

特集 治療抵抗性抑うつに対し外来診療でできること

治療抵抗性抑うつに対し外来診療でできる薬物療法

加藤 正樹

治療抵抗性抑うつ薬物療法を考える際の前提として、治療対象とする具体的な症状は何か、その重症度はどの程度か、また、その症状はいつから継続していて、今服用中の、あるいは、これから服用する薬剤でどれだけ変化したかをきちんと把握できるようにしておく。治療抵抗性症例においては、すでに薬剤が投与されているわけであるが、その薬剤を服用することでのベネフィットとリスクを評価し、常にベネフィットがリスクよりも上回るように意識しておく必要がある。すでに多剤が使用されている症例においては、うつ症状、特に意欲低下、易疲労感、思考制止、焦燥感などと捉えられていたものが副作用による影響であり、薬剤の減量や中止が症状改善につながりうるということを考えておく。治療抵抗性うつ病においては、現在使用している抗うつ薬の忍容性が確認されており、増量の余地がある場合はまず増量し、それでも症状が改善しない場合は、①他の抗うつ薬への切り替え (switching)、②抗うつ薬の併用 (combination)、③抗うつ薬以外の薬剤の併用 (augmentation)、の3つの方法よりこれまでの薬剤への反応性、忍容性を考え、患者と共有意思決定を行っていくことが一般的である。また、現在の抑うつが、うつ病でなく、鑑別すべき疾患として重要な双極性障害の抑うつエピソードであった場合は、主剤を抗うつ薬から、気分安定薬に変更する必要がある。本稿では、上述したいいくつかの治療をどのように使い分けるか、どの薬剤をどれくらいの用量で使うのか、そのリスクとベネフィットを示しながら概説したい。

<索引用語：治療抵抗性抑うつ、うつ病、双極性障害、抗うつ薬、外来診療>

はじめに

本稿で対象とする外来診療で遭遇する治療抵抗性抑うつ症状を呈する患者像は、休職・自宅療養中で、1~2剤の抗うつ薬により部分的にのみ改善、焦燥感や希死念慮は強くないものの、抑うつ気分、意欲や興味の喪失、集中力の低下、易疲労感などが残存しており、自宅で臥床がちに過ごす、あるいは、復職まであと少しだが停滞している、Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) で13~20点程度の状態をイメージしていただきたい。そのような患者の薬物療法を考える際に、まずは、治療対象とする具体的な症状は何か、その重症度はどの程度か、また、その症状はいつか

ら継続していて、各薬剤でどれだけ変化したかをきちんと把握できるようにしておく必要がある。それら各症状の重症度、経過を定量化・数値化するためにはHAM-DやMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)、あるいはQuick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (QIDS-SR)などの自記式の簡易版抑うつ症状尺度での評価が有用である。

I. 併用、変薬の前に

すでに数種類の抗うつ薬が使用されている症例においては、うつ症状、特に意欲低下、易疲労感、思考制止、焦燥感などと捉えられていたものが副

作用による影響であり、薬剤の減量や中止が症状改善につながる可能性を考えておく。減薬の手順としては、これまでの経過において、最も効果的であった抗うつ薬がわかるようであれば、その抗うつ薬は継続し、それ以外の薬剤から減量していく¹¹⁾。次に抗うつ薬の薬効プロファイルが類似しているクラスの薬剤が併用されている場合は、そのどちらかを減薬中止する。表1は各抗うつ薬の結合親和性を、おおよそそのKi値より5段階に分けたものである⁵⁾。ここからもわかるように、薬理作用が重複しているクラスとしては、大きく分けると選択的にセロトニン再取り込みを阻害する「selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) と serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)」、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害する「SNRIと三環系抗うつ薬」、前シナプスの α_2 受容体遮断とセロトニン2受容体遮断作用、ヒスタミン受容体遮断作用を有する「四環系抗うつ薬とミルタザピンとトラゾドン」と考えることができる。これら類似した薬剤を併用していたら、用量の少ないほうから減薬していく。減薬の際には離脱症状に気をつけ、半減期が短い薬剤、抗コリン作用を有する薬剤、2ヵ月以上継続している薬剤、開始時に不安症状が強かったケース、若年齢、過去に離脱症状を経験している場合などはリスクが高いため、注意が必要である。

