

特集 どこから薬物療法を実施すべきか

抑うつ障害に対する抗うつ薬適応の閾値

黒木 俊秀¹⁾，田中 徹平²⁾

近年，うつ病医療の広がりに伴い，その薬物療法の適応をめぐる多くの議論がある。ここでは，成人のうつ病に対する抗うつ薬の問題について，その歴史的経緯と国内外より公表されている治療ガイドライン上の適応基準について概説した。かつて，うつ病に対する薬物療法適応の閾値判断は，病態の「質」の鑑別が要点であったが，今日ではもっぱらうつ病の重症度という「量」の評価が閾値判断の根拠となっている。現在，発表されているガイドラインは，軽症うつ病に対して薬物療法を積極的には推奨していない。日本うつ病学会のガイドラインも同様であり，軽症うつ病に対する薬物療法の有用性を否定はしないものの，安易な薬物療法は避けるという態度を優先することを明記している。実際の臨床においては，個々の症例の病態の把握が欠かせず，症例特有の問題（自殺のリスクや併存症）の評価，また薬物療法の標的症状の設定や薬物の種類と用量の選択など，多くの課題に直面する。抗うつ薬適応の閾値は患者と医師の様々な条件の組み合わせによって異なると考えるべきで，薬物療法以外の治療選択肢も提供できることが求められる。

<索引用語：軽症うつ病，抗うつ薬，ガイドライン，閾値，プラセボ効果>

はじめに

近年，うつ病医療の広がりに伴い，その薬物療法の適応をめぐる多くの議論がある。その背景には，まず DSM-III¹⁾以降，操作的に定義づけられ，拡散した「大うつ病 (major depressive disorder : MDD)」概念の妥当性に対する疑義がある^{16,17)}。とくに北米ではうつ病がプライマリケア診療 (家庭医診療) の対象となり，比較的軽症の患者層が拡大した。しかも，プライマリケアでは診断基準閾値下の抑うつ状態や抑うつ症状，不安症状，および身体化症状が混合した状態を呈する患者が最も多いことが指摘されている¹⁸⁾。これに同期して爆発的に普及したのが，1980年代末に発売された選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRIs) であった。こうした動きは，約10年後のわが国の

精神科医療にも波及した。

ところが，間もなく SSRIs によるアクチベーション・シンドロームや躁転のリスクの問題に注目が集まるようになった。さらに2000年代に入ると，SSRIs を含む新規抗うつ薬のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) のデータのメタ解析により，軽症から中等症のうつ病では抗うつ薬とプラセボの有効性に差がほとんどないことが報告された^{6,13)}。非常に重症のうつ病の場合にのみプラセボに勝る抗うつ薬の有効性が明らかになる。また，米国の大規模臨床試験である STAR*D 研究は，非精神病性 MDD に対して4段階に及ぶ様々な薬物の効果を検証したが，初期段階の SSRI (citalopram) による寛解率は33%にすぎず，段階を進むごとに寛解率は低下し，異なる種類の抗うつ薬への切り替えや併用による増強療

著者所属：1) 九州大学大学院人間環境学研究院実践臨床心理学専攻

2) 防衛医科大学校精神科学講座

法をいくつか試みても3人に1人のうつ病患者は寛解に至らないこと、すなわち現行の抗うつ薬の限界を示した²⁴⁾。この他にも、出版バイアスや利益相反の問題が明るみに出て、過剰な抗うつ薬のマーケティング戦略が批判されるようになった^{16,17)}。こうした事実は、比較的軽症のうつ病患者に対する安易な薬物の処方に警鐘を鳴らす。

本稿では、成人のうつ病臨床における抗うつ薬適応の問題について、まず歴史的経緯を概説し、次いで国内外より公表されている治療ガイドライン上の基準についてレビューする。さらに、実際の臨床の現場における抗うつ薬処方に関わる著者の見解を述べてみたい。なお、文中は主に「うつ病」という抑うつ障害の慣用的な表現を使用するが、引用する研究報告の対象が「大うつ病 (DSM-III~IV)」である場合は、MDD という略語を用いる。

