

でも認められることもあり 1, 2)、発熱や自律神経失調を合併した悪性緊張病 3) ではさらに重篤な身体合併症の危険性が高く、治療の遅れは致死的な転帰をもたらすことがある。加えて、緊張病症状は原疾患の如何にかかわらず、benzodiazepine などの薬剤と ECT が有効なことから、緊張病症状を呈する状態を一つの症候群として扱い、早急な治療を行うことが推奨される 1, 2)。

そこで、本分担研究では、精神科薬物療法アルゴリズムの最適化を目的に、緊張病症状に対する治療アルゴリズムの試案を作成した。

## B. 研究方法

緊張病症状に関する内外の文献を検討し治療アルゴリズムを作成した。アルゴリズムの作成にあたっては、エビデンスレベルのより高いものを重視すると同時に、わが国の精神医療の事情も考慮して作成した。

## C. 研究結果

作成した緊張病に関する治療アルゴリズムを図に示した。

緊張病の治療にあたっては、まず全身管理、原疾患の治療が必要である。身体疾患に伴う緊張病症状であれば身体疾患に対する治療を行う。また、病状の増悪や悪性緊張病惹起の可能性のため定型抗精神病薬は中止しなければならない。

原疾患の治療としての非定型抗精神病薬は、悪性緊張病の場合は使用すべきでないが、非悪性緊張病の場合には、臨床症状を注意深く観察しながら投与を試みてもよい。さらに、緊張病の中でも非悪性緊張病の場合には、benzodiazepine 低用量 (lorazepam 2-4mg 相当) から開始し、無効であれば 4-8mg まで増量し、数日で改善が認められない場合は ECT を導入する。

悪性緊張病の場合には、身体的な重症度にもよるが、治療が遅延することで合併症の可能性が高まることから、benzodiazepine 高用量 (lorazepam 4-8mg 相当) の投与と同時に ECT の開始を考慮すべきである。benzodiazepine の抗けいれん作用により ECT 効果の減弱が予想されるが、benzodiazepine の投与スケジュールの調節や、麻酔時に benzodiazepine 拮抗薬 (flumazenil) を併用することによって十分な ECT 効果が達成できる。

## D. 考察

緊張病症状は、Kahlbaum の緊張病にその概念の起源をもち、無動症、無言症、昏迷、カタレプシー、命令自動、姿勢保持、常動症、拒絶症、反響言語など、姿勢、動作、言語に意志発動の障害を呈する特徴的な症候群である。Kahlbaum の緊張病は循環性の経過をとる予後良好なものを含んでいたが、後の Kraepelin は慢性に経過して荒廃に至る経過の緊張病に注目して、早発性痴呆の一亜型として規定した。その Kraepelin の考え方が現代の診断概念にも引き継がれ、DSM-IV や ICD-10 において、緊張病は主に統合失調症の一亜型として診断される。しかしながら、緊張病症状は、統合失調症よりも気分障害、特に双極性障害に関連して認められることがより多く、器質性精神障害においても認められ、症状のみでは原疾患を特定することは困難であることがわかっている。

日本医科大学付属病院精神科病棟の入院患者カルテ調査では、Fink らの緊張病症状の診断基準に合致する症例 6.3%であった。緊張病の出現率が高かったのは、F0: 症状性を含む器質性精神障害、F2: 統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害、F3: 気分障害の順で高かった。また、緊張病症状はしばしば身体合併症を伴うことが

多く、発熱や自律神経失調を合併した悪性緊張病ではさらに重篤な身体合併症の危険性が高く、治療の遅れは致死的な転帰をもたらすことがあると言われている。

以上の理由から、緊張病を統合失調症の一亜型に限定して考えるのではなく、緊張病症状を呈する状態を一つの症候群として診断し、早急な治療を行うことが推奨されている。

緊張病症状の治療においては、全身管理と原疾患の治療が必要である。薬物療法としては、benzodiazepine の投与で 70-80 %において完全寛解が認められる 4) ことから、benzodiazepine が第一選択薬と考えられる。

抗精神病薬の投与については、悪性緊張病に対しては悪性症候群との関連が指摘されていることから使用するべきではない。悪性でない緊張病症状に対しても、定型抗精神病薬は悪性緊張病を惹起するおそれがあることから使用するべきではない 5)。非定型抗精神病薬については、悪性でない緊張病症状に対して有効という報告 6) もあり、統合失調症や気分障害などの原疾患の治療として慎重に投与を試みる価値はある。

さて、ECT は緊張病症状に対して際立った治療効果を示し救命的な意義を示す場合がある 7)。昏迷や無動が長引くと身体合併症が悪化することから、救命的状況になる以前に ECT を開始することが勧められる。とくに悪性緊張病に対しては、ECT を発症 5 日以内に導入した場合よりも 5 日過ぎに導入した場合でより死亡率が高くなるという報告 8) があり、ECT を早期に導入することが推奨される。

## E. 結論

緊張病症状は統合失調症だけではなく気分障害や器質性精神障害においても認められ、原疾患

の治療と全身管理が必要である。治療には原疾患にかかわらず benzodiazepine と ECT が有効であり、身体合併症のリスクが高いことから早急な治療が望ましい。定型抗精神病薬は高熱と自律神経症状を合併した悪性緊張病を惹起する危険性から投与すべきではない。非定型抗精神病薬は悪性緊張病でない緊張病症状に対して、統合失調症や気分障害などの原疾患の治療として有効なことがある。以上、緊張病に対する治療アルゴリズム案を作成した。

## 参考文献

- 1) Fink M, Taylor MA: Catatonia: A clinicians' s guide to diagnosis and treatment. Cambridge University Press, Cambridge UK, 2003 (鈴木一正訳: カタトニア. 臨床医のための診断・治療ガイドライン. 星和書店, 2007)
- 2) Taylor MA, Fink M: Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. Am J Psychiatry 160: 1233-1241. 2003
- 3) Hafner H, Kasper S: [Acute life-threatening catatonia]. Nervenarzt 53: 385-394. 1982
- 4) Philbrick KL, Rummans TA: Malignant catatonia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6: 1-13. 1994
- 5) Rosebush P, Mazurek: Pharmacotherapy. In Caroff SN, Mann SC, Francis A et al (Eds): Catatonia. First Edition. Chapter 12. American Psychiatric Publishing, Washington DC, pp141-150, 2004
- 6) Van Den Eede F, Van Hecke J, Van Dalfsen A et al: The use of atypical antipsychotics

in the treatment of catatonia. Eur Psychiatry 20: 422-429. 2005

- 7) American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy: The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging, 2nd Ed. American Psychiatric Association, 2001 (日本精神神経学会電気けいれん療法の手技と適応基準の検討小委員会監訳: 米国精神医学会タスクフォースレポート ECT 実践ガイド. 医学書院, 2002)
- 8) Mann SC, Caroff SN, Bleier HR et al: Electroconvulsive therapy of the lethal catatonia syndrome. Convuls Ther 6: 239-247. 1990
- 9) 端山央理、斎藤卓弥、大久保善朗: 精神科における症候・症候群の治療指針. 緊張病症状. 臨床精神医学 35 増刊号: 254-259. 2006

