

【特集 うつ病研究の現状と課題】

大うつ病性障害の長期予後に影響を与える諸因子と 新しい診断治療法

Factors that influence long-term prognosis of major depressive disorder and new diagnostic
and therapeutic methods

井上 猛

Takeshi Inoue

I. はじめに

うつ病患者の大部分では比較的短期間のうつ病の治療の後、症状は改善する。しかし、複数の治療によっても改善しない症例（難治性）や、いったん改善しても症状が再燃・再発する例（反復性）が、うつ病患者の社会機能、予後を悪化させる。このような治療困難例はうつ病全体の中では少数ではあるが、うつ病患者の12ヶ月有病率は高いため絶対数は非常に多く、現在約40万人のうつ病患者の社会機能が症状のために長期にわたって損なわれている。本稿では、うつ病の自然経過と「反復性」、「難治性」についての最近の研究を紹介し、現時点で臨床導入できる対策法としての新しい診断治療法を紹介する。

II. うつ病の自然経過

DSM-IV-TRのマニュアルには、「大うつ病性障害単一エピソードの60%は2度目のエピソードを持ち、2度目、3度目のエピソードをもった患者が次のエピソードをもつ可能性はそれぞれ70%、90%であり、約5~10%は双極I型障害となる」と自然経過の概要が書かれている²⁾。

本邦で行われた大うつ病性障害の長期経過観察研究（感情障害長期経過多施設共同研究 The Group for Longitudinal Affective Disorders Study, GLADS）は、未治療の大うつ病性障害患者95例の自然史的経過を10年間追跡した⁴⁾。初めの2年間の追跡調査では、26%が1ヶ月までに、63%が3ヶ月までに、85%が12ヶ月までに、88%が24ヶ月までに回復した⁴⁾。この場合の回復の定義は、「無症状となるか、わずかな症状のみが残っていること」とされている。GLADSでいったん回復した大うつ病性障害患者を6年間まで追跡したところ、その間に再燃した患者は38%であったが、大うつ病エピソードの診断基準をみたさない閾値下の再燃は61%で認められた¹⁷⁾。以上をまとめると、未治療の大うつ病性障害患者のほとんどは回復するが、少数（12%）は2年間回復せず、いったん回復した患者のうち約4割は6年までに再燃することとなる。慢性（あるいは難治性）と再発・再燃（反復性）が一部の大うつ病性障害患者で大きな問題であることがわかる。

我々がおこなった後方視的研究では、初診の中等症以上のうつ症状を有する大うつ病性障害患者のうち9%が、「2種類以上の異なる作用機序の抗うつ薬で十分に改善しない、中等症以上の症状が遷延する難治性大うつ病性障害」患者であった⁶⁾。しかし、大部分の患者（86%）は1~2種類の抗うつ薬治療により十分に改善し、寛解あるいは軽症の症状となった。

以上に述べた大うつ病性障害の自然経過から、難治性と反復性がうつ病の経過・予後に大きな影響を与える要因であることは明らかである。これらの要因についての研究を次節以降で紹介する。

所 属：北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野 (Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine)

連絡先：北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野 060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 (Kita 15, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan) E-mail: tinoue@med.hokudai.ac.jp

Ⅲ. 再発と再燃の要因

寛解が長く続くことを回復とよび、寛解状態と回復状態から大うつ病エピソードの診断基準を満たす症状に戻ることを、それぞれ再燃、再発と呼ぶことが一般的である⁹⁾。一旦回復した大うつ病性障害患者の再発・再燃についてNIMH研究は10年間の追跡調査を行った^{15, 23)}。Juddらの研究では、大うつ病性障害回復症例を無症状回復群82例と閾値下残遺症状回復群155例にわけて、10年間調査した結果、閾値下残遺症状回復群のほうが無症状回復群よりも有意に早く大うつ病エピソードが再燃した¹⁵⁾。無症状回復群では、過去のうつ病相が多いほど大うつ病・小うつ病・気分変調症のいずれかのうつ病エピソードが早く再燃したが、閾値下残遺症状回復群では過去のうつ病相の回数は再燃に影響しなかった。Solomonらの研究では、大うつ病性障害の再発に過去の大うつ病エピソードの回数が関連しており、再発のリスクは再発するごとに16%上昇すること、回復の期間が長いほど再発のリスクが下がることが報告された²³⁾。

