

日本うつ病学会治療ガイドライン

Ⅱ. 大うつ病性障害 2013 Ver. 1.1

平成 25 年 9 月 24 日 作成

制作

日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会

執筆者 (50 音順)

伊賀淳一 3)、大森哲郎 3)、小笠原一能 4)・2 3)、尾崎紀夫 4)、神庭重信 6)、杉山暢宏 8)、富田真幸 1 6)、野村総一郎 1 1)、渡邊衡一郎 2 1)

執筆協力 (50 音順)

宇野洋太 4)、菊地俊暁 2 4)、木下善弘 8)、三浦智史 6)、本村啓介 6)

気分障害の治療ガイドライン作成委員会 (50 音順)

秋山剛 1)、大野裕 2)、大森哲郎 3)、尾崎紀夫 4)、加藤忠史 5)、神庭重信 6)、黒木俊秀 7)、杉山暢宏 8)、寺尾岳 9)、中込和幸 1 0)、野村総一郎 (委員長) 1 1)、橋本亮太 1 2)、樋口輝彦 1 0)、古川壽亮 1 3)、前久保邦昭 1 4)、水島広子 1 5)、三村將 1 6)、宮岡等 1 7)、本橋伸高 1 8)、山田和男 1 9)、山脇成人 2 0)、渡邊衡一郎 2 1)、渡邊義文 2 2)

(所属は文末に記載)

序

日本うつ病学会は、このたび大うつ病性障害（大うつ病）の治療ガイドライン 2012 ver. 1 を作成した。学会が発表するガイドラインとしては、日本で始めてのものである。その後、若干、語句を訂正し、2013 ver. 1. 1 を発表した。

従来参照されることの多かった、精神科薬物療法研究会による「気分障害の薬物治療アルゴリズム」は、厚生労働省の研究費を受けた研究者グループにより策定されたもので、精神科医はもとよりプライマリケア医へも広く浸透した。うつ病・うつ状態を適応とする新薬が次々に開発された時期にあつて、その初版(1998年)および改訂版(2003年)は、大うつ病治療の貴重な指針となった。

しかし、2003 年を最後に今日まで改訂が行われてこなかった。実はこの 10 年の間に、新規抗うつ薬の新たな副作用が注意喚起され、また、軽症大うつ病における新規抗うつ薬の有効性をめぐり国際的な議論が巻き上がり、各国のガイドラインにも影響が及んだのである。したがって、日本うつ病学会では、これら諸議論を踏まえて、最新のエビデンスを盛り込み、かつ現在の医療体制や日常臨床の実情を勘案したガイドラインが必要であると判断した。

ちなみに、本学会の双極性障害治療ガイドラインは、双極性障害の性質に鑑みて、精神科専門医を対象として策定されたものである。本ガイドラインも同じく、精神科専門医が、最新のエビデンスに則った治療を行う際に、もっとも良く活用されるものである。大うつ病の治療は、ガイドラインさえ読めば誰にでもできるというものでは決してないからである。また、時と場合に応じて、ガイドラインにしばられずに、医師の裁量で治療を工夫することも必要であろう。

とはいえ、大うつ病は有病率が高く、軽症の患者ではかかりつけ医を受診していることも多い。非精神科

専門医が大うつ病の治療を行うに際しては、うつ病に関する専門書（文末に掲載）を読み、専門の学会や医師会の研修会に複数回参加するなど、うつ病治療の最低限の知識を身につけていることが望ましい。その上で、本ガイドラインを活用していただきたい。ただしその場合でも、「2. 軽症うつ病の治療」だけを読んで応用するのではなく、全章を通して読んだ後に治療にあたって頂きたい。軽症と見えたものが中等症であったり、妄想や自殺念慮を伴っていたりすることも稀ではない。治療の途中で重症化することも少なくない。また、併存障害を鑑別していないと、治療のゴールを適切に設定できないこともある。かかりつけ医の方々は、可能な限り、精神科専門医と連携して治療を進めていただきたいと思う。

本ガイドラインは、全章が一体となって、体系化されている。うつ病治療の体系知をもつことで、始めて軽症うつ病の治療もよりよく行える、という理解に立って書かれている。したがって本ガイドラインを参考にされる方は、やや分量があるものの、「1. うつ病治療計画の策定」を精読していただきたい。大うつ病の治療を始めるにあたっては、詳しい診断面接（検査含む）により、患者さんの診立てをおこない、初診から治療終了までの全体を見通して、大まかに治療計画を立てることが必要である。本章は、その際必要となる鑑別診断、自殺念慮の評価、治療の場の選択、薬物療法や精神療法の注意点など、最低限必要な知識を取り上げている。患者背景や病態の理解を深めることは、より適切な治療に結びつくのである。

さらに本ガイドラインの特徴を幾つか説明しておきたい。

(1) 本ガイドラインは DSM-IV 分類を採用している。質の高い臨床研究のほとんどは、治験も含めて、併存障害を除外した大うつ病（DSM 分類）を対象として行われるので、本ガイドラインの対象も、同じく併存障害をもたない大うつ病である。しかしながら、実際の

臨床では、発達障害、物質使用障害、不安障害、パーソナリティ障害などを併存している場合がしばしばある。その様な患者さんは、精神科専門医がみるべきであり、そこでは極めて高いスキルを要求されるので、その解説は専門書に譲った。

(2) 適応障害や気分変調症は、大うつ病との鑑別が特に難しい場合がある。しかもこれらは、治療法も含めて、十分に研究されているとは言えない障害であるので、本ガイドラインでは対象としなかった。

(3) 多くのガイドラインは、治療法に関するエビデンスの質と量に従って、治療の推奨程度を決定する。しかしエビデンスは、近年登場した薬剤に多いのである。これは、新薬の開発に厳しい基準が課せられたことと関係する。古い薬剤は、臨床感覚では有用であると思われていても、厳密で大規模な臨床試験が行われていないことが多い。これは一つの例であるが、エビデンスには数々のバイアスがあることを知って読んでいただきたい。

(4) さらに、(3)と同様の理由で、エビデンスとしては不十分であるため、支持的精神療法、心理教育などの非薬物療法の記述が少なくなりがちである。しかし本ガイドラインでは、これらの診療行為の重要性について、敢えて言及することにした。精神科専門医であれば、言わずもがなの診療であるが、非専門医の方が読まれても、誤解が生じないようにとの配慮からである。

(5) 治療アルゴリズムを作成しなかった。上述の「気分障害の薬物治療アルゴリズム」では、アルゴリズムは、膨大なエビデンスを解説した本文を理解し、適切な治療を進めるための補助として位置づけられたものであった。しかしながら実際には、視覚に強く訴えるアルゴリズムだけが一人歩きし、一部では通リ一遍の治療が広がった感がある。そこで本ガイドラインでは、知識の整理のための簡単な「サマリー」を作成したが、あくまで本文を読み込んでいただきたいと思う。

(6) 「うつ病」の定義は一義的に決められていない。本ガイドラインでは、厳密な臨床研究の対象とされることの多い大うつ病 (DSM-IV) を「うつ病」と位置づけている。本文中、「うつ病」とあるところは、「大うつ病」と読み替えて頂きたい。専門家の間では、若年者の軽症抑うつ状態の研究が盛んに行われている。この一側面を切り取った「現代型 (新型) うつ」は、マスコミ用語であり、精神医学的に深く考察されたものではなく、治療のエビデンスもないので、取り上げていない。

(7) 本稿では、便宜上、新規抗うつ薬、SSRIs、SNRIs、TCA/non-TCA、非定型抗精神病薬などの総称・通称を用いているが、各薬剤で作用、相互作用、有害作用、代謝経路などはそれぞれ異なっているので、十分注意することが必要である。

(8) 治療法は、エビデンスに準拠して推奨したもので、かならずしも保険適応の有無を考慮していない。

日本うつ病学会ガイドライン委員会は、新たな重要な情報、適切なコメントを受けて、ガイドラインを適宜更新する予定である。完全なガイドラインというものはない。医学では、以前正しいとされていたことが修正されることが時にある。常に最新版を利用いただきたいと思う。

▼参考文献

- 1) 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸 (訳): DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 新訂版, 医学書院, 2003
 - 2) 加藤進昌, 神庭重信, 笠井清登 (編著): TEXT 精神医学. 改訂4版, 南山堂, 2012
 - 3) 野村総一郎, 樋口輝彦, 尾崎紀夫, 他 (編): 標準精神医学. 第5版, 医学書院, 2012
- 〔2〕、3) などの精神医学の教科書に載っている診断・分類の章、気分障害の章、治療学の章〕

大うつ病性障害の治療ガイドライン サマリー

《本サマリーについて》

序文にもあるように、本ガイドラインは、適切な診断とともに治療計画を策定し、その上で適切な治療を進めるための指針である。ここに挙げるサマリーは、あくまで知識を整理し全体像を把握するための補助資料である。ガイドラインを使用する者は必ず本文を読んでいただきたい。

1. うつ病治療計画の策定

同章の表 1-1、表 1-5 を参照のこと。

2. 軽症うつ病

■全例に行うべき基礎的介入

- ・患者背景、病態の理解に努め、支持的精神療法と心理教育を行う

■基礎的介入に加えて、必要に応じて選択される推奨治療

- ・新規抗うつ薬
- ・認知行動療法

3. 中等症・重症うつ病（精神病性の特徴を伴わないもの）

■推奨される治療

- ・新規抗うつ薬^{a)}
- ・TCA/non-TCA^{a, b)}
- ・ECT^{c)}

■必要に応じて選択される推奨治療

- ・BZD の一時的な併用^{d)}
- ・Li、T3/T4、気分安定薬による抗うつ効果増強療法^{e)}
- ・AAP による抗うつ効果増強療法^{e, f)}
- ・EBPT の併用^{g)}

■推奨されない治療

- ・BZD による単剤治療
- ・スルピリドや AAP による単剤療法
- ・中枢刺激薬
- ・バルビツール製剤（ベゲタミンを含む）
- ・精神療法単独による治療
- ・抗うつ薬の多剤併用、抗不安薬の多剤併用など、同一種類の向精神薬を合理性なく多剤併用すること

4. 精神病性うつ病

1 精神病性うつ病

■推奨される治療

- ・抗うつ薬と抗精神病薬の併用
- ・修正型電気けいれん療法
- ・抗うつ薬単剤で治療開始し、効果不十分ならば抗精神病薬を追加

2 緊張病症状を伴ううつ病

■推奨される治療

- ・ベンゾジアゼピンの経口または非経口投与
- ・修正型電気けいれん療法

脚注

- a) : 抗うつ薬を使用する場合は、24 歳以下の若年患者に対する自殺関連行動増加、いわゆるアクチ

ベーション（症候群）、中止後症状などに特に注意する。

- b)：重症例では TCA/non-TCA を含めた全ての抗うつ薬が第一選択薬となり得る。
- c)：自殺の危険や栄養学的に生命危機が切迫している場合は積極的に考慮する。
- d)：常用量依存に注意し漫然と継続しない。
- e)：抗うつ薬を十分量・十分期間使用しても、部分反応に留まる場合に、抗うつ効果増強療法を考慮する。
- f)：AAP の長期併用に関する臨床上の是非は明らかではない。
- g)：維持期に再発予防を目的として行う。

AAP: atypical antipsychotics（非定型抗精神病薬）、
BZD: benzodiazepine（ベンゾジアゼピン受容体作働薬）、
EBPT: evidence-based psychotherapy（治療効果のエビデンスが示されている精神療法）、
ECT: modified electroconvulsive therapy（修正型電気けいれん療法）、
Li: lithium（リチウム）、
T3/T4: triiodothyronine/levothyroxine（トリヨードサイロニン／レボチロキシン）、
TCA: tricyclic antidepressant（三環系抗うつ薬）

1. うつ病治療計画の策定

はじめに

近年、臨床現場で、「操作的診断基準の導入以降、うつ病が多様化して治療方針が立てづらい」と語られることが少なくない。「うつ病の診断基準」として、一般に（医療関係者も含む）使用されているのは『精神疾患の診断・統計マニュアル テキスト修正第4版』（DSM-IV-TR）の「大うつ病エピソードの診断基準」（American Psychiatric Association, 2004; p. 339-46）であり、この診断基準に基づいた確認の後、どのような診断プロセスが必要なのか周知されていない、あるいは実行されていないことも多いように感じられる。ところが、この診断基準に含まれる患者群は極めて多様であり、この段階で治療方針を立てることは困難である。例えば、大うつ病エピソードに合致している患者に遭遇した場合、一般身体疾患による抑うつ状態の可能性、過去の躁ないし軽躁病相の存在が示唆する双極性障害である可能性、大うつ病性障害であると同時に他の精神疾患（発達障害を含む）やパーソナリティ障害を伴う可能性などを検討して、各患者の特性を明らかにした上で、治療方針を立てることが重要である。

一方、「多様化したうつ病」を細分化することを企図した「〇〇うつ病」がいくつか提唱されている。これらは、主として精神医学の専門家による考察や仮説の段階にある概念であって、まだ今後の検討が必要とされているものである。しかも最近では、マスコミ用語である「新型（現代型）うつ病」などが、医学的知見の明確な裏打ちなく広まったため混乱を生じている。さらに、「抗うつ薬を含む向精神薬の有効性や安全性に関する疑義」が、再々報じられているが、向精神薬が処方されている患者の診断と評価の重要性を指摘されることは比較的少ない。

この様な状況下、日本うつ病学会に対して、「うつ病

診療にあたる臨床家は、治療計画をどの様に立案すれば良いか」を治療ガイドラインとして呈示することが求められた。以上を踏まえ、本ガイドラインではまず、「大うつ病エピソードに合致する患者を診療するに当たり、どのような診断・評価の過程を経て、治療の方針と計画を策定していくべきか」を示すこととする。

なお、本稿では、これまで行われた研究で使われた用語を尊重して、同一の気分障害に異なる呼称を用いる場合があるが、相互関係は以下のとおりに規定する。うつ病と単極型（単極性）うつ病はほぼ同じ意味であり、DSM-IV-TR の大うつ病性障害におおむね対応する。躁うつ病は、DSM-IV-TR の双極性障害とおおむね対応する。気分障害はうつ病相・躁病相・混合病相の3つの病相で構成されるが、各々DSM-IV-TR の大うつ病エピソード・躁病エピソード・混合性エピソードに該当する。

また、本ガイドラインの診断はDSM-IV-TRに則っており、各診断基準や多軸診断、併存診断など、DSM-IV-TRの診断体系を理解していることが、本ガイドライン使用の前提である。

A

把握すべき情報（表1-1）

精神疾患の診断において、画像検査、生化学・生理学的検査から得られる情報は診断確定に直結しないのが一般的であり、うつ病の場合も例外ではない（American Psychiatric Association, 2004; p342）。一方、大うつ病エピソードの診断基準を満たす精神症状を呈している患者に遭遇した際、「一般身体疾患による気分障害」を鑑別することが優先事項である（American Psychiatric Association, 2004; p. 341, 344-5）。さらに、身体疾患患者における抑うつ状態・うつ病の有病率が一般人口より高い（Evans et al, 2005）ことも考慮すれば、身体疾患の病歴および使用薬

剤の聴取とあわせ、諸検査の必要性は高い。

【表 I-1】 把握すべき情報のリスト
(治療者・患者関係の形成を勘案しながら確認)

- 1) 言い間違い・迂遠さの有無を観察
- 2) 身長・体重・バイタルサイン(栄養状態を含む)
- 3) 一般神経学的所見(パーキンソン症状、不随意運動を含む)
- 4) 既往歴:糖尿病・閉塞隅角緑内障の有無を確認
- 5) 家族歴:精神疾患・自殺者の有無を含めて
- 6) 現病歴:初発時期、再発時期、病相の期間、「きっかけ」「悪化要因」、生活上の不都合(人間関係、仕事、家計など)
- 7) 生活歴:発達歴・学歴・職歴・結婚歴・飲酒歴・薬物使用歴を含めて
- 8) 病前のパーソナリティ傾向:他者配慮性・対人過敏性・発揚性・循環性・気分反応性の有無を含めて
- 9) 病前の適応状態:家庭、学校、職場などにおいて
- 10) 睡眠の状態:夜間日中を含めた睡眠時間、いびき・日中の眠気の有無の聴取
- 11) 意識障害・認知機能障害・知能の低下の有無
- 12) 女性患者の場合:妊娠の有無、月経周期に伴う気分変動、出産や閉経に伴う気分変動

また情報聴取の過程で、言い間違いや迂遠さが目立れば、意識障害や認知機能・知能の低下を疑い、「一般身体疾患による気分障害」の検討を精細に実施する必要がある。

うつ病の診断確定には、患者および家族（場合によっては職場関係者などを含む）からの情報収集が極めて重要である。現在呈している抑うつ症状の確認に加え、過去の躁病・軽躁病相の有無を特定することが、双極性障害との鑑別上、必須であり、患者本人が「病歴」とは意識していない生活歴を聴取する中で、これら過去の病相が判明する場合もある。ただし、初診時に聞くべきことと、患者との関係性が形成されてから尋ねるべきことを区別し、尋ねる際には「診療上重要な事柄なので、教えて頂きたいのですが」等と前置きするなどの配慮も必要となる。

また一般臨床場で、この章で述べるような事項を把握するためには、質問票などを補助的に活用するのも一つの方法である。

i. 理学的所見

「一般身体疾患による気分障害」の鑑別、薬物治療を実施するため、また食欲の変化に伴う栄養状態などを把握する上で、身長・体重・バイタルサインといった

基本的理学所見と、パーキンソン症状や不随意運動の有無など一般的神経学的所見は得ること。

ii. 既往歴

まず、不安障害や気分障害をはじめとする各種精神疾患に関する治療歴の有無と治療内容、治療反応性を確認する。

身体疾患を持つ患者では、うつ病を発症しやすいため(Evans et al, 2005) (表 I-2)、入院ないし継続的通院が必要であった疾患や、受診はしなかったが生活に支障をきたしたような症状の既往は必ず把握する。抑うつ状態を含む気分障害を引き起こしやすい一般身体疾患と薬剤を表 I-3 に示した。

【表 I-2】身体疾患のうつ病併発率

身体疾患	うつ病発症(%)
心疾患	17-27
脳血管疾患	14-19
悪性腫瘍	22-29
アルツハイマー病	30-50
慢性疼痛を伴う身体疾患	30-54
一般人口	10.3

(Evans et al., 2005)

また、向精神薬の禁忌に該当しやすい疾患である糖尿病や閉塞隅角緑内障の有無は、クローズド・クエスチョン（「はい」か「いいえ」かで答える形式の質問）で確認しておくことが必要である。

iii. 家族歴

気分障害をはじめとする精神疾患の家族歴や、自殺既遂者が血縁者にいたかどうかは、診断や経過予測上も有用であり〔例・①近親者に双極性障害があれば、当該患者も単極性よりは双極性の抑うつ状態の可能性が高い(Kiejna et al, 2006)、②何らかの精神疾患の

家族歴があれば、うつ状態が遷延しやすく自殺企図が起きやすい(Holma et al, 2011)] ので、治療者・患者関係の形成を勘案しながら確認する。

【表 I-3】 (American Psychiatric Association, 2004: pp387-94)

気分障害(主として抑うつ状態)を引き起こしやすい一般身体疾患	
脳血管障害・神経変性疾患	脳卒中、Parkinson病、Huntington病、認知症
内分泌疾患	甲状腺機能亢進症または低下症、副甲状腺機能亢進症または低下症
自己免疫疾患	全身性エリテマトーデス
癌	肺癌
気分障害を引き起こしやすい物質	
中毒・離脱	アルコール、アンフェタミン、コカイン、アヘン類、フェンシクリジン、鎮痛薬、睡眠薬、抗不安薬
治療に用いられる薬剤	麻酔薬、鎮痛薬、抗コリン薬、抗てんかん薬、抗圧薬、抗パーキンソン薬、抗潰瘍薬、強心薬、経口避妊薬、向精神薬(抗うつ薬、ベンゾジアゼピン、抗精神病薬)、筋弛緩薬、ステロイド
同上(特に抑うつを引き起こしやすいもの)	大量のレセルピン、副腎皮質ステロイド、蛋白同化ステロイド、インターフェロン
重金属・毒物	ガソリンや塗料などの揮発性物質、有機リン系殺虫剤、神経ガス、一酸化炭素、二酸化炭素

iv. 生活歴：発達歴・学歴・職歴・婚姻歴を

把握する

発達歴としては、1歳半・3歳児の各健診で言葉・運動の遅れを指摘されたかどうかの把握だけでは不十分である。幼児期の対人関係について、1) 母親などに感情を共有する目的で興味あるものを持ってきて示したり、指さして伝えたか、2) 同年代の子どもたちに興味を示したり、他の子どもと一緒にストーリーを柔軟に展開して遊ぶような想像的なごっこ遊びを行っていたか、3) 人見知りや後追いはどうだったかなどを確認し、感覚過敏(例・シャツの首筋についているタグが気になる、ささいな音を気にする・嫌がる、ささいな音で容易に目を覚ます)の有無を尋ねることは、広汎性発達障害の併存を推定するのに有用である。また小学校などで本人としては気を付けているにもかかわらず忘れ物・なくし物が多い、周囲の刺激に気がそれやすいなどのエピソードがあれば、注意欠陥多動性障害の併存を疑うことが必要である。

学歴と学業成績に関する情報は、知的水準を推量する、あるいは患者本人に本来期待される社会的機能を

推定するために必要である。得意・不得意科目を知ること、認知機能の偏りの推定に役立つ。また知的水準に見合わない学校での不成績は、背景に発達障害や養育環境の問題など、何らかの要因が隠れていることもあり、注意を要する。

職歴は、職種・期間・転職の理由等を尋ねる。転職回数が多い場合や突然起業に踏み切った経歴、婚姻歴の多さ、それまでの生活歴から不自然な出費がある場合などは、躁病・軽躁病相の可能性を考慮する。