I. うつ病の「質」による適応基準

かつて、うつ病に対する薬物療法適応の閾値判断は、病態の「質」の鑑別が要点であった。すなわち、抗うつ薬の適応は「内因性うつ病 (メランコリア)」であり、かたや「神経症性うつ病 (抑うつ神経症)」や「反応性うつ病」は心理療法の適応であった。これは、1958年にKuhn¹⁵⁾が三環系抗うつ薬 imipramine の内因性うつ病に対する有効性を報告して以来、学界内で徐々に定着してきた見解であった。

米国では、その精神医学の基礎を作った Meyer が、メランコリアという呼称を好まず、depression という呼称のもとに、内因性、非内因性の両抑うつ状態を一元的に扱ってきた。ヨーロッパの伝統的な精神医学を志向したとされる DSM-III も基本的には変わりなく、MDD は、重篤であるという基準を満たせば、抑うつ神経症、退行期うつ病、精神病性うつ病、躁うつ病のうつ病相等と診断される様々なうつ病・うつ状態を含んだ病態として提唱された¹⁷⁾。DSM-II にあった「退行期メランコリア (involutional melancholia)」のカテゴリーは、DSM-III¹⁾では削除され、代わりに MDD

の下位分類として8項目からなる「メランコリアを伴う」(メランコリー型)の基準を設けた。続いて、1987年に発表された DSM-III-R²⁾では、メランコリー型の基準項目に「以前に身体的な抗うつ治療によく反応したこと」が付け加えられた。ここで身体的な抗うつ治療とは電気けいれん療法と抗うつ薬を指している。ところが、この規定をめぐっては議論が噴出した。実のところ、メランコリー型の基準作成にかかわった Zimmerman²⁸⁾自身も認めたように、メランコリアの薬物反応性を確認した実証的な研究はほとんどなかったからである。

Peselow ら²³⁾は、DSM-III基準のメランコリアを伴う MDD を対象に、抗うつ薬とプラセボによる RCT を行った結果、メランコリー型では非メランコリー型よりもプラセボに対する反応が低いが、しかしその抗うつ薬に対する反応性を予測するものではないという結果を得た。Peselow ら以外の研究も同様の結果であり、抗うつ薬に対する反応性の違いは、結局のところ、うつ病の重症度、すなわち「量」に依存すると考えられるようになった¹⁶⁾。DSM-IVの起草段階ではメランコリー型の基準自体を削除することも検討されたいが、最終的には DSM-IIIの基準に戻る形で残された。

以上のような経緯から、1990年代以降、内因性 (メランコリア) か、非内因性 (非メランコリア) かの鑑別が抗うつ薬適応の基準となるという見解は下火になった。しかしながら、今も臨床医の多くは各種抗うつ薬間には治療反応性において定性的な差異があると感じている。例えば、オーストラリアの Parker²²⁾は、メランコリアを MDD と双極性障害から独立した疾患カテゴリーとして位置づけるべきであると主張しており、その根拠として、メランコリアは認知行動療法よりも薬物療法に反応し、SSRIs よりも三環系抗うつ薬が奏効するという経験的事実を挙げている。ただし、現在までのところ、治療反応性に基づくうつ病分類の妥当性を支持する神経生物学的根拠は見出されていない¹⁶⁾。

なお DSM-5⁴⁾も、DSM-IVの基準を踏襲してい

表1 海外の治療ガイドラインにおける軽症うつ病の治療指針

ガイドライン (国, 発表年)	治療指針
NICE ²⁰⁾ (英, 2009)	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法は最初の治療としてリスク・ベネフィット比が低いため推奨しない。 ・患者が介入を希望しない場合は、注意深く様子を観察して待機する。 ・運動を勧めたり、パンフレットによる疾患教育、抑うつに焦点をあてた問題解決技法、簡易認知行動療法、カウンセリングなどを推奨する。
CANMAT ¹²⁾ (加, 2009)	<ul style="list-style-type: none"> ・認知行動療法、対人関係療法などの精神療法と薬物療法の効果は同等である。 ・両者の併用は単独より勝るが、第一選択ではない。
APA ³⁾ (米, 2010)	<ul style="list-style-type: none"> ・認知行動療法、対人関係療法などの精神療法、もしくは抗うつ薬による薬物療法を個々の患者の背景に応じて選択する。 ・心理社会的問題が顕著な場合やパーソナリティ障害の併発では、両者を組み合わせる。
WFSBP ⁵⁾ (2013)	<ul style="list-style-type: none"> ・精神療法が最初のモダリティとして考慮されるべきであり、薬物療法が主体ではない。