II. 切り替えか、増強・併用療法か

治療抵抗性の患者に対する治療としては、他剤への切り替えがよいのか、あるいは非定型抗精神病薬の増強療法がよいのか、ということがしばしば問題になる。Pae, C. U. らは、増強療法、併用療法、切り替え、それぞれについてのメリット、デメリットを2011年に表2のようにまとめている¹⁴⁾。2016年のCanadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) ガイドラインによると切り替える場合はこれまで優越性を示すエビデンスのあるエスシタロプラム、ミルタザピン、セルトラリン、ベンラファキシン、他剤を追

加する場合はアリピプラゾール、クエチアピン、リスペリドンがそれぞれ、第一選択薬となっている⁸⁾。2013年以降にアップデートされている、日本うつ病学会2016¹³⁾、CANMAT 2016⁸⁾、The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 2015¹⁵⁾、World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) 2013¹¹⁾の4ガイドラインを、治療抵抗性うつ病に対し、第一選択薬を◎、第二選択薬を○と簡潔にまとめたものが表3であるが、ここではアリピプラゾールとクエチアピンが上位であり、リチウム、リスペリドンがそれに続く。ミルタザピンとSSRI、SNRIの併用の推奨もある程度高く、単剤ではどちらも第一選択薬として推奨されている。しかしながら、この異なる薬理特性をもつミルタザピンとSSRIを第一選択薬として比較したデータ、また、その経過に基づく2剤併用の有用性を評価したデータはこれまでにない。そこで、われわれは、個別化治療をめざし、この2種類の抗うつ薬の8週間のシークエンシャルなランダム化比較試験(RCT)とゲノムなどのバイオマーカーを評価するGenotype Utility Needed for Depression Antidepressant Medication (GUNDAM) studyを行った⁷⁾。

III. 抗うつ薬併用療法

—GUNDAM study より—

現在のうつ病エピソードが未治療であるうつ病患者を無作為にミルタザピンもしくはSSRIに割り付け2週間で最大用量までの増量をめざし、4週時点でresponderは同治療を継続しnon-responderは無作為に単剤治療継続群もしくはSSRI+ミルタザピン併用療法群に割り付けられた。本試験は、第一選択薬としてのミルタザピンvs. SSRI、4週時non-response群にそれら単剤継続vs. 併用、4週時non-responseの8週時の寛解予測可能性の3つの疑問に対応する、日本人154名を対象としたシークエンシャルRCTである。治療開始前のHAM-D17の平均点は21点であり、約半数が女性で平均年齢は47.5歳、8割が就労(休職中を含む)しており、これら背景因子において

