

# 小児・青年期うつ病性障害に対する SSRI 禁忌措置：臨床試験は必要だったか？

斉尾 武郎  
フジ虎ノ門健康増進センター

## Clinical trials unnecessary : Reflections on the contraindication of SSRIs in children and adolescents

Takeo Saio  
Fuji Toranomon Health Promotion Center

### Abstract

Background: SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) have recently been banned from use in children and adolescents (below 18 years) for their possible causality of suicidal thoughts and attempts. This was based on evidence from clinical trials on these age groups.

Purpose : To clarify the clinical needs of trials of SSRIs on depressed children and adolescents.

Method : Non-systematic literature review.

Results :

- 1 . The psychiatric comorbidities of depression in children and adolescents present some difficulties in terms of pharmacological treatments because of the uncertainty of the target condition. Oftentimes it is difficult to pinpoint which specific condition should be treated.
- 2 . Many cases of depression in children and adolescents are bipolar in nature. Thus, we should not conduct clinical trials of antidepressants, including SSRIs, using a combination of monopolar and bipolar populations.

Conclusion : Clinical trials with SSRIs depression of children and adolescents have been needless. Before putting SSRIs into trials, we must first establish cumulative database of observational studies of administering SSRIs to children and adolescents.

### Key words

adolescent, depressive disorder, serotonin uptake inhibitors, contraindications, clinical trials

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2005 ; 32 : 37 - 44.

## はじめに

選択的セロトニン再取込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) は比較的新しい抗うつ薬であり、欧米では1980年代末から1990年代前半にかけて承認され、日本では1999年に fluvoxamine maleate (Luvox<sup>®</sup>, Depromel<sup>®</sup>), 2000年に paroxetine (Paxil<sup>®</sup>) が発売された。効能・効果はうつ病・うつ状態の他、fluvoxamineは強迫性障害、paroxetineはパニック障害とされている。小児については国内で有効性・安全性検証試験は行われていないが、欧米では未成年者の使用が広がり、研究論文も数多く報告されてきた。

2001年以降、患者団体が重篤な離脱反応について訴訟を起こし、これら重篤な副作用についての英国BBCテレビの連続番組が話題となり、2003年には18歳未満の大うつ病性障害患者への投与について英国・日本では禁忌とされ、米国では使用しないようにとの勧告が出された。2004年6月には米ニューヨーク州検事総長・Eliot Spitzer氏により、paroxetineの臨床試験データの隠匿<sup>1)</sup>があったとの提訴がなされ<sup>2)</sup>、その後約1ヶ月ほどで急速に和解に至ったことが契機となって、医学雑誌編集者国際委員会 (International Committee of Medical Journal Editors : ICMJE) の臨床試験登録に関する声明<sup>3)</sup> が出された<sup>4)</sup>。この声明は2004年6月中から準備されていたが<sup>5)</sup>、*Medical Journal of Australia (MJA)* 誌のweb版上で9月8日に early release として公式発表される前に誤ってweb公開され、それに呼応して *Journal of American Medical Association (JAMA)* 誌が early release を報じることとなり、このニュースは世界を駆け巡った。

日本の臨床家の間では、小児うつ病に有効な SSRI が禁忌となり、小児データが無い fluvoxamine や有効性が認められず副作用の多い三環系抗うつ薬を使用せざるを得ないことに苦慮する声もあるが<sup>6)</sup>、一連の報道から筆者が疑問を抱いたのは、そもそも小児のうつ病という疾患概

念は果たして確立しているといえるのかどうか、ということである。本稿では、paroxetineの研究報告を概観しつつ、小児うつ病の疾患概念について考察する。

## 1. SSRI と自殺

うつ病性障害では自殺の危険性があることは広く知られている。自殺はうつ状態が改善してくる経過で行動の抑制が取れて実行に移されることが多く、うつ病の薬物療法では必ず、自殺の可能性を高めることがないかどうかが課題となる。SSRIは、攻撃性・衝動性の生物学的基礎にセロトニン作動系の異常が示唆されている<sup>7)</sup> こともあり、境界性人格障害や精神遅滞における攻撃性・衝動性に対する治療薬としても検討されてきた<sup>8,9)</sup>。したがって、SSRIはうつ病性障害の治療においては、うつ状態の回復期における自傷・自殺に関しては促進的に働く可能性がある反面、自傷・自殺を攻撃性・衝動性という側面から考えた場合には、自傷・自殺に関して抑制的に働く可能性もあるのである。(なお、SSRI服用者の衝動性・攻撃性が自傷・自殺といった自己に向かうのではなく、他者に向く可能性も論議されてきたが、これを否定する見解もある<sup>10)</sup>。)

