

## 第 104 回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

## 双極スペクトラム障害の診断

田中 輝明, 小山 司 (北海道大学大学院医学研究科精神医学分野)

## 1. はじめに

双極スペクトラムの概念は、単極うつ病から双極性障害に至る気分障害スペクトラムに留まらず、統合失調症や境界性パーソナリティ障害とのスペクトラムといった複数の側面を持ち合わせている。双極性障害自体も症候学的なスペクトラムを内包しており、正常と病的水準の間にも連続性を認める。本稿では、単極性と双極性の中で形成されるスペクトラムに焦点を当てて、双極スペクトラム（障害）の診断について論じることとする。

クレペリンの提唱した「躁うつ病」は1960年代に単極性と双極性に二分されたが、2000年頃から双極スペクトラム概念が注目を浴びようになり、両者を再び一つの疾患単位として捉えようとする流れが活発になった。Akiskalら<sup>2)</sup>が提唱した双極スペクトラム soft bipolar spectrum がその代表であるが、徐々に概念が肥大化し、当初

に比べて分類も複雑化している。他にも複数の研究者が独自の双極スペクトラム概念を提唱しており、Angstら<sup>3)</sup>は二次元的な気分スペクトラム概念を発表したが、学術的ではあるものの煩雑で臨床に即しているとは言い難い。

一方、2000年にGoodwinとGhaemi<sup>7)</sup>が提唱した感情スペクトラム（図1）は、単一の大うつ病エピソードと双極I型障害を両極に据えた非常にシンプルな概念であり、臨床的感覚からも理解しやすい。さらに、彼らは反復性うつ病と双極II型障害の間に位置する一群を「双極スペクトラム障害」としてカテゴリー化し、『従来の診断基準を満たす明確な（軽）躁病エピソードは認めないがbipolarityを有する気分障害』を双極性障害により近い一群として捉え直した。双極スペクトラム（障害）は操作的診断分類では「大うつ病性障害（＝単極うつ病）」と診断されるが、将来的

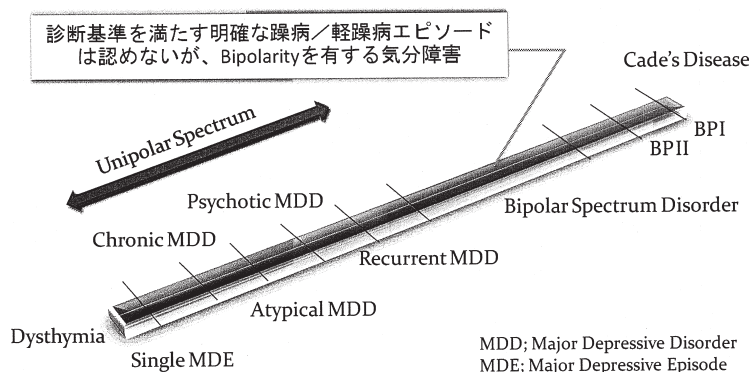


図1 感情スペクトラム（文献7）を一部改変）

表1 双極スペクトラム障害の診断基準 (案)

- 
- A. 少なくとも1回の大うつ病エピソード  
 B. 自然発生的な躁・軽躁病相はこれまでない  
 C. 以下の何れか1つとDの少なくとも2項目 (または以下の2項目とDの1項目) が該当
1. 第一度近親における双極性障害の家族歴
  2. 抗うつ薬によって惹起される躁あるいは軽躁
- D. Cの項目がなければ、以下の9項目のうち6項目が該当
1. 発揚性パーソナリティ
  2. 反復性大うつ病エピソード (>3)
  3. 短い大うつ病エピソード (平均3ヶ月未満)
  4. 非定型うつ症状 (DSM-IVの診断基準)
  5. 精神病性うつ病
  6. 大うつ病エピソードの若年発症 (25歳未満)
  7. 産後うつ病
  8. 抗うつ薬の効果減弱 (wear-off)
  9. 3回以上の抗うつ薬治療への非反応
- 

(文献5) より引用)

には双極性障害へと移行する、あるいは双極性障害に準じた治療が適切であると考えられ、実際の臨床ではその診断的意義は高いといえよう。

## 2. 双極スペクトラム障害

Ghaemiら<sup>5)</sup>は、過去の研究報告を元に bipolarity (双極性障害を示唆する徴候) として11項目にのぼる臨床的特徴を列挙し、さらに双極スペクトラム障害の診断基準 (表1) も提案した。彼らは、bipolarity の中でも第一度近親における双極性障害の家族歴と並んで、抗うつ薬により誘発される (軽) 躁をとりわけ重視している。その根拠として、以下に示す2編の報告を挙げている。