自殺念慮・自殺企図の有無と自傷歴も確認しておく。またうつ病患者ではアルコールや規制薬物の乱用・依存が併存しやすく、治療に影響することが多いので飲酒歴、薬物使用歴(Davis et al, 2008)も確認する。中毒・離脱により気分障害を引き起こしやすい物質を表I-3に挙げた。

v. 病前のパーソナリティ傾向

患者の病前のパーソナリティ傾向として、外向的か内向的か、几帳面かどうか、周囲の人に気をつけてしまうタイプか(他者配慮性)、他人の評価を気にするか(対人過敏性)などに加え、元々明るく活発かどうか(発揚性)、気分の波があったかどうか(循環性)、出来事によって気分が変わりやすいかどうか(気分反応性)の確認は重要である。受診時点で「抑うつ症状」が見られる患者であっても、発揚性・循環性・気分反応性が元々強ければ、双極性障害の可能性も考慮する必要がある。また、パーソナリティ傾向を確認する中で、パーソナリティ障害はもとより、強迫性障害や社交不安障害などの不安障害、ならびに広汎性発達障害の併存に関するヒントが得られる場合もある。また、本人自身の考えるパーソナリティ傾向と、家族など周囲の評価とは異なる場合もあるので、両者から情報を得ることが望ましい。

vi. 病前の適応状態の確認

うつ病治療における治療目標は、症状が軽快することに加えて、家庭・学校・職場における「病前の適応状態」へ戻ることである。したがって、生活歴と病前のパーソナリティ傾向を加味しながら、当該患者の「病前の適応状態」を確認することが重要である。また、「病前の適応状態」を確認する中で、「I 軸および II 軸の併存」、特に広汎性発達障害、パーソナリティ障害の併存、あるいは双極性障害が潜在している可能性を検討する。

vii. ストレス因子の評価

うつ病が発症あるいは再発する際、ストレスフルな生活上の出来事が誘因となることが多い。ストレス因子を誘因として発症、再発した場合でも、中等症以上の大うつ病性障害の診断基準を満たす場合は、誘因としての生活上の出来事の内容そのものに捉われて心因性と断定せずに、標準的な急性期治療を行うべきである。ただし、愛する者と死別した後に軽度のうつ状態となった場合は、2 か月未満に自然寛解すれば、その他の基準を満たしても、大うつ病性障害ではなく、死別反応と診断される点には注意を要する。

viii. 睡眠の状態

うつ病患者の約 90%において症状としての不眠を認め、実際、うつ病患者を対象とした睡眠ポリグラフの結果、睡眠の維持不良、深睡眠（徐波睡眠）の減少、REM 睡眠の増加などが報告されている（Srinivasan et al, 2009）。

睡眠時無呼吸症候群（SAS）は発症頻度が高く、抑うつ状態を呈する患者も多いので（Sharafkhaneh et al, 2005）、睡眠に関して尋ねる際、日中の眠気やいびきの有無を確認し、SAS の可能性があれば簡易ポリグラフなどの検査を実施すべきである。

過眠は、非定型の特徴（非定型うつ病）（American Psychiatric Association, 2004; p. 404-6）に関連しており（表 1-4）、また以下でも述べるように、非定型う

つ病は双極性障害の潜在を疑う徴候の 1 つでもあるので、夜間・日中を含めた睡眠時間や眠気の状態も把握する。

【表 1-4】 非定型の特徴

- A. 気分の反応性（現実の、または可能性のある楽しい出来事に反応して気分があかるくなる）
- B. 次の特徴のうち 2 つ（またはそれ以上）
 - (1) 著明な体重増加または食欲の増加
 - (2) 過眠
 - (3) 鉛様の麻痺（手や足の重い、鉛のような感覚）
 - (4) 長期にわたる、対人関係の拒絶に敏感であるという様式（気分障害のエピソードの間だけに限らない）で、著しい社会的または職業的障害を引き起こしている。
- C. 同一エピソードの間にメランコリー型の特徴を伴うもの、または緊張病性の特徴を伴うものの基準を満たさない。
 （American Psychiatric Association, 2004: pp404-406）

ix. 女性患者の場合

妊娠中の抗うつ薬服用については、先天性心血管奇形のリスクが高まるとの報告もあり（Einarson et al, 2008; Ramos et al, 2008）、女性患者に対しては妊娠の有無を必ず確認しておく。

月経の有無に加えて、月経周期に伴う月経前症候群あるいは月経前不快気分障害の既往も確認する（Grady-Weliky, 2003）。出産後（Ishikawa et al, 2011）・閉経期（Parry, 2008）のうつ病発症も少なからずみられるので、これらの時期についても、気分変動の有無を確認する。

B

施行すべき検査

i. 血液・尿検査

主に一般的身体状態の把握と身体合併症の鑑別のために以下のような検査を行う。

◇血算 白血球分画 AST ALT γ GTP CPK AMY
総蛋白 ALB TG 総 chol HDL-C BUN CRE
Na K Cl 血糖 TSH FT4

◇尿定性検査 尿沈渣

ii. 生理学的検査

向精神薬、特に三環系抗うつ薬などは心筋伝導障害を来す可能性のあるものが含まれる (Goodnick et al, 2002) ので、問題となる変化 (QTc の著明な延長など) の有無を、既往歴で聴取する。そして必要な場合には心電図などによって確認する。脳波も、てんかんや一般身体疾患に伴う気分障害の鑑別のために有用である。

iii. 画像検査

頭部 CT (または MRI) は中枢神経系器質疾患の鑑別の必要性が高い場合には、いずれかの時点で実施する。高齢者では、脳血流シンチグラフィ (SPECT) を実施することが認知症との鑑別上、有用である。

iv. 心理検査

うつ病相の重症度を数値化する意味で、Beck Depression Inventory (BDI)、Zung の Self-rating Depression Scale (SDS)、Social Adaptation Self-evaluation (SASS) などの質問紙は補助診断ツールとして有用である。可能ならば Hamilton's Rating Scale for Depression (HAM-D) などの面接による症状評価を実施する。認知機能の低下や意識障害を疑わせる症例では、Mini Mental State Examination (MMSE) などの施行が望ましい。

うつ病患者でも認知機能の障害が持続し心理社会的機能障害 (Kennedy et al, 2007) や、就労技能の低下 (Baune et al, 2010) に繋がることが指摘されている。したがって、Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III) などによって認知

機能のプロファイルを把握することも重要である。^{*1}

C

注意すべき徴候 (表 I-5)

i. 自殺念慮・自殺企図

米国で検証された結果によれば、一般人口に比較した自殺危険率が、大うつ病性障害の外来患者で約 5 倍、自殺企図でない入院患者で約 10 倍、自殺企図による入院患者で約 20 倍に上昇する (Bostwick and Pankratz, 2000)。したがって、うつ病患者の治療においては、常に自殺リスクを評価しながら、治療方針を立案することが重要である。

【表 I-5】 注意すべき徴候のリスト

- 1) 自殺念慮・自殺企図の有無と程度
- 2) 自傷行為・過量服薬の有無と状況
- 3) 一般身体疾患による気分障害の除外
- 4) 身体合併症・併用薬物の有無と状況
- 5) 併存症 (DSM-IV-TR の I 軸・II 軸で): 不安障害、発達障害 (広汎性発達障害、注意欠陥多動性障害) パーソナリティ障害
- 6) 双極性混合状態 (例: 焦燥感の強いうつ状態、不機嫌な躁状態)
- 7) 双極性うつ状態 (例: 若年発症、うつ病相の多さ、双極性障害の家族歴)
- 8) 過去の (軽) 躁状態 [活動性の変化 (例: 「いつもより活動的で調子が良いと感じた時期」)「普段より仕事がはかどった時期」]「よりたくさんアイデアが浮かんだ時期」]、生活歴の確認 (例: 職歴などの変化)]
- 9) 精神病症状 (例: 気分不一致した微小妄想、気分不一致しない被害妄想・幻聴。若年者では統合失調症との鑑別)

自殺リスクの評価に際して、最も注意すべき点が、自殺企図が切迫しているか否か (Holma et al, 2010) の判断である。自殺念慮が強く、自殺企図の切迫しているような場合は、家族に十分注意して見守ることを伝えた上で、入院治療を考慮する必要がある。自殺の計画を具体的に考えている場合は、特に切迫性が高いと考えられるので、非自発的入院も含めて本人の保護に重点を置いた対応をとるべきである。

なお自殺危険率の高いうつ病患者の特徴として表

^{*1} なお各検査の実施においては、保険診療上の適応を考慮すること。

I-6 のような特性が挙げられている (Whooley and Simon, 2000) ので、該当する患者に対しては、より配慮が必要である。

【表 I-6】 自殺危険率の高いうつ病患者の特徴

◆基本的特徴

男性(5-10倍)、65歳以上、単身者(特に子どもがいない)

◆病歴・家族歴

自殺企図の既往あり 精神科入院歴あり、
自殺の家族歴あり

◆合併疾患

アルコール・薬物依存の併発
パニック障害の併発・不安の強さ
重症身体疾患の併発

(Whooley MA et al, 2000)

また抗うつ薬使用後に、後述の、いわゆる「アクチベーション（症候群）」などの自殺関連行動が生じる場合があり、注意を要する。

ii. 自傷行為・過量服薬

自傷行為に関しても注意が必要である。第一に、自傷行為の背景にある患者の精神状態を把握することに努める必要がある。その上で、自傷行為の引き金になる出来事や状況、希死念慮を伴っているか否か、将来に対する考え、特に生きる意志や助けを受け入れる気持ちなどを確認することが重要である。

手関節部や前腕などへの浅い切創を繰り返しているケースでは、それが死亡に直接つながる可能性は低いものの、長期的には自殺既遂の危険が高い状態なので (Skegg, 2005) 軽視できない。自殺念慮の増強がないかどうかを意識的に確認し、増強時には入院治療も考慮する。さらに前項の自殺危険率の高い群に該当する患者や、自傷の際に発見されるのを避けようとする患者、医療的に重篤な自傷を行う患者 (Skegg, 2005)、顔面・頸部・陰部・乳房など、身体が目立つ部位や痛覚の強い部位への自傷行為は、自殺既遂を含め、より重

大な事態につながりやすく、同時に精神病症状など重度の機能障害をきたしている場合にも起こりやすいため (B. W. Walsh, 2007)、十分な問診と入院を含めた慎重な対応が求められる。

過量服薬が見られている場合も、事故による死亡のリスクが高いため、次の (1) ~ (4) などの注意が必要となる。

- (1) 過量服薬の際、心筋伝導障害により高い致死性を示しうる三環系抗うつ薬 (Hawton et al, 2010) 等の処方、十分な配慮のもとに行う。
- (2) 腎毒性・神経毒性などから致死性の高い炭酸リチウムの処方も同様に十分な配慮のもとに行う。
- (3) 薬剤を家族管理にする。
- (4) 一度に多量の薬剤を手にしないように受診間隔を短く設定する。

iii. 身体合併症・併用薬物の存在

身体合併症がある場合、疾患そのものによって投与薬剤の代謝動態や副作用の出やすさが変化する可能性があるため、処方に関する配慮が必要となる。

また併用薬物によって、投与薬剤の相互作用により (チトクローム P450 や、後述の P 糖蛋白を介して) 代謝動態が変化する可能性もあるので、複数薬剤が併用される場合にも、配慮が必要である。

iv. 多軸診断と併存 (comorbidity)

「症状に基づく操作的診断基準は、原因別である伝統的診断体系に比較して、原因を考慮した治療につながらない」といった批判がある。確かに、症状による診断に依拠する結果、診断の妥当性が低下し、1 つの診断区分に多様な病態が混在して、治療方針が立ちにくい。

この欠点を補うために DSM-IV-TR は多軸診断を導入しており (American Psychiatric Association, 2004;

p. 39-51)、精神障害の診断(I軸)に加えて、パーソナリティ障害と知的障害(精神遅滞、II軸)、身体合併症(III軸)、心理社会的因子(IV軸)、全般機能(V軸)を評価することを前提にしている。またDSM-IV-TRでは「精神障害同士の併存」が重視されており、「大うつ病性障害に併存している精神障害の有無」、「大うつ病性障害に併存しているパーソナリティ障害、知的障害の有無」を検討し、各々I軸、II軸に列記することになる。併存する精神障害により治療方針や予後が影響を受けるため、治療計画の立案上も併存の有無を検討することが重要である。

すなわち、DSMを用いた診断を下す場合、I軸に相当する気分障害の診断のみにとどまらず、多軸診断と併存の有無を評価することによって、患者個人を多面的にとらえ、治療方針を立てることが重要である。

気分障害の場合に、併存しやすいI軸障害として、パニック障害、社交不安障害、強迫性障害、物質使用障害(アルコール・薬物の依存・乱用)などの有無は意識的に確認することが望まれる。さらに幼小児期から存在する広汎性発達障害・注意欠陥・多動性障害についても検討する。また、II軸障害としては、境界性パーソナリティ障害などを見落とさないようにすべきである。

併せてこれらの各種精神障害の疫学的データを事前に知り、診断の役に立てることが重要である。ただし、気分障害に併存する精神障害に関する疫学データには、我が国のものが乏しく、多くは欧米の結果に拠っている点には注意を要する。

アルコール使用障害などの物質使用障害に関しては12か月有病率で、大うつ病相の約20%、躁病あるいは軽躁病相においては約27%が併存しており、中でもアルコール使用障害は、大うつ病相の約16%、躁病あるいは軽躁病相においては約24%が併存を示したという研究がある(Grant et al, 2004)。アルコール使用障害の併存は、自殺危険率の上昇を来すことが報告されており(Sullivan et al, 2005)、この点でも注意を要

する。

大うつ病性障害の約57%は何らかの不安障害(パニック障害、強迫性障害、全般性不安障害、社交不安障害、心的外傷後ストレス障害)を併存するが、両者の時間的關係は、不安障害が大うつ病性障害に先行する場合が多い。また、不安障害を併存している大うつ病性障害の予後は不良であることが報告されている(Kessler, 1999)(Stein and Hollander, 2002)。

発達障害との関連も重要である。広汎性発達障害については、対象・年齢・方法などの違いから報告は様々ではあるが、6~20歳の場合、29%に大うつ病性障害、8%に双極性障害を認めたもの(Mukaddes and Fateh, 2010)、16~60歳の場合、53%に気分障害の併存、34%に抗うつ薬での治療歴があるというもの(Hofvander et al, 2009)などがある。注意欠陥・多動性障害に関しても、いずれか気分障害があるものが約27%、うち大うつ病性障害が約17.5%、双極性障害が約8.5%との報告がある(Park et al, 2011)。

ただし、精神障害の診断基準は定型発達を基本としたものであり、発達障害者でそのまま適用すると判断が困難な場合も少なくない。したがって、発達障害者を対象として併存疾患を診断・評価する際にはいくつかの点に注意する必要がある。すなわち、①発達障害と併存疾患の症状の重なりや類似性、②発達障害の特性による症状のマスク、③言語的コミュニケーションによる表出の問題、④言語的コミュニケーションによる理解の問題、⑤自己の状態に関するセルフモニタリングの問題、などが注意点として重要である(宇野 洋太 et al, 2009)。

大うつ病性障害とパーソナリティ障害の併存に関して、大うつ病性障害の約15%が依存性パーソナリティ障害、約10%が境界性パーソナリティ障害、約9%が強迫性パーソナリティ障害を併存するとの報告がある。特に、若年発症の大うつ病性障害にはパーソナリティ障害が併存する割合が多い(Doyle et al, 1999)。

v. 双極性障害の可能性への配慮

1) 双極性混合状態

DSM-IV-TR の混合エピソードの診断基準では、最低 1 週間、躁病エピソードと大うつ病エピソードの基準をともに満たすことが要求されている (American Psychiatric Association, 2004; p. 351-4)。この項目に関しては、持続期間や求められる症状を巡って議論があり、DSM-5 の改訂作業の対象となっている部分の 1 つである。この様な議論を背景として、一見抑うつ状態が前景に見られても、そこに躁的な成分が混入している場合には、「双極性混合状態」(Vieta, 2005) (以下、混合状態) と考えるのが臨床的に有用ではないかとの主張がなされている。このように混合状態に関しては統一された見解がまだないが、一例を表 1-7 に示す (Perugi et al, 1997)。

日常的に見られやすい患者像を念頭におくなら、例えば以下のような例では混合状態を疑った方がよい。

- (1) 焦燥感、攻撃性、易怒性、執拗さなど「過剰なエネルギー (強力性)」を伴う。
- (2) 話しながら泣き出すなど、気分の不安定さが目立つ。
- (3) 器物損壊や、周囲の人への暴言・暴力、自傷行為が見られる。
- (4) 買い物・ギャンブルなどで乱費が見られる。

自傷行為・過量服薬を反復している場合や、家族や周囲の人に対する不機嫌さ・易怒性・暴言・暴力がこれまでに目立っていた場合も、混合状態が背景にないか、注意して検討する必要がある。

躁病相とうつ病相が切り替わる際、混合病相を呈しやすい一方、双極性障害患者に抗うつ薬を投与すると、頻回に病相を呈する急速交代化を来す (Schneck et al, 2008)。したがって、混合状態の患者に抗うつ薬を投与することは症状の悪化を来す可能性が高く、気分安定

薬や新規抗精神病薬による治療を考慮する必要がある。

【表 1-7】 双極性混合状態の診断基準

A) 感情不安定と困惑が持続(少なくとも2週間)する状態であり、抑うつ症状と躁症状が変動しながら同時に存在する。次の5つのうち少なくとも2つの領域で対極的な所見が見られる。

1. 気分(不安-悲哀 vs 多幸-苛立ち)
2. 思考過程(緩慢 vs 促進)
3. 思考内容(抑うつ的 vs 拡張的)
4. 知覚障害(抑うつ的 vs 拡張的)
5. 運動性(遅滞 vs 加速)

B) 次の中から少なくとも2項目

1. 不安定または過同調、感情共鳴の高まり
2. 怒り・敵意に対する低い閾値、特に衝動制御不全
3. 習慣的なベースラインからの、性欲の大幅な変化
4. 顕著な睡眠障害
5. A項目中の少なくとも1項目における日内変動

C) 病前及びエピソード間における、適切な対人関係と感情反応

(Perugi G et al, 1997)

2) 双極性うつ状態

現在、一見混合状態ではなく、過去に明確な躁状態・軽躁状態の既往もなく、単極性のうつ病と判断される患者であっても、双極性障害はしばしばうつ病相で発症することを念頭に置いて (Angst and Sellaro, 2000)、治療経過を追う必要がある。

例えば、うつ病相をくり返している場合には双極性障害の可能性が高い (Perlis et al, 2006) ことを念頭におく必要があり、表 1-8 の「双極性うつ病」に該当するような場合には、双極性障害の潜在している可能性を特に考慮し、抗うつ薬治療を行う場合でも躁転に注意しておくことが必要となる (Mitchell et al, 2008)。また、症例によっては、患者・家族に説明した上で、気分安定薬を慎重に投与するなど、双極性障害に準じた治療を行うことも考慮する。

3) 過去の軽躁状態の把握

「いつもより活動的で調子が良いと感じた時期」「普段より仕事がはかどった時期」「よりたくさんアイデアが浮かんだ時期」など、高揚気分よりも行動面での活発化を尋ねることが、患者にとって抵抗感の少な

い軽躁病エピソードの確認方法である。

また、患者自身は軽躁状態を自覚しにくい場合も多いため、周囲の家族や関係者にも、「いつもより活動的だった時期」「いつもより気が大きくなったように見えた時期」がなかったかどうか尋ねておく。

【表 I-8】 双極性うつ病、大うつ病の各特徴

双極性うつ病(以下の5つ以上)	大うつ病(以下の4つ以上)
過眠	就眠障害・不眠
食欲亢進(体重増加)	食欲低下(体重減少)
その他の非定型うつ病像	
精神運動性の抑制	活動性の低下が見られない
精神病症状	身体的愁訴
気分症状の不安定さ	
若年発症(25歳以下)	25歳以上の発症
うつ病相の再発(5回以上)	6か月以上の罹病期間
双極性障害の家族歴	双極性障害の家族歴なし

(Mitchell PB et al, 2008)

vi. 精神病症状

気分障害でも幻覚・妄想といった精神病症状（精神病性的特徴）を伴うことが少なからずある。その場合、精神病症状を伴わない症例と比べ、鑑別疾患や治療薬の選択に違いが生じるので、精神病症状の有無を確認することは重要である。精神病性的うつ病の特徴には大別して、次のように「気分一致した」と「気分不一致した」ものとがある。

(1) 「気分一致した精神病性的特徴」

妄想や幻覚で、その内容が個人的不全感、罪責感、病氣、死、虚無感、報いとして処罰を受けることなど、〈典型的な抑うつ性の主題〉と一致したもの。主要なものとしては、微小妄想（罪業妄想、心気妄想、貧困妄想など）がある。以下に例を示す。

- ・ 実際的には経済的に問題がないのに「お金がないので治療を受けることが出来ない」（貧困妄想）
- ・ 罪をおかしていないのに「大変な罪を犯してし

まい、罰を受けるに違いない」（罪業妄想）

- ・ 実際には重大な身体疾患はないのに「極めて重大な病氣（がんなど）になってしまった」（心気妄想）

(2) 「気分不一致した精神病性的特徴」

典型的な抑うつ性の主題を含まないもの。被害・関係妄想（抑うつ性の主題と直接関係のないもの）などが含まれる

幻覚・妄想を認める場合、統合失調症あるいは統合失調感情障害との鑑別が問題になる。特に若年発症者の場合「気分不一致した精神病性的特徴」を伴う場合は、注意が必要である。また精神病症状は、双極性うつ病を示唆する徴候でもある (Mitchell et al, 2008) ので、精神病症状が見られた場合には、意識的に双極性障害の可能性を検討する。

D

治療開始に際して考慮すべき点

以下、双極性障害ではなく、大うつ病性障害を前提として述べていく。

i. 治療場面の選択

うつ病性障害患者の多くは外来治療で対応が可能だが、入院治療を考慮すべき条件として、(1)～(3) などがある (Sadock and Sadock, 2003)。