略語：APA：American Psychiatric Association, CANMAT：Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment, NICE：National Institute for Health and Clinical Excellence, WFSBP：World Federation of Societies of Biological Psychiatry

るが(「メランコリアの特徴を伴う」という特定用語へ改訂された)、DSM-IVの気分障害 (mood disorders) の章が解体され、「双極性障害および関連障害群」と「抑うつ障害群」に二分された。後者が「不安症群」や「身体症状症および関連症群」を含む内在化障害群 (internalizing disorders) の因子に包含されることを想定していることから、MDDはDSM-II時代の「抑うつ神経症 (depressive neurosis)」概念により接近したといえるだろう。

II. ガイドラインにみる適応基準

冒頭に述べたような最近10年間余りの経緯により、近年、発表された各国の治療ガイドラインは、軽症うつ病に対して積極的に薬物療法を推奨していない^{3,5,12,20)}(表1)。わが国では、2012年に日本うつ病学会がMDDの治療ガイドラインを発表した²¹⁾が、これらの海外のガイドラインを参照して、軽症うつ病に対する安易な薬物療法は避けるという姿勢を優先することを明記している(以前に発表された薬物療法のアルゴリズムでは、「軽症・中等症」うつ病を同じくくりとしたが、本ガイドラインでは「軽症」と「中等症・重症」を

分けている)。

ただし、軽症うつ病に対する薬物療法の是非が決着していないため、日本うつ病学会ガイドラインでは、プラセボとの比較で優越性を否定したメタ解析研究^{6,13)}と、逆に有効性を報告したもの^{9,25)}の両論を併記している。プラセボと差がないとしたメタ解析研究への批判として、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や、メタ解析が実地臨床からかけ離れているといった方法論上の問題が指摘されている²⁵⁾。一方で、有効性ありと示したメタ解析も、対象薬剤がわが国では未承認の抗うつ薬や三環系抗うつ薬を含む比較研究が採用されているなどの偏りがあり、わが国における臨床の現場にあてはまらないという限界がある²¹⁾。また、軽症の定義づけとなるRCT開始前のハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D) の評点のカットオフ値も、有効性を示唆した研究では20~23点と比較的高い。

そもそも、各国のガイドライン間においても、軽症うつ病の定義が統一されていないことが指摘されている¹⁴⁾。例えば、英国のNICEガイドライ

ンはHAM-D評点で8~13点を診断閾値下抑うつ状態、また14~18点を軽症うつ病と定義している²⁰⁾。一方、米国のAPAガイドラインはHAM-D評点で8~13点を軽症うつ病、また14~18点を中等症うつ病と定義している³⁾。これらに対して、Furukawaら⁷⁾は、臨床全般印象評価尺度(Clinical Global Impression: CGI)を妥当性基準として用い、HAM-D評点で8~15点が軽症うつ病に該当すると提唱している。

以上のように、軽症うつ病に対する抗うつ薬適応の基準について確実な根拠がいまだあるわけではない。日本うつ病学会ガイドラインは、下記のように、複数の治療候補を検討し、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を推奨している²¹⁾。軽症うつ病に対する薬物療法の有用性は否定できないが、少なくとも安易な薬物療法は避ける。逆に、体系化された精神療法である認知行動療法の軽症例に対する有効性の根拠もほとんどないため、選択には十分な検討を要する(現段階でプラセボに対し確実に有効性を示しうる治療法はほとんど存在しない)。総じて、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。この基本の介入なしに、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²¹⁾。以上のようなガイドラインの結論は、必ずしも明瞭とはいえないにせよ、科学的根拠に基づくうつ病医療をめざす限りにおいて、およそ妥当なものといえるだろう。

なお、近年医療機関を受診するうつ状態の患者の相当数は、MDDの基準を満たさない閾値下抑うつ状態である可能性が高い。NICEガイドラインでは、このような軽症の一群も対象にしており²⁰⁾、参考になる。