前述したKanaiらによるGLADSの6年間追跡研究では、回復後の再燃と閾値下再燃の予測因子を検討した¹⁷⁾。様々な要因を検討したが、回復時の17項目HAMD総点(2点以上)だけが閾値下再燃の予測因子として同定され、完全な再燃の予測因子は見いだせなかった。

以上に紹介した大うつ病性障害の長期経過観察研究では大うつ病性障害から双極性障害への移行について報告されていないが、他の横断面的研究では双極性障害では大うつ病性障害よりもうつ病相の反復回数が有意に多いことが報告されている^{18, 21)}。さらに前方視的研究では、4回以上の大うつ病エピソードは双極性障害への予測因子であることも報告されている²⁵⁾。

以上をまとめると、反復性は将来のうつ病相の回復しやすさと双極性障害への移行(いいかえると、まだ確定診断されていない双極性障害の顕在化)と関連している。さらに、再発・再燃の予測因子としては、回復した時の閾値下の(診断基準を満たさない)うつ症状の残遺が重要である。したがって完全回復することは良好な予後を予測することになる。

Ⅳ. 難治性大うつ病性障害の要因

1) 難治性大うつ病性障害の定義の重要性

反復性(再発・再燃)に加えて、うつ病診療で大きな問題は難治性である。難治性大うつ病性障害の議論の際にまず重要なのはその定義である。現在ひろく受け入れられている難治性大うつ病性障害の定義は「作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分量、十分期間用いたのにもかかわらず、十分に改善しない大うつ病性障害」である⁸⁾。ところが2000年以前には1種類の抗うつ薬に非反応であるうつ病を「難治性うつ病」と呼び、様々な研究が行われてきた。しかし、最初の抗うつ薬が無効な場合、次の抗うつ薬に変更あるいは次の抗うつ薬を併用すると、研究によって反応率は様々であるが数十%は反応し²⁷⁾、STAR*D研究では約20~30%は寛解する²²⁾。したがって、1種類の抗うつ薬への非反応をもって「抗うつ薬に非反応あるいは治療抵抗性」と一般化することはできないことは明らかである。2000年以前の難治性うつ病研究はこのように不十分な定義に基づくものがほとんどであり、リチウムや甲状腺ホルモンなどの増強治療の効果に関するエビデンスも現在の基準では難治性うつ病に対する効果とはいえず、見直しが必要である。つまり、従来難治性うつ病に対する有効性のエビデンスとして引用されてきた増強治療研究は、実際は「1種類の抗うつ薬に非反応なうつ病」に関する研究だったということである。

2) 難治性大うつ病性障害の要因

Soueryらはヨーロッパの多施設共同研究で難治性大うつ病性障害356例の特徴を非難治性大うつ病性障害346例と横断的に比較検討した²⁴⁾。不安障害併存(パニック障害あるいは社会不安障害)、パーソナリティ障害、自殺の危険性、重症であること、メラニコリー型特徴、2回以上の入院歴、反復性うつ病エピソード、18歳以前の若年発症、最初の抗うつ薬に対する非反応、などの特徴が難治性うつ病で非難治性うつ病に比べて有意に多く認められた。

第Ⅱ節で述べたように大うつ病性障害単一エピソードと診断された患者の約5~10%はその後双極I型障害に診断が変更となる。いいかえるとその大うつ病エピソードは実は双極I型障害の大うつ病エピソード

