

## 第 102 回日本精神神経学会総会

## 教 育 講 演

## SSRI の功罪——新規抗うつ薬の光と影——

田 島 治 (杏林大学保健学部精神保健学教室)

SSRI の導入後、抗うつ薬の売り上げは急増して欧米各国と同様の経過を辿っている。SSRI は三環・四環系抗うつ薬とは異なる消化器症状の出現や、臨床効果の手ごたえの弱さなどの批判を受けながらも、第一選択の抗うつ薬として推奨されたことから、プライマリケアにおいても広く用いられるようになってきている。SSRI がうつ病や不安障害の臨床に果たした役割は否定できないが、離脱症状や中枢刺激による activation syndrome の頻度や症状の強さは処方する医師の予想以上であるにもかかわらず、十分な情報開示と適切な対策が取られなかったのも事実である。ここでは SSRI の登場が果たしたプラスの側面と、離脱症状や activation syndrome、自殺関連行動などのリスク及びそれが十分に認識されなかった今日の精神医学と精神医療の問題点を指摘した。

## はじめに

1999年に我が国初の SSRI であるフルボキサミンが導入され、翌 2000 年の秋には 2 番目の SSRI としてパロキセチンが、また最初の SNRI としてミルナシプランが登場した。新規向精神薬の導入が遅れ、Berger と Fukunishi により、欧米各国ばかりでなくアジアの諸国よりも古い装備で戦う我が国の精神医療の現状と、ユーザーの不幸を憂える提言が Science に出されたのはその数年前のことであった。SSRI の導入後、抗うつ薬の売り上げは急増して年間数百億円以上となり欧米各国と同様の経過を辿っている。期待の新規抗うつ薬は既存の三環系や四環系抗うつ薬とは異なる消化器症状の出現や、臨床効果の手ごたえの弱さなどの批判を受けながらも、強力なマーケティングと我が国のアルゴリズムにおいても第一選択の抗うつ薬として推奨されたことから、プライマリケアにおいても広く用いられるようになってきている。

SSRI がうつ病や不安障害の臨床に果たした役

割は否定できないが、SSRI の離脱症状や、不安と不眠、焦燥感、パニック発作、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア、軽躁、躁などの惹起すなわち中枢刺激による activation syndrome の頻度や症状の強さは処方する医師の予想以上であるにもかかわらず、十分な情報開示と適切な対策が取られなかったのも事実である。

ここでは SSRI の登場が果たしたプラスの側面と、離脱症状や activation syndrome、自殺関連行動などのリスク及びそれが十分に認識されなかった今日の精神医学と精神医療の問題点について考えてみたい。

I. 急増する新規抗うつ薬の処方と  
安全性に対する論議

SSRI の登場により、うつ病や各種不安障害に対する関心が高まり、基礎的及び臨床的な研究が活発となり、不安とうつを中心にメンタルヘルス全般に精神科医が関わる可能性を広げた。また新規抗うつ薬と非定型抗精神病薬の登場とその強力

なマーケティングが、精神疾患に対するスティグマ軽減に大きな役割を果たしたことは確かである。

今やうつ病は都市部を中心に急激に増加した精神科診療所の最大の顧客である。厚生労働省による平成14年度の全国患者実態調査の結果をみると、うつ病を中心とする気分障害で治療を受けている患者数は推定71万人とすでに統合失調症に迫る勢いである。1984年度の調査では気分障害の患者数が10万人以下であったことを考えると、この急激な変化にはさまざまな要因が関与しているものと思われる(追記:平成17年度調査では92万人に)。

精神医療に変革が生じたのはうつ病や不安障害の患者の増加といった疾病構造の変化によるばかりではない。DSM-IIIの登場と、SSRIや非定型抗精神病薬に代表される新規向精神薬の登場が、精神疾患の大衆化と医薬品の市場としての可能性を明らかにしたのである。

