

日本うつ病学会治療ガイドライン

Ⅱ. うつ病（DSM-5） / 大うつ病性障害 2016

2012 年 7 月 26 日	作成
2013 年 9 月 24 日	第 1 回改訂
2016 年 7 月 31 日	第 2 回改訂
2019 年 7 月 24 日	序文改訂

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）

伊賀淳一²⁸⁾、内山 真²⁾、大森哲郎⁴⁾、小笠原一能^{5, 29)}、
尾崎紀夫⁵⁾、神庭重信⁷⁾、齊藤卓弥¹⁰⁾、杉山暢宏^{11, 12)}、
鈴木正泰²⁾、富田真幸³⁰⁾、中村敏範¹⁶⁾、野村総一郎¹⁷⁾、
降旗隆二²⁾、渡邊衡一郎²⁶⁾

執筆協力（50 音順）

伊藤 洋³¹⁾、井上雄一^{32, 33)}、宇野洋太⁵⁾、菊地俊暁²⁶⁾、
木下善弘⁸⁾、塩見利明³⁴⁾、清水徹男³⁵⁾、平田幸一³⁶⁾、
三島和夫³⁷⁾、三浦智史⁷⁾、本村啓介⁷⁾

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⁾、内山 真²⁾、大野 裕³⁾、大森哲郎⁴⁾、
尾崎紀夫⁵⁾、加藤忠史⁶⁾、神庭重信（委員長）⁷⁾、
木下善弘⁸⁾、黒木俊秀⁹⁾、齊藤卓弥¹⁰⁾、杉山暢宏^{11, 12)}、
寺尾 岳¹³⁾、中込和幸¹⁴⁾、永田利彦¹⁵⁾、中村敏範¹⁶⁾、
野村総一郎¹⁷⁾、橋本亮太¹⁸⁾、樋口輝彦¹⁷⁾、古川壽亮¹⁹⁾、
水島広子²⁰⁾、三村 将²¹⁾、宮岡 等²²⁾、本橋伸高²³⁾、
山田和男²⁴⁾、山脇成人²⁵⁾、渡邊衡一郎²⁶⁾、渡邊義文²⁷⁾

（所属は次頁に記載）

**気分障害の治療ガイドライン作成委員会委員
執筆関係者の所属（順不同）**

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 1 NTT 東日本関東病院精神神経科 | 21 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 |
| 2 日本大学医学部精神医学系 | 22 北里大学医学部精神科学 |
| 3 大野研究所 | 23 国立大学法人山梨大学大学院総合研究部
精神神経医学 |
| 4 徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野 | 24 東京女子医科大学東医療センター精神科 |
| 5 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分野 | 25 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 |
| 6 理化学研究所脳科学総合研究センター
精神疾患動態研究チーム | 26 杏林大学医学部精神神経科学教室 |
| 7 九州大学大学院医学研究院精神病態医学 | 27 山口大学大学院医学系研究科
高次脳機能病態学分野 |
| 8 アルプスこころの健康クリニック | 28 愛媛大学大学院医学系研究科 |
| 9 九州大学大学院人間環境学研究院
実践臨床心理学専攻 | 29 名古屋学芸大学ヒューマンケア学部 |
| 10 北海道大学大学院医学研究科
児童思春期精神医学講座 | 30 厚生協会大泉病院精神科 |
| 11 信州大学医学部附属病院精神科 | 31 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター |
| 12 信州大学医学部保健学科実践作業療法学 | 32 医療法人社団絹和会
睡眠総合ケアクリニック代々木 |
| 13 大分大学医学部精神神経医学講座 | 33 東京医科大学睡眠学講座 |
| 14 国立精神・神経医療研究センター | 34 愛知医科大学医学部睡眠科睡眠医療センター |
| 15 なんば・ながたメンタルクリニック | 35 秋田大学大学院医学系研究科
医学専攻病態制御医学系精神科学講座 |
| 16 信州大学医学部精神医学教室 | 36 獨協医科大学神経内科 |
| 17 日本うつ病センター | 37 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 精神生理研究部 |
| 18 大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属
子どものこころの分子統御機構研究センター | |
| 19 京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野 | |
| 20 水島広子こころの健康クリニック | |

利益相反開示 (50音順)

・伊賀淳一

＜講演料、原稿料など＞

Meiji Seikaファルマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、MSD株式会社、持田製薬株式会社、大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ノバルティスファーマ株式会社

・内山 真

＜奨学寄付金、研究助成金など＞

エーザイ株式会社、花王株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、持田製薬株式会社、MSD株式会社、ファイザー製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、武田薬品工業株式会社

＜講演料、原稿料など＞

アステラス製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社、日本イーライリリー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、花王株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、持田製薬株式会社、MSD株式会社、大塚製薬株式会社、ファイザー製薬株式会社、サノフィ・アベンティス株式会社、塩野義製薬株式会社、大正製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、吉富薬品株式会社

＜医学専門家など＞

ヤンセンファーマ株式会社、花王株式会社、MSD株式会社、大正製薬株式会社、武田薬品工業株式会社

・大森哲郎

＜奨学寄付金など＞

アステラス製薬株式会社、大塚製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社、塩野義製薬株式会社、ファイザー製薬株式会社

＜講演料、原稿料など＞

アステラス製薬株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、エーザイ株式会社、ファイザー製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、持田製薬株式会社、MSD株式会社、大塚製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、吉富薬品株式会社

・小笠原一能

＜コンサルティングなど＞

大日本住友製薬株式会社

・尾崎紀夫

＜奨学寄付金など＞

アステラス製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、エーザイ株式会社、MSD株式会社、大塚製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、株式会社地球快適化インスティテュート、株式会社ツムラ、日本イーライリリー株式会社、日本メジフィジックス株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、持田製薬株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、ファイザー株式会社

＜講演料、原稿料など＞

アステラス製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、エーザイ株式会社、MSD株式会社、大塚製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

＜共同研究など＞

大日本住友製薬株式会社

＜コンサルティングなど＞

大日本住友製薬株式会社、株式会社地球快適化インスティテュート、大正製薬株式会社

・神庭重信

＜奨学寄付金など＞

吉富薬品株式会社、アステラス製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、エーザイ株式会社、大日本住友製薬株式会社、MSD株式会社

＜講演料、原稿料など＞

ファイザー株式会社、大塚製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、小野薬品工業株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社、MSD株式会社、エーザイ株式会社、協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、大正富山医薬品株式会社、持田製薬株式会社、日本ケミファ株式会社

・ 齊藤卓弥

<奨学寄付金など>

大塚製薬株式会社

<講演料、原稿料など>

ヤンセンファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、
Meiji Seikaファルマ株式会社、大塚製薬株式会社

<共同研究など>

札幌市

<コンサルティングなど>

大日本住友製薬株式会社、中外製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、大正製薬株式会社

・ 杉山暢宏

<講演料、原稿料など>

日本イーライリリー株式会社

・ 鈴木正泰

なし

・ 富田真幸

<講演料、原稿料など>

Meiji Seikaファルマ株式会社、持田製薬株式会社、吉富薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社

・ 中村敏範

<講演料、原稿料など>

エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社

・ 野村総一郎

<講演料、原稿料など>

旭化成ファーマ株式会社、大塚製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、田辺三菱製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社

・ 降旗隆二

なし

・ 渡邊衡一郎

<奨学寄付金など>

アステラス製薬株式会社、エーザイ株式会社、MSD 株式会社、大塚製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社

<講演料・原稿料など>

アステラス製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、MSD 株式会社、大塚製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、塩野義製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、吉富薬品株式会社

<コンサルティングなど>

日本イーライリリー株式会社、大塚製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、武田薬品工業株式会社、大日本住友製薬株式会社

序 (追記)

2019 年 7 月 24 日

2012 年に発表された「日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害」(ver. 1)は、ともすれば薬物療法至上かつ経験重視となっていた当時のうつ病治療の状況に一石を投じたと言っても過言ではない。それから 5 年が経過し、わが国においてうつ病に対する世間の理解は深まってきたものの、一方でうつ病の多様化による診断・治療の複雑化やうつ病における休養の是非など、新たな問題も注目され始めた。

さらに、2013 年には米国の診断基準 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) が DSM-IV-TR から 13 年ぶりに改訂された。その改訂も反映させる形で、2016 年 7 月に「日本うつ病学会治療ガイドライン II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害」(ver. 2) が発表される運びとなった。

今回の改訂では、各章に最新の知見を加え情報をアップデートし、新たに睡眠障害、児童思春期に対する治療の章を加えた。うつ病における睡眠障害の章では、睡眠時無呼吸症候群などの原発性睡眠障害の鑑別、うつ病における不眠の特徴や治療（睡眠衛生、薬物療法、認知行動療法ほか）について概説した。児童思春期の章では、診断における留意点や神経発達症などの併存症や双極性障害などとの鑑別について挙げ、治療として心理社会的治療の有効性や薬物療法と精神療法について対比して説明した。さらに近年注目されている、うつ病治療における休養の是非については、不適切な休養に注意すること、「行動活性化」を意識し、個人の状況や病期、背景を踏まえて検討・決定すべきとした。

また特筆すべき点として、本ガイドラインは、すでに日本うつ病学会のホームページより、PDF ファイルとしてダウンロード可能であるが、今回書籍化するにあたって、新たに補記を加えた点がある。この補記は、2016 年 10 月より全国の医師や薬剤師を対象に実施しているうつ病ガイドラインの講習会事業での資料の一部から作成したものである。ガイドライン本文の行間を埋めるような位置づけであり、例えば重症度についてよりイメージしやすい記載や、参考となるエビデンスの紹介など、本文の理解を助ける内容となっている。是非本文と合わせて活用していただきたい。また、DSM-5 の日本語版の刊行に合わせて、本書籍版の本文中における DSM-5 の参照頁は日本語版のものに差し替えた。今後世界保健機関 (WHO) による国際疾病分類の第 11 回改訂版 (ICD-11) の、日本語版発表に際しても同様に対応していきたい。

本ガイドラインは、わが国の臨床状況を考慮して作成されている。ここ最近、わが国における認知行動療法の効果を示した研究が発表されるなど、徐々にではあるがエビデンスが蓄積されてきたものの、残念ながらわが国のものは決して多いとは言えない。このため、海外の良質なエビデンスをベースに、わが国の臨床状況における実現可能性の高さを重視して選定・紹介している。

本ガイドラインにおけるメッセージは、2012 年の初版から一貫しており、総論に力を入れていることであろう。うつ病は、非常に個性・多様性が高い疾患である。軽症例であっても、併存症や希死念慮の有無によって対応が異なる。よって、例えばうつ病軽症例における治療について検討する場合においても、その章のみを参照するのではなく、全章を通して読んだのちに治療にあたっていたきたいと考えている。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。まずは「第 1 章 うつ病治療計画の策定」から精読いただければ、うつ病の鑑別や併存症の理解、希死念慮への対応などについての理解を深めることができるであろう。分量は多いが、通して読むことで改めてうつ病治療とはどういうものかを考えていただければ幸いである。全ての病期において基礎的介入が重要であり、当事者の希望を可能な限り反映させることが望ましい。治療方針の決定において、当事者や家族、専門家と共に双方向性に決定する手法、Shared Decision Making (SDM: 共同意思決定) が広まりつつあるが、本書はこの SDM をより円滑に進めるための情報提供の役割も担う。うつ病に関わるすべての方へ適切な情報提供が可能となることを願っている。

ただ、これをもってしてもまだ完全というものではない。医学は日進月歩である。治療法は時と共に流動的であり、ここに示された掲載内容は絶対的、永久的なものではなく、ある意味目安と理解していただきたい。さらに本ガイドラインは法的な規範になるものではない。

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は、今後も新たなエビデンスや情報を受けてのアップデート、さらには臨床において重要な新たな章の作成を検討中である。また医師向けのガイドラインだけでなく、当事者や家族、医師以外のメディカルスタッフ向けのガイドラインも必要になってきており、これらのガイドラインの整備に向けても準備中を進めている。

当事者のみならず、うつ病にかかわる全ての人にとって、本書がうつ病を正しく理解し、対応することの一助となれば幸甚である。

初版 第1回改訂版 序

2013年9月24日

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、日本で初めてのものである。その後、若干、語句を訂正し、2013 ver1. 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・うつ状態を適用とする新薬が次々に開発された時期にあって、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定が行われてこなかった。実はこの10年の間に、新期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、これら諸議論をふまえて、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いただきたい。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、初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、やや文量があるものの、「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行い、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したがって、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ひとり歩きし、一部では通り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」と読み替えていただきたい。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慮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用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。

II. うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 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。

第1章 うつ病治療計画の策定

同章の表 I-1、表 I-5 を参照のこと。

第2章 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

第3章 中等症・重症うつ病 ～精神病性の特徴を伴わないもの～

■全例に行うべき基礎的介入

- ・患者背景、病態の理解に努め、支持的療法と心理教育を行う

■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

第4章 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

第5章 児童思春期のうつ病

■全例に行うべき基礎的な介入

- ・成育歴を含めた患者背景、病態の包括的な理解
- ・心理および疾病教育と環境調整
- ・支持的な介入
- ・家族への支援

■推奨されない治療

- ・三環系・四環系抗うつ薬
- ・ベンゾジアゼピン系薬

■必要に応じて選択される治療

- ・12歳以上ではエスシタロプラム、6歳以上ではセルトラリン
- ・認知行動療法
- ・対人関係療法

第6章 うつ病患者の睡眠障害とその対応

■推奨される治療

- ・不眠による夜間や日中の苦痛が臨床的に明らかな場合、積極的に不眠の治療を考える
- ・原発性睡眠障害合併の可能性も考え、十分な鑑別を行う
- ・睡眠衛生指導、薬物療法、不眠に対する（認知）行動療法を行う
- ・薬物療法を行う場合は、不眠の症状を考慮して、薬剤選択を行う

■推奨されない治療

- ・不眠に対するバルビツール酸系薬物（ベゲタミンを含む）・非バルビツール酸系薬物の投与
- ・同一作用機序薬剤の多剤併用
- ・過眠に対する中枢神経刺激薬

■特に注意すべき有害作用

- ・抗うつ薬による不眠の悪化
- ・ベンゾジアゼピン受容体作動薬の奇異反応
- ・鎮静系抗うつ薬の持つ心血管系副作用

脚注

- 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。
- 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。
- 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。
- 常用量依存に注意し漫然と継続しない。
- 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。
- AAPの長期併用に関する臨床上の是非は明らかではない。
- 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動薬）

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）

第1章

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“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition”（DSM-5）（American Psychiatric Association, 2013）の「抑うつエピソード」の診断基準（p. 160-161）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が周知されていない、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、「抑うつエピソード」に基づいた確認が終了した段階で治療方針を立てることは困難である。例えば、「抑うつエピソード」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、うつ病であると同時に他の精神疾患（神経発達症/神経発達障害群を含む）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。

このような状況下、日本うつ病学会に対して、「うつ病診療にあたる臨床家は、治療計画をどのように立案すれば良いか」を治療ガイドラインとして示すことが求められた。以上をふまえ、本ガイドラインではまず、「抑うつエピソードに合致する患者を診療するにあたり、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（抑うつ障害と双極性障害）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-5 日本語版における、うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害に概ね対応する。また、DSM-IV-TR など以前の診断基準の概念に基づくものも、一部含んでいる。本論の記載根拠となった諸研究のほぼ全てが、DSM-IV-TR およびそれ以前の定義をふまえて実施されたものである、という点をふまえ、“major depressive disorder”については、以降、基本的に「うつ病」と記載する。気分障害は抑うつ病相・躁病相・軽躁病相の3つの病相で構成されるが、各々DSM-5 の抑うつエピソード・躁病エピソード・軽躁病エピソードに該当する。

また、本ガイドラインの診断はDSM-5 に則っており、各診断基準、特定用語など、DSM-5 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。

本章では、うつ病の重症度についても、概ねDSM-5 の定義によるものを想定している。すなわち、DSM-5 において、うつ病は、9つの診断基準項目のうち、5項目以上があてはまり、対人関係や職業その他の重要な領域での障害をきたしていることによって診断されるが、重症度は、以下のように、該当する診断項目数とその深刻さ、および機能障害の度合いによって規定される（DSM-5, p. 188）。

軽 症：診断基準9項目のうち、5項目を概ね超えない程度に満たす場合で、症状の強度として、苦痛は感じられるが、対人関係上・職業上の機能障害はわずかな状態にとどまる。

中等症：軽症と重症の中間に相当するもの。

重 症：診断基準9項目のうち、5項目をはるかに超えて満たし、症状は極めて苦痛で、機能が著明に損なわれている。

A

把握すべき情報 (表 I-1)

【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

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 (DSM-5, p. 165)。一方、抑うつ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、「物質・医薬品誘発性抑うつ障害」(同 p. 175-180)、「他の医学的疾患による抑うつ障害」(同 p. 180-183)を鑑別することが優先事項である。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。

また情報聴取の過程で、言い間違いや迂遠さが目立てば、意識障害や認知機能・知能の低下を疑い、「他の医学的疾患による抑うつ障害」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。

また一般臨床の場で、本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一つの方法である。

i. 理学的所見

「他の医学的疾患による抑うつ障害」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を得ること。

ii. 既往歴

まず、不安症/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)	

【表 I-3】抗うつ状態を生じやすい一般身体疾患

神経解剖的疾患	脳卒中 Parkinson病 Huntington病 外傷性脳損傷
神経内分泌学的疾患	クッシング病 甲状腺機能低下症
他	多発性硬化症
抑うつ状態を引き起こしやすい物質	
中毒・離脱	アルコール カフェイン 幻覚剤 (フェンシクリジン他) 揮発性物質 オピオイド 鎮静・催眠・抗不安薬 刺激剤 (アンフェタミン、コカイン、他) タバコ
治療に用いられる薬剤	ステロイド αインターフェロン ジスルフィラム (降圧薬でも、気分症状がありうる)
(American Psychiatric Association, 2013; pp 181, 183, 482, 488)	

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」で答える形式の質問）で確認しておく必要がある。

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、以下のとおり、診断や経過予測上も有用である。

- 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、抑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)。

したがって、治療者・患者関係の形成を勘案しながら、これらを確認する。

iv. 生活歴：発達歴・学歴・職歴・婚姻歴

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、自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム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、注意欠如・多動症/注意欠如・多動性障害の併存を疑う必要がある。

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、背景に神経発達症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・転職の理由などを尋ねる。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使用障害（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・離脱により抑うつ状態を引き起こしやすい物質を表 I-3 (DSM-5, p. 181, 183, 482, 488) 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、各種パーソナリティ障害はもとより、強迫症/強迫性障害や社交不安症/社交不安障害などの不安症、ならびに自閉スペクトラム症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、各種併存疾患、特に自閉スペクトラム症、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、中等症以上のうつ病の診断基準を満たす場合、特に自殺念慮・精神病症状など重大な徴候を伴う場合は、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、標準的な急性期治療を行うべきである。

死別、経済破綻、被災、重篤な疾病の発症といった「重大な喪失」に対する反応は、強い悲哀、喪失の反芻（繰り返し考えてしまうこと）、不眠・食思不振、体重減少など抑うつエピソードの診断基準と同様の抑うつ症状を起し得る（DSM-5, p. 161）。この「重大な喪失」に伴う抑うつ症状は、喪失に反応して生じることが十分理解可能であり、全てが病的なものとはいえないが、抑うつエピソードである可能性も、その人の置かれた状況を考慮しつつ、入念に検討すべきである。

viii. 睡眠の状態

うつ病患者の約 85%に、不眠を症状として認め（Sunderajan et al, 2010）、実際、うつ病患者を対象とした睡眠ポリグラフの結果、睡眠維持の不良、深睡眠（徐波睡眠）の減少、REM 睡眠潜時の短縮、REM 密度（時間あたりの REM 睡眠眼球運動）の増加などが報告されている（Srinivasan et al, 2009）。

原発性不眠症の 1 つである睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome : 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。

同じくレストレスレッグス（むずむず足）症候群（Restless Legs Syndrome : RLS）も、不眠の原因であるとともに、うつ病との併存率が高い（Lee et al, 2008）。RLS がうつ病発症のリスク因子であり（Li et al, 2012）、なおかつ、うつ病が RLS 発症のリスク因子でもある（Szentkiralyi et al, 2013）という可能性が示唆されている。このため、不眠症状を認める場合には、就寝時の下肢を中心とした「むずむず感」「落ち着かなさ」の有無を確認する。これは、抗うつ薬や抗精神病薬によるアカシジアの可能性を確認するのにとも有用である。

過眠は、非定型の特徴を伴ううつ病（非定型うつ病）（DSM-5, p. 185-186）に関連しており（表 I-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。

なお、睡眠の状態の把握については、「第 6 章 うつ病患者の睡眠障害とその対応」（p. 55-63）も参照されたい。

【表 I-4】非定型の特徴を伴う

- | |
|--|
| <p>A. 気分の反応性（すなわち、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明るくなる）</p> <p>B. 以下のうち 2 つ（またはそれ以上）</p> <p>（1）有意の体重増加または食欲増加</p> <p>（2）過眠</p> <p>（3）鉛様の麻痺（すなわち、手や足の重い、鉛のような感覚）</p> <p>（4）長期にわたり対人関係上の拒絶に敏感（気分障害のエピソードの間だけに限定されるものではない）で、意味のある社会的または職業的障害を引き起こしている。</p> <p>C. 同一エピソードの間に「メランコリアの特徴を伴う」または「緊張病を伴う」の基準を満たさない。</p> |
|--|

(American Psychiatric Association, 2013 p.185-186)

ix. 女性患者の場合

性差が精神障害に与える影響に関して、これまで数々の研究がなされ、発症率、発症年齢、症状、経過、予後などに男女差が見られるとする報告がなされている。このような精神障害の性差に関する知見の集積を受け、WHO（WHO, 2004）も性差を考慮に入れたメンタルヘルス対策の重要性を強調し、世界規模での研究が開始され、うつ病を含む精神障害に関して、性差の観点からなされた検討結果に基づいた診療の実現が求められている。そこで、以下に、女性のうつ病患者を診療する際の留意点をまとめる。

一般に、就労女性が増える一方で、家庭内の家事・育児・介護などを、未だに女性が主として担っていることも少なくないため、女性患者の場合には、家庭内外の負荷の有無や程度を把握することが重要である（American Psychiatric Association, 2010）。

月経や、その不順の有無に加えて、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）。また、出産後（Ishikawa et al, 2011）・閉経期（Parry, 2008）のうつ病発症も少なくない点を考慮して、これらの時期には、気分変動の有無を確認する。

妊娠可能年齢にある女性患者に対しては、妊娠の有無、妊娠予定の有無を確認する。

再現性のある明確な結果が得られているわけではないが、先天性心血管奇形・遷延性肺高血圧症・発育不全などのリスクが、妊娠中の抗うつ薬投与によって高まる可能性が指摘されてきた (Udechuku et al, 2010)。最近の大規模研究でも、早産と新生児けいれんのリスクが示されている (Hayes et al, 2012) など、様々なリスクが報告されており、注意が必要である (詳細は、「第3章 中等症・重症うつ病」p. 37 参照)。同時に、うつ病そのものが、母体の健康、胎児・新生児の発育、育児の質を少なからず悪化させることも認識しておかなければならない (例：母のうつ病が未治療のまま経過すると、母に対する抗うつ薬投与と同程度に、早産リスクを高め、5 分後 Apgar スコアを悪化させる可能性がある) (Wisner et al, 2009)。