SSRIには、すでに1990年に fluoxetine 服用中の6例に強い自殺念慮が見られたという症例集積研究<sup>11)</sup>があり、これを嚆矢として、SSRIと自殺衝動、攻撃性に関する論議が間断なく1999年ごろまで続いている<sup>12)</sup>。その後、2003年6月、英国では保健省が18歳未満の大うつ病性障害に対する paroxetine 投与を禁忌としたことにはじまり、sertraline, citazoplam, fluvoxamine (以上は SSRI), venlafaxane (本剤は selective norepinephrine reuptake inhibitor : SNRI) にも自傷・自殺念慮の発現率が高いことから禁忌措置が取られた<sup>6)</sup>。

paroxetineの有害事象については、昨年11月に来日した Social Audit の Charles Medawar氏が、コクラン共同計画の創設に関わったことで知られ

る臨床薬理学者 Andrew Herxheimer 氏とともに論文をまとめ<sup>13)</sup>、英国規制当局に対して働きかけを行った。これについては、Medawar 氏の近著<sup>14)</sup>に詳細がまとめられているが、ここでは本剤の問題点として、同氏らは自殺念慮以外にも依存性、離脱症状などを挙げていることを指摘するに留める。

## 2. 小児・青年期のうつ病

### 2.1 薬物療法における問題点

paroxetineのデータが隠匿されたという Study 329<sup>15)</sup>は、12歳から18歳の青年を研究対象者としたランダム化比較試験である。従来、小児・青年期のうつ病は、その疾患の存在自身に疑問が呈され<sup>16)</sup>、種々の混乱を経て、1980年代以降は主に操作的診断基準により研究・診断されるに至った<sup>17)</sup>。大うつ病性障害の有病率は就学児童で2%、青少年で5%ほどとされている<sup>18)</sup>。小児・青年期の大うつ病性障害には、行為障害(40%)、不安障害(34%)、注意欠陥多動性障害、反抗挑戦性障害などが合併する<sup>19)</sup>。ここで問題となるのは、何が主診断なのか、ということである。行為障害や不安障害などの合併症を有するうつ病性障害の小児・青年に対して主診断をうつ病として抗うつ薬を主たる治療薬として薬物療法すべきなのであるか。それとも合併症のほうを主診断として薬物療法を行えばよいのであろうか。たとえば行為障害を合併している場合では、その攻撃性・衝動性を標的症候として非定型抗精神病薬など、抗うつ薬以外の薬物を主たる治療薬として薬物療法を行えばよいのであろうか<sup>20)</sup>。こうした問題についても、一定の見解が確立しているわけではない。あるいは、「精神疾患の診断・統計マニュアル第4版」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-<sup>21)</sup>)も、気分変調症や気分循環症の提唱者・Akiskal HSらのグループによるEPIDEP研究の中間解析結果で示されているように、臨床診断が大うつ病性障害であった症例の40%もが、半構造化面接を含む系統的診察によっ