表1 抗うつ薬の各種受容体に対する結合親和性

抗うつ薬分類 薬物名	NaSSA		四環系		三環系		SSRI				SNRI			
	ミルタザピン	ミアンセリン	トラゾドン	クロミプラミン	アモキサピン	フルボキサミン	パロキセチン	セルトラリン	エスシタロプラム	ペンラファキシン	D-venlafaxine	ミルナタン	デュロキセチン	
トランスポーター														
セロトニン	×	×	×	●	○ ^e	◎	●	●	◎	○	○	○	●	
ノルアドレナリン	×	○	×	○	○ ^e	△	○	△	×	△	○	○	◎	
受容体														
アドレナリン														
α ₁	△	○	○	○	△ ^e	×	×	△	×	×	×	×	×	
α ₂	○	○	△	×	△ ^e	×	×	×	×	×	×	×	×	
セロトニン														
5-HT _{1A}	×	△	△	×	—	×	×	×	×	×	×	×	×	
5-HT _{2A}	○	◎	○	○	● ^e	×	×	×	×	×	×	×	△	
5-HT _{2C}	○	◎	△	○	◎ ^e	×	—	—	×	×	—	—	△	
5-HT ₃	◎ ^a	○	×	—	—	—	—	—	×	×	—	—	—	
ヒスタミンH ₁	◎	●	△	◎ ^d	○ ^e	×	×	×	×	×	×	×	×	
ムスカリン性アセチルコリン	△	△	×	● ^d	△ ^e	×	△	×	×	×	×	×	×	
ドパミン受容体														
D ₁	×	×	×	△	—	×	×	×	×	×	×	×	×	
D ₂	×	×	×	○	○ ^e	×	×	×	×	×	×	×	×	
反復投与時の半減期(約__時間)	23	18	9	21	81	11	15~23 ¹	23	38/58 ²	9	12	8	13	

おおよそのKi値より分類 ●：1未満(非常に強い), ◎：1~10(強い), ○：11~100(やや強い), △：101~1,000(弱い), ×：1,001以上(ほとんどなし)
 a~e以外のKi値はPDSP Ki Database (National Institute of Mental Health Psychoactive Drug Screening Program の提供, <http://pdsp.med.unc.edu>) より
 a : de Boer, T. ; J Clin Psychiatry, 57 (Suppl 4) : 19-25, 1996, b : Mochizuki, D., et al. : Psychopharmacology (Berl), 162 : 323-332, 2002, c : エスシタロプラムイムンタビューフォーラムより, d : Cusack, et al. : Psychopharmacology, 114 : 559-565, e : <http://drugable.com> より
 1 : パロキセチンCR錠も同じ, 2 : CYP2C19poor metabolizer (日本人で19~23%) は58時間(文献5より改変)

表2 うつ病治療における増強療法と併用療法および切り替えのメリットとデメリット

	増強療法	併用療法	切り替え
介入の時期	最小限あるいは部分反応	最小限あるいは部分反応	・忍容性の問題 ・反応がない
可能性のあるメカニズム	抗うつ効果の促進	併用する抗うつ薬の相乗効果 (5-HT, NE, DA)	神経伝達系の回復
メリット	・早い反応と寛解 ・部分反応の維持	・早い反応と寛解 ・部分反応の維持	・薬物相互作用を最小限にする ・低コスト ・単純な処方
デメリット	・追加の費用 ・規制問題 ・副作用の可能性	・追加の費用 ・規制問題 ・副作用の可能性 ・薬物相互作用のリスクの増加 ・対照臨床研究からのエビデンスは低い	・効果発現は遅い ・1剤目の抗うつ薬による部分的なメリットが損なわれる

(文献14より引用)

表3 2013年以降にアップデートされている4ガイドライン

	治療抵抗性抑うつ
	追加/併用
アリピプラゾール	◎◎◎◎
クエチアピン	◎◎◎◎
リチウム	◎◎◎○
リスペリドン	◎◎◎
オランザピン	◎◎◎○
SSRI・SNRI+ミルタザピン	◎◎◎○
SSRI・SNRI+ミアンセリン	◎◎◎○
T ₃ /T ₄	◎◎◎○
ラモトリギン	◎○

日本うつ病学会2016, CANMAT2016, WFSBP2013, モーズレイ2015によるガイドラインにおける推奨合計, 第一選択薬, 第二選択薬として推奨された数, ◎; 第一選択薬として推奨, ○; 第二選択薬として推奨

ミルタザピン群とSSRI群の両群間で差は認められなかった。単剤比較, Step Iにおいては, 治療開始2週後のミルタザピンの寛解率(20%)がSSRI(7%)よりも13%高く〔number needed to treat (NNT)=8〕, HAM-D17平均点の改善もミ