以上をふまえると、妊娠する可能性のある患者への対応にあたっては、以下のような点を念頭におくことが必要であろう。

- ◇ うつ病患者とその家族の妊娠・出産に対する思いを十分に汲み取った上で、上述のような、
 - ・うつ病そのものと、その治療を受けないことが引き起こすリスク
 - ・抗うつ薬が惹起するリスク
 の両面の情報を伝える。
- ◇ 計画的な妊娠を促し、妊娠までに、可能な限りうつ病を改善させておくことを目指す。
- ◇ 当該患者のうつ病の重症度が高くなく、寛解している場合には、妊娠中、投薬はせず、環境調整などの基礎的な支援に留める可能性を考慮する。
- ◇ 一方、患者のうつ病が精神症状や自殺企図を伴うなど重症例や、反復性である場合には、抗うつ薬の投与を続けるメリットが、そのリスクを上回る可能性が高くなる (Yonkers et al, 2009)。
- ◇ 妊娠中において自殺の切迫、精神病症状の顕在化など、緊急性が高い状態が生じた場合には、電気けいれん療法 (ECT) の適応も考慮する (Anderson and Reti, 2009)。抗うつ薬よりも迅速な効果発現が期待できる一方、母体への影響 (認知機能障害、嚥下性肺炎、脳出血、気管支攣縮など) と、胎児への有害作用 (除脈性不整脈、流産、脳梗塞など) の両方のリスクを考慮する必要がある。
- ◇ 薬剤投与を続ける場合は、原則として単剤化する。
- ◇ うつ病の寛解後に受けていた抗うつ薬の維持療法の投与を中止した場合には、妊娠中であっても、再発・再燃率が大きく高まる (Cohen et al, 2006) ことに留意し、抗うつ薬の維持療法を中止する場合には、体系化された精神療法による維持療法を行う。(本章 p. 25-27 も参照)
- ◇ 治療に関するベネフィットとリスクを説明した上

で、抗うつ薬を投与するかしないかを含め、妊娠・出産を目指すにあたり、どのような治療を行うのかについて、当事者や家族と十分検討する。当該患者とそのパートナーの意見を確認した上、周囲からどのようなサポートをどの程度受けることができるのかも考慮して、方針を決定する。

- ◇ この方針決定についての協議・検討のプロセスは診療録に記載しておく (Yonkers et al, 2009)。
- ◇ 患者を担当する産科・小児科などの周産期医療スタッフに対しても、うつ病治療の状況について情報を提供し、協力を要請する。
- ◇ 母体が抗うつ薬を内服しながら母乳を授乳する場合、セルトラリン・パロキセチン・フルボキサミンは母乳移行が比較的少ないとして、それらの使用を推奨する意見もある (Fortinguerra et al, 2009) が、日本では薬剤添付文書に「投与する場合には授乳を避けさせること」と記載されていることを考慮する。

治療者として留意すべき重要点は、妊娠・授乳中のうつ病とその治療に関して、何がどこまで明らかになっているかを明確にしておくことである (Chaudron, 2013)。その上で、個々の患者・家族の個性を十分考慮に入れ、治療によるベネフィットとリスクをできるだけ早期から患者とその家族と十分に共有・検討し、真の shared decision-making (患者・家族と治療者による双方向性の治療方針決定法) にいたるよう努める。

この shared decision-making にいたる過程において、本章「治療導入時の心理教育的配慮」(p. 21-23) で述べる諸点が極めて重要になる。一般に心理教育は、治療者が患者に一方的に知識を伝授するものではなく、双方が参加して、相互理解を深めるべきものであり、治療者の共感・支持的対応により関係性を構築することが前提となる。

一方、例えば、妊娠中には精神的に落ち着いていた場合でも、産後に抑うつ的になれば、その結果として、

- ◇ 「取り越し苦労、悲観主義、将来の不確実さに対する恐れ」といった損害回避傾向が高まり (Furumura et al, 2012)、育児への不安感・恐怖感が強くなる可能性がある。
- ◇ 自分自身の被養育体験 (育てられ方) をネガティブに想起するようになり、「自分は親にケアされていなかったから、親などに頼れない」と考えがちになる (Hayakawa et al, 2012)。その結果、受けられるはずのサポートが受けられなくなる。

といった現象が生じうることをふまえて、対応する必

要がある。すなわち、こういったネガティブな思考に巻きこまれず、関係性を構築すべく、丁寧な説明や家族の支援要請に配慮すべきである。

うつ病患者の妊娠・出産にあたっては、患者（母体）の精神状態の悪化や身体的な急変、あるいは児に生じる不測の事態に備え、周産期スタッフとの協同が極めて重要であり、普段から精神科スタッフと周産期スタッフとの連携体制を構築しておくことが望ましい。

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きた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、てんかんや他の医学的疾患による抑うつ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

抑うつエピソード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

【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) 他の医学的疾患による抑うつ障害の除外
- 4) 身体合併症・併用薬物の有無と状況
- 5) 併存症：不安症、強迫症、心的外傷後ストレス障害、神経発達症（自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症）、パーソナリティ障害、アルコール・薬物などの使用障害、原発性睡眠障害、他
- 6) 不安性の苦痛を伴うもの
- 7) 混合性の特徴を伴うもの（躁/軽躁病の症状の一部の混入）
- 8) 混合性抑うつ状態（焦燥感の強いうつ状態）
- 9) 双極性うつ病（例：若年発症、抑うつ病相の多さ、双極性障害の家族歴）
- 10) 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良いと感じた時期」「普段より仕事がかかった時期」「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）
- 11) 精神病症状（例：気分不一致の微小妄想、気分不一致のない被害妄想・幻聴。若年者では統合失調症との鑑別）

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、うつ病の外来患者で約 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。

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

*1 なお、各検査の実施においては、保険診療上の適用を考慮すること。

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 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 (特に子どもがいない)
失業中 近い過去に強度のストレスフルな出来事あり
自殺に向けた特定の計画 (特に致命的な内容のもの)
致死的な方法にアクセスできること
◆ 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 パニック発作・重度の不安
重症身体疾患 重度の絶望感や快楽欠如
(Whooley et al, 2000)

また抗うつ薬使用後に、後述の、いわゆる「アクティベーション (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は努める必要がある。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 (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

前節でも述べたとおり、他の医学的疾患による抑うつ障害の可能性を検討することが不可欠である。

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. 併存疾患 (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-5 では、

- ・精神障害 (パーソナリティ障害群、神経発達症群を含む) の併存の有無
 - ・身体疾患の併存の有無
 - ・どのような心理社会的あるいは環境的な問題を有しているのか
 - ・社会的機能が、どの程度損なわれているのか
- といった点を意識的に把握することを求めている (DSM-5, p. 16-17)。

特に、併存する精神障害・身体疾患によって治療方針や予後が影響を受けるため、治療計画の立案上、併存の有無を検討することが重要である。これによって、患者個人を多面的にとらえ、治療方針を立てることを目指す。

気分障害の場合に、併存する頻度の高い精神障害として、パニック症/パニック障害、社交不安症、強迫症、アルコール・薬物の使用障害などの有無は、意識的に確認することが望まれる。さらに幼児期から存在する自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症についても検討する。また、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関知、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、日本のものが乏しく、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・薬物の使用障害に関しては12ヵ月有病率で、抑うつ相の約20%、躁・軽躁病相においては約27%が併存しており、なかでもアルコール使用障害は、抑うつ相の約16%、躁・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きた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。

うつ病の約57%は、何らかの不安症(パニック症、全般不安症/全般性不安障害、社交不安症)もしくは強迫症、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、不安症などがうつ病に先行する場合が多い。また、不安症などを併存しているうつ病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)。また、何らかの不安症などには明確に該当しない場合でも、DSM-5 から導入された「不安性の苦痛を伴う」もの(DSM-5, p.184)である場合(表 I-7)には、自殺リスクの上昇や、罹病の長期化、治療反応性の低下につながりやすいことに留意した治療を進める必要がある(Fava et al, 2008; Lydiard and Brawman-Mintzer, 1998)。

【表 I-7】不安性の苦痛を伴う

抑うつエピソードの大半において、以下の症状のうち少なくとも2つ以上が存在する状態と定義される。

- (1) 張りつめた、または緊張した感覚
- (2) 異常に落ち着かないという感覚
- (3) 心配のための集中困難
- (4) 何か恐ろしいことが起こるかもしれないという恐怖
- (5) 自分をコントロールできなくなるかもしれないという感覚

(American Psychiatric Association, 2013 p.184)

神経発達症との関連も重要である。自閉スペクトラム症については、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%にうつ病、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。注意欠如・多動症に関して、いずれか気分障害のあるものが約27%、うち、うつ病が約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、精神疾患の診断基準は定型発達を基本としたものであり、神経発達症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、神経発達症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神経発達症と併存疾患の症状の重なりや類似性、②神経発達症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 et al, 2009)。

うつ病とパーソナリティ障害の併存に関して、うつ病の約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、若年発症のうつ病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

診療時点で、抑うつエピソードに該当する患者であっても、実際は双極性障害の経過中に抑うつエピソードを呈している可能性もある。双極性障害の抑うつエピソード(以下、双極性うつ病)に対して、不用意な抗うつ薬の投与によって、躁転(Mitchell et al, 2008)や、頻回に各種の病相を呈する急速交代化(Schneck et al, 2008)など、気分・行動・思考の不安定さが増強され、経過が複雑化するリスクがある。その結果、自殺企図・自傷行為を含め、行動面の問題が生じ得るため、治療計画を策定する上で、双極性の可能性に関して、十分な配慮と検討が必要となる。

以下に、双極性障害の可能性について検討する際の留意点を列記する。

1) 過去の躁・軽躁状態の存在

現在、抑うつエピソードを呈していても、過去に躁・軽躁状態が存在すれば、双極性障害の潜在を疑う必要がある。その躁・軽躁状態が DSM-5 の躁病/軽躁病エピソードの基準を満たせば、双極性障害と診断される。

しかし、仮にその躁・軽躁状態が、診断基準を完全には満たさないような、気分・行動・思考の軽微な高揚のみであったとしても、双極性障害の可能性を考慮し続ける慎重さが求められる。

躁・軽躁状態を、患者は「調子の良い状態」ととらえ、その既往を自覚できていないことが多い。そのため、「いつもより気分がハイな時期はありましたか？」などと高揚気分に関心をあてて尋ねても、適切な回答を得られないことが稀ではない。

むしろ「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、行動・思考面での活発化を尋ねることが、患者にとって答えやすい軽躁状態の確認方法である。

なお、DSM-5 では、躁・軽躁病エピソードの診断基準に気分の変化と同時に活動性の亢進を要求しており、その点に留意して診断する必要がある。

また、患者自身だけでなく、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を確認することが望ましい。

一方、近年、「過小診断と同等以上に、双極性障害に関する過剰診断の問題が存在するのではないか」との指摘がなされている (Zimmerman et al, 2008)。その背景には、例えば、米国で生じた若年者の双極性障害患者の急増に対する危惧が挙げられる (Leibenluft E, 2011)。DSM-5 は、小児・思春期に易怒性、イライラを主として呈する診断カテゴリー、重篤な気分調節症 (Disruptive Mood Dysregulation Disorder) を抑うつ性障害の一種として加え、若年者における双極性障害の過剰診断を抑制する方針を取っている。

さらに、DSM-5 では、躁・軽躁病エピソードの中核症状として、気分の高揚と、気力・活動性の増加が同時に存在されることが求められ、加えて、この中核症状が、「ほぼ毎日、一日の大半において」出現することもつけ加えられ、基準がより厳格になっている。

以上をふまえ、うつ病の診療において、双極性障害との鑑別に留意すると同時に、過剰診断になる可能性

にも配慮し、慎重な診断姿勢が求められる。

2) 混合性の特徴を伴うもの

DSM-5 では、抑うつエピソードの場合でも、3 個以上の躁・軽躁病エピソードの症状を呈している場合は、「混合性の特徴を伴う」という特定用語を付けることが可能となった (DSM-5, p. 184-185) (表 I-8)。このようなケースは、「双極 I 型障害及び II 型障害の明らかなリスク因子」があり、「治療計画や治療の反応のモニタリングのために、この特徴の存在に留意することは臨床的に有用」と、同マニュアルにも記載されており、鑑別に生かすことが重要である。また、双極性障害の混合性抑うつエピソードと自殺企図は強く関連が見られる (Balazs et al, 2006) との報告もあり、「混合性エピソードの出現」時は、自殺危険性に関しても注意を払うことが求められる。

【表 I-8】混合性の特徴を伴う

- | |
|---|
| <p>A. 以下の躁病・軽躁病の症状が、抑うつエピソードの期間中の大半の日にわたって、ほぼ毎日、3 つ以上存在する。</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 高揚した、開放的な気分 (2) 自尊心の肥大、または誇大 (3) 普段より多弁であるか、しゃべり続けようとする心迫 (4) 観念奔逸、またはいくつもの考えが競い合っているという主観的体験 (5) 気力または目的志向性の活動の増加 (社会的、職場または学校内、性的のいずれか) (6) 困った結果につながる可能性が高い活動に熱中すること (例: 制御の効かない買いあさり、性的無分別またはばかげた事業への投資などに専念すること) (7) 睡眠欲求の減少 (普段よりも眠らないのにもかかわらず、よく休めたと感じる; 不眠とは対照的である) <p>B. 混合の症状は他者によって観察可能で、その人の通常の行動から変化を起こしている。</p> <p>C. その症状が、躁病エピソードと抑うつエピソードを同時に完全に満たす場合は「躁病エピソード、混合性の特徴を伴う」と診断されるべきである。</p> <p>D. 混合性症状は、物質の生理学的作用によるものではない (例: 乱用薬物、医薬品、または他の治療)。</p> <p>(American Psychiatric Association, 2013 p. 184)</p> |
|---|

DSM-IV-TR では、混合性エピソードと診断するには、大うつ病エピソードと躁病エピソードの診断基準を両方同時に満たす期間を要求していたため、診断にいたらない症例が多かった。DSM-5 では既に述べたように、各種の気分エピソードに付加される特定用語へと変更され、要求項目数が減っている。今後、より多くの症例に「混合性の特徴を伴う」との特定用語が付与され、双極性障害の可能性や高い自殺危険性をふまえた配慮がなされることが期待される。

しかし、この DSM-5 の「混合性の特徴を伴う」が要求している「躁・軽躁病エピソードの症状の 3 個以上」という閾値は厳しすぎるとの批判がある。さらに抑うつエピソードの場合、「混合性の特徴を持つもの」の特定用語を付与するのに必要な基準は、元来の躁・軽躁症状の中から、〈易怒性〉〈注意散漫〉〈精神運動性焦燥〉を除外した構成になっている。これは、この 3 つの症

状に共通してみられる「焦燥」(agitation)の要素が、DSM-5 上の抑うつ、躁・軽躁病の両方のエピソードで共に見られうるものであり、双極性障害の要素とするには特異性に欠けるという観点によって省かれたとされている。しかし、〈焦燥を伴うこれらの症状こそ混合性病相の中心症状であるから、この3症状の除外は不適切である〉との批判 (Koukopoulos and Sani, 2014) もある。

このように、DSM-5 において、「混合性の特徴を伴う」の特定用語が設けられたことは、臨床的に意義があるが、その基準については、今後も継続した検討が必要と考えられる。

3) 混合性抑うつ状態

前項で述べたように、抑うつと躁・軽躁の混合のとりえ方に関しては、未だ見解の一致をみていない。DSM-5 以外の一例として、双極性障害の要素が混合した抑うつエピソード、すなわち、混合性抑うつ状態 (mixed depression) の診断基準を、表 I-9 に示す (Koukopoulos and Sani, 2014)。

【表 I-9】混合性抑うつ状態の診断基準の例

大うつ病において、以下のうちの少なくとも3項目が存在する。 (1) 内的な緊張、あるいは、興奮 (2) 競い合うような、あるいは、混雑した複数の思考 (3) いらだち、あるいは、表明されない強い怒りの感覚 (4) 遅滞している徴候の欠如 (5) 多弁さ (6) 苦痛の劇的な叙述、あるいは、発作的に泣き出すこと (7) 気分の不安定さ、および、著明な気分反応性 (8) 入眠困難 (Koukopoulos et al, 2014)

この診断基準によれば、以下のような例では、DSM-5 の抑うつエピソードのクライテリアにあてはまっていたとしても、混合性抑うつ状態を疑ったほうがよいということになる。

- (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) 症状の苦痛さを多弁に語る。あるいは、大げさに訴える。
- (4) 買い物・ギャンブルなどでの乱費を含めた、過活動性が見られる。

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、混合性抑うつ状態が背景にないか、注意して検討する必要がある。

躁・軽躁病相と抑うつ相が切り替わる際、混合性抑うつ状態を呈しやすく、行動上の問題を生じやすくなることにも配慮したい。

4) 双極性うつ病

現在、一見混合状態ではなく、過去に明確な躁・軽躁状態の既往もなく、単極性のうつ病と判断しうる患者であっても、双極性障害はしばしば抑うつエピソードで発症することを考慮し (Angst and Sellaro, 2000)、双極性うつ病の可能性を念頭において治療経過を追う必要がある。

例えば、抑うつエピソードをくり返している、反復性うつ病の患者の場合には、双極性障害の可能性が高い (Perlis et al, 2006) ことを考慮する必要がある。さらに、表 I-10 の「双極性うつ病」に該当するような場合などには、双極性障害の可能性を検討する。

【表 I-10】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
抑うつ相の再発 (5回以上)	6ヵ月以上の罹病期間
双極性障害の家族歴	双極性障害の家族歴なし
	(Mitchell et al, 2008)

vi. 精神病症状

うつ病でも幻覚・妄想といった精神病症状 (精神病性の特徴) 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。精神病性うつ病の特徴には大別して、次のように「気分一致する」と「気分一致しない」ものがある。

1) 「気分一致する精神病性の特徴」

妄想や幻覚で、その内容が個人的不全感、罪責感、病気、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。

- ・罪を犯していないのに「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「極めて重大な病気(がんなど)になってしまった」(心気妄想)
- ・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できない」(貧困妄想)

2) 「気分不一致な精神病性的特徴」

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。特に若年発症者において「気分不一致な精神病性的特徴」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。

その他、治療の詳細については、「第4章 精神病性うつ病」も参照されたい。

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、うつ病を前提として述べていく。

i. 治療場面の選択

うつ病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、とりわけ重要といえる(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。

以上の原則をふまえ、治療計画の策定について述べる。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。また季節型(DSM-5, p187-8)のうつ病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」、「注意の集中ができないこと」「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とら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

抑うつ相では「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な（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あて、「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、「病気かどうかはさておき、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。患者の生命と身体の安全を確保するためには、治療者は当座の患者の納得・同意をさせておいても、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, 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、「身体的問題が見出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」ということを丁寧に説明する。

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」を引き起さないために、「診療所と入院医療機関が連携して支援にあたる」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。

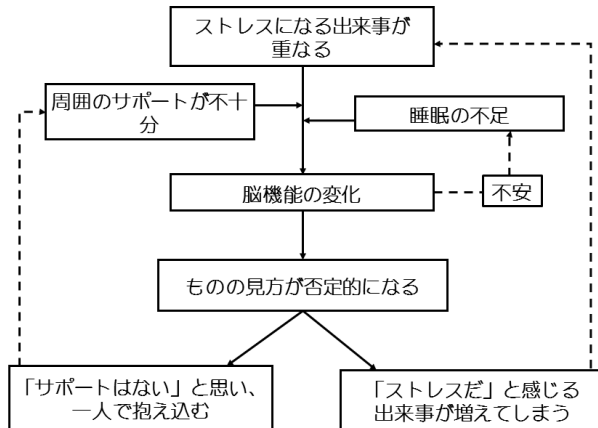
b) 「うつ病とは何か」を伝える。患者自身が納得しやすいうつ病の疾病モデルを呈示して、次に述べる治療への共通理解に繋げる。

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 I-1）。

【図 I-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、周りのサポートを十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（Gilllin, 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。

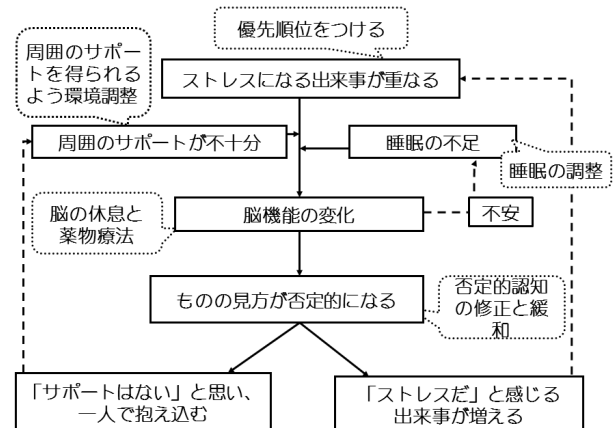
c) その上で、「うつ病の治療はどのように行うか」を伝える。

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。すなわち「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 I-2）。

【図 I-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、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「励まし」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、「周囲の応援に答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ため、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」と考えて出掛け、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ふまえて飲酒はしないこと、朝は一定の時間に起床して外光にあたることなど、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, 2012）も参考になる（表 I-11）。

【表 I-11】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, 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・回復にいたる患者が多い半面、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ろ」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、段階的なリハビリが必要である旨を伝えておく。

7) 勤労者のうつ病における休職の可否について

うつ病患者が勤労者である場合、前述(p. 17)した、治療と回復に要する「脳(心)の休息」を確保する目的で、休職を活用することが適切か否か、を検討することになる。うつ病の重症度が高く、就労そのものが困難と判断すれば、休職の選択は不可避であろう。しかし、重症度が低い場合、必ずしも、「休息＝休職」、「ストレス軽減＝休職」ではない場合もあることを考慮して、休職が持つ意味を個々の症例で十分に検討する必要がある。

休職導入の有無とうつ病の経過に関して検討した、明確な証左は、現時点で見出せなかった。臨床家としては、薬物療法に効果と副作用があると同様、うつ病患者にとって、休職もメリットとデメリットの双方を

もたらし得ることを、意識しておく必要があろう。例えば、以下のような諸点が指摘されている(Bilsker et al, 2006)。

メリット

- ◆ 職業上のストレスや葛藤から離れ、保護的環境で回復を図ることができる。
- ◆ 回復に向け、治療やリハビリテーション、周囲の関係者との関係修復などにあてる時間を、より多く確保できる。
- ◆ うつ病発症(あるいは治療薬剤)によって、普段より生じる可能性が増す、職場で起こる事故のリスクを減らすことができる。

デメリット

- ◆ 日中の活動性が低下することや、職場で得られていた日常的対人接触の機会を失い孤立した生活を送る結果、症状悪化につながり得る。
- ◆ 職場を離れている期間が長くなると、結果的に復職への不安が高まり、ある種の「職場恐怖」ともいえるべき状態が生じる可能性がある。
- ◆ 以上の結果、職場を長く離れていると、より復職が困難になり得る。

うつ病に罹患した勤労者における休職の可否の判断にあたっては、上記のメリットとデメリットなどをふまえ、各々の患者と職場の個別的状況を勘案し、慎重に判断する必要がある。また、デメリットの可能性に対しては、生活リズムの調整、作業能力の回復、対人接触の場を持つ、といったことを企図したリハビリテーションや、職場における「試し出勤制度」の活用等で、解消を図ることへの留意が重要である。但し、こうしたリハビリテーション、例えば、医療機関での復職プログラム(いわゆるリワークプログラム)の有効性について、未だ明確な証左はなく、今後の検討課題である。

8) 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)」(Culpepper et al, 2004)^{*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

^{*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・軽躁状態などの出現する状態。

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。また、児童思春期患者への薬物投与に際しては、添付文書に記載されている注意点を考慮する (本ガイドライン「第5章 児童思春期のうつ病」を参照)。

d) 抗うつ薬のなかには、アミトリプチリン・トラゾドン・ミルタザピンなどのように、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}。

