

難治性うつ病 ——リスクと予測, 診断の再考——

渡邊 衡一郎

うつ病治療において薬物療法で症状が寛解しない場合, 米国精神医学会 (APA) Practice Guideline では, 診断の再検討, 副作用の評価, 他疾患の併存状況や心理社会的因子についての評価, 治療同盟やアドヒアランスについての評価, そして薬物動態を考慮した用量設定の再検討などを求めている。Parker らは診断上のパラダイムエラーとして, 単純なうつ病でなく, それが双極性障害や精神病性うつ病, あるいは不安症やパーソナリティ障害の併存や器質因子の存在などである可能性などを挙げている。特に双極性障害に関しては, 正しく診断されるまでに平均 4 年を要し, 時間を要した要因は当事者・医師双方にあることが当事者へのウェブアンケートでわかっている。アドヒアランスに関しては, 半年で半数以上が治療につながらなくなるとされており, 薬物の服用期間や依存性がないということについての説明の重要性, そして副作用が少なく, 効果があることが肝要と再認識された。薬物療法に関しては, 今のところ抗うつ薬の使い分けよりも, その早期反応性に注目し評価していくことの大切さが示唆される。難治性うつ病といえども, さまざまなアプローチでその 6 割が寛解し, 特に社会的サポートがあると 1.76 倍寛解しやすいとされている。なかなか寛解しない場合も診断の再検討をはじめとした上記の確認を行い, 転帰を予測し, さらには社会的サポートや認知行動療法を加えていくなど, あきらめずに取り組むことで良好な転帰につながるものと思われる。

<索引用語: 難治性うつ病, 双極性障害, 不安障害, 併存障害, アドヒアランス>

はじめに

米国の 4,000 名を超える大うつ病患者の寛解に関する大規模プロジェクト, Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) 研究によると, 薬物療法や認知療法などいろいろなアプローチを 1 年以上かけて行ったとしても, 寛解率は約 67% であるとされている¹⁶⁾。実臨床に近いこの研究結果は, うつ病の約 3 分の 1 は難治であると捉えられるきっかけとなった。実際のところ, 本研究は現在広く行われている治療法である抗精神病薬による増強療法が選択肢に入っていない。計画時点ではその効果がまだよく知られていなかったためと考えられ現在

の治療環境とは多少乖離があるものの, 3 分の 1 が難治という結果は, 当時われわれに大きなインパクトを与えた。

I. 診断の再考

薬物療法でなかなか症状が寛解しない場合, 米国精神医学会 (American Psychiatric Association: APA) Practice Guideline (2010)¹⁾では, 5 つの検討が必要であるとしている。診断を再検討すること, 副作用を評価すること, 他疾患の併存状況や心理社会的因子について評価すること, 治療同盟やアドヒアランスについて評価すること, そして薬物動態を考えて用量設定を再検討するこ

とである(表1)。抗うつ薬治療に効果がみられない要因として、Parker, G. B.ら¹⁵⁾は表2のように、診断上のパラダイムエラーとして6つを挙げている。本稿では、まずこの項目に沿って、エビデンスや当方の経験に基づいて論じていく。

1. 双極性障害をうつ病と見誤ってしまう

なぜ双極性障害を見抜くことが困難なのであるのか。その一因として考えられる、うつ状態と躁状態の期間の違いに着目する。双極I型障害とII型障害の10年以上にわたる追跡によると、図1のようにI型障害では、抑うつ状態が31.9%、無症状が52.7%¹¹⁾、II型障害では抑うつ状態が50.3%、無症状が46.1%を占めた¹²⁾。このことから、いずれの型も、症状経過の大半を抑うつ状態と無症状が占めており、軽躁・躁状態また混合状態である期間は、他の症状の期間と比べて著しく短いこと

表1 抗うつ薬治療が奏効しなかったならば…
—APA Practice Guideline より—

・診断を再検討
・副作用の評価
・他疾患の併存状況や心理社会的因子の評価
・治療同盟やアドヒアランスについて評価
・薬物動態を考えて用量設定を再検討

(文献1を改変して引用)

がわかる。このわずかな期間をいかに探し出し、双極性障害と正しく診断するかが問われるのである。著者ら²¹⁾が行った457名の双極性障害の当事者へのウェブアンケートによると、初めて医療機関を受診してから、双極性障害と診断されるまでの平均期間は4年であった。さらに、双極性障害と正しく診断されるまでに時間を要してしまった要因は、当事者・医師双方にあることが示された。要因としては、図2のように躁の状態を病気とは思わずに医師にその症状を伝えていない(38.5%)や、当事者自身が双極性障害を知らな