て、後に双極Ⅱ型障害と診断された<sup>22)</sup>といった臨床診断の妥当性の問題を抱えており、小児・青年期のうつ病性障害の診断でも、うつ病性障害と臨床診断したもののうちのかなりの部分が、実際は双極性障害なのではないのかといった疑問が残る。これは小児期発症の双極性障害では、再発率が高く、不安障害や物質乱用の合併が多く、自殺企図や暴力行為などの衝動性に関わる予後が悪いというSTEP-BD研究の結果<sup>23)</sup>から、paroxetineを含め、治療薬選択の点で課題を残したといえよう。すなわち、仮にEPIDEP研究と同様の比率で小児・青年期の大うつ病性障害の臨床診断がなされた患者に双極Ⅱ型障害を含むのであれば、小児・青年期のうつ病性障害への第一選択薬として、果たして抗うつ薬単独でよいのか、それとも炭酸リチウムやvalproateなどの気分安定薬を併用すべきなのか、といった問題である。ただし、小児・青年期のうつ病性障害はまず、精神療法を行うべきであるとするガイドラインもある<sup>24)</sup>。あるいは薬物療法は増加傾向にあると言われているにも関わらず、実際には有病率から考えて小児・青年期のうつ病性障害に対する薬物療法は十分には行われていないという指摘もある<sup>25)</sup>(一方、双極性障害では薬物療法の導入が遅れた場合の予後が芳しくない<sup>26)</sup>ことから考えて、早期からの薬物療法は必要であろう。)

### 2.2 臨床試験は必要か?

DSM-IV-TRやICD-10の記載を見る限り、小児・青年期のうつ病性障害が存在するという事は、概ね精神医学の世界ではコンセンサスを得ていると考えてよいだろう。しかし、前項「2.1 薬物療法における問題点」で指摘したように、うつ病性障害と合併症のいずれが主診断なのかという問題(ひいては、かつて古典的精神医学で行われていた精神病水準なのか、神経症水準なのか、それとも性格異常水準なのかといった、当該患者の本質的な病態水準の把握、あるいは一元的診断原則<sup>27)</sup>)や、操作的診断の精度の問題もあるから、小児・青年期のうつ病性障害に対する臨床試験では、誤

分類や spectrum bias<sup>28)</sup> が相当な割合で含まれていると考えられる。これは DSM-Ⅲ～Ⅳにおける診断基準の生成が主として範疇モデルに基づくものであり<sup>29)</sup>、診断基準間に重複がある(診断の特異性が低い)ためでもある。小児・青年期のうつ病性障害は認知心理学における疾病概念抽出に準じて、実証的に次元モデルで診断基準を作成すべきであろう(ただし、その場合、臨床家の直感的に把握した病態とのズレが生じることがある)。

小児・青年期のうつ病性障害の診断の精度に問題があり、そもそもが操作的診断基準における疾病概念が主として範疇モデルによるものであり、疾病に対する臨床家の直感的な理解の延長線上にあるに過ぎないとなれば、臨床単位としての小児・青年期のうつ病性障害という診断は社会的に構成されたものに過ぎず、その時点の状態像に基づく薬物療法しかありえないのではないかと。あるいは、範疇モデルによって生成された臨床単位は生成の時点では生物統計学的な裏付けを有さず、疾病概念の提唱された後に、その実用性や概念の妥当性が検証されるものであるため、小児・青年期のうつ病性障害に関わる疾病概念も疾病の存在に関して専門家の間でのコンセンサスこそあるものの、実証的には必ずしも確立しているとは言えず、そのような状況下で薬物療法の実証研究を行うこと自身に原理的に無理がある。

このような状態で、果たして小児・青年期のうつ病性障害に対する SSRI の臨床試験は必要だったのであるのか。あえて極言すれば、小児・青年期のうつ病性障害に行為障害や不安障害との合併が多いのは、抑うつが二次的に発生しているということを示唆しているのではないかと。だからこそ、メランコリー親和型の特徴を持つものが多い成人のうつ病性障害とは臨床像が異なるのではないかと。ならば、あえて小児・青年期のうつ病性障害という臨床単位に対する薬物療法のエビデンスを確立すべく臨床試験を組まずとも、個々の臨床家が誠実かつ慎重に、個々の患者の状態像に合わせて、SSRIをはじめとした薬物を使用することに留めればよいのではないかと。そして、そのような