であったということである。AkiskalらのNIMH長期経過観察研究では、11年間の追跡期間で559名の双うつ病性障害患者のうち3.9%が双極Ⅰ型障害に3.6%が双極Ⅱ型障害に診断が変更となった¹⁾。一方、我々が行った難治性大うつ病性障害の自然史的長期経過観察研究では7年間で24%（そのうち80%が双極Ⅱ型障害）が双極性障害に診断が変更となった⁷⁾。Akiskalらの研究と比べると難治性うつ病では高頻度に双極性障害に診断が移行する傾向がみられたが、その後Liらの大規模コホート研究により、3944例の大うつ病性障害のうち、ほぼ難治性うつ病に該当する治療困難例（25.6-26.6%）では非治療困難例（6.8-8.9%）よりも双極性障害への診断変更が多いことが証明された¹⁹⁾。したがって、躁病・軽躁病エピソード出現前の双極性障害（偽性単極性うつ病）が難治性大うつ病性障害の要因の1つであり、難治性大うつ病性障害の約1/4は実は双極性障害である。

3) 双極性障害と難治性大うつ病性障害の密接かつ複雑な関連の臨床的意義（図1）

双極Ⅰ型障害の55%、双極Ⅱ型障害の89%は大うつ病エピソードで発症するため³⁾、発症後少なくとも数年は大うつ病性障害として治療される。双極性うつ病に対する抗うつ薬の有効性は証明されておらず、むしろ無効であるという報告がある²⁸⁾。したがって、抗うつ薬で治療される偽性単極性うつ病はおのずと難治性うつ病となることになる。長い経過のうちに、抗うつ薬による躁転とはいえない軽躁・躁病相が出現し、診断は双極性障害に変更となるが、前項2)で紹介したようにこのような診断変更例には難治性でも非難治性でも双極Ⅱ型が多い。双極性障害の治療方針に変更となって、抗うつ薬中心から気分安定薬、非定型抗精神病薬中心の処方になり、はじめて症状改善する患者も出てくる。

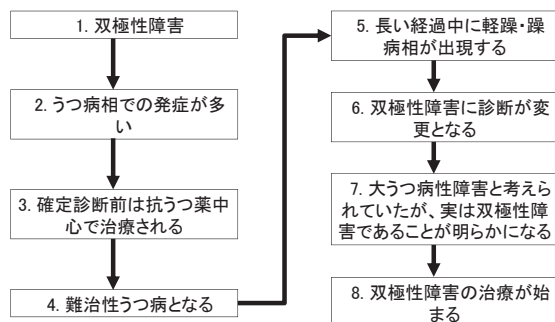


図1 双極性障害と難治性うつ病の密接かつ複雑な関連の臨床的意義

以上のように、難治性大うつ病性障害の主要因の一つは潜在性の、いいかえると確定診断前の双極性障害である。したがって、もし軽躁病・躁病エピソード出現前に双極性障害の診断が可能となれば、少なくとも難治性大うつ病性障害の25%は解決することになる。次節ではこのような軽躁病・躁病エピソード出現前の双極性障害の診断可能性について、これまでの研究を紹介する。

V. 双極性障害の早期診断

1) 双極性うつ病と単極性うつ病の鑑別点

症状、臨床特徴により双極性うつ病と単極性うつ病を区別できれば、軽躁病・躁病エピソード出現前の双極性障害の早期診断は可能となる。多数の双極性うつ病患者と単極性うつ病患者について横断的な比較研究が複数行われてきた⁵⁾。多くの特徴が鑑別点として指摘されているが、表1にまとめた項目が鑑別点として取り上げられることが多い¹⁴⁾。これら11項目のうち、第一度親族における躁病（双極性障害）の家族歴、抗うつ薬による躁転歴、循環気質、過去のうつ病エピソードが多いこと、25歳未満の若年発症の4項目は、双極性障害でオッズ比が高いことが複数の研究で報告されている。しかし、表1の項目はそれぞれ単独で双極性障害の診断を疑うことはできても、確定診断することはできない。2～3個以上の項目が陽性のとき、双極性障害である可能性は高くなるが、確実に診断を予測できる項目の組み合わせは見つかっていない。

2) 偽性単極性うつ病の予測因子

前項で紹介した方法の他に、前方視的に大うつ病性障害を追跡調査し、診断が変更とならなかった患者と双極性障害に診断が変更になった患者を比較し、診断変更前の症状、臨床特徴から双極性障害への診断変更を予測できるかどうかを知ることが必要である。何故ならば、前項の研究ではすでに発症からの罹病期間が10数年に及ぶ患者も対象に含まれているため、罹病期間が長くなればわからない臨床特徴も鑑別点になっており、そのような特徴は発症初期の鑑別診断には利用できない。例えば、大うつ病エピソードの反復回数が4回以上（あるいは6回以上）であると双極性障害である可能性が高くなるが、この臨床特徴は明らかに発症から数年経って

