療期間内において良好な反応か寛解が見られた場合には、次のレベルには進まずに12ヵ月の追跡研究に入り、それ以外の者は次のレベルに進むことになる。レベル1を除く各レベルの治療は複数準備されており、患者は無作為にいくつかの個別治療に割り付けられ治療を受ける。STAR*Dアルゴリズムには日本未発売の薬剤が多く含まれているため、以下に簡単に各薬剤の説明を加えたが、詳細は成書を参照されたい^{4,5)}。

患者はまずレベル1で、短期間のうつ病治療教育を受け、14週間の最大60mgまでのcitalopramで治療された。Citalopramは純粋なセロトニン再取り込み阻害能を持つ忍容性の高いSSRIで、チトクロムP450阻害作用が弱い薬物相互作用が少ないことや、半減期が比較的長くSSRI離脱症候群を生じることが少ないことから第一選択となった。

レベル2では、レベル1で14週間のcitalopramによる治療に十分な反応を示さなかった患者または不耐性であった患者が、citalopramを中止し治療変更を行う群と、citalopramを継続し増強療法を行う群に患者の希望を考慮し割り付けられた。治療変更群では、① bupropion-SR (最大400mg)、② sertraline (最大200mg)、③ venlafaxine-XR (最大375mg)、④ 認知療法の4つに無作為割り付けが行われた。増強療法群では、① bupropion-SR (最大400mg)、② buspirone (最大60mg)、③ 認知療法の3つに無作為割り付けが行われ、それ

ぞれ臨床試験が行われた。

Bupropion-SRはドパミンとノルアドレナリンの再取り込み阻害作用を持つ徐放性製剤であり、セロトニン系への影響は少ない。Sertralineはわが国でも市販されている弱いドパミン再取り込み阻害能を併せ持つSSRIである。Venlafaxine-XRはSNRIで弱いドパミンの再取り込み阻害作用を持つ徐放性製剤である。Buspironeはセロトニン1A部分アゴニスト作用を持つわが国で市販されている tandospirone 類似の抗不安薬である。

認知療法は代表的な精神療法であり、抗うつ薬治療に反応しなかった患者に対する代替療法であり、治療抵抗性うつ病の治療戦略として有効である可能性が示唆されている。

このようにレベル2では、あるSSRIを用いても十分な反応を得られなかった場合、次の治療選択肢として、他のSSRIに切り替えるか、他の作用機序を持った薬剤に切り替えるか、現在のSSRIにどの増強療法を行うか、または認知療法を行うかが評価される。

レベル2aでは、レベル2で単独または増強療法として認知療法を受けたが十分な反応が得られなかった患者のみが、以降のレベルでの薬物抵抗性の程度を一致させるため、venlafaxine-XRまたはbupropion-SRに割り付けられ、治療が行われた。

レベル3では、レベル2および2aにて十分な反応を得られなかった、または不耐性であった患者が、薬剤変更を行う群と、増強療法を行う群に患者の希望を考慮し割り付けられた。

薬剤変更群では、① mirtazapine (最大60mg)、② nortriptyline (最大200mg)に無作為に割り付けられた。増強療法群では、レベル2または2aで服用している抗うつ薬(14週間の citalopram, bupropion, sertraline または venlafaxine)に① lithium (最大900mg)、② tranylcypromine (T3) (最大50 μ g)に無作為に割り付けられた。Mirtazapineは mianserin 類似構造を持つノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬であり、抑制性 α 2アドレナリン受容体を阻害することにより両者の神経伝達を増強する作用機序を持つ。一方 nortriptyline はわが国でも市販されているノルアドレナリン優位の再取り込み阻害作

用を持つ三環系抗うつ薬である。

レベル2ないしレベル2aまでに2種類の薬物療法が施行されており、ここまでの治療に反応が見られなかった場合に、どの治療選択を行うことがよいかを検証することがこのレベルの目的である。

レベル4では、レベル3の治療で十分な反応が得られなかった患者または不耐性であった患者が tranylcypromine または mirtazapine と venlafaxine の併用療法に無作為に割り付けられた。Tranylcypromine は MAO-A 阻害薬であり米国では非定型うつ病や治療抵抗性うつ病治療薬として用いられている。セロトニン症候群の問題から他の抗うつ薬との併用が禁忌であり、前薬の十分なウォッシュアウト期間が必要で、また高血圧性クライゼの問題から厳格な食事制限が必要となるため、使用が煩雑な抗うつ薬である。Mirtazapine と venlafaxine-XR 併用療法は異なる作用機序によるセロトニン・ノルアドレナリンの双方の増強効果が推定され、抗うつ薬同士の併用療法の代表として選択されている。レベル4では高い治療抵抗性レベルのうつ病に対し MAO-A 阻害薬と抗うつ薬併用療法のどちらが優れているかが評価された。