一方我が国ではバブル経済崩壊後の不況と失業率の上昇の影響もあり、1998年にはそれまで2万人台であった自殺者数が一気に1万人近くも増え、年間3万2千人台に達した。その後現在まで7年連続して年間の自殺者数が3万人を超える事態が続いており、自殺防止がメンタルヘルスの最重要課題となり国をあげての対策が始まっている。この自殺防止対策においてはうつ病の早期発見と適切な対応が重要な柱となっており、薬物療法の果たす役割も期待されている。

その一方で市場原理に基づく新規向精神薬のマーケティングでは、プラス面の過度の強調とマイナス面の情報不足や故意の隠蔽が問題となっている。英国に端を発したSSRIによる自殺念慮や自傷行為、自殺企図、自殺などの自殺関連行動の惹起は、わが国においても18歳未満のうつ病患者に対するパロキセチンの禁忌(現在は慎重投与に変更されている)という事態となったが、臨床試験の結果を中心とした今日のエビデンスに基づいた精神医療のあり方に大きな疑問を投げかけることとなった。

2004年10月15日には米国食品医薬品局

(FDA)より新規抗うつ薬に対して最も強い警告であるblack box warning(黒枠警告)が出され、同年12月6日にはSSRIの安全性に関して英国医薬品規制庁(MHRA)の医薬安全性委員会の報告が出され波紋を呼んだ。SSRIの登場は医療の世界にマーケティングやブランド化の手法を導入させたため、疾患概念や臨床試験のエビデンスに対する懸念を呼び起こしている。過剰診断や過剰治療のリスクが問題となっている。我が国の精神科医からもうつ病の範囲が広すぎるのではないかと、操作的診断では抗うつ薬の適用を誤る、SSRI、SNRI主体の治療アルゴリズムは排除すべきとの声もある一方で、診断範囲の広がりも問題だが、うつ病と正しく診断されていないケースも多く、プライマリケア医や一般市民への啓発もまだまだ必要であるとの声もある。ただしその場合には厳密に診断基準を守るべきとの意見である。

今日のSSRIと自殺に関する問題を最初に指摘したのは1990年のTeicherらの報告である<sup>21)</sup>。彼らは最近では重篤な希死念慮のなかった6例のうつ病患者に強度かつ暴力的な自殺念慮のとりわれがフルオキセチン投与の2~7週間後に出現し、この状態がフルオキセチンの中止後最短で3日間、最長で3ヶ月間持続したことを報告した。これらの患者のいずれもが他の向精神薬の投与で同様の状態を経験したことはなかった。Teicherらは9つのメカニズムを推定している。すなわち1)希死念慮のあるうつ病患者を賦活、2)うつ病が逆に悪化、3)アカシジアの惹起、4)パニックと不安の惹起、5)躁や躁うつ混合状態の惹起、6)不眠や睡眠構造の障害の惹起、7)強迫的な自殺へのとりわれの惹起、8)敵意を伴うボーダーライン状態の惹起、9)脳波活動の変容の惹起である。特に彼らはアカシジアにより自殺が惹起されたと推定した。うつ病の場合は自責や自己嫌悪、絶望にとられることにより自殺が惹起されるのに対して、アカシジアではそれによる不安や恐怖、強い焦燥感という心身の状態から逃れたいというとりわれから自殺が惹起されると推定された。

## II. 抗うつ薬と自殺を巡る難問——SSRI で自殺が増えるという主張

抗うつ薬特に SSRI による自殺関連行動の惹起が大きな論議的となっている。自殺行動のモデルとしては Mann<sup>13)</sup> のモデルがある。うつ病や精神病などがあつたり、重大なライフイベントによって孤立無援の絶望や生きる意味を見失い、抑うつ感とともに自殺念慮が生じる。これにはノルアドレナリン系の活動性の低下の関与が推定される。具体的な自殺の計画に衝動性というエネルギーが加わると自殺行為に繋がる。衝動性にはセロトニン系の活動性の低下の関与が推定されている。このモデルではノルアドレナリン系やセロトニン系の伝達を促進する抗うつ薬は自殺防止に働くと考えられる。しかし既にイミプラミン登場初期に抗うつ薬がうつ病の治療初期に自殺を惹起することが報告されていた<sup>14)</sup>。これは三環系抗うつ薬が気分が改善する前に、気力を亢進させることにより一時的に激越を惹起することによるものと考えられている。治療の継続により激越が低下し、気分と気力が改善すると最終的には自殺のリスクは減ると考えられている。

