

## 特集 最近のうつ病の病型と治療

## 変わりゆくうつ病の薬物療法

渡邊 衡一郎

1999年にわが国で新規抗うつ薬フルボキサミンが紹介され、うつ病治療の中心は薬物療法となった。しかしここ数年、そうした単純に抗うつ薬を処方して様子を見るというアプローチでは臨床上、うまくいかないが増えてきた。

まず治療ゴールとして remission, recovery が設定されたこと、服薬アドヒアランスが統合失調症と並んで不良であることが明らかとなった。副作用に焦点をあてると、患者にとって眠気・だるさが最も苦痛であり、ときに不安・焦燥を惹起させることもあるため、抗うつ薬の鎮静系・非鎮静系との使い分けや対処方法までも含めた副作用についての説明をすることが勧められる。またうつ状態とされる中に双極性障害が含まれることもあり、できるだけ早期に躁転の可能性を察知し、気分安定薬を処方することで厄介な問題を克服するのが望ましい。なお昨今諸外国のうつ病の治療ガイドラインでは、中等症例には薬物療法が推奨されるが、軽症例ではそれよりも心理療法、場合によっては運動、問題解決技法、自助プログラムへの誘導などレジリアンス（疾病抵抗力）を刺激するようなアプローチが推奨されている。このよううつ病の薬物療法を巡る問題は複雑になってきている。

<索引用語：新規抗うつ薬, remission, 双極性障害, レジリアンス, ガイドライン>

## 1. はじめに

フルボキサミンが1999年に紹介され、早や10年余りが経つ。これまでSSRIが3種、SNRIが2種、そしてNaSSAミルタザピンと続々と登場し、現在これら新規抗うつ薬は治療の主流となっている。新規抗うつ薬はQOLに悪影響を及ぼすような副作用が少なく、従来薬以上に症状のスペクトラムが広いことから‘使いやすい’と評価されてきた。2010年代に入り、果たしてこの評価はこのまま続いていくのだろうか。ここでは抗うつ薬に関する最近の話題と共に、うつ病の薬物療法の現状と課題について述べる。

## 2. 治療ゴールとして remission・recovery がより注目

従前の抗うつ薬の臨床試験では、評価尺度の評点が50%改善することでその抗うつ薬の効果が

認められると判断されてきた。しかし、重症の患者、例えばハミルトンうつ病評価尺度で50点の患者が25点に改善したとしても、まだ抑うつ症状は残存している。Frankら<sup>10)</sup>はこれでは問題と、1991年治療のゴールはremission（寛解）であるべきとした。例えばハミルトンうつ病評価尺度では7点以下、そしてそれを半年から1年続けることでrecovery（回復）に達すると再燃や自殺の危険が下がるとし、これを治療者は目指すべきと主張した。この考えは次第に浸透し、近年の米国の大うつ病に対する大規模臨床試験 Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) プロジェクトでも、薬物療法や認知療法の効果はこのremissionで判定されている<sup>23)</sup>。2010年発売された新規抗うつ薬も、remissionの達成がプラセボより有意に多かったとその効果について説明しており、こうした治療

表1 APA ガイドラインにおける治療抵抗性うつ病への対応 (文献16より)

- アドヒアランスに配慮
- 無視されがちな因子を見つける
  - 医学的問題
    - ・ 身体合併症
    - ・ 身体治療薬との関係
  - アルコールや物質依存の有無
  - 他の精神科的問題 (併存疾患など)
  - 回復を阻止する心理社会的問題
    - ・ 家族の葛藤, 職場の問題, 経済的問題
- 心理療法や心理社会的アプローチの必要性

前の重症度に依らない, 揺らぐことのないゴールをうつ病治療で目指していくことが求められるようになった。

### 3. うつ病治療のアドヒアランスの現状

先述の STAR\*D プロジェクトでは, まず本邦未発売の SSRI シタロプラムを投与し remission に至らなかった例や治療不耐例は, 第2ステップとして別の SSRI セルトラリン, あるいは SNRI のベンラファキシン, ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬 (NDRI) のプロピオン, さらに認知療法のいずれかに変更するか, NDRI, セロトニン1A 受容体アゴニストであるブスピロン, 認知療法のいずれかを付加するという治療ステップが設定された<sup>23)</sup>。しかしこの2つのステップをもってしても参加者の6割程度しか remission に至らなかった<sup>24)</sup>。薬物療法や認知療法という考えられる治療法をほとんど組み合わせてもこの程度という結果は衝撃であった。