表2 抗うつ薬の治療不成功における診断上のパラダイムエラー

パラダイムエラー	詳細
エラー1	双極性障害を診断、対応できない
エラー2	精神病性うつ病を診断、対応できない
エラー3	メランコリー親和型うつ病を診断、対応できない
エラー4	非メランコリー親和型うつ病をメランコリー親和型と誤って診断、対応してしまう
エラー5	不安症やパーソナリティ障害の併存への認識不十分
エラー6	器質因子を見落とす(脳卒中、認知症)

(文献15を改変して引用)

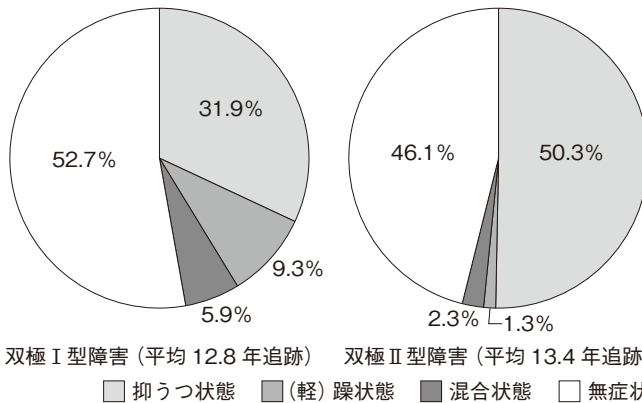


図1 双極 I / II 型障害の長期追跡における各状態の占める割合
(文献11, 12を改変して引用)

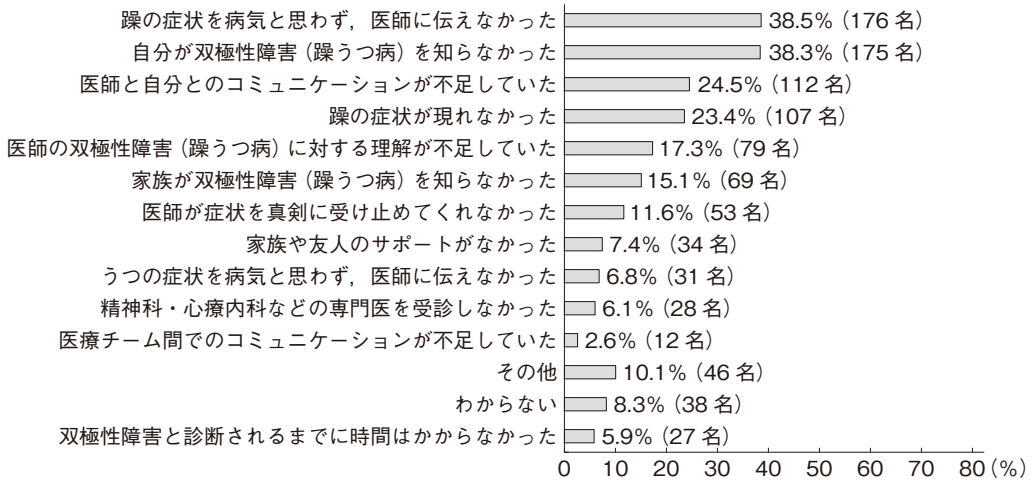


図2 双極性障害と正しく診断されるまでに時間がかかった理由 (n=457)
(文献 21 より改変して引用)

かった (38.3%) など、当事者側の要因が上位に挙げられたが、その次には医師と当事者間でのコミュニケーション不足や医師の双極性障害への理解不足など医師側の要因が並んだ。

米国で 2001~2003 年に行われた対面式の世帯調査によると、双極 I 型障害は 0.7%、双極 II 型障害は 1.6%、大うつ病性障害は 16.9%であった。その 16.9%のうつ病患者に対してさらに軽躁のスクリーニングを行うと、軽躁成分があるものの診断上軽躁病には至らない閾値下の軽躁を伴う大うつ病が、約 3 分の 1 にあたる 6.7%の患者にみられた²⁾。すでに周知のことではあるが、この結果からもうつ病は均一な病態ではないことがわかる。