一方我が国でも新規抗うつ薬の導入に当たってはプラセボを対照とした試験が必要となっている。プラセボを用いることによって自殺のリスクが高まらないか倫理的な問題が議論されたが、FDA に提出された臨床試験のデータの解析結果では抗うつ薬とプラセボで自殺率に有意差がないことが報告されている<sup>10)</sup>。この報告は SSRI と他の抗うつ薬、プラセボの自殺率を検討したもので、9 つの SSRI の比較対照試験では自殺率には 3 群間に有意差が認められなかった。これに対して SSRI による自殺惹起のリスクを指摘し続けている Healy はうつ病を対象とした試験、不安障害を対象とした試験のいずれにおいてもプラセボ群に比べて SSRI 投与群で自殺関連行動のイベント数が多かったことを指摘している。特に彼は FDA への報告ではプラセボ反応を除くための、プラセボランインあるいはプラセボリードインと呼ばれるシングルブラインドでプラセボが投与されるウ

オッシュアウト期間中と、試験薬投与終了後のプラセボ投与期間に生じた自殺関連行動が意図的にプラセボ投与群のイベントにカウントされ、実薬群で生じたイベント数との差を小さくすることが行われていたことを明らかにした。彼は前後のプラセボウオッシュアウト中のイベントを除いて相対的危険を再検討すると、自殺と自殺企図のいずれも SSRI を代表とする新規抗うつ薬が惹起するリスクがあることを示し警告を発している<sup>7)</sup>。

これに対して米国の Jick ら<sup>9)</sup> は、英国のプライマリケアにおける抗うつ薬の処方データベースのレトロスペクティブな調査から、抗うつ薬の処方と自傷、自殺念慮、自殺企図、自殺との関連を検討している。これは英国の一般診療におけるデータベースを用いたもので、1993～1999 年の間に診断に関わらず、抗うつ薬を処方された 15 万 9810 人における自殺関連イベントを解析したものである。非致死的な自殺行動のオッズ比はドチエピンを 1 とするとアミトリプチリンは 0.83 であったのに対して、フルオキセチンは 1.16、パロキセチンは 1.29 と有意差はないものの若干 SSRI の方が高かった。Jick は SSRI がリスクの高い患者に投与されやすいことによるものであろうと推測している。特に抗うつ薬の投与開始からの時間と非致死的な自殺行動のリスクに影響することを明らかにした。最初の 9 日間のオッズ比は 4.07、10～29 日間のオッズ比は 2.88、30～89 日間のオッズ比は 1.53、90 日以上は 1.00 と、投与初期の 9 日間、1 ヶ月間は抗うつ薬の種類に関わらず要注意であることを示した。

## III. 各国規制当局における一連の動き

米国での小児・思春期に対する SSRI の使用状況をみると、中枢刺激薬に次いで 2 番目に多いが、精神科医が処方しているのは 20% 以下にすぎないことが報告されている<sup>19)</sup>。我が国の精神科診療所においても思春期の患者に用いられる向精神薬としては抗うつ薬が多く、中でも SSRI や SNRI などの新規抗うつ薬が用いられることが多い<sup>20)</sup>。小児・思春期を対象とした臨床試験における自殺

表1 SSRI を巡る一連の動き

2003年6月	英国 MHRA	パロキセチン 18歳未満の大うつ病禁忌に
2003年6月	米国 FDA	同様の警告
2003年8月	英国 MHRA	ベンラファキシン小児には控えるようレター
2003年9月	英国 MHRA	
2003年12月	英国 MHRA	フルオキセチン以外すべてに
2004年2月	米国 FDA 諮問委員会 公聴会	
2004年3月	米国 FDA	成人にもうつ病悪化と自殺傾向注意が
2004年10月	米国 FDA	新規抗うつ薬すべてに黒枠警告を
2004年12月	英国 MHRA	小児・思春期と成人に対する新規抗うつ薬のリスクを
2005年7月	米国 FDA	成人でも同様の警告を再度