表1 双極性うつ病を疑う諸特徴¹⁴⁾

- 第一度親族における双極性障害の家族歴
- 抗うつ薬による躁転歴
- 発揚・循環気質 (TEMPS-A)
- 病相回数が多い反復性大うつ病エピソード
- 非定型うつ病症状
- 精神病性うつ病
- 25歳未満の若年発症
- 混合性うつ病
- 閾値下の軽躁症状
- 2種類以上の抗うつ薬に治療抵抗性
- リチウム増強効果が有効な難治性うつ病

から利用できる鑑別因子である。

Ⅲ節2)で紹介したAkiskalらによる大うつ病性障害の長期経過観察研究では、後に双極性障害に診断変更となった症例の特徴を示した¹⁾。双極

I型障害に診断変更となった症例では、重症で短いうつ病、精神病症状が特徴であった。双極II型障害に診断変更となった症例では、気分の不安定性、活気に溢れている、夢の多い状態。若年発症(平均25才)、多形性の精神病理、物質乱用、望ましくない社会的状況に陥りやすい傾向などが特徴であった。そのうち、気分の不安定性、若年発症は、本節1)であげた双極性うつ病と単極性うつ病の鑑別因子(表1)に該当する。

我々が行った難治性大うつ病性障害の11年までの長期経過観察研究では双極性障害への診断変更の予測因子について検討した¹²⁾。後に双極性障害に診断変更となった群では、第一度親族の双極性障害家族歴の陽性率と抗うつ薬に併用した時のリチウム増強効果の反応率が有意に高かったが、その他の

表2 単極性うつ病と双極性うつ病(偽性単極性うつ病)の臨床背景の比較(文献12の未発表データ)

	双極性うつ病群 (n=6)	単極性うつ病群 (n=23)
双極I型:II型	1:5	
性(女:男)*	4:2	17:6
最終観察時年齢(歳)	51.7 ± 7.6	51.6 ± 16.9
観察期間(年)	9.5 ± 4.6	7.7 ± 5.2
気分障害発症年齢(歳)*	33.5 ± 11.3	35.3 ± 16.0
うつ病相回数*	2.0 ± 2.4	4.0 ± 12.0
当該うつ病相の期間(年)*	4.8 ± 4.2	4.7 ± 3.9
初回うつ病相が難治である*	5(83%)	17(74%)
精神科的併存症*	1(17%)	1(4%)
双極スペクトラム障害(BSD)*	1(17%)	3(13%)
BSDの陽性項目数*	1.3 ± 1.2	2.0 ± 1.4
リチウム増強効果前の抗うつ薬による軽躁	0(0%)	5(22%)
婚姻(結婚:独身)*	4:2	14:9
独居*	0(0%)	4(17%)
職業(有:無)*	0:6	6:17
家庭の主婦(職業無に分類)*	2	11
教育年数(年)*	13.7 ± 2.0	13.0 ± 2.4
第一度親族の双極性障害	<u>2(33%)</u>	<u>0(0%)</u>
リチウム増強効果(反応:非反応)	<u>3:3</u>	<u>1:22</u>
最終観察時のGAF尺度	79.2 ± 13.6	75.2 ± 13.1
最終観察時の完全寛解率(%)	67%	57%

平均 ± 標準偏差

*リチウム増強効果の治療をうけたときの調査項目

下線は危険率5%未満で有意

臨床的特徴には有意な差はみられなかった(表2)。難治性大うつ病性障害の「双極性への変更」(bipolar conversion)についてはこれまでに研究報告はなく、我々の報告が最初の報告である。