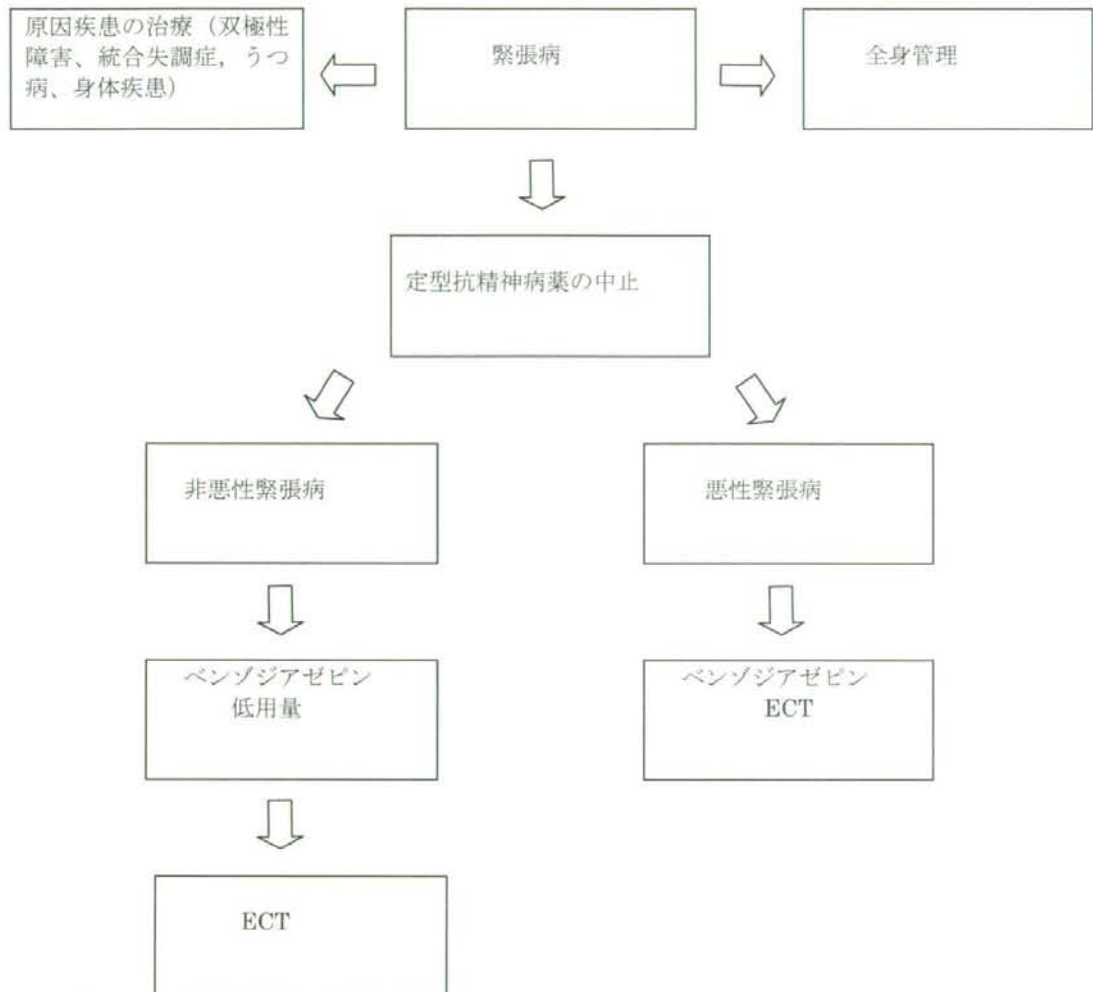


図1 緊張病のアルゴリズム案

緊張病の治療にあたっては、まず全身管理、原疾患の治療が必要である。身体疾患に伴う緊張病症状であれば身体疾患に対する治療を行う。また、病状の増悪や悪性緊張病惹起の可能性のため定型抗精神病薬は中止しなければならない。原疾患の治療としての非定型抗精神病薬は、悪性緊張病の場合は使用すべきでないが、非悪性緊張病の場合には、臨床症状を注意深く観察しながら投与を試みてよい。さらに、緊張病の中でも非悪性緊張病の場合には、benzodiazepine 低用量 (lorazepam 2-4mg 相当) から開始し、無効であれば4-8mg まで増量し、数日で改善が認められない場合はECTを導入する。

悪性緊張病の場合には、身体的な重症度にもよるが、治療が遷延することで合併症の可能性が高まることから、benzodiazepine 高用量 (lorazepam 4-8mg 相当) の投与と同時にECTの開始を考慮すべきである。benzodiazepine の抗けいれん作用によりECT効果の減弱が予想されるが、benzodiazepine の投与スケジュールの調節や、麻酔時に benzodiazepine 拮抗薬 (flumazenil) を併用することによって十分なECT効果が達成できる。



## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kahima H, Suhara T. Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-(11)C]DOPA PET. *Schizophr Res.* Mar 2009;108(1-3):78-84.
  2. 伊藤敬雄, 川島義高, 大久保善朗, 近藤久禎, 増野智彦, 久志本成樹, 川井真, 横田裕行, 山本保博. Yale 大学 Yale-New Haven Hospital における精神科救急医療の実際と本邦との比較. *日本臨床救急医学会雑誌.* 2008.04 2008;11(2):205.
  3. 伊藤敬雄, 大久保善朗, PH Desan. Yale Psychiatric Consultation Service における mirtazapine の不眠症への使用経験. *臨床精神医学.* 2008.07 2008;37(7):939-945.
  4. 伊藤敬雄, 大久保善朗, Powsner Seth. Yale 大学アルコール・物質依存者早期介入プロジェクト (ASSERT) の報告. *日本社会精神医学会雑誌.* 2008.07 2008;17(1):110.
  5. 原広一郎, 大久保善朗. よく使う日常治療薬の正しい使い方 抗てんかん薬の使い方. *レジデントノート.* 2008.03 2008;9(12):1789-1793.
  6. 上田諭, 河野譲, 齊藤卓弥, 野上毅, 花尻美和, 下田健吾, 大久保善朗. 重度の制止に対し ECT のみで効果がみられずベンゾジアゼピン併用後に劇的に改善したうつ病の一例. *精神科治療学.* 2008.07 2008;23(7):885-890.
  7. 上田諭, 児玉由希絵, 大久保善朗, 伊藤敬雄. 眼球彷徨 roving eye movement が観察されほどなく死に至った 2 症例 せん妄増悪時の特徴的眼球運動. *精神医学.* 2008.11 2008;50(11):1103-1106.
  8. 上田諭, 西川律子, 伊藤敬雄, 大久保善朗, 岩井美幸, 岡崎怜子. 私のカルテから 術後抑うつに対する sulpiride 100mg/日投与で顕著な筋固縮を生じ ADL 回復が遅れた高齢者症例 リエゾン活動での経験. *精神医学.* 2008.10 2008;50(10):1021-1024.
  9. 上田諭, 大久保善朗. 長年のセネストパチーが躁状態ないし混合状態への治療で改善した 2 症例. *老年精神医学雑誌.* 2008.06 2008;19(増刊 II):160.
  10. 八幡憲明, 高橋英彦, 鈴木秀典, 大久保善朗. ヒト注意機構に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬が及ぼす効果に関する薬理的 fMRI 研究. *日本薬理学雑誌.* 2008.01 2008;131(1):15P.
  11. 鈴木雅之, 一宮哲哉, 新貝慈利, 児玉由希絵, 上田諭, 下田健吾, 大久保善朗. 片側性 ECT が奏効した高齢者うつ病の 2 症例. *精神神経学雑誌.* 2008.04 2008;110(4):342.
  12. 原広一郎, 足立直人, 松浦雅人, 原常勝, 小穴康功, 大久保善朗, 村松玲美, 加藤昌明, 大沼悌一. 精神病を伴うてんかん症例における利き手. *てんかん研究.* 2009.01 2009;26(3):403-410.
- ### 2. 学会発表
1. 大久保善朗: 医学教育モデル・コア・カリキュラムについて. シンポジウム. 第 104 回