関連イベントの解析結果をみると FDA の解析結果でも、その後のコロビア大学による解析結果でも SSRI のリスク比が高いことが明らかである。コロビア大学の解析結果をみるとパロキセチンのリスク比は 2.65 (95% 信頼区間は 1.00~7.02)、セルトラリンのリスク比は 1.48 (0.42~5.24)、フルボキサミンは不安障害の臨床試験だけであるが 5.52 (0.27~112.55) と高く、大うつ病性障害を対象とした臨床試験の結果だけをみても SSRI のリスク比は 1.41 (0.84~2.37)、不安障害を対象とした臨床試験のリスク比は 2.17 (0.72~6.48) と高い。比較的セロトニン再取り込み阻害作用の強い SNRI であるベンラファキシンのリスク比も 4.97 (1.09~22.72) と非常に高かった。表 1 に 2003 年の 6 月の英国における 18 歳未満の大うつ病性障害に対するパロキセチンの禁忌に始まり、2005 年 7 月の FDA による成人に対する警告に至る SSRI を巡る一連の動きを示した。

#### IV. SSRI の処方急増と自殺率の推移

世界における自殺の現状をみると年間約 100 万人の自殺者数が推定されており、自殺企図はその 10~20 倍にも上ると考えられている。米国では自殺は 15~34 歳代の死亡原因の第 3 位、中国、スウェーデン、オーストラリア、ニュージーランドでは若者の死亡原因の第 1 位である。中国では年間 28 万 6000 人の自殺者があり、15~34 歳代

では死亡原因の第 1 位となっている。

抗うつ薬の処方の増加と自殺率の変化との関連をみると、抗うつ薬の処方の増加に伴いヨーロッパ、スカンディナビア、米国、オーストラリアでは自殺率が低下している。スウェーデンでは SSRI の処方の倍増に伴い自殺率が 25% 低下している。イタリアでは抗うつ薬の処方が 36% 増加したのに対し、女性の自殺率のみが 18% 低下した。アイスランドでは SSRI の処方が 4 倍に増加したが自殺率に変化はなく、日本でも現時点では同様に自殺率は低下していない。

米国における自殺率の変化をみると、1985~1999 年の間に抗うつ薬の処方は 4 倍に増加し、自殺率は 13.5% 低下している。特に SSRI の処方率の上昇と自殺率の低下に相関がみられている。これは自殺率に影響する失業率とアルコール商品で補正しても同様の結果であった。特に 1997~2000 年の間に女性では抗うつ薬の処方の増加が男性の 2 倍で、年齢補正すると女性では自殺率が 22.5% 低下したのに対して、男性では 12.8% であった<sup>5)</sup>。

#### V. SSRI の臨床試験のデータではどうか

次にプラセボを対照とした臨床試験のデータから、SSRI と希死念慮や自傷行為、自殺企図、自殺などの自殺関連事象 suicidality のリスクとの関連について検討してみたい。Teicher らによりフルオキセチンの投与に伴う強度の自殺念慮出現

の報告の後、SSRI による自殺のリスクの増大が大きな問題となり、SSRI と他の抗うつ薬との suicidality のリスクの比較が行われた。6 つの二重盲検比較試験（5 つはランダム化）において他の抗うつ薬と比較したところ（296 例）、3 つの研究で SSRI 投与群で suicidality ないし自殺念慮が有意に改善し、1 つの研究では自殺念慮がより早く改善する傾向が認められた。他も 2 つの研究では suicidality のどの評価にも差が認められなかった<sup>3,4,15-18</sup>。一方 2004 年に公表された英国医薬品規制庁（MHRA）の報告から、18 歳以下のうつ病を対象としたプラセボ比較試験における自殺関連事象（自殺念慮と自傷）のオッズ比をみると、有意ではないもののプラセボに比べてパロキセチンは 1.5 とオッズ比が高かった。同じ報告から自傷について年齢との関連をみると、三環系抗うつ薬と比較し SSRI は 18 歳以下での自傷のオッズ比が 1.6 と高かった。