SSRI (fluoxetine) にクロナゼパムを併用することで、うつ病の不眠が改善したとの2つの小規模 RCT が

^{*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。

^{*4} 両薬剤の日本における保険適用が「不眠症」であることに注意が必要。

報告されている (Londborg et al, 2000; Smith et al, 2002)。この結果によれば、不眠症状が目立つ患者に対して、特に SSRI など非鎮静的な抗うつ薬で治療を開始する場合、当初の一定期間、BZD 系薬を併用するという選択肢があり得る。

ただし 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、漫然と長期に投与することは避けるべきである (上述の2つの RCT でも、クロナゼパムの漸減中止をデザインに組み込んでいる)。また、BZD 系薬の服用量が多い場合や、アルコールと併用した場合などは、奇異反応のリスクが高まる点にも注意する。なお、本件に関しては、「第3章 中等症・重症うつ病」(p. 38-39)、「第6章 うつ病患者の睡眠障害とその対応」(p. 59) も参照。

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 系薬の大量処方、漫然処方とは避けるべきである。

バルビツール酸系薬 (合剤であるベゲタミンを含む)、ブロムワレリル尿素も、日本では依然として睡眠薬として処方されているが、依存性が強く、さらに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の高い点も考慮して、原則として使用しない (「第6章 うつ病患者の睡眠障害とその対応」(p. 60) を参照)。

f) 妊娠中の患者の場合、本章「A ix. 女性患者の場合」でも述べたように、薬物療法を行うかどうかについては、患者の状態と治療のリスク―ベネフィットを考慮し、患者本人・家族とも協議して慎重に方針を決定する。

その際、精神病症状や自殺企図を伴うような重症例や、反復例においては、薬物療法を行うメリットがより大きくなる。また、精神病症状の増強や、自殺の切迫など緊急性の高い状態が生じた場合には、電気けいれん療法の施行も検討する。

切迫性のない状態の患者においては、体系化された精神療法 (認知行動療法、対人関係療法など：後述) による治療も、選択肢となりうる。

9) 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。特に不安症、自閉スペクトラム症、身体症状症、アルコール・薬物の使用障害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（すなわち、他の医学的疾患による抑うつ障害）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、抗うつ薬の不十分量処方、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を検討する。

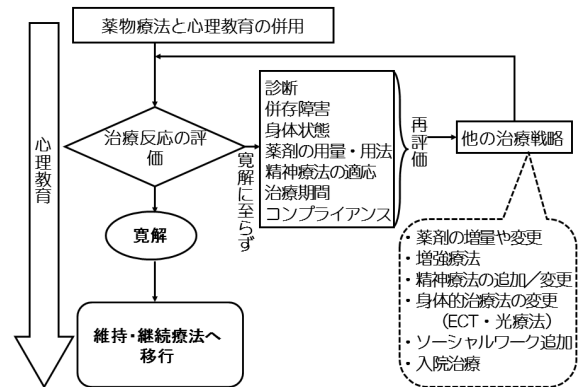
g) 心理社会的な問題はどうか。例えば療養にあたって周囲の家族の理解・協力・支援が得られているか、経済的な問題が深刻化していないか、職場や家庭で過労状況が続いていないかなどをチェックする。

これらをふまえ、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、季節型の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，2004）（図 I-3）。

なお、修正型電気けいれん療法（Angst et al, 1992）、高照度光療法（Terman and Terman, 2005）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。

【図 I-3】 うつ病治療の手順



（尾鷲, 2004）

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。とりわけ、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ヵ月、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）。

抑うつ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、以下に述べる認知療法・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（Gijpers 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（「第2章 軽症うつ病」のp. 31-32「C i. 精神療法」も参照されたい）。

a) 認知療法・認知行動療法: この療法では、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。うつ病に対する治療効果、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あて、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。うつ病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〕

うつ病の半数に不安症が併発するが、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、抑うつ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。

4) 残遺症状について

うつ病の患者の中には、抑うつエピソードを構成する諸症状が概ね軽快したかに思えても、以下に示す症状が残存（残遺）している場合がある。

- ◆ 中核的な抑うつ症状（抑うつ気分、興味・関心の消失、意欲低下、精神運動抑制、食欲減退、不眠、過眠）
- ◆ 非特異的な症状（不安、焦燥、痛み、認知機能障害）

これら残遺症状は、患者自身の主観的な回復感の有無 (Zimmerman et al, 2012) や、患者の生活上の機能水準 (Romera et al, 2013) に関係しており、また再発の予測因子でもある (Nierenberg et al, 2010) といった知見が提出されている。

ただし、残遺症状にどのような症状を含めるかは、各研究においてどのような症状評価尺度を使用したかによって異なり、コンセンサスにはいたっていない。

また再発との関連では、

- ◆ 不眠症状が、女性 (Dombrovski et al, 2008) や高齢者 (Cho et al, 2008; Dombrovski et al, 2007; Lee et al, 2013) では再発と関連している。
- ◆ 残遺症状として不眠は多いが、再発とは関係がない (Iovieno et al, 2011; Nierenberg et al, 2010)。
- ◆ いずれか特定の症状というより、残遺症状の合計数が多いと、再発率が高い (Nierenberg et al, 2010)。
- ◆ 残遺症状の合計数と再発率には、有意な関連がない (Iovieno et al, 2011)。

など、研究結果は一貫していない。ただし、これらの研究は研究デザインが個々に異なり、結果の直接的な比較は困難である。

これらをふまえれば一旦、回復期・維持期において、可能な限り残遺症状を改善するという方針をとること自体は妥当と考えられるが、一方で、患者・治療者双方が残遺症状を過度に意識して、その結果、治療目標を誤り、例えば、過剰な薬物投与につながるといった事態は避ける必要がある。すなわち、薬物療法については本ガイドラインの「第3章 中等症・重症うつ病」の章 (p. 35-44) も参照し、メリット・デメリットを考慮し、患者との shared decision making の姿勢を保って、処方を検討していく。その際、合理的な抗うつ薬

の変更や、補助薬追加による増強療法などを試みる。しかし例えば、不眠症状・不安症状が残っていたとしても、それらに対する BZD 系薬の漫然投与は避けるべきである。

また、以下に示したとおり、処方薬剤の副作用が残遺症状と誤認されている可能性を検討する。

- ◆ 焦燥感、不眠、不安などが、抗うつ薬や抗精神病薬によるアクチベーション症候群、アカシジアに起因している場合。
- ◆ 過眠、倦怠感、精神運動抑制などが、抗うつ薬や併用する BZD 系薬の過鎮静による場合。

さらに、残遺症状は一種の「臨床閾値下うつ病」とも考えられるものであり、「第2章 軽症うつ病」(p. 29-34) に準じて、下記の例のような心理教育的対応を実施する。

- ◆ 不眠に対しては、睡眠衛生指導を実施し、不適切な睡眠習慣や睡眠状態誤認を修正する。
- ◆ 不安に対しては、呼吸法などを含めた対処法を伝え、症状に関係した破局的認知の緩和をはかる。
- ◆ 必要に応じて、体系化された精神療法を併用する。

また、過眠・不眠・抑うつ気分・精神運動抑制などが残遺している背景に、睡眠時無呼吸症候群・レストレスレッグス症候群・レム睡眠行動障害などの原発性睡眠障害や、アルコール・タバコ・薬物などの使用障害が潜在している可能性を再検討する必要もある。抗うつ薬やβブロッカーなど薬剤の影響によって、レム睡眠行動障害と同様の現象が惹起されうる (DSM-5, p. 409) ことにも留意する (「第6章 うつ病患者の睡眠障害とその対応」(p. 62) も参照)。

さらに、患者が残遺症状を「執拗に」訴えるなど、「その人らしからぬ」強力性が認められる場合には、双極性障害の可能性 (本章, p. 17-19 も参照) も検討する。例えば、うつ病に伴う痛みに対して、TCA (アミトリプチリンなど) や SNRI の有用性が報告されている (Nicolson et al, 2009) が、双極性障害においても痛みの訴えは多い (Birgenheir et al, 2013)。双極性障害が潜在している場合、抗うつ薬の投与により、躁状態・混合状態などが発生・悪化する可能性が高いため、真に単極性のうつ病に伴う痛みの症状なのかどうか、慎重な観察と検討が必要である。

不安症状に関しても、双極性障害に不安症がしばしば併存する (Krishnan, 2005) ことを考慮して、同様の慎重な配慮が求められる。

5) 身体疾患の予防と治療への配慮

心循環系疾患や耐糖能異常といった身体疾患は、うつ病などの精神疾患を伴う頻度が高く、精神疾患の合併が身体疾患の予後 (例: 死亡率や再発率) に悪影響を与えることが実証され、その結果、“No health without mental health” の標語のもと、身体疾患の治療においても精神医学的な介入が重要視されている (Prince et al, 2007)。同時に、精神疾患は身体疾患発症のリスク因子であることや、身体疾患の合併が精神疾患の予後悪化因子であることも確認されてきた。例えば、うつ病患者を対象とした前向き縦断的な諸研究によって、身体疾患を発症するリスクの上昇が報告されており、メタ解析の結果がまとめられている (Penninx et al, 2013)。(表 I-12)

【表 I-12】うつ病罹患による各種身体疾患のリスク増加

発生する疾患	統合リスク (倍)	95%信頼区間
全般的死亡率	1.81	(1.58~2.07)
心疾患	1.81	(1.53~2.15)
高血圧	1.42	(1.09~1.86)
脳卒中	1.34	(1.17~1.54)
糖尿病	1.60	(1.37~1.88)
アルツハイマー病	1.66	(1.29~2.14)
肥満 (BMI ≥ 30)	1.58	(1.33~1.81)
がん	1.29	(1.14~1.46)
(Penninx et al, 2013)		

また、うつ病により引き起こされる就労能力の障害は、うつ病と併発する身体疾患と相互作用により増幅することも報告されている (McIntyre et al, 2011)。したがって、うつ病患者の診療にあたって、抑うつ症状そのものの改善を目指すと同時に、身体疾患発症のリスクが高いことをふまえ、その予防や治療に配慮する必要がある。

さらに、運動は抗うつ効果を有することが再現性を持って報告されているが、加えて、食生活の改善、禁煙なども抑うつ症状の改善に寄与する可能性が指摘されている (Berk et al, 2013)。

以上をふまえ、うつ病患者に対し、食生活の適正化、適度な運動習慣の形成、禁煙を促すと同時に、必要に応じ、循環器内科、内分泌・代謝内科とも連携を図ることが望まれる。

V. 児童思春期症例

児童思春期においても、うつ病に該当するケースが存在することが報告されており (Cheung et al, 2007; Lima et al, 2013)、その治療にあたっては、前述どおり、必要な情報収集と検査、注意すべき徴候の把握を行うことが、重要であることは変わらない。加えて、児童思春期症例において、特に配慮すべき点もある。詳しくは、本ガイドライン「第5章 児童思春期のうつ病」(p. 48-54)を参照されたい。

第2章

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-5 におけるうつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 (DSM-5) (以下、うつ病) 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、適応障害や他の特定される気分障害 (短期抑うつエピソード、抑うつエピソード不十分な症状) と診断される患者はここに含まない。適切に診断を確定した上で本ガイドラインの適用を検討することが求められる。

基本方針

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。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いえる。

近年、日本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; Zimmerman, 2013)。エビデンス毎に定義が異なり、おおむね評価尺度上、軽症もしくは中等症にあたる可能性のある論文も含まれてはいるが、ガイドラインの性質上、本稿ではそれらを「軽症」と扱い作成した。

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; Rief, 2009; Fournier et al, 2010; Barbui et al, 2011)。一方で、有効性を示唆する報告 (Stewart et al, 2012) も、また、薬物によって有効性を示唆する報告 (Gibbons et al, 2012) もある。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す

る問題点も叫ばれるようになってきている（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いうまでもない。把握すべき情報については、本ガイドライン「第1章 うつ病治療計画の策定」の項(p. 10)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。特にパーソナリティ障害や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いなのか、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かを十分に検討すべきである。軽症うつ病では、パーソナリティ障害群や心理社会的因子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「第1章 うつ病治療計画の策定」の「病前のパーソナリティ傾向」(p. 12)および「併存疾患 (comorbidity)」(p. 16)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、初診時には安易に薬物療法を開始せず、適切に診断ならびに重症度を評価し、まず傾聴、共感などの受容的精神療法と心理教育を基本とする。そして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ことが望ましい。その間に、暫定的に抗うつ薬の処方を開始することも選択肢となり得る。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パーソナリティ障害群、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た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、他の特定される気分障害、適応障害、他の医学的疾患による抑うつ障害、併存診断として自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害、注意欠如・多動症/注意欠如・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ことが望ましい。

また、アルコール依存やベンゾジアゼピン依存など、物質関連障害および嗜癖性症候群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「第1章 うつ病治療計画の策定」(p. 10)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とが推奨される。これは、従来から「小精神療法」(笠原)^{*5}と

*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。

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明示すべきである。

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ことが推奨される。

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「第1章 うつ病治療計画の策定」の「D. 治療開始に際して考慮すべき点」（p. 20）を参照されたい。

C

治療の選択

本章 A. 治療選択に際して（p. 30）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ことが望まれる。

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、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; Rief, 2009; Fournier et al, 2010）と、逆に有効性を報告するものとがあり（Gibbons et al, 2012; Stewart et al, 2011）は、結論にはいたっていない。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の疑問まで様々である（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 fluoxetine と日本未承認薬が、また 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あ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行う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; Wiles, 2012）、軽症患者ではエビデンスに乏しく（Cuijpers et al, 2004）、併用する際には個々の患者の特性を鑑みて導入すべきである。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な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、心理教育と支持的な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）、力動的な精神療法（de Maat et al, 2008）、問題解決技法（Arean et al, 2008; Nezu et al, 1986）が単独もしくは薬物療法との併用において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、日本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

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。

療法のみである（2016年6月時点）。さらに、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ており、認知療法・認知行動療法が有用であるという報告のみが存在するため（Nakagawa et al., in press）、日本では認知療法・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「第1章 うつ病治療計画の策定」の「D. 治療開始に際して考慮すべき点」（p. 20）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。実施にあ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て施行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、妊娠・授乳や育児希望などの場合であり（American Psychiatric Association, 2010）、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

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。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（「第1章 うつ病治療計画の策定」（p. 10）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}。

抗うつ薬以外の薬剤として、軽症に限ったことではないが、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、安易な長期処方とは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。睡眠薬については、睡眠の項「第5章 うつ病と睡眠障害とその対応」を参照されたい。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「第3章 中等症・重症うつ病」の抑うつエピソード（DSM-5）中等症および重症（精神病性の特徴を伴わないもの）（p. 35）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

^{*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。

^{*6} <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/kokoro/dl/01.pdf>

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}。

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ω-3 脂肪酸、葉酸、セントジョーンズワートのような食事療法やサプリメントも治療選択肢となりうるが、日本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)。軽症に限定されてはいないが、メタ解析においてもうつ病に運動が有効であるとする報告 (Rimer, 2012; Silveira, 2012; Bridle, 2012; Brown, 2013) がある。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)、比較的大規模な研究も新たに相次いで発表されており (Krogh, 2012; Underwood, 2013)、まだ確立された治療法とはいえない。運動の有効性については今後も慎重に見極めて行く必要がある。

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。

【休養】

軽症うつ病において、休養・休息が症状の改善に有効であるかは議論の余地があるところであり、明確なエビデンスは存在しない。実際の臨床現場では一般的に行われている対応であり、病状の悪化につながると予想される場合には一時的にその環境から離れ、休養をとることは選択肢となり得る。ただし、不適切な休養や休職は、患者の自己回復力を阻害し、病状の遷延や慢性化につながる可能性がある。特に、先述する認知行動療法の技法の一つである「行動活性化」^{*10}とは矛盾する点もあり、漫然と休養のみを指示することは望ましくない。また、復職に際しては、休養するよりもより積極的な介入をしたほうが良い結果が得られたという報告もある (Vlasveld, 2012; Bilsker, 2006)。そのため、軽症うつ病における休養は、個人の状態や病期、背景をよく把握した上で、休養の利点や欠点を提示しながらお互いに話し合って決定することが望ましいと考えられる。

休養する場合には、厚生労働省の「健康づくりのための休養指針」などを参考に、「休養」という言葉の本来の意味に立ち返り、疲労回復などで「休む」ことや、主体的に英気を「養う」など、健康の潜在能力を高めることが求められる。ただし、個人の状態に合わせて「休む」こと、および鋭気を「養う」ことのバランスを考えるべきであり、何かに挑戦することや、役割を少しずつ回復していくことも病期によっては必要となる (Weissman, 1998)。その際には行動活性化で重視される喜びや達成感を指標とすることも一つの方法である (Wright, 2004)。

【漢方薬】

軽症うつ病に限られたものではないが、加味逍遙散 (Free and Easy Wanderer Plus) の抗うつ効果に関するメタ解析 (Qin, 2011) では、加味逍遙散単独での治療がプラセボに勝り、さらに、加味逍遙散を抗うつ薬と組み合わせると、抗うつ薬単独よりも有効であったと報告されている。日本でも手軽に処方できる漢方薬であり、抗うつ薬の増強療法として一考の余地がある。また、加味帰脾湯などその他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。

^{*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/img/120331.pdf)

^{*10} 活動することを通して気分の改善を図る方法であり、行動パターンを把握し変化を生じさせていくことで、回避的な行動をより適応的なものにしていく技法である。

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、医師が様々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。

第3章

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うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害 (以下、うつ病) 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

最初に、軽症うつ病において述べた基礎的介入を丁寧に行った上で、薬物療法や ECT を導入する。

急性期における薬物療法の要点は、① 治療開始前に丁寧な説明を行う、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速やかに増量する、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^{*11}。

抗うつ薬は単剤で使用し、多剤併用は行わないことを基本とする。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動薬 (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^{*12}。服薬アドヒアランスに関しては本ガイドライン「第1章 うつ病治療計画の策定」(p. 23) 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。したがって、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。例えば、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量まで増量を行う (p. 39 参照)。② 十分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. 39 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. 40 参照) を行う。単剤主義を原則

「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。

^{*12} 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、例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。

^{*11} 日本うつ病学会抗うつ薬の適正使用に関する委員会

とするが、場合によっては、例外的に、④ 抗うつ薬の併用（p. 42 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^{*13}、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。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^{*14}、薬物代謝・薬物相互作用・併用禁忌・併用注意薬剤などをふまえ、かつ個別の症例の臨床的な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（例えば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。4～6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と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）。例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ものもある。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、精神病性の特徴を伴う場合（「第4章 精神病性うつ病」（p. 45）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。

*13 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。

*14 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。

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。重症抑うつエピソード (DSM-5) (以下、抑うつエピソード) 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関連行動増加の問題 (Stone et al, 2009) が指摘されている^{*15}。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。

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議論されている (Kieler et al, 2012; Occhiogrosso et al, 2012)。新規抗うつ薬に限った問題ではないが、抗うつ薬の胎児の成長への影響をめぐる議論 (El

Marroun et al, 2012; Nordeng et al, 2012) や、早産 (Roca et al, 2011)、新生児痙攣 (Hayes et al, 2012)、母体の産後出血 (Palmsten et al, 2013) および児の自閉スペクトラム症発症のリスク増加 (Groen et al, 2011; Rai et al, 2013) の指摘もある。一方、妊娠中の SSRI 服用と死産、新生児・0 歳児死亡には有意な関連がないとする 2 つの大規模な試験 (Jimenez-Solem et al, 2013; Stephansson et al, 2013) がある。また生後 1 年間の体格に差はなく、SSRI への暴露は発育不全に関連しないという報告もある (Wisner et al, 2013)。SSRI への暴露は児の自閉スペクトラム症の有意なリスク上昇には関連しなかったとする大規模な研究もある (Hviid et al, 2013)。妊娠第 1 期の抗うつ薬使用と、出生時の心奇形リスク上昇に、有意な関連は見られなかった、とする研究もある (Huybrechts et al, 2014)。

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)。

重要なことはリスクとベネフィットを常に慎重に勘案し、必要に応じて専門家の意見を求め、患者とその家族とよく話し合うことである。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^{*16}

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 に比べ自殺既遂にいたる確率が高いので、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)。

^{*16} 本稿では新規抗うつ薬以外の薬物でうつ病に保険適用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ない。

^{*15} 詳しくは「第 5 章 児童思春期のうつ病」(p.48) を参照。

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。最近では例えば 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) *17。

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。2011 年 8 月米国 FDA は高用量の citalopram 服用時に QT 延長が生じる危険性に関する警告を出し、2012 年 3 月には QT が継続して 500msec を超えている患者には中止すべき、などの改訂を行った (医薬品安全性情報 Vol. 10 No. 09 参照)。この FDA 警告の検証的位置づけとなる臨床試験が最近発表された。Castro らは 38397 症例の検討の結果、citalopram、エスシタロプラム、アミトリプチリンで用量依存性の QT 延長が生じる可能性を示唆した (Castro et al, 2013)。またデンマークにおける院外心停止 19110 症例の検討では抗うつ薬の服用開始との関連が認められ、リスク上昇は主に citalopram とノルトリプチリンに起因しており、著者らは心停止の有害作用の可能性は TCA だけでなく SSRI でも記載されるべきだと結論した (Weeke et al, 2012)。SNRI による尿閉、便秘、起立性低血圧も臨床上当きに経験する。

*17 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。

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。

中等症のうつ病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、再発性抑うつ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薬物療法に加えて、睡眠衛生指導などがあわ

せて重要である。この点に関しては、本ガイドライン「第6章 うつ病患者の睡眠障害とその対応」(p. 55)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剤までを原則とする。

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)*18

薬物療法上の対応を考える前に、まず服薬アドヒアランスについて確認する。また、現在の診断が正しいか(一般身体疾患、処方された医薬品や物質乱用による抑うつ状態、双極性障害との鑑別など)、併存障害の見落としがないか(パーソナリティ障害、不安症や自閉スペクトラム症の併存など)について繰り返し検討することが重要である(「第1章 うつ病治療計画の策定」を参照)。

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, 2006)。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いた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)。

*18 iii.の稿で紹介できるエビデンスは限られている。2011年にConolly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。

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(Ferreri 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、厳密に言えばない。

SSRIからSSRIへ、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4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。すでに述べたとおり、第一選択薬はSSRIとは限らないが、それ以外の薬物変更に関する臨床試験は乏しい。

a) SSRIからSSRIへの変更

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, 2006)。SSRI非反応例をSSRIへ変更するよりもSSRI以外のクラスに変更することで寛解を1症例多く達成するために必要な症例数はおおよそ22である(Papakostas et al, 2008)。したがって同じクラス間での変薬も他の変薬と同様に選択肢となり得る。

日本では次のような試験がある。パロキセチンまたはフルボキサミンを十分量十分期間投与したにもかかわらず十分な治療反応を得られなかった症例25例をセルトラリンに切り替えた(Inoue et al, 2012)。8週後、24週後QIDS-SRJおよびHAM-Dスコアはベースラインより有意に低下しており、8週後の反応率は44%、24週後の寛解率は16%だった。症例数が少ないこと、前薬継続群がないこと、非盲検試験であることから厳密な結論は出せないが、主剤の変更は有効であることが改めて示唆された。

b) 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ベンラファキシンについてRCTがある。Citalopram以外のSSRIを前薬としてcitalopramとベンラファキシンに割り付けたが、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ベンラファキシン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)。

STAR*D level II試験ではcitalopram無効例に対して、セルトラリン、ベンラファキシン、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、ミルナシプリンへの変更と比較した RCT はない。ベンラファキシン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。

c) 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。

d) 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 (Ferreri 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^{*19}

a) リチウム (Lithium: Li、適用外)

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^{*20}。

b) T3/T4 (triiodothyronine/levothyroxine、適用外)

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。また日本では 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 (適用外)

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) 再発性抑うつ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