3. 治療効果の判定

主要評価項目は、17項目 HAM-D が用いられ、副次評価項目として16項目自己記入式簡易うつ病評価尺度 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report: QIDS-SR) が用いられた。その他、患者の身体的精神的機能、QOL、副作用なども評価された。うつ病治療の目的は、ただ治療反応を得るだけでなく症状が消失し社会的機能が回復することにあるため⁶⁾、STAR*Dでは原則的に寛解を目標とし、症状が軽減しても、寛解に至らなければ次のレベルに進むことが推奨された。寛解の定義は HAM-D 得点7点以下または QIDS-SR 得点5点以下とされ、また治療反応の定義は QIDS-SR 得点が50%以上減少したものとされた。評価は、各レベルの開始と終了時に臨床コーディネーターによる電話での聞き取り調査と自動音声対応システムによる調査を通じて行わ

表1 STAR*D研究の結果のレビュー(文献をもとに作成)

レベル1 (4,790名) 14週間	Citalopramによる治療 (2,876名) ①41.8mg ②27.5% ③32.9% ④47.0% ⑤8.6%						
レベル2 (1,439名) 14週間	Citalopramを中止し以下のへの薬剤変更を行う群 (727名)		認知療法群 対 薬物療法群の解析		Citalopramを継続し以下の増強療法を行う群 (565名)		
	Bupropion-SR (239名) ①282.7mg ②21.3% ③25.5% ④26.1% ⑤27.2%	Sertraline (238名) ①135.5mg ②17.6% ③26.6% ④26.7% ⑤21.0%	Venlafaxine-XR (250名) ①193.6mg ②24.8% ③25.0% ④28.2% ⑤21.2%	認知療法単独 (62名) 認知療法群 (36名) ①25.0% ②30.6% ③22.2% 薬物療法群 (86名) ①27.9% ②26.7% ③26.7%	認知療法増強 (85名) 認知療法増強群 (65名) ①23.1% ②30.8% ③35.4% 薬物療法増強群 (117名) ①33.3% ②33.3% ③28.2%	Bupropion-SR (279名) ①267.5mg citalopram 54.2mg ②29.7% ③39% ④31.8% ⑤12.5%	Buspirone (286名) ①40.9mg citalopram 54.9mg ②30.1% ③32.9% ④26.9% ⑤20.6%
レベル2a (31名) 12週間	認知療法単独または増強が無効であった場合のみbupropion-SRまたはvenlafaxine-XRへ切替を行う なし						
レベル3 (377名) 14週間	レベル2または2aの薬剤から以下の単剤への薬剤変更を行う群 (235名)		寛解5名 反応8名 無反応18名		なし		
	Mirtazapine (114名) ①42.7mg ②12.3% ③8.0% ④13.4% ⑤34.2%	Nortriptyline (121名) ①96.8mg ②19.8% ③12.4% ④16.5% ⑤36.2%	レベル2またはレベル2aの抗うつ薬を継続し以下の増強療法を行う群 (142名)		Lithium (69名) ①859.8mg ②15.9% ③未記載 ④未記載 ⑤23.2%	T3 (73名) ①45.2μg ②24.7% ③未記載 ④未記載 ⑤9.6%	
レベル4 (109名) 14週間	レベル3の薬剤から以下の治療への薬剤変更を行う群 (109名)		レベル1から4の12ヵ月の追跡研究				
	Tranylcypromine (58名) ①36.9mg ②6.9% ③13.8% ④12.1% ⑤41.4%	Mirtazapine + venlafaxine-XR (51名) ①mirtazapine 35.7mg venlafaxine-XR 210.3mg ②13.7% ③15.7% ④23.5% ⑤21.6%	寛解率 (QIDS-SR)		寛解達成群再発率		寛解非達成群再発率
			レベル1 36.8%		レベル1 33.5%		レベル1 58.6%
			レベル2 30.6%		レベル2 47.4%		レベル2 67.7%
			レベル3 13.7%		レベル3 42.9%		レベル3 76.0%
			レベル4 13.0%		レベル4 50.0%		レベル4 83.3%

①平均用量, ②HAM-Dによる寛解率, ③QIDS-SRによる寛解率, ④QIDS-SRによる治療反応率, ⑤不耐性による治療中断率

れた。

また各レベルで寛解を含めて治療に十分な反応があったと臨床医に評価された患者は12ヵ月の追跡研究に組み入れられ3ヵ月ごとに評価された。

ベースラインの解析では、約2/3の患者が少なくとも1つ以上の身体合併症を、2/3の患者が少なくとも1つ以上の精神科的併存疾患を持ち、半数以上が不安障害の診断基準を満たしていた。ほぼ80%が再発性大うつ病で、また40%近くが18歳以前の発症であり、半数以上が1親等に気分障害の家族歴を認めた。発症年齢の平均は25.3歳、平均エピソード回数は6回、現在の平均エピソード期間は24.6ヵ月であった。平均HAM-D得点は21.8±5.2点、QIDS-SR得点は16.2±4.0点であった¹⁾。