日常臨床において '治療抵抗性' と考えられる患者に遭遇する機会が多い。この治療抵抗性うつ病に対し, 薬物療法以外でどのような点に配慮すべきかについて, 米国精神医学会 (APA) のガイドラインでは表1のように挙げている。ここで心理療法や心理社会的アプローチの重要性など種々の要素が挙げられているが, その筆頭にアドヒアランスに配慮すべきと記されている<sup>16)</sup>。

このアドヒアランスの問題, 統合失調症患者で

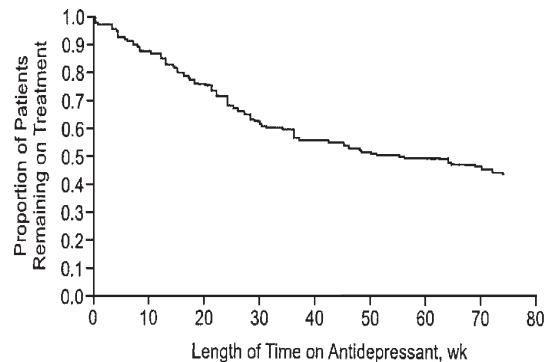


図1 抗うつ薬のアドヒアランスの推移  
フィンランド Vantaa Depression Study (文献18より)

新規の単極性うつ病例 198 名を 18 か月間フォロー

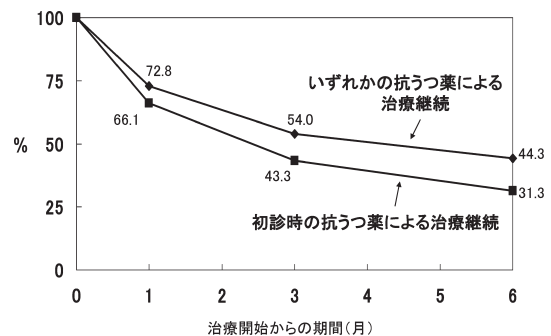


図2 我々の調査でのうつ病患者治療開始後6か月間の治療継続率 (文献26より)  
後方視的に 367 名のうつ病患者を調査

は以前から1年で50%前後が不良になると知られてきたが<sup>8)</sup>, うつ病診療におけるアドヒアランスの状況もここ最近注目されている。図1はフィンランドで心理社会的アプローチなども併用している状況下での研究だが, 治療開始後1年で約半数が不良となっている<sup>18)</sup>。我々も後方視的に外来患者でアドヒアランスを調査したが, 図2のように通常の薬物療法および支持的カウンセリング中心の外来では半年で半数以上が不良となっている<sup>26)</sup>。うつ病治療のアドヒアランスはこうした驚愕の現状なのである。

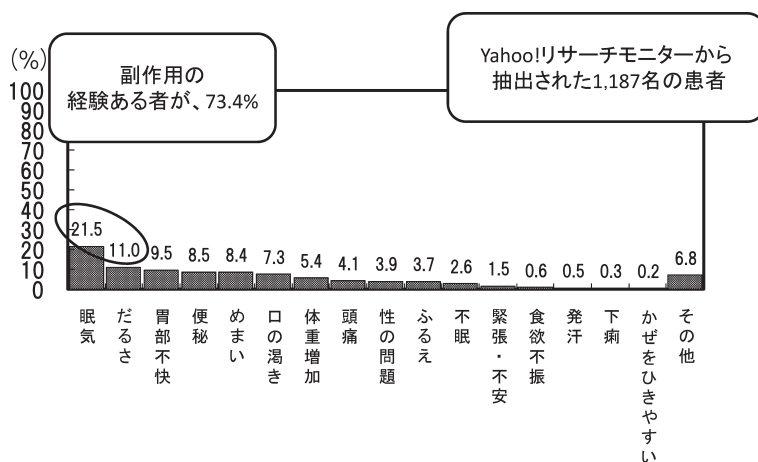


図3 最も辛かった抗うつ薬の副作用 (文献 31 より)