^{*19} 本稿では、抗うつ薬単剤を主剤とし抗うつ薬以外の薬物を併用することを「抗うつ効果増強療法」と呼ぶ。

^{*20} 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 (Kanba et al, 2013)。

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 Angheliescu, 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)

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; Spielmans et al, 2013)。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*21。

● アリピプラゾール

日本で唯一抗うつ効果増強療法の適用を有する AAP である。また適用取得の根拠となった Aripiprazole Depression Multi-Center Efficacy study (ADMIRE 試験) は国内で行われた初の大規模臨床試験である (Kamijima et al, 2013)。6週間の短期投与試験の反応率、寛解率は3~15mg 可変用量群でそれぞれ39.2%、30.4%、3mg 固定用量群で42.1%、32.5%、プラセボ

群で28.2%、20.5%であった。一方、アカシジアなどの有害作用の頻度は下述する海外での先行研究と同様の傾向にある。最も多かったアカシジアの出現頻度は可変用量群で36.6%、固定用量群で14.2%、プラセボ群で4.1%だった。

海外における有効性を支持する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phase 1でも続く30日のphase 2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 (適用外)

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 (適用外)

オランザピンの増強効果はOFC (オランザピンとfluoxetineの合剤、日本未発売) に関する4本のRCTで検証されているが、fluoxetine が日本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)。

*21 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、日本のうつ病治療アルゴリズムから削除された経緯は記しておきたい。

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 (適用外)

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ば慎重である。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(Valenstein et al, 2006; 本橋, 2010)。

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(Blier et al, 2009; Blier et al, 2010)。

STAR*D level IVではベンラファキシン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いえなかった(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、およびベンラファキシン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とはなかったとした上で、ベンラファキシン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 (Ferrerri et al, 2001)。

iv. 修正型電気けいれん療法

(modified electroconvulsive therapy: ECT)

ECT の抑うつ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 (The 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下げることができる。例えば 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、例えば週 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^{*22}

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いえないとした上で、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: 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「第 1 章 うつ病治療計画の

*22 ECT と薬物の相互作用が知られているので、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 マニュアルー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。

策定」(p.10)を、また、個別の精神療法のエビデンスについては「第2章 軽症うつ病」(p.29)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あたる必要がある。

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。軽症うつ病において述べた基礎的介入を丁寧に行った上で、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、多剤併用は行わないことを基本とする。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）重症うつ病には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・中等症うつ病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抑うつ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。例えば、抗うつ薬を4剤以上併用するなど、同一種類の向精神薬を多数併用することは推奨されない。

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。

第4章

精神病性うつ病

はじめに

精神病性うつ病は、うつ病 (DSM-5) (以下、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 DSM-5 の診断基準のなかでも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。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安全感、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。「気分不一致しない (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。気分一致しない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抑うつエピソード (DSM-5) 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、いうまでもない。把握すべき情報については、「第1章 うつ病治療計画の策定」(p. 10) 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。

疾患について丁寧に説明し、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摂れない場合、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、プラセボ反応率は非精神病的うつ病で 30–40%であるのに対して精神病的うつ病は 10%未満であるが、三環系抗うつ薬への反応率は 35%であった (Khan et al, 1991)。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)。日本で精神病的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いたらなかったが、最近の臨床研究をいくつか追加したメタ解析では、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; Wijkstra et al, 2013)。ただし、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)。

精神病的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なく、また精神病的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。

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効果が劣る。抗精神病薬単剤と抗うつ薬単剤を比較した試験では有意ではないが抗精神病薬単剤の効果が劣る傾向にある (Wijkstra et al, 2005)。

ii. 修正型電気けいれん療法 (ECT)

精神病的うつ病が、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)。精神病的うつ病は非精神病的うつ病よりも 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

精神病的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。精神病的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 年以上継続する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 ヶ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 に反応した精神病的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的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

緊張病を伴う場合

緊張病を伴ううつ病は無動（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-5 の診断基準では「緊張病を伴う」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中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

精神病的うつ病は、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。

第5章

児童思春期のうつ病

はじめに

本ガイドラインにおける「児童思春期のうつ病」とは、DSM-5 おけるうつ病 (DSM-5) (以下、うつ病) を指すものである。従来、児童思春期の患者に成人と同様の基準で診断できるよううつ病は存在しないと考えられていたが、1970 年代後半から、児童思春期においても成人の診断基準を満たすうつ病が存在することが明らかになった (Puig-Antich, 1978)。最近の疫学的報告では、うつ病の初発エピソードの頻度は 12 歳から急速に上昇し、12 歳以降は成人の発症率と大きな違いがないことが明らかになってきている (Zisook, 2007; Hasin, 2005)。

そのため、近年日本においても児童思春期のうつ病が注目され、診断される症例が増えてきているが、一方で必ずしも適切に診断され、エビデンスに基づいた治療が行われているとは限らない。DSM-5 の field trial でも児童思春期のうつ病の κ 値は 0.28 と低く (Regier, 2013)、また治療のエビデンスは限られており、成人のうつ病のエビデンスが必ずしも児童思春期のうつ病に外挿できないことが明らかになってきている。

特に、日本における児童思春期のうつ病に関する大きな課題として、①診断・評価面で海外における構造化面接・評価尺度が翻訳・標準化されているものが少ないこと、②療法においては児童思春期における精神療法・薬物療法ともに対照群を用いた二重盲検試験によって有効性・安全性が確立されている治療法が存在しないことが挙げられる。

児童思春期のうつ病においては、表出される症状が年齢により違い、年齢が上がるにつれて臨床症状が成人期のうつ病に近づいていくことが報告されている。したがって、児童思春期のうつ病を考える際には、発達の要因を考慮することが診断・治療介入の際に不可欠である。児童思春期のうつ病のガイドライン・アルゴリズムは、欧米を中心に複数存在するが、その国の保健医療制度、児童思春期精神科医の数に影響されており、一貫性は必ずしもないものとなっている (ICE,

2005; Hughes, 2007; Birmaher, 2007; Excellence, 2005)。

そのような現状の中で、本ガイドラインは、先行する欧米諸国のガイドラインを考慮しながら、エビデンスの高い診断・治療ガイドラインとしてエキスパートのコンセンサスに基づいて作成した。

A

治療選択に際して

児童思春期のうつ病の治療の上で最も困難な問題は正確な診断を行うことにある。

米国精神医学会による操作的診断基準である DSM-5 では、児童思春期および成人のうつ病の診断は、基本的に同一の診断基準が用いられ、「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 つ以上の症状を同じ 2 週間以上のほとんど一日中、ほぼ毎日有し、学校や家庭での機能障害が明らかかなものを指す。成人と児童思春期の診断上の違いは、①「抑うつ気分」の代わりに子どもでは「易怒的な気分」を診断基準に含めていること、②体重の減少の代わりに、期待される体重増加が見られないことも児童思春期の場合体重の障害とみなされることである。

上記の注釈以外にも、DSM-5 のそれぞれの項目は、発達段階において、異なった行動や異なった症状として表出されることがあり、評価・診断において配慮が必要である。さらに同じ歴年齢の児童でも異なった発達ステージにある可能性があり、何が“正常”あるいは“期待されるもの”なのか定義することがしばしば困難である。したがって、個々の児童のベースラインに基づき、発達のおよび縦断的な視点から症状の評価・判断がなされなければならない。うつ病の評価を行うときには、症状が、児童思春期の個人の普段の典型的な行動から明らかな変化・逸脱を示していることが必須である。

診断学的には、児童思春期と成人はともに、同一の診断基準により診断が可能という考え方が欧米では一

般的である。児童思春期においても、「うつ病」の表現型は異なるとしても「抑うつ症状」などの中核症状が2週間以上連続して存在しており、「うつ病」により個人の機能が障害されていることが、診断のためには不可欠である (Zuckerbrot, 2007)。

発達段階によるうつ病の症状の違いについて、成人のうつ病の症状と比較すると、低年齢層では、身体化症状を訴えることが多く、抑うつ的な表情をしていても主観的な抑うつ症状は訴えることが少ないと報告されている (Mitchell, 1988; Allgood-Merten, 1990; Petersen, 1991)。児童思春期のうつ病では精神病症状が伴うことが多く、児童思春期のうつ病の31~50%で精神病症状を伴い、特に幻聴を伴うことが多いと報告される (Mitchell, McCauley, 1988; Strober, 1993; Chambers, 1982)。一方で、妄想は児童思春期においては少ないと報告されている。自殺に関連する行動は成人のうつ病よりも多く見られ、児童思春期のうつ病の約60%が自殺念慮をもっていたと報告されている (Mitchell, McCauley, 1988; Kashani, 1987; Ryan, 1987)。児童期から成人期にかけてのうつ病の症候学的な違いに注目した報告では、幼少期には易怒性が高く、孤立感が強く、思春期には、しばしば過眠を訴え、無快楽、精神運動抑制、日内変動、早朝覚醒、体重減少などの症状が増し、さらに年齢が上がるにつれて、抑うつ的な表情の表出、身体化、罪悪感、自己価値の低下などの若年期に特徴的な症状は減少し10歳を超えると、成人のうつ病の臨床症状に近づくと報告されている (Carlson, 1988)。

児童思春期の症例では、成人と異なり、表現が未発達であることが多いため、第三者からの詳細な情報の収集が重要である。必要とされる情報としては、以下の情報が含まれる。1) 児童思春期の発達上の情報：言語 (発語の年齢、語彙の発達など)、運動 (首のすわり、始歩など)、認知 (学校での成績など)、社会性 (アイ・コンタクト、友達関係など)、情緒の発達に関する情報が含まれる。2) 学校からの情報：不登校などの問題行動が出現する前後での学校の環境の変化、あるいはその他の行動上の変化についての情報が含まれる。特に置かれた環境や集団によって、異なる行動あるいは症状を示す症例の場合には、環境がどのように症例の行動に影響を与えているかについての詳細な情報が重要である。3) 家族から得られる情報：児童思春期の診断においては最も重要な情報源である。様々な家庭問題が不登校の要因の一つであることは知られており、信頼できる縦断的な情報を得ることは不可欠である (Achenbach, 1987)。したがって、親子関係また同胞関係を含めた家庭内の力動を観察することが不可欠となる。

一方で、思春期前期からは、患者本人からの情報も重要となってくるため、児童思春期の症例の診断面接は、子どもの面接、家族との面接、合同面接が必要となる。家族との面接では、上に述べた児童思春期の客観的行動の情報の他に受診理由、家族の児童思春期の行動への理解、家族歴などの情報を得ることが必要である。合同面接は、子供と家族の相互関係を直接観察し、家族内の力動を理解する上で重要である。

児童思春期のうつ病の診断面接では、次の項目が含まれる。① 外観観察 (患者の服装、清潔度、年齢相応かどうかなど)、② 見当識 (日時、場所、人についての認識)、③ インタビュアーとの関係 (視線の合わせ方、インタビューへの協力度、単独のインタビューで、家族と容易に分離できるかどうかなど)、④ インタビュー時の行動 (多動かどうか、過度に大人しいかなど)、⑤ 感情と気分、会話 (会話の量、質、パターンなど)、⑥ 思考内容 (妄想や強迫的な考えがないか)、⑦ しばしば児童思春期では行動の制御が未熟なためうつ病の症状の一部のいらいら、易怒性が自殺念慮として表出されることがあるためこのような情報を確認することは不可欠である。⑧ 適応障害、不安症、自閉スペクトラム症、注意欠如多動症、反抗挑戦症などとの鑑別、あるいは併存症の有無を評価することが不可欠である。

診断時の評価においては、現在、日本語版として標準化されているものとしては、児童思春期の精神疾患の半構造化面接として Mini-international neuropsychiatric interview for children / adolescents (M.I.N.I.-KID) があり (大坪天平, 2000)、また児童思春期のうつ病に特化した半構造化面接として、Depression Self-Rating Scale for Children (DSRS-C) がある。DSRS-C は、児童・青年期のうつ病の臨床症状および重症度を評価するために開発された半構造化面接尺度である。17項目からなり、うち「学業低下」「物事を楽しめない」「社会的引きこもり」「睡眠障害」「食欲障害」「過度の疲労感」「身体愁訴」「いらいら感」「過度の罪悪感」「低い自己評価」「憂うつ感」「病的な思考」「自殺念慮」「過度に泣く」の14項目は被験者の回答に基づき面接者が評価し、「憂うつな表情」「活気のない話し方」「自発性の低下」の3項目は面接中の子どもの非言語的な特徴に基づき評価する。得点範囲は3項目で1~5点の間で採点し、残りの項目は1~7点の間で採点し、最低点17点、最高点113点の間で評価する (傳田健三、藤井泰、仲唐安哉他, 2012)。

また、自記式尺度としては、パールソン児童用自己記入式抑うつ評価尺度 (Children Depression Rating Scale (CDRS)) を抑うつ症状の自記式尺度として用い

ることが多い。治療の効果判定においても評価尺度を適切に用いることは不可欠である。CDRS には児童思春期のうつ病に特徴的な「易怒性」についての記載がなく、臨床場面ではこの点を補っていく必要がある(村田豊久、清水亜紀、森陽二郎他, 1996)。Children's Depression Inventory (CDI) は、27 項目からなる自己式の評価尺度である。回答に 3 つの選択肢が用意され 0 から 3 点でそれぞれの項目を評価する。最高点は 54 点で、抑うつ群とそうでない群のカットオフは 30 点とされている(村田豊久、堤 龍喜、皿田洋子, 1992)。これら自記式尺度は、うつ病のスクリーニングあるいは症状の変化を縦断的に評価するために有用である。しかし、これらの尺度のみで児童思春期のうつ病の診断を行うことは適切ではない。

また、評価時には自殺行動の有無について聴取することは不可欠である。さらに改訂された DSM-5 では、診断時にディメンション的な評価の一環として 2 段階の抑うつ症状のスクリーニングのための質問紙が導入された。この尺度は診断に焦点をあてたものではなく、児童思春期のうつ病・うつ状態のスクリーニングと治療による症状の評価に用いることができる(Narrow, 2013)。

B

基礎的な介入と治療の選択

i) 重症度の評価

DSM-5 では、うつ病の重症度を軽症(症状が、必須症状と 4 つ以上)、中等度(必須症状と 5~6)、重症(必須症状と 7 つ以上)に分類している。SDQ (Matsuishi, 2008)あるいは Children's global assessment scale (CAGS) (Lundh, 2010) は、児童思春期のうつ病の重症度を評価するには有効な尺度であり、治療計画を立案する際にも重要となる。しかし、NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) のガイドラインでは必ずしも症状の個数と重症度とは一致せず、臨床家の経験にゆだねられている(NICE, 2005)。DSM-5 では、機能上の問題を評価する上で WHODAS-II が推奨されている。子ども版の WHODAS-Child は、現在標準化が行われているところである(Scorza, 2013)。

ii) 治療計画

軽症のうつ病(あくまでも DSM-5 でうつ病の診断基準を満たす軽症うつ病)の治療においては、NICE のガイドラインで推奨されているように、心理教育、家庭・学校での環境調整を行いながら一定期間の経過観察を行うことが推奨される。中等度・重症うつ病では、前

述の介入に加えて精神療法あるいは薬物療法が選択肢として推奨される。現時点では、精神療法と薬物療法のいずれを選択するかについての明確なガイドラインは存在せず、患者・家族とにそれぞれのリスクとベネフィットを十分に説明の上で決定していくことが推奨されている。さらに、薬物療法を最初を選択する場合には、他の治療のオプションがあることを説明することも必要である。軽症から中等症のうつ病では、重症なうつ病に比べ、薬物への反応が劣るとの報告もある(Cheung, 2007; Henkel, 2012)。

一方、AACAP (米国児童青年精神医学会) の治療ガイドラインでは、診療・治療に有益なエビデンスのレベルを列挙する形で特に個々の医療行為や治療法に明確な重み付けをしていない(Birmaher, Brent, 2007)。各ガイドラインによって治療計画の立案の仕方が大きく異なる背景には、各国の医療事情があり、特定のガイドラインが他のガイドラインより優れていると判断することは困難であり、特定のガイドラインが日本の現状により合致しているとも判断しがたい。

児童思春期のうつ病の治療の際には、治療計画を立てる上で、患者個人の治療のみに焦点をあてるのではなく、患者を取り巻く家族、学校関係者、地域のリソースを適切に活用し連携することが、治療計画を立てる際に不可欠である。また、発達期にある児童思春期の患者では長期の休校はマイナス面も多く、学校・塾などを活用し孤立しないような治療計画を立案する必要がある。

また、一定期間(1~3 ヶ月)で治療に反応しない場合には、治療の抵抗要因の評価を含めた診断・治療計画の再評価を成人と比較すると、短期間で行う必要がある。

C

個々治療的な介入

i) 心理教育

児童思春期のうつ病に関しての一般の認知は高くなく、児童思春期のうつ病についての心理教育を本人、家族、必要であれば学校関係者にも行うことが不可欠である(Renaud, 1998)。

ii) 精神療法

複数の臨床試験から、児童思春期のうつ病に精神療法が有効であることが報告されている(Reed, 1994; Birmaher, 2000; Brent, 1997)。

認知行動療法と対人関係療法は、予約待ち群や一般的な治療を対照とした複数の臨床試験で対照群よりも有効性が示されている (Watanabe, 2007; Rossello, 1999; Rossello, 2008)。

認知行動療法では、うつ病は認知の障害と考えられている (Clarke, 1999)。一方、対人関係療法では、うつ病は対人関係上の問題によって説明できるという基本概念に基づいている (Mufson, 1999; Mufson, 2004)。児童思春期においては、生物学的、認知的、社会的、情緒的な発達段階の途上にあり、精神療法の実施にあたっては認知発達過程 (計画、思考、他人の立場になり考える能力) や社会的要因を考慮していくことが必要となる。大人で実施されている治療技法よりも家族との関係を積極的に治療の中で取り扱うことや家族への直接的な関与を含め、視覚的な技法を用い非言語的なアプローチを加えるなどの修正を加えることが推奨されている。

iii) 薬物療法

1) 児童思春期においては、抗うつ薬に対する反応の仕方はユニークである。成人で有効性が示されている三環系抗うつ薬・四環系抗うつ薬などは児童思春期では有効性が繰り返し否定され、メタ解析でも有効性がないことが示されている。

児童思春期のうつ病での治療薬で、唯一プラセボ対照二重盲検試験において有効性を示している薬物は SSRI のみである。しかも、SSRI の中でもパロキセチンのように有効性を示さない薬物もあり、児童思春期の抗うつ薬の使用においては抗うつ薬のクラスごとに有効性を評価することができない。

米国では、fluoxetine が 8 歳以上の児童思春期のうつ病での適用を取得しているが、現時点では日本では発売されていない。エスシタロプラムは、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) で 12 歳以上のうつ病で承認されており、12 歳以上のうつ病に関しては、日本で使用できる抗うつ薬としてはエビデンスの存在する抗うつ薬である。セルトラリンは、海外で 2 つの二重盲検試験を合わせて解析した結果プラセボと比較して 6 歳以上のうつ病で有効性を示したが、米国では適用を取得していない。

2) 抗うつ薬の選択 (薬剤ごとのエビデンス)

現時点では日本において、安全性・有効性が臨床試験について児童思春期において示されている抗うつ薬はない。海外の臨床試験・試験でも一定した結果が得られていない (表 1)。

【表 1】 個々の新規抗うつ薬の臨床試験・治験の結果

	薬物	年齢	試験・治験の数
FDA 承認	fluoxetine	8~17	3
	エスシタロプラム	12~17	1
有効性が認められた試験・治験	Citalopram	7~17	1
	セルトラリン	6~17	1 ^{*23}
有効性が認められなかった試験・治験	citalopram	13~18	1
	エスシタロプラム	6~17	1
	ミルタザピン	7~18	2
		7~18	
	Nefazadone	7~17	2
		12~17	
	パロキセチン	7~17	3
		12~18	
		13~18	
	ベンラアファキシン	7~17	2
		7~17	
	デュロキセチン	6~17	1

a) SSRI

現時点で、日本で使用できる SSRI で海外を含めてエビデンスのあるものは、

- ・エスシタロプラム (Wagner, 2006; Emslie, 2009)
RCT で有効性あり (12 歳以上)、12 歳以上で FDA 承認あり
- ・セルトラリン (Wagner, 2003)
RCT で有効性あり (6 歳以上)、FDA 承認なし
しかし、エスシタロプラムは、QTc の延長が報告されており慎重なモニタリングが必要である。

b) SNRI

現時点では、プラセボ対照二重盲検試験で有効性を示した SNRI は存在しない。

c) 三環系・四環系抗うつ薬

過去の臨床試験に基づくメタ解析では、このクラスの抗うつ薬は児童思春期のうつ病への有効性は否定されており、使用をすべきではない。

d) その他の新規抗うつ薬

現時点では、プラセボ対照二重盲検試験で有効性を示したその他の新規抗うつ薬は存在しない。

3) 新規抗うつ薬の個々な有効性

a) 2013 年 3 月、独立行政法人医薬品医療機器総合機構は「新規抗うつ薬 (SSRI、SNRI、ミルタザピン) における 18 歳未満のうつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害患者を対象とした海外臨床試験に関する調査について」と題する報告書を公表した。その結果、6~17 歳を対象にしたプラセボ対照無作為化試験において、ベースラインから最終評価時までの評価尺度 CDRS-R 得点の変化量、ならびに、CDRS-R を用いて調べた反応率について、実薬群とプラセボ群の間で統計学的有意差が認められた。

*23 二つの有効性が認められなかった治験をプールした結果である。

められなかったことから、添付文書改訂を行い、慎重な投与を求めた。

また、現時点では、日本において児童思春期のうつ病で安全性・有効性について臨床試験にて示されている抗うつ薬は存在しない。したがって、抗うつ薬を使用する際には、本人、家族に対し安全性・有効性が臨床試験で検証されていないことを説明し、リスクとベネフィットを十分に検討した上で、インフォームド・コンセントを得ることが必要である。薬物治療が選択された場合には、処方量は成人より少量から開始し、年齢に合わせて増量を行う必要がある。

b) 薬物療法の全体的な有効性

複数のメタ解析で児童思春期のうつ病への抗うつ薬の有効性について論じられている (Tsapakis, 2008; Usala, 2008)。児童思春期のうつ病に対する 30 の臨床試験をプールしたメタ解析では、抗うつ薬群のプラセボ群に対する rate ratio (RR) は、1.22 で、抗うつ薬群はプラセボ群より有効であることが示され ($p < 0.001$)、抗うつ薬による治療の有効性が示唆されている (Tsapakis, Soldani, 2008)。

一方で、プラセボに対して抗うつ薬の治療効果発現必要症例数 (numbers needed to treat: NNT、1 つの薬物が何人に 1 人有効を示す数値) *24 は 9.35 であり、決して有効性が高いものではない。多くの臨床試験では、プラセボ群の反応率が 50% を超え、抗うつ薬群の反応率の平均は 60.1%、プラセボ群では 49.2% であり、10.9% の差しか認められず、プラセボ効果が高かったことが、抗うつ薬の臨床試験の評価を困難にしている (Wagner, Jonas, 2006; Emslie, Ventura, 2009; Wagner, Ambrosini, 2003; Emslie, 1997; Keller, 2001; Emslie, 2004; March, 2004; Berard, 2006; Emslie, 2006; von Knorring, 2006; Wagner, 2004; Emslie, 2007; Mandoki, 1997)。

個々の抗うつ薬を検討した場合、プラセボを用いたプラセボ対照二重盲検試験 (placebo controlled randomized clinical trial: 以下、RCT と略す) で、大人において有効な抗うつ薬が、児童思春期においては必ずしも有効ではないことが報告されている (表 2)。