Ⅲ. 軽症うつ病に対する薬物療法の諸問題

日本うつ病学会ガイドラインも指摘しているように、個々の症例の病態の把握が薬物療法の適応を判断する上では欠かせない²¹⁾。実際のうつ病臨

床においては、軽症うつ病といえども、薬物療法の適応を検討する際は、個々の症例に特有の問題(自殺のリスクや併存症)や治療の標的とする症状の問題、あるいは使用する薬物の種類と用量をめぐる問題などに直面する。本来、これらの諸問題は症例研究として検討すべき次元にあり、以下の記述も著者の個人的な経験に基づいている。

1. 正常範囲の心理的反応

従来、正常範囲の心理的反応としての抑うつ状態は薬物療法の適応にはならないと考えられてきたが、先に述べたように、抑うつ状態の「質」の評価が、必ずしも適応基準にはなりえない。とはいえ、DSM-5におけるMDDの死別反応(bereavement)除外規定の削除⁴⁾にみるように、重症化、あるいは慢性化するリスクを踏まえての治療的な介入はむしろ奨励されるだろう。とくに、過去に中等症以上のうつ病エピソードの既往がある場合には、早期に薬物療法に踏み切るという決断が時には必要となる。わが国でもすでに笠原の「小精神療法」において「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¹¹⁾と記されている。

もともと、その際も心理社会的支援を主とし、薬物療法は従と考えるべきであろう。暫定的に抗うつ薬の処方を開始することもあるが、その治療反応性を重視するのではなく、注意深い観察と経過の予測に重点をおく²¹⁾。正常範囲の心理反応の場合、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みえるケースも少なくない。

2. 自殺念慮・自殺企図を認める場合

軽症うつ病における自殺念慮・自殺企図、あるいは自傷行為をどう捉え、いかに対応するかは、中等症や重症のうつ病と比較すると、意外に難しいものである。ガイドラインは、万一、軽症うつ病に深刻で切迫した自殺念慮を伴う場合は、併発する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としている²¹⁾が、そもそも自殺衝動の深刻さや切迫性

の判断が厳しいことが多い（軽症やパーソナリティ障害という先入観によって目が曇ることもあろう）。また、鑑別診断として統合失調症、双極性障害、気分変調症、発達障害などの可能性も考慮する必要がある。また、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・シンドロームや躁転のリスクを避けるために安易な抗うつ薬使用は避けることが推奨されている²¹⁾。臨床では、薬物療法が自殺のリスクを減じると考えるべきではなく、治療関係の構築と自殺衝動を抑止するための環境調整（症例によっては入院も検討する）に主眼をおくべきであろう。そのためには、前回の受診より間隔をあけない診察が必要である。私見では、自殺衝動のリスクを多少とも疑う症例の次回診察は最長でも5日以内が望ましい。

3. 物質使用障害の併発

いずれのガイドラインも、アルコール依存やベンゾジアゼピン依存などの物質関連障害を合併している場合には、それらの影響下において衝動性が高まり、自殺の危険性が増すため、治療選択においても十分な注意を喚起している²¹⁾。井原¹⁰⁾は、より実地臨床の立場から、うつ病治療中の禁酒を強く推奨している。また、初期治療において、睡眠を確保することの重要性も強調している。

4. 抗うつ薬の標的症状

精神科医は、臨床の現場で抗うつ薬を処方する際、何を考えて薬物を決めているのだろうか。Zimmermanら²⁷⁾は、うつ病患者に対して新たに抗うつ薬を処方した米国内の精神科医に対して質問紙票による調査を行い、何を基準に薬物を選んだかを分析した。興味深いことに、ほとんどの医師が念頭におくのは、症状、副作用、および併発する精神障害についてであり、メランコリー型や非定型うつ病などの特有の状態像かどうかということにはあまり重きをおいていないことがわかった。症状のなかでは、高度の不安、不眠、倦怠感がとくに薬物選択に大きく影響していた。した

がって、薬物療法の適応も、併発する不安症状の治療と不眠や倦怠感など特定の症状に対する治療の2つを優先して検討すべきであるとZimmermanらは主張している。おそらく、これが日常的常識的な精神科医の処方行動であり、わが国の医師たちも同じではないだろうか。現在の抗うつ治療は依然としてすべて対症療法でしかないことを銘記しておきたい。