- 日本精神神経学会総会, 2008. 5. 29-31. 東京
2. 福田一、伊藤逸生、野上毅、鈴木雅之、館野周、八幡憲明、高橋英彦、田井治康友、鈴木秀典、浅井邦彦、大久保善朗：統合失調症患者における脳形態変化の性差に関するMRI研究. 第30回生物学的精神医学会, 2008. 9. 11-13. 富山
  3. 大久保善朗：分子イメージングによる抗精神病薬の薬効評価. ランチョンセミナー, 第18回日本臨床精神神経薬理学会、第38回日本神経精神薬理学会合同年会, 2008. 10. 1-3. 東京
  4. 下田健吾、木村真人、大久保善朗：非定形抗精神病薬の低用量投与中に躁状態を呈した2例. 第21回日本総合病院精神医学会総会, 2008. 11. 28-29. 千葉
  5. 上田諭、大久保善朗、小山恵子：不安強迫症状を経て活発な罪業妄想と幻聴を呈し後頭葉の血流低下を示す初老期症例. 第21回日本総合病院精神医学会総会, 2008. 11. 28-29. 千葉
  6. 江尻真樹、齊藤卓弥、大久保善朗：総合病院における小児リエゾン活動. 第21回日本総合病院精神医学会総会, 2008. 11. 28-29. 千葉
  7. 大久保善朗：分子イメージングによる抗精神病薬の薬効評価. ランチョンセミナー, 第4回日本統合失調症学会, 2009. 1. 30. 大阪
  8. 大久保善朗：ドーパミンとセロトニンの分子イメージング. 特別講演. DSフォーラム2009. 2009. 3. 7. 東京
  9. 大久保善朗：不安のニューロイメージング. 第8回日本トラウマティック・ストレス学会, ランチョンセミナー, 2009. 3. 14. 東京

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし。

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

—気分安定薬として用いられる抗てんかん薬の臨床副作用に関する研究—

原 広一郎 医療法人静和会浅井病院 精神科 検査部長

研究要旨

気分安定薬とは、躁、うつなどの気分安定作用を有する薬剤の総称で、炭酸リチウムやバルプロ酸、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬がその代表である。気分安定薬は双極性障害の治療、特に双極性障害に頻用されるほか、統合失調症に対しても、抗精神病薬の作用増強や情動安定を期待して併用されることがある。本邦で双極性障害に対して認可されている抗てんかん薬はバルプロ酸とカルバマゼピンのみであるが、諸外国では多数の抗てんかん薬が気分障害に対して使用され、良好な臨床効果を有するものが少なくない。本研究では、気分安定薬として使用される可能性のある抗てんかん薬に関して、臨床的に出現する頻度の高い副作用およびその対策について調査し、今後の治療に役立てることを目的とする。

A.目的

米国精神医学会による診断基準 DSM の導入に伴い、躁うつ病が双極性障害と名称が変更され、これに伴って、「気分安定薬(mood stabilizer)」という語が1980年代後半から次第に使用されるようになった。その後1995年頃から使用頻度が増え、現在では国内外を問わず、この用語の定着が進んでいる。

気分安定薬の定義に明確なものはないが、一般的には、「双極性障害における何らかのエピソードの頻度あるいは重症度を悪化させない薬剤」を指す。

気分安定薬の代表は炭酸リチウムであるが、同様に頻用されているものとして抗てんかん薬がある。本邦では躁状態に適応を持つ抗てんかん薬はカルバマゼピンとバルプロ酸のみであるが、欧米ではラモトリギン、トピラマート、ガバペンチンなども使用されており、今後より多くの抗てんかん薬が気分安定薬として使用されるものと思われる。

そこで今回は本邦で発売されている、あるいは発売予定のある抗てんかん薬に関して、臨床的に頻度の高い、あるいは重要な副作用とその対策について文献のレビューを行った。

B.研究方法

本邦で発売されている、あるいは発売予定のある抗てんかん薬に関して、臨床的に頻度の高い、あるいは重要な副作用として、1. 造血器系、2. 肝障害、3. 腎障害、4. 皮膚障害、5. 眼障害をあげ、それぞれ文献調査を行った。

C.結果

1. 造血器系

最もよく使われている抗てんかん薬4種(カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、バルプロ酸)はいずれもほぼ同じ確率で血球数の異常をきたし、好中球減少症の発症率は処方10万あたり1.2、溶血性貧血は処方10万あたり0.4、血小板減少症は処方10万あたり0.9という報告がある。1,500/mm<sup>3</sup>以下の好中球減少はカルバマゼピン、バルプロ酸に多く、フェニトインがそれに次ぐ。軽度あるいは中等度の顆粒球減少症は薬剤の減量・中止で回復する。一方、無顆粒球症はアレルギー性機序が関与していると考えられ、突然発症するため定期的な血液検査をしていても予測が困難である。出現頻度はまれで、



多くは投薬中止によって可逆的に治癒するが、感染症により致死的な経過をとることがある。

## 2. 肝障害

殆どの抗てんかん薬は全て主として肝で代謝されるため、肝機能障害が生じる可能性がある。例外は肝外で代謝・排泄されるガバペンチンで、一部肝で代謝されるゾニサミド、トピラマートも肝障害のリスクは少ない。

カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインは強い酵素誘導作用を持つ。酵素誘導作用を持つ薬剤を数週から一ヶ月間投与すると、ALT、AST、ALP、 $\gamma$ GTPの軽度上昇が認められるが、ALT、AST、ALPが正常上限の2倍未満であれば通常病的意義はない。 $\gamma$ GTPは肝疾患の非特異的指標であり、抗てんかん薬による治療中しばしば上昇する。

抗てんかん薬による肝障害のうち特異反応あるいは薬剤性過敏性症候群は、まれであるがしばしば不可逆的で死に至る危険があるため十分に注意する必要がある。カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインの他、頻度は更に低いがバルプロ酸など他の抗てんかん薬でも生じる。バルプロ酸による肝毒性はまれであるが、その場合バルプロ酸の異常代謝産物である4-en VPA (2-N-propyl-4-pentanoic acid)が肝毒性の触媒となっている可能性がある。バルプロ酸投与中にアンモニア濃度が正常上限の2~3倍以内であれば大抵の場合病的意義はない。

## 3. 腎障害

腎障害の副作用は腎排泄が主体の抗てんかん薬に生じやすい。ガバペンチンで尿の異常(蛋白尿、尿失禁)、急性腎不全が生じうる。トピラマートでは尿の異常(尿沈渣陽性、血尿、蛋白尿、頻尿)、腎・尿路結石、尿細管アシドーシスなどが知られている。肝代謝型の抗てんかん薬のうち、バルプロ酸では夜尿、尿の異常(多尿、蛋白尿、血尿)のほか、腎障害(近位尿細管障害、尿細管間質性腎炎)、長期投与時におけるFanconi症候群(腎尿細管機能障害のため、腎性糖尿、アミノ酸尿、低リン血症、代謝性アシドーシスが引き起こされて、くる病や骨軟化症などの骨変化を呈する疾患)が知られている。カルバマゼピン

では尿の異常、腎機能低下、まれに間質性腎炎などの急性腎不全が報告されている。レベチラセタムは腎で排泄されるため、腎障害のある患者では減量が必要となる。

カルバマゼピンはバゾプレッシン様の抗利尿作用を持ち、水分貯留と低Na血症を生じうる。この作用はバルプロ酸やフェノバルビタールとの併用で増強されるが、フェニトイン、リチウムとの併用で減弱する。この低Na血症はカルバマゼピンが低濃度でも認められるが、カルバマゼピンの用量と患者の年齢にそれぞれ比例して増大するともいわれる。

## 4. 皮膚障害

抗てんかん薬による皮疹(薬疹)は発疹のみの軽症なものから、アナフィラキシーショックや肝・腎障害を併発して死に至る重篤なものまである。重症の薬疹としては、中毒性表皮壊死症(TEN)や、Stevens-Johnson症候群(SJS)が良く知られている。このほか、最近では薬剤誘発性過敏性症候群(DIHS)や急性汎発性発疹性膿疱症(AGEP)も注目されている。DIHSはカルバマゼピンなど特定の薬剤を長期間服用後に発症し、高熱、リンパ節腫大、好酸球や異型リンパ球優位の白血球増加、肝・腎障害などを伴い、経過中ヒトヘルペスウイルス6の再活性化が認められる病型である。これら重症薬疹の致死率は、AGEPが5%、DIHSが10%、SJSあるいはTENが25%といわれる2。

9割以上のSJSおよびTENの症例は抗てんかん薬開始後約2ヶ月以内に発症するという報告がある。抗てんかん薬新規開始時のSJSまたはTENの発症リスクは、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールが1万人あたり1~10人で、バルプロ酸のリスクはそれよりさらに低いとされる。