若年の患者で SSRI による自傷の頻度が高い原因として中枢セロトニン系の機能の未熟なことが動物実験のデータから推定される。未熟なラットではデシプラミンやセルトラリンの慢性投与によってもシナプス後部の受容体の脱感作が生じないことが示されており、発達段階によりセロトニン系やノルアドレナリン系の機能には明らかな違いがある。プロラクチン反応の低下からセロトニン系特に 5-HT<sub>1A</sub> 受容体が十分に機能していないことが推定される（自己受容体とヘテロ受容体ともに）<sup>2</sup>。こうした生物学的な違いを反映して、SSRI を小児・思春期の患者に投与する場合にはアカシジアや脱抑制や賦活が出やすく、衝動的になりやすいとともに、薬物代謝速度が速いため離脱症状が出やすい。思春期のうつ病に対するフルオキセチンと認知行動療法及びその併用療法を比較した研究では suicidality は全体としては改善することが報告されている。この研究では 12~17 歳のうつ病 369 例を対象にして 12 週間の試験が実施された。Suicidality や homicidality のあるケースは除外された。全体としては suicidality は改善したものの、傷害関連事象の

相対リスクは SSRI 投与群で有意に高いことが示されている<sup>14</sup>。

一方米国 FDA の Hammad の解析結果では自殺行動と自殺念慮の相対リスクは、SSRI がプラセボよりも高いことが示されている<sup>9</sup>。パロキセチンの場合大うつ病性障害を対象とした試験では相対リスクが 2.15（95% 信頼区間 0.71~6.52）、不安障害を加えると 2.65（1.00~7.02）、フルボキサミンは不安障害を対象とした試験で 5.52（0.27~112.55）、セルトラリンは大うつ病性障害を対象とした試験では 2.16（0.48~9.62）、不安障害を加えると 1.48（0.42~5.24）であった。セロトニン再取り込み阻害作用の強い SNRI であるベンラファキシンの場合、大うつ病性障害を対象とした試験の結果では 8.84（1.12~69.51）と非常に高く、不安障害を加えると 4.97（1.09~22.72）と高いことが明らかにされている。

特に小児・思春期のうつ病性障害を対象とした試験の解析結果から、敵意と激越興奮の相対リスクをみると、SSRI の中でもパロキセチンは 7.69（1.80~32.99）と非常に高いことが示されている。

## VI. 安全に SSRI を使用するには —そのリスクとベネフィット

SSRI による中枢刺激ないし賦活症状の出現に関して、すでにフルオキセチンの米国における承認申請時に報告がなされている。フルオキセチン投与群では 38% に神経過敏や不安、激越、不眠などの中枢刺激薬と同様の副作用が認められたのに対して、プラセボ群では 19% だけであった。SSRI の中枢刺激症状としては、激越や軽躁、自傷行為、易刺激性、不穏と多動などの行動賦活症状、前頭葉性の脱抑制症状、アカシジアに続発する激越興奮、徐波睡眠やレム睡眠の抑制、不眠と傾眠などの睡眠障害、頭痛、嘔気や体重減少（フルオキセチン）、体重増加（パロキセチン）などの消化器症状の出現がある。

米国の FDA は抗うつ薬による賦活症候群 activation syndrome として、不安、焦燥、パニック

発作, 不眠, 易刺激性, 敵意, 衝動性, アカシジア, 軽躁, 躁などを挙げている。

これに対して Breggin<sup>1)</sup> は SSRI や SNRI によって生じる可能性のある攻撃性を伴う行動として以下の 4 つを挙げている。1 つは軽い不眠や神経過敏, 不安, 多動, 易刺激性などから激越うつ病, 脱抑制と不眠, 誇大性に抑うつと自殺傾向を伴う躁状態を含む一連の中枢刺激症状, 2 番目が基礎のうつ病が著しく悪化した激越うつ病の状態です。3 番目が基礎の抑うつ症状の悪化を伴うことが多い自己あるいは他者に対する攻撃の強迫的などらわれ, 4 番目が精神状態が悪化し, 易刺激性, 自己あるいは他者に対する攻撃性も伴うアカシジアの状態である。こうした抗うつ薬による行動毒性は発症が急激で (特に投与開始や用量変更の 2 ヶ月以内), 他の中枢性の副作用を伴い, 強迫的, 暴力的な色彩が強いのが特徴である。起因薬剤の投与終了により精神状態は著しく改善する。