- (1) 自殺企図・切迫した自殺念慮のある場合
- (2) 療養・休息に適さない家庭環境
- (3) 病状の急速な進行が想定される場合

(1) の自殺企図、自殺念慮が切迫している場合、まず家族などに「終日、見守ることが必要である」と伝え、次に「入院によっても自傷・自殺などが完全には

防ぎきれない」と説明した上、入院加療の可能性を患者、家族と検討する。

また、身体的衰弱や身体合併症がある場合、重度の場合（精神病症状を伴う場合を含む）、治療反応性の悪さが見られる場合も、(3)に含まれるだろう。

なお入院にあたっては、その必要性や、おおよそ見込まれる入院期間に加え、前述した入院が自傷・自殺の完全な予防策ではないことなど、医療の限界を含めてあらかじめ十分、本人・家族に説明する必要がある。

ii. 治療の原則

一般に、患者が病気とその治療に関して、医療者の意図を十分理解し、納得していることによって、治療はより有用で円滑なものとなる。うつ病の治療においても、良好な患者・治療者関係を形成し、「うつ病とはどのような病気か。どのような治療が必要か」を伝え、患者が治療に好ましい対処行動をとることを促すこと、すなわち「心理教育」(psychoeducation)を治療の基本におく必要がある。うつ病に対する心理教育の効果はメタ解析でも示されている(Donker et al, 2009)。

多くのうつ病患者が適切な医療を受けていない(Kessler et al, 2007)という知見の背景には、うつ病に伴う否定的認知によって、「自分の状態を改善させる上で、医療は役に立たない」という発想が生じがちで、それが医療受診に対する消極さにつながっていると考えられる。「医療機関受診に消極的なうつ病患者」であるが故に、「治療者—患者関係の形成」がうつ病診療において、とりわけ重要と言える(American Psychiatric Association, 2000, 2010)。

また、うつ病の場合、長期の経過をとること、再発の可能性があること、さらに一部には難治性の経過をたどる症例も存在することを考慮して、経過の各時点で治療目標を明確化しておくことも重要である。

以上の原則を踏まえ、治療計画の策定について述べる。なお、前述したようにDSMでは多軸診断を前提に

しており、以下の治療方針は、他の精神障害やパーソナリティ障害、身体疾患の併存がない場合を前提とするが、可能な範囲で、併存疾患のある場合についても説明を加える。

薬物療法は、抗うつ薬を十分量、十分な期間、服用することが基本となる。自殺企図が切迫している症例、抗うつ薬治療で難治な症例などでは、修正型電気けいれん療法(Lisanby, 2007)の施行を検討する。また季節性感情障害に該当する症例では、高照度光療法(Westrin and Lam, 2007)の導入も検討する。

iii. 急性期治療・導入期

1) 治療者・患者関係の構築

治療初期の面接において、患者自身の気がかりな事柄を明確化してもらい、それについての患者の体験や感じ方を、抱いている感情を含めて聞き取る。治療者は彼らの体験や感じ方を受け、「このような状況であれば、このような感情を抱くことも無理のないことである」というメッセージを伝えるなど、「妥当性の承認」(validation of perception)を含めた共感的な対応をとることが、関係性を構築する上で重要である。例えば「仕事へのやる気が失せ、注意も集中できず、業務がはかどらない状態では、『みんなに迷惑をかけている』と自分を責めてしまうことも、無理のないことだと思います」といった「承認」である。関係が構築できた上で、「やる気が失せること」、「注意の集中が出来ないこと」「自責感」もうつ病の症状であることを説明し、「何が症状か」を伝え、患者がうつ病を客観化して捉えることを促すことも重要である。

2) 診断確定後の治療導入時での配慮

うつ病相では「病気ではなく怠けである」「性格であるから治らない」「どうせ薬なんか効かない」、「こんな状況(例：身体の病気を持っているから、職場の問題があるから)では医療は助けにならない」といった、否定的認知に傾きがちである(Hirano et al, 2002)。

うつ病の診断が確定した後は、この否定的認知があることを念頭に置きながら、治療へ導入する必要がある。

患者の困惑に共感しつつも、同時に患者の語る極端な因果律には巻き込まれないように注意しながら、不眠など、患者の困っている点に焦点を当て、「薬も効くかもしれない」という認知の転換を図るのがよい。

例えば、具体的に不眠で困っている点への共感は、「病気がどうかはさておき、気分が重くて眠れないと、それだけで疲れやすいし、集中力が落ちるでしょう」「気分と眠りを改善する手助けのための薬物治療を受けてみてはどうですか？」といった言葉で、治療に導入する。この治療導入が円滑に進行することの前提は、前述した関係性の構築に他ならない。

もちろん患者によっては、抑うつ症状が重篤なために、治療開始時点では治療者の意図と方針を理解することが非常に困難なこともありうる。患者の生命と身体を確保するためには、治療者は当座の患者の納得・同意をさておいてでも、積極的に治療を展開しなければならない。例えば自殺企図、切迫した自殺念慮によって、非自発的入院が必要な場合などがこれに該当する。しかしこのようなケースでも、入院の必要性を説明するとともに、上述の「妥当性の承認」を含めた共感的態度は維持する必要がある、患者の回復の程度をみながら、関係性の構築を前提として治療導入の働きかけを行う。

具体的な例としては、「大変苦しい中、よく頑張って耐えてくれました」「しかし、あなたの本来の力が発揮できない状況からすると、今は『心のエネルギー』が枯渇していて、頑張りも限界に達しつつあるようです。」「『心のエネルギー』が十分な普段と異なり、決断・判断も難しく、優先順位がつかない状態で、『これからどうしたら良いかわからない』とお感じになるのも無理ありません」「今のところご家庭では十分確保できない、『心の休息』を図り、『枯渇してしまった心のエネルギー』を貯めるために、入院されては如何でしょうか」といったものが考えられる。

3) 他の診療科から精神科に紹介する場合

うつ病患者は、専門医以外を受診している場合が多く(三木 治, 2002)、さらに身体疾患を持っている患者はうつ病を高率に合併している(Levenson et al, 1990)ことも判明している。したがって、精神科以外の診療科から精神科に患者を紹介する場合も多い。

その際、「身体的問題が見いだせないから精神科を受診しなさい」という説明を患者にすると、患者が「かかりつけ医に見捨てられた」という気持ちを持つ可能性がある。したがって、紹介する際は、今の主治医と精神科医が協力して心身両面を支えるという姿勢を示し、「専門家の助言をきいてみましょう」「主治医が変わるわけではありません」ということをていねいに説明する。

4) 他の精神科医療機関に紹介する場合

例えば無床精神科診療所に受診しているうつ病患者の治療上、入院を必要とする状態になった際、精神科病床を持つ医療機関に紹介することもありうる。この場合も患者の「見捨てられ感」を引きおこさないために、「診療所と入院医療機関が連携して支援に当たる」という姿勢を示すことが望ましい。

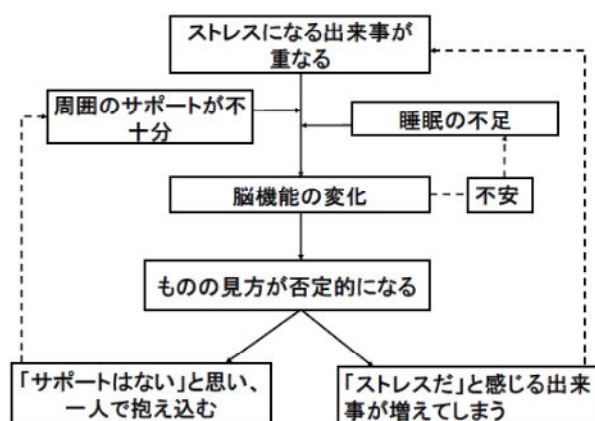
5) 治療導入時の心理教育的配慮

a) 「うつ病」という診断を伝える。今の状態は、有病率の高い病気である「うつ病」によって引き起こされたものであり、「自分はなまけている、駄目だ」と自分自身を責める必要はないことを伝える。

b) 「うつ病とは何か」を伝える。患者自身が納得しやすいうつ病の疾病モデルを呈示して、次に述べる治療への共通理解に繋げる。

その一例として、「環境」と「脳」との関係を示しながら、うつ病患者の「否定的なものの見方」をキーポイントに置き、「悪循環」が生じていることを説明する手順を示す(図1-1)。

【図 1-1】うつ病発症に至る「脳」と「環境」の関係と悪循環



- ①複数のストレスになる出来事が生じている (Kendler et al, 1998) 時に、周りのサポートを充分受けられない環境 (Wang, 2004) が重なる。
- ②さらに、十分な睡眠が取れず、脳の機能回復が不十分になる (Gillin, 1998)。
- ③脳は出来事を処理できず、機能不全が起きる。
- ④脳の機能不全は否定的な見方 (物事の否定的側面ばかりを見てしまう) を引き起こす (Hirano et al, 2002)。
- ⑤否定的な見方によって、「周囲のサポートを過小評価」して、一人で問題を抱え込んでしまう。同時に、「負荷を過大評価」して、普段なら気にならなかったことまで「とても大変だ」と感じて、実際以上にストレスとを感じる出来事が増えてしまう。さらに、不安が生じて、睡眠が取れなくなる。

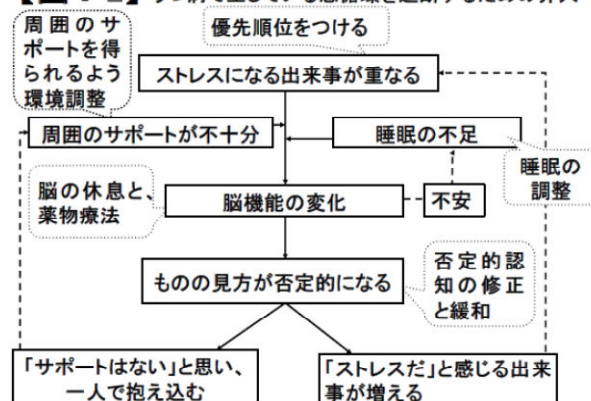
以上の結果、「悪循環が形成されてしまうのがうつ病である」と、伝える。

c) その上で、「うつ病の治療はどのように行うか」を伝える。

まず、「悪循環を形成している要素を、1 つずつ消していくことで、悪循環を断ち切ることが治療である」

と伝える。即ち「脳の機能変化」を改善することを第一目標にして、「脳 (心) の休息と薬物療法」と「睡眠の確保」が重要という点を説明する。「脳 (心) の休息」を得るために、「周囲に相談してサポートを得て、いったん、ストレスになる出来事から離れる」ことを伝える。さらに、「自分のとらえ方を考え直す」という、否定的認知の修正・緩和 (例・認知行動療法などへの導入) を図る (図 1-2)。

【図 1-2】うつ病で生じている悪循環を遮断するための介入



d) 「極端なとらえ方」に基づく「療養中の大決断」を避け、重要な事柄 (婚姻関係、転職職、財産の処分など) に関する判断は延期するように伝える。また、「自殺行為」をしないことを約束してもらう。無論この「約束」が意味を持つためには、治療者・患者関係の構築が、とりわけ重要である。

e) 患者の周囲の家族・関係者に、うつ病の急性期は「はげまし」と「気晴らしの誘い」が逆効果になることを理解してもらう。急性期は、優先順位がつけられず、周囲から励まされても、何から頑張れば良いのかわからない。さらに、ものの見方が否定的になっているので、「周囲の応援に応えられない自分は駄目だ」と自分を責める可能性もある。また、興味や楽しいと思う気持ちがなくなっているので、気晴らしをしても楽しいと思えない。それでも周囲から、気晴らしに誘われると、「断ってはいけない」と考えて出かけ、気晴らしのはずが疲れるばかりという結果になりがちである。

f) 生活習慣の改善など、患者側での治療的対処行動を適宜要請する。特に、睡眠・覚醒リズムの改善は重要であり、飲酒による睡眠は質の悪い睡眠になることを踏まえて飲酒は控えること、朝は一定の時間に起床して外光にあたるなど、睡眠衛生的なアドバイスを行うことが望ましい。「睡眠障害対処 12 の指針」(内山真, 2012) も参考になる (表 1-9)。

【表 1-9】睡眠障害対処12の指針

1. 睡眠時間は人それぞれ、日中の眠気で困らなければ十分
2. 刺激物を避け、眠る前には自分なりのリラックス法
3. 眠たくなってから床に就く、就床時刻にこだわりすぎない
4. 同じ時刻に毎日起床
5. 光の利用でよい睡眠
6. 規則正しい3度の食事、規則的な運動習慣
7. 昼寝をするなら、15時前の20～30分間
8. 眠りが浅いときは、むしろ積極的に遅寝・早起き
9. 睡眠中の激しいイビキ、呼吸停止や足のむずむずは要注意
10. 十分眠っても日中の眠気が強い時は専門医に
11. 睡眠薬代わりの寝酒は不眠のもと
12. 睡眠薬は医師の指示で正しく使えば安全

(内山 真, 2012)

6) 予後を伝える

予後についてどのように伝えるかには配慮が必要である。適切な薬物療法、精神療法、生活上の工夫、リハビリテーションによって寛解・回復に至る患者が多い半面、再燃・再発・慢性化・難治化により、年余にわたり好ましい経過に到達しにくい症例も存在する。例えば米国の STAR*D 研究の結果によれば (Rush et al, 2006)、各種の抗うつ薬投与や、増強療法 (オーグメンテーション)、認知行動療法を併用しても、48～60 週間での累積寛解率は 67%程度に留まっている。過度に経過を楽観視させるような説明は、「薬を飲んで、休んでいれば、それだけで調子よくしてもらえ」といった、医療への過剰な依存・退行を引き起こし、患者側に必要とされる治療への積極的参加 (真のアドヒアランス) が放棄されてしまう懸念もある。したがって治療初期から、「薬物を服用すれば十分」とはせず、周囲のサポートを受け入れることや、生活上の工夫、段階的

なりハビリが必要である旨を伝えておく。

7) 薬物療法の注意点

a) 抗うつ薬を開始する際には、いわゆる「アクチベーション (症候群)」*2を含む副作用に注意し、少量から漸増することを原則とする。また、抗うつ薬治療中は、常に前述した双極性障害の可能性を再検討する姿勢が必要である。

嘔気・嘔吐、下痢など、主要な副作用の可能性をあらかじめ説明することは、服薬の自己中断を防ぐ意味でも治療的である。また患者は、副作用を自発的には申告しないこともあるため、折に触れて治療者側から主要な副作用について尋ねてみるのが望ましい (Zimmerman et al, 2010)

b) 薬物相互作用の面では、多くの「選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)」は肝臓の代謝酵素であるシトクローム P450 を阻害して、他剤の血中濃度を上昇させることに対する配慮が必要である。また、P 糖蛋白*3を介して他剤の血中濃度に影響を与える可能性も考慮しておく必要がある。特に高齢者の場合には、他科から何らかの処方を受けていることが多いので、意識的に確認したい。

また抗うつ薬の副作用で、併存身体疾患の悪化が起きる可能性にも注意が必要である。一例として、一部の抗うつ薬は、食欲を亢進させることがあるため、肥満や糖尿病の悪化につながりうる。薬剤選択の際に配慮したい。

c) 薬剤添付文書の記載には目を通しておくこと。診療現場は多忙であるが、主要な副作用 (特に「重大

*2 焦燥感や不安感の増大、不眠、パニック発作、アカシジア、敵意・易刺激性・衝動性の亢進、躁・軽躁状態などの出限する状態。

*3 脳、小腸、腎臓、肝臓に発現している、薬物を細胞外に排出する ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターの一つ。多くの抗うつ薬は P 糖蛋白の基質であり脳外に排出されるが、抗うつ薬が他の P 糖蛋白を阻害する。

な副作用」)については、説明用文書の作成・手渡し、薬剤師との役割分担なども工夫しながら、患者と家族（あるいは周囲の関係者）に伝えておくことが望ましい。また多くの向精神薬において、飲酒と車両の運転、危険作業は回避すべき旨が記載されており、処方にあたって十分配慮する。

- d) 抗うつ薬の中には、アミトリプチリン・トラゾドン・ミルタザピンなどの様に、睡眠を改善させると同時に鎮静的な副作用の生じうるものがある一方で、SSRI やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) などのように、睡眠状態の悪化を招く可能性があると同時に鎮静的な副作用は少ないものもある点 (Jindal, 2009) に注意して使用する。
- e) ベンゾジアゼピン受容体作動性 (BZD 系) の睡眠薬のなかで、うつ病の不眠への効果についてランダム化比較試験によって効果が示されているのは、ゾルピデム (Asnis et al, 1999) とエスゾピクロン (Fava et al, 2006) である^{*4}。なお、BZD 系薬に関しては、依存性、認知機能障害、閉塞性睡眠時無呼吸症状の悪化、奇異反応などの可能性がある点に留意し、漫然と長期に処方することは避けるべきである。また、BZD 系薬の服用量が多い場合や、アルコールの併用などは、奇異反応のリスクを高める点にも注意する。

近年、乱用や転売の目的で、抗不安薬・睡眠薬の入手を企てて医療機関を「受診」するケースが社会問題になっている。この点からも、BZD 系薬・バルビツール製剤（合剤であるベゲタミンを含む）の大量処方、漫然処方避けるべきである。特に、バルビツール製剤は自殺企図などで過量服用した場合、致死毒性に繋がる可能性も高い点も考慮し、処方極力回避すべきである。

8) 治療反応の評価

治療を行っても順調に寛解へと進まない場合、次の

^{*4} 両薬剤の本邦における保険適応が「不眠症」であることに注意が必要。

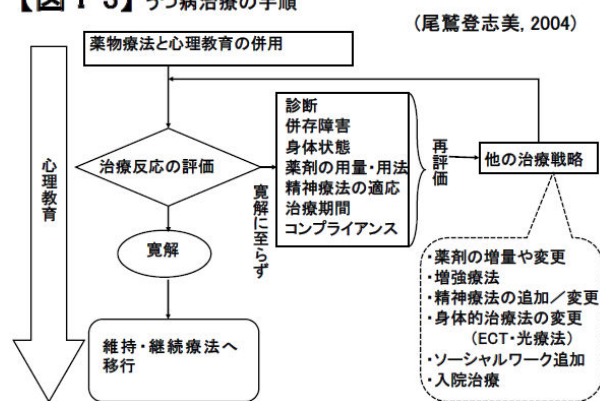
ような項目を再検討し、治療の軌道修正を適宜図っていく (Hirschfeld et al, 2002; Manning, 2003)。

- a) 診断は適切か。特に双極性障害の可能性を検討する。
- b) 併存障害はどうか。特に不安障害、広汎性発達障害、身体表現性障害、物質使用障害（アルコール・薬物の乱用・依存）やパーソナリティ障害の併存に注意する。
- c) 身体状態はどうか。栄養障害や、器質的・代謝的な異常の潜在（即ち、一般身体疾患による気分障害）の有無に注意する。
- d) 薬剤の用量・用法・投与期間は適切か。例えば、抗うつ薬の不十分処方、抑うつ状態の遷延化につながりやすい。また効果の有無をある程度確実に判定するためには、可能な限り8週間程度は経過を見ることが望ましい。
- e) 治療アドヒアランスは良好か。服薬は確実にできているか、飲酒・喫煙・カフェイン摂取がコントロールできているかなどに配慮が必要であり、できていなければ対策を検討する。処方された薬を全く服用しない「ノンアドヒアランス」はもとより、部分的にしか服用していない「パーシャル・ノンアドヒアランス」も、薬剤の効果が十分得られない結果を引き起こすので、薬の飲み方の確認は必要である。
- f) 精神療法について。体系化された精神療法（認知行動療法など）を追加する必要はないか、あるいは現在行っている技法の変更が必要でないかどうか。
- g) 心理社会的な問題はどうか。例えば療養にあたって周囲の家族の理解・協力・支援が得られているか、経済的な問題が深刻化していないか、職場や家庭で過労状況が続いていないかなどをチェックする。

これらを踏まえ、薬剤の増量や変更、増強療法の開始、精神療法の追加や変更、身体的治療法の変更（例・修正型電気けいれん療法の導入、季節性の特徴を伴う

場合には高照度光療法の導入)、ソーシャルワークの強化(社会資源の紹介を含む)、入院治療への移行などを適宜実施していく。(尾鷲登志美, 2004) (図 1-3)

【図 1-3】うつ病治療の手順



なお、修正型電気けいれん療法、高照度光療法では、躁転が生じた事例も報告されているため、症状の観察に注意が必要である。

治療への反応が見られ、寛解に向けて進んでいけば、次節の回復期・維持期の対応へ移行する。

iv. 回復期・維持期

1) 薬物療法

早期に抗うつ薬を中止・減量することは再燃の危険性を高めるが、特に寛解後 26 週は抗うつ薬の再燃予防効果が立証されており (Reimherr et al, 1998)、欧米のガイドラインは、副作用の問題がなければ初発例の寛解後 4～9 か月、またはそれ以上の期間、急性期と同用量で維持すべきとしている (American Psychiatric Association, 2010; Lam et al, 2009)。

うつ病相を繰り返す患者は再発危険率が高いが、これらの再発性うつ病の患者に対しても抗うつ薬を 1～3 年間急性期と同用量で継続使用した場合の再発予防効果が立証されている (Geddes et al, 2003)。したがっ

て、再発例では 2 年以上にわたる抗うつ薬の維持療法が強く勧められる (American Psychiatric Association, 2010; Lam et al, 2009)。しかし、再発例では双極性障害の可能性が高い (Perlis et al, 2006) ので注意が必要である。抗うつ薬を減量あるいは中止する際には「中止後(中断)症候群」に注意が必要であり、緩徐に漸減することが原則となる (Baldessarini et al, 2010)。漸減中に抑うつ症状の悪化した場合には、減薬前の量に一旦戻す。

また、以下に述べる認知行動療法あるいは対人関係療法を薬物療法と併用した場合は薬物療法単独に比べて再発予防効果が高いことが立証されている (Guijpers et al, 2009; Lynch et al, 2010)。