## 5. 眼障害

視覚障害は多くの抗てんかん薬に見られる副作用である。至適用量を超えたり、長期投与の際にしばしば複視、霧視、眼振などの非特異的な網膜および神経障害による視覚異常が報告される。網膜は発生学的に脳の一部に含まれ、GABAやグルタミン酸による神経伝達、イオン依存性膜伝導などが網膜でも同様



に信号伝達に働いていることが知られている。全網膜細胞の40%がGABAへの反応性を持つとされており、GABA作用薬による視覚系副作用がこれまでに報告されている。これらは通常投与量でも生じ得る。GABAトランスアミナーゼ阻害剤であるピガバトリン(本邦未発売)と両側の求心性視野狭窄との関連が最も有名である。GABA系の伝達を促進する作用を持つピラマートでは急性閉塞隅角緑内障が生じることがある。また、GABA類似物質として開発されたガバペンチンの視覚に関する神経毒性は、これまでの報告では軽度とされている。一方、電位依存性Naチャンネル阻害剤であるカルバマゼピンは、色覚異常やコントラスト感度の低下と関連している。

#### D. 考察

カルバマゼピンは顆粒球減少症、肝における酵素誘導、重篤な皮膚症状などを呈する薬剤性過敏性症候群、尿異常および低Na血症、色覚異常などの副作用のリスクを持つ。バルプロ酸は副作用のリスクが比較的少ないが、高アンモニア血症や、まれではあるが肝毒性が知られており、尿異常、Fanconi症候群をきたすこともある。腎排泄型であるガバペンチン、ピラマートでは尿異常、腎機能異常に注意が必要である。

#### E. 結論

気分安定薬として抗てんかん薬を用いる際には、それぞれの薬剤の副作用プロファイルに関連した臨床徴候に注意し、発症が疑われた場合には検査のち直ちに他の薬剤に変更する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 著書発表

1. 原広一郎、抗てんかん薬の副作用。てんかん診療のクリニカルクエスチョン194。松浦雅人編。診断と治療社、205-14、2009。

##### 論文発表

1. 原広一郎、足立直人、松浦雅人、原常勝、小穴康功、大久保善朗、村松玲美、加藤昌明、大沼悌一。精神病を伴うてんかん症例における利き手。てんかん研究26(3):403-10、2009。
2. Nozomi Akanuma, Eriko Hara, Naoto Adachi, Koichiro Hara, Michael Koutroumanidis. Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*, 13(1):248-51, 2008.
3. Eriko Hara, Nozomi Akanuma, Naoto Adachi, Koichiro Hara, Michael Koutroumanidis. Suicide attempts in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 63:225-9, 2009.

##### 学会発表

1. 伊藤ますみ、足立直人、足立卓也、加藤昌明、大沼悌一、松原良次、原広一郎、岡崎光俊。簡易精神症状評価尺度(BPRS)を用いたてんかん精神病における精神症状の検討。第42回日本てんかん学会、東京。2008.10.18

#### H. 知的所有権の出願・登録状況:なし。

精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

—うつ病の治療ガイドライン・アルゴリズムについての比較研究—

分担研究者 本橋伸高 山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学 教授

研究要旨：うつ病治療の均てん化を目的として、各国で発表されている治療ガイドライン・アルゴリズムを比較検討した。診断基準としては、ほとんどのガイドラインで Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) が用いられていた。軽症うつ病に対しては、すぐに薬物療法を開始しない立場が多かった。中等症ないし重症うつ病に対しては、薬物療法が最初に選択され、薬物としては選択的セロトニン再取り込み阻害薬が多くのガイドラインで選ばれていた。この治療で効果を認めない場合は、他の抗うつ薬への変更、増強/併用療法、または増量が考慮されていた。ただし、最初の治療に反応を認めない場合の治療法については十分な研究が行われていない。

A. 研究目的

うつ病は生涯有病率が高く、自殺、就労不能、身体合併症などの問題を伴うことが多いため、社会的な損失を引き起こす代表的な疾患の1つである。最近の米国での大規模研究の結果が示すところでは、アルゴリズムに基づいた段階的な治療を行っても、治療を重ねることに寛解率が低下し、寛解後の再燃率は高まることが明らかになっている。わが国においても、自殺率の高さや就労不能者の増加が続く中で、うつ病治療を均てん化することは重要な課題と考えられる。そこで、各国の治療ガイドラインやアルゴリズムを比較検討し、わが国の実情に合わせた治療法の標準化に役立てることを研究目的とした。

B. 研究方法

米国、英国、オーストラリア・ニュージーランド、日本などの治療ガイドラインとアルゴリズムの中で、うつ病（大うつ病性障害）を扱った主な

ものを比較し、特に薬物療法の選択について検討を加えた。取り上げたのは、米国精神医学会（APA）、米国テキサス大学アルゴリズム（TMAP）、英国 National Institute for Health and Clinical Excellence（NICE）、英国精神薬理学会（BAP）、王立オーストラリア・ニュージーランド精神医学会（RANZCP）、精神科講座担当者会議、精神科薬物療法研究会および生物学的精神医学会世界連合（WFSBP）のガイドラインないしアルゴリズムである。

C. 研究結果

1. うつ病の診断

ほとんどのガイドラインやアルゴリズムにおいてうつ病の診断には Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) を用いている。NICEとBAPのガイドラインでは International Classification of Diseases, Tenth Edition (ICD-10) についても言

及されている。

## 2. うつ病の重症度と薬物療法

軽症うつ病には最初から薬物療法を選択しない立場が多く認められた。ただし、患者の希望がある場合、過去に中等症ないし重症のうつ病エピソードのある場合やエピソードが 2-3 か月持続する場合に対しては最初から抗うつ薬を使用することが推奨されている。中等症ないし重症うつ病や閾値下うつ病（うつ病の診断基準を完全に満たさないか適応障害）が 2 年以上の続く例では抗うつ薬が 1 次的治療となる。わが国では軽症うつ病に対しても抗うつ薬投与が多く選択されているという調査結果から、精神科薬物療法研究会のアルゴリズムでは軽症うつ病に対しても抗うつ薬治療が推奨されている。

## 3. 第 1 選択薬

副作用による中断率や過量服薬による危険性を考慮し、多くのガイドラインで第 1 選択薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）になっている。米国のガイドラインなどではこのほかの新しい抗うつ薬も取り上げられている。投与期間については、適切な量で 4-6 週間は投与することが推奨されている。各種ガイドラインの第 1 選択薬をまとめておく（表 1）。

表 1 各種ガイドラインの第 1 選択薬

| ガイドライン | 第 1 選択薬  |
|--------|--|
| APA    | SSRI<br>desipramine<br>nortriptyline<br>bupropion<br>nefazodone<br>mirtazapine |
| TMAP   | SSRI<br>bupropion<br>nefazodone<br>venlafaxine,<br>mirtazapine                 |

|            |                |
|------------|----------------|
| NICE       | SSRI           |
| BAP        | SSRI や他の新規抗うつ薬 |
| RANZCP     | SSRI           |
| 講座担当者会議    | SSRI/SNRI など   |
| 精神科薬物療法研究会 | SSRI/SNRI      |
| WFSBP      | 特定せず           |

## 4. 次の選択薬

最初の抗うつ薬の効果が十分でない場合、増量、他の薬物への切り替えや増強/併用療法が選択肢としてある。しかし、これらの方法の中でどれが最も有効であるかははっきりしていない。

## 5. 薬物以外の治療法

重症例で生命の危険がある場合などでは電気けいれん療法（ECT）が最初から選択される。他の治療が効果を示さない場合も ECT は選択肢となりうる。

## D. 考察

軽症のうつ病に対しては抗うつ薬とプラセボの差がないことを示す研究もあるので（Kirsh et al. 2008）、最初から抗うつ薬を用いることには慎重になる必要がある。特に若年者では、抗うつ薬の投与初期に自殺の危険が高まる点が指摘されており（FDA 2004）、抗コリン作用や過量服薬による危険性が少ないということで SSRI などを安直に投与するのは控えるべきであろう。もちろん、過去にうつ病エピソードのある場合やうつ状態が長く続く場合は抗うつ薬の投与が必要になる。