一方 SSRI の処方急増で注意が必要なのが中断 (離脱) 症候群である。これは予想以上に多く, 重症例, 遷延する例もある。多くは見逃されており, めまいが顕著な例は耳鼻科に, 消化器症状が目立つ例は内科に (インフルエンザと誤診される例もある), 精神症状が目立つ例, 重症例は救急外来を受診するが原疾患の再燃, 悪化と誤診される例が多い。ユーザー側の情報が多く過剰反応や中断 (離脱) 恐怖に発展する例もある。SSRI の中断症候群は SSRI を 4 週間以上継続投与すると出現する。急激な減量や中断だけでなく, パロキセチンの場合には通常の減量でも 1~3 日以内に出現する。

主な症状はめまいや歩行不安定, 吐き気, 頭痛, 悪寒, 知覚異常 (電撃感), 遊泳感, 浮遊酩酊感, 突然泣く, 抑うつ気分, 易刺激性, 情動不安定などであり, 通常は SSRI の再服用で 24 時間以内に消失する。薬効力価が高く, 非線形の血中濃度の変化を示し, 活性代謝産物がなく, 抗コリン作用を有するパロキセチンで最もやすい。入江ら<sup>8)</sup> の報告でも, 10 mg を投与したときの 1 mg

当たりの最大血中濃度を 1 とすると, 20 mg を投与すると 1 mg 当たり 1.98 倍に, 40 mg を投与すると 1 mg 当たり 4.69 倍に著しく増加することが示されている。

欧米では SSRI を服用したまま妊娠・出産するケースが増えている。新生児においても中枢神経系のセロトニン性の副作用やセロトニン症候群, 離脱症候群を示した例が報告されており, 注意が喚起されている。Laine ら<sup>12)</sup> の研究では SSRI を母体が投与されていた群では出産後 1~4 日のセロトニン症状のスコアが 4 倍に増加し, 振戦や不穏, 筋強剛などがみられ, 新生児の平均血清 SSRI レベルは成人と同様の範囲で, 症状の消失は血清レベルと相関することが示されている。パロキセチンは心房及び心室中核欠損を起こすリスクが高いことが示され, 米国の FDA は妊娠初期 3 ヶ月には服用すべきでない薬剤, 妊娠の可能性のある女性は服用を避けるべきカテゴリー D の薬剤として注意を喚起している。

このようにうつ病や不安障害の第一選択の薬物として世界中で広く用いられている SSRI であるが, そのリスクとベネフィットを十分に考慮して用いる必要がある。英国の国立臨床技術評価機構 (NICE) のうつ病診療のガイドラインではうつ病の第一選択薬は SSRI であるが, 18 歳未満や 30 歳未満では中枢刺激症状出現のリスクが高く, 投与開始前にリスクとベネフィットを考慮して慎重に用いるべきとしている。投与する場合も適切な投与量とすべきとし, ICD-10 の診断基準で症状が 4 つ以下の軽症うつ病では 2 週間以内の注意深い経過観察も必要としている。特に投与初期には抑うつの悪化や, 不安やパニック発作の増悪や新たな出現, 運動不穏の著しい増悪, 焦燥や易刺激性の著しい亢進, どんなものであれ自傷の試みが出現, 新たに希死念慮が出現したり急に希死念慮が増悪, 急に早口多弁になる, 活動性の亢進や著しい多動, 睡眠欲求の低下などの賦活症状の出現に十分注意すべきとしている。