2) 精神療法

治療者・患者関係の構築を前提とした支持的精神療法を基本にした対応と、それに付加する心理教育に関しては既に述べた。これら以外に、より体系化された精神療法があるので、その中で治療効果のエビデンスが立証されている認知療法・認知行動療法、対人関係療法について紹介する。

a) 認知療法・認知行動療法：認知行動療法では、ある状況を経験して生じる感情と行動は、その状況をどうとらえるか(認知の仕方)によって影響を受けることに着目する。その上で、感情や行動に影響を及ぼしている極端な考え(歪んだ認知)が何かを特定し、それが現実的かどうかを検討し、より現実的で幅広いとらえ方(適応的な認知)ができるように修正していくことで、不快な感情の軽減と、適切な対処行動の促進を図る。大うつ病性障害に対する治療効果、特に再発予防効果に優れていることが立証されている。

b) 対人関係療法：社会的役割と精神病理との関係は双方向的であり、社会的役割の障害がうつ病発症のきっかけになると同時に、うつ病の症状によって社会的役割が障害される。このような根拠に基づき、

重要な他者との現在の関係に焦点を当て、症状と対人関係問題の関連を理解し、対人関係問題に対処する方法を見つけることで症状に対処できるようになることを目指す。大うつ病性障害での治療効果が立証されている。

[併存疾患による精神療法の適応に関して]

大うつ病性障害の半数に不安障害が併発するが、薬物療法に加えて精神療法の併用が薬物療法単独に比して有効であることが示されている。また、パーソナリティ障害の合併例では、薬物療法と精神療法の併用が勧められる。

3) リハビリテーション

うつ病患者では、うつ病エピソード中はもちろん、抑うつ症状が寛解した状態においても、注意・遂行機能の低下など、一定の認知機能障害が残存しうることが報告されている (Paelecke-Habermann et al, 2005)。したがって、集中困難・うっかりミス・忘れやすさが見られやすい。また急速に家事・学業・労働などの負荷をかけた場合に、抑うつ状態の再燃の可能性が高まる。

したがって回復期には、①比較的短時間ごとに休憩をとる、②処理する事柄に優先順位をつける、③メモや計画表を積極的につけるなどの工夫が必要となる。また、例えば「その時点で患者自身ができると思う程度の半分ぐらい」の負荷量から活動を再開し、徐々に強度を引き上げるなど、慎重な配慮が必要である。

さらに、統合失調症の認知機能障害を対象に開発された認知リハビリテーションプログラムである、Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) をうつ病治療にも活用する試みがなされており (Naismith et al, 2010)、今後の検証が待たれる。

2. 軽症うつ病

はじめに

本ガイドラインでいう「軽症うつ病」とは、DSM-IV-TR における大うつ病エピソードのうち、軽症とされるものを指す。すなわち、大うつ病の診断に必要とされる9項目の症状のうち「抑うつ気分」もしくは「興味、喜びの著しい減退」の少なくとも1つを含む、5つ以上（かつ余分はほとんどない）の症状を同じ2週間以上の間にほとんど一日中、ほぼ毎日有し、加えて就労や就学状況、家事などにおける機能障害等が軽度の患者である。軽度の抑うつ状態を示すがこの診断基準を満たさない、気分変調症や適応障害と診断される患者はここに含まない。

本ガイドラインの基本的立場は、重症度によらず、うつ病・抑うつ状態の患者には支持的態度で接するとともに、十分な心理教育（psychoeducation）を行い、個々の患者背景に応じた適切な治療方針を取ることにある。しかしながら、中等症・重症のうつ病においては薬物療法がその中心的役割を担うのに対して、軽症以下ではどのような治療が適切なかの判断は容易ではない。例えば、薬物療法を導入することに消極的になりすぎれば、治療の時期を失して重症化を招く恐れがあるし、逆に安易な薬物療法は問題解決に向けた患者自身の能動性を失わせるばかりでなく、無用な有害事象に患者をさらし、本来の症状よりも治療そのものが就労や就学、家事などにおいて重荷になることすらあり得る。認知療法・認知行動療法などの体系的な精神療法についても同様のことが言える。

近年わが国ではうつ病患者が急増しているとされるが、その多くは軽症うつ病、もしくはうつ病と診断される基準以下の抑うつ状態（診断閾値下抑うつ状態）の患者であると推測されている。このうち診断閾値下抑うつ状態では、ちょうど中等症・重症うつ病とは逆に、薬物療法や体系的な精神療法の必要性は比較的少

ないと考えられるが、軽症うつ病はまさにその狭間に位置し、最も慎重かつ困難な臨床的判断が求められる。

諸外国には、うつ病の重症度評価尺度で軽症を規定しているガイドラインもあるが、英国のNICE ガイドラインでは、ハミルトンうつ病評価尺度において8-13点を診断閾値下抑うつ状態、14-18点を軽症うつ病として、両者への治療をほぼ同等に論じているのに対し、米国のAPA ガイドラインでは軽症を8-13点、中等度を14-18点とし、診断閾値下抑うつ状態には触れていないなど、見解は統一されていない（Kriston et al, 2011）。

日本の日常臨床において、全患者に評価尺度を施行して診断することは実際的には困難であるため、本ガイドラインでは上述のDSM-IV-TRの基準に則ることとした。なお簡易抑うつ症状尺度日本語版（QIDS-J）は厚生労働省のホームページから入手することができるが、自記式で簡便でありながら、客観的尺度であるハミルトンうつ病評価尺度との相関が示されている。こういった評価尺度を可能な限り併用し、診断の確実性を高めることが望ましい。

日本における従来のうつ病治療アルゴリズム（精神科薬物療法研究会, 2003）では、精神科専門医へのアンケートの結果などを基にして、軽症と中等症を同カテゴリーとして扱い、新規抗うつ薬の治療選択が推奨されていた。しかしながら各国のガイドラインやアルゴリズムを俯瞰すると、軽症に対して抗うつ薬を第一選択とせず心理療法やその他の治療方法を優先するものが少なくない（NICE, WFSBP, Australia/NZ guideline）。軽症うつ病において、プラセボに対する抗うつ薬の優越性には疑問符がつくことが示されている（Khan et al, 2002, Stassen et al, 2007, Kirsch et al, 2008, Fournier et al, 2010, Barbui et al, 2011）一方で、有効性を示唆する報告もある（Stewart et al, 2012, Gibbons et al, 2012）。ただしアクチベーション（症候群）や自殺関連行動、衝動的被害行動の増加

など、抗うつ薬の使用に伴う問題点も叫ばれるようになっている（Fava et al, 2006、Taylor et al, 2006、Schatzberg et al, 2006）。

以上のような昨今の情勢から鑑みて、本ガイドラインでは、軽症うつ病を中等症と区別した。本来ガイドラインはエビデンスレベルの高いものに則した内容であるべきだが、軽症うつ病ではそのような研究に乏しいのが現状であり、また特に日本においてはほとんど存在しない。このため、各国のガイドラインを参考にしつつ、日本のエキスパートのコンセンサスにより、本ガイドラインを作成した。

A

治療選択に際して

まず治療を選択する前段階として、対象となる患者についての十分な情報が必要となることは言うまでもない。把握すべき情報については、本ガイドライン「1. うつ病治療計画の策定」の項(p. 6)を参照されたい。そこで得られた情報を元に、病因論を考察し、患者理解を深めることが重要である。すなわち DSM-IV-TR の多軸診断における I 軸診断以外の要素、特に II 軸（とりわけパーソナリティ障害）、IV 軸（心理社会的因子）の要素がどの程度関与しているのかを見極め、個々の患者の抑うつ状態が生物学的基盤による部分が大きいのか、患者自身の認知や行動のパターンを含めて心理的・社会的に理解可能な心理反応として捉えることが可能なのかを十分に検討すべきである。軽症うつ病では II 軸や IV 軸の要素が関与してくる割合が高くなるため、中等症や重症例よりもさらに慎重な検討を要する（本ガイドライン「1. うつ病治療計画の策定」の「病前のパーソナリティ傾向」(p. 8) および「多軸診断と併存 comorbidity」(p. 11) 参照）。

従来内因性うつ病には抗うつ薬を使用し、心理反応には使用を避けることが一般的な考え方であったが、

一見心理反応と思われても抗うつ薬が著効する場合もあり、判断は難しい。抗うつ薬使用を躊躇した結果として重症化あるいは慢性化を招くケースがある反面、不適切な使用によって患者の利益を損なうことも多いことはすでに述べた。臨床医は常にその狭間で葛藤にさらされることになる。実際的には、初診時には薬物療法を開始せず、傾聴、共感などの受容的精神療法と心理教育を開始し、治療経過の中で病態理解を深め、より体系化された精神療法あるいは薬物療法の選択肢を検討する。その間に、暫定的に抗うつ薬の処方を開始してもよい。しかしこの際には、暫定的判断で開始した治療への反応性を重視するのではなく、注意深い症状観察と状況の把握に重点を置くべきである。なぜなら、正常心理反応としての抑うつ状態であっても、いわゆるプラセボ効果によって抗うつ薬が著効したように見えるケースも多いからである。

軽症うつ病における自殺念慮・自殺企図、あるいは自傷行為の捉え方は、中等症や重症の場合に比してより複雑なものとなる。一般的には、軽症うつ病に深刻で切迫した自殺念慮を伴うことは少なく、あったとしてもそれは合併した II 軸診断、例えば境界性パーソナリティ障害などに伴う慢性的な自殺念慮や衝動的な自傷行為である可能性が高い。パーソナリティ障害に限らず、被虐待体験あるいはいじめられ体験が背景にあるケースも多く、このような場合には治療関係の構築により一層の注意を払わなければならない。また、鑑別診断として統合失調症、双極性障害、気分変調症、適応障害、一般身体疾患による気分障害、併存診断として広汎性発達障害、注意欠陥多動性障害などの可能性も判断する。特に、パーソナリティ障害や双極性障害の可能性が否定できない場合には、アクチベーション（症候群）を避けるために安易な抗うつ薬使用は避ける。

またアルコール依存やベンゾジアゼピン依存など、物質関連障害を合併している場合には、それらの影響下において衝動性が高まり、自殺の危険性が増すため、治療選択においても十分な注意が必要である。

鑑別診断、併存診断については、本ガイドライン「1. うつ病治療計画の策定」(p. 6)も参照されたい。

B

基礎的介入

本格的治療を導入する以前に、すでに初診時から治療者は基礎的介入を行っていることを意識しなければならない。患者が訴える内容を支持的に傾聴し、苦悩には共感を示し、ともに問題点を整理して、必要があれば休養を含めた日常生活上の指示を行う。これは、従来から「小精神療法」(笠原)^{*5}と呼ばれているような基本的な診療姿勢である。これだけで十分な改善が得られる場合も少なくないことは銘記すべきである。

また、現在の病態の理解の仕方や、予想される改善までの経過、治療選択肢とそれぞれの特徴などを十分に説明し、患者自身(必要があれば家族も)がうつ病という疾患についての理解を深め、積極的に治療選択に関われるよう心理教育を行う必要がある。

*5 笠原嘉によって「日常臨床におけるミニマム・リクワイアメント」として挙げられた以下の9項目。

1. 病人が言語的・非言語的に自分を表現できるよう配慮をする。
2. 基本的には非指示的な態度を持ち、病人の心境や苦悩を「そのまま」受容して了解することに努力を惜しまない。
3. 病人と協力して繰り返し問題点を整理し、彼に内的世界の再構成をうながす。
4. 治療者の人生観や価値観を押しつけない範囲で、必要に応じて日常生活上での指示、激励、医学的啓発を行う。
5. 治療者への病人の感情転移現象につねに留意する。
6. 深層への介入をできるだけ少なくする。
7. 症状の陽性面のうしろにかくされている陰性面(例えば心的疲労)に留意し、その面での悪条件をできるだけ少なくする。
8. 必要とあらば神経症に対しても薬物の使用を躊躇しない。
9. 短期の奏功を期待せず、変化に必要な時間を十分にとる。

このような治療導入時の原則的対応については、本ガイドライン「1. うつ病治療計画の策定」の「D. 治療開始に当たって考慮すべき点」(p. 14)を参照されたい。

C

治療の選択

「2-A. 治療選択に際して」(p. 23)で述べたような臨床的な判断をもって複数の治療候補を検討する。治療決定に際しては、患者に各治療法の長所や短所を説明し、患者とともに選択する。

基礎的介入に加える治療選択としては、薬物療法もしくは体系化された精神療法(認知療法・認知行動療法など)を、単独もしくは組み合わせて用いることが推奨される。

ただし、軽症うつ病に対する薬物療法の是非は、プラセボとの比較で優越性を否定したメタ解析(Kirsch et al, 2008, Fournier et al, 2010)と、逆に有効性を報告するものがあり(Gibbons et al, 2012, Stewart et al, 2011)、結論には至っていない。プラセボと差がないとしたメタ解析への批判としては、解析対象とした研究の選択の偏り、解析手法の誤りなどにより、抗うつ薬の有効性が低く見積もられている可能性の指摘や、全体を見すぎるあまり実臨床からかけ離れている、といったメタ解析そのものへの疑問までさまざまである(Stewart et al, 2011)。一方で有効性ありと示したメタ解析も、対象薬剤がGibbonsらのデータではvenlafaxine、fluoxetineと本邦未承認、Stewartらのデータではfluoxetine以外はイミプラミン、ミアンセリンといったTCA/non TCAの研究が採用されているなど選択に偏りがあり、必ずしも日本における軽症うつ病治療の現場にそのまま当てはまらないだろう。また、軽症の定義付けとなる試験開始前のハミルトンうつ病評価尺度スコアのカットオフ値も20

点 (Gibbons ら)、23 点 (Stewart ら) と、NICE ガイドライン (13 - 18 点)、APA ガイドライン (8 - 13 点) の軽症うつ病の定義よりも高くなっている。このように詳細を検討すると、有用性そのものは否定できないが、少なくとも安易な薬物療法は避けるという姿勢が、軽症うつ病の治療においては優先されるべきであろう。さらに認知行動療法に関しては軽症例に対するエビデンスがほとんどないため、選択には十分な検討が必要である。

また、薬物療法と体系化された精神療法その他の治療を組み合わせることが臨床的には望ましいが、重症患者に対する有効性は認められているものの (Thase et al, 1997; Pampallona et al, 2004)、軽症患者では有効性が証明されておらず、併用する際には個々の患者の特性を鑑みて導入するべきである。軽症うつ病はプラセボに対する反応率も高いことから (Khan et al, 2002; Kirsch et al, 2008; Fournier et al, 2010; Stassen et al, 2007)、患者の持つ自己回復力 (レジリエンス) の促進という観点からの治療アプローチや治療戦略の構築も重要である (Stassen et al, 2007; 八木剛平, 2008)。

i. 精神療法

精神療法には体系化された精神療法と、一般的に行われる支持的精神療法とが考えられる。すでに基礎的介入の項で述べたように、心理教育と支持的精神療法は全例において初診時から行うべきものであるが、このような体系化されていない短時間の小精神療法を中心に治療を行っていくことも軽症うつ病では選択肢となりうる (Wampold et al, 2002; Cuijpers et al, 2008)。

体系化された精神療法としては、中等症以上のうつ病に対しては、認知療法・認知行動療法 (DeRubeis et al, 2005; Miller et al, 1989; Stuart et al, 1997; Dobson et al, 2008; Wampold et al, 2002; Parker et al, 2003)、対人関係療法 (Ekin et al, 1989; Schramm et al, 2007; Frank et al, 2007)、力動的療法 (de Maat et al, 2008)、問題解決技法 (Areen et al, 2008;

Nezu et al, 1986) が有効であるとされており、特に個人のセッションが有用である。軽症うつ病でもそれに準じ、上記の精神療法が検討されるべきである。なお、上記の体系化された精神療法のうち、本邦で保険収載されている治療は認知療法・認知行動療法と標準型精神分析療法のみであり (2012 年 7 月時点)、また精神分析療法に関してはうつ病に対する有効性の報告が限られるため、本邦では認知療法・認知行動療法が主な選択肢となる。なお認知療法・認知行動療法および対人関係療法の基本的概念については本ガイドライン「1. うつ病治療計画の策定」の「D. 治療開始に当たって考慮すべき点」(p. 14) の記載も参照されたい。

定型的な認知療法・認知行動療法を行う際には、治療者は講習の受講だけでなく、熟練した指導者によるスーパービジョンを含む、十分な訓練を積むことが必要である。実施に当たっては厚生労働省のホームページ上に掲載されているマニュアル^{*6}を参考にして、認知再構成や行動活性化 (活動記録など)、問題解決を組み合わせることで実施することが推奨される。

体系化された精神療法が検討されるべき患者としては、深刻な心理的ストレスや対人関係上の問題、パーソナリティ障害の併存がある場合などが挙げられる。また反復性で過去の精神療法への良好な反応、心理社会的ストレスや対人関係の問題が明らかな、妊娠・授乳や、育児希望などの場合であり (American Psychiatric Association, 2010)、また患者の意向が最も尊重されなければならない。治療頻度についても個々によって検討されるべきであり、併存疾患や医療機関へのアクセス、料金、所要時間などをも考慮する必要がある。また、これらの体系化された精神療法は、医療心理技術者などのコメディカルスタッフと連携して行うことも考慮する。

ii. 薬物療法

^{*6}

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihen/kokoro/dl/01.pdf>

薬物療法は、過去に抗うつ薬に良好な反応が得られたこと、罹病期間が長期であること、睡眠や食欲の障害が重い、焦燥がある、維持療法が予測される場合に行うことが推奨される。また、これらを満たさない場合でも、患者の希望があれば、検討する（American Psychiatric Association, 2010）。

軽症うつ病においてはどの薬剤を選択すべきかといった検討はこれまで十分に行われていない。抗うつ薬の薬剤間における治療効果の差はわずかであり、どの薬剤から開始してもよいが、忍容性の面からは、SSRI、SNRI、ミルタザピンなどの新規抗うつ薬の使用が推奨される。ただし、抗うつ薬の使用に伴ってアクチベーション（症候群）と呼ばれる、焦燥感や不安感の増大、不眠、パニック発作、アカシジア、敵意・易刺激性・衝動性の亢進、躁・軽躁状態などの出現には留意をしなければならない（「1. うつ病治療計画の策定」（p. 6）も参照）。また、日本でしばしば抗うつ薬として用いられているスルピリドの使用も検討される余地があるが、アカシジアや遅発性ジスキネジアなどを発現する恐れがあるほか、特に高齢者や女性、小児に使用する場合にはパーキンソン症候群や高プロラクチン血症などの副作用にも注意が必要である。

薬剤の種類を選択する際には、その薬剤の副作用プロファイル（鎮静や消化器症状など）やその他の特徴（半減期や薬物相互作用など）を考慮しなければならない。また、用量については、以前の薬剤反応性や合併症、併存疾患、併用薬剤を考慮して決定することが望ましい。その際、患者に複数の薬剤を選択肢として提示し、効果と安全性について説明した上で患者の治療への要望を可能な限り反映させることが望ましい。なお、抗うつ薬の適正使用については、日本うつ病学会のホームページを参照されたい^{*7}。

^{*7} 日本うつ病学会抗うつ薬の適正使用に関する委員会「SSRI/SNRIを中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言」を参照。

（http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/koutsu/pdf/anti_depressant.pdf）改めて注意すべき抗うつ薬の副作用（24

抗うつ薬以外の薬剤として、BZD系抗不安薬の抗うつ薬への併用が治療初期には抗うつ薬単独よりも治療効果が高いことが示されており（Furukawa et al, 2002）、選択肢となりうる。しかし、脱抑制、興奮といった奇異反応の出現に十分注意すべきである他、乱用や依存形成に注意し、安易な長期処方避けることが望ましい。特にアルコールをはじめとした物質依存の合併・既往のある場合には推奨されない。同様にゾルピデム（Asnis et al, 1999）、エスゾピクロン（Fava et al, 2006）などBZD薬を中心とした睡眠薬についても、抗うつ薬との併用で改善効果が報告されており、睡眠障害の強い場合には使用を検討すべきであるが、トラゾドンやミルタザピン等の鎮静作用の強い抗うつ薬の使用も考慮する（Kaynak et al, 2004、Thaler et al, 2012）。2剤以上の抗うつ薬を併用すること（多剤併用）の是非は十分に検討されておらず、原則としては単剤で十分な用量を十分期間使用するべきである〔抗うつ薬使用の原則については「3. 大うつ病エピソード中等症および重症（精神病性の特徴を伴わないもの）」（p. 27）も参照〕。同様に、BZD薬を使用する場合にも原則として単剤使用とする^{*8}。

境界性パーソナリティ障害を合併している場合はアクチベーション（症候群）のリスクが増すとされており（Harada et al, 2008）、このような場合は抗うつ薬を使用せず、気分安定薬や第2世代抗精神病薬の使用も検討する（Lieb et al, 2010）。また双極性うつ病でも、気分安定薬や第2世代抗精神病薬を中心とした治療が推奨される^{*9}。

歳以下の若年患者の自殺関連行動増加、アクチベーション、中止後症状）、他害行為のリスク候補因子、処方の際に留意すべき背景、薬の用法（漸減、漸増）、用量などについて示している。

^{*8} なお平成24年4月の診療報酬改訂において、睡眠薬および抗不安薬の3剤以上併用がある場合は一律に減点が科されるようになっている。

^{*9} 日本うつ病学会「双極性障害の治療ガイドライン」参照

（http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/i

iii. その他の療法

以下に述べる療法は、いずれも本来軽症に限った治療法ではないが、単独でのエビデンスが十分ではないため、現時点では薬物療法や精神療法との併用療法として行うべきである。

この他にも加味帰脾湯などの漢方薬がうつ病に対して有効であったという報告（中田輝夫, 1997）も散見されるが、エビデンスレベルは高くない。また、 ω -3 脂肪酸、葉酸、セントジョーンズワートの様な食事療法やサプリメントも治療選択肢となりうるが、わが国でのエビデンスは希薄である。なおセントジョーンズワートは副作用がある上、SSRI などの抗うつ薬との併用にも注意が必要である。