ルタザピン(-6.9点)のほうがSSRI(-5.1点)よりも2点程度良好であった。4週後においては両群間の効果に有意差は認められなかった。ミルタザピンは早期寛解に優れていると解釈できる。副作用による脱落率は両群間ともに10%程度であり有意差は認められなかったが, 眠気・鎮静の発現率はミルタザピンで20%多く認められ〔number needed to harm (NNH)=5〕, 一方で, 悪心嘔吐はSSRIで20%有意に多く認められた(NNH=6)。4週時 non-response 群を対象とした Step IIa では, SSRIを単剤で継続すると8週時の寛解率は25%程度であり, ミルタザピンを併用することで寛解率は30%程度に上がり, HAM-D17をさらに4点改善することが示された(図1)。ミルタザピンを単剤で継続すると8週時の寛解率は50%程度であり, SSRI併用による有意な効果の違いは認められなかった。4週時 response 群の陽性的中率, つまり, 4週時 response 群が8週で寛解する割合は, SSRIで84%, ミルタザピンで72%, つまり, どちらの薬剤においても4週時 response 群ではある程度期待して単剤治療を継続できると解釈できる。陰性的中率, つまり, 4週時 non-response 群が8週で寛解しない割合は, SSRIで75%, ミルタザピンで50%であった。つまり, ミ

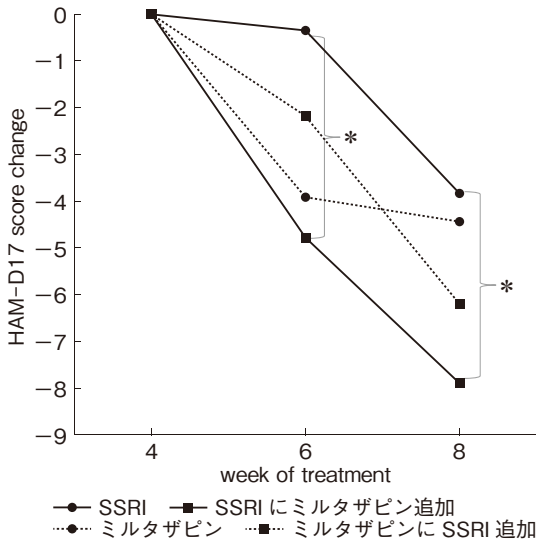


図1 GUNDAM study Step II a, SSRIもしくはミルタザピン単剤治療 non-responder における, 単剤継続群とミルタザピン追加群, SSRI追加群のHAM-D17の平均変化量

SSRI単剤治療軍に比べて, SSRI non-responderにミルタザピンを追加した群が, 6週時, 8週時において, 有意にHAM-D17が改善していた。* $P < 0.05$

ルタザピン non-response 群の半分は, 8週での寛解を期待できるが, SSRIでは4分の1しか寛解を期待できず, ミルタザピンを併用することで, 8週時でのさらなる改善が期待できると解釈できた⁷⁾。

1. 増強療法

リチウムで増強療法を行った患者74名を含む3試験がメタ解析⁹⁾されており, 症例数は少ないながらもリチウムの増強療法がプラセボよりも有効であることが示されている。一方で, 非定型抗精神病薬は, SSRI/SNRIで反応しない非精神病性うつ病患者約3,500名を対象にしたメタ解析があり¹⁰⁾, 服用しているSSRI/SNRIに, 非定型抗精神病薬を追加した群がプラセボ追加群よりも寛解率, 反応率ともに有意に勝っており, NNTは反応率で7と寛解率で8であった。有害事象による中止例は, 非定型抗精神病薬追加群はプラセボ群よりも多く, NNHは17であり, リスク・ベネ