#### 4. 抗うつ薬の副作用

我々は、種々の抗うつ薬の臨床試験で5%以上の発現率を認める、あるいはプラセボと比較して有意に多かった15の副作用に、昨今話題となっている体重増加を加えた計16の副作用について、Yahoo!リサーチモニターの中から無作為に抽出した1,187名の抗うつ薬服用経験のあるうつ病患者に、そうした副作用の経験の有無と対処方法および医師への報告の有無についてウェブ上で尋ねた<sup>31)</sup>。その結果、まず副作用の経験があるとした者は全体の73.4%、871名であった。その中で最も苦しかった副作用を一つ挙げよという問いの結果、図3のように眠気、だるさが上位になり、全体の約3分の1を占めた。なお胃部不快感が3位と続いた。

図4は副作用を経験し、それについて医師に報告したかについて問うた結果である。眠気、胃部不快感、便秘は、医師が普段から尋ねることが多いからかもしれないが、報告の割合は高い。しかし昨今SSRIやSNRIで多いとされている性機能障害の報告の程度は45.7%と低い<sup>31)</sup>。治療者は、ある程度関係性ができた段階で、勇気を出してこの問題について尋ねるべきであろう。なお詳細な検討を加えた結果、この性機能障害について特に女性で主治医に報告できておらず、かつこの

問題について対処ができていないとわかった<sup>17)</sup>。

副作用の中で昨今、他害や自殺関連行為の増加につながるのではと懸念されているのがアクティベーション・シンドロームである。諸外国ではJitteriness/Anxiety (いらいら/不安) Syndromeとも称される<sup>28)</sup>。2004年3月米国食品安全局(FDA)のトークペーパーの中で表2のような症状が挙げられ、これらが自殺企図を増すということで注目を集めた<sup>9)</sup>。

東京女子医科大学のHaradaら<sup>13)</sup>は、後方視的ではあるが、抗うつ薬投与患者の中でこのアクティベーション・シンドロームに合致する者を調べたところ、4.3%が該当したと報告し、特にパーソナリティ障害(その内境界性パーソナリティ障害が67.1%)に投与した際に有意に多く見られたとしている。元々不安・焦燥が起きやすい患者では慎重にすべきということになるだろう。

#### 5. 抗うつ薬間の差異

抗うつ薬の副作用において前述の不安・焦燥と眠気は対極に位置する。表3はThe World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)のガイドラインで示されている、各抗うつ薬毎のこの2つの副作用の強弱の一覧である<sup>4)</sup>。すなわち抗うつ薬は鎮静系(眠気の副作用

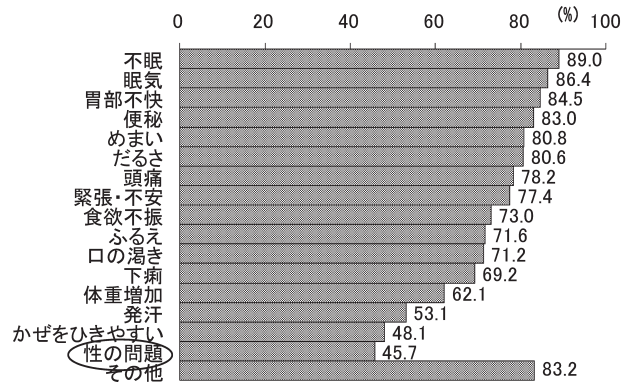


図4 抗うつ薬の各副作用別，医師への報告割合 (文献31より)

表2 アクティベーション・シンドローム (文献9より)

●アクティベーション・シンドロームの一般的症状 (FDA)	
自殺関連事象の背景となり得る中枢刺激症状	
—不安	—敵意
—焦燥	—衝動性
—パニック発作	—アカシジア
—不眠	—軽躁
—易刺激性	—躁状態