[運動療法]

運動を行うことが可能な患者の場合、うつ病の運動療法に精通した担当者のもとで、実施マニュアルに基づいた運動療法が用いられることがある（Mather et al, 2002; Blumenthal et al, 1999; Herman et al, 2002; Babyak et al, 2000; Brown et al, 2005）。一方で運動の効果については否定的な報告もあり（Chalder et al, 2012）、まだ確立された治療法とは言えない。

運動の頻度については一定した見解はほとんどないが、週に3回以上の運動が望まれ、また強度は中等度のものを一定時間継続することが推奨される（Penninx et al, 2002; Singh et al, 2005; Dunn et al, 2001）。

虚血性心疾患や脳疾患、筋骨格系の疾患がある場合には施行を控え、また施行中もそれらを発症しないように留意しなければならない。

[高照度光療法]

季節性のうつ病に対しては、軽症であっても考慮さ

れるべきである。どの程度の光量や頻度、時間が最適であるかは今後検討される必要がある。ただし、季節性のうつ病は双極性障害との関連性が指摘されており、治療を行うにあたっては双極性障害の可能性を念頭に置かなければならない。

まとめ

軽症うつ病の治療の基本は、患者背景や病態の理解に努め、支持的精神療法と心理教育を行うことにある。この基礎的介入なしに、安易に薬物療法や体系化された精神療法を行うことは、厳に慎まなければならない。

現段階でプラセボに対し確実に有効性を示し得る治療法はほとんど存在しないが、基礎的介入の上で新規抗うつ薬を中心とした薬物療法、認知療法・認知行動療法などの体系化された精神療法、あるいは双方の併用が検討される。実施にあたっては、医師がさまざまな観点から治療選択肢を検討して患者への提示を行い、その上で患者の希望や、費用や治療へのアクセスなどの実現可能性を考慮した上で決定することが推奨される。

運動や食事などの補助的治療法を含め、今後さらに軽症うつ病に関する様々な研究が発展し、特に日本における良質なエビデンスが報告され、より適切な治療選択への判断材料が蓄積されることを期待する。

3. 中等症・重症うつ病（精神病性の特徴を伴わないもの）

はじめに

薬物治療抵抗性うつ病や再発性うつ病も含めた中等症重症の大うつ病性障害は、軽症例に比べてより重篤で医療介入の緊急性が高く、しかも初回治療で完全寛解に至らないことも少なくない。自殺予防や寛解後の再燃・再発予防も重要な問題である。一方で候補となる薬物の種類が多く、それらの組み合わせや修正型電気けいれん療法（modified electroconvulsive therapy: ECT）まで含めると、治療の選択肢は数限りなく存在する。治療成績に優れた方略を、すみやかに、かつ合理的に選択したいという臨床現場の要請は切実なものがある。

本稿は現時点で利用できるうつ病治療を整理俯瞰し、それらの効能・効果が最大限発揮されることを目的として、一定の治療ガイドラインを示そうという取り組みである。ガイドラインの根拠としては、質の高い臨床研究を重視し、有害作用報告についてはたとえエビデンス・レベルが低くとも、可能性があるものとして積極的に記載した。

A

うつ病治療の原則

急性期における薬物療法の要点は、①治療開始前にていねいな説明を行う、②抗うつ薬を低用量から開始する、③有害作用に注意しながら可能な限りすみやかに増量する、④十分な最終投与量を投与する、⑤十分期間効果判定を待つ、ことである。寛解維持期には、

⑥十分な継続療法・維持療法を行い、⑦薬物療法の終結を急ぎすぎないことが重要である。投与初期に不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア、精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることがあるので十分注意する^{*10}。

1種類の抗うつ薬を使用することを基本とし、合理性のない抗うつ薬の多剤併用は行わない（単剤主義）。第一選択薬を十分量・十分期間使用し、用量不足や観察期間不足による見かけの難治例を防止する。ベンゾジアゼピン受容体作働薬（benzodiazepine: BZD）を併用する場合は必要最小限とし常用量依存に注意する。

服薬アドヒアランスに関して常に注意し、場合によっては服薬の管理を家族に依頼するなどの配慮を行う^{*11}。服薬アドヒアランスに関しては本ガイドライン「うつ病治療計画の策定」（p. 6）を参照されたい。処方通りに内服していることを確認する。

向精神薬の有害作用は、うつ病の症状と類似している場合があることに注意が必要である。従って、症状の悪化がみられた場合、処方薬物による有害作用である可能性も考える必要がある。たとえば、抗うつ薬によるアカシジアで逆に不眠を引き起こしていないか、併用したBZDで過鎮静になっていないか、などといった可能性を再考する。口渇や便秘はうつ病自体によっても生じる頻度の高い自律神経症状であるが、抗うつ

^{*10} 日本うつ病学会抗うつ薬の適正使用に関する委員会「SSRI/SNRIを中心とした抗うつ薬適正使用に関する提言」

<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/koutsu/pdf/antidepressant.pdf> を参照。

^{*11} 病識に乏しく内服に拒絶的である場合は、口に含んだ後はき出すなど、実際には内服していないことがある。また抗うつ薬の必要性をある程度理解できていても、できればあまり飲まない方がよいと誤解して、たとえば半分の量に減らして飲んでいたり、一日おきに飲んでいたり、調子が良いと感じたら数日は服薬を中断していたり、ということもある。自己判断で急に断薬した結果、中止後症状が出て、これがうつ病の悪化と誤認される可能性もないとはいえない。

薬の有害作用として出現したり、抗うつ薬によって一時的に悪化したりする場合があるので注意する。

次に抗うつ薬を低用量で使用していて反応がない場合は、①有害作用が臨床上問題にならない範囲で十分用量まで増量を行う（p. 32 参照）。②十分用量まで増やしてから4週間程度を目安に、ほとんど反応がない場合は薬物変更（p. 33 参照）を、③一部の抑うつ症状に改善がみられるがそれ以上の改善がない場合（部分反応）は増強療法（p. 34 参照）を行う。単剤主義を原則とするが、場合によっては、例外的に、④抗うつ薬の併用（p. 36 参照）を考慮する。

特に重症例の場合、ECT を予定していない症例では、有害作用に注意しながら、速やかに薬物を保険診療上認められた最大用量まで増量する。部分反応はあるが完全寛解に至らないときなどには、入院環境もしくは頻回の外来診察を条件として、有害作用に特別の注意を払いながら^{*12}、例外的に推奨最高用量を超えて使用することもある。薬物の代謝には個人差が大きく、同じ量を服用しても、血中濃度が上がりにくい可能性も考えられるからである。その場合には当然のことながら、患者および家族に、主治医の臨床判断と科学的根拠を詳しく説明し同意を得て、診療録に記録を残す。例えば、現在推奨最高用量にて有害作用が認められておらず、かつある一定の手応えを感じているが完全寛解には至っていない状況で、海外での認可用量やその薬物を対象とした臨床研究で使用されている投与量なども参照すると、推奨最高用量を超えて増量することでさらなる臨床効果が期待される場合などがこれにあたる。

抗うつ薬の具体的な十分投与量については、ケースバイケースで判断される。用量不足による無反応例、不完全寛解例があるので、その場合は、有害作用に注意しながら十分な用量を使用することが重要である。

^{*12} 特に TCA/non-TCA の増量では中枢神経刺激症状、痙攣、低体温、呼吸抑制、低血圧、不整脈、心伝導系障害、悪心嘔吐などに十分注意する。

しかし至適投与量に関しては、個々の薬物について必ず添付文書を詳しく参照し^{*13}、薬物代謝・薬物相互作用・併用禁忌・併用注意薬剤などを踏まえ、かつ個別の症例の臨床的背景を総合的に勘案して、最終的に主治医が判断する。高齢者や一般身体疾患合併例では全体的に用量を少なく使用する必要がある。特に薬物代謝に大きく関与する肝機能障害、腎機能障害のある症例には薬物選択や用法用量に関して特別の注意を払う必要がある。

第一選択薬に反応があるかどうかを判断する観察期間の長さについてもケースバイケースで決定する。もう少し早い段階（たとえば2週間）で目処がつくこともあるが、3～4週での見極めが困難であることも少なくない。4週から6週、場合によっては8週間の時間をかけて、抗うつ効果が出てくることはしばしば経験する。この場合、もし可能なら有害作用が問題にならない範囲で十分用量まで増量しておくことが望ましい。低用量で使用していると、用量不足によって反応がないのか、観察期間不足によって反応がないのか、2つの可能性を同時に議論しなければならないからである。

あまり時間的に猶予がない場合もある。不安焦燥、自殺念慮が強い場合、高齢者で至適な（あるいは望ましい）抗うつ薬治療が難しい場合、低栄養状態にある場合、など緊急性が高い局面では、抗うつ薬の変更や増強、薬物療法から ECT への転換に関して速やかな決断を行う。また服薬管理、栄養管理、および自殺関連行動の予防に協力してもらえ家族などの支援者がいるかどうか、それとも入院が必要かどうかを評価する。

入院治療を考慮すべき状況としては、自傷他害の危険性が切迫しているが、予防するため注意深く見守ってもらうことを依頼できる家族がいない場合、水分や食事をほとんどとれない場合、重篤な身体合併症が併

^{*13} 本稿では新規抗うつ薬、TCA/non-TCA などの総称を用いているが、各薬剤で相互作用、有害作用、代謝経路などはそれぞれ異なっているので、十分注意する。

存している場合、服薬アドヒアランスが不良の場合、十分な休養がとれない場合、うつ病の症状によって患者の家族や友人との関係や社会的立場が著しく破綻する可能性がある場合などが挙げられる。また器質因の除外など、確定診断のために入院が必要なこともある。

外来通院で治療を行うときは、特に自殺念慮が強い患者に向精神薬を処方する場合では、過量服薬の危険性（TCA の過量服薬による致死性不整脈など）について十分に注意する (Hawton et al, 2010)。たとえば一週間以内など、処方日数を最低日数に留める。処方薬を患者がため込んでいないか外来の度に確認する。また自殺企図を予防するため注意深く見守ってもらうなど、家族と協力して治療を進めることも重要である。過量服薬を防ぐために家族に厳重な処方薬の管理を依頼し、服薬は家族の目の前で行ってもらうなどの工夫が必要なこともある。うつ病の回復期では、精神運動制止が改善した結果、かえって自殺のリスクが高まることもあるので注意する。

ECT は薬物療法の効果を待てない緊急時には切り札となる選択肢である。ECT 開始の決断が必要な状況として、自殺の危険性が切迫しているとき、栄養学的に生命危機が切迫している場合、精神病性的特徴を伴う場合〔「4. 精神病的うつ病」(p. 40)を参照〕や薬物治療抵抗性うつ病の場合などが考えられる (Mann, 2005)。ECT にも十分反応しない難治例では、例外的に、抗うつ薬同士の併用も考慮する。ただし SSRI と TCA を併用すると、(特に代謝酵素阻害が強いフルボキサミンやパロキセチンでは) TCA の血中濃度が上昇してしまう恐れがある。異なった作用機序の薬物を組み合わせた場合、予期せぬ重篤な有害作用が生じる可能性があるため、薬物相互作用に十分注意する必要がある。

以上がおおよその原則であるが、どの治療方針にも期待される主作用と懸念される有害作用がある。個別の症例ごとに両者のバランスを勘案し、最適と思われる選択肢を選び、有害作用を予防しながら、主作用を最大限に引き出すことを目指す。

B

治療法ごとのエビデンス

i. 抗うつ薬

中等症以上のうつ病における抗うつ薬の有効性を疑う立場はほとんどない (Arroll et al, 2009; Baghai et al, 2012)。

1) 新規抗うつ薬 (SSRI/SNRI/ミルタザピン)

新規抗うつ薬間の有効性、忍容性の違いが報告された (Cipriani et al, 2009) が、有効性は同程度とする解析 (Gartlehner et al, 2011) もある。国内臨床試験の結果をあわせて慎重に解釈すれば、このクラスの各薬物間に有効性、忍容性の両面で臨床的に明確な優劣の差はない。

新規抗うつ薬は TCA に比べて抗コリン性有害作用、心・循環器系有害作用は軽減しており忍容性に優れているという考えが主流である (Anderson, 2000)。中等症や重症の一部はこのクラスから開始することが一般的である。また ECT が奏功し完全寛解が速やかに得られた場合は、このクラスの抗うつ薬のみで継続療法を行う。重症エピソード後は通常長期間の維持療法が必要となるが、急性期で使用し寛解を得た薬物でそのまま継続療法、維持療法を行うことが多いため、忍容性に優れた新規抗うつ薬で寛解を得ることは脱落を防ぐためにも有利である。

24 歳以下では抗うつ薬投与による自殺率の増加の問題 (Stone et al, 2009) が指摘されている。いわゆるアクチベーション (症候群) による衝動性の亢進や他害のリスクおよび中止後症状などの問題もある。いずれも新規抗うつ薬に限った有害作用ではない。

他にも TCA では経験しなかったような有害作用を新規抗うつ薬で経験することがある。妊娠後期に SSRI

を使用した妊婦から生まれた新生児では遷延性肺高血圧症のリスクが高まる可能性が指摘されている (Kieler et al, 2012; Occhiogrosso et al, 2012)。胎児の成長への影響の可能性もある (El Marroun et al, 2012; Nordeng et al, 2012)。また 65-100 歳の 60,000 以上の症例を検討した研究 (Coupland et al, 2011) では、SSRI などを処方された高齢者では低用量の TCA を処方された場合に比べて、死亡、脳卒中、転倒、骨折などのリスクが高かった。さらに認知症の抑うつに対するセルトラリンまたはミルタザピンの効果を検証した大規模 RCT (HTA-SADD 試験) では、有用性がプラセボに対して差がでなかった一方で、有害作用は有意に増加した (Banerjee et al, 2011)。認知症の抑うつに抗うつ薬を使用するベネフィットについては支持するデータもある (Bergh et al, 2012) が、重要なことはリスクとベネフィットを常に慎重に勘案することである。TCA に比べて有害事象が少ないことをそのまま全ての症例に押し広げて理解されがちであるが、新規抗うつ薬の安全性を過信すべきではない。

2) TCA/non-TCA^{*14}

処方薬の過量服薬は頻度の高い自殺企図の手段の一つである。抗うつ薬の過量服薬が行われた場合の死亡率は抗うつ薬のなかで大きな違いがある。特に TCA の過量内服は SSRI に比べ自殺既遂に至る確率が高いので、自殺念慮のある症例に TCA を外来処方する場合は特に注意する必要がある (Hawton et al, 2010)。

臨床研究に参加できるような軽症から中等症の被験者を含む RCT では、新規抗うつ薬と TCA の有効性に差はないという結果になるが、緊急入院を要する重症例

では TCA が有効性に勝るのではないかと、という専門家の意見がある。最近ではたとえば American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder 2010 (APA ガイドライン 2010) でも “TCA は入院患者のような特定の症例には特に有効であるかもしれない。” と断り書きを入れている。古くは Danish Study (Danish University Antidepressant Group, 1990) をはじめとして、重症例では TCA が治療効果に勝るというエビデンスがいくつかある (Anderson, 1998, 2000; Barbui and Hotopf, 2001)。一方で研究対象を (入院加療が必要な) 重症例に限定しても TCA と SSRI/SNRI は有効性の面で同等であるという RCT (Mulsant et al, 2001) やメタ解析 (Montgomery, 2001) もある。うつ病の重症度を意識しなければ、忍容性はもちろんであるが治療効果 (寛解率) においても SNRI が TCA に比べて同等以上であるというメタ解析がある (Machado et al, 2006)^{*15}。

第一世代 TCA に比べ忍容性が改善された TCA/non-TCA としてアモキサピン、マプロチリン、ノルトリプチリンがある。TCA を使用しても有害作用がほとんど出ない症例も多い。逆に SSRI であっても TCA で起こるような重篤な有害作用の報告は国内臨床試験をみてもゼロではない。SNRI による尿閉、便秘、起立性低血圧も臨床とときに経験する。つまりどのクラスの抗うつ薬においても、①いわゆるアクチベーション (症候群) などを含めた有害作用について丁寧に説明し本人や家族の注意を促すこと、②過量服薬など、自殺関連行動の危険性に十分注意し、場合によっては入院を考慮すること、③血液検査、心電図検査など、有

^{*14} 本稿では新規抗うつ薬以外の薬物でうつ病に保険適応をもつ薬物を一括して TCA/non-TCA と表記する。具体的にはイミプラミン、クロミプラミン、トリミプラミン、ロフェプラミン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、アモキサピン、ドスレピン、マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン、トラゾドンを目指す。スルピリドは区別して考え、抗うつ薬としては位置づけけない。

^{*15} 寛解というアウトプット評価をおくと脱落せずに服薬を続けられるかが重要となってくるので、忍容性が高く脱落率が低い SNRI が TCA を上回った、とも解釈できる。このように、反応、寛解、再発予防という有効性と、忍容性、脱落率の問題は密接に関連しているので、議論は簡単ではない。したがって「薬剤 A は薬剤 B と有効性は同等でかつ忍容性は優れている」という主張は注意して解釈する必要がある。

害作用モニターを定期的に行うことが重要である。

3) 第一選択薬に関して

総じて抗うつ薬の選択に関する研究は不足しており、今まであまり注目されてこなかった新規抗うつ薬の有害作用報告が改めて議論されつつある現在、抗うつ薬の選択は試行錯誤で行われている。

中等症の大うつ病性障害だけを対象として抗うつ薬の有効性を比較した研究がないので、本稿では中等症と重症度に分けて第一選択薬を提示することはできなかった。中等症に対しては、実臨床では、第一選択薬として新規抗うつ薬がよく用いられているが、TCA/non-TCA が用いられることもある。

重症例においては新規抗うつ薬、TCA/non-TCA など全ての抗うつ薬が第一選択薬の候補となり得る。

TCA/non-TCA の忍容性に関しては、服薬管理・転倒防止など、緻密な看護計画や定期的な心電図モニターなどが期待できる入院環境であればクリアできるものも多いので、新規抗うつ薬を全ての症例において第一選択薬とすべきであると結論づけるには、少なくとも現時点では十分なエビデンスが得られているとはいえない。

TCA は新規抗うつ薬と比較した場合、特に重症例においてはより有効である可能性が否定できないが、抗コリン作用・心循環系有害作用が強い傾向にあるので、その使用においてはより一層の慎重な有害作用モニタリングが必要である。

もし、再発エピソードの患者が過去に効果があった薬物があればその薬物を第一選択として考慮する。また家族歴を注意深く聴取し、血縁者に効果があった薬物も第一選択となる可能性がある。

ii. ベンゾジアゼピン受容体作働薬 (benzodiazepine: BZD) の併用

抗うつ薬と BZD の併用は治療初期 4 週までは脱落率を低下させるなどの有用性がある (Furukawa et al, 2001)。中等症以上では不安、焦燥、不眠への対処に BZD が必要となることが多い。うつ病における不眠に関しては本ガイドライン「1. うつ病治療計画の策定」(p. 6)を参照されたい。BZD が必要な場合でも、最大、抗不安薬 1 剤、睡眠薬 1 剤までを原則とし、BZD の多剤併用は行わない。

不必要な BZD が漫然と投与継続された結果、過鎮静、意識障害、脱抑制による衝動性の亢進などが起こり、一見うつ病の症状が遷延ないし悪化したように見えることがある。また筋弛緩作用や呼吸抑制、常用量依存に注意する。

iii. 第一選択薬による治療に成功しない場合の薬物療法上の対応 (ECT を予定しない場合) ^{*16}

1) 抗うつ薬の増量

一般に TCA の増量は有効であると考えられている (Adli et al, 2005; Corruble and Guelfi, 2000)が、低用量 TCA と標準量 TCA の反応率に優位差はなく、有害作用は低用量 TCA で少ないとするメタ解析 (Furukawa et al, 2002)がある。しかし代謝酵素活性の違いなどから投与量と血中濃度は症例ごとに異なると考えられている。また同じ血中 TCA への反応性に関しても個人差がある可能性がある。したがって、このメタ解析をもって増量が全く無意味であるという結論

^{*16} iii. の稿で紹介できるエビデンスは限られている。2011 年に Connolly と Thase がエビデンスを整理しており (Connolly and Thase, 2011)、その中から FDA 認可の根拠となった試験など特に重要と思われる臨床試験のみを抜粋した。同総説以後に発表された重要な試験やその他参照に値すると思われるエビデンスは適宜追補した。反応率、寛解率は試験によってその定義が異なるので、原則としてその試験の定義に従った。

にはならない。

SSRI の増量効果に関しては十分なエビデンスがなく、否定的な見解もある (Adli et al, 2005; Ruhe et al, 2006a)。しかし、実臨床では、健康保険で認められた最高用量まで増量後に完全寛解に至ることはしばしば経験する。SNRI の増量効果を示唆する報告はある (Corruble and Guelfi, 2000)。

2) 抗うつ薬の変更

前薬の継続と薬物変更を比較した RCT は 1 本ある。Fluoxetine 継続群とミアンセリンへの変更群で有意差は認められなかった (Ferrerri et al, 2001)。現在までのところ第一選択薬を変更した方が反応率・寛解率が上がることを示したエビデンスは、厳密に言えない。

異なるクラスの抗うつ薬への変更については同じクラスに変更しても別のクラスに変更しても、有効性に差はないという総説がある (Furukawa et al, 2007; Ruhe et al, 2006b)。SSRI から SNRI へ、SSRI からミルタザピンへ、SSRI から TCA/non-TCA へ、という 3 通りの薬物変更に関するエビデンスを参考までに下述した。それ以外の薬物変更に関する臨床試験はない。

a) SSRI から SNRI への変更

SSRI から他の SSRI への変更と、SNRI への変更を比較した研究としては venlafaxine について RCT がある。Citalopram 以外の SSRI を前薬として citalopram と venlafaxine に割り付けたが、寛解率に有意差が認められなかった (Lenox-Smith and Jiang, 2008)。