フィットでざっくりと考えるとベネフィットのほうが大きいと解釈することができるかもしれない。しかしながら非定型抗精神病薬はそれぞれ異なる特徴があり, その特徴をきちんと評価し, 目の前の患者に最も適切な薬剤を思いつけるようにしておきたい。われわれは, 寛解率, 有害事象による脱落率, 最も頻度の高い有害事象の割合の情報が取得可能な二重盲検RCTからデータを抽出し, 寛解率のNNTおよび有害事象による脱落率と最も頻度の高い副作用のNNHを計算しグラフ化した⁶⁾。ここでは, そのグラフに, 唯一日本で治療抵抗性うつ病の適応のあるアリピプラゾールの日本人を対象としたADMIRE試験の結果を加えた図を示す(図2)。リスペリドンに関しては, うつ病に対して適応をとっている国がなく, 他の薬剤に比べ対象患者数も少ないことから比較は割愛する。寛解率のNNTでは, アリピプラゾール(海外)が8で3mg群(日本)が9, クエチアピンが9, アリピプラゾール可変用量群(約10mg; 日本)が11, オランザピンが13という順番となっている。一方, 有害事象のNNHは, 脱落率がクエチアピンで11, オランザピンで12, アリピプラゾール(海外)が38, 可変用量群(約10mg), 3mg群(ともに日本)でそれぞれ40, 42と, 脱落率ではアリピプラゾールが最も忍容性が高い結果が示された。棒グラフで示されている各薬剤での典型的な有害事象に関するNNHでは, オランザピンが体重増加でNNH=3, アリピプラゾールがアカシジアで可変用量(約10mg; 日本)がNNH=4, 海外データで6, 3mg群(日本)で10であり, クエチアピンが傾眠でNNH=6であった。アリピプラゾール3mg群が効果と忍容性の点よりバランスがよいと示唆されるが, これら副作用の特性と寛解率より, 目の前の治療抵抗性患者の特徴を鑑みて有用と考えられる薬剤を選択する参考にしていただきたい。

IV. 双極性障害の抑うつエピソード

双極性障害の患者は多くの時期をうつ状態で過ごすことが知られており, 抑うつエピソードの治

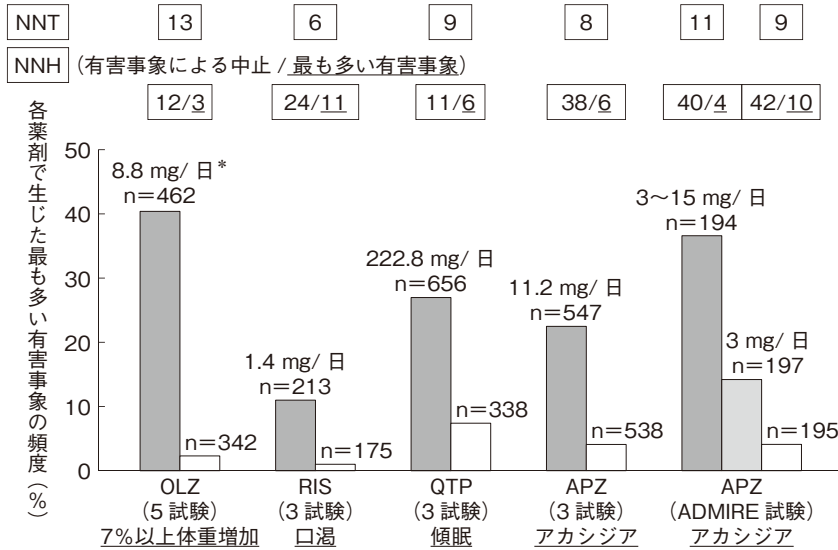


図2 非定型抗精神病薬増強療法のリスク (有害事象) とベネフィット (寛解率) — NNT (寛解率) および NNH (有害事象による中止/最も多い有害事象) —
 各薬剤とプラセボ群の寛解率と有害事象発現率の差より NNT, NNH を計算. 白い棒グラフはプラセボを表す. OLZ: オランザピン, RIS: リスペリドン, QTP: クエチアピン, APZ: アリピプラゾール (文献 6 より改変)