あり) と非鎮静系 (不安・焦燥の副作用あり) とに大きく分けられると考える。

これまで新規抗うつ薬は効果はどれも一様と考えられてきたが，新規抗うつ薬同士の head to head trial，即ち新規抗うつ薬間で比較した臨床試験の内，論文化されたものや製薬会社のホームページなどで公表されているものをまとめたメタ解析の結果が，日英伊の研究者達によって Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) Study として紹介された<sup>7)</sup>。この解析の画期的なところは，従前の「効果」における強弱のみならず，副作用や効果不十分など種々の要因による中断ケースを見た「許容性」の面でも比較しているところである。その結果，基準薬であるフルオキセチンと比較し，図5のようにこの両面における抗うつ薬の優劣が示された<sup>20)</sup>。

表3 WFSBP ガイドラインにおける抗うつ薬の副作用プロファイル比較 (文献4より一部抜粋)

薬剤名	過鎮静	不眠/焦燥
Amitriptyline	+++	-
Imipramine	+	++
3環系 Clomipramine	+	+
Nortriptyline	+	+
Amoxapine	+	++
4環系+α Maprotiline	++	-
Mianserin	++	-
Trazodone	++	-
Fluvoxamine	-	+
SSRI Paroxetine	-	++
Sertraline	-	++
SNRI Milnacipran	-	++
Duloxetine	-	++
NaSSA Mirtazapine	++	-

### 6. うつ病の中に双極性障害が潜む可能性

2000年代に入り，うつ病と一旦診断された患者の中に双極性障害が潜む可能性が指摘されるようになった。Goldbergら<sup>12)</sup>は74名の平均23歳の単極性うつ病患者を15年間経過観察した。その結果，大うつ病の診断で続けたものは59%であった。すなわち15年の経過中双極性障害の診断に転じたものが41%もいた。そのうち軽躁は26%と躁(15%)よりも多かったのである。

Akiskalら<sup>2)</sup>は，大うつ病エピソードにある外来患者563名に対して改めて構造化面接を施行したところ，実にその56.8%が双極II型障害であ

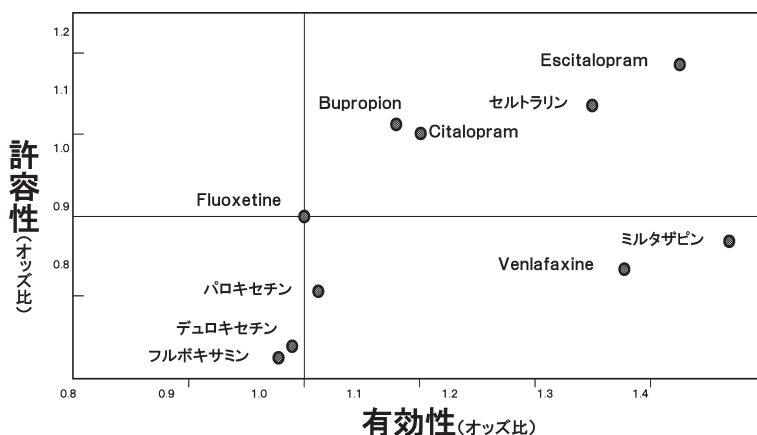


図5 MANGA Study における二つの側面から見た新規抗うつ薬の位置 (文献 20 より)

ったと報告した。ただ通常 DSM-IVにおける軽躁エピソードの診断基準は、そのように診断するために4日間症状が持続することを求めているのに対し、2日間で十分と判断し、さらに気分よりも行動に焦点をあてて情報を収集した結果、示された頻度である。双極性障害を本来よりも広く捉えようといささか恣意的な印象を持つ。しかし、そのようにして広く定義した双極II型障害と大うつ病でい続けたものを比較すると、双極II型障害に診断が転じた患者はうつ病の発現年齢がより若く、より非定型うつ病の病像をもち、うつ病のエピソード数が多く、またイライラして多弁ということなどが判明した。また、表4にあるようにうつ病でい続けたものの中にも、躁と診断するのに必要とされる症状の項目をいくつかは持ち合わせていることがわかる。双極性障害の診断基準は、うつ病のエピソードに加えて、こうした躁症状を、4つ以上別の時期に持ち合わせたことがあるかが求められるが、その回数次第で診断が異なるという微妙な基準になっている。すなわち軽躁と診断されるのに必要となる症状が規定の4つ未満の3つ以下という「閾値下軽躁」がある訳で、今後この群への対応が議論となっていくであろう。