使用経験が報告バイアスのない形で報告され、データが共有されることこそが重要なのではないだろうか。

### 2.3 症例集積の重要性

小児・青年期のうつ病性障害が存在するということについては、精神医学界では概ねコンセンサスが得られていると考えられるとしても、必ずしも臨床単位に対する実証的な評価によりその裏付けが得られているとはいえず、その治療法を臨床試験を組んで検討することには原理的に限界があるのだとすれば、小児・青年期のうつ病性障害に対する薬物療法については比較試験を組むよりも、まず SSRI をはじめとした薬物を投与しながらの観察研究を集積していくことが知的に誠実な臨床研究者の態度であろう。小児に対して臨床試験がなされておらず、適応外であるからと言って一律に薬剤の使用を制限するのではなく、臨床的な必要性があれば、成人のうつ病性障害に適用があるものについては使用を可とすべきである。しかしながら、治療経験を集積するためには、使用に際して届出制度・使用経験の報告制度を臨床家に義務付ける必要がある。現在のように、適応外の処方には保険給付が得られないからということで、いわゆる「保険病名」をレセプトに記載しなければならぬ状況では、使用経験をバイアスなく集積させることは不可能である。逆に、適応外の使用も一定の条件下で認めることによって<sup>30, 31)</sup>、その臨床行為を合法としつつ安全に行われるよう管理していく体制が必要である。

これは効能・効果を検証するための臨床試験で有害事象を検出することの限界と、市販後に有害事象のシグナルを早期に検出するためには市販後調査が必要であることとも整合する議論である。有害事象は必ずしも医療機関に集積・認識されるものではない。受診を中断した患者がその中断理由を医療側にもたらず機会が極めて少ないため、有害事象による治療の中断の実数を把握することは困難であることから、明らかである。これを考えれば、当該薬剤の使用経験が乏しい疾患につ

いて医薬品の安全性を確保するためには、症例が追跡できるチャンネルを数多く持つことが重要である。特に、小児・青年期のうつ病性障害では行為障害や反抗挑戦性障害の合併も多く、治療に乗らない症例、治療が継続しない症例も多数あるであろう。すでに第1節「SSRIと自殺」で紹介した Medawar C. が paroxetine の有害事象の集積に、*Panorama* というBBCのテレビ番組の視聴者からの電話や電子メールを用いたことを考えれば、医療提供側や規制当局の動きが鈍いうちに、一般市民側から医薬品の安全性について問題提起されるという可能性をはらんでいる。そのような事態を招来し続ければ、医療提供側や規制当局への市民からの信頼を失わせることとなる。

#### 2.4 小児の治験促進策は必要か

医師主導治験促進の政策の中で、小児に対する治験促進の必要性が唱えられているが、以上の考察から、これについても十分に検討する必要があると考える。米国では1997年のFDA近代化法、1998年のPediatric Rule、2000年から2003年にかけてChildren's Health Act、Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)、Pediatric Research Equity Act (PREA)など、一連の小児用医薬品や小児対象研究についての促進政策によって、新規承認申請医薬品について小児臨床試験の実施を義務化したり、小児臨床試験のネットワークを形成するといった動きがあり、日本でも同様の政策を求める声がある。

しかしながら、適応外使用の問題を「治験」によって解決するという考え方自体に無理があり、むしろ二課長通知<sup>32)</sup>のような制度の枠を拡大し、既存の使用成績をエビデンスとして活用できるような方向を目指すべきである<sup>33)</sup>。米国では小児に限らず医薬品試験がプロモーション的に行われる側面もあり、大統領生命倫理諮問委員会の報告書では、ADHD(注意欠陥/多動性障害)と診断された青少年に対するmethylphenidateやamphetamineの投与が過剰となり保険制度のゆがみから不適正な使用が広がったという問題の指摘とともに、

SSRIについても、うつ病として診断されない人々の間でも、気分の調整のために濫用されている点が指摘されている<sup>34)</sup>。

こうした状況から考えても、ICMJJEの声明に対して任意の登録制度を国内に設けるという対応のみで終始するのはいかにも表面的な反応であり、一連の事件から学ぶべきことは、第一に、小児の疾患概念についての再検討すなわち個々の症例についての診断・処方適正性の確保はいかにあるべきか、という点であり、第二に、使用成績や副作用の報告をもれなく拾い上げていくようなシステムの確立ではないかと考える。二課長通知の拡大も、そのようなシステムを前提として初めて可能となる。