5. 薬物の種類と用量

中井は、「処方では軽症の患者のほうが難しい…重症化とは病気としては単純化なのだ¹⁹⁾と述べているが、同感である。軽症ゆえに、状態像の把握と経過の予測が難しく、治療の反応性は複雑である。治療の選択肢を多くそろえるにこしたことはない。抗うつ薬ひとつだけでは、どうにも対応できないのが軽症うつ病という難敵である。

限られた知見であるが、プライマリケアにおいて低用量の三環系抗うつ薬（75～100 mg/日）の有効性と安全性を示唆するメタ解析もある⁸⁾。同様に低用量SSRIsの有効性を示唆する経験的報告もあるが、プラセボ効果との鑑別は困難である。

わが国では、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の常用量依存を伴う軽症うつ病が少なくないことも指摘されている²⁶⁾。日本人は欧米人に比較してSSRIsに対する忍容性が低いといわれ、十分な用量まで増薬することが困難なために、少用量のSSRIとベンゾジアゼピン系抗不安薬の併用が多いのかもしれない。

減薬がなかなか難しい軽症例もある。耐性と依存を容易に形成するベンゾジアゼピン系薬物や中止後症候群を生じやすいSSRIsは、最初から使用すべきではないとして、今なお三環系抗うつ薬を第一に推奨する専門家もいる。ただし、そう考える人は、うつ病の範囲をDSMのMDDよりも狭くとらえる見解を有する精神科医に多いので、そもそも軽症うつ病は薬物療法の適応外になる。

おわりに

以上、要約すると、うつ病に対して「どこから薬物療法を実施できるか」という問いに明確に回答できる科学的な根拠は存在しないということになる。

現実の臨床現場における薬物療法の見かけ上の効果とは、真の薬効とプラセボ効果（正の効果だけでなく、負の効果、いわゆるノセボ効果も生じうる）、および症状自体の自然変動の総体であり、薬物療法適応の可否は、後2者の要因も考慮に入れて、判断すべきである¹⁶⁾。すなわち、経過の見立てと同時に治療関係の評定が重要である。さらに、治療の構造や環境も抗うつ薬適応の閾値に影響を及ぼしうる。ひとりの患者に医師が割く面接時間、次回受診までの期間、通院頻度などの諸要因である。以上のように、抗うつ薬適応の閾値は個々の患者と治療者の様々な条件の組み合わせによっても異なるし、その効果はおそらくは非特異的な要因の集積であろう¹⁶⁾（したがって、プラセボ効果との差異はわずかしかないのだろう）。それゆえ、軽症のうつ病といえども抗うつ薬が有効な場合もあるだろうが、その適応の判断は慎重でなければならないのである。

うつ病に対して「どこから薬物療法を実施できるか」という問いは、「どこまで薬物療法を実施しないですむか」という問いに読み替えることができるだろうし、薬物療法以外の治療選択肢も数多く用意したい。もちろん、「何もしない」（経過観察）という選択肢もありうるが、だからといって、治療関係の構築がなおざりにされるべきではない。観察の密度は、「何もしない」場合も薬物療法や精神療法を実施する場合と同等でなければならないのである。

黒木は、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の委員を務めている。

本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

本研究は JSPS 科研費 2535390 の助成を受けている。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed (DSM-III). APA Press, Washington D. C., 1980
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed Revision (DSM-III-R). APA Press, Washington D. C., 1987
- 3) American Psychiatric Association : Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, 3rd ed. 2010 (URL : http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/PG_Depression3rdEd.pdf)
- 4) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). APA Press, Arlington, 2013
- 5) Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A., et al. : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1 : Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*, 14 ; 335-385, 2013
- 6) Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., et al. : Antidepressant drug effects and depression severity : a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303 ; 47-53, 2010
- 7) Furukawa, T. A., Akechi, T., Azuma, H., et al. : Evidence-based guidelines for interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *J Clin Psychopharmacol*, 27 ; 531-534, 2007
- 8) Furukawa, T. A., McGuire, H., Barbui, C. : Low dosage tricyclic antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, (3) ; CD003197, 2003
- 9) Gibbons, R. D., Brown, C. H., Hur, K., et al. : Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment : reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*, 69 ; 580-587, 2012
- 10) 井原 裕 : 生活習慣病としてのうつ病. 弘文堂, 東京, 2013
- 11) 笠原 嘉 : 予診・初診・初期治療. 診療新社, 大阪, 1980
- 12) Kennedy, S. H., Lam, R. W., Parikh, S. V., et al. : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of

major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*, 117 (suppl 1) ; S1-2, 2009