また双極性障害でなくうつ病と診断される患者の内、双極性の要素 (bipolarity) を併せもつ患

者がいるという議論の流れで、Ghaemi<sup>11)</sup>は表5のように双極スペクトラム障害の概念を打ち出した。近々紹介される DSM-Vでは薬剤性躁転も双極性障害に含まれる予定のようだが、いずれにせよ明らかな躁症状をしっかりと既定の個数を認めなくても、‘双極性’と考えるのが新しい。今後現在の診断基準ではうつ病と見なされるが、これらの項目に合致した場合、少なくとも躁転する可能性が高いと理解しておくことが勧められる。こうしたうつ病と双極性障害との境界線に位置するような病態に対し、どのような薬物療法が望ましいかとの議論はなされているが、いまだ確立したものはない。しかし、双極性うつ病に気分安定薬 (非定型抗精神病薬を含む) + プラセボ群と気分安定薬 + 抗うつ薬群という2群での比較において、特に気分安定薬があれば抗うつ薬は不要という大規模研究の結果からすると<sup>25)</sup>、まず抗うつ薬というよりは気分安定薬へのアクセスの方が望ましいのではと考える。単純に、うつ状態、すなわち抗うつ薬の単独投与という考えを捨て、果たして目の前の患者が抗うつ薬を投与した結果どう変わっていくか先読みすることが求められているといえよう<sup>32)</sup>。

表4 双極II型障害と大うつ病性障害の比較 (文献2より)

要素	双極II型 (N=320)	大うつ病 (N=243)	P
平均年齢 (歳)	41.6 (13.4)	46.6 (14.9)	.0000
最初の抑うつ症状の発現年齢 (歳)	22.8 (10.6)	31.9 (14.0)	.0000
≥5 大うつ病性エピソード数 (%)	81.2	57.6	.0000
最初に非定型病像をもつ割合 (%)	55.0	30.8	.0000
気分易変の傾向 (%)	62.8	33.7	.0000
いらいら感 (%)	60.6	37.8	.0000
軽躁			
睡眠の必要性の低下 (%)	1.8	0.0	.0355
より多弁に (%)	25.6	9.4	.0000
考えが駆け巡るという体験 (%)	74.6	54.7	.0000
注意散漫 (%)	76.5	65.8	.0052
目的志向の活動の増加 (%)	7.5	1.2	.0005
精神運動興奮 (%)	35.0	18.5	.0000
危険な快楽を伴う行動 (%)	18.1	8.6	.0013
大うつエピソード期間中の軽躁症状の数 (SD)	3.0 (1.4)	1.9 (1.3)	.0000

表5 双極スペクトラム障害とは (文献11より)

- A. 少なくとも1回の大うつ病エピソード  
 B. 自然発生的な躁/軽躁病相はこれまでない  
 C. 以下の何れか1つとDの少なくとも2項目 (または以下の2項目とDの1項目) が該当  
 1. 第一度近親における双極性障害の家族歴  
 2. 抗うつ薬によって惹起される躁あるいは軽躁  
 D. Cの項目がなければ、以下の9項目のうち6項目が該当  
 1. 発揚性パーソナリティ  
 2. 反復性大うつ病エピソード (>3)  
 3. 短い大うつ病エピソード (平均3か月未満)  
 4. 非定型うつ症状 (DSM-IVの診断基準)  
 5. 精神病性うつ病  
 6. 大うつ病エピソードの若年発症 (25歳未満)  
 7. 産後うつ病  
 8. 抗うつ薬の効果減弱 (wear-off)  
 9. 3回以上の抗うつ薬治療への非反応