#### おわりに：児童青年精神医学から社会問題の解決の糸口を

本稿では、英国に端を発したparoxetine問題から、小児・青年期のうつ病性障害の臨床単位としての不確定性を素描し、「そもそも臨床試験は必要だったのかどうか」という観点からいくつかの側面について検討し、症例集積の重要性を述べた。すでに諸家によりDSM-Ⅲ以降の操作的診断基準における感情障害の概念の拡散と付随した薬物療法の適応拡大の傾向について種々の論考がある<sup>35)~37)</sup>が、小児・青年期のうつ病性障害の合併症から見てくるものは、高岡の指摘したように、むしろ、小児を巡る社会の「息苦しさ」である<sup>38)</sup>。また、上述の大統領委員会でも問題とされた注意欠陥/多動性障害に対するmethylphenidate療法について、森岡の指摘<sup>39)</sup>においても、小児のハンディキャップや心理発達のな問題、環境などに対する配慮を欠く結果となっているのと同様の問題であるとして、小児期のその他の精神障害に対する薬物療法についても当てはまるとされている点は傾聴に値しよう。

一方、小児・青年期のうつ病性障害をモノアミン仮説<sup>40)</sup>により発展した成人のうつ病性障害に対する抗うつ薬を転用することによって、その症

状の改善を図るのであれば、今後はPET(positron emission tomography)やMRS(magnetic resonance spectroscopy)といった画像診断や分子遺伝学的な研究により、成人のうつ病性障害との共通の生物学的基盤が検討されていくであろう。しかし、これはあくまでもモノアミン仮説に沿った創薬パラダイムの範疇にあり、これに替わる抗うつ薬開発コンセプトがむしろ小児・青年期うつ病性障害の薬物療法の展開では期待されるところである。それは産業精神医学の現場で増加している逃避型抑うつ<sup>41)</sup>や退却神経症<sup>42)</sup>などの現代的な疾患と小児・青年期のうつ病性障害や不登校・引きこもりなどの症候学的に近縁であるからである。これらはいずれも、発達課題と社会構造の変動が背景にあると考えられる。こうした従来の心理社会的なアプローチや生物学的アプローチでは十分な治療効果が得られない疾患に対する治療方法の開発が、児童・青年精神医学の側から成人の精神医学にもたらされるのではないかという期待からでもある。

本稿では、小児・思春期のうつ病性障害の問題点として、疾患概念および診断の不確実性という限界があることから、臨床試験に先立って、薬物療法を行った症例に関する観察研究による十分な経験の蓄積を行うことが薬効評価の点から必要であることを示した。小児・青年は社会を映す鏡であり、小児・青年を“大人になる発達途上の小型の成人”としてのみ捉えることなく、むしろ、“成人では修飾されて不明となりがちな社会からの影響が直截的に反映される客体”として小児・青年を捉えることで、成人の精神医学の発展にも寄与するであろう。

#### 参考文献・注

1) Kondro W .Drug company experts advised staff to withhold data about SSRI use in children . *CMAJ* 2004 ; 170 : 783 . Full text available from : URL : <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/170/5/783>  
 2) Teather D , Boseley S .Glaxo faces drug fraud

lawsuit : Glaxo faces drug fraud lawsuit : firm accused of keeping back negative trial results. *Guardian unlimited* ; 2004 : June 3 . Available from : URL : <http://www.guardian.co.uk/medicine/story/0,11381,1230239,00.html>