Ⅲ. STAR*Dの結果

主要な臨床試験の結果を表1にまとめレビューした。結果の詳細を以下に述べる。

1. レベル1

スクリーニングされた4,790名のうち参加同意が得られ、研究参加基準を満たし、14週間のcitalopramによるオープン試験による治療を受けた患者のうち、2,876名が統計学的に解析された。Citalopramの平均用量は41.8mg、寛解率は27.5% (HAM-D)、32.9% (QIDS-SR)であった。平均寛解到達時間は6.7週間であった。治療反応率は47.0%、不耐性での中断率は8.6%であった。プライマリケアクリニックも精神科クリニックも治療成績に有意差はなかった。白人、女性、雇用

者、高い教育レベルの人は初回治療での寛解率が高かったが、長いエピソード期間、不安障害や薬物乱用などの精神疾患の合併、多くの身体疾患への罹患、ベースラインの機能が低くQOLが低い場合は初回治療での寛解率が低かった¹¹⁾。

2. レベル2

レベル2には、14週間の citalopram の治療に失敗した患者のうち1,439名が参加し、3つの大きな研究がなされている。3種類の薬剤変更治療群における解析、2種類の増強療法群における解析、認知療法群対薬物療法群における解析である。

薬剤変更群では、727名の患者が、bupropion-SR群239名、sertraline群238名、venlafaxine-XR群250名の3群に無作為割付され、各14週間のオープン試験を受けた。平均用量は bupropion-SR群282.7mg、Sertraline群135.5mg、Venlafaxine-XR群193.6mgであった。寛解率は bupropion-SR群では21.3% (HAM-D)、25.5% (QIDS-SR) で、sertraline群では17.6% (HAM-D)、26.6% (QIDS-SR)、venlafaxine-XR群では24.8% (HAM-D)、25% (QIDS-SR) であった。反応率は bupropion-SR群では26.1%、sertraline群で26.7%、venlafaxine-XR群で28.2%であった。変更した薬剤間に有意な差は認められず、忍容性も同等であった⁸⁾。

薬物療法増強群では、565名の患者が citalopram を継続し bupropion-SR群279名、buspirone群286名に無作為割付付けされ、各14週間のオープン試験を受けた。平均用量は bupropion-SR群267.5mg (citalopram 54.2mg)、buspirone群40.9mg (citalopram 54.9mg) であった。寛解率は bupropion-SR群では29.7% (HAM-D)、39.0% (QIDS-SR) で、buspirone群では30.1% (HAM-D)、32.9% (QIDS-SR) であった。反応率は bupropion-SR群で31.8%、buspirone群で26.9%であった。ただし QIDS-SR の終了時における開始時からの減少率は bupropion-SR群25.3%、buspirone群17.1%と bupropion-SR群が有意に改善し、不耐性による脱落率も bupropion-SR群12.5%、buspirone群20.6%と bupropion-SR群が有意に少なく、bupropion-SR群のほうが症状改善率および

忍容性に優れていた¹²⁾。

認知療法治療群は認知療法単独で行った群、認知療法を citalopram に対する増強療法として行った群があるが、それぞれが薬剤変更群、薬物療法増強群と比較された¹⁰⁾。

3分の1以下の参加者からしか認知療法対薬物療法を比較することが可能である認知療法を含む無作為化への同意が得られず、その中で実際に認知療法に割り当てられた患者は147名であった。うち認知療法を含む増強療法群での比較では、citalopram + 認知療法 (65名) が citalopram + 薬物増強療法 (117名) [bupropion-SR (56名)、buspirone (61名)] と比較され、認知療法を含む治療変更群では認知療法単独群 (36名) が薬剤変更群 (86名) [sertraline (27名)、bupropion-SR (28名)、venlafaxine-XR (31名)] と比較された。増強療法群の比較では、認知療法増強群では寛解率23.1% (HAM-D)、30.8% (QIDS-SR)、反応率35.4%で、薬物療法増強群では寛解率33.3% (HAM-D)、33.3% (QIDS-SR)、反応率28.2%で有意差はなかった。ただし、薬物療法増強群では認知療法による増強群よりもより早期に寛解する傾向があった (平均55.3日対平均40.1日)。薬物療法増強群も認知療法増強群も忍容性は同等であった。

治療変更群での比較では、認知療法群では寛解率25.0% (HAM-D)、30.6% (QIDS-SR)、反応率22.2%、薬物療法群では寛解率は27.9% (HAM-D)、26.7% (QIDS-SR)、反応率26.7%で有意な差はなかったが、認知療法群のほうが異なる抗うつ薬へ変更した群より副作用が少なかった。またレベル2aは31名の患者が参加したが、研究的意義は乏しく、少数で統計的解析は行われていない。