## 7. 諸外国のガイドライン・アルゴリズムに見るうつ病に推奨されている治療

うつ病治療が多様化してきている中、諸外国のガイドラインやアルゴリズムに記載されているうつ病の治療がどのようなものか注目されてきている。わが国では精神科薬物療法研究会 (JPAP)<sup>27)</sup> と Saitama Medication Algorithm Project (SMAP)<sup>15)</sup> があり、そこで軽症・中等症例にお

いては SSRI, SNRI が推奨されている。

### 1) 中等症例

まず中等症例ではほとんどのガイドラインにおいて薬物療法を推奨している。しかし表6のように単純に新規抗うつ薬を推奨しているのではなく、副作用、コスト面、身体合併症や併用薬、そして患者の嗜好などの要素において薬物を選択することを推している<sup>30)</sup>。各薬物のプロフィールに改めて精通することが必要となる。

### 2) 軽症例

一方軽症例に対しては、薬物療法よりも心理療法を推奨している (表7)。しかし、長期の認知行動療法や対人関係療法は、費用対効果の問題からか推奨されていない。むしろ、問題解決技法や簡単なサポートがよいとしている。米国テキサス州の Texas Medication Algorithm Project (TMAP) では、薬物アルゴリズムであるのに、表7のようにまずは心理療法を、さらには運動や食事に対応し、それから薬物療法を検討すべきとしている<sup>29)</sup>。さらに英国 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ガイドラインでは、パンフレットを渡し、自助プログラムに誘導すること、同様に運動など、まずは簡単でありながら効果がある程度予想される介入を試

表6 種々のうつ病ガイドラインに見る抗うつ薬の薬物選択で考慮すべき要素  
(文献 30 より一部改変)

	患者の嗜好	事前の反応	症状	身体合併症	身体治療併用薬	薬物への家族の反応	薬物相互作用	費用	副作用	臨床試験のデータ	新規抗うつ薬推奨	自殺の危険性	その他
JPAP		○	○	○	○	○		○	○		○	○	年齢 入院か外来か 心理・社会適応レベル 支援システムの強度
WFSBP	○	○		○	○	○	○	○	○				事前のアドヒアランス
APA	○	○		○	○	○		○	○	○			精神科的併存症状
NICE	○	○	○						○		○	○	
TMAP	○	○		○	○	○					○		1日1回投与 他の新規抗うつ薬も
カナダ		○	○	○	○		○	○	○				短期の寛解率
豪・NZ									○				利益と危険性のバランス
ACP	○							○	○		○		TCA も

してみるのがよいとしている<sup>19)</sup>。こうした運動や食事、自助プログラム、こういったものはどれもレジリアンス（疾病抵抗力）を刺激するという点で共通していると考えられる。もちろん問題解決技法や心理療法、さらには抗うつ薬もこのレジリアンスを刺激すると考えられる。このようにうつ病、即新規抗うつ薬投与というシンプルな図式でなく、さまざまな介入を組み合わせる多様なアプローチに治療者が精通することが求められていくであろう。

今後治療者はある治療法のみを盲従するのではなく、個人個人で異なる、レジリアンスを最大限伸ばす介入とは何かを熟考することが必要となる。また患者に対していろいろな介入・治療法があることを呈示・説明し、どのような治療を希望するか本音を聞き出し、それを双方向性に治療方針に活かしていく Shared Decision Making のやり方こそ<sup>6)</sup> 今後のうつ病診療の理想形になっていくのではないだろうか。

## 8. おわりに

薬物療法は最も手軽に使用でき、確実に効果を発揮できる治療法である。ただ投与して様子を見るという中途半端なゴールではなく、remission, recovery をゴールとして設定し、薬物療法をしっかりと行うことが求められる。また不良なアドヒアランスの実態を理解し、アドヒアランスを良好に保つために副作用に配慮し、対処方法を含めて丁寧に説明すること、また効果・副作用の両面における患者の嗜好に配慮することが望ましい。そのためには抗うつ薬間で異なる効果・副作用を改めて理解しておくことが必要である。患者本人のレジリアンスを刺激することを意識しながら、薬物療法を含め、マンパワーなど feasibility の観点から最適な治療法を選択し、うまく使うことで、患者がこれまで以上に多く remission, そして recovery に至ることを願う。