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

14) 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

15) Kuhn, R. : The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*, 115 ; 459-464, 1958

16) 黒木俊秀：抗うつ薬の時代の憂うつ。現代うつ病の臨床—その多様な病態と自在な対処法（神庭重信，黒木俊秀編）。創元社，大阪，p.187-211，2009

17) 黒木俊秀：うつ病の神経生物学の潮流—ポストモノアミン仮説のディメンジョン—。「うつ」の構造（神庭重信，内海 健編）。弘文堂，東京，p.124-151，2011

18) Löwe, B., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., et al. : Depression, anxiety and somatization in primary care : syndrome overlap and functional impairment. *Gen Hosp Psychiatry*, 30 ; 191-199, 2008

19) 中井久夫：最近の精神医学に思う。日時計の影。みすず書房，東京，p.153-155，2008

20) National Institute for Health and Clinical Excellence : The treatment and management of depression in adults. 2009 (URL : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf>)

21) 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：日本うつ病学会治療ガイドラインII，大うつ病性障害。2012 (URL : http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/130924.pdf)

22) Parker, G. : Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr Scand*, 106 ; 168-170, 2002

23) Peselow, E. D., Sanfilippo, M. P., Difiglia, C. D., et al. : Melancholic/endogenous depression and response to somatic treatment and placebo. *Am J Psychiatry*, 149 ; 1324-1334, 1992

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 ; 1905-1917, 2006

25) Stewart, J. A., Deliyannides, D. A., Hellerstein, D. J., et al. : Can people with nonsevere major depression benefit from antidepressant medication? *J Clin Psychiatry*, 73 ; 518-525, 2012

26) 戸田克広：ベンゾジアゼピンによる副作用と常用量依存。臨床精神薬理，16 ; 867-878，2013

27) Zimmerman, M., Posternak, M., Friedman, M., et al. : Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am J Psychiatry*, 161 ; 1285-1289, 2004

28) Zimmerman, M., Spitzer, R. L. : Melancholia : from DSM-III to DSM-III-R. *Am J Psychiatry*, 146 ; 20-28, 1989

Threshold of Application of Antidepressant Drugs for Treatment of Depressive Disorder

Toshihide KUROKI¹⁾, Teppei TANAKA²⁾

1) *Kyushu University Graduate School of Human-Environment Studies, Clinical Psychology Practice*

2) *Department of Psychiatry, National Defense Medical College*

In recent years, along with the expansion of medical care for depressive disorder, there has been much controversy regarding the application of antidepressant drugs for its treatment. The aim of this paper is to consider critical issues concerning the threshold of application of antidepressant drugs for the treatment of depression. It was formerly important to diagnose the ‘quality’ of depression (melancholia or non-melancholia) in order to choose antidepressant treatment, whereas an assessment of the ‘quantity’ of depression (severity of symptoms) is crucial today to decide on the threshold. Recent guidelines for the treatment of major depressive disorder do not positively recommend the use of medication for the treatment of mild depression. The guidelines published by the Japanese Society of Mood Disorders also state that doctors have to give priority to treatments avoiding medication, although the effectiveness of antidepressant drugs for mild depression is controversial. Actually, in a clinical setting, doctors have to understand the conditions of individual cases and cope with many issues, such as a risk of suicide, comorbidity of other psychiatric disorders, target symptoms of pharmacotherapy, and choices of classes and doses of antidepressant drugs. The threshold of application of antidepressant drugs for the treatment of depression may vary according to the doctor-patient relationship and surrounding conditions. Doctors are required to provide treatment options other than pharmacotherapy.

< Authors’ abstract >

< **Keywords** : mild depression, antidepressant drugs, guideline, threshold, placebo effect >