3. レベル3

レベル2または2aの治療に失敗した患者のうち377名がレベル3に参加した。薬剤変更群は235名であり、mirtazapine群114名、nortriptyline群121名に無作為割付付けされた。平均投与量は mirtazapine 42.7mg、nortriptyline 96.8mg であった。寛解率は mirtazapine群では12.3% (HAM-D)、8.0

% (QIDS-SR)で、nortriptyline群では19.8% (HAM-D), 12.4% (QIDS-SR)であり、反応率はmirtazapine群で13.4%, nortriptyline群で16.5%であり、両群の有効性に有意な差はなかった¹⁾。

増強療法群は142名で、lithium群69名、T3群73名に無作為に割り付けられた。寛解率は、lithium群では15.9% (HAM-D), T3群では24.7% (HAM-D)であり、両者に有意な差は認められなかったが、lithiumでは副作用が多く、副作用による中断率はlithium群23.2%, T3群9.6%と、lithium群で忍容性が有意に低かった³⁾。

4. レベル4

レベル3の治療に失敗した患者のうち109名がレベル4に参加した。Tranlycypromineへの変更58名またはvenlafaxine-XR + mirtazapine併用療法51名に無作為に割り付けられた。平均用量はtranlycypromine 36.9mg, venlafaxine-XR 210.3mg, mirtazapine 35.7mgであった。寛解率はtranlycypromine群で6.9% (HAM-D), 13.8% (QIDS-SR)であり、併用療法群で13.7% (HAM-D), 15.7% (QIDS-SR)であった。反応率は、tranlycypromine群で12.1%, 併用療法群で23.5%であった。不耐性による治療中断率はtranlycypromine群で41.4%, 併用療法群で21.6%であった。寛解率に有意な差はなかったが、併用療法群で有意に副作用が少なかった⁷⁾。

5. 12カ月の追跡研究

各レベルで十分に反応のあった患者の追跡研究の評価はQIDS-SRによって行われ、QIDS-SR 5点以下が寛解、11点以上が再発と定義された。HAM-D 14点未満の患者も調査対象とした各レベルの寛解率の解析では、各レベルでのQIDS-SRの寛解率はそれぞれ36.8%, 30.6%, 13.7%, 13.0%であり、レベル3, 4の高い治療抵抗性レベルの患者は寛解達成率が低く、重症例、精神科並存疾患、身体的合併症が多い傾向があった。各レベルでの寛解到達時間は5.4~7.4週間であった。レベル4までの累積寛解率は67%であった。

再発に関する12カ月の追跡研究では、各レベルでの再発率は40.1%, 55.3%, 64.6%, 71.1%と

より高いレベルであるほど高い再発率があった。追跡研究導入時に良好に反応したが寛解していなかった患者の各レベルでの再発率は58.6%, 67.7%, 76.0%, 83.3%であるのに対し、寛解していた患者の各レベルでの再発率は33.5%, 47.4%, 42.9%, 50.0%であり、寛解していない患者はより高い再発率を示した⁸⁾。

IV. 我々はSTAR*Dから何を学べるか?

レベル1の研究は、過去の研究同様に約30%の非精神病性外来うつ病患者が1剤のSSRIの十分な期間の治療で寛解することを示している。しかし平均寛解到達時間は6.7週間と長く、6週間以降に寛解または反応に到達している患者が30%に及び、6週間時点で効果発現が乏しくても必要に応じて増量や経過観察を行い、さらに十分期間の治療が必要であることがわかる。

レベル2の薬剤変更群の結果は、SSRI治療での失敗の後にはどのクラスの抗うつ薬に置換しても、約20%と同様の寛解率があることがわかる。あるSSRIが無効であったり不耐性の場合、他の神経伝達物質に作用するSNRI等に置換したほうが優れているのではないかという議論があるなかで、他のSSRIへの置換でも有効性が劣ったり忍容性が欠如するわけではないことを示している。

増強療法群では、bupropion-SR群のほうがbuspirone群より総合的に有効性および忍容性に優れていたが、寛解率はともに約30%で、薬剤変更群より若干高くなっている。ただしこの結果で薬剤変更より増強療法が優れるということが直接的に検証されたわけではない。また増強療法はcitalopramへの副作用が少なく改善傾向を感じていた患者が多く選択する傾向があり、citalopram単剤を長期間継続したことで寛解した患者が含まれている可能性は否定できない。

レベル2治療は、初回治療に失敗した後、薬剤変更または増強療法のどの治療選択肢を選択しても明らかな違いはないといえるだろう。したがって、現段階では、あるSSRIに無反応であった場合や不耐性であった場合はいずれかの薬剤変更を、SSRIで部分反応があるが寛解に至っていない