療は双極性障害治療のキーポイントといえる。エビデンスとしては2010年に2つのメタ解析が報告されており^{19,20)}、そのうちの気分安定薬 (ラモトリギン 5 試験, バルプロ酸 2 試験, カルバマゼピン 1 試験, オランザピン 2 試験, クエチアピン 2 試験) をまとめて評価した試験では、気分安定薬がプラセボに比し有意に高い response 率と相関していた (NNT=10)¹⁹⁾。各ガイドラインでの単剤治療における推奨ランクを International College of Neuropsychopharmacology Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017)³⁾ と日本うつ病学会 2012¹²⁾ のガイドラインより本邦で使用可能な薬剤を引用し改変したものを表 4 に示す。日本うつ病学会の抑うつエピソードに関する推奨においては、最も推奨するものがなかったため、推奨される治療として示されているものを第二選択薬とした。

2016 年以降のガイドラインは 2014 以前のガイドラインと比べてリチウムの推奨グレードが下がっている。これは、リチウムを用いた双極性障

害抑うつエピソードを対象とした試験において、リチウムが抗うつ効果を示せなかったことによるものである^{2,21)}。リチウムとともに教科書的な気分安定薬であるバルプロ酸に関しては、CINP-BD-2017³⁾ ではリチウムよりも推奨グレードは高いが、British Association for Psychopharmacology (BAP) ガイドライン⁴⁾ においては推奨対象外となっている。カルバマゼピンに関してはそれよりも低い評価となっている。一方で、同じ抗てんかん薬に分類されるラモトリギンは、各ガイドラインにおいて推奨グレードが比較的高い。ラモトリギンは、これまでに 5 つの RCT (n=192~243) が報告されているが、それら 5 つの試験をメタ解析した結果 (n=1,072)、有意な症状改善効果が示されている (response 率 44.4%, NNT=11)¹⁹⁾。この有効性は HAM-D が 24 点以上の患者におけるサブ解析にておいてより顕著に認められている (response 率 45.5%, NNT=7)。

非定型抗精神病薬では、クエチアピンが多くのガイドラインで第一選択薬となっている。これま

表4 双極性障害抑うつエピソード急性期—ガイドラインでの推奨ランク—

	CINP 2016	WFSBP 2013	CANMAT ISBD 2013	BAP 2016	日本うつ病学会 2012
クエチアピン	1	1	1	1	2
オランザピン	2	1	3	1	2
オランザピンとフルオキセチンの合剤	2	1	1	1	—
ラモトリギン	3	1	1	2	2
バルプロ酸	3	1	2	—	—
リチウム	4	1	1	3	2
フルオキセチン	2	1	—	3	—
カルバマゼピン	3	1	3	—	—
エスシタロプラム	2	—	—	3	—

うつ病学会 2012：最も推奨されるものの記述がないため、推奨されるものを2と記載 (文献3, 12より引用)

で、3つのRCTが報告されており (n=467~647)、このうち2つの試験のメタ解析 (n=978) では、プラセボよりもNNT=6で有効であることが示されている¹⁹⁾。メタ解析に含まれていない大規模試験EMBOLDEN Iにおいてもクエチアピン 300 mg/日 (n=255) および 600 mg/日 (n=263) はプラセボ (n=129) よりも有効であった (response 率 300 mg/日 68.6%, NNT=8, 600 mg/日 69.6%, NNT=8)²¹⁾。さらにこの試験でクエチアピンはリチウムと比較しても有意に効果的であることが示されている。ただ、300 mg であれ、過鎮静の頻度は高く、短期的には問題となることは少ないが、中長期的、特に復職をめざす場合には気をつける必要がある。