その他には 2 つの大規模な非盲検試験がある。ARGOS 試験では SSRI による治療に失敗した症例を venlafaxine か他の新規抗うつ薬 (他の SSRI もしくはミルタザピン) に割り付けた結果、寛解率はそれぞれ 59.3%と 51.5%であった (Baldomero et al, 2005)。僅差であるが統計学的に有意である。

STAR*D level II 試験では citalopram 無効例に対し

て、セルトラリン、venlafaxine、bupropion の 3 群に割り付けたが寛解率に有意差は認められなかった (Rush et al, 2006)。

なおデュロキセチン、desvenlafaxine、ミルナシブランへの変更と比較した RCT はない。Venlafaxine で行われた研究の知見を他の SNRI へ一般化できるかどうかは不明である。

b) SSRI からミルタザピンへの変更

セルトラリン以外の SSRI に反応がなかった症例をセルトラリンとミルタザピンに割り付けた大規模な RCT があるが、寛解率に有意差は認められなかった (Thase et al, 2001)。ARGOS 試験では反応率・寛解率は他の SSRI と同等であるが、試験のデザイン上統計的に有意かどうかは判定できない (Baldomero et al, 2005)。STAR*D 試験は 2 つの抗うつ薬の治療で寛解しない症例を対象にノルトリプチリンとミルタザピンに分け寛解率をみているが、有意差は認められなかった (Fava et al, 2006)。本研究には他の SSRI への変更という選択肢がないことなどから、SSRI から異なる作用機序の抗うつ薬に変更することが有効なのかどうか解釈できない。

c) SSRI から TCA/non-TCA への変更

唯一の RCT は前掲の fluoxetine 継続群、ミアンセリンへの変更群、両者の併用群の 3 群比較試験である。継続群、変更群に HAM-D 減点数の有意な違いはなかった (Ferrerri et al, 2001)。STAR*D は前述の通り解釈が難しいが、ミルタザピンへの切り替え群とノルトリプチリンへの切り替え群で寛解率に有意差は認められない (Fava et al, 2006)。

Thase らはイミプラミン無反応例をセルトラリンへ、セルトラリン無反応例をイミプラミンへ変更する RCT を行った (Thase et al, 2002)。その結果どちらの群でも反応率、寛解率に有意な改善を認めた。継続群を設定していないが、少なくとも薬物変更は第一選択薬無効例では有効である可能性が示唆される。

3) 抗うつ効果増強療法

a) リチウム (Lithium: Li、適応外)

Li の抗うつ効果増強作用は 10 本中 8 本の RCT で支持されている (Crossley and Bauer, 2007)。Li 併用による再発予防効果を示すメタ解析がある (Kim et al, 1990)。Li の増強効果は TCA で発揮され SSRI/SNRI では発揮されにくいという報告 (Birkenhager et al, 2004) がある。さらに SSRI と Li の併用でセロトニン症候群が起こりやすいという指摘がある。

一方で citalopram の Li 増強を示した RCT もあり (Baumann et al, 1996)、この試験ではプラセボに比し有害作用の増加はなかったとしている。パロキセチンとアミトリプチリンを Li で増強した RCT によれば、有害作用や血中 Li 濃度に差は認めず、パロキセチン+Li 群ではアミトリプチリン+Li 群に比べて抗うつ効果発現が早かったとしている (Bauer et al, 1999)。

Li は有効血中濃度と中毒濃度が近接しており最低血中濃度をモニターする必要がある。Li の有害作用に関するメタ解析 (McKnight et al, 2012) は腎機能障害、甲状腺機能低下症、血中 Ca 濃度上昇、副甲状腺機能亢進症が特に注意すべき有害作用であることを示した。使用にあたっては血中 Li 濃度以外に fT4、TSH、Ca 濃度、GFR などのモニターを行う。有害作用に精通した専門医が使用する^{*17}。

b) T3/T4 (triiodothyronine/levothyroxine、適応外)

TCA に対する T3/T4 による増強効果は 6 本中 5 本の RCT で支持されている (Altshuler et al, 2001)。即効性が期待できる反面、SSRI を T3/T4 で増強すると焦燥や不眠が悪化することがあるので注意が必要である。SSRI に対する T3/T4 増強の研究としては STAR*D 研究 (Nierenberg et al, 2006) が挙げられるが、非盲検試

験でありプラセボを置いていないのでエビデンスレベルは低い。唯一 SSRI の T3 増強を検証したプラセボ対照比較試験では有意差は認められていない (Joffe et al, 2006)。

一般に Li や T3/T4 の増強効果に反論は少なく、十分なエビデンスがあると紹介されることが多い。しかし Li と T3/T4 の増強に関して行われた試験は TCA が主剤であるものが圧倒的であることに留意しておきたい。また本邦では T4 が使用されることが多いが、増強療法に関する研究の多くは T3 で行われていることも念頭に置きたい。

c) ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピン (適応外)

急性単極性うつ病においてラモトリギンによるパロキセチンへの増強効果を調べた RCT がある (Normann et al, 2002)。対象集団に (単極性、双極性を区別しない) 再発性うつ病エピソードをおいた RCT (Barbosa et al, 2003) では、一部 bipolar II の症例を含んでいるものの、fluoxetine とラモトリギンの併用で CGI の改善を見た。本試験は APA ガイドライン 2010 が、ラモトリギンの抗うつ効果増強効果を支持する level A エビデンスとして紹介している。その後薬物治療抵抗性単極性うつ病に対する増強効果を検証した 2 つの RCT が行われ、1 つは否定的であった (Santos et al, 2008)。最近行われた RCT (Barbee et al, 2011) は 10 週の観察でプラセボとの間に有意差が認められなかったが、試験終了者解析や HAM-D17 が 25 点以上の重症者に絞った二次解析では有効性が示唆されたとしている。Li との比較を試みた研究としては、Schindler の無作為化非盲検試験 (Schindler and Anghelescu, 2007) があり、ラモトリギンの Li に匹敵する効果を示唆しているが、結論するには、Li を実薬対象においた大規模な試験が必要である。

増強薬物としてすでにラモトリギンを位置づけている海外のガイドラインもあるが、現時点では検証は十分とはいえない。またラモトリギンは重篤な副作用で

*17 気分安定薬の有害作用とそのモニタリングに関しては双極性障害ガイドライン http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/120331.pdf を参照。

あるスティーブンス・ジョンソン症候群の出現に十分注意して投与する必要がある。併用薬剤によって異なる投与スケジュールが定められており、遵守する。

ラモトリギン同様、十分な検証を受けているとはいえないが、バルプロ酸(Davis et al, 1996)やカルバマゼピン(Steinacher et al, 2002)も増強療法に用いられる可能性がある。

d) 非定型抗精神病薬 (atypical antipsychotics: AAP、適応外)

AAP による新規抗うつ薬の増強は精神病症状が確認できない症例でも増強効果が得られることがあり、一定の評価を受けている(Papakostas et al, 2007)。一般に双極性障害や統合失調症よりは少量で使用する。ただし AAP 使用による体重増加、耐糖能異常、高脂血症、高プロラクチン血症、性機能障害、アカシジアや遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状、悪性症候群、QT 延長といった有害作用のリスクを慎重に考慮し、安易な併用は控えるべきである^{*18}。

●アリピプラゾール (適応外)

有効性を支持する3本のRCT(Berman et al, 2009; Berman et al, 2007; Marcus et al, 2008)では、反応率において実薬とプラセボとの間で有意差が認められた(アリピプラゾールの用量は2-20mg)。しかし実薬群でアカシジア、むずむず脚、不眠、易疲労感などの有害作用が出ている。これはアリピプラゾールの用量設定が高すぎたからであろうとも考えられた。こうした背景から日常良く用いられる2-5mg/dayという用量設定でアリピプラゾールの増強効果が調べられた

(Fava et al, 2012)。しかし、30日のphase1でも続く30日のphase2でも有効性に関してプラセボとの間に有意差を認めなかった。

●クエチアピン (適応外)

増強効果を支持するRCTが2本ある。先行する抗うつ薬治療にquetiapine-XR(クエチアピン徐放製剤、日本未発売)150mg、300mgとプラセボの3群を追加する6週の試験を行い、300mg群でプラセボに比べ反応率に有意差を認めた(Bauer et al, 2009; El-Khalili et al, 2010)。どちらの試験でも代謝系の有害作用は実薬群で顕著であった。否定的な論文としてはfluoxetineで治療を開始し、クエチアピンの追加とプラセボの追加に無作為に割り付けたRCTがあるが(Garakani et al, 2008)、反応率に有意差は認められなかった。ただし、この試験では、クエチアピンの用量は平均47.3mgと低めの設定であった。

●オランザピン (適応外)

オランザピンの増強効果はOFC(オランザピンとfluoxetineの合剤、本邦未発売)に関する4本のRCTで検証されているが、fluoxetineが本邦未発売なのでこれらの試験をfluoxetine以外の新規抗うつ薬にどの程度一般化できるかは不明である。

Sheltonらはfluoxetineによる治療を6週間行い、非反応群をfluoxetine+プラセボ群(fluoxetine継続群)、オランザピン+プラセボ群(fluoxetine中止群)、およびOFCの3群に無作為に割り付け8週間観察した。反応率はOFCが10症例中6例、fluoxetine単剤群が10症例中1例で反応があったが、統計学的に有意ではない(オランザピン使用量は5-20mg)(Shelton et al, 2001)。続く2本の大規模なRCTは否定的な結果となった(Corya et al, 2006; Shelton et al, 2005)。

Sheltonの2001年試験のプロトコルに立ち返り2つの大規模なRCTが計画され、データがプールされ解析された(Thase et al, 2007)。1回の抗うつ薬治療に成功しなかった症例にfluoxetineを8週間投与し、無反

^{*18} すべてのAAPはその差こそあれドーパミン遮断作用を有する。スルピリド単剤、もしくは抗うつ薬との併用療法は、「安易なドーパミン遮断薬の併用による薬剤性パーキンソン症候群、遅発性ジスキネジア、無月経、乳汁分泌などの内分泌系の有害作用や体重増加の問題は無視できない」との理由で、本邦のうつ病治療アルゴリズム(精神科薬物療法研究会, 2003)から削除された経緯は記しておきたい。

応症例を無作為に fluoxetine 単剤、オランザピン単剤、OFC の 3 群に割り付けた。プール結果は反応率で OFC が単剤療法を上回った（オランザピン用量は 6–18mg）。

●リスペリドン（適応外）

併用期間が 4–6 週間の短期 RCT が 2 本ある。先行する抗うつ薬治療に反応しない症例をリスペリドン併用群とプラセボ併用群に無作為に割り付けた。リスペリドンの併用により反応率が有意に改善した（リスペリドン用量は 0.5–3mg）（Keitner et al, 2009; Mahmoud et al, 2007）。

リスペリドンの増強効果が長期間にわたるものなのかどうかに関しては、次のような試験がある。Citalopram に無反応の症例に非盲検で 4–6 週間リスペリドン増強を行い、反応があった 241 名をリスペリドン継続群とプラセボ群に盲検下で無作為に割り付け 24 週間追跡し、うつ病の再燃がない症例の割合を比較したが有意差は認められなかった（リスペリドン用量は 0.25–2mg）（Rapaport et al, 2006）。

●AAP 増強療法の課題

APA ガイドライン 2010 など、海外のガイドラインでは AAP の増強療法としての位置づけはどちらかといえど慎重である。その理由として、APA は薬剤別に個別なエビデンスを挙げた上で、AAP の増強とプラセボ増強を比較した試験のメタ解析（Nelson and Papakostas, 2009）の結果、有害作用による脱落率は 4 倍に及んだことに言及している。また他の増強戦略に比べてコストが高いことから、有害作用を上回るほどの有効性があるのか考慮すべきだとしている。いつまで AAP の増強を続けるべきか、というのは重要な臨床上の疑問であるがほとんど研究がない。つまり AAP を長期間使用することの臨床上の是非は明らかではない。

こうしたことから、AAP による増強よりも、TCA 単剤への変更や Li の増強療法が優先されるべきである（本橋伸高, 2010; Valenstein et al, 2006）。

増強療法は部分反応があった症例に行われるのが原

則であるが、部分反応のあった集団を対象とした厳密な意味での増強療法試験は少ない。

また、気分安定薬、T3/T4、そして AAP の増強作用を支持する研究の少なくとも一部では、それぞれ双極性うつ病、サブクリニカルなレベルの甲状腺機能低下症、そして精神病性うつ病や統合失調症を誤診している可能性を否定できない。

4) 抗うつ薬の併用

抗うつ薬の併用に関する位置づけは諸外国のガイドラインのなかでも隔たりがあり、また時代によっても変遷があるようである。ミルタザピン、ミアンセリンと SSRI/SNRI の併用を増強と表現するガイドラインもあるが、本稿では増強療法とは区別して併用として扱う。

a) ミルタザピンと新規抗うつ薬の併用

Carpenter らは十分な抗うつ薬治療に反応しなかった 26 症例をミルタザピン併用群とプラセボ併用群（すなわち単剤継続群）に無作為に割り付け、それぞれ反応率で 63.2%、20%、寛解率で 45.5%、13.3%であると報告し、ミルタザピン併用の有効性を示唆した（Carpenter et al, 2002）。増強プロトコルの試験は、対象集団が 26 症例と小規模である、本試験のみである。

増強プロトコルではないが、治療開始時からミルタザピンと新規抗うつ薬を併用した群と、新規抗うつ薬単剤群を比較した RCT も 2 件報告されており、併用群がより有効であった（Blüher et al, 2009; Blüher et al, 2010）。

STAR*D level IV では venlafaxine とミルタザピンの併用が選択肢に入っているが、単剤よりも 2 剤併用が優れているとは言えなかった（McGrath et al, 2006）。STAR*D 研究をリードしてきた Rush らが、Combining Medication to Enhance Depression Outcomes (CO-MED) 研究において、エスシタロプラム単剤、エスシタロプラムと bupropion の併用、および venlafaxine とミル

タザピンの併用の3群を比較している。彼らはいずれの抗うつ薬併用療法も反応率、寛解率において、エスシタロプラム単剤群を上回ることにはなかったとしたうえで、venlafaxine とミルタザピンの併用では有害作用が起こる可能性が高いと結論した(Rush et al, 2011)。

b) ミアンセリンと新規抗うつ薬の併用

ミアンセリンの併用をみた RCT は2つある。fluoxetine 単剤、fluoxetine とミアンセリン、fluoxetine とピンドロールの併用の3群を比較した研究では、ミアンセリン併用群が fluoxetine 単剤群に比べて有意に有効であった(Maes et al, 1999)。

否定的な RCT としては、6週間の fluoxetine 治療で反応のなかった104名を、fluoxetine+ミアンセリン、fluoxetine+プラセボ、ミアンセリン+プラセボの3群に無作為に割り付けた試験がある。ミアンセリン併用群は fluoxetine 単剤よりは反応率・寛解率が高かったが、ミアンセリン単剤群との間では有意差が認められなかった(Ferreri et al, 2001)。

iv. 修正型電気けいれん療法 (modified electroconvulsive therapy: ECT)

ECT の大うつ病エピソード治療における有効性と安全性を示したメタ解析がある(UK ECT Review Group, 2003)。米国の大規模な多施設共同研究 Consortium for Research in ECT (CORE) からの報告によれば、ECT には即効性と高い反応率・寛解率が期待され(Husain et al, 2004)、自殺抑制効果がある(Kellner et al, 2005)。かつて薬物療法への反応が悪い症例は ECT への反応も悪いと考えられていた時期があった(Sackeim et al, 1990)が、最近の研究では薬物反応性が悪いことは ECT の反応率を低下させないと報告されている(Heijnen et al, 2008; Rasmussen et al, 2007)。ただし薬物治療抵抗性うつ病は ECT による寛解後の再燃が多いとする研究もある(Bourgon and Kellner, 2000)。

有害作用としては、頭痛、筋肉痛、通電後の一過性の高血圧、せん妄、記憶障害、脱抑制や(軽)躁転などがある。

ECT の相対禁忌として脳腫瘍、頭蓋内血腫、頭蓋内圧亢進症、最近発症した心筋梗塞・脳出血、動脈瘤・血管奇形、褐色細胞腫や、その他麻酔危険度の高い場合などがある。

ECT の課題として再燃率の高さが挙げられる。最近のノルウェーからの報告(Moksnes, 2011)では1回目の ECT 後8週で32%、24週で47%の再燃あるいは再発を来している。薬物療法を行うことで再燃率をある程度上げることができる。たとえば ECT 後24週におけるプラセボ群、ノルトリプチリン単剤群、ノルトリプチリンと Li 併用群の再燃率はそれぞれ84%、60%、39%であったとする RCT がある(Sackeim et al, 2001)。

筋弛緩薬を用いて全身麻酔下で行う修正型 ECT を、電気けいれん療法講習会などの専門医研修を受けた精神科医が、一定の研修を受けた麻酔担当医の協力を受けて施行することが望ましい。

1) 維持 ECT

薬物療法での維持が困難な症例には維持 ECT が推奨される(Odeberg et al, 2008)。明確に確立したスケジュールは示されていないが、たとえば週1回からはじめ、翌月には2週に1回と徐々に間隔を開けていく方法がある(Kellner et al, 2006)。維持 ECT はノルトリプチリンと Li 併用による維持療法と同等の再燃予防効果を示した。一切の薬物療法なしに1~2ヶ月に1回の ECT で長期間寛解が維持できる症例があるので、過去に何度も薬物による維持療法に失敗している症例や、忍容性の面で抗うつ薬の使用自体が困難な症例では考慮すべきである(Petrides et al, 2011)。

2) 維持 ECT と維持薬物療法の併用^{*19}

*19 ECT と薬物の相互作用が知られているので、一

維持 ECT と維持薬物療法をどちらも行う考え方がある (Sackeim et al, 2009)。その背景には、強力な維持療法と考えられる維持 ECT やノルトリプチリンと Li の併用による ECT 後の維持薬物療法も、いずれも単独では、再発と試験からのドロップアウトの合計が半年後に 50%以上に及んだとする前掲の研究 (Kellner et al, 2006) がある。ECT や強力な抗うつ薬治療を行っても寛解が維持できない場合において、ECT と抗うつ薬療法の併用へ打開の道を求める期待感がある (Gagne et al, 2000; Navarro et al, 2008)。Gagne らのデータは ECT と薬物療法を行う群と薬物療法単独による維持群との比較で 2 年後再発がない患者はそれぞれ 93% と 52%、5 年後ではそれぞれ 73% と 18% であった。このような背景から Lisanby ら (Lisanby et al, 2008) は再燃再発予防のために薬物療法と ECT を柔軟に組み合わせる治療戦略 (STABLE intervention) を提案している。

APA ガイドライン 2010 はエビデンスが十分とは言えないとしたうえで、再燃再発の可能性を減らすためにも考慮すべき治療オプションであると明記している。逆に the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for depression (NICE) では、両者の併用が ECT 単独よりも優れているという証拠は不十分であるとして、積極的な推奨を避けており (TA59 Guidance on the use of electroconvulsive therapy 4.1.3) 見解が分かれている。

v. 治療効果のエビデンスが示されている精神療法 (Evidence-based psychotherapy:

一般に ECT 施行中は薬物を整理する必要がある。中止すべき薬物として、リチウムや TCA などが挙げられる。ECT の 36-48 時間前までに中止すべき薬物は投与を中断し、ECT 施行後再開することが望ましいと考えられる。詳しくは『ECT マニュアル-科学的精神医学をめざして』本橋伸高、医学書院、2000 年を参照されたい。ECT と抗うつ薬の有害作用に精通した精神科専門医が、必要に応じて他診療科の医師と連携し、慎重に計画した上で施行されるべきである。

EBPT)

維持療法期には EBPT を併用することで再発予防効果が高まることが期待される。継続療法・維持療法については本ガイドライン「1. うつ病治療計画の策定」(p. 6) を、また、個別の精神療法のエビデンスについては「2. 軽症うつ病」(p. 22) を参照されたい。

ただし、精神療法は、いくら構造化しても治療者間の技術には差があり、対象となる症例によっても効果が異なる可能性がある。EBPT による有害作用についての研究は少ないが、薬物療法や ECT と同様に、常に主作用と有害作用のバランスを勘案して治療に当たる必要がある。

薬物療法の場合は、海外で長い歴史を持つ抗うつ薬であっても、国内臨床試験を経て初めて上市される。ましてや、精神療法の場合、他国で開発された EBPT が、文化社会背景、歴史、風土が異なる日本においても有効であるという保証はない。今後の日本からのエビデンスを期待したい (Fujisawa et al, 2010)。

まとめ

i. 推奨される治療

中等症以上のうつ病エピソードは、まず外来で診療できるのか入院を決断すべきかの判断を行う。薬物療法は軽症に比べてより積極的に行う。抗うつ薬を単剤で十分量・十分期間使用し、合理性のない多剤併用は行わない。新規抗うつ薬を第一選択薬とするのが一般的だが、この判断に関して十分なエビデンスがあるとは言いがたい。いわゆるアクチベーション (症候群) や過量服薬による致死性不整脈など抗うつ薬の有害作用に精通し十分注意する。BZD を併用する場合はその必要性を慎重に考察する。セカンドライン以降の治療選択としては、第一選択薬に無反応の場合は「抗うつ薬の変更」を、部分反応にとどまる場合は「抗うつ効果増強療法」を行う。自殺の可能性や生命危機の差し迫っ