SSRI を中心とする新規抗うつ薬が第 1 選択薬として推奨される中で、これらの薬物の有効性に差があるという研究が発表されており（Cipriani et al. 2009）、今後のガイドラインに反映される可能性がある。

最初の抗うつ薬治療に反応しなかった場合の治療法についての研究は十分に行われていない。



最近、主として SSRI による抗うつ薬治療に反応しなかった例に対して、新規抗精神病薬である olanzapine や aripiprazole を追加することで有効性が高まることを示す研究が多く発表されている。これらの治療法が三環系抗うつ薬単独投与より有効かどうかは定まっていないものの、新たな治療法として期待されている。

#### E. 結論

各国のうつ病治療ガイドライン・アルゴリズムの薬物治療を比較検討すると、軽症うつ病に対しては最初から薬物療法を選択しない立場が主流である。中等症以上のうつ病に対しては、SSRI を中心とする新規抗うつ薬が推奨されている。最初の抗うつ薬に反応を示さなかった場合の治療法については定まったものはない。この点については、今後の研究が必要と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 本橋伸高 (2008) 抗精神病薬開発の歴史. 最新精神医学 13 (6): 535-539
- 2) 本橋伸高 (2008) 電気けいれん療法とその他の身体療法. 上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, 大野裕, 神庭重信, 尾崎紀夫編, 気分障害, 医学書院, 東京, pp. 139-148
- 3) 本橋伸高 (2008) 電気けいれん療法. 佐藤光源, 井上新平, 丹羽真一編, 統合失調症治療ガイドライン 第 2 版, 医学書院, 東京, pp. 214-220
- 4) 安田和幸, 本橋伸高 (2008) 電気けいれん療法. 日本臨床精神神経薬理学会専門医制度委員会編, 臨床精神神経薬理学テキスト改訂第 2 版, 星和書店, 東京, pp. 307-316
- 5) 本橋伸高 (2008) 電気けいれん療法 (ECT), 経頭蓋磁気刺激法 (TMS). 大森哲郎編, 専門医のための精神科臨床リュミエール, 9, 双極性障害, 中山書店, 東京, pp. 177-182

- 6) 本橋伸高 (2009) 難治性うつ病. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集, 今日の治療指針 2009 年版—私はこう治療している, 医学書院, 東京, pp. 737-738

##### 2. 学会発表

- 1) Motohashi N: Algorithms and ECT for the treatment of depression. S-28 Neurobiology and Treatment of Depressive Disorders. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, 2008.9.13
- 2) 本橋伸高: 電気けいれん療法の進歩と課題. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会教育講演, 神戸, 2008.11.13
- 3) 本橋伸高: うつ病治療の現状と課題. 第 57 回日本農村医学会ランチョンセミナー, つくば, 2008.11.14

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



精神科薬物療法アルゴリズムの最適化と均てん化に関する研究

ー我が国と諸外国の軽症・中等症うつ病の治療ガイドラインアルゴリズムの比較検討ー

分担研究者 渡邊 衡一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 専任講師

研究要旨：現在さまざまな治療薬、また治療方法がうつ病治療において試みられている。今回新たなアルゴリズム策定や治療・介入方法の紹介を通じてうつ病治療を均てん化することを目的として、我が国と諸外国でのうつ病治療ガイドラインやアルゴリズムを比較検討した。その結果軽症うつ病に対しては、薬物療法というよりは、問題解決技法、運動、簡単な心理療法が推奨されることが多かった。中等症例では一転して薬物療法が最初に推奨されるが、特に薬物のカテゴリーを指定していなかった。薬物の選択は、効果、副作用、患者の嗜好、費用、その他いろいろな情報をもとに検討していくのが必要と考えられた。

A. 研究目的

精神神経疾患は、2005年障害調整生存年数(DALYs)において、非伝染性疾患全体の28%と、悪性腫瘍(11%)や循環器系疾患(22%)よりも高く評価された。その28%の中で、気分障害は三分の一以上を占めた<sup>1)</sup>。このDALYsは働き盛りや将来を囑望されている世代が多くなる疾患で高くなる傾向にあるが、うつ病はまさにその典型となる疾患である。我が国においては、自殺既遂者が年間3万人を超える状況がここ最近持続していて、これまで以上うつ病治療に新たな対策が求められている。その様な状況下で、うつ病治療を均てん化することはその第一歩として必要と思われる。そこで今回は軽症、中等症うつ病に焦点を当てて、我が国や諸外国の治療ガイドラインやアルゴリズムを比較検討し、今後のアルゴリズム策定に進めることを目的とした。

B. 研究方法・結果

1. 我が国の治療アルゴリズム紹介

日本精神科薬物療法研究会(JPAP)による我が国のうつ病治療のアルゴリズムでは、軽症から中等症例においては新規抗うつ薬であるが、重症例になる

と従来型抗うつ薬の使用が推奨されている<sup>2)</sup>。本来アルゴリズムは無作為対照比較試験(RCT)の結果やエキスパート達の臨床経験などから作成されるものであるが、1990年代そうした試験が少なかったため、まず1997年JPAPにより全国の精神科医に対しアンケートが行われ、この結果と国内外のエビデンスから、最初のアルゴリズムが作成された。

続いてSSRI(1999年フルボキサミン上市)とSNRIが導入された後の2001年~2002年にJPAPが初回と同様に7パターンのうつ病症例を呈示し、診断や治療に関するアンケートを実施した。この結果に加え国内外のエビデンスやレビューなどから、現在我々が知るところの我が国独自のうつ病の治療アルゴリズムが誕生したのである。アンケートの協力者によって症例の一部で軽症と中等症の判断が分かれたこともあり、このアルゴリズムでは一括して「軽症ならびに中等症」とされている<sup>2)</sup>。なお欧米では軽症が独立し、むしろ中等症~重症が一括りとなっていることが多い。

2. 諸外国のガイドライン・アルゴリズムを概観する

現在多くのガイドライン・アルゴリズムが発表されているが、それぞれの各重症度における治療・対

応、薬物を選択する際の注意点をまとめた。

2)

## 1) 軽症例

わが国では、軽症例は中等症例と一緒に扱われ、新規抗うつ薬が推奨されている。他にも表1の様に埼玉のアルゴリズム<sup>3)</sup>、米国のTMAP<sup>4)</sup>やハーバードのアルゴリズム<sup>5)</sup>、国際的なプロジェクトであるIPAP<sup>6)</sup>においてもJPAPと同様、新規抗うつ薬の使用が推奨されている。しかし米国医学会、内科学会<sup>7)</sup>では新規抗うつ薬だけでなく三環系抗うつ薬、そしてハーブであるセントジョンズワート（オトギリ草）も推奨されている。(表1)

表1

### 軽症例に対する第一推奨治療 その1

|  |  |
|--|--|
| 精神科薬物療法<br>研究会(JPAP)<br>2003             | ・SSRIかSNRI   |
| SMAP(埼玉)<br>2006                         | ・SSRI, SNRI  |
| 国際精神薬理アル<br>ゴリズムプロジェクト<br>(IPAP)<br>1995 | ・特に重症度で分けていないが、SSRIがメインで、ネファゾドン、プロピオン(NDR)、ベンラファキシン(SNRI)、モクロペマイド(RIMA)、ミルタザピン(NASSA)が代替の選択肢 |
| TMAP(テキサス)<br>1995                       | ・SSRI, プロピオン, ネファゾドン, ベンラファキシン, ミルタザピン   |
| 米国医学会・内科<br>学会<br>2000                   | ・非精神科医にとっては薬物療法(TCA, 新規抗うつ薬)やセントジョンズワート  |
| ハーバード<br>1998                            | ・SSRIかプロピオンでの十分なトライアル  |