オランザピンは、これまでに4本のRCTが報告されており³⁾、1本以外ではある程度の効果が認められている。そのなかのアジアを中心に行われたRCTにおいて (n=514) オランザピン単剤 (5~20 mg/日) による6週間の治療がプラセボよりもMADRSの点数を下げ、response率においてもわずかに良好であった (オランザピン 52.5%, プラセボ 43.3%, P=0.05, NNT=11)¹⁷⁾。欧米で行われた試験においても、単剤 (5~20 mg/日) でプラセボに比し有意な効果を認めたが (n=747,

NNT=11.6)、オランザピンとSSRIであるフルオキセチンとの合剤 (OFC) と比較して有意に治療効果が劣っていた (response 率 OFC 56.1%, オランザピン 39.0%, NNT=5.8)¹⁸⁾。オランザピンによる鎮静や食欲増進効果による、見かけ上のうつ病評価スケールの減少を鑑別するために、うつ病の中核症状のみを評価したところ、プラセボとの差がはっきりとしなかったため^{17,18)}、CINP-BD-2017でもそのことが指摘されている³⁾。また、7%以上の体重増加の頻度がプラセボ (0.3%) に比べオランザピン単剤治療 (18.7%, NNH=6) において有意に高く、OFC (19.5%) と同等であったため、欧米ではオランザピン単剤では双極性うつ病治療の適応はない。中長期的な使用においては、体重増加、脂質代謝異常、過鎮静に注意が必要である。

アリピプラゾールは2本のRCTにおいて、プラセボと有意差が認められなかった¹⁶⁾。一方で治療抵抗性うつ病に対して本邦で唯一適応のある非定型抗精神病薬でもある。プラセボと差がつけられなかった最も大きな要因はその用量設定にあると考えられる (最終評価時用量 15 mg/日)。治療抵抗性うつ病の試験で 3 mg/日の固定用量群と可変用量群 (最終平均用量 9.8 mg/日) は、プラセ

ボよりも抗うつ効果に優れていた一方で、可変用量群はアカシジアなどの有害事象発現頻度が3 mg/日群よりも高率であったことから、想像の範囲であるが、双極性障害抑うつエピソード試験で用量を低く設定していれば、治療抵抗性うつ病のような効果が得られたかもしれない。実際に6週時点まではプラセボと有意な差で抗うつ効果が認められている。また、オランザピンやクエチアピンと比べて、過鎮静や体重増加といった副作用が少ないことと合わせて、第一選択薬とはならないまでも、選択肢としての双極性障害抑うつエピソードへのアリピプラゾールの使用は有用であると考えられる。CINP-BD-2017でも、リチウムより上位でラモトリギンと同等の推奨グレードがついている。

おわりに

外来診療で抑うつ症状が遷延し、社会復帰に向けた次のステップに、スムーズに移行できないケースにおける薬物療法の手順を概説した。症状の再評価、これまでの薬剤への反応性、診断の再考、減薬を含めた薬剤の整理をした後に、それぞれの患者の有用性に基づいた治療法を選択した。ここで概説した、標準化されたエビデンスに基づく治療ですべてうまくいくことは難しく、個々の患者に合わせてその都度調整することになるわけだが、エビデンスを知ったうえでの調整と、エビデンスを無視し独断で調整するのでは大きな差があり、後者では、リスクがベネフィットを上回ってしまう可能性、さらにはそれに治療者が気づかない状況に陥ってしまう可能性が高くなる。字数の関係で、すべての選択肢を述べることはできなかったため、必要に応じて、下記引用文献を紐解いてほしい。

利益相反

研究補助金：日本私立学校振興・共催事業団、文部科学省 科研研究費

大塚製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、塩野義製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、大日本住友製薬株式会社、

ヤンセンファーマ株式会社、吉富薬品株式会社、武田テバファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社