## 文 献

- 1) Adli, M., Rush, A.J., Moller, H.-J., et al.: Algorithms for optimizing the treatment of depression:

表7 種々のガイドラインに見るうつ病軽症例に対する第一推奨治療 (文献1, 4, 5, 14, 15, 16, 19, 22, 27, 28, 29, 30 より一部改変)

精神科薬物療法研究会 (JPAP) (日本) 2003	・ SSRI か SNRI
埼玉薬物アルゴリズムプロジェクト (SMAP) (日本) 2006	・ SSRI, SNRI
ベルリン 2003	・ 睡眠剝奪, 次に抗うつ薬単剤
TMAP (テキサス) 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エビデンスに基づいた心理療法の単独或いは薬物療法と併用で考慮されるべき</li> <li>・ さらに毎日の運動, 適切な栄養摂取, <math>\omega</math>-3 脂肪酸, 女性での葉酸も検討されるべき</li> <li>・ 重症度で分けていないが薬物ならば SSRI, プロロン, ミルタザピン, SNRI</li> </ul>
米国医学会・内科学会 2008	・ 非精神科医にとっては新規抗うつ薬
ハーバード 1998	・ SSRI かアプロピオンでの十分な投与
カナダ 2004	・ 心理療法と薬物療法は同等
米国精神医学会 (米国) 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心理療法±薬物療法</li> <li>・ 薬物療法は希望された場合</li> <li>・ 双方が必要な場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 希望された場合</li> <li>b. 単独の治療に対する部分反応歴</li> <li>c. コンプライアンス不良</li> </ul> </li> </ul>
世界生物学的精神医学会 (WFSBP) 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 教育, サポート, 問題解決技法</li> <li>・ 心理療法が最初の治療モダリティとして考慮されるべき</li> <li>・ 薬物療法はメインではない</li> </ul>
オーストラリア・ニュージーランド 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 支持的な臨床ケアと心理教育が最も有効 (薬物療法記載なし)</li> <li>・ 問題解決技法や支持のカウンセリングによって補足される</li> </ul>
NICE (英国) 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 薬物療法は初めの治療にリスクベネフィット比が低いため推奨しない</li> <li>・ 患者が介入を希望しない場合, 注意深く様子を観察し, 待つ</li> <li>・ 運動やうつ病についてのパンフレットを渡して指導</li> <li>・ うつに焦点を当てた問題解決技法・簡単な CBT・カウンセリング</li> <li>・ 長期の CBT や IPT は推奨されない</li> </ul>

Making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry*, 36 (suppl 3) : S222-S229, 2003

2) Akiskal, H.S., Benazzi, F.: Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiatry*, 66 (7) ; 914-921, 2005

3) American Psychiatric Association: Proposed Draft Revisions to DSM Disorders and Criteria (<http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/MoodDisorders.aspx>)

4) Bauer, M., Bschor, T., Pfenning, A., et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

(WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 8 (2) ; 67-104, 2007

5) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and the Canadian Psychiatric Association: Depression (MDD)-Diagnosis and Management. p.1-15, 2004 ([http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/depression\\_full\\_guideline.pdf](http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/depression_full_guideline.pdf))

6) Charles, C., Gafni, A., Whelan, T.: Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. *Soc Sci*



Med, 49 (5) ; 651-661 1999

7) 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

8) Cooper, D., Moisan, J., Grégoire, J.P. : Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients: a population-based study in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 68 (6) ; 818-825, 2007

9) FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children. FDA Talk Paper (<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html>)

10) Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., et al. : Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*, 48 (9) ; 851-855, 1991

11) Ghaemi, S.N., Ko, J., Goodwin, F.K. : The Bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract*, 7 ; 287-297, 2001

12) Goldberg, J.F., Harrow, M., Whiteside, J.E. : Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*, 158 (8) ; 1265-1270, 2001