【表 2】 メタ解析による抗うつ薬の有効性

薬物のクラスによる違い				
	臨床試験数	Rate Ratio (RR)	P 値	NNT (95%CI)
すべての抗うつ薬	30	1.22	<0.001	9.35 (7.09, 13.7)
三環系抗うつ薬	14	1.15	0.092	14.49 (∞, 6.85)
SSRI	12	1.23	<0.001	8.85 (6.49, 13.9)
その他	2	1.27	0.008	7.81 (4.57, 27.0)

従来から三環系抗うつ薬は、児童思春期では有効性がないことが報告されている。最新の 14 の臨床試験からのメタ解析でも三環系抗うつ薬は児童思春期うつ病においてはプラセボと比較し有効性が認められなかった。一方、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: SSRI) はプラセボ群に比べて中程度の有効性 ($RR=1.23$, $p < 0.001$) を示しており、また RR も一部重複がみられるものの三環系抗うつ薬よりも高いことから児童思春期うつ病の治療薬として有効性が高いと考えられる。SSRI の 12 の臨床試験の結果をプールしてメタ解析を行うと SSRI の有効性が見られるが、個々の SSRI の臨床試験の結果をみるとすべての SSRI が児童思春期のうつ病に同等に有効性を示しているわけではないことが明らかになった (Tsapakis, Soldani, 2008)。

過去に 15 の SSRI とプラセボとの RCT が行われたが、プラセボに比べて有意に反応率が高かったと報告のある SSRI は、fluoxetine、citalopram、セルトラリンである。特に fluoxetine は比較的大規模な RCT、米国連邦政府の研究費によって行われた臨床試験でも有効性を示していることから他の SSRI よりも有効性が高いと考えられ、第一選択に使われることが多い (Hughes, Emslie, 2007)。メタ解析の結果もこれを支持している。

現在、米国では FDA から fluoxetine、エスシタロプラムが児童思春期うつ病の治療薬として認可されている。成人では有効性が示されているパロキセチン、ミルタザピン、ベンラファキシン、デュロキセチンにおいては、RCT でプラセボと比較し有効性が示されなかった (Keller, Ryan, 2001; Berard, Fong, 2006; Emslie, Wagner, 2006; Emslie, Findling, 2007; Mandoki, Tapia, 1997; Oregano, 2001; Lilly, 2009; Beach, 2014; Emslie, 2014; Atkinson, 2014)。

4) 年齢による抗うつ薬の有効性の違い

RCT による 30 臨床試験のメタ解析により、抗うつ薬の反応に違いがある可能性が示されている (表 3)。16 の思春期群を対象とした臨床試験での RR は 1.27 と抗うつ薬群がプラセボ群より有効であることを示し ($p < 0.001$)、NNT は 8.33 であった。一方、児童群では RR は 1.11 とプラセボ群との間に有効性に差を認めず (p

*24 NNT (Number needed to treat) は、疫学において薬剤の有効性の指標の一つである。あるエンドポイントに到達する患者を 1 人減らすために、何人の患者の治療を必要とするかを表したものである。

=0.596)、NNTは21.3と思春期群と異なり、この結果から、児童思春期でも児童期と思春期では薬物への反応性が異なることが示唆される。個々の臨床試験でも児童期群と思春期群の有効性の違いが報告されており、年齢が低くなるほど抗うつ薬の有効性が低くなる傾向が認められる(Wagner, Jonas, 2006)。さらに成人のメタ解析の結果と比較すると、成人のRRは1.85、NNTは3.5であり、抗うつ薬の反応は年齢とともに高くなる傾向が読み取れる。

【表3】メタ解析による抗うつ薬の有効性年齢による違い

	臨床試験数	RateRatio (RR)	P 値	NNT (95%CI)
思春期群のみ	16	1.27	<0.001	8.33 (5.92, 14.1)
児童群のみ	2	1.11	0.596	21.3 (∞, 4.74)
混合群	10	1.19	<0.001	10.1 (6.76, 20.0)

5) 薬物の変更についてのエビデンス

児童期における薬物変更に関するエビデンスは存在しない。

思春期においては、334名(12~18歳)の過去2ヵ月以上続いたSSRIの治療に反応しなかったうつ病患者を対象に行われた臨床試験 The Treatment of selective serotonin - reuptake inhibitor (SSRI) - Resistant Depression in Adolescent (TORDIA)がある。対象は、①新しいSSRI、②新しいSSRIと認知行動療法(cognitive behavioral therapy: CBT)、③セロトニン・ノルエピネフリン取り込み阻害剤の一つであるベンラファキシン、④ベンラファキシンとCBTの4群に振り分けられた。この調査では、初回のSSRIに対して反応しなかった患者において、薬物とCBTの併用群は、薬物単独群に比べて改善率が有意に高かった。SSRIに変更するか、ベンラファキシンに変更するかでは有意な差は認められなかった。しかし、SSRIに変更した群のほうが有害事象の出現は少なかった(Brent, 2008)。この結果は治療反応性が低い児童思春期のうつ病では薬物の変更以上にCBTの追加が有効である可能性を示している。

一方では、TORDIAでは、Treatment for adolescent with depression (TAD) studyと異なりCBTの自殺関連行動への改善効果が認められなかった(March, Silva, 2004)。

6) 抗うつ薬と児童思春期に特徴的な副作用

英国でのパロキセチンの児童思春期のうつ病に対する自殺関連行動の増加が報告されて以来、特に児童思春期に特有なSSRIの使用による有害事象として、自殺関連行動の危険性に対する分析が複数、報告されてい

る(Dubicka, 2006; Posner, 2007; Cipriani, 2016; Sharma, 2016)。過去の未発表の臨床試験データを含めた再分析では、抗うつ薬が児童思春期の自殺関連行動の関連した行動を増加させることが明らかになっている(Posner, 2007)。服薬開始後1~9日までの自殺関連行動のodds ratioが最も高く、時間が経過するにつれ減少し、投与開始後90日以降ではodds ratioは、1.00まで低下し、プラセボ群との間に差が認められなくなった。特に最近の児童思春期の大うつ病に対する抗うつ薬14種類の有効性と忍容性を、二重盲検無作為化対照試験34件(対象計5260例)のネットワークメタ解析メタ解析では、ベンラファキシンが自殺古関連行動や自殺念慮のリスクがプラセボ(OR 0.13、95% CrI 0.00-0.55)および他の5つの抗うつ薬(エスシタロプラム、イミプラミン、fluoxetine、パロキセチン)より有意に高かったと報告されており慎重な投与が必要である(Cipriani A et al, 2016)。

さらに最近のデュロキセチン、fluoxetine、パロキセチン、セルトラリン、ベンラファキシンに関してのメタ解析では、児童思春期では攻撃性がプラセボ群に比べて高まることが報告されている(Sharma, 2016)。

一方で、FDAが抗うつ薬の添付文書に警告文(Black Box)を追記したのちの、児童思春期への抗うつ薬の使用頻度の推移と自殺既遂に関する疫学調査が行われた。警告の追記が始まった2003年を境に、SSRIの使用頻度の減少と児童思春期の自殺既遂の増加に相関が認められ、この結果は児童思春期のうつ病への薬物治療の効果への傍証として捉えられている(Gibbons, 2007)。オランダと米国の警告前後の児童思春期の自殺既遂を比較すると警告前後で違いが認められ、警告後両国で既遂が増加している。しかし、いまだに明確な見解が出ていない(Makris, 2013)(Adegbite-Adeniyi, 2012)。

児童思春期へのSSRIを含めた抗うつ薬の使用に関しては、処方時には正確な副作用についての情報を児童思春期の患者と保護者に伝えることが重要であり、自殺関連行動、攻撃性の増加に関してのインフォームド・コンセントを適切に行い、慎重な経過観察を要する。その他の副作用については総説を参照することが望ましい。一般的に児童思春期では副作用の出現を成人以上に慎重にモニターする必要がある。

7) その他の薬物療法

一般に児童思春期の症例においては、ベンゾジアゼピン系薬物は脱抑制などの副作用が多く認められ、不安が強い場合でも避ける方が望ましい。

児童思春期のうつ病に対する増強療法に関してのエビデンスはなく、テキサスのアルゴリズムではリチウムやその他の抗うつ薬の併用を推奨しているが、慎重な投与が必要である。

8) 治療の終結

有効であった場合には、AACAP（米国児童青年精神医学会）の治療ガイドラインでは、6～12 ヶ月薬物を維持し、その後寛解が続いている場合には、漸減中止することを推奨している。

D

薬物療法と精神療法の比較

薬物 (Fluoxetine)・精神療法 (CBT) 併用、薬物治療 (Fluoxetine)、精神療法 (CBT)、プラセボの 4 群間のうつ病に対する治療効果の比較が、米国連邦政府の研究補助によって行われた (March, Silva, 2004)。この研究では、併用療法群と抗うつ薬群は、プラセボ群と比較し有意な改善を示した。また、併用療法が単独療法より児童思春期のうつ病の治療に効果があったこと、fluoxetine が CBT よりも有効であったことを示した。CBT についてこの報告では、抑うつ症状の軽減に関してはプラセボ群と有意差はなかったが、自殺関連行動の減少に関して効果が認められた。この研究は、児童思春期のうつ病には、薬物と精神療法の併用が最も有効であることをエビデンスとして示している。

さらに、この研究の長期の follow-up では、36 週間には薬物治療群と CBT との間に有意差が認められなくなり、長期的には薬物治療群と CBT には差がなかった。児童思春期の症例においては、長期に抑うつ状態にあることの発達への影響を考慮すると、早期の症状改善が求められることと治療による副作用との間にバランスを取る必要がある (March, 2007)。

E

予後

児童思春期のうつ病は、成人同様にエピソードを繰り返すことが報告されている。140 人の思春期の抑うつ障害の 3～9 年 (平均 6 年) の予後調査では、93% は、抑うつエピソードから完全寛解していたが、一方で 53% は抑うつエピソードの再燃が認められ、73% が不安障害、薬物関連障害、摂食障害などの非気分障害を発症している。15% の症例のみが、抑うつエピソードやその他の非気分障害が認められなかった (Melvin, 2013)。したがって、思春期以降のうつ病では、成人型

うつ病への移行に注意して観察していくことが必要である。

F

まとめ

児童思春期のうつ病に関して有効な治療についての知見は増えてきている。しかし、知見は成人に比べて十分ではなく、抗うつ薬や精神療法に対する有効性についても一貫していない。したがって、現時点では、最もエビデンスがあるとされる薬物療法、精神療法とともに、家族への介入、学校などの環境への介入など複合的・包括的なアプローチを行っていくことが必須である。さらに治療の際には適切なインフォームド・コンセントを行い、現時点ではすべてのうつ病の治療薬が児童思春期において安全性・有効性について臨床試験で検証されていないことを説明する必要がある。

第6章 うつ病患者の睡眠障害と その対応

はじめに

うつ病の経過において睡眠の問題は、初期から高頻度に見られる訴えの一つであり (American Psychiatric Association, 2013)、睡眠障害の症状はうつ病の診断を行う上で重要な症状である。このため DSM-5 などの操作的診断システムで、不眠ないし過眠がうつ病の診断基準として取り上げられ (American Psychiatric Association, 2013)、より生物学的な基盤と関連したメランコリー型特徴の一つとされている (American Psychiatric Association, 2013; Riemann et al., 2001)。

うつ病において、睡眠の変化はその他の臨床症状に先行することが多いため、その悪化や改善はうつ病の治療経過をみる上で臨床的に有用な指標となる (Perlis et al, 1997)。さらに、不眠は、うつ病の残遺症状で最も頻度の高いものである (McClintock et al, 2011)。うつ病の薬物治療においては、積極的な不眠治療が治療経過を改善することが報告されている (Fava et al, 2011; Fava et al, 2006; Krystal et al, 2007; Manber et al, 2008)。これは、うつ病における睡眠障害がうつ病の病態生理学的メカニズムと密接に関連していることを示すと考えられる。

疫学的研究では、不眠がうつ病の症状であるだけでなく、うつ病の危険因子の一つと考えられている。不眠の既往のあるものはうつ病に罹患する危険率が高いことが、いくつかの大規模疫学研究から明らかにされている (Baglioni et al, 2011a; Baglioni et al, 2011b; Uchiyama et al, 2011b)。不眠がうつ病のリスクファクターになる機序については、不眠への脆弱性素因とうつ病の脆弱性素因が共通している可能性、不眠を引き起こしているストレスなどの要因が不眠と同時にうつ病の準備状態をもたらす可能性、あるいは不眠が続くことにより起こる睡眠の質的悪化が最終的にうつ病の精神身体要因としてのリスクファクターになる可能性などが考えられている (Riemann and Voderholzer, 2003)。不眠への治療的介入でうつ病のリスクを低下させうるか多数例で検討した研究はまだないが (Baglioni et al, 2011a)、新生児の睡眠問題

解消への援助が産後うつ病のリスクを減少させるというランダム化比較試験が報告されている (Hiscock et al, 2014)。日本における疫学研究において、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒などの不眠症状の中で、入眠障害のみが3年後のうつ病リスクと関連することが報告されており (Yokoyama et al, 2010)、不眠の症状に注目してうつ病との関連を検討することが必要と考えられる (Uchiyama et al, 2011b)。さらに、睡眠の変化が気分変動と関連した認知や記憶に影響することが健康人を対象にした実験的研究から明らかになってきており、今後認知科学的側面から睡眠とうつ病の関連について研究の発展が期待される (Diekelmann and Born, 2010; Kuriyama et al, 2010; Motomura et al, 2013)。

これらは、うつ病の治療において不眠などの睡眠障害への対応は単にうつ病の一症状の改善にとどまらず、うつ病に伴う認知機能障害の改善およびうつ病の発症予防にもつながる可能性を示唆する。ここでは、うつ病に見られる睡眠障害についてまとめ、その生物学的背景を考え、種々の睡眠障害の治療について展望する。

A

うつ病の睡眠障害の特徴

大うつ病患者のほとんどが睡眠の問題を持ち、不眠や過眠、または両者が見られる (Liu et al, 2007; Yates et al, 2007)。成人を対象とした多施設共同研究においては、不眠が大うつ病患者の 84.7% にみられている (Sunderajan et al, 2010)。うつ病に見られる夜間睡眠に関する訴えとしては、入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒、回復感の欠如、総睡眠時間の減少または増加、不快な夢などがある (Benca et al, 1997; Peterson and Benca, 2010)。

不眠の亜型については、うつ病 (DSM-5) / 大うつ病性障害患者を対象とした多施設共同研究では、中途覚醒、入眠障害、早朝覚醒の順に頻度が高い (Sunderajan et al, 2010)。日本の一般人口を対象として自記式調査尺度でうつ病を同定し睡眠障害の関連を調査した研究において、その他の要因を含め多変量調整を行い検討した結果では、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒の順

にうつ病との関連が強いことが示され(Kaneita et al, 2006)、また別の日本における前向き疫学研究においても、入眠障害がうつ病の発症と関連することが報告されている(Yokoyama et al, 2010)。中途覚醒は一般人口においても最も頻度が高い亜型であるため、うつ病で高頻度に見られるもののうつ病との特異的関連が最も強いわけではないと考えられている(Kaneita et al, 2006)。

なお、早朝覚醒は、一般人口においても中高年で高頻度に見られるものであり(Kaneita et al, 2006)、うつ病に特異的な不眠ではないが、うつ病を神経症性と内因性に二分して比較した場合に、内因性の亜型により強く関連することが指摘されてきた(Kiloh and Garside, 1963)。早朝覚醒は、Research Diagnostic Criteriaにおける大うつ病の内因性亜型(Spitzer et al, 1975)、DSM-ⅢからDSM-5に至るメランコリー型(American Psychiatric Association, 2013)、ICD-10の身体性症候群(World Health Organization, 2005)などに記述されているうつ病の一亜型の特徴として取り上げられている。

うつ病全体において過眠が見られる頻度は不眠と比べ低く約10~20%とされ(Reynolds and Kupfer, 1987)、若年うつ病患者では約40%に見られるが、中年以降では10%前後となる(Nutt et al, 2008)。男性より女性で頻度が高い(Nutt et al, 2008)。日本における一般人口対象の疫学調査において、うつ病の5%に過眠が見られている(Kaneita et al, 2006)。双極性障害のうつ病相では、単極性患者と比べて、過眠を訴える頻度がより高いことが知られている(Mitchell et al, 2008; Riemann et al, 2001)。

軽躁ないし躁状態の睡眠についての臨床的研究は非常に少ないが、代表的診断基準であるDSM-5では、睡眠時間の減少が診断基準に取り上げられている(American Psychiatric Association, 2013)。うつ病患者の治療経過中にこうした睡眠変化がみられた場合は、躁転(躁状態の出現)の可能性に注意する必要がある。

B

うつ病の睡眠障害の背景

うつ病患者の終夜睡眠ポリグラフ検査所見としては、入眠潜時の延長、睡眠持続性の低下、深睡眠の減少、レム睡眠潜時の短縮、レム睡眠中の急速眼球運動出現率(レム密度)の上昇などが特徴的所見である(Arfken et al, 2014; Benca and Peterson, 2008; Palagini et

al, 2013; Riemann et al, 2001)。これらのうち、レム睡眠潜時の短縮は、不眠を伴うか過眠を伴うかにかかわらず共通した所見である(Benca and Peterson, 2008)。このため、うつ病に関連した病態特異的所見とも考えられたが(Arfken et al, 2014; Benca et al, 1992; Riemann et al, 2001)、不安症や統合失調感情障害においても見出だされることがわかり、うつ病の病態特異的所見とは考えられなくなっている。ただし、レム睡眠潜時の短縮は、軽躁および躁状態においてもみられるため(Palagini et al, 2013; Riemann et al, 2001)、うつ病あるいは双極性障害にかかわらず、気分の不安定性に関連した何らかの生物学的素因と関連する所見と考えるものもある(Riemann et al, 2001)。こうした終夜睡眠ポリグラフ検査所見をもとに、いくつかのうつ病および気分障害の病態生理仮説が提唱されており、従来からのコリンーアミン不均衡仮説、睡眠恒常性維持機構障害仮説、概日リズム位相前進仮説に加え、より新しいものとして、オレキシン仮説などが提唱されている(Palagini et al, 2013)。

過眠を呈するうつ病では、夜間の睡眠が延長するだけでなく、日中の自覚的眠気が高頻度に見られるが、ナルコレプシー患者などの過眠症とは異なり、反復睡眠潜時検査において平均睡眠潜時の短縮は認めない(Nofzinger et al, 1991)。このため、原発性の過眠症とうつ病にみられる過眠では、病態機序が異なると考えられている(Riemann et al, 2001)。

C

うつ病の不眠に対する治療 (図1、表1)

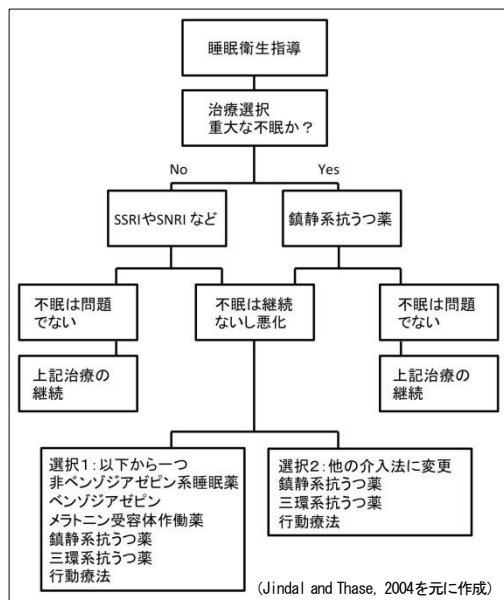
以前は、うつ病の睡眠障害は、抑うつ状態に対する治療の進展に伴って次第に改善するとされていたが、近年では、うつ状態が寛解した後も残遺不眠が続くことがあり(Emslie et al, 2001; Thase et al, 2010)、うつ病から寛解した患者では、残遺不眠は再発のリスクを高めることが示されている(Cho et al, 2008; Dombrovski et al, 2007; Emslie et al, 2001)。2000年以降に、抗うつ薬投与に加え、不眠に対する認知行動療法(cognitive-behavioral therapy for insomnia: CBT-I)(Manber et al, 2008)、睡眠薬の併用(Fava et al, 2006; Krystal et al, 2007)が抗うつ薬によるうつ病の改善効果を増強するという報告がなされるようになり、うつ病において臨床的な苦痛を伴った不眠がある場合には、積極的に治療をすることが重要と考えられるようになっている(Thase et al, 2010)。

うつ病の不眠に対しては、まずその重症度を臨床的に評価し、これに応じて睡眠衛生指導、薬物療法、CBT-I

を行う (DeMartinis and Winokur, 2007; Jindal and Thase, 2004; Thase et al, 2010)。代表的なレビュー文献からアルゴリズムの1例を示す(図1) (Jindal and Thase, 2004)。ここでは抗うつ薬の選択とそれらへの反応を確認してから睡眠薬を投与することになっている (Jindal and Thase, 2004)。初期からの睡眠薬投与が不眠に関連した QOL 低下の改善 (Asnis et al, 1999; Fava et al, 2011) や抑うつ症状そのものの改善 (Fava et al, 2006; Krystal et al, 2007) をもたらすという複数のランダム化比較試験があり、不眠の重症度によっては抗うつ薬と同時に睡眠薬を開始する選択肢も考慮する必要がある。

うつ病に併存する不眠に対する薬物治療については、ベンゾジアゼピン系薬物の長期投与や離脱の困難さに関する問題について注意が示されているものの、具体的な治療については明確に記述されていない場合が多い (Davidson, 2010)。世界的にもうつ病の不眠治療に関する包括的ガイドラインは作られていない。今後、うつ病の不眠に関する知見を重ね、長期的な側面からうつ病の不眠治療に関するリスクとベネフィットの検討を行い、より具体的指針を示す必要がある。

【図1】 うつ病の不眠治療アルゴリズム



i. 非薬物療法

1) 睡眠衛生指導

うつ病に合併した不眠に対する薬物療法を行う際の生活指導ないし睡眠衛生指導に関しては、これまでほとんど検討がなく、今後研究すべき課題であるが、一般的な睡眠衛生指導についてはいくつかの指針が公開されている (厚生労働省, 2014; 内山真, 2002)。厚生労働省が2014年に発表した「健康づくりのための睡眠指針2014」を示す(表1) (厚生労働省, 2014)。解説およびエビデンスレビューが一体となっていて臨床医の使用に耐えるものとなっている。