米国で行われた 550 名の大うつ病患者を平均 17.5 年経過観察した研究では、10 年間で 19.6%が躁か軽躁を経験しており、DSM-5 の解釈に立つと双極性障害の診断に変わったといえる。なお、診断変更の予測因子としては、躁または軽躁症状の数の多さ、精神病症状があること、双極性障害の家族歴があること、発症年齢の低さが挙げられた⁸⁾。わが国では Inoue, T.ら¹⁰⁾が、同様の転ずる要素として、抗うつ薬による躁/軽躁転の経験、混合性うつ病、直近の 1 年間で気分エピソードが 2 回以上、発症年齢が 24 歳以下、自殺企図ありを指

摘している。たとうつ病の診断でもここに列挙した要素をもつ場合、躁転に注意しながらうつ病治療を慎重に進めていく必要がある。

Goto, S.ら⁹⁾は後方視的ではあるが、発揚気質と循環気質という躁的成分と考えられる気質をもつ者に対して寛解に至るか至らないか薬剤間で差をみたところ、リチウムでは 100%が寛解した一方で、SSRI は寛解が少ない傾向であったと報告している。躁的成分をもつ場合はたとうつ病であっても抗うつ薬を用いないほうがよいとも考えられる。

2. われわれの難治性うつ病入院患者からわかったこと——不安・パーソナリティ併存の問題——

杏林大学病院において、自らうつが治らないと思う難治性うつ状態の精査入院をした当事者に対して改めて行った精神科診断面接マニュアル (Structured Clinical Interview for DSM-IV : SCID) では、2014 年 11 月~2017 年 3 月までに入院した 71 名のうち、44.1%がうつ病、32.4%が双極性障害であった。さらに、うつ病と診断された患者のうち 63.3%の患者に躁的成分と考えられる先述の気質があった。不安症やパーソナリティ障

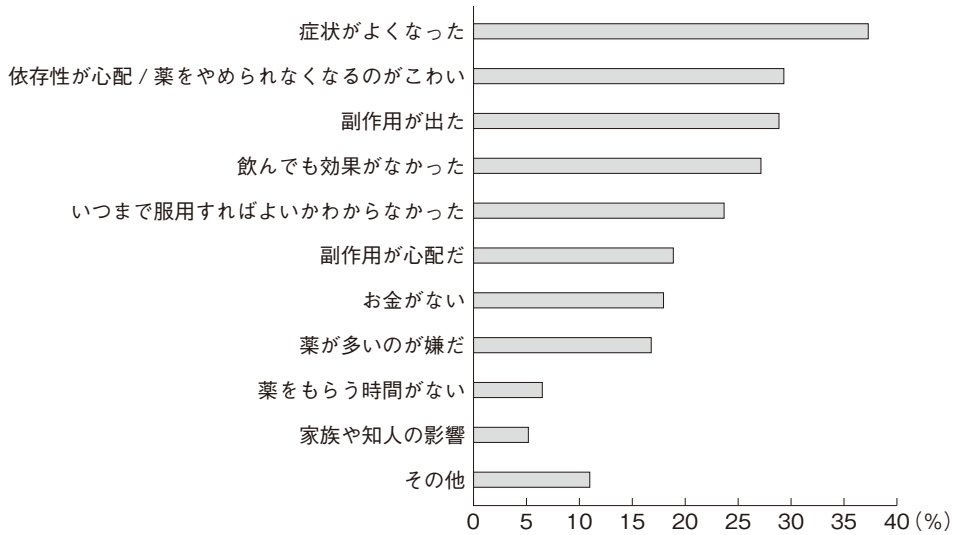


図3 抗うつ薬服薬中断理由 (文献19より改変して引用)

害(主診断, 併存を含む)を併存する患者はそれぞれ41.1%, 42.6%認められ, 双極性障害よりも多い状況であった。

STAR*D研究レベル1において不安併存の有無による寛解の差をみたところ, 不安があると不安がない場合に比べ寛解しにくいという結果が示された⁵⁾。また, 初発うつ病の5年経過におけるクラスターCパーソナリティ障害(回避性, 依存性, 強迫性)の有無の影響をみると, 同パーソナリティをもつ患者のほうが寛解しにくく, また寛解した後もより再発しやすいという結果であった⁴⁾。別の研究でも, うつ病の慢性化に影響する因子として, 回避性パーソナリティ障害であることやより高齢であることが挙げられた¹³⁾。

ほかにも Souery, D.ら²⁰⁾は, 難治性に関連する因子として, 17歳以下の発症(躁的成分の1つ), 不安症, パニック症, 社交不安症, パーソナリティ障害の併存を挙げているが, 当科に入院した当事者の結果はそれを支持するものと思われる。