- 3) De Angelis C , Drazen JM , Frizelle FA , Haug C , Hoey J , Horton R , Kotzin S , Laine C , Marusic A , Overbeke AJPM , Schroeder TV , Sox HC , Van Der Weyden MB .Clinical trial registration : a statement from the International Committee of Medical Journal Editors . *Annals of Internal Medicine* 2004 ; 141(6) : 477-8 . [ 斉尾武郎 , 光石忠敬 , 福島雅典 , 訳 . 臨床試験登録 : 医学雑誌編集者国際委員会の声明 . 臨床評価 2005 ; 32(1) : 145-7 . Full text of translation available from : URL : [http://homepage3.nifty.com/cont/32\\_1/Clin-Regist.pdf](http://homepage3.nifty.com/cont/32_1/Clin-Regist.pdf) ]
- 4) Rennie D .Trial registration : a great idea switches from ignored to irresistible . *JAMA* 2004 ; 292 : 1359-62 . Full text available from : URL : <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/292/11/1359>
- 5) Barry Meier . Group Weighs Plan for Full Drug-Trial Disclosure . *New York Times* 2004 Jun 15 . E-drugメーリングリストでも紹介され日本にも伝えられた .
- 6) 傳田健三 . わが国における子どものうつ病の現状 . *臨床精神薬理* 2004 ; 7 : 1567-77 .
- 7) Stanley B , Molcho A , Stanley M , Winchel R , Gameroff MJ , Parsons B , Mann JJ . Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal . *Am J Psychiatry* 2000 ; 157(4) : 609-14 . Full text available from : URL : <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/157/4/609>
- 8) Rinne T , van den Brink W , Wouters L , van Dyck R . SSRI treatment of borderline personality disorder : a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder . *Am J Psychiatry* 2002 ; 159(12) : 2048-54 . Full text available from : URL : <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/159/12/2048>
- 9) La Malfa G , Bertelli M , Conte M . Fluvoxamine and aggression in mental retardation . *Serv* 2001 ; 52(8) : 1105 . Full text available from : URL : <http://ps.psychiatryonline.org/cgi/content/full/52/8/>

1105

- 10) Tardiff K, Marzuk PM, Leon AC. Role of antidepressants in murder and suicide. *Am J Psychiatry* 2002; 159(7): 1248-9. Full text available from: URL: <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/159/7/1248>
- 11) Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147(2): 207-10.
- 12) Leon AC, Keller MB, Warshaw MG, Mueller TI, Solomon DA, Coryell W, Endicott J. Prospective study of fluoxetine treatment and suicidal behavior in affectively ill subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156(2): 195-201.
- 13) Medawar C, Herxheimer A, Bell A, Jofre S. Paroxetine, *Panorama* and user reporting of ADRs: consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. *Int. J. Risk & Safety in Medicine* 2002; 15: 161-9. Full text available from: URL: <http://news.bbc.co.uk/1/shared/spl/hi/programmes/panorama/paroxetine/pdf/paroxetine.pdf>
- 14) Medawar C, Hardon A. *Medicines out of control? Antidepressants and conspiracy of goodwill*. Netherland: Aksant academic publishers; 2004.
- 15) Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke GN, Emslie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WH, Sweeney M, Wagner KD, Weller EB, Winters NC, Oakes R, McCafferty JP. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(7): 762-72.
- 16) 堤 龍喜, 村田豊久. 小児期のうつ病. *精神科治療学* 1990; 5(11): 1359-68.
- 17) 大井正己. 小児・思春期のうつ病: これまでになされた研究の概観. *臨床精神薬理* 2004; 7: 1579-88.
- 18) 小児と青年期の気分障害と自殺. In: 井上令一, 四宮滋子, 監訳. *カプラン臨床精神医学テキスト: DSM-IV-TR診断基準の臨床への展開. メディカルサイエンス・インターナショナル*; 2004.p.1365-72【原典: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 9th eds*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.】
- 19) 猪子香代. 子どものうつ病の臨床的特徴. *臨床薬理* 2004; 7: 1589-93.
- 20) Buitelaar JK, Montgomery SA, van Zwieten-Boot BJ. European College of Neuropsychopharmacology Steering Committee. Conduct disorder: guidelines for investigating efficacy of pharmacological intervention. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(4): 305-11. Full text available from: URL: [http://www.ecnp.nl/Publications/NEUPSY13\\_305-311.pdf](http://www.ecnp.nl/Publications/NEUPSY13_305-311.pdf)
- 21) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th eds*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
- 22) Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multisite study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998; 50: 163-73.
- 23) Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, Bowden CL, Sachs GS, Nierenberg AA, STEP-BD Investigators. Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004; 55(9): 875-81.
- 24) Birmaher B, Brent DA, Benson RS. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998 Nov; 37(11): 1234-8.
- 25) Buhl Sorensen C, Bohm Jepsen E, Thomsen PH, Dalsgaard S. Indications for and use of antidepressants in child and adolescent psychiatry—a cross-sectional survey in Denmark. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2003; 12(3): 114-21.
- 26) Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(11): 985-91.
- 27) 佐野信也, 野村総一郎. うつ病の概念を考える: 大うつ病(DSM-IV)概念の「功」. *精神科治療学* 2002;