## おわりに

SSRI による自殺関連事象誘発の絶対的なリスクは小さいかもしれないが、予防医学の大家 Rose はリスクが小さくても多数の人が曝されると、高いリスクに少数の人が曝されたよりもはるかに多くの事例が生じてしまう危険性を指摘している。ここでは、我が国でもうつ病や各種不安障害の第一選択の薬物として急激に処方が増加している SSRI のリスクとベネフィット、特に自殺関連事象の誘発の原因ともなる賦活症候群と中断症候群について詳細に検討した。

## 文 献

- 1) Breggin, P.R.: Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): A review and analysis. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 16; 31-49, 2003/2004
- 2) Carrey, N.J., Dursun, S., Clements, R., et al.: Noradrenergic and serotonergic neuroendocrine responses in prepubertal, peripubertal, and postpubertal rats pretreated with desipramine and sertraline. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (8); 999-1006, discussion 1007-1009, 2002
- 3) de Wilde, J., Mertens, C., Overo, K.F., et al.: Citalopram versus mianserin. A controlled, double-blind trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, 72 (1); 89-96, 1985
- 4) Gonella, G., Bagnoli, G., Ecari, U.: Fluvoxamine and imipramine in the treatment of depressive patients: a double-blind controlled study. *Curr Med Res Opin*, 12 (3); 177-184, 1990
- 5) Grunebaum, M.F., Ellis, S.P., Li, S., et al.: Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry*, 65 (11); 1456-1462, 2004
- 6) Hammad, T.A., Laughren, T., Racoosin, J.: Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (3); 332-339, 2006
- 7) Healy, D., Whitaker, C.: Antidepressants and suicide: risk-benefit conundrums. *J Psychiatry Neurosci*, 28 (5); 331-337, 2003
- 8) 入江 廣, 藤田雅巳, 井之川芳之ほか: 塩酸パロキセチンの第 I 相臨床試験 (第 3 報) —健康成人男子に塩

酸パロキセチン 10, 20, および 40 mg を単回経口投与した時の薬物動態に関する検討—。薬理と治療, 28 (Suppl 1); 47-68, 2000

- 9) Jick, H., Kaye, J.A., Jick, S.S.: Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 21; 292 (3); 338-343, 2004
- 10) Khan, A., Khan, S., Kolts, R., et al.: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*, 160 (4); 790-792, 2003
- 11) Kielholz, P., Battegay, R.: Behandlung depressiver Zustandsbilder, unter spezieller Berücksichtigung von Tofranil, einem neuen Antidepressivum. *Schweiz Med Wochenschr*, 88; 763-767, 1958
- 12) Laine, K., Heikkinen, T., Ekblad, U., et al.: Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (7); 720-726, 2003
- 13) Mann, J.J., Arango, V.: Integration of neurobiology and psychopathology in a unified model of suicidal behavior. *J Clin Psychopharmacol*, 12 (2 Suppl); 2S-7S, 1992
- 14) 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*, 18; 292 (7); 807-820, 2004
- 15) Montgomery, S.A., McAuley, R., Rani, S.J., et al.: A double blind comparison of zimelidine and amitriptyline in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 290; 314-327, 1981
- 16) Mullinn, J.M., Pandita-Gunawardena, V.R., Whitehead, A.M.: A double-blind comparison of fluvoxamine and dothiepin in the treatment of major affective disorder. *Br J Clin Pract*, 42 (2); 51-55, 1988
- 17) Nathan, R.S., Perel, J.M., Pollock, B.G., et al.: The role of neuropharmacologic selectivity in antidepressant action: fluvoxamine versus desipramine. *J Clin Psychiatry*, 51 (9); 367-372, 1990
- 18) Perez, A., Ashford, J.J.: A double-blind, randomized comparison of fluvoxamine with mianserin in depressive illness. *Curr Med Res Opin*, 12 (4); 234-241,

1990

19) Schreter, R.K.: Economic grand rounds: trends in managed care, 2000 edition. Psychiatr Serv, 51 (12); 1493-1495, 2000.

20) 田島 治, 森田裕子: 精神科診療所における思春

期医療の実態調査. 日本医事新報, (0385-9215) 4207; 27-32, 2004

21) Teicher, M.H., Glod, C., Cole, J.O.: Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. Am J Psychiatry, 147 (2); 207-210, 1990

---