文献1)第一推奨

米国<sup>8)</sup>、カナダ<sup>9)</sup>では心理療法と薬物療法を同等に扱い推奨している。しかし英国NICE<sup>10)</sup>、オーストラリア<sup>11)</sup>、そして生物学的治療を専門とする研究者が多く参加する生物学的精神医学会世界連合(WFSBP)のガイドライン<sup>12)</sup>ではまず第1に注意深い観察や運動、うつ病に関するパンフレットを渡す、支持的ケア、問題解決技法を推奨し、その次に簡単な認知行動療法(CBT)やカウンセリングが挙げられている。プラセボと差がなくリスク・ベネフィット比が小さいからということで、薬物療法は最初の治療として考えられていないようである。さらにNICEでは長期のCBTや対人関係療法(IPT)といった構造化された心理療法までも推奨されていない。(表

表2

### 軽症例に対する第一推奨治療 その2

|                  |  |
|------------------|--|
| カナダ<br>2004      | ・心理療法と薬物療法は同等  |
| APA(米国)<br>2006  | ・心理療法+薬物療法<br>・薬物療法は希望された場合<br>・双方が必要な場合<br>a. 希望された場合 b. 単独の治療に対する部分反応<br>c. コンプライアンス不良   |
| WFSBP<br>2007    | ・教育、サポート、問題解決技法<br>・心理療法が最初の治療モダリティとして考慮されるべき<br>・薬物療法はメインではない   |
| 英国・NZ<br>2004    | ・支持的な臨床ケアと心理教育が最も有効(薬物療法記載なし)<br>・問題解決技法や支持的カウンセリングによって補足される   |
| NICE(英国)<br>2007 | ・薬物療法は初めの治療にリスクベネフィット比が低いので推奨しない<br>・患者が介入を希望しない場合、注意深く様子観察し、待つ<br>・運動やうつ病についてのパンフレットを渡して指導<br>・うつに焦点を当てた問題解決技法や簡単なCBT、カウンセリング<br>・長期のCBTやIPTは推奨されない |

文献1)第一推奨

## 2) 中等症例

中等症例においては、一転してほとんどのガイドラインで薬物療法が推奨されている。(表3) (表4)しかしどのカテゴリーの薬物と具体的に謳っていないものが多く、さらに米国精神医学会(APA)、英国(NICE)、カナダ、オーストラリア、そしてWFSBPでは薬物療法と心理療法を同等に扱っており、心理療法の中ではCBTやIPTが推奨されている。

表3

### 中等症例に対する第一推奨治療 その1

|  |  |
|--|--|
| 精神科薬物療法<br>研究会(JPAP)<br>2003             | ・SSRI, SNRI  |
| SMAP(埼玉)<br>2006                         | ・SSRI, SNRI  |
| 国際精神薬理アル<br>ゴリズムプロジェク<br>ト(IPAP)<br>1995 | ・特に重症度で分けていないが、SSRIがメインで、ネファゾドン、プロピオン(NDR)、ベンラファキシン(SNRI)、モクロペマイド(RIMA)、ミルタザピン(NASSA)が代替の選択肢 |
| TMAP(テキサス)<br>1995                       | ・SSRI, プロピオン, ネファゾドン, ミルタザピン, SNRI(ベンラファキシン)   |
| ハーバード<br>1998                            | ・SSRIかプロピオンでの十分なトライアル  |
| STAR*D<br>2000                           | ・SSRI(シタロプラム)  |
| 米国医学会・内科<br>学会<br>2000                   | ・非精神科医にとってはTCAか、SSRIのような新規抗うつ薬   |

文献1)第一推奨

表4

## 中等症例に対する第一推奨治療 その2

| WFSBP<br>2007     | 抗うつ薬+心理療法  | 心理社会的介入 |
|-------------------|--|---------|
| APA (米国)<br>2006  | <ul style="list-style-type: none"> <li>薬物+有効な心理療法 (ECTが予定されていないければ)</li> <li>心理療法+薬物或いはECT</li> <li>心理社会的問題が重要だったり、患者が望めば</li> <li>双方が必要な場合               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 顧客心理社会的問題</li> <li>■ 対人関係問題</li> <li>■ パートナリティ障害</li> <li>■ コンプライアンス不良</li> </ul> </li> </ul> |         |
| NICE (英国)<br>2007 | <ul style="list-style-type: none"> <li>心理学的介入より前に抗うつ薬投与されるべき</li> <li>社会的サポート</li> <li>長期の構造化された心理学的介入 (CBT)</li> </ul>  |         |
| カナダ<br>2004       | <ul style="list-style-type: none"> <li>薬物療法</li> <li>心理療法 (CBT, IPT, 問題解決療法)</li> <li>薬物+心理療法は単独以上の効果はない</li> </ul>  |         |
| 豪国・NZ<br>2004     | <ul style="list-style-type: none"> <li>ほとんどすべての抗うつ薬とCBT, IPTが同等に有効</li> <li>最大の利益は、治療選択や継続において両方可能なような良好な治療関係によって得られる</li> </ul>   |         |

文獻18-第一推奨

## 3) 薬物を選択する際に考慮すべき点 (表5)

抗うつ薬の選択について、特定のカテゴリーを推奨しているのは英国 NICE ガイドラインのみで、そこでは SSRI が挙げられている。三環系抗うつ薬 (TCA) と効果は同等だが、副作用での中断が起きにくいからというのが理由であり、SSRI の中ではジェネリックの使用を推奨している。

他のガイドラインでは、薬物を選択する際に考慮すべき点として、患者の嗜好、事前の反応、症状、身体合併症、費用、利益と安全性と忍容性ととのバランス等を挙げている<sup>13)</sup>。APA では、臨床試験のデータの質も考慮すべきとしている。

表5

## 薬物選択で考慮すべき要素

|       | 患者の嗜好 | 事前の反応 | 症状 | 身体合併症 | 薬物の薬理学的反応 | 薬物相互作用 | 費用 | 副作用 | 臨床試験のデータ | 5年以上の長期性 | 自殺の危険性 | その他  |
|-------|-------|-------|----|-------|-----------|--------|----|-----|----------|----------|--------|--|
| JPAF  |       | ○     | ○  | ○     | ○         | ○      | ○  | ○   |          |          | ○      | 年齢<br>入院から来たか<br>心理・社会適応レベル<br>家族システムの問題<br>季節のアドヒアランス |
| WFSBP | ○     | ○     |    | ○     | ○         | ○      | ○  | ○   |          |          |        | 季節のアドヒアランス   |
| APA   | ○     | ○     |    | ○     | ○         | ○      | ○  | ○   |          |          |        | 精神科的存在感  |
| NICE  | ○     | ○     | ○  |       |           |        |    | ○   | ○        | ○        |        |  |
| カナダ   |       | ○     | ○  | ○     | ○         | ○      | ○  | ○   |          |          |        | 長期の寛解率   |
| 豪・NZ  |       |       |    |       |           |        |    | ○   |          |          |        | 利益と危険性のバランス  |
| ACP   |       |       |    |       |           |        | ○  | ○   | ○        |          |        | TCAも   |

文獻18-第一推奨

## C. まとめ

以上の様に軽症うつ病に関して、諸外国では必ず

しも薬物療法を第一選択としていないこと、また薬物療法とはいっても必ずしも SSRI、SNRI が第一推奨とされていないのである。新規抗うつ薬は過量服薬による危険性が少ないことを含めて使いやすいというメリットはあるが、催奇形性や activation syndrome、中絶症候群、消化器症状、性機能障害などむしろ新規抗うつ薬で多く見られる副作用もあり、それなりにコストがかかるためか諸外国のガイドライン上では所詮選択肢の一つにしか過ぎないということになる。

本邦では SSRI・SNRI の導入により現在までに多くの抗うつ薬を使用することが可能となっている。今後も何剤かが上市される予定である。既存のガイドラインやアルゴリズムを参考にしながら、少なくとも我々精神科医はうつ病治療において使用できる各薬剤のプロフィールを熟知し、目の前の患者と効果や副作用、費用等に関して議論し、治療法を選択すること、さらにはそうした情報を他科の医師に伝えていくことが求められているといえよう。