た（最）重症エピソードには ECT を考慮する。ECT にすみやかに反応し寛解した症例は軽症・中等症エピソードに準じて新規抗うつ薬を主剤として維持できることがある。2 回以上再発を繰り返している場合やエピソードが重症であった場合など、より強力な維持薬物療法が必要な症例には Li による抗うつ効果増強療法を考慮する。薬物療法による維持が何らかの原因で困難な症例には維持 ECT を考慮する。

ii. 推奨されない治療

中等症・重症うつ病エピソード急性期における BZD 単剤、スルピリド単剤、非定型抗精神病薬単剤による薬物療法や精神療法単独による治療は推奨されない。中枢刺激薬やバルビツール製剤（合剤であるベゲタミンを含む）の使用は推奨されない。抗うつ薬を多剤併用する、抗不安薬を多剤併用するなど、同一種類の向精神薬を合理性なく多剤併用すべきではない。

iii. 特に注意すべき有害作用

抗うつ薬を使用する場合は、24 歳以下の若年患者に対する自殺関連行動増加、いわゆるアクチベーション（症候群）、中止後症状などに特に注意する。TCA は QT 延長、過量内服時の致死性に注意する。Li は最低血中濃度測定と有害作用モニタリングを定期的に行う。BZD はその必要性を慎重に検討する。BZD の常用量依存に注意し漫然と継続しない。

4. 精神病性うつ病

はじめに

精神病性うつ病は、うつ病の中で妄想と時に幻覚を伴う一群であり、治療法や予後の違いから ICD-10 や DSM-IV の診断基準のなかでも精神病症状ないし精神病性の特徴を伴うものとして特定用語が与えられている。DSM-IV では可能であればさらに次の2種類に分類する。「気分一致した (mood-congruent) 精神病性の特徴」は、妄想や幻覚の内容が個人的不全感、罪責感、病氣、死、虚無感、または報いとしての処罰、など典型的な抑うつ性の主題と合致しているものであり、これには罪業妄想、虚無妄想、心気妄想、貧困妄想などが含まれる。「気分不一致した (mood-incongruent) 精神病性の特徴」は、妄想や幻覚の内容が抑うつ性の主題から離れるもので、これには被害妄想、思考吹入、思考伝播および被支配妄想などの症状が含まれる。気分不一致した精神病性の特徴を有する場合は予後が悪い可能性がある (APA, 1994; Maj et al, 2007)。

精神病性の特徴はうつ病エピソード全体の 15%に見られ (Johnson et al, 1991; Ohayon et al, 2002)、老年期うつ病では 45%にのぼる (Meyers et al, 1986)。入院を要するうつ病エピソードでは 25%に見られる (Coryell et al, 1984)。非精神病性うつ病と比較すると、再発率が高く、入院回数も多く、エピソードも長く、生活能力の低下が著しく (Basso et al, 1999)、自殺率や死亡率も高い (Basso et al, 1999; Thakur et al, 1999; Vythilingam et al, 2003)。薬物治療では、プラセボ効果に乏しく、しばしば治療抵抗性である。精神病性うつ病は双極性障害のうつ病エピソードとして出現することも少なくなく、特に若年患者ではその可能性に留意する必要があるが、本稿はあくまでも精神病症状を伴う大うつ病を扱っている。

A

治療導入に際して

治療導入に際し、対象となる患者についての十分な情報が必要となることは言うまでもない。把握すべき情報については、「1. 治療計画の策定」(p. 6)の項を参照されたい。精神病性うつ病は上述の双極性障害の他に、統合失調感情障害、統合失調症における精神病後抑うつ、妄想性障害などとの鑑別が重要となる。特に高齢者の場合はレビー小体型認知症などの認知症 (Takahashi et al, 2009) や身体疾患やその治療薬による症状精神病との鑑別も必要である。また、アルコール依存やベンゾジアゼピン依存を合併している場合には、それらの影響下において衝動性が高まり、自殺の危険性が増すため、十分な注意が必要である。

疾患についていねいに説明し、治療方針を伝えて回復を保証するのは、うつ病治療全般に通じるが、精神病性うつ病では病識に乏しく、しばしばもう治らないと信じ込んでいる。安全かつ円滑に治療を行うためには入院が望ましいことが多い。特に自傷他害の危険性が切迫している場合、水分や食事をほとんどとれない場合、重篤な身体合併症が併存している場合、服薬アドヒアランスが不良の場合、十分な休養がとれない場合、症状によって患者の家族や友人との関係や社会的立場が著しく破綻する可能性がある場合は入院治療を選択する。また器質因の除外等、確定診断のために入院が必要なこともある。

外来通院を選択するときには、自殺念慮に細心の注意を払い、治療初期には通院間隔は1週間以内を原則とし、処方薬の過量服薬のリスクも念頭に置いておく。家族にも疾患の性質と治療の見通しをよく説明し、服薬管理や注意深い見守りなどの協力を得る。

B

治療の選択

i. 薬物療法

1) 抗うつ薬の単剤療法

メタ解析の結果から、精神病性うつ病に対する三環系抗うつ薬単剤療法はプラセボに対して有意に勝り (Khan et al, 1991)、抗精神病薬単剤と比較しても有意に優越する (Wijkstra et al, 2006)。三環系抗うつ薬が新規抗うつ薬より優れている可能性が示唆されているが (Bruijn et al, 1996; van den Broek et al, 2004; Wijkstra et al, 2005)、新規抗うつ薬の単剤治療も比較的高い有用性が示唆されている (Zanardi et al, 1996; Gatti et al, 1996; Zanardi et al, 1998; Zanardi et al, 2000)。本邦で精神病性うつ病に使用されることの多い amoxapine は三環系抗うつ薬と定型抗精神病薬の併用と同等の効果がみられ、さらに副作用が少ないという報告がある (Anton et al, 1990, Anton et al, 1993)。これは amoxapine の代謝産物 (7-hydroxyamoxapine) が D2 antagonist 作用を有しているためであり、三環系抗うつ薬と定型抗精神病薬の併用と同様の薬理作用が想定される。

2) 抗うつ薬と抗精神病薬の併用

過去の臨床研究の反応率の比較では、三環系抗うつ薬単剤は 34%、定型抗精神病薬単剤は 51%であったのに対して併用療法は 77%であった (Kroessler, 1985)。新規抗うつ薬と非定型抗精神病薬の併用も、非定型抗精神病薬単剤あるいはプラセボと比較すると反応率が高い (Rothschild et al, 2004; Meyers et al, 2009)。2006 年に発表されたメタ解析 (Wijkstra et al, 2006) では、抗うつ薬と抗精神病薬の併用の有効性は、抗うつ薬単剤と比べて優越する傾向はあるものの、統計学的有意差には至らなかったが、最近の臨床研究をいくつか追加した 2012 年に発表されたメタ解析では、抗うつ薬と抗精神病薬の併用療法がそれぞれの単剤療法よりも有意に有効であることが示された (Farahani et al, 2012)。ただし、この解析でも定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬とに分けると、前者と抗うつ薬の併用の場合には優越性が証明されていない (Farahani et al, 2012)。精神病性うつ病を対象とした薬物治療研究は、いずれも規模が小さく、実施年代が古いものが少なく、また精神病症状を伴う双極性うつ病が対象に含まれる研究もある。検討対象となった抗うつ薬あるいは抗精神病薬もごく一部の薬剤のみである。新規抗うつ薬と非定型抗精神病薬とを使用した良質でしかも大規模な比較研究がまだ不足している。

上述のように、定型抗精神病薬あるいは非定型抗精神病薬の単剤治療は、それぞれに抗うつ薬を併用した場合に比べ有意に効果が劣る。抗精神病薬単剤は抗うつ薬単剤と比較しても効果が劣る (Wijkstra et al, 2005)。

3) 抗精神病薬の単剤療法

上述のように、定型抗精神病薬あるいは非定型抗精神病薬の単剤治療は、それぞれに抗うつ薬を併用した場合に比べ有意に効果が劣る。抗精神病薬単剤は抗うつ薬単剤と比較しても効果が劣る (Wijkstra et al, 2005)。

ii. 修正型電気けいれん療法 (ECT)

精神病性うつ病が薬物療法よりも ECT に反応するという報告が存在する (Kroessler, 1985; Pande et al, 1990; Parker et al, 1991)。精神病性うつ病は非精神病性うつ病よりも ECT への反応率が高いという報告もある (Petrides et al, 2001)。また、ECT は薬物療法に比べて約 2 週間早く反応がみられたという報告もある (Rothschild, 1996)。このように ECT の優れた効果は確実視されている。

iii. 維持療法

精神病性うつ病は再発が多く、維持療法の期間は重要な問題である。精神病性うつ病患者の追跡研究では退院後 1 年以内に 80%以上の患者が再発しており、最も多かったのは服薬を中止した時や抗精神病薬を減量している時であった (Aronson et al, 1988)。抗うつ薬と抗精神病薬の併用で寛解した患者に、減量せず維持

した3ヶ月は再発がなかったが、その後抗精神病薬を減量すると27%で再発の兆候が見られた(Rothschild et al, 2003)。エピソード期間が長い患者、過去の再発回数が多い患者、発症年齢の若い患者で再発しやすい傾向にあった(Rothschild et al, 2003)。抗うつ薬と抗精神病薬の併用で寛解した初回エピソードの患者では、抗精神病薬は数ヶ月、抗うつ薬は少なくとも1年以上継続すべきであるという見解がある(Tyrka et al, 2006)。一方では、抗うつ薬と抗精神病薬の併用および抗うつ薬単剤に対する反応例を対象とした4ヵ月間のオープン継続試験では、反応率の維持と寛解率の増加に差は見られなかったという報告もある(Wijkstra et al, 2010)。

ECT に反応した精神病性うつ病の再発率は高いという報告(Sackeim et al, 2001; Meyers et al, 2001)がある。ECT で症状が改善した患者に抗うつ薬による維持療法を行ったところ、約半数の患者が2年以内に再発した(Flint et al, 1998)。ECT で寛解した老年期の精神病性うつ病患者に抗うつ薬による維持療法と抗うつ薬とECT の併用による維持療法を比較した場合、併用療法の再発が有意に少なかった(Navarro et al, 2008)。

C

緊張病症状を伴う場合

緊張病症状を伴ううつ病は大うつ病の中でも無動(カタレプシーや昏迷)、意味のない過活動、拒絶症、無言症、奇異な行動、反響言語、反響動作など様々な精神運動性の障害を伴う一群であり、治療法や予後の違いからDSM-IVの診断基準では「緊張病性の特徴を伴うもの」として特定用語が与えられている。ICD-10では特定用語は与えられておらず、精神病症状を伴う重症うつ病エピソードのなかにうつ病性昏迷が含まれている。緊張病症状は入院患者の約10%に見られ(Francis et al, 2010)、基礎疾患は様々であって、44%

が気分障害であり28%が統合失調症であったと報告されている(Ungvari et al, 2010)。これら以外の精神疾患や感染症、代謝性疾患、神経疾患、悪性症候群でも見られることがあるので、基礎疾患の鑑別診断が治療方針の決定において重要となる。

また、脱水、栄養障害、静脈塞栓、褥創などの合併症をきたしやすい。全身状態をモニターしながら、必要に応じて輸液と非経口的栄養補給を行い、経口服薬が困難なら非経口的薬物投与に切り替える。

i. 薬物治療

緊張病症状を伴ううつ病に対象を限定した臨床研究は少ないが、無言状態や昏迷状態にはベンゾジアゼピンの経口あるいは非経口投与が有効である(Francis, 2010)。海外ではlorazepamに注射製剤があるため、それが使用されることが多いが、日本では注射製剤があるのがdiazepamであるため、これが使用されることが多い。Diazepamを静脈注射する場合は、呼吸抑制に注意し、2分間以上の時間をかけてできるだけ緩徐に投与する。またdiazepamを筋肉内注射する場合は、筋肉や神経の損傷に注意するとともに、吸収が不安定になることによる過鎮静にも注意する。経口投与が可能になれば、速やかに経口に切り替える。ベンゾジアゼピンの効果のプラセボ対照試験は存在しないが、症例報告の集積から効果は確実である。昏迷が解ければ残存する抑うつ症状に対する治療を継続する。

抗精神病薬の効果に関しては結果が一致しておらず、緊張病症状の悪化や悪性症候群の誘発に注意を促す報告もある(Hawkins et al, 1995; White et al, 2000)。最近の症例報告では非定型抗精神病薬の有効性を示すものも多い(Van Den Eede et al, 2005)。

ii. 修正型電気けいれん療法(ECT)

緊張病症状に対するベンゾジアゼピンの反応率が79%に対して、ECTの反応率は85%であった(Hawkins et al, 1995)。ECTは致死性緊張病や悪性症候群を含むす

すべての緊張病症状に有効であり、小児や妊婦、高齢者や身体合併症のある患者にも有効であることが示されている (Zisselman et al, 2010)。

ECT により改善した緊張病症状を伴ううつ病患者を追跡すると、抗うつ作用を有する薬物療法を継続していたグループの再入院や死亡が少なかった (Swartz et al, 2001)。

まとめ

精神病性うつ病は、双極性障害、統合失調感情障害、統合失調症における精神病後抑うつ、妄想性障害、認知症、症状精神病などとの鑑別が重要である。抗うつ薬と抗精神病薬の併用治療がそれぞれの単剤に優越するという最新のメタ解析とこれまでの諸報告を勘案し、本ガイドラインでは抗うつ薬と抗精神病薬の併用療法を推奨する。使用する薬物について定説はなく、今後の検討を待たなければならないが、抗精神病薬としては非定型抗精神病薬が適切かもしれない。精神病症状が比較的軽度であれば、抗うつ薬単剤で治療を開始し、効果不十分の際には抗精神病薬を追加するという選択肢がある。修正型 ECT は最も有効な推奨治療である。

維持療法としては、他のうつ病の場合と同様に、有効であった薬物を継続する。ECT で寛解した患者では維持 ECT も考慮する。

緊張病症状を伴ううつ病の治療には、ベンゾジアゼピンの経口または非経口投与が推奨される。修正型 ECT も推奨される。

**気分障害の治療ガイドライン作成委員会委員の所属
(順不同)**

- 1) NTT 東日本関東病院精神神経科
- 2) 国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター
- 3) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学
- 4) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学
- 5) 理化学研究所脳科学総合研究センター
- 6) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学
- 7) 肥前精神医療センター
- 8) 信州大学医学部附属病院精神科
- 9) 大分大学医学部精神神経医学
- 10) 国立精神・神経医療研究センター
- 11) 防衛医科大学校精神科
- 12) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学
- 13) 京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学
- 14) 前久保クリニック
- 15) 水島広子こころの健康クリニック
- 16) 慶應義塾大学医学部精神神経科学
- 17) 北里大学医学部精神科
- 18) 山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学
- 19) 東京女子医科大学医学部・東医療センター精神科
- 20) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学教室
- 21) 杏林大学医学部精神神経科学
- 22) 山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学
- 23) 医療法人亀廣記念医学会 関西記念病院
- 24) Department of Psychiatry, Columbia University

利益相反開示 (50音順)

日本精神神経学会ガイドライン2011による。

伊賀淳一 なし

大森哲郎

- ・講演等： グラクソ・スミスクライン株式会社、アステラス製薬株式会社
- ・受託研究： 社会福祉法人 健祥会

小笠原一能

- ・非常勤産業医としての契約： 大日本住友製薬株式会社

尾崎紀夫

- ・奨学寄附金： グラクソ・スミスクライン株式会社、ファイザー株式会社、日本イーライリリー株式会社、大塚製薬株式会社、エーザイ株式会社
- ・講演等： グラクソ・スミスクライン株式会社、ファイザー株式会社、日本イーライリリー株式会社

神庭重信

- ・奨学寄附金： ファイザー株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、塩野義製薬株式会社
- ・講演等： 持田製薬株式会社、アステラス製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社
- ・受託研究： 小野薬品工業株式会社

杉山暢宏 なし

富田真幸 なし

野村総一郎 なし

渡邊衡一郎

- ・奨学寄附金： ファイザー株式会社
- ・講演等： ファイザー株式会社、グラクソスミスクライン株式会社、持田製薬株式会社、大塚製薬株式会社、大日本住友株式会社

参考文献

1. うつ病治療計画の策定

American Psychiatric Association, Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. Am J Psychiatry 157, 1-45, 2000.

American Psychiatric Association, DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 医学書院, 東京 2004.

American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition.
http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/PG_Depression_3rdEd.pdf 2010.

Angst J, Sellaro R, Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. Biological Psychiatry 48, 445-457, 2000.

Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA, et al., Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. J Clin Psychiatry 60, 668-676, 1999.

B.W.Walsh, 自傷行為治療ガイド. 金剛出版, 東京 2007.

Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, et al., Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. Am J Psychiatry 167, 934-941, 2010.

Baune BT, Miller R, McAfoose J, et al., The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. Psychiatry Res 176, 183-189, 2010.

Bostwick JM, Pankratz VS, Affective disorders and suicide risk: a reexamination. Am J Psychiatry 157, 1925-1932,

2000.

Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, et al., Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. J Clin Psychiatry 70, 1219-1229, 2009.

Davis L, Uezato A, Newell JM, et al., Major depression and comorbid substance use disorders. Curr Opin Psychiatry 21, 14-18, 2008.

Donker T, Griffiths KM, Cuijpers P, et al., Psychoeducation for depression, anxiety and psychological distress: a meta-analysis. BMC Med 7, 79, 2009.

Doyle TJ, Tsuang MT, Lyons MJ, Comorbidity of Depressive Illnesses and Personality Disorders. In: Tohen, M. (Ed.), Comorbidity in Affective Disorders. Marcel Dekker, New York, pp. 105-155 1999.

Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, et al., Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. Am J Psychiatry 165, 749-752, 2008.

Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al., Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. Biol Psychiatry 58, 175-189, 2005.

Fava M, McCall WV, Krystal A, et al., Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry 59, 1052-1060, 2006.

Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al., Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 361, 653-661, 2003.

Gillin JC, Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? Acta Psychiatr Scand

Suppl 393, 39-43, 1998.

Goodnick PJ, Jerry J, Parra F, Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother* 3, 479-498, 2002.

Grady-Weliky TA, Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med* 348, 433-438, 2003.

Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, et al., Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 61, 807-816, 2004.

Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al., Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry* 196, 354-358, 2010.

Hirano S, Sato T, Narita T, et al., Evaluating the state dependency of the Temperament and Character Inventory dimensions in patients with major depression: a methodological contribution. *J Affect Disord* 69, 31-38, 2002.

Hirschfeld R, Montgomery S, et al., Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J Clin Psychiatry* 63, 826-837, 2002.

Hofvander B, Delorme R, Chaste P, et al., Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism. *BMC Psychiatry*, 2009.

Holma KM, Melartin TK, Haukka J, et al., Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am J Psychiatry* 167, 801-808, 2010.

Holma KM, Melartin TK, Holma IA, et al., Family history of psychiatric disorders and the outcome of psychiatric

patients with DSM-IV major depressive disorder. *J Affect Disord* 131, 251-259, 2011.

Ishikawa N, Goto S, Murase S, et al., Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women. *Journal of Psychosomatic Research* in press, 2011.

Jindal RD, Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations. *CNS Drugs* 23, 309-329, 2009.

Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA, Stressful life events and major depression: risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *J Nerv Ment Dis* 186, 661-669, 1998.

Kennedy N, Foy K, Sherazi R, et al., Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord* 9, 25-37, 2007.

Kessler R, Comorbidity of Unipolar and Bipolar Depression with Other Psychiatric Disorders in a General Population Survey. In: Tohen, M. (Ed.), *Comorbidity in Affective Disorders*. Marcel Dekker, New York, pp. 1-25 1999.

Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS, Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol* 3, 137-158, 2007.

Kiejna A, Rymaszewska J, Hadrys T, et al., Bipolar or unipolar? - the question for clinicians and researchers. *J Affect Disord* 93, 177-183, 2006.

Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 117 Suppl 1, S26-43, 2009.

Levenson JL, Hamer RM, Rossiter LF, Relation of psychopathology in general medical inpatients to use and cost of services. *Am J Psychiatry* 147, 1498-1503, 1990.

Lisanby SH, Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 357, 1939-1945, 2007.

Lynch D, Laws KR, McKenna PJ, Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychological Medicine* 40, 9-24, 2010.

Manning JS, Difficult-to-treat depressions: a primary care perspective. *J Clin Psychiatry* 64 Suppl 1, 24-31, 2003.

Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, et al., Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disorders* 10, 144-152, 2008.

Mukaddes NM, Fateh R, High rates of psychiatric co-morbidity in individuals with Asperger's disorder. *World J Biol Psychiatry* 11, 486-492, 2010.

Naismith SL, Redoblado-Hodge MA, Lewis SJ, et al., Cognitive training in affective disorders improves memory: a preliminary study using the NEAR approach. *J Affect Disord* 121, 258-262, 2010.

Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Lepow B, Attention and executive functions in remitted major depression patients. *J Affect Disord* 89, 125-135, 2005.

Park S, Cho MJ, Chang SM, et al., Prevalence, correlates, and comorbidities of adult ADHD symptoms in Korea: results of the Korean epidemiologic catchment area study. *Psychiatry Res* 186, 378-383, 2011.

Parry BL, Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 165, 23-27, 2008.

Perlis RH, Brown E, Baker RW, et al., Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 163, 225-231, 2006.

Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al., Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 43, 169-180, 1997.

Ramos E, St-Andre M, Rey E, et al., Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry* 192, 344-350, 2008.

Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al., Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 155, 1247-1253, 1998.

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. *Am J Psychiatry* 163, 1905-1917, 2006.

Sadock BJ, Sadock VA, Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, Ninth Edition
Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003.

Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, et al., The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 165, 370-377; quiz 410, 2008.

Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, et al., Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 28, 1405-1411, 2005.

Skegg K, Self-harm. *Lancet* 366, 1471-1483, 2005.

Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al.,

Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* 165, 201-214, 2009.

Stein DJ, Hollander E, Anxiety Disorders Comorbid with Depressions: Social anxiety disorder, post-traumatic disorder, generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. Martin Dunitz, London 2002.

Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG, The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med* 118, 330-341, 2005.

Vieta E, Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev Neurother* 5, 63-68, 2005.

Wang J, Perceived work stress and major depressive episodes in a population of employed Canadians over 18 years old. *J Nerv Ment Dis* 192, 160-163, 2004.