【表1】 健康づくりのための睡眠指針2014

第1条. 良い睡眠で、からだも心も健康に。 良い睡眠で、からだの健康づくり 良い睡眠で、こころの健康づくり 良い睡眠で、事故防止
第2条. 適度な運動、しっかり朝食、ねむりとめざめのメリハリを。 定期的な運動や規則正しい食生活は良い睡眠をもたらす 朝食はからだとこころのめざめに重要 睡眠薬代わりの寝酒は睡眠を悪くする 就寝前の喫煙やカフェイン摂取を避ける
第3条. 良い睡眠は、生活習慣病予防につながります。 睡眠不足や不眠は生活習慣病の危険を高める 睡眠時無呼吸は生活習慣病の原因になる 肥満は睡眠時無呼吸のもと
第4条. 睡眠による休養感は、こころの健康に重要です。 眠れない、睡眠による休養感が得られない場合、こころのSOSの場合あり 睡眠による休養感がなく、日中もつらい場合、うつ病の可能性も
第5条. 年齢や季節に応じて、ひるまの眠気で困らない程度の睡眠を。 必要な睡眠時間は人それぞれ 睡眠時間は加齢で徐々に短縮 年をとると朝型化 男性でより顕著 日中の眠気で困らない程度の自然な睡眠が一番
第6条. 良い睡眠のためには、環境づくりも重要です。 自分にあったリラックス法が眠りへの心身の準備となる 自分の睡眠に適した環境づくり
第7条. 若年代は夜更かし避けて、体内時計のリズムを保つ。 子どもには規則正しい生活を 休日に遅くまで寝床で過ごすや夜型化を促進 朝目が覚めたら日光を取り入れる 夜更かしは睡眠を悪くする
第8条. 勤労世代の疲労回復・能率アップに、毎日十分な睡眠を。 日中の眠気が睡眠不足のサイン 睡眠不足は結果的に仕事の能率を低下させる 睡眠不足が蓄積すると回復に時間がかかる 午後の短い昼寝で眠気をやり過ごし能率改善
第9条. 熟年代は朝晩メリハリ、ひるまに適度な運動で良い睡眠。 寝床で長く過ごしすぎると熟睡感が減る 年齢にあった睡眠時間を大きく超えない習慣を 適度な運動は睡眠を促進
第10条. 眠くなってから寝床に入り、起きる時刻は遅らせない。 眠たくなってから寝床に就く、就床時刻にこだわらずに 眠ろうとする意気込みが頭を冴えさせ寝つきを悪くする 眠りが浅いときは、むしろ積極的に遅寝・早起きに
第11条. いつもと違う睡眠には、要注意。 睡眠中の激しいびき・呼吸停止、手足のびくつき・むずむず感や 歯ぎしりは要注意 眠っても日中の眠気や居眠りで困っている場合は専門家に相談
第12条. 眠れない、その苦しみをかかえずに、専門家に相談を。 専門家に相談することが第一歩 薬剤は専門家の指示で使用

(厚生労働省, 2014)

うつ病の不眠の治療にあたっては、ゴールとする睡眠時間を考えて不眠の治療を行うべきである。一般住民を対象とした大規模疫学研究において、睡眠時間が6時間未満の人および8時間を超えている人では、睡眠時間が6時間台や7時間台の人と比べて抑うつ症状の点数が高いことが報告され (Kaneita et al, 2006)、前向き研究のメタアナリシスでは、短時間睡眠、長時間睡眠ではうつ病の発症リスクが増加することが報告されている (Zhai et al, 2015)。また前向きコホート研究においては、短時間睡眠、長時間睡眠はうつ病の遷延と関連することが報告されている (van Mill et al, 2014)。うつ病における不眠や過眠を治療する際には、適切な睡眠時間の指導を考慮することが重要である (Thase et al, 2010)。これまでのうつ病の不眠に関するランダム化比較試験 (Fava et al, 2006; Krystal et al, 2007) では積極的に不眠の治療を行って抑うつ症状が改善した群における睡眠時間は7時間前後であり、個人差もあるが概ね7時間前後を目安とし、日中の過度の眠気が出現しない程度の睡眠時間を目指すのが妥当と考えられる。このため、睡眠薬を投与する場合には、適切な服薬時刻、就床時刻、起床時刻について具体的に指示する。就床時刻から起床時刻までの時間を生理的睡眠時間である7時間を大きく超えて設定すると、不眠が起こりやすくなるばかりでなく、睡眠薬がより多く必要になる。なお、入院治療の必要となるような急性期で、自殺の危険や興奮がある場合には、夜間により長い睡眠時間をもたらすような治療的介入が必要になることもある。

2) 不眠症に対する認知行動療法

不眠を示すうつ病患者に対しては、不眠症に対する認知行動療法 (Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia: CBT-I) の技法も有効であり (Peterson and Benca, 2010; Smith et al, 2005)、不眠のあるうつ病患者に抗うつ薬治療に CBT-I を併用する効果を検討したランダム化比較試験においては、不眠が改善されるだけでなく、抑うつ症状も改善されたことが報告されている (Manber et al, 2008)。

CBT-I は、刺激制御法、睡眠制限法、漸進的筋弛緩法、認知療法などの複数の治療技法を組み合わせた治療法であるが、これらのうち、刺激制御法と睡眠制限法を組み合わせた睡眠スケジュール法の改善効果が高いことが示され (Epstein et al, 2012)、日本におけるガイドラインにおいても推奨されている (三島和夫, 2014)。さらに、薬物療法抵抗性の残遺性不眠に対しても CBT-I が有効であり、不眠症状と並行して抑うつ症状をも有意に改善することが報告されている (Watanabe et al, 2011)。

不眠症では、寝床に入るとかえって目が覚めてしまうという一種の条件づけともいえる悪循環が背景にあることが多い。この悪循環を絶つため、刺激制御法では、十分眠たくなってから就床し、一定時間で眠れない場合は離床し、起床時刻は一定させるなどの指導を行う。

不眠症になると、少しでも長く眠ろうとして、長時間寝床で過ごすようになりやすい。生理的睡眠時間である6時間台ないし7時間台の睡眠時間を大きく超えて寝床で過ごすようになるとかえって浅眠感や中途覚醒の原因となる。睡眠制限法は、寝床で眠れずに過ごす時間を減らすため、実際に眠ることのできる時間にあわせて、就床時刻と起床時刻を調整して寝床で過ごす時間を適正化する方法である。

ii. 薬物療法

うつ病の不眠に対する薬物療法は、抗不安薬を含むベンゾジアゼピン受容体作働性睡眠薬 (Asnis et al, 1999; Buysse et al, 1997; Davidson, 2010; Fava et al, 2011; Fava et al, 2006; Krystal et al, 2007)、鎮静作用の強い抗うつ薬 (Kaynak et al, 2004; Scharf and Sachais, 1990)、抗精神病薬 (DeMartinis and Winokur, 2007) を患者の不眠症状に合わせて処方追加投与することが行われている。いずれの場合においても、睡眠薬の大量投与や長期投与に陥らぬよう、注意が必要である。

睡眠薬の大量投与が起こりやすいのは、本来睡眠薬の効果が期待できない睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome: SAS)、レストレスレッグス症候群などの原発性睡眠障害を不眠症と誤診したり、もしくは合併に気づかないままに睡眠薬を投与した結果、効果が得られないままに漫然と増量を繰り返した場合である。また、不眠の背景に不適切な睡眠習慣を持つ場合にも睡眠薬の大量投与、長期投与が起きやすい (栗山健一 et al, 2015)。生活指導を欠いた、薬物だけに頼った不眠治療が長期投与の原因となることが指摘されている (Krakow et al, 2010)。これはうつ病の不眠にもあてはまることと考えられ、睡眠薬投与にあたり、原発性睡眠障害の鑑別診断、睡眠習慣に注意を払うことが必要である。

米国における不眠のための処方調査では、1年半を超えた長期処方例では抗不安薬や抗うつ薬が、睡眠薬より多いことが報告されている。不眠症の治療効果が検討されていないこれら薬物のオフラベル投与について留意することが必要である (Roehrs and Roth, 2004)。

うつ病治療で用いられる SSRI や SNRI が睡眠の分断を引き起こし、不眠を悪化させることが指摘されている (Jindal and Thase, 2004; Mendlewicz, 2009; Thase et al, 2010)。特に SSRI ではフルオキセチン (日本では未承認)、SNRI ではベンラファキシンが、入眠障害、中途覚醒とも起こしやすいことが報告されている (Mendlewicz, 2009; Thase et al, 2010)。

一方で、SSRI の中には、睡眠を改善する可能性のある薬剤も報告されている (Mendlewicz, 2009)。SSRI であるエスシタロプラム単剤治療を行ったうつ病のランダム化比較試験において、プラセボ投与と比べて、エスシタロプラム投与で、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度 (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale: MADRS) の睡眠量減少に関する項目点が改善したことが報告されている (Lader et al, 2005; Stein and Lopez, 2011)。エスシタロプラムが MADRS における睡眠量減少という項目に対する改善効果を持つ可能性も考え得るが、この薬剤の全般的な抗うつ効果によって二次的にこの項目が改善した可能性もある。薬剤による睡眠への影響については、個々の薬剤に注目し今後さらなる検討が必要であると考えられる問題であり、実臨床においては、症例毎に注意深い対応が求められる (Stein and Lopez, 2011)。SSRI や SNRI が睡眠の分断を引き起こし、不眠を悪化させることを考慮に入れ、これらの薬剤の就眠前投与については注意が必要である (Jindal and Thase, 2004; Mendlewicz, 2009; Thase et al, 2010)。

1) ベンゾジアゼピン受容体作動性睡眠薬

ベンゾジアゼピン受容体作動性睡眠薬を用いる場合、患者の臨床背景を考慮し、大量投与、長期投与、依存のリスクとなり得る要因についての検討が必要である。第一に、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群などの原発性睡眠障害を合併していないか、第二に患者が不適切な睡眠習慣に陥っていないか、第三にベンゾジアゼピン受容体作動性睡眠薬の依存の形成リスクであるアルコールやその他の薬物に対する依存傾向が見られないかなどについての検討は必須である。

投与にあたっては、基本的に入眠障害には消失半減期の短いものを、熟眠障害や中途覚醒にはより消失半減期のより長いものを選択する (厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ, 2013)。SSRI フルオキセチンによるうつ病治療におけるランダム化比較試験において、クロナゼパムを眠前に追加投与した場合には、最初の 1 週間 (Smith et al, 2002) ないし 3 週間 (Londborg

et al, 2000) におけるハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D) 得点の改善がより大きかったとの報告がある。ただし、1 週間後の改善は主に睡眠に関する項目の改善によるものであり、長期経過におけるうつ病症状の改善効果に差はみられていない (Smith et al, 2002)。SSRI 単剤治療において不眠が改善しなかったうつ病症例におけるランダム化比較投与試験では、12 週間のゾルピデム追加により不眠および不眠に関連した QOL 低下の改善が報告されている (Asnis et al, 1999)。エスシタロプラムによる治療に加えて、ゾルピデム徐放製剤 (日本では未承認) を 8 週間追加投与したランダム化比較投与試験では、不眠症状および不眠に関連した翌日の機能障害の改善 (Fava et al, 2011) が示されている。併存性不眠のあるうつ病患者に SSRI フルオキセチンによる抗うつ薬治療に加え 8 週間エスゾピクロンを投与したランダム化比較投与試験では、不眠に関連した症状だけでなく抑うつ症状の改善がみられることが明らかにされている (Fava et al, 2006; Krystal et al, 2007)。さらに、その後にエスゾピクロンを中止しても抑うつ症状の悪化はみられなかった (Krystal et al, 2007)。一定以上の重症度の不眠を伴ったうつ病においては、適量のベンゾジアゼピン受容体作動性睡眠薬を用いて不眠に対処することが、うつ病の改善を促進する効果があることを示すものと考えられる。

うつ病性不眠に対する薬物治療の継続については、症状改善の経過を見ながら慎重に検討する必要がある。漫然とした長期投与に陥らないためには、睡眠薬による薬物療法が基本的に対症療法であることを考え、薬物投与中の段階から適切な生活指導ないし睡眠衛生指導を行い、不適切な睡眠習慣に起因する不眠の慢性化を回避するように努めることが重要である。薬物を減量・休薬する場合は、患者が不眠の再発に対し不安を持たないよう細心の注意を払い、薬物減量・休薬に関して十分に説明し、時間をかけて行う必要がある。

ベンゾジアゼピン受容体作動性睡眠薬については、高齢者や小児において、奇異反応が起きやすいので十分な注意が必要である。ベンゾジアゼピン受容体作動性睡眠薬による副作用・有害事象のリスクの高い高齢者や基礎疾患のある患者などでは、十分な睡眠衛生に関する配慮がなされているかをもう一度検討し、その上で不眠症治療のガイドラインに準じて安全性の面からメラトニン受容体作動性睡眠薬の使用可能性を考慮する (厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ, 2013)。

2) 鎮静系抗うつ薬・抗精神病薬

早朝覚醒、熟眠障害に対しては、鎮静作用を持つ抗うつ薬 (Kaynak et al, 2004; Scharf and Sachais, 1990) や抗精神病薬を使用することもある (DeMartinis and Winokur, 2007)。

アミトリプチリンやトリミプラミンなどの三環系抗うつ薬、ミアンセリンやミルタザピンなどの四環系抗うつ薬、トラゾドンなどはH1作用と関連した催眠・鎮静作用が強い (Haas and Panula, 2003)。トラゾドン、ミルタザピン、ミアンセリンなどは、鎮静系抗うつ薬と呼ばれることがある (Walsh et al, 2005)。うつ病とそれに併存する不眠に対して単剤治療による改善効果も考えられ、ミルタザピンについては、不眠の改善度が抑うつ症状の改善と関連していたというオープンラベル試験が報告されている (Schittencatte et al, 2002)。中途覚醒や早朝覚醒、熟眠障害を主とするうつ病の不眠に対して、トラゾドンが多く投与されている (Walsh et al, 2005)。これは抗ヒスタミン作用による催眠作用だけでなく、5-HT_{2A} および 5-HT_{2C} 受容体遮断作用に関連した深睡眠増強作用を期待してのものと考えられる (Peterson and Benca, 2010)。トラゾドンでは、効果と安全性に関する評価は十分に行われていないが (Jindal and Thase, 2004; Walsh et al, 2005)、それぞれ1例報告において、心筋梗塞既往患者 (Rausch et al, 1984) や慢性心不全患者 (Irwin and Spar, 1983) において不整脈が認められ、過量服用においては心電図上のQT延長が認められた (Levenson, 1999) との報告がある。心血管系への影響には、その他の抗うつ薬と同様に注意を払う必要がある (Levenson, 1999; Walsh et al, 2005)。

抗精神病薬は、抗うつ薬の増強療法として投与されることがあり、うつ病の不眠治療においても広く用いられているが (Peterson and Benca, 2010; Thase et al, 2010)、不眠そのものに対する臨床効果の検討は十分でない (DeMartinis and Winokur, 2007)。抗うつ薬治療で改善が不十分な大うつ病患者を対象にしたオープンラベル試験では、リスペリドンの併用により覚醒の減少とREM睡眠の減少がみられたこと (Sharpley et al, 2003)、オランザピンの併用により睡眠維持と睡眠効率の改善がみられたこと (Sharpley et al, 2005) が報告されている。統合失調症を対象とした研究では、一般に、抗精神病薬は、入眠潜時を短縮し、睡眠維持と睡眠効率を改善する。非定型抗精神病薬は定型薬と比較して、5-HT_{2A} や 5-HT_{2C} 受容体に対する拮抗作用から深いノンレム睡眠を増加させる作用がより強いことが報告されている (Monti and Monti, 2004; Yamashita et al, 2002)。しかし、これらの薬剤は体重増加や肥満を起こすことがあり、睡眠時無呼吸症候群のリスクを高

める可能性がある (Peterson and Benca, 2010)。このため、抗精神病薬を不眠治療の目的で投与する場合には、そのリスクとベネフィットについての十分な検討が必要である。

3) メラトニン受容体作動薬

メラトニンやメラトニン受容体作動薬については不眠に対する効果が報告されており (Uchimura et al, 2011; Uchiyama et al, 2011a)、日本ではメラトニン受容体作動薬ラメルテオンが使用可能である (内山真, 2013)。ベンゾジアゼピン受容体作動薬と比較して効果はやや弱い、ベンゾジアゼピン受容体作動薬に見られるような筋弛緩作用や奇異反応などの副作用を持たず、依存性も認められないため (Uchiyama et al, 2011a)、高齢者における不眠にはベンゾジアゼピン受容体作動性睡眠薬と比べてより安全な薬剤であり (内山真, 2013)、高齢うつ病の不眠に関する効果があったという症例報告がある (Furuya et al, 2012)。しかし、うつ病の不眠に対する系統的な検討はまだ行われていない。

4) オレキシン受容体拮抗薬

オレキシンは、視床下部で産生される神経ペプチドであり、脳幹のモノアミン作動性神経、コリン作動性神経など覚醒に関連した神経核に投射し、覚醒維持に重要な役割を果たしている (Citrome, 2014)。オレキシン受容体拮抗薬であるスボレキサントは、この覚醒維持にかかわるオレキシン受容体を選択的に阻害する睡眠薬である。原発性不眠症を対象とした臨床試験において、入眠効果と睡眠維持効果を持ち、ベンゾジアゼピン受容体作動薬で問題になる鎮静作用や筋弛緩作用に関連した副作用が少ないことが明らかにされている (Kishi et al, 2015)。しかし、うつ病の不眠に対する効果については検討が行われていない。

5) バルビツール酸系薬物・非バルビツール酸系薬物

バルビツール酸系薬物の投与については、副作用や依存のリスクに優る有用性が認められていないため不眠の治療薬として推奨されない (Peterson and Benca, 2010; Schutte-Rodin et al, 2008)。さらに、過量服薬時に呼吸抑制から致死的になることを考え合わせ、うつ病患者にバルビツール酸系睡眠薬は投与すべきでない。バルビツール酸系薬であるフェノバルビタールを含むベグタミンAおよびベグタミンBの投与についても、特別な理由がない限り投与すべきでない。過量服用でバルビツール酸系薬と同様な致死呼吸抑制を起こしうるブロムワレリル尿素も使用すべきでない。

D

残遺性不眠に対する治療

通常うつ病の寛解とともに不眠は改善するが、その後も不眠が続くことは稀でない。単極性うつ病においても双極性障害においても不眠は寛解後に見られる最も頻度の高い残遺症状である (Buysse et al, 2008; Harvey et al, 2005)。残遺する不眠はうつ病の重症度や再発と関連することが報告されている (Buysse et al, 2008)。薬物療法後に改善がみられない残遺性不眠を持つうつ病患者を対象として、不眠に対する行動療法を行うと、不眠だけでなく抑うつ症状も改善することが示されている (Watanabe et al, 2011)。残遺性不眠に対しては、不眠に対する認知行動療法ないし行動療法が試みられるべきである。

E

過眠に対する治療

双極性うつ病では単極性うつ病に比し高頻度に過眠が出現するが、系統的な治療指針はない。過眠が見られた際に、まず行うべき検討は、薬剤の副作用としての過眠について検討し、鎮静効果が原因と考えられる時には服薬スケジュールを再考するか、より鎮静効果の少ない薬剤へ変更を考える。ノルアドレナリン・ドーパミン再取り込み阻害作用を持つ抗うつ薬であるブプロピオン（日本では未承認）が、うつ病における過眠に対して SSRI より有効であるという報告がある (Baldwin and Papakostas, 2006)。うつ病に伴う日中の過眠症状に対して、過眠症治療薬であるモダフィニールやメチルフェニデートなどの精神刺激薬投与が検討されたが (Ravindran et al, 2008; Zimmerman et al, 2005)、うつ病の治療経過に有益であったという確かなエビデンスは得られていない (Candy et al, 2008)。冬季うつ病においては高照度光療法が抑うつ気分とともに日中の眠気を改善することが知られている (Peterson and Benca, 2010)。急速交代型双極性障害に対して、日中に明るいところで過ごす時間を制限し、消灯下の光のない条件でベッド上で過ごす時間を延長することと、睡眠の安定化と躁状態とうつ状態の急速な交代を安定させることができたという報告がある (Wehr et al, 1998; Wirz-Justice et al, 1999)。

F

睡眠に関連するその他のうつ病治療**i. 高照度光療法**

うつ病に対する高照度光療法は 1980 年代に、季節性うつ病に対する治療法として始められ、その後非季節性うつ病に対する研究が行われるようになった (Benedetti, 2012)。APA の精神科治療に関する研究委員会の勧告 (Golden et al, 2005) や Cochrane のシステマティック・レビュー (Tuunainen et al, 2004) では、非季節性大うつ病に対する高照度光療法は抗うつ薬療法と同等の効果を持つと結論づけている。さらに、適切な薬物療法に組み合わせることで効果は相加的になる。一般的には早朝に 1~2 時間行うことが推奨されている (Benedetti, 2012)。作用機序については、うつ病における不眠や過眠の背景に想定される概日リズムの異常を適正化することに関連していると考えられており (Dallassepezia et al, 2012; Lewy et al, 2006)、抑うつ症状の改善と睡眠覚醒リズムの正常化が相関することが報告されている (Dallassepezia et al, 2012)。

ii. 断眠療法

うつ病の断眠療法には、一晩全く睡眠をとらせない全断眠療法と一夜の半分を断眠する部分断眠療法がある。部分断眠療法の中では、夜間後半部分断眠がより有効であることが確かめられている (Giedke and Schwarzler, 2002)。うつ病に対する有効率は 50~60% である (Benedetti, 2012)。しかし効果が一過性であることが問題とされる (Benedetti, 2012)。

断眠療法後の回復睡眠後の悪化を防ぐため、全断眠に引き続いて位相前進療法を行う試みがなされている (Benedetti, 2012; Echizenya et al, 2013)。全断眠の後に睡眠スケジュールを患者の日常的睡眠から数時間前進し、これをもととの睡眠時間になるまで毎日 2~3 時間ずつ遅らせていく (Benedetti, 2012; Echizenya et al, 2013)。さらに起床時には高照度光療法を組み合わせる。こうした方法を用いることで、通常では 1~2 日程度しか持続しない断眠療法の抗うつ効果を 1 週間にわたって維持できることが報告されている。炭酸リチウムなど薬物療法の併用で、断眠療法の抗うつ効果が延長し、2 日目の悪化や躁転 (躁状態の出現) を防ぐことが可能とされる (Benedetti, 2012)。

G

原発性睡眠障害の問題

i. 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群は30～60歳の男性の4%、女性の2%の有病率を持つ睡眠障害である（Young et al, 1993）。睡眠中の上気道閉塞により、睡眠が分断化あるいは浅眠化し、日中過眠や著しい不眠を来す。起床時の疲労感や爽快感不足（American Psychiatric Association, 2013）、時に不安や抑うつをもたらすことも報告されており、鑑別診断で注意が必要である（Habukawa et al, 2005）。したがって、激しいいびきや睡眠中の呼吸停止が認められる場合には携帯用装置（鼻呼吸センサー、気道音センサー、パルスオキシメーターなど）により睡眠中の呼吸状態の記録を行う睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査が必要である。実際に、精神科入院中のうつ病患者の3分の1が睡眠時無呼吸症候群を合併していたという報告（内村直尚, 2010）や、この疾患を併存したうつ病において、持続陽圧呼吸療法による無呼吸治療で日中の眠気とともにうつ病の残遺症状が改善したという報告がある（Habukawa et al, 2010; 青木崇 et al, 2010）。睡眠時無呼吸症候群は、中年以降の特に男性における有病率が高い睡眠障害であるため、この年代におけるうつ病の診療において常に考慮する必要がある。ベンゾジアゼピン受容体作働性睡眠薬の使用や非定型抗精神病薬投与による体重増加などは、睡眠時無呼吸症候群の症状を悪化させる可能性があるので注意が必要である。

ii. レストレスレッグス（むずむず脚）症候群

レストレスレッグス（むずむず脚）症候群では、夜間に安静にしていると下肢に異常な感覚が生じ、動かさずにいられなくなる。就床すると起こりやすく、このために入眠障害や熟眠障害、時に日中の眠気を伴う。このために日中の機能が障害されるとおよそ半分の患者が気分変調や気力減退を訴えたとされる（American Psychiatric Association, 2013）。レストレスレッグス症候群はドーパミン受容体遮断薬により引き起こされることがよく知られているが、時に三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、SSRIにより誘発されることに注意が必要である（Hoque and Chesson, 2010）。抗うつ薬の服用開始後や抗うつ薬の変更後に一致してRLS症状が発現した場合には、疑われる薬剤の減量・中止を考慮する。ただし、抗うつ薬治療中の患者におけるレストレスレッグス症候群の有病率は、非オピオイド性鎮痛薬を同時に使用している場合に通常の3倍の頻度にな