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

14) Harvard Medical School Department of Psychiatry, South Shore Residency Training Program : Algorithm for the Pharmacotherapy of Depression (<http://mhc.com/Algorithms/ver4/depression/html/flowchar.htm>)

15) 角田智哉, 野村総一郎 : 薬物治療アルゴリズムの検証—TMAPとSMAPを通して。医学のあゆみ, 219 ; 1063-1069, 2006

16) Karasu, T.B., Gelenberg, A., Merriam, A., et al. : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder Second Edition. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Psychiatric Treatment. p. 763-840, 2006

17) Kikuchi, T., Uchida, H., Suzuki, T., et al. : Patients' attitudes toward side effects of antidepressants; An internet survey. *European Archives of Psy-*

*chiatry and Clinical Neuroscience* (in press)

18) Melartin, T.K., Rytsala, H.J., Leskela, U.S., et al. : Continuity is the main challenge in treating major depressive disorder in psychiatric care. *J Clin Psychiatry*, 66 ; 220-227, 2005

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

20) Patrick, G., Combs, G., Gavagan, T. : Initiating antidepressant therapy? Try these 2 drugs first. *J Fam Pract*, 58 (7) ; 365-369, 2009

21) Qaseem, A., Snow, V., Denberg, T.D., et al. : Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 149 : 725-733, 2008

22) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression : Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38 ; 389-407, 2004

23) Rush, A.J., Fava, M., Wisniewski, S.R., et al. : Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) : rationale and design. *Control Clin Trials*, 25 (1) ; 119-142, 2004

24) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., et al. : Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, 163 (11) ; 1905-1917, 2006

25) Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Calabrese, J.R., et al. : Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*, 356 ; 1711-1722, 2007

26) Sawada, N., Uchida, H., Suzuki, T., et al. : Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry*, 16 ; 38, 2009

27) 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)。じほう,

東京, p. 19-46, 2003

28) Sinclair, L.I., Christmas, D.M., Hood, S.D., et al.: Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 194; 483-490, 2009

29) TMAP (Texas Medication Algorithm Project) Manuals and algorithms: Major depressive disorder nonpsychotic algorithm ([http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/pdf/TIMA\\_MDD\\_MDDAlgoOnly\\_080608.pdf](http://www.dshs.state.tx.us/mhprograms/pdf/TIMA_MDD_MDDAlgoOnly_080608.pdf))

30) 渡邊衡一郎, 田 亮介, 加藤元一郎: 諸外国のう

つ病治療ガイドライン・アルゴリズムにおける新規抗うつ薬の位置づけ—諸外国でも SSRI, SNRI は第一選択薬なのか. *臨床精神薬理*, 11: 1849-1859, 2008

31) 渡邊衡一郎, 菊地俊暁: 抗うつ薬服用者を対象としたウェブ調査 2008 の結果に見る患者の気持ち. *臨床精神薬理*, 12; 2295-2304, 2008

32) 渡邊衡一郎: うつ病の外来診療におけるヒント—お薬の上手な使い方について—. *うつ病治療—現場の工夫より—*. メディカルレビュー社, 大阪, p. 208-232, 2010

---

## The Changes in Pharmacotherapy for Depression

Koichiro WATANABE

*Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University*

Since the introduction of the antidepressant fluvoxamine in 1999, pharmacotherapy has been recognised as the center of treatment for depression. However, recently, the relationship between a depressive state and using antidepressants is not as clear as it used to be. The treatment goal has changed from response to remission and recovery, and treatment adherence appears to be almost the same as that for schizophrenia. Regarding side effects, our research revealed that sleepiness and fatigue were ranked as the top two most burdensome side effects, and sometimes antidepressants cause anxiety and agitation, so clinicians are recommended to distinguish sedative antidepressants from non-sedatives. After the year 2000, the debate regarding underdiagnosing bipolar disorder emerged. Finally, looking at major treatment guidelines for depression around the world, for moderate depression, pharmacotherapy remains the first-line treatment, but, for mild depression, the guidelines recommend guided self-help, walking, and problem-solving techniques, etc., which can be understood as tools to promote resilience. So, treating depression now seems more complicated and difficult compared to the 1990's.

<Author's abstract>

---