Westrin A, Lam RW, Seasonal affective disorder: a clinical update. *Ann Clin Psychiatry* 19, 239-246, 2007.

Whooley MA, Simon GE, Managing depression in medical outpatients. *N Engl J Med* 343, 1942-1950, 2000.

Zimmerman M, Galione JN, Attiullah N, et al., Underrecognition of clinically significant side effects in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 71, 484-490, 2010.

宇野 洋太, 内山登紀夫, 尾崎 紀夫, 広汎性発達障害者支援における医療機関の役割. *精神科治療学* 24, 1231-1236, 2009.

三木 治, プライマリ・ケアにおけるうつ病の実態と治療. *心身医学* 42, 585-591, 2002.

内山 真, 睡眠障害の対応と治療ガイドライン 第2版. じほう, 東京 2012.

尾鷲登志美 (Ed.), 第1編 うつ病性障害/第2章 治療計画の策定. 医学書院, 東京 2004.

2. 軽症うつ病

American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition.
http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/PG_Depression3rdEd.pdf 2010.

American Psychiatric Association Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures, 2000. Handbook of Psychiatric Measures. American Psychiatric Association, Washington, D.C.

Applegate WB, Pahor M: Exercise and depressive symptoms: a comparison of aerobic and resistance exercise effects on emotional and physical function in older persons with high and low depressive symptomatology. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 57: 124-132, 2002.

Arean P, Hegel M, Vannoy S et al: Effectiveness of problem-solving therapy for older, primary care patients with depression: results from the IMPACT project. *Gerontologist* 48: 311-323, 2008.

Asnis GM, Chakraborty A, DuBoff EA et al: Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 60(10): 668-676, 1999.

Babyak M, Blumenthal JA, Herman S et al: Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 62: 633-638, 2000.

Baghai TC, Lieb M, Moller HJ et al: Antidepressants for mild depressive disorders. *Psychiatr Prax* 38(6): 270-273, 2011.

Barbui C, Cipriani A, Patel V et al: Efficacy of

antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*; 198(1): 11-16, sup 1. 2011.

Bauer M, Bschor T, Pfennig 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.

Bellack AS, Hersen M, Himmelhoch JM: A comparison of social-skills training, pharmacotherapy and psychotherapy for depression. *Behav Res Ther* 21: 101-107, 1983.

Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA et al: Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 159: 2349-2356, 1999.

Brown WJ, Ford JH, Burton NW et al: Prospective study of physical activity and depressive symptoms in middle-aged women. *Am J Prev Med* 29: 265-272, 2005.

Chalder M, Wiles NJ, Campbell J et al: Facilitated physical activity as a treatment for depressed adults: randomised controlled trial. *BMJ* 344:e2758 doi: 10.1136/bmj.e2758, 2012.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al: Comparative efficacy and acceptability of 12 new generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373: 746-758, 2009.

Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al: Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 76: 909-922, 2008.

DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD et al: Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to

severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 62: 409-416, 2005.

de Maat S, Dekker J, Schoevers R et al: Short psychodynamic supportive psychotherapy, antidepressants, and their combination in the treatment of major depression: a mega-analysis based on three randomized clinical trials. *Depress Anxiety* 25: 565-574, 2008.

Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al: Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 74: 658-670, 2006.

Dobson KS, Hollon SD, Dimidjian S et al: Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the prevention of relapse and recurrence in major depression. *J Consult Clin Psychol* 76: 468-477, 2008.

Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA: Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 33: S587-S597, 2001.

Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al.: National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 46: 971-982, 1989

Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al: Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 303: 47-53, 2010.

Fava M: Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry* 67(suppl 4): 14-21, 2006.

Fava M, McCall WV, Krystal A et al: Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia

coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59: 1052–1060, 2006.

Frank E, Kupfer DJ, Buysse DJ et al.: Randomized trial of weekly, twicemonthly, and monthly interpersonal psychotherapy as maintenance treatment for women with recurrent depression. *Am J Psychiatry* 164: 761–767, 2007.

Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD001026, 2002.

Gibbons RD, Brown CH, Hur K et al.: Suicidal Thoughts and Behavior With Antidepressant Treatment: Reanalysis of the Randomized Placebo-Controlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* [Epub ahead of print], 2012.

Harada T, Sakamoto K, Ishigooka J: Incidence and predictors of activation syndrome induced by antidepressants. *Depress Anxiety* 25: 1014-1019, 2008.

Herman S, Blumenthal JA, Babyak M et al:

Exercise therapy for depression in middle-aged and older adults: predictors of early dropout and treatment failure. *Health Psychol* 21: 553–563, 2002.

Kaynak H., Kaynaka D., Go`zu`kırmızı E. et al. : The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Medicine* 5: 15–20, 2004.

笠原嘉: 予診・初診・初期治療, 診療新社, 大阪, 1980.

Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al: Severity of depression and response to antidepressant and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 22: 40–45, 2002.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5: e45, 2008

Kriston L, von Wolff A: Not as golden as standards should be: Interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Affect Disord* 128(1-2): 175-177, 2011.

Lewinsohn PM, Antonuccio DA, Steinmetz-Breckinridge J et al: The Coping With Depression Course: A Psychoeducational Intervention for Unipolar Depression. Eugene, Ore, Castalia Publishing, 1984.

Lieb K, Völlm B, Rucker G, et al: Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 196: 4-12, 2010.

Mather AS, Rodriguez C, Guthrie MF et al: Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 180: 411–415, 2002.

Miller IW, Norman WH, Keitner GI et al: Cognitive-behavioral treatment of depressed inpatients. *Behav Ther* 20: 25–47, 1989.

中田輝夫: 軽うつ病 30 例に対する加味帰脾湯投与の効果. *日本東洋医学雑誌* 48(2), 205-210, 1997.

National Institute for Health and Clinical Excellence. The treatment and management of depression in adults. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf>

Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G et al: Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 61:

714–719, 2004.

Nezu AM: Efficacy of a social problem-solving therapy approach for unipolar depression. *J Consult Clin Psychol* 54: 196–202, 1986.

Parker G, Roy K, Eysers K: Cognitive behavior therapy for depression? Choose horses for courses. *Am J Psychiatry* 160: 825–834, 2003.

Penninx BW, Rejeski WJ, Pandya J et al: Behavioral activation treatments of depression: a metaanalysis. *Clin Psychol Rev* 27: 318–326, 2007.

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.

Schramm E, van Calker D, Dykieriek P et al: An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. *Am J Psychiatry* 164: 768–777, 2007.

Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL et al: Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry* 67(suppl 4): 27–30, 2006.

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.

Singh NA, Stavrinou TM, Scarbek Y et al: A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in

older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60: 768–776, 2005.

Stassen HH, Angst J, Hell D et al: Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. *J Clin Psychiatry* 68: 1195–1205, 2007.

Stewart JA, Deliyannides DA, Hellerstein DJ et al: Can people with nonsevere major depression benefit from antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 73(4): 518–525, 2012.

Stuart S, Wright JH, Thase ME et al: Cognitive therapy with inpatients. *Gen Hosp Psychiatry* 19: 42–50, 1997.

Taylor D, Stewart S, Connolly A: Antidepressant withdrawal symptoms—telephone calls to a national medication helpline. *J Affect Disord* 95: 129–133, 2006.

Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M, et al: Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. *Depress Anxiety* 29: 495–505, 2012.

Thase ME, Greenhouse JB, Frank E et al: Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1009–1015, 1997.

Wampold BE, Minami T, Baskin TW et al: A meta-(re)analysis of the effects of cognitive therapy versus ‘other therapies’ for depression. *J Affect Disord* 68: 159–165, 2002.

八木剛平: 脆弱性モデルからレジリエンスモデルへ 精神疾患におけるレジリエンス 生物学的研究を中心

に. 精神神経学雑誌 110(9): 770-775, 2008.

3. 中等症重症うつ病（精神病性の特徴を伴わないもの）

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. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 255, 387-400, 2005

Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, et al: Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *The American journal of psychiatry* 158, 1617-1622, 2001

Anderson IM: SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety* 7 Suppl 1, 11-17, 1998

Anderson IM: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58, 19-36, 2000

Arroll B, Elley CR, Fishman T, et al: Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007954, 2009

Baghai TC, Blier P, Baldwin DS, et al: Executive summary of the report by the WPA section on pharmacopsychiatry on general and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262, 12-22, 2012

Baldomero EB, Ubago JG, Cercos CL, et al: Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous

antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety* 22, 68-76, 2005

Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al: Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 378, 403-411, 2011

Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ, et al: A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *J Clin Psychiatry* 72, 1405-1412, 2011

Barbosa L, Berk M and Vorster M: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 64, 403-407, 2003

Barbui C and Hotopf M: Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *The British journal of psychiatry* 178, 129-144, 2001

Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, et al: Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 70, 540-549, 2009

Bauer M, Zaninelli R, Muller-Oerlinghausen B, et al: Paroxetine and amitriptyline augmentation of lithium in the treatment of major depression: a double-blind study. *Journal of clinical psychopharmacology* 19, 164-171, 1999

Baumann P, Nil R, Souche A, et al: A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive

patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *Journal of clinical psychopharmacology* 16, 307-314, 1996

Bergh S, Selbaek G, and Engedal K: Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 344, e1566, 2012

Berman RM, Fava M, Thase ME, et al: Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 14, 197-206, 2009

Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 68, 843-853, 2007

Birkenhager TK, van den Broek WW, Mulder PG, et al: Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition, in inpatients with major depressive disorder. *The American journal of psychiatry* 161, 2060-2065, 2004

Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, et al: Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 19, 457-465, 2009

Blier P, Ward HE, Tremblay P, et al: Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *The American journal of psychiatry* 167, 281-288, 2010

Bourgon LN and Kellner CH: Relapse of depression after ECT: a review. *J Ect* 16, 19-31, 2000

Carpenter LL, Yasmin S, and Price LH: A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biological psychiatry* 51, 183-188, 2002

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373, 746-758, 2009

Connolly KR, and Thase ME: If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs* 71, 43-64, 2011

Corruble E and Guelfi JD: Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta psychiatrica Scandinavica* 101, 343-348, 2000

Corya SA, Williamson D, Sanger TM, et al: A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 23, 364-372, 2006

Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al: Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 343, d4551, 2011

Crossley NA and Bauer M: Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 68, 935-940, 2007

Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: a

selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. Danish University Antidepressant Group. *J Affect Disord* 18, 289-299, 1990

Davis LL, Kabel D, Patel D, et al: Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacology bulletin* 32, 647-652, 1996

El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, et al: Maternal Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Fetal Growth, and Risk of Adverse Birth Outcomes. *Archives of general psychiatry*, 2012

El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al: Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The international journal of neuropsychopharmacology* 13, 917-932, 2010

Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D, et al: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Aripiprazole Adjunctive to Antidepressant Therapy among Depressed Outpatients with Inadequate Response to Prior Antidepressant Therapy (ADAPT-A Study). *Psychother Psychosom* 81, 87-97, 2012

Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al: A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry* 163, 1161-1172, 2006

Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, et al: Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta*

psychiatrica Scandinavica 103, 66-72, 2001

Fujisawa, D, Nakagawa, A, Tajima, M, et al: Cognitive behavioral therapy for depression among adults in Japanese clinical settings: a single-group study. *BMC Res Notes* 3, 160, 2010

Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, et al: Long-term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review. *Canadian journal of psychiatry* 52, 545-552, 2007

Furukawa TA, McGuire H and Barbui C: Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)* 325, 991, 2002

Furukawa TA, Streiner DL and Young LT: Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001026, 2001

Gagne GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, et al: Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *The American journal of psychiatry* 157, 1960-1965, 2000

Garakani A, Martinez JM, Marcus S, et al: A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. *International clinical psychopharmacology* 23, 269-275, 2008

Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al: Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Annals of internal medicine* 155, 772-785, 2011

Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al: Toxicity of

antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *The British journal of psychiatry* 196, 354-358, 2010

Heijnen WT, van den Broek WW, and Birkenhager TK: Treatment failure with a tricyclic antidepressant followed by lithium addition and response to subsequent electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 69, 1887-1891, 2008

Husain MM, Rush AJ, Fink M, et al: Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 65, 485-491, 2004

Joffe RT, Sokolov ST and Levitt AJ: Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants. *Canadian journal of psychiatry* 51, 791-793, 2006

Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al: A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 43, 205-214, 2009

Kellner CH, Fink M, Knapp R, et al: Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *The American journal of psychiatry* 162, 977-982, 2005

Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, et al: Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives of general psychiatry* 63, 1337-1344, 2006

Kieler H, Artama M, Engeland A, et al: Selective serotonin

reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ (Clinical research ed)* 344, d8012, 2012

Kim HR, Delva NJ and Lawson JS: Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication. *Canadian journal of psychiatry* 35, 107-114, 1990

Lenox-Smith AJ and Jiang Q: Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *International clinical psychopharmacology* 23, 113-119, 2008

Lisanby SH, Sampson S, Husain MM, et al: Toward individualized post-electroconvulsive therapy care: piloting the Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT (STABLE) intervention. *J Ect* 24, 179-182, 2008

Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, et al: Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin* 22, 1825-1837, 2006

Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, et al: Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *Journal of clinical psychopharmacology* 19, 177-182, 1999

Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, et al: Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 147, 593-602, 2007

Mann JJ: The medical management of depression. *The New*

England journal of medicine 353, 1819-1834, 2005

Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology* 28, 156-165, 2008

McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al: Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry* 163, 1531-1541; 2006

McKnight RF, Adida M, Budge K, et al: Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379, 721-728, 2012

Moksnes, KM: Relapse following electroconvulsive therapy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 131, 1991-1993, 2011

Montgomery SA: A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *International clinical psychopharmacology* 16, 169-178, 2001

本橋伸高: ECT マニュアル-科学的精神医学をめざして. 医学書院, 東京, 2000 年

本橋伸高: 難治性うつ病. 今日精神科治療ガイドライン 2010 年版. 「精神科治療学」編集委員会, 星和書店, 東京 pp. 140-141, 2010

Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, et al: A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *The American journal of geriatric psychiatry* 9, 406-414, 2001

Navarro V, Gasto C, Torres X, et al:

Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *The American journal of geriatric psychiatry* 16, 498-505, 2008

Nelson JC and Papakostas GI: Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The American journal of psychiatry* 166, 980-991, 2009

Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al: A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry* 163, 1519-1530; quiz 1665, 2006

Nordeng H, van Gelder MM, Spigset O, et al: Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian mother and child cohort study. *Journal of clinical psychopharmacology* 32, 186-194, 2012

Normann C, Hummel B, Scharer LO, et al: Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 63, 337-344, 2002

Occhiogrosso M, Omran SS and Alternus M: Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: lessons from clinical and translational studies. *The American journal of psychiatry* 169, 134-140, 2012

Odeberg H, Rodriguez-Silva B, Salander P, et al: Individualized continuation electroconvulsive therapy and medication as a bridge to relapse prevention after an index course of electroconvulsive therapy in severe mood

disorders: a naturalistic 3-year cohort study. *J ECT* 24, 183-190, 2008

Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, et al: Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 68, 826-831, 2007

Petrides G, Tobias KG, Kellner CH, et al: Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology* 64, 129-140, 2011

Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al: Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 31, 2505-2513, 2006

Rasmussen KG, Mueller M, Knapp RG, et al: Antidepressant medication treatment failure does not predict lower remission with ECT for major depressive disorder: a report from the consortium for research in electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 68, 1701-1706, 2007

Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, et al: Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *The British journal of psychiatry* 189, 309-316, 2006

Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA, et al: Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 67, 1836-1855, 2006

Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al: Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized

study. *The American journal of psychiatry* 168, 689-701, 2011

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *The New England journal of medicine* 354, 1231-1242, 2006

Sackeim HA, Dillingham EM, Prudic J, et al: Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Archives of general psychiatry* 66, 729-737, 2009

Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al: Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 285, 1299-1307, 2001

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. *Journal of clinical psychopharmacology* 10, 96-104, 1990

Santos MA, Rocha FL and Hara C: Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 10, 187-190, 2008

Schindler F and Angelescu IG: Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *International clinical psychopharmacology* 22, 179-182, 2007

Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al: A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *The American journal of psychiatry* 158, 131-134, 2001

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

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, じほう, 2003

Steinacher L, Vandel P, Zullino DF, et al: Carbamazepine augmentation in depressive patients non-responding to citalopram: a pharmacokinetic and clinical pilot study. *European neuropsychopharmacology* 12, 255-260, 2002

Stone M, Laughren T, Jones ML, et al: Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ (Clinical research ed)* 339, b2880, 2009

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

Thase ME, Kremer C and Rodrigues H: Mirtazapine versus sertraline after SSRI non-response. The Annual Meeting of the New Clinical Drug Evaluation Unit (NCDEU) of the National Institute of Mental Health; Phoenix (AZ), May 28-31, 2001

Thase ME, Rush AJ, Howland RH, et al: Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Archives of general psychiatry* 59, 233-239, 2002

UK ECT Review Group: Efficacy and safety of

electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 799-808, 2003

Valenstein M, McCarthy JF, Austin KL, et al: What happened to lithium? Antidepressant augmentation in clinical settings. *The American journal of psychiatry* 163, 1219-1225, 2006

4. 精神病性うつ病

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994

Anton RF Jr, Burch EA Jr: Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *Am J Psychiatry* 147:1203-1208, 1990.

Anton RF Jr, Burch EA Jr: Response of psychotic depression subtypes to pharmacotherapy. *J Affect Disord* 28:125-131, 1993.

Aronson TA, Shukla S, Gujavarty K et al: Relapse in delusional depression: a retrospective study of the course of treatment. *Compr Psychiatry* 29:12-21, 1988

Basso MR, Bornstein RA: Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic unipolar depression. *Neuropsychology* 13:69-75, 1999

Bruijn JA, Moleman P, Mulder PG et al: A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology (Berl)* 127:231-237, 1996

Coryell W, Pfohl B, Zimmerman M: The clinical and neuroendocrine features of psychotic depression. *J Nerv Ment Dis* 172:521-528,1984

Farahani A, Correll CU: Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? a systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry* 73:486-496,2012

Flint AJ, Rifat SL: Two-year outcome of psychotic depression in late life. *Am J Psychiatry* 155:178-183,1998

Francis A: Catatonia: diagnosis, classification, and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 12:180-185,2010

Francis A, Fink M, Appiani F et al: Catatonia in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. *J ECT* 26:246-247,2010

Gatti F, Bellini L, Gasperini M et al: Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 153:414-416,1996

Hawkins JM, Archer KJ, Strakowski SM et al: Somatic treatment of catatonia. *Int J Psychiatry Med* 25:345-369,1995

Johnson J, Horwath E, Weissman MM: The validity of major depression with psychotic features based on a community study. *Arch Gen Psychiatry* 48:1075-1081,1991

Khan A, Noonan C, Healey W: Is a single tricyclic antidepressant trial an active treatment for psychotic depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15:765-770,1991

Kroessler D: Relative Efficacy Rates for Therapies of

Delusional Depression. *Convuls Ther* 1:173-182,1985

Maj M, Pirozzi R, Magliano L et al: Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry* 68:1411-1417,2007

Meyers BS, Klimstra SA, Gabriele M et al: Continuation treatment of delusional depression in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 9:415-422,2001

Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ et al: A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). *Arch Gen Psychiatry* 66:838-847,2009

Meyers BS, Greenberg R: Late-life delusional depression. *J Affect Disord* 11:133-137,1986

Navarro V, Gasto C, Torres X et al: Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *Am J Geriatr Psychiatry* 16:498-505,2008

Ohayon MM, Schatzberg AF: Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am J Psychiatry* 159:1855-1861,2002

Pande AC, Grunhaus LJ, Haskett RF et al: Electroconvulsive therapy in delusional and non-delusional depressive disorder. *J Affect Disord* 19:215-219,1990

Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Hickie I et al: Distinguishing psychotic and non-psychotic melancholia. *J Affect Disord* 22:135-148,1991

Petrides G, Fink M, Husain MM et al: ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 17:244-253,2001

Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF et al: A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* 24:365-373,2004

Rothschild AJ, Duval SE: How long should patients with psychotic depression stay on the antipsychotic medication? *J Clin Psychiatry* 64:390-396,2003

Rothschild AJ: Management of psychotic, treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 19:237-252,1996

Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH et al: Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1299-1307,2001

Swartz CM, Morrow V, Surles L et al: Long-term outcome after ECT for catatonic depression. *J ECT* 17:180-183,2001

Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F et al: Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics* 9:56-61,2009

Thakur M, Hays J, Krishnan KR: Clinical, demographic and social characteristics of psychotic depression. *Psychiatry Res* 86:99-106,1999

Tyrka AR, Price LH, Mello MF et al: Psychotic major depression: a benefit-risk assessment of treatment options. *Drug Saf* 29:491-508,2006

Ungvari GS, Caroff SN, Gerevich J: The catatonia conundrum: evidence of psychomotor phenomena as a symptom dimension in psychotic disorders. *Schizophr Bull* 36:231-238,2010

van den Broek WW, Birkenhager TK, Mulder PG et al: A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 175:481-486,2004

Van Den Eede F, Van Hecke J, Van Dalen A et al: The use of atypical antipsychotics in the treatment of catatonia. *Eur Psychiatry* 20:422-429,2005

Vythilingam M, Chen J, Bremner JD et al: Psychotic depression and mortality. *Am J Psychiatry* 160:574-576,2003

White DA, Robins AH: An analysis of 17 catatonic patients diagnosed with neuroleptic malignant syndrome. *CNS Spectr* 5:58-65,2000

Wijkstra J, Lijmer J, Balk F et al: Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev* :CD004044,2005

Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ et al: Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 188:410-415,2006

Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW et al: Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression. *J Affect Disord* 123:238-242,2010

Zanardi R, Franchini L, Gasperini M et al: Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin*

Psychopharmacol 18:441-446,1998

Zanardi R, Franchini L, Serretti A et al: Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. J Clin Psychiatry 61:26-29,2000

Zanardi R, Franchini L, Gasperini M et al: Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. Am J Psychiatry 153:1631-1633,1996

Zisselman MH, Jaffe RL: ECT in the treatment of a patient with catatonia: consent and complications. Am J Psychiatry 167:127-132,2010