以上をまとめると、罹病期間が長い症例、すでに診断が確定した症例を含めた場合、双極性障害と大うつ病性障害の鑑別点は表1にまとめられるが、むしろ躁病・軽躁病エピソードの既往の有無の方が確定診断にはより決定的であろう。重要なのは躁病・軽躁病エピソード出現前の偽性単極性うつ病における予測因子を見出すことである。難治性偽性単極性うつ病では双極性障害の家族歴とリチウム増強効果反応陽性が、非難治性では若年発症と循環気質様の状態、精神病症状などが双極性障害への診断変更の予測因子となり、臨床で注意を要する。

VI. 新しい診断・治療法

1) 新しい気分障害エピソード診断法

時間をかけた丁寧な診察をするのは精神医学の基本であるが、たくさんの情報をもれなく集めるためにしばしば予診票や質問紙が活用されている。

a) PHQ-9

大うつ病エピソードの自記式質問紙としてはPHQ-9が有用であり、その日本語版のプライマリーケアでの妥当性検証研究では高い感度0.84と特異度0.95が報告されている²⁰⁾。PHQ-9はDSM-IV-TRの大うつ病エピソードの診断基準9項目と同じ質問で成り立っていることが特徴であり、DSM-IV-TRの診断基準をわかりやすく表現していることから患者・家族の疾患教育にも利用可能である。精神科領域では気分障害以外の精神疾患においてもうつ病の併存率が高いことが報告されており、併存の見逃しを防ぐためにもPHQ-9を精神科臨床に応用することができる。我々は精神科の初診患者にPHQ-9を施行し、専門医のDSM-IV-TR診断を外的標準として精神科領域における有用性と妥当性を検討した¹³⁾。PHQ-9には「アルゴリズム診断」と「総点 ≥ 10 」の2つの解析方法があるが、大うつ病エピソード診断における感度はそれぞれ0.78、0.94、特異度はそれぞれ0.67、0.50であった。大うつ病エピソードのスクリーニングを目的とするときは、特異度は

下がるが、PHQ-9総点10点以上の基準を用いたほうがよいことが示唆された。偽陽性が多く見られたが、それらの症例の診断は統合失調症、パニック障害、不眠症、摂食障害、適応障害、認知症などであり、うつ症状は認められたが、大うつ病エピソードの診断基準は満たさなかった。一方、PHQ-9を大うつ病性障害の診断スクリーニングに用いるときは特異度、陽性的中率が少し低下する。その理由は双極性障害の大うつ病エピソードが陽性となるからである。精神科臨床では大うつ病性障害以外の疾患でもうつ症状を訴えることが多く、PHQ-9陽性でも2人に1人は大うつ病性障害とはいえず、その一部は双極性障害の大うつ病エピソードであることは使用上留意すべき点である。

b) 躁病エピソードスクリーニングテスト(表3)

本項a)で述べたように、PHQ-9には躁病・軽躁病の除外診断の項目がないために、大うつ病エピソードをスクリーニングできても、大うつ病性障害

表3 過去の躁病あるいは軽躁病エピソードの自記式スクリーニングテスト^{11,16)}

以下の質問があなたにあてはまりましたら「はい」に○を、あてはまらなければ「いいえ」に○をつけてください。

1. これまでの人生で、気分高揚し、ハイテンションで、怒りっぽく、普段の調子(100%)を超えた時期が数日以上続いたことがありますか?
はい いいえ
1で「はい」に○をつけた方は以下の質問にお答え下さい
2. その時、いつもより自信がありましたか?
はい いいえ
3. その時、あまり寝なくても平気でしたか?
はい いいえ
4. その時、いつもよりよくしゃべりましたか?
はい いいえ
5. その時、いろいろな考えが次々に思いつきましたか?
はい いいえ
6. その時、次々に関心や興味がうつりましたか?
はい いいえ
7. その時、活発・精力的に活動できましたか?
はい いいえ
8. その時、買い物・賭け事・投資・異性との交際などが多くなりましたか?
はい いいえ