るが、そうでない場合には一般人口における有病率とは差がないという報告もあり（Leutgeb and Martus, 2002）、抗うつ薬が単独でレストレスレッグス症候群を引き起こす頻度は低いと考えられる。この疾患の有病率が欧米の成人の5～10%（Allen and Earley, 2001）、日本人では2～4%であり（Nomura et al, 2008a; Nomura et al, 2008b）、60%以上に家族歴がある（Allen et al, 2003）ことから脆弱性を持つ場合には種々の薬物が症状出現の引き金になりうると理解しておくことが妥当と思われる。

iii. レム睡眠行動障害

レム睡眠行動障害は、レム睡眠中に夢体験と関連した異常行動が示す睡眠時随伴症で、主に中年以降に見られる。パーキンソン病、多系統変性症、レビー小体型認知症などで多く見られるが、特発性の症例も多い。レム睡眠行動障害は、三環系抗うつ薬、SSRI、SNRIにより引き起こされることが報告されている（American Psychiatric Association, 2013; Hoque and Chesson, 2010）。これらの薬剤自体が病態を引き起こしているのか、単にこの症候群の素因を持つ場合に誘発の引き金として作用しているのか明らかになっていないが（American Psychiatric Association, 2013）、これらの抗うつ薬による治療中にレム睡眠行動障害が生じた場合には、神経疾患を含めた鑑別診断の見直しや薬剤の影響の可能性を考慮し薬物療法の再考を行う。高齢うつ病患者にレム睡眠行動障害が起こった場合には、レビー小体型認知症への発展も考慮に入れ、慎重な経過観察が必要とされる。

まとめ

うつ病に見られる睡眠障害について述べ、その生物学的背景を考え、不眠、残遺性不眠、過眠の治療について展望した。さらに、うつ病と臨床的に関連の深い原発性睡眠障害についてまとめた。うつ病患者の睡眠障害については、治療的研究が少なく、今後ともエビデンスを重ねていく必要がある。

i. 推奨される治療

うつ病において、就床しても睡眠が困難であるという不眠があり、不眠による夜間や日中の苦痛が臨床的に明らかな場合には、積極的に不眠の治療を考える。

まず、不眠をきたす可能性が高い原発性睡眠障害として、睡眠時無呼吸症候群、レストレスレッグス症候群などの鑑別を行う。

次に、睡眠衛生指導を行い、睡眠衛生指導だけでは改善されない場合に、薬物療法、(認知)行動療法、ないしそれらを組み合わせ治療する。

薬物療法を行う場合は、不眠の症状を考慮して、薬剤選択を行う。

薬物治療の継続の必要性については慎重に検討し、漫然と継続しない。

不眠治療のための薬物を減量・休薬する場合は、十分な説明や睡眠衛生指導を行いながら時間をかけて行う。

不眠に対する認知行動療法は薬物治療で改善が乏しい残遺性不眠に対しても有効性が認められている。

過眠がみられる場合は、まず薬剤の副作用の可能性を検討する。

ii. 推奨されない治療

- ・うつ病の不眠に対するバルビツール酸系薬物・非バルビツール酸系薬物の使用は推奨されない。
- ・うつ病の過眠に対する中枢神経刺激薬の使用は推奨されない。
- ・不眠の治療のため同一種類の薬剤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

抗うつ薬による不眠の悪化に注意する。

ベンゾジアゼピン受容体作働性睡眠薬は、高齢者や小児において、奇異反応が起きやすいので十分な注意が必要である。

鎮静系抗うつ薬の持つ心血管系への影響には、その他の抗うつ薬と同様に注意を払う必要がある。

抗精神病薬はうつ病患者に対する臨床効果の検討は十分ではない点、非定型抗精神病薬では体重増加や肥満を起こすことがあり、睡眠時無呼吸症候群のリスクを高める可能性がある点に注意を要する。

<参考文献>

第1章 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, 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, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association 2013.

Anderson E., Reti I., ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med* 71, 235-242, 2009.

Angst J., Angst K., Baruffol I., et al., ECT-Induced and Drug-Induced Hypomania. *Convuls Ther* 8, 179-185, 1992.

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.

Balazs J., Benazzi F., Rihmer Z., et al., The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression. *J Affect Disord* 91, 133-138, 2006.

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

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

Berk M., Sarris J., Coulson CE., et al., Lifestyle management of unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 127, 38-54, 2013.

Bilsker D., Wiseman S., Gilbert M., Managing depression-related occupational disability: a pragmatic approach. *Can J Psychiatry* 51, 76-83, 2006.

Birgenheir DG., Ilgen MA., Bohnert AS., et al., Pain conditions among veterans with schizophrenia or bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 35, 480-484, 2013.

Bostwick JM., Pankratz VS., Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 157, 1925-1932, 2000.

Chaudron L., Complex challenges in treating depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 170, 12-20, 2013.

Cheung AH., RA. Zuckerbrot, Jensen PS., et al., Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): II. Treatment and Ongoing Management.

Pediatrics 120, e1313-1326, 2007.

Cho HJ., Lavretsky H., Olmstead R., et al., Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: A prospective study. *Am J Psychiatry* 165, 1543-1550, 2008.

Cohen L., Altshuler L., Harlow B., et al., Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 295, 499-507, 2006.

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.

Culpepper L., Davidson JR., Dietrich AJ., et al., Suicidality as a Possible Side Effect of Antidepressant Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 6, 79-86, 2004.

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

Dombrowski AY., Cyranowski JM., Mulsant BH., et al., Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? *Depress Anxiety* 25, 1060-1066, 2008.

Dombrowski AY., Mulsant BH., Houck PR., et al., Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life. *J Affect Disord* 103, 77-82, 2007.

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.

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 W. V., Krystal A., et al., Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 59, 1052-1060, 2006.

Fava M., Rush AJ., Alpert JE., et al., Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 165, 342-351, 2008.

Fortinguerra F., Clavenna A., Bonati M., Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics* 124, e547-556, 2009.

Furumura K., Koide T., Okada T., et al., Prospective Study on the Association between Harm Avoidance and Postpartum Depressive State in a Maternal Cohort of Japanese Women. *PLoS One* 7, e34725, 2012.

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 J. C., 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.
- Hayakawa N., Koide T., Okada T., et al., The postpartum depressive state in relation to perceived rearing: a prospective cohort study. *PLoS One* 7, e50220, 2012.
- Hayes R., Wu P., Shelton R., et al., Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 207, e1-9, 2012.
- 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 RM., Montgomery SA., Aguglia E., et al., Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches. *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.
- Iovieno N., van Nieuwenhuizen A., Clain A., et al., Residual symptoms after remission of major depressive disorder with fluoxetine. *Depress Anxiety*. 28, 137-144, 2011.
- Ishikawa N., Goto S., Murase S., et al., Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women. *J Psychosom Res* 71, 264-269, 2011.
- Jindal RD., Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations. *CNS Drugs* 23, 309-329, 2009.
- Kendler KS., Karkowski M., 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 RC., 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.
- Koukopoulos A., Sani G., DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed. *Acta Psychiatr Scand*. 129, 4-16, 2014.
- Krishnan KR., Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 67, 1-8, 2005.
- 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.
- Lee E., Cho HJ., Olmstead R., et al., Persistent sleep disturbance: a risk factor for recurrent depression in community-dwelling older adults. *Sleep*. 36, 1685-1691, 2013.
- Lee HB., Hening WA., Allen RP., et al., Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 20, 101-105, 2008.
- Leibenluft E., Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar. *Am J Psychiatry*. 168, 129-142, 2011.
- 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.
- Li Y., Mirzaei F., O' Reilly EJ., et al., Prospective study of restless legs syndrome and risk of depression in women. *Am J Epidemiol*. 176, 279-288, 2012.
- Lima NN., do Nascimento VB., de Carvalho SM., et al., Childhood depression: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 1417-1425, 2013.
- Lisanby SH., Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med* 357, 1939-1945, 2007.

- Londborg PD., Smith WT., Glaudin V., et al., Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine: anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression. *J Affect Disord* 61, 73-79, 2000.
- Lydiard RB., Brawman-Mintzer O., Anxious depression. *J Clin Psychiatry* 59, 10-17, 1998.
- 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, 24-31, 2003.
- McIntyre RS., Liauw S., Taylor VH., Depression in the workforce: the intermediary effect of medical comorbidity. *J Affect Disord* 128 S29-36, 2011.
- 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.
- Mitchell Philip B., Goodwin Guy M., Johnson Gordon F., 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 S. L., 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.
- Nicolson SE., Caplan JP., Williams DE., et al., Comorbid pain, depression, and anxiety: multifaceted pathology allows for. *Harv Rev Psychiatry* 17, 407-420, 2009.
- Nierenberg AA., Husain MM., Trivedi MH., et al., Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram. *Psychol Med* 40, 41-50, 2010.
- 尾鷲登志美, 第1編 うつ病性障害/第2章 治療計画の策定. In: *精神医学講座担当学会議 (Ed.), 気分障害治療ガイドライン 第2版*. 医学書院, 東京, pp. 33-54 2004.
- 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.
- Penninx BW., Milaneschi Y., Lamers F., et al., Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 11, 2013.
- 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.
- Prince M., Patel V., Saxena S., et al., No health without mental health. *Lancet* 370, 859-877, 2007.
- 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.
- Romera I., Perez V., Ciudad A., et al., Residual symptoms and functioning in depression, does the type of residual symptom matter? A post-hoc analysis. *BMC Psychiatry*. <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/13/51>, 2013.
- 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 2002.
- 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.
- Smith WT., Londborg PD., Glaudin V., et al., Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? *J Affect Disord* 70, 251-259, 2002.
- 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.
- Sunderajan P., Gaynes BN., Wisniewski SR., et al., Insomnia in patients with depression: a STAR*D report. *CNS Spectr* 15, 394-404, 2010.
- Szentkiralyi A., Volzke H., Hoffmann W., et al., The relationship between depressive symptoms and restless legs syndrome in two. *Psychosom Med* 2013 May;75(4):359-65. doi: 10.1097/PSY.0b013e31828bbbf1. Epub 75, 359-365, 2013.
- Terman M., Terman JS., Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr* 10, 647-663; quiz 672, 2005.
- 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.

Udechuku A., Nguyen T., Hill R., et al., Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 44, 978-996, 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.

Walsh BW., 自傷行為治療ガイド. 金剛出版, 東京 2007.

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.

WHO, Gender in Mental Health Research. <http://www.who.int/gender/documents/en/mentalhealthlow.pdf> 2004.

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

Wisner K., Sit D., Hanusa B., et al., Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal. *Am J Psychiatry* 166, 557-566, 2009.

Yonkers K., Wisner K., Stewart D., et al., The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 114, 703-713, 2009.

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

Zimmerman M., Martinez J., Attiullah N., et al., Symptom differences between depressed outpatients who are in remission according. *J Affect Disord* 142, 77-81, 2012.

Zimmerman M., Ruggero CJ., Chelminski I., et al., Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry* 69, 935-940, 2008.

第2章 軽症うつ病

American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition. Available from [<http://psychiatryonline.org/pdfaccess.ashx?ResourceID=243261&PDFSource=6>]

Arcan 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.

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, Möller HJ, et al. Antidepressants for mild depressive disorders. *Psychiatr. Prax.* 38: 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: 11-16, 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. *World. J. Biol. Psychiatry*. 8: 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.

Bilsker D. Mental health care and the workplace. *Can. J. Psychiatry*. 51: 61-62, 2006.

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.

Bridle C, Spanjers K, Patel S et al. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Psychiatry*. 201: 180-185, 2012.

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.

Cuijper P, Sijbrandij M, Koole SL et al. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World. Psychiatry*.

13: 56-67, 2014.

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.

Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: a meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 27: 318-326, 2007.

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: 565-557, 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.

Ellis P. 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. *Aust.N. Z. J. Psychiatry.* 38: 389-407, 2004.

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

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

Frank E, Kupfer DJ, Buysse DJ, et al. Randomized trial of weekly, biweekly, 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. CD001026, 2002.

Gibbons RD, Hur K, Brown CH, et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch. Gen. Psychiatry.* 69: 572-579, 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.

笠原, 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: 175-177, 2011.

Krogh J, Videbech P, Thomsen C et al. DEMO-II Trial. Aerobic Exercise versus Stretching Exercise in Patients with Major Depression – A Randomised Clinical Trial. *PLOS. ONE.* 7: 1-10, 2012.

Lewinsohn PM, Antonuccio DA, Steinmetz-Breckinridge JL, Teri L. The Coping With Depression Course: A Psychoeducational Intervention for Unipolar Depression. Castalia Publishing, Oregon, 1984.

Lieb K, Völm B, Rücker 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: 205-210, 1997.

Nakagawa A, Mitsuda D, Sado M et al. Effectiveness of adjunctive cognitive behavioural therapy for pharmacotherapy-resistant depression in psychiatric care (ECAM): a randomised controlled trial. *J Clin Psychiatry* (in press).

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. Available from [http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf]
- Nezu AM. Efficacy of a social problem-solving therapy approach for unipolar depression. *J. Consult. Clin. Psychol.* 54: 196-202, 1986.
- 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.
- Parker G, Roy K, Eyers 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. 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.
- Qin F, Wu XA, Tang Y et al. Meta-analysis of randomized controlled trials to assess the effectiveness and safety of Free and Easy Wanderer Plus, a polyherbal preparation for depressive disorders. *J. Psychiatry. Res.* 45: 1518-1524, 2011.
- Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S et al. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J. Affect. Disord.* 118: 1-8, 2009.
- Rimer J, Dwan K, Lawlor DA et al. Exercise for depression (Review). *The. Cochrane. Library.* 7: 1-102, 2012.
- Rush AJ. American Psychiatric Association Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. *Handbook of Psychiatric Measures.* American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
- Schatzberg, A.F., Blier, P., Delgado, P.L et al. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J. Clin. Psychiatry.* 67 (suppl 4): 27-30, 2006.
- 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.
- 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), 株式会社じほう, 19-46, 2003.
- Silveira H, Moraes H, Oliveira N et al. Physical Exercise and Clinically Depressed Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychobiology.* 67: 61-68, 2013.
- 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: 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, 2009.
- 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.
- Underwood M, Lamb SE, Eldridge S et al. Exercise for depression in elderly residents of care homes: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 382: 41-49, 2013.
- Vlasveld MC, van der Feltz-Cornelis CM, Adèr HJ et al. Collaborative care for sick-listed workers with major depressive disorder: a randomised controlled trial from the Netherlands Depression Initiative aimed at return to work and depressive symptoms. *Occup. Environ. Med.* 70: 223-230, 2013.
- 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.
- Weissman MM, Markowitz JC. An Overview of Interpersonal Psychotherapy. In Markowitz J. *Interpersonal Psychotherapy.* American Psychiatric Press, 1-33, 1998.
- Wiles MD. Evidence for damage control resuscitation is lacking. *BMJ.* 345, e7205, 2012.
- Wright JH, Basco MR, Thase ME. *Learning Cognitive-Behavioral Therapy: An Illustrated Guide.* American Psychiatric Pub, 2005. (邦訳: 大野 裕, 認知行動療法トレーニングブック. 医学書院, 2007.)
- 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: 770-775, 2008.
- Zimmerman M, Martinez JH, Young D, et al. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J. Affect. Disord.* 150: 384-388, 2013.

第3章 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. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255, 387-400, 2005.

Altshuler L. L., Bauer M., Frye M. A., et al., Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 158, 1617-1622, 2001.

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

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

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

Baghai T. C., Blier P., Baldwin D. S., 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. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262, 13-22, 2012.

Baldomero E. B., Ubago J. G., Cercos C. L., 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 J. G., Thompson T. R., Jamhour N. J., 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., 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., Hotopf M., Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 178, 129-144, 2001.

Bauer M., Pretorius H. W., Constant E. L., 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. *J Clin Psychopharmacol* 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. *J Clin Psychopharmacol* 16, 307-314, 1996.

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

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

Berman R. M., Marcus R. N., 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 T. K., van den Broek W. W., Mulder P. G., et al., Comparison of two-phase treatment with imipramine or fluvoxamine, both followed by lithium addition, in inpatients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 161, 2060-2065, 2004.

Blier P., Gobbi G., Turcotte J. E., et al., Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 19, 457-465, 2009.

Blier P., Ward H. E., Tremblay P., et al., Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 167, 281-288, 2010.

Bourgon L. N., Kellner C. H., Relapse of depression after ECT: a review. *J ECT* 16, 19-31, 2000.

Carpenter L. L., Yasmin S., Price L. H., A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 51, 183-188, 2002.

Castro V. M., Clements C. C., Murphy S. N., et al., QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 346, f288, 2013.

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

Connolly K. R., Thase M. E., 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., Guelfi J. D., Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr Scand* 101, 343-348, 2000.

Corya S. A., Williamson D., Sanger T. M., 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* 343, d4551, 2011.

Croen L. A., Grether J. K., Yoshida C. K., et al., Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 68, 1104-1112, 2011.

Crossley N. A., 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 L. L., Kabel D., Patel D., et al., Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 32, 647-652, 1996.

El Marroun H., Jaddoe V. W., Hudziak J. J., et al., Maternal Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Fetal Growth, and Risk of Adverse Birth Outcomes. *Arch Gen 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. *Int J Neuropsychopharmacol* 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 A. J., Wisniewski S. R., et al., A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J 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 Psychiatr Scand* 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 T. A., Cipriani A., Barbui C., et al., Long-term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review. *Can J Psychiatry* 52, 545-552, 2007.

Furukawa T. A., McGuire H., Barbui C., Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ*

325, 991, 2002.

Furukawa T. A., Streiner D. L., Young L. T., Antidepressant plus benzodiazepine for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001026, 2001.

Gagne G. G., Jr., Furman M. J., Carpenter L. L., et al., Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry* 157, 1960-1965, 2000.

Garakani A., Martinez J. M., Marcus S., et al., A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 23, 269-275, 2008.

Gartlehner G., Hansen R. A., Morgan L. C., et al., Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 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. *Br J Psychiatry* 196, 354-358, 2010.

Hayes R. M., Wu P., Shelton R. C., et al., Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228,876 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 207, 49 e41-49, 2012.

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

Husain M. M., Rush A. J., 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.

Huybrechts K. F., Palmsten K., Avorn J., et al., Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 370, 2397-2407, 2014.

Hviid A., Melbye M., Pasternak B., Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med* 369, 2406-2415, 2013.

Inoue T., Honda M., Kawamura K., et al., Sertraline treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with paroxetine or fluvoxamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 38, 223-227, 2012.

Jimenez-Solem E., Andersen J. T., Petersen M., et al., SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality. *Am J Psychiatry* 170, 299-304, 2013.

Joffe R. T., Sokolov S. T., Levitt A. J., Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants. *Can J Psychiatry* 51, 791-793, 2006.

Kamijima K., Higuchi T., Ishigooka J., et al., Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study). *J*

Affect Disord 151, 899-905, 2013.

Kanba S., Kato T., Terao T., et al., Guideline for treatment of bipolar disorder by the Japanese Society of Mood Disorders, 2012. *Psychiatry Clin Neurosci* 67, 285-300, 2013.

Keitner G. I., Garlow S. J., Ryan C. E., 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 C. H., Fink M., Knapp R., et al., Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry* 162, 977-982, 2005.

Kellner C. H., Knapp R. G., 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). *Arch Gen 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* 344, d8012, 2012.

Kim H. R., Delva N. J., Lawson J. S., Prophylactic medication for unipolar depressive illness: the place of lithium carbonate in combination with antidepressant medication. *Can J Psychiatry* 35, 107-114, 1990.

Lenox-Smith A. J., Jiang Q., Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* 23, 113-119, 2008.

Lisanby S. H., Sampson S., Husain M. M., 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., Iskedjian 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. *J Clin Psychopharmacol* 19, 177-182, 1999.

Mahmoud R. A., Pandina G. J., Turkoz I., et al., Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147, 593-602, 2007.

Mann J. J., The medical management of depression. *N Engl J Med* 353, 1819-1834, 2005.

Marcus R. N., McQuade R. D., Carson W. H., et al., The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin*

Psychopharmacol 28, 156-165, 2008.

McGrath P. J., Stewart J. W., Fava M., et al., Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1531-1541; quiz 1666, 2006.

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

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

Montgomery S. A., A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 16, 169-178, 2001.

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

Mulsant B. H., Pollock B. G., Nebes R., et al., A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am J Geriatr 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. *Am J Geriatr Psychiatry* 16, 498-505, 2008.

Nelson J. C., Papakostas G. I., Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 166, 980-991, 2009.

Nierenberg A. A., Fava M., Trivedi M. H., et al., A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1519-1530; quiz 1665, 2006.

Nordeng H., van Gelder M. M., 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. *J Clin Psychopharmacol* 32, 186-194, 2012.

Normann C., Hummel B., Scharer L. O., 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 S. S., Altemus M., Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: lessons from clinical and translational studies. *Am J 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.

- Palmsten K., Hernandez-Diaz S., Huybrechts K. F., et al., Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *BMJ* 347, f4877, 2013.
- Papakostas G. I., Fava M., Thase M. E., Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 63, 699-704, 2008.
- Papakostas G. I., Shelton R. C., 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 K. G., Kellner C. H., et al., Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology* 64, 129-140, 2011.
- Rai D., Lee B. K., Dalman C., et al., Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ* 346, f2059, 2013.
- Rapaport M. H., Gharabawi G. M., Canuso C. M., 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 K. G., Mueller M., Knapp R. G., 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.
- Roca A., Garcia-Esteve L., Imaz M. L., et al., Obstetrical and neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: the relevance of dose. *J Affect Disord* 135, 208-215, 2011.
- Ruhe H. G., Huyser J., Swinkels J. A., et al., Dose escalation for insufficient response to standard-dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review. *Br J Psychiatry* 189, 309-316, 2006.
- Rush A. J., Trivedi M. H., Stewart J. W., et al., Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 168, 689-701, 2011.
- Rush A. J., Trivedi M. H., Wisniewski S. R., et al., Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354, 1231-1242, 2006.
- Sackeim H. A., Dillingham E. M., Prudic J., et al., Effect of concomitant pharmacotherapy on electroconvulsive therapy outcomes: short-term efficacy and adverse effects. *Arch Gen Psychiatry* 66, 729-737, 2009.
- Sackeim H. A., Haskett R. F., Mulsant B. H., et al., Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 285, 1299-1307, 2001.
- Sackeim H. A., Prudic J., Devanand D. P., et al., The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 10, 96-104, 1990.
- Santos M. A., Rocha F. L., 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., Anghelescu I. G., Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 22, 179-182, 2007.
- Shelton R. C., Tollefson G. D., Tohen M., et al., A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 158, 131-134, 2001.
- Shelton R. C., Williamson D. J., Corya S. A., et al., Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 66, 1289-1297, 2005.
- Spielmans G. I., Berman M. I., Linardatos E., et al., Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med* 10, e1001403, 2013.
- Steinacher L., Vandel P., Zullino D. F., et al., Carbamazepine augmentation in depressive patients non-responding to citalopram: a pharmacokinetic and clinical pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 12, 255-260, 2002.
- Stephansson O., Kieler H., Haglund B., et al., Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 309, 48-54, 2013.
- Stone M., Laughren T., Jones M. L., et al., Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 339, b2880, 2009.
- Thase M. E., Corya S. A., 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 M. E., Kremer C., 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, 28-31, 2001.
- Thase M. E., Rush A. J., Howland R. H., et al., Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 59, 233-239, 2002.
- The 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 J. F., Austin K. L., et al., What happened to lithium? Antidepressant augmentation in clinical settings. *Am J Psychiatry* 163, 1219-1225, 2006.

Weeke P., Jensen A., Folke F., et al., Antidepressant use and risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Clin Pharmacol Ther* 92, 72-79, 2012.

Wisner K. L., Bogen D. L., Sit D., et al., Does fetal exposure to SSRIs or maternal depression impact infant growth? *Am J Psychiatry* 170, 485-493, 2013.