そしてうつ病の治療においては軽症と中等症例を分けて検討しなければならないと考える。

軽症例についてはガイドラインで挙げられている非薬物療法のエビデンスを調べ、それぞれのメリット・デメリットを把握すること、さらにはわが国の環境にこれらアプローチの導入が可能かどうかマンパワー、制度、コスト等の点から検討する必要があるだろう。

中等症例については薬物療法がメインとなる。しかし米国の大規模臨床試験 STAR\*D 試験 (中等症例が多くエントリー)<sup>14)</sup>において第一選択の SSRI であるシタロプラムによって寛解率が 36.8%で、第二選択のあらゆる新規抗うつ薬による増強或いは置換、さらには認知療法の導入などを試みても 30.6%程度しか加えて寛解しなかったという状況を鑑みると、ただ治療法のみを工夫するのではなく、患者の病状によって治療法を変えることも検討課題になると思われる。

今後、双極性の問題も含め、新たな病状把握法



など治療の際に考慮することも視野に入れ、新たな治療アルゴリズムを提唱できればと考えている。

#### D. 参考文献

- 1) Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, et al.: No health without mental health. *Lancet*, 370(9590):859-877, 2007.
- 2) 塩江邦彦, 平野雅巳, 神庭重信: 大うつ病性障害の治療アルゴリズム. 気分障害の薬物治療アルゴリズム(精神科薬物療法研究会編集, 本橋伸高責任編集), 19-46, 株式会社じほう, 2003.
- 3) 角田智哉, 野村総一郎: 薬物治療アルゴリズムの検証—TMAP と SMAP を通して. *医学のあゆみ*, Vol219 No13:1063-1069, 2006.
- 4) Adli, M., Rush, A.J., Moller, H.J., et al.: Algorithms for Optimizing the Treatment of Depression: Making the Right Decision at the Right Time. *Pharmacopsychiatry*, 36 suppl 3: S222-S229, 2003
- 5) ハーバード大アルゴリズム  
<http://mhc.com/Algorithms/ver4/depression/html/Flowchar.htm>
- 6) Trivedi, M.H., DeBattista, C., Fawcett, J., et al.: Developing Treatment Algorithms for Unipolar Depression in Cyberspace: International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP). *Psychopharmacology bulletin*, Vol134, No. 3:355-359, 1998.
- 7) Snow, V., Lascher, S., Mottur-Pilson, C.: Pharmacologic Treatment of Acute Major Depression and Dysthymia. *Annals of Internal Medicine*, Vol132, No. 9: 739-742, 2000.
- 8) Karasu, T.B., Gelenberg, A., Merriam, A. et al.: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder Second Edition. *American Psychiatric Association Practice Guideline for the Psychiatric Treatment*, 763-840, 2006
- 9) Depression (MDD)-Diagnosis and Management:1-15, 2004.  
[http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/depression\\_full\\_guideline.pdf](http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/depression_full_guideline.pdf)
- 10) Depression (amended) Management of depression in primary and secondary care. *National Institute for Health and Clinical Excellence*: 2007
- 11) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression: Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38: 389-407, 2004
- 12) Bauer, M., Bschor, T., Pfenning, A., et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 8(2): 67-104, 2007.
- 13) 渡邊衡一郎, 田亮介, 加藤元一郎: 諸外国のうつ病治療ガイドライン・アルゴリズムにおける新規抗うつ薬の位置づけ—諸外国でも SSRI, SNRI は第一選択薬なのか. *臨床精神薬理* Vol.11, No.10 : 1849-1859, 2008.10
- 14) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *The American Journal of Psychiatry*, 163(11): 1905-1917, 2006.

#### E. 研究発表 論文発表



1. 渡邊 衡一郎, 岸本 泰士郎, 竹内 啓善  
非定型抗精神病薬の登場によって統合失調  
症治療の副作用に対する考え方がどう変化し  
たか?  
臨床精神薬理 vol.1:29-41,2008.1
2. 小口 芳世, 富田 真幸, 渡邊 衡一郎  
臨床で役立つ「睡眠薬」Q&A  
薬局 vol.59 no.1: 76-80,2008.1
3. 菊地 俊暁, 渡邊 衡一郎  
気分障害(大うつ病性障害, 双極性障害)の治  
療について  
医薬ジャーナル Vol.44 No.1:87-96,2008.1
4. 渡邊 衡一郎  
統合失調症における remission の意義  
Schizophrenia Frontier Vol.8 No.4:  
40-45,2008.1
5. Kishimoto Taishiro, Watanabe Koichiro,  
Makita Kazuya, Kashima Haruo.  
Antipsychotic-induced hyperprolactinemia  
inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal  
axis and reduces bone mineral density in  
male patients with schizophrenia.  
Journal of Clinical Psychiatry, 69:385-91,  
2008.4
6. 渡邊 衡一郎  
統合失調症の薬物療法 さらなるアドヒアラ  
ンスの向上に向けて我々が取り組めること  
臨床精神薬理 vol.11:749-759,2008.4
7. 伊豫雅臣, 中込和幸, 渡邊衡一郎, 上島国利  
「第2回うつ病の薬物療法についての考え方」  
実態調査結果 より適切な薬物療法の推進を  
目的として  
臨床精神薬理 vol.11 No.4:683-697,2008.4
8. 田 亮介, 八木 剛平, 田辺 英, 渡邊 衡一  
郎  
精神疾患におけるレジリエンス研究—PTSD  
からの発展—  
臨床精神医学 vol.37 No.4: 349-355, 2008.4
9. Uchida Hiroyuki, Suzuki Takefumi, Mamo  
David C, Mulsant Benoit H, Kikuchi  
Toshiaki, Takeushi Hiroyoshi, Tomita  
Masayuki, Watanabe Koichiro, Yagi Gohei,  
Kashima Haruo.  
Benzodiazepine and antidepressant use in  
elderly patients with anxiety disorders: a  
survey of 796 outpatients in Japan.  
Journal of Anxiety Disorders, 23(4):477-81,  
2008.4
10. 八木 剛平, 田辺 英, 渡邊 衡一郎  
統合失調症と抗精神病薬療法 の 50 年  
臨床精神薬理 vol.11 No.6:1023-1031,2008.6
11. Uchida Hiroyuki, Suzuki Takefumi, Mamo  
David C, Mulsant Benoit H, Tanabe Akira,  
Inagaki Ataru, Watanabe Koichiro, Yagi  
Gohei, Tomita Masayuki.  
Effects of age and age of onset on prescribed  
antipsychotic dose in schizophrenia  
spectrum disorders: a survey of 1,418  
patients in Japan.  
The American Journal of Geriatric  
Psychiatry, 16(7):584-93.2008.7
12. 内田 裕之, 渡邊 衡一郎, 八木 剛平  
Salience 仮説とドパミン  
臨床精神薬理 vol.11, No.8: 1435-1440,  
2008.8
13. Suzuki Takefumi, Uchida Hiroyuki,  
Watanabe Koichiro, Nakajima Shinichiro,  
Nomura Kensuke, Takeuchi Hiroyoshi,  
Tanabe Akira, Yagi Gohei, Kashima Haruo.  
Effectiveness of antipsychotic polypharmacy  
for patients with treatment refractory  
schizophrenia: an open-label trial of  
olanzapine plus risperidone for those who  
failed to respond to a sequential treatment  
with olanzapine, quetiapine and risperidone.  
Human Psychopharmacology, 23(6):455-63, 20  
08.8