あるいは双極性障害大うつ病エピソードかどうかを診断することはできなかった。そこで PHQ-9 の短所を補うために、DSM-IV-TR の躁病・軽躁病エピソードの診断基準 8 項目と同じ質問で構成した躁病エピソードスクリーニングテストを我々は最近開発した (表 3)^{11, 16)}。質問 1 は DSM-IV-TR の躁病・軽躁病エピソードの診断基準の必須項目であるが、この質問が気分障害患者で陽性であれば感度 0.75、特異度 0.93 で双極性障害をスクリーニングすることができる。一方、質問 1 が陽性で、質問 2～8 のうち 3 項目以上が陽性であると DSM-IV-TR の躁病・軽躁病エピソードの診断基準を満たす可能性が考えられるが、この場合の感度は 0.68、特異度は 0.94 であり、意外なことに質問 1 だけのときと臨床的有用性はあまり変わらなかった。

スクリーニングの目的には 1 質問のみでよいという点と、患者さんや家族に躁病・軽躁病の診断概念を説明する疾患教育にも利用できる点が、これまでの Mood Disorder Questionnaire (MDQ) や Hypomania Checklist-32 (HCL)、Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) などの躁病スクリーニング質問紙²⁶⁾に比べて本質問紙が優れている点である。

2) 難治性大うつ病性障害の新しい治療法

筆者らは難治性大うつ病性障害の治療ガイドライン試案をこれまでの臨床研究のエビデンスにもとづいて作成した (表 4)¹⁰⁾。国内外の最近の難治性大うつ病性障害に関する研究では、非定型抗精神病薬 (オランザピン、アリピプラゾール) や反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の有効性が大規模な二重盲検比較試験で報告され、ドパミン・アゴニストの有効性がオープン試験で報告されている。したがって、従来の ECT、リチウムや甲状腺ホルモン併用による増強治療に加えて、以上の治療法が今後わが国でも難治性大うつ病性障害の治療に導入されてくることが期待される。そのうち、アリピプラゾールの抗うつ薬への併用はすでに大規模な偽薬との二重盲検比較試験が国内で施行され、申請中である。

新しい難治性大うつ病性障害の治療法は、rTMS を除くとドパミン系に作用する薬物であること、双極性障害にも有効であること、などが特徴である。IV 節 2) でも述べたが、難治性大うつ病性障害の主要因の一つは双極性障害であり、双極性障害 (特にそのうつ病相) に有効な治療法は難治性大うつ病性

表 4 難治性大うつ病性障害の治療ガイドライン (文献 10 を一部改変)

第 1 選択:

ECT
リチウム
(血中濃度 0.5mmol/l 以上、適応外使用)

第 2 選択:

非定型抗精神病薬併用
(オランザピン、アリピプラゾールなど、適応外使用)
トリヨードサイロニン (T3) 併用
(37.5 μ g/日、適応外使用)

第 3 選択:

L-サイロキシン併用
(freeT4 濃度は正常値の上限の約 1.5 倍となるように用量調整する。ただし、半減期が 5～7 日と著しく長いため、定常状態に達するのに数週間を要する。適応外使用)
ドパミン・アゴニスト
(プロモクリプチン 5～22.5mg/日、プラミベキソール 0.25～2mg/日) 併用 (適応外使用)

それぞれの治療に必要な治療期間は確定されていないが、4～8 週間の治療後、無効であれば、次の治療に進む。

今後、本邦に導入される可能性のある治療: 第 2 選択として反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS、ただし両側性)

障害にも有効である可能性が高い。この点が今後の難治性大うつ病性障害の治療法開発のヒントである。

Ⅶ. おわりに

うつ病の長期予後に影響する主要因として「難治性」と「反復性」を取り上げ、概説した。「双極性」は「難治性」にも「反復性」にも強く関与しており、大うつ病性障害の診断・治療において重要な鍵概念である。躁病・軽躁病エピソードのスクリーニング法開発による見逃しの防止、疾患教育が診断上重要である。難治性大うつ病性障害の治療法としては、ドパミン系に作用する薬物、双極性障害の治療薬が有効であることが示唆されており、今後の治療法開発のヒントになる。これらの要因の解決により、大うつ病性障害の長期予後が向上することが期待される。

文 献

- 1) Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al: Switching from 'unipolar' to bipolar II. An