第4章 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 Dalfsen 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.

Wijkstra J, Lijmer J, Burger H et al: Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004044, 2013.

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.

第5章 児童思春期のうつ病

Achenbach TM, McConaughy SH, and Howell CT, Child/adolescent behavioral and emotional problems: implications of cross-informant correlations for situational specificity. *Psychol Bull* 101: 213-32, 1987.

Adegbite-Adeniyi C, Gron B, Rowles BM, et al., An update on antidepressant use and suicidality in pediatric depression. *Expert Opin Pharmacother* 13: 2119-30, 2012.

Allgood-Merten B, Lewinsohn PM, and Hops H, Sex differences and adolescent depression. *J Abnorm Psychol* 99: 55-63, 1990.

Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, et al., A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24: 180-9, 2014.

Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al., Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 75: e441-9, 2014.

Berard R, Fong R, Carpenter DJ, et al., An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16: 59-75, 2006.

Birmaher B, Brent D, Bernet W, et al., Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1503-26, 2007.

Birmaher B, Brent DA, Kolko D, et al., Clinical outcome after short-term psychotherapy for adolescents with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57: 29-36, 2000.

Brent DA, Holder D, Kolko D, et al., A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family, and supportive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 54: 877-85, 1997.

Brent D, Emslie G, Clarke G, et al., Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* 299: 901-13, 2008.

Carlson GA and Kashani JH, Phenomenology of major depression from childhood through adulthood: analysis of three studies. *Am J Psychiatry* 145: 1222-5, 1988.

Chambers WJ, Puig-Antich J, Tabrizi MA, et al., Psychotic symptoms in prepubertal major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 39: 921-7, 1982.

Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, et al., Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics* 120: e1313-26, 2007.

Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, Coghill D, Zhang Y, Hazell P, Leucht S, Cuijpers P, Pu J, Cohen D, Ravindran AV, Liu Y, Michael KD, Yang L, Liu L, Xie P. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-

analysis. *Lancet*. pii: S0140-6736 (16) 30385-3. doi: 10.1016/S0140-6736 (16) 30385-3, Jun 7. 2016.

Clarke GN, Rohde P, Lewinsohn PM, et al., Cognitive-behavioral treatment of adolescent depression: efficacy of acute group treatment and booster sessions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 272-9, 1999.

傳田健三, 藤井 泰, 仲唐安哉他, Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) 日本語版の信頼性および妥当性の検討 最新精神医学 17: 51-58, 2012.

Dubicka B, Hadley S, and Roberts C, Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 189: 393-8, 2006.

Emslie GJ, Findling RL, Yeung PP, et al., Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 479-88, 2007.

Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, et al., Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1397-405.

Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, et al., A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 24: 170-9, 2014.

Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al., A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1031-7, 1997.

Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, et al., Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48: 721-9, 2009.

Emslie GJ, Wagner KD, Kutcher S, et al., Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 709-19, 2006.

Excellence) NNIc, Depression in children and Young People identification and management in primary, community and secondary care (National Clinical practice Guideline Number 28). 2005.

Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al., Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1356-63.

Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, et al., Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* , 62: 1097-106, 2005.

Henkel V, Casaulta F, Seemuller F, et al., Study design features affecting outcome in antidepressant trials. *J Affect Disord* 141: 160-7, 2012.

Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, et al., Texas Children's Medication Algorithm Project: update from

Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 667-86, 2007.

Kashani JH and Carlson GA, Seriously depressed preschoolers. *Am J Psychiatry* 144: 348-50, 1987.

Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al., Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 762-72, 2001.

Lilly E, NCT00529789, 2009.

Lundh A, Kowalski J, Sundberg CJ, et al., Children's Global Assessment Scale (CGAS) in a naturalistic clinical setting: Inter-rater reliability and comparison with expert ratings. *Psychiatry Res* 177: 206-10, 2010.

Makris GD, Reutfors J, Osby U, et al., Suicide seasonality and antidepressants: a register-based study in Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 127: 117-25, 2013.

Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, et al., Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 33: 149-54, 1997.

March J, Silva S, Petrycki S, et al., Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 292: 807-20, 2004.

March JS, Silva S, Petrycki S, et al., The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 64: 1132-43, 2007.

Matsuishi T, Nagano M, Araki Y, et al., Scale properties of the Japanese version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): a study of infant and school children in community samples. *Brain Dev* 30: 410-5, 2008.

Melvin GA, Dudley AL, Gordon MS, et al., What happens to depressed adolescents? A follow-up study into early adulthood. *J Affect Disord* 151: 298-305, 2013.

Mitchell J, McCauley E, Burke PM, et al., Phenomenology of depression in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27: 12-20, 1988.

Mufson L, Dorta KP, Wickramaratne P, et al., A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 61: 577-84, 2004.

Mufson L, Weissman MM, Moreau D, et al., Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 56: 573-9, 1999.

村田豊久, 清水亜紀, 森陽二郎他, 学校における子どものうつ病-Birleson の小児期うつ病スケールからの検討-. 最新精神医学 1: 131-138, 1996.

村田豊久, 堤 龍喜, 皿田洋子, 日本版 CDI の妥当性と信頼性について. 九州神経精神医学 38: 42-47, 1992.

- Narrow WE, Clarke DE, Kuramoto SJ, et al., DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part III: development and reliability testing of a cross-cutting symptom assessment for DSM-5. *Am J Psychiatry* 170: 71-82, 2013.
- NICE NICE, Depression in children and Young People identification and management in primary, community and secondary care (National Clinical practice Guideline Number 28). 2005.
- 大坪 天平, 上島 国利, 篠田 淳子, Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) 日本語版の作成と信頼性・妥当性の検討. *精神科診断学* 11: 67-68, 2000.
- Oregano, NDA 20-415 SE5-011, 2001.
- Petersen AC, Sarigiani PA, and Kennedy RE, Adolescent depression: Why more girls? *J Youth Adolesc* 20: 247-71, 1991.
- Posner K, Oquendo MA, Gould M, et al., Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry* 164: 1035-43, 2007.
- Puig-Antich J, Blau S, Marx N, et al., Prepubertal major depressive disorder: a pilot study. *J Am Acad Child Psychiatry* 17: 695-707, 1978.
- Reed MK, Social skills training to reduce depression in adolescents. *Adolescence* 29: 293-302, 1994.
- Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, et al., DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* 170: 59-70, 2013.
- Renaud J, Brent DA, Baugher M, et al., Rapid response to psychosocial treatment for adolescent depression: a two-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 1184-90, 1998.
- Rossello J and Bernal G, The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J Consult Clin Psychol* 67: 734-45, 1999.
- Rossello J, Bernal G, and Rivera-Medina C, Individual and group CBT and IPT for Puerto Rican adolescents with depressive symptoms. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 14: 234-45, 2008.
- Ryan ND, Puig-Antich J, Ambrosini P, et al., The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 44: 854-61, 1987.
- Scorza P, Stevenson A, Canino G, et al., Validation of the "World Health Organization Disability Assessment Schedule for children, WHODAS-Child" in Rwanda. *PLoS One* 8: e57725, 2013.
- Sharma T, Guski LS, Freund N, Gotzsche PC Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 352: i65. doi: 10.1136/bmj.i65. Jan 27. 2016.
- Strober M, Lampert C, Schmidt S, et al., The course of major depressive disorder in adolescents: I. Recovery and risk of manic switching in a follow-up of psychotic and nonpsychotic subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32: 34-42, 1993.
- Tsapakis EM, Soldani F, Tondo L, et al., Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 193: 10-7, 2008.
- Usala T, Clavenna A, Zuddas A, et al., Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 18: 62-73, 2008.
- Von Knorring AL, Olsson GI, Thomsen PH, et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26: 311-5, 2006.
- Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al., Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 290: 1033-41, 2003.
- Wagner KD, Jonas J, Findling RL, et al., A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 280-8, 2006.
- Wagner KD, Robb AS, Findling RL, et al., A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 161: 1079-83, 2004.
- Watanabe N, Hunot V, Omori IM, et al., Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 116: 84-95, 2007.
- Zisook S, Lesser I, Stewart JW, et al., Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 164: 1539-46, 2007.
- Zuckerbrot RA, Cheung AH, Jensen PS, et al., Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): I. Identification, assessment, and initial management. *Pediatrics* 120: e1299-312, 2007.

第6章 うつ病患者の睡眠障害とその対応

Allen, R.P., Earley, C.J., Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiological features. *J Clin Neurophysiol* 18, 128-147, 2001.

Allen, R.P., Picchietti, D., Hening, W.A., et al., Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 4, 101-119, 2003.

American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association 2013.

Arfken, C.L., Joseph, A., Sandhu, G.R., et al., The status of sleep abnormalities as a diagnostic test for major depressive disorder. *J Affect Disord* 156, 36-45, 2014.

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

青木 崇, 栗本直樹, 西田宣代, 山田尚登, 難治性のうつ病と睡眠時無呼吸症候群. *精神科* 16, 468-472, 2010.

Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., et al., Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* 135, 10-19, 2011a.

Baglioni, C., Spiegelhalter, K., Nissen, C., Riemann, D., Clinical implications of the causal relationship between insomnia and depression: how individually tailored treatment of sleeping difficulties could prevent the onset of depression. *EPMA J* 2, 287-293, 2011b.

Baldwin, D.S., Papakostas, G.I., Symptoms of fatigue and sleepiness in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 6, 9-15, 2006.

Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., Gillin, J.C., Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49, 651-668, 1992.

Benca, R.M., Okawa, M., Uchiyama, M., et al., Sleep and mood disorders. *Sleep Med Rev* 1, 45-56, 1997.

Benca, R.M., Peterson, M.J., Insomnia and depression. *Sleep Med* 9 Suppl 1, S3-9, 2008.

Benedetti, F., Antidepressant chronotherapeutics for bipolar depression. *Dialogues Clin Neurosci* 14, 401-411, 2012.

Buysse, D.J., Angst, J., Gamma, A., et al., Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep* 31, 473-480, 2008.

Buysse, D.J., Reynolds, C.F., 3rd, Houck, P.R., et al., Does lorazepam impair the antidepressant response to nortriptyline and psychotherapy? *J Clin Psychiatry* 58, 426-432, 1997.

Candy, M., Jones, L., Williams, R., et al., Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 16, Cd006722, 2008.

Cho, H.J., Lavretsky, H., Olmstead, R., et al., Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: a prospective study. *Am J Psychiatry* 165, 1543-1550, 2008.

Citrome, L., Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 68, 1429-1441, 2014.

Dallaspezia, S., Benedetti, F., Colombo, C., et al., Optimized light therapy for non-seasonal major depressive disorder: effects of timing and season. *J Affect Disord* 138, 337-342, 2012.

Davidson, J.R., Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 71 Suppl E1, e04, 2010.

DeMartinis, N.A., Winokur, A., Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 6, 17-29, 2007.

Diekelmann, S., Born, J., The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 11, 114-126, 2010.

Dombrowski, A.Y., Mulsant, B.H., Houck, P.R., et al., Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord* 103, 77-82, 2007.

Echizenya, M., Suda, H., Takeshima, M., et al., Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders. *J Affect Disord* 144, 28-33, 2013.

Emslie, G.J., Armitage, R., Weinberg, W.A., et al., Sleep polysomnography as a predictor of recurrence in children and adolescents with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 4, 159-168, 2001.

Epstein, D.R., Sidani, S., Bootzin, R.R., Belyea, M.J., Dismantling multicomponent behavioral treatment for insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *Sleep* 35, 797-805, 2012.

Fava, M., Asnis, G.M., Shrivastava, R.K., et al., Improved insomnia symptoms and sleep-related next-day functioning in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia following concomitant zolpidem extended-release 12.5 mg and escitalopram treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72, 914-928, 2011.

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

Furuya, M., Kunishige, K., Miyaoka, T., et al., Augmentation with ramelteon to achieve remission in geriatric major depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 66, 81-82, 2012.

Giedke, H., Schwarzler, F., Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Med Rev* 6, 361-377, 2002.

Golden, R.N., Gaynes, B.N., Ekstrom, R.D., et al., The

- efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 162, 656-662, 2005.
- Haas, H., Panula, P., The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 4, 121-130, 2003.
- Habukawa, M., Uchimura, N., Kakuma, T., et al., Effect of CPAP treatment on residual depressive symptoms in patients with major depression and coexisting sleep apnea: Contribution of daytime sleepiness to residual depressive symptoms. *Sleep Med* 11, 552-557, 2010.
- Habukawa, M., Uchimura, N., Nose, I., et al., Emotional states and quality of life in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Biol Rhythms* 3, 99-105, 2005.
- Harvey, A.G., Schmidt, D.A., Scarna, A., et al., Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *Am J Psychiatry* 162, 50-57, 2005.
- Hiscock, H., Cook, F., Bayer, J., et al., Preventing early infant sleep and crying problems and postnatal depression: a randomized trial. *Pediatrics* 133, e346-354, 2014.
- Hoque, R., Chesson, A.L., Jr., Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* 6, 79-83, 2010.
- Irwin, M., Spar, J.E., Reversible cardiac conduction abnormality associated with trazodone administration. *Am J Psychiatry* 140, 945-946, 1983.
- Jindal, R.D., Thase, M.E., Treatment of insomnia associated with clinical depression. *Sleep Med Rev* 8, 19-30, 2004.
- Kaneita, Y., Ohida, T., Uchiyama, M., et al., The relationship between depression and sleep disturbances: a Japanese nationwide general population survey. *J Clin Psychiatry* 67, 196-203, 2006.
- Kaynak, H., Kaynak, D., Gozukirmizi, E., Guilleminault, C., The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med* 5, 15-20, 2004.
- Kiloh, L.G., Garside, R.F., The independence of neurotic depression and endogenous depression. *Br J Psychiatry* 109, 451-463, 1963.
- Kishi, T., Matsunaga, S., Iwata, N., Suvorexant for Primary Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS One* 10, e0136910, 2015.
- 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ 編, 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン - 出口を見据えた不眠医療マニュアル. <http://www.ncnp.go.jp/pdf/press_130611_2.pdf>, 2013.
- 厚生労働省, 健康づくりのための睡眠指針2014. <<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000042749.html>>, 2014.
- Krakow, B., Ulibarri, V.A., Romero, E., Persistent insomnia in chronic hypnotic users presenting to a sleep medical center: a retrospective chart review of 137 consecutive patients. *J Nerv Ment Dis* 198, 734-741, 2010.
- Krystal, A., Fava, M., Rubens, R., et al., Evaluation of eszopiclone discontinuation after cotherapy with fluoxetine for insomnia with coexisting depression. *J Clin Sleep Med* 3, 48-55, 2007.
- Kuriyama, K., Soshi, T., Kim, Y., Sleep deprivation facilitates extinction of implicit fear generalization and physiological response to fear. *Biol Psychiatry* 68, 991-998, 2010.
- 栗山健一, 渡辺範雄, 鈴木正泰, 内山 真, 睡眠薬, 5th ed. 新興医学出版社, 東京 2015.
- Lader, M., Andersen, H.F., Baekdal, T., The effect of escitalopram on sleep problems in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 20, 349-354, 2005.
- Leutgeb, U., Martus, P., Regular intake of non-opioid analgesics is associated with an increased risk of restless legs syndrome in patients maintained on antidepressants. *Eur J Med Res* 7, 368-378, 2002.
- Levenson, J.L., Prolonged QT interval after trazodone overdose. *Am J Psychiatry* 156, 969-970, 1999.
- Lewy, A.J., Lefler, B.J., Emens, J.S., Bauer, V.K., The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 7414-7419, 2006.
- Liu, X., Buysse, D.J., Gentzler, A.L., et al., Insomnia and hypersomnia associated with depressive phenomenology and comorbidity in childhood depression. *Sleep* 30, 83-90, 2007.
- Londborg, P.D., Smith, W.T., Glaudin, V., Painter, J.R., Short-term cotherapy with clonazepam and fluoxetine: anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression. *J Affect Disord* 61, 73-79, 2000.
- Manber, R., Edinger, J.D., Gress, J.L., et al., Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep* 31, 489-495, 2008.
- McClintock, S.M., Husain, M.M., Wisniewski, S.R., et al., Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol* 31, 180-186, 2011.
- Mendlewicz, J., Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *World J Biol Psychiatry* 10, 269-275, 2009.
- 三島和夫, 睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン. じほう, 東京 2014.
- Mitchell, P.B., Goodwin, G.M., Johnson, G.F., Hirschfeld, R.M., Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 10, 144-152, 2008.

- Monti, J.M., Monti, D., Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev* 8, 133-148, 2004.
- Motomura, Y., Kitamura, S., Oba, K., et al., Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. *PLoS One* 8, e56578, 2013.
- Nofzinger, E.A., Thase, M.E., Reynolds, C.F., 3rd, et al., Hypersomnia in bipolar depression: a comparison with narcolepsy using the multiple sleep latency test. *Am J Psychiatry* 148, 1177-1181, 1991.
- Nomura, T., Inoue, Y., Kusumi, M., et al., Email-based epidemiological surveys on restless legs syndrome in Japan. *Sleep Biol Rhythms* 6, 139-145, 2008a.
- Nomura, T., Inoue, Y., Kusumi, M., et al., Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan. *Mov Disord* 23, 2363-2369, 2008b.
- Nutt, D., Wilson, S., Paterson, L., Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 10, 329-336, 2008.
- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., et al., REM sleep dysregulation in depression: state of the art. *Sleep Med Rev* 17, 377-390, 2013.
- Perlis, M.L., Giles, D.E., Buysse, D.J., et al., Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord* 42, 209-212, 1997.
- Peterson, M.J., Benca, R.M., Mood disorders, In: Kryger, M., Roth, T., Dement, W. (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 1488-1500, 2010.
- Rausch, J.L., Pavlinac, D.M., Newman, P.E., Complete heart block following a single dose of trazodone. *Am J Psychiatry* 141, 1472-1473, 1984.
- Ravindran, A.V., Kennedy, S.H., O'Donovan, M.C., et al., Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 69, 87-94, 2008.
- Reynolds, C.F., 3rd, Kupfer, D.J., Sleep research in affective illness: state of the art circa 1987. *Sleep* 10, 199-215, 1987.
- Riemann, D., Berger, M., Voderholzer, U., Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol* 57, 67-103, 2001.
- Riemann, D., Voderholzer, U., Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 76, 255-259, 2003.
- Roehrs, T., Roth, T., 'Hypnotic' prescription patterns in a large managed-care population. *Sleep Med* 5, 463-466, 2004.
- Scharf, M.B., Sachais, B.A., Sleep laboratory evaluation of the effects and efficacy of trazodone in depressed insomniac patients. *J Clin Psychiatry* 51 Suppl, 13-17, 1990.
- Schittecatte, M., Dumont, F., Machowski, R., et al., Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology* 46, 197-201, 2002.
- Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., et al., Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 4, 487-504, 2008.
- Sharpley, A.L., Attenburrow, M.E., Hafizi, S., Cowen, P.J., Olanzapine increases slow wave sleep and sleep continuity in SSRI-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 66, 450-454, 2005.
- Sharpley, A.L., Bhagwagar, Z., Hafizi, S., et al., Risperidone augmentation decreases rapid eye movement sleep and decreases wake in treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 64, 192-196, 2003.
- Smith, M.T., Huang, M.I., Manber, R., Cognitive behavior therapy for chronic insomnia occurring within the context of medical and psychiatric disorders. *Clin Psychol Rev* 25, 559-592, 2005.
- Smith, W.T., Londeborg, P.D., Glaudin, V., Painter, J.R., Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? *J Affect Disord* 70, 251-259, 2002.
- Spitzer, R., L., Endicott, J., Robins, E., et al., Preliminary report of the reliability of research diagnostic criteria (RDC) applied to psychiatric case records. Prediction in Psychopharmacology: Preclinical and Clinical Correlates. Edited by Sudilovsky A, Gershon S, 1-47, 1975.
- Stein, D.J., Lopez, A.G., Effects of escitalopram on sleep problems in patients with major depression or generalized anxiety disorder. *Adv Ther* 28, 1021-1037, 2011.
- Sunderajan, P., Gaynes, B.N., Wisniewski, S.R., et al., Insomnia in patients with depression: a STAR*D report. *CNS Spectr* 15, 394-404, 2010.
- Thase, M.E., Murck, H., Post, A., Clinical relevance of disturbances of sleep and vigilance in major depressive disorder: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 12, 2010.
- Tuunainen, A., Kripke, D.F., Endo, T., Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* Cd004050, 2004.
- Uchimura, N., Ogawa, A., Hamamura, M., et al., Efficacy and safety of ramelteon in Japanese adults with chronic insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Expert Rev Neurother* 11, 215-224, 2011.
- Uchiyama, M., Hamamura, M., Kuwano, T., et al., Long-term safety and efficacy of ramelteon in Japanese patients with chronic insomnia. *Sleep Med* 12, 127-133, 2011a.
- Uchiyama, M., Inoue, Y., Uchimura, N., et al., Clinical significance and management of insomnia. *Sleep Biol Rhythms* 9, 63-72, 2011b.
- 内村直尚, 精神疾患に併存する睡眠障害の診断と治療 精神疾患と睡眠時無呼吸症候群. *精神神経学雑誌* 112, 906-911, 2010.

内山 真, 睡眠障害の診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究総括研究報告書 = Study project on diagnostic and therapeutic guidelines for sleep disorders. [国立精神・神経センター精神保健研究所], 市川, pp. 9-15. 2002.

内山 真, 最新臨床睡眠学-睡眠障害の基礎と臨床- 睡眠障害の治療法 薬物療法 ラメルテオンの臨床. 日本臨床 71, 215-224, 2013.

Van Mill, J.G., Vogelzangs, N., van Someren, E.J., et al., Sleep duration, but not insomnia, predicts the 2-year course of depressive and anxiety disorders. J Clin Psychiatry 75, 119-126, 2014.

Walsh, J.K., Roehrs, T., Roth, T., Pharmacologic treatment of primary insomnia, In: Kryger, M., Roth, T., Dement, W. (Eds.), Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. WB Saunders Company, Philadelphia, pp. 749-760, 2005.

Watanabe, N., Furukawa, T.A., Shimodera, S., et al., Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. J Clin Psychiatry 72, 1651-1658, 2011.

Wehr, T.A., Turner, E.H., Shimada, J.M., et al., Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. Biol Psychiatry 43, 822-828, 1998.

Wirz-Justice, A., Quinto, C., Cajochen, C., et al., A rapid-cycling bipolar patient treated with long nights, bedrest, and light. Biol Psychiatry 45, 1075-1077, 1999.

World Health Organization, ICD-10 精神および行動の障害: 臨床記述と診断ガイドライン. 医学書院, 東京, 2005.

Yamashita, H., Morinobu, S., Yamawaki, S., et al., Effect of risperidone on sleep in schizophrenia: a comparison with haloperidol. Psychiatry Res 109, 137-142, 2002.

Yates, W.R., Mitchell, J., John Rush, A., et al., Clinical features of depression in outpatients with and without co-occurring general medical conditions in STAR*D: confirmatory analysis. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 9, 7-15, 2007.

Yokoyama, E., Kaneita, Y., Saito, Y., et al., Association between depression and insomnia subtypes: a longitudinal study on the elderly in Japan. Sleep 33, 1693-1702, 2010.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., et al., The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328, 1230-1235, 1993.

Zhai, L., Zhang, H., Zhang, D., SLEEP DURATION AND DEPRESSION AMONG ADULTS: A META-ANALYSIS OF PROSPECTIVE STUDIES. Depress Anxiety 32, 664-670, 2015.

Zimmerman, M., Posternak, M.A., Attiullah, N., et al., Why isn't bupropion the most frequently prescribed antidepressant? J Clin Psychiatry 66, 603-610, 2005.