- 14.澤田 法英, 渡邊 衡一郎  
統合失調症のアドヒアランス  
臨床精神薬理 Vol.11, No.9 : 1633-1644,  
2008.9
- 15.渡邊衡一郎, 田亮介, 加藤元一郎  
諸外国のうつ病治療ガイドライン・アルゴリズムにおける新規抗うつ薬の位置づけ  
—諸外国でも SSRI, SNRI は第一選択薬なのか  
臨床精神薬理 Vol.11, No.10 : 1849-1859,  
2008.10
- 16.Takeuchi Hiroyoshi, Suzuki Takefumi,  
Uchida Hiroyuki, Nakajima Shinichiro,  
Nomura Kensuke, Kikuchi Toshiaki, Manki  
Hiroshi, Watanabe Koichiro, Kashima  
Haruo.  
A randomized, open-label comparison of 2  
switching strategies to aripiprazole  
treatment in patients with schizophrenia:  
add-on, wait, and tapering of previous  
antipsychotics versus add-on and  
simultaneous tapering.  
Journal of Clinical Psychopharmacology,  
28(5):540-3,2008.10
- 17.Suzuki Takefumi, Uchida Hiroyuki,  
Watanabe Koichiro, Kashima Haruo.  
A potentially aborted neuroleptic malignant  
syndrome following seclusion against  
uncontrollable water intoxication.  
Psychopharmacological Bulletin, 41(1) :  
164-70,2008
- 18.Suzuki Takefumi, Uchida Hiroyuki,  
Nomura Kensuke, Takeuchi Hiroyoshi,  
Nakajima Shinichiro, Tanabe Akira, Yagi  
Gohei, Watanabe Koichiro, Kashima Haruo.  
Novel rating scales for schizophrenia -  
Targeted Inventory on Problems in  
Schizophrenia (TIP-Sz) and Functional  
Assessment for Comprehensive Treatment  
of Schizophrenia (FACT-Sz).  
Schizophrenia Research, 106(2-3):328-36,  
2008
- 19.渡邊 衡一郎, 菊地 俊暁  
抗うつ薬服用者を対象としたウェブ調査 2008  
の結果に見る患者の気持ち  
臨床精神薬理, vol.11, No.12 : 2295-2304,  
2008.12
- 20.Uchida Hiroyuki, Suzuki Takefumi,  
Watanabe Koichiro, Kashima Haruo.  
Should adjective antipsychotic treatment be  
continued in remitted patients with  
depression?  
Psychiatry and Clinical Neurosciences,  
63(1):126, 2009.1
- 21.Nakajima Shinichiro, Uchida Hiroyuki,  
Suzuki Takefumi, Watanabe Koichiro,  
Kashima Haruo.  
Antipsychotic-induced paroxysmal  
perceptual alteration in a patient with  
bipolar disorder.  
Progress in Neuro-Psychopharmacology and  
Biological Psychiatry, 33(1):160-1, 2009.1
- 22.Uchida Hiroyuki, Suzuki Takefumi, Mamo  
David C, Mulsant Benoit H, Tsunoda  
Kenichi, Takeushi Hiroyoshi, Kikuchi  
Toshiaki, Nakajima Shinichiro, Nomura  
Kensuke, Tomita Masayuki, Watanabe  
Koichiro, Kashima Haruo.  
Survey of benzodiazepine and  
antidepressant use in outpatients with mood  
disorders in Japan.  
Psychiatry and Clinical Neurosciences,  
63(2):244-6, 2009.2
- 学会発表
- 1.統合失調症における remission の検討  
志田 博和, 鈴木 健文, 三澤 史斉, 渡邊

- 衡一郎, 藤井 康男, 鹿島 晴雄  
第3回日本統合失調症学会, 2008年3月
2. 統合失調症における aripiprazole への変薬が  
体重・脂質代謝・プロラクチン・QTc に及ぼ  
す影響  
竹内 啓善, 中島 振一郎, 野村 健介, 鈴  
木 健文, 菊地 俊暁, 萬木 浩, 内田 裕  
之, 渡邊 衡一郎, 八木 剛平, 鹿島 晴雄  
第3回日本統合失調症学会, 2008年3月
3. 統合失調症の新しい評価尺度 - The  
schizophrenia of common and overall  
problems for evaluation: SCOPE, 及び、The  
functioning of objective and clinical utility  
in schizophrenia: FOCUS  
鈴木 健文, 内田 裕之, 野村 健介, 竹内  
啓善, 中島 振一郎, 渡邊 衡一郎, 田辺 英,  
八木 剛平, 鹿島 晴雄  
第3回日本統合失調症学会, 2008年3月
4. ランチョンセミナー「非定型抗精神病薬は  
我々に何をもたらしたか?—安全性の観点か  
ら—」  
第3回日本統合失調症学会, 2008年3月
5. Predictors of clinical worsening following a  
switch to aripiprazole in patients with  
schizophrenia: 1-year naturalistic follow-up  
study.  
Hiroyoshi Takeuchi, Hiroyuki Uchida,  
Takefumi Suzuki, Kensuke Nomura,  
Shinichiro Nakajima, Koichiro Watanabe,  
Haruo Kashima.  
Official Scientific Journal of the Collegium  
Internationale  
Neuro-psychopharmacologicum, 2008.7
6. Antipsychotic-induced amenorrhea reduces  
bone mineral density in female patients  
with schizophrenia.  
Taishiro Kishimoto, Koishiro Watanabe,  
Naoki Shimada, Kazuya Makita, Haruo  
Kashima.  
Official Scientific Journal of the Collegium  
Internationale  
Neuro-psychopharmacologicum, 2008.7
7. New rating scales for schizophrenia: The  
SCOPE and the FOCUS.  
Takefumi Suzuki, Hiroyuki Uchida,  
Kensuke Nomura, Hiroyoshi Takeuchi,  
Shinichiro Nakajima, Koishiro Watanabe,  
Akira Tanabe, Ryosuke Den, Gohei Yagi,  
Haruo Kashima.  
Official Scientific Journal of the Collegium  
Internationale  
Neuro-psychopharmacologicum, 2008.7
8. Impacts of switching to another  
antidepressant following successful  
electroconvulsive therapy on the  
maintenance of remission in patients with  
treatment-resistant depression.  
Shinichiro Nakajima, Takuto Ishida, Rei  
Akaishi, Keisuke Takahata, Ryosuke  
Kitahata, Hiroyoshi Takeuchi, Atsuo  
Nakagawa, Kensuke Nomura, Hiroyuki  
Uchida, Takefumi Suzuki, Koichiro  
Watanabe, Haruo Kashima.  
Official Scientific Journal of the Collegium  
Internationale  
Neuro-psychopharmacologicum, 2008.7
9. How do patients cope with adverse effects of  
antidepressants? A large-scale  
interpret-based survey in Japan.  
Toshiaki Kikuchi, Koichiro Watanabe,  
Takashi Tsuboi, Shoko Nozaki, Haruo  
Kashima, Takefumi Suzuki, Hiroyoshi  
Takeuchi, Hiroyuki Uchida.,  
Official Scientific Journal of the Collegium  
Internationale  
Neuro-psychopharmacologicum, 2008.7
10. Adherence to antidepressant treatment  
among newly treated patients: A



retrospective chart review.

Norifusa Sawada, Koichiro Watanabe, Takefumi Suzuki, Toshiaki Kikuchi, Yoshiyo Oguchi, Shinichiro Nakajima, Takashi Handa, Haruo Kashima.

Official Scientific Journal of the Collegium Internationale

Neuro-psychopharmacologicum, 2008.7

11. Effects of discontinuing benzodiazapine-derivative hypnotics on cognitive and motor functions in the elderly: A pilot study.

Kenichi Tsunoda, Akira Tanabe, Hiroyuki Uchida, Takefumi Suzuki, Masayuki Tomita, Tetsumori Yamashima, Koichiro Watanabe, Haruo Kashima.

Official Scientific Journal of the Collegium Internationale

Neuro-psychopharmacologicum, 2008.7

12. シンポジウム「統合失調症へのプラセボ試験の是非」

シンポジウム「精神科専門薬剤師への期待, 気分障害に関して」

第18回日本臨床精神神経薬理学会, 2008年10月

13. ランチョンセミナー「我々が統合失調症に求める治療ゴールとは」

第36回日本精神科病院協会精神医学会, 2008年10月

14. ディベートセッション「ペロスピロンの不安障害に対する効果—セロトニン1A受容体に働くことの意義—」

第1回日本不安障害学会学術大会, 2009年3月

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

#### 3. その他 なし