II. アドヒアランス

Sawada, N.ら¹⁸⁾が後方視的に367名のうつ病患者を調査したところ, 1ヵ月で3割, 半年で半数以上が治療につながらなくなることがわかった。

別の調査ではあるが, 服薬を中断した理由で最も多かったのは, 図3のように「症状がよくなったから」, 次いで「依存性が心配だから・薬をやめられなくなるのがこわいから」が挙げられ, 服用期間や依存性がないということについての説明の重要性, そして副作用が少ないことが大切と再認識された¹⁹⁾。

III. 薬剤の反応そして治療抵抗性うつ病の予測

抗うつ薬の使い分けについては以前から議論となっているが, 2015年に発表された International Study to Predict Optimized Treatment in Depression (iSPOT-D) Trialのうつ病の各サブタイプ(不安併存, 非定型, メランコリー型など)に対する抗うつ薬の効果をみると, どのサブタイプにおいてもSSRIまたはSNRIが同様に反応しており³⁾, どのタイプのうつ病に対してどの薬剤がよいとはいえないことがわかった。むしろ, STAR*D研究レベル1におけるcitalopramによる寛解をみた研究において簡易抑うつ症状尺度(Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report: QIDS-SR)の各項目における変化に焦点をあててみると, うつの中核症状がすべて投与2週間後の早期に改善し, また2週間で症

表3 モーズレイ治療抵抗性うつ病の重症度重みづけ

Parameter/Dimension	Parameter Specification	点数
期間	急性 (≦12 ヶ月)	1
	亜急性 (13~24 ヶ月)	2
	慢性 (>24 ヶ月)	3
症状の重症度 (ベースライン)	亜症候性	1
	症候性	
	軽症	2
	中等症	3
	重症 (精神病症状を伴わない)	4
	重症 (精神病症状を伴う)	5
抗うつ薬の無効剤数	レベル1: 1~2 剤	1
	レベル2: 3~4 剤	2
	レベル3: 5~6 剤	3
	レベル4: 7~10 剤	4
	レベル5: >10 剤	5
増強療法の使用	なし	0
	あり	1
ECT	なし	0
	あり	1
総得点		(15)

(文献6を改変して引用)

状がより大きく反応した場合、予後がより良好であることが示された¹⁷⁾。このことから、現在あるエビデンスのなかではどのタイプのうつ病にどの抗うつ薬がよいという使い分けは意味がなく、むしろその早期反応性に注目し評価していくことの大切さが示唆される。

英国モーズレイは治療抵抗性うつ病の重症度の重みづけとして、表3のような要素における軽重により3~6点を軽症、7~10点を中等症、11~15点を重症としており、点数が高いほどうつが遷延することを証明した⁶⁾。

Fekadu, A.ら⁷⁾は2剤が無効な難治性うつ病でもさまざまなアプローチによって6割が寛解するとしたが、社会的サポートがあると1.76倍寛解しやすいとした。また、Wiles, N.ら²²⁾は、抗うつ薬1剤を6週間投与してもうつ症状が持続する例に認知行動療法 (cognitive behavioral therapy: CBT) を通常ケアに足した群と通常ケア群のみとで比較したところ、CBTを足した通常ケア群における寛解率が2.30倍多かったとした。Nakagawa,

A.ら¹⁴⁾もわが国の現場でも同様の報告をしている。このように難治性うつ病だとしてもその転帰の予想をしていき、社会的サポートやCBTを足していくことなどが重要とわかる。

おわりに

うつ病治療を始める前に、診断 (不安症・パーソナリティ障害の併存も含め)、社会的状況についてきちんと確認することが必要と考える。そのうえで抗うつ薬を使用するならば、その早期反応性に注意して予後を予測することも一考に値する。抗うつ薬が奏効しなかったならば、上記について振り返りを行いつつアドヒアランスに配慮し、社会的サポートの充実やCBTの付加を試みることが望ましいのではないだろうか。

利益相反

過去1年間で利益相反関係にある企業
日本イーライリリー、大塚製薬、大日本住友製薬、武田薬品工業、ファイザー、Meiji Seika ファルマ、ヤンセン

ファーマ (以上, 講演料), 大日本住友製薬 (原稿料)

文 献

1) American Psychiatric Association : Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd ed. 2010 (https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf) (参照 2018-02-10)

2) Angst, J., Cui, L., Swendsen, J., et al. : Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*, 167 (10) ; 1194-1201, 2010

3) Arnow, B. A., Blasey, C., Williams, L. M., et al. : Depression subtypes in predicting antidepressant response : a report from the iSPOT-D trial. *Am J Psychiatry*, 172 (8) ; 743-750, 2015