- 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 114-123,1995.
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. 4th edition. Text Revision ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
- 3) Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J et al : Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 47 : 433-437,2006.
- 4) Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K : Time to recovery of an inception cohort with hitherto untreated unipolar major depressive episodes. *Br J psychiatry* 177 : 331-335,2000.
- 5) Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness : bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. Oxford University Press, New York, 2007.
- 6) 井上 猛, 小山 司 : 三環系・四環系抗うつ薬に治療抵抗性うつ病の定義の妥当性に関する研究—第二選択の三環系・四環系抗うつ薬への変更は有効な治療戦略か—. *臨床精神医学* 26 : 1603-1607,1997.
- 7) Inoue T, Nakagawa S, Kitaichi Y et al : Long-term outcome of antidepressant-refractory depression : the relevance of unrecognized bipolarity. *J Affect Disord* 95 : 61-67,2006.
- 8) 井上 猛, 小山 司: 難治性うつ病. 上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, 大野裕, 神庭重信, 尾崎紀夫 編: 気分障害, 医学書院, 東京, 2008. p. 512-533.
- 9) 井上 猛, 北川 信樹, 中川 伸他 : うつ病における寛解と再発、自殺. *臨床精神薬理* 11 : 421-429,2008.
- 10) 井上 猛, 鈴木克治, 小山 司 : 難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの臨床効果 (難治性気分障害の治療: エビデンスレビュー). *臨床精神医学* 38 : 1093-1104,2009.
- 11) 井上 猛, 小山 司. 躁状態. 山内俊雄, 岡崎裕士, 神庭重信, 小山 司, 武田雅俊 編: 精神科専門医のためのプラクティカル精神医学. 中山書店, 東京, 2009. p. 35-40.
- 12) Inoue T, Abekawa T, Nakagawa S et al : Long-term naturalistic follow-up of lithium augmentation : relevance to bipolarity. *J Affect Disord* 129 : 64-67,2011.
- 13) Inoue T, Tanaka T, Nakagawa S et al : Utility and limitations of PHQ-9 in a clinic specializing in psychiatric care. *BMC Psychiatry* 12 : 73,2012.
- 14) 井上 猛 : 双極性うつ病の鑑別診断. *BI-POLAR コンパクトガイド*. 日本イーライリリー, 神戸, 2012.
- 15) Judd LL, Akiskal HS, Maser JD et al : Major depressive disorder : a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 50 : 97-108,1998.
- 16) 亀山梨絵, 井上 猛, 田中輝明他 : DSM-IVに基づいた新しい躁病相スクリーニングテストの臨床的有用性. 第24回日本総合病院精神医学会学術総会, 福岡, 2011.
- 17) Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA et al : Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychol med* 33 : 839-845,2003.
- 18) Kiejna A, Rymaszewska J, Hadry's T et al : Bipolar or unipolar ? -The question for clinicians and researchers. *J Affect Disord* 93 : 177-183,2006.
- 19) Li CT, Bai YM, Huang YL et al : Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder : cohort study. *Br J Psychiatry* 200 : 45-51,2012.
- 20) Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K et al : The patient health questionnaire, Japanese version : validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol Rep* 101 : 952-960,2007.
- 21) Perlis RH, Brown E, Baker RW et al : Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 163 : 225-231,2006.

- 22) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR 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.
- 23) Solomon DA, Keller MB, Leon AC et al : Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J psychiatry* 157 : 229-233,2000.
- 24) Souery D, Oswald P, Massat I et al : Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder : results from a European multicenter study. *J Clin psychiatry* 68 : 1062-1070,2007.
- 25) Takeshima M, Kitamura T, Kitamura M et al : Impact of depressive mixed state in an emergency psychiatry setting : a marker of bipolar disorder and a possible risk factor for emergency hospitalization. *J Affect Disord* 111 : 52-60,2008.
- 26) 田中輝明, 小山 司: 双極性障害の評価尺度: 過小診断と過剰診断の問題をふまえて. *臨床精神医学* 40 : 251-259,2011.
- 27) Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In : Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress*. New York : Raven Press : 1995. p. 1081-1097.
- 28) Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et al : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder : update 2009. *Bipolar Disord* 11 : 225-255,2009.