- 17(8): 985-9 .
- 28) Kallmes DF ,Omary RA ,Dix JE ,Evans AJ ,Hillman BJ .Specificity of MR angiography as a confirmatory test of carotid artery stenosis . *AJNR Am J Neuroradiol* 1996 ; 17(8) : 1501-6 . Full text available from : URL : <http://www.ajnr.org/cgi/reprint/17/8/1501.pdf>
- 29) Acton GS ,Zodda JJ .Classification of psychopathology : goals and methods in an empirical approach . *Theory & Psychology* . In press 2005 ; 15 . Full text available from : URL : <http://www.personalityresearch.org/acton/goals.html>
- 30) 厚生省保険局長通知「保険診療における医薬品の取扱いについて」(昭和55年9月3日保発51号)では、薬理作用に基づく適応外処方 は保険給付の対象とするものとされている .
- 31) ただし、健康保険法に基づく保険医及び保険医療機関療養担当規則では、昭和30年から45年にかけて出された治療指針に基づき処方しなければならないものと規定されている .〔斉尾武郎 .療担規則(付・混合診療) .第55回くすり勉強会「情報交換会 :混合診療と承認外医薬品」 ; 2005 Jan 8 ; 共立薬科大学 .〕
- 32) 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて .平成11年2月1日 研第4号・医薬審第104号 .
- 33) 斉尾武郎 ,栗原雅直 .治験によらない適応拡大 「二課長通知」のインパクト - パルブロンナトリウムのケースを中心に . *臨床評価* 2004 ; 31(3) : 587-601 .
- 34) The President & Council on Bioethics . *Beyond therapy : Biotechnology and the pursuit of happiness* . Dana Press ; 2003 Oct . 右の発表による . 金森 修 . 精神薬理の現代的展開と倫理問題についての一考察 . 第50回くすり勉強会 ; 2004 Oct 16 ; 共立薬科大学 .
- 35) 古川壽亮 . DSM と ICD の歴史 . In : 精神科診察診断学 : エビデンスからナラティブへ . 東京 : 医学書院 ; 2003.p.275-85 .
- 36) 八木剛平 . 新薬開発をめぐる製薬企業・メディアと精神薬理・精神医学 . *精神医療* 2002 ; 28 : 48-53 .
- 37) 木村真人 , 葉田道雄 , 森 隆夫 , 遠藤俊吉 . うつ病の概念を考える : 大うつ病の概念 . *精神科治療学* 2002 ; 17(8) : 979-84 .
- 38) 高岡 健 . 新しいうつ病論 . 東京 : 雲母書房 ; 2003 .
- 39) 森岡由起子 . サイコロジストからみた向精神薬療法の問題点 . *こころの科学* 2004 ; 116 : 16-20 .
- 40) 本橋伸高 . 気分障害の薬理 / 抗うつ薬 , 気分安定薬 . In : 樋口輝彦 , 小山司 , 神庭重信 , 編 . *臨床精神薬理ハンドブック* . 東京 : 医学書院 ; 2003.p.124-35 .
- 41) 広瀬徹也 . 「逃避型抑うつ」について . In : 宮本忠雄 , 編 . *躁うつ病の精神病理 2* . 東京 : 弘文堂 ; 1977.p.61-86 .
- 42) 笠原 嘉 . 退却神経症 : 無気力・無関心・無快楽の克服 . 東京 : 講談社 ; 1988 .

\* \* \*