文 献

- 1) Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., 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 ; 334-385, 2013
- 2) Bhagwagar, Z., Goodwin, G. M. : Role of mood stabilizers in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*, 2 ; 239-248, 2002
- 3) Fountoulakis, K.N., Yatham, L., Grunze, H., et al. : The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2 : Review, grading of the evidence, and a precise algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol*, 20 ; 121-179, 2017
- 4) Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., et al. : Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 30 ; 495-553, 2016
- 5) 加藤正樹, 木下利彦 : NaSSA の果たすべき役割とその可能性. *臨床精神薬理*, 13 ; 1891-1900, 2010
- 6) Kato, M., Chang, C. M. : Augmentation treatments with second-generation antipsychotics to antidepressants in treatment-resistant depression. *CNS Drugs*, 27 (Suppl 1) ; S11-19, 2013
- 7) Kato, M., Takekita, Y., Koshikawa, Y., et al. : Non response at week 4 as clinically useful indicator for antidepressant combination in major depressive disorder. A sequential RCT. *J Psychiatr Res*, 89 ; 97-104, 2017
- 8) Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., et al. : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder : section 3. pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*, 61 ; 540-560, 2016
- 9) Nelson, J. C., Baumann, P., Delucchi, K., et al. : A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*, 168 ; 269-275, 2014

- 10) 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
- 11) 日本精神神経学会精神科薬物療法研修特別委員会編：精神科薬物療法グッドプラクティスワンランク上の処方をめざして－. 新興医学出版社，東京，2015
- 12) 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
- 13) 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，うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害 2016 (http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/160731.pdf) (参照 2018-04-06)
- 14) Pae, C. U., Forbes, A., Patkar, A. A. : Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder : overview and implications of clinical trial data. *CNS Drugs*, 25 ; 109-127, 2011
- 15) Taylor, D., Paton, C., Kapur, S. : *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th ed. Wiley-Blackwell, London, 2015
- 16) Thase, M. E., Jonas, A., Khan, A., et al. : Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression : results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*, 28 ; 13-20, 2008
- 17) Tohen, M., McDonnell, D. P., Case, M., et al. : Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry*, 201 ; 376-382, 2012
- 18) Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., et al. : Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 1079-1088, 2003
- 19) Van Lieshout, R. J., MacQueen, G. M. : Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression : systematic review. *Br J Psychiatry*, 196 ; 266-273, 2010
- 20) Vieta, E., Locklear, J., Günther, O., et al. : Treatment options for bipolar depression : a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*, 30 ; 579-590, 2010
- 21) Young, A. H., McElroy, S. L., Bauer, M., et al. : A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*, 71 ; 150-162, 2010

Pharmacotherapy for Treatment-resistant Depressive Episode in an Outpatient Setting

Masaki KATO

Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University

As a prerequisite for treatment-resistant depressive episodes, it is necessary to understand the specific symptoms to be treated, what is severe, how long have the symptoms been continuing since then, and how much change has occurred with the medicine to be taken in the future. In order to quantify the severity and course of each symptom, it is useful to evaluate with HAM-D, MADRS, or a simple self-describing depressive symptom scale.

Although drugs are already administered in the case of treatment-resistance, it is necessary to evaluate the benefits and harm caused by taking the medicine and make sure that the benefits exceed the harm. In cases where multiple drugs have already been used, those that were considered as depressive symptoms, especially motivation lowering, fatigue, and lack of thinking or rationale, are likely side effects, and dose reduction or discontinuation of drugs may improve these symptoms.

In treatment-resistant depression, the tolerability of the antidepressant currently in use has been confirmed, and if a dose increase is possible, increase first. If symptoms do not improve, it is common to decide with patients the next step such as. 1. switching to antidepressant drugs, 2. combination of antidepressants, or 3. augmentation of drugs other than antidepressants.

Furthermore, it is important to distinguish depressive episodes of bipolar disorder. In our case, it was necessary to change the main drug from an antidepressant to a mood stabilizer.

In this review, I will outline how to use the above-mentioned treatments, and which medications were used and at what dosages, to report their risks and benefits.

< Author's abstract >

< **Keywords** : treatment-resistant depressive episode, depression, bipolar disorder, antidepressant, outpatient >