4) Bukh, J. D., Andersen, P. K., Kessing, L. V. : Personality and the long-term outcome of first-episode depression : a prospective 5-year follow-up study. *J Clin Psychiatry*, 77 (6) ; e704-e710, 2016

5) Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., et al. : Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression : a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 165 (3) ; 342-351, 2008

6) Fekadu, A., Wooderson, S., Donaldson, C., et al. : A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression : the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry*, 70 (2) ; 177-184, 2009

7) Fekadu, A., Rane, L. J., Wooderson, S. C., et al. : Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry*, 201 (5) ; 369-375, 2012

8) Fiedorowicz, J. G., Endicott, J., Leon, A. C., et al. : Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 168 (1) ; 40-48, 2011

9) Goto, S., Terao, T., Hoaki, N., et al. : Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder : a supportive evidence for bipolar II 1/2 and IV. *J Affect Disord*, 129 (1-3) ; 34-38, 2011

10) Inoue, T., Inagaki, Y., Kimura, T., et al. : Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode : the Japanese epidemiologi-

cal trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *J Affect Disord*, 174 ; 535-541, 2015

11) Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., et al. : The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (6) ; 530-537, 2002

12) Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., et al. : A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (3) ; 261-269, 2003

13) Klein, J. P., Roniger, A., Schweiger, U., et al. : The association of childhood trauma and personality disorders with chronic depression : a cross-sectional study in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*, 76 (6) ; e794-801, 2015

14) Nakagawa, A., Mitsuda, D., Sado, M., et al. : Effectiveness of supplementary cognitive-behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant depression : a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 78 ; 1126-1135, 2017

15) Parker, G. B., Malhi, G. S., Crawford, J. G., et al. : Identifying "paradigm failures" contributing to treatment-resistant depression. *J Affect Disord*, 87 (2-3) ; 185-191, 2005

16) 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

17) Sakurai, H., Uchida, H., Abe, T., et al. : Trajectories of individual symptoms in remitters versus non-remitters with depression. *J Affect Disord*, 151 (2) ; 506-513, 2013

18) Sawada, N., Uchida, H., Suzuki, T., et al. : Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression : a chart review. *BMC Psychiatry*, 9 ; 38, 2009

19) Sawada, N., Uchida, H., Watanabe, K., et al. : How successful are physicians in eliciting the truth from their patients? A large-scale Internet survey from patients' perspectives. *J Clin Psychiatry*, 73 (3) ; 311-317, 2012

20) Souery, D., Oswald, P., Massat, I., et al. : Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder : results from a European multi-

center study. *J Clin Psychiatry*, 68 (7) ; 1062-1070, 2007

21) Watanabe, K., Harada, E., Inoue, T., et al. : Perceptions and impact of bipolar disorder in Japan : results of an Internet survey. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12 ; 2981-2987, 2016

22) Wiles, N., Thomas, L., Abel, A., et al. : Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression : results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet*, 381 (9864) ; 375-384, 2013

Treatment-refractory Depression : The Risks, Predictions and Reconsideration of Diagnosis

Koichiro WATANABE

Department of Neuropsychiatry Kyorin University of Medicine

Potential reasons for nonresponse to pharmacotherapy for major depressive disorders are inaccurate diagnosis, unaddressed co-occurring medical or psychiatric disorders, non-adherence to treatment, and complicating psychosocial and psychological factors according to the American Psychiatric Association (APA) treatment guidelines for major depressive disorders.

Parker et al. proposed diagnostic paradigm errors such as failure to diagnose and manage bipolar disorder and psychotic depression, misdiagnosing secondary depression due to anxiety disorders and personality disorders, and failure to identify organic determinants.

Based on our recent research, it takes an average of four years to finally diagnose bipolar disorder, and both patients and clinicians are responsible for this diagnostic lateness.

Regarding adherence, it is known that more than half of outpatients with depression become non-adherent within 6 months after their initial consultation. The major reasons for non-adherence are thought to be lack of explanation about treatment duration, as well as lack of dependency on antidepressants, fewer side effects and treatment efficacy.

Regarding pharmacotherapy, focusing on early response may predict good outcomes.

It was clarified that even for treatment-refractory patients, almost 60% reach remission with social support and augmenting cognitive behavioral therapy. We should never give up on such patients.

< Author's abstract >

< **Keywords** : treatment resistant depression, bipolar disorder, anxiety disorder, comorbidity, adherence >