Strober と Carlson<sup>10)</sup> は、13~16歳のうつ病患者60人を3~4年間にわたり経過観察し、抗うつ薬開始後2週間以内に軽躁を呈した患者2人が後に双極性障害へと診断変更されたことを報告した。また、Akiskalら<sup>11)</sup> は、206人のうつ病患者を平均3年間外来で経過観察した結果、最終診断が双極性障害となった患者57人中18人 (32%) は抗うつ薬による軽躁を過去に経験しており、18

人全員が観察期間中にも躁状態を呈したと報告した。これらの結果をまとめると、抗うつ薬服用中に (軽) 躁を経験したうつ病患者全例がその後双極性障害へと診断変更されており、抗うつ薬誘発性 (軽) 躁は双極性障害の診断の指標となる可能性が示唆される。

2004年に米国食品医薬品局 (FDA) が発表した Talk Paper の中で、抗うつ薬投与初期に出現する自殺思考/行動と関連した症候がいわゆる “activation syndrome” としてまとめられ、注意喚起されたことは記憶に新しい。そこには、不安、焦燥感、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁、躁の10項目が含まれるが、軽躁や躁を挙げるまでもなく、大半が双極性障害と密接に関連している。実際、その Talk Paper の中にも「特に双極性障害患者では注意が必要である」と明記されている (URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html>)。換言すれば、抗うつ薬によって誘発された activation syndrome は双極性障害を示唆する所見 (bipolarity) と捉えることもできるのではないだろうか。

この視点から、我々は activation syndrome を呈したうつ病性障害患者7人の臨床的特徴を詳細に検討し、既に本誌にて報告している<sup>11)</sup>。実際、対象となった7人中2人が双極性障害へと診断変更され、残りの5人全てが複数の bipolarity を有し、Ghaemiらの双極スペクトラム障害の診断基準案を満たしていた。

## 3. 混合性うつ病

Kraepelin は、うつ病に易刺激性や焦燥感、精神運動興奮の入り混じった状態があることを “激越うつ病” として、その著書の中に記した。古典的には混合状態とも表現されるが、現行の混合性エピソード (DSM-IV-TR) の診断基準を満たさず、厳密には双極性障害にも大うつ病性障害にも分類することができない (軽躁症状を捉えなければ大うつ病性障害と診断される)。このような現状に対して、Benazziらは「混合性うつ病」と

表2 混合性うつ病の臨床的特徴

- ・双極性障害に多い（気分障害の20～70％に出現）
- ・双極性障害の家族歴が多い
- ・若年発症
- ・病相期間が長い
- ・治療反応性・予後が不良
- ・躁症状（観念奔逸，多弁，攻撃性，過剰な社会的関わり，意欲亢進，易刺激性，競合する思考，注意散漫）の混在が双極性うつ病では多い（双極I型障害23％，双極II型障害20％，大うつ病性障害9％）
- ・SCID-IVで混合性うつ病を鑑別することは不可能である
- ・Activation syndromeとほぼ同等の病態を呈する

（文献4）より引用）

いう概念を改めて提唱し，実際の臨床とかけ離れた操作的診断基準に対して問題提起を続けている。2007年にはBenazzi<sup>4)</sup>がLancet誌上で混合性うつ病の診断基準案を提唱し，表2に示すような臨床的特徴を挙げている。Kraepelinの記述を引用して，大うつ病エピソードに2～3個の（軽）躁症状が重畳する状態を混合状態（混合性うつ病）とみなし，双極性障害に多いことも指摘している。実際，混合性うつ病の臨床的特徴の多くはGhaemiらが列挙したbipolarityと重なっており，混合性うつ病は双極スペクトラムに位置付けてよいであろう。

#### 4. 双極スペクトラム障害のスクリーニング

上述のように双極スペクトラム障害の診断基準案（表1）<sup>5)</sup>は提唱されているものの，現在まで十分な検証が行われているとは言い難い。それどころか，双極スペクトラム概念のコンセンサスは未だ得られておらず，かえって気分障害の診断に混乱を招く一因となっている。現在のところ（概念的にも），双極スペクトラムを正しく診断することはできない。しかし，治療的側面から捉えると日常臨床における診断的意義は高く，早期の診断やスクリーニング方法の開発が望まれる。

現在，双極性障害のスクリーニング・ツールとしてMood Disorder Questionnaire (MDQ)<sup>8)</sup>や

Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS)<sup>6)</sup>などの自記式質問紙票が開発されている。MDQ・BSDSともに双極性障害に対する感度や特異度は高く，簡便なスクリーニング・ツールとして欧米ではその有用性が証明されている。しかし，わが国では，MDQは稲田ら<sup>9)</sup>により邦訳されているが妥当性や信頼性は未だ検証されておらず，BSDSにおいては日本語版が存在すらしい状況にある。このため，BSDSに関しては，著者が原著者2名から許可を得て邦訳し，翻訳・再翻訳の手続きを経て日本語版を作成した。なお，これら2つの質問紙票（日本語版）の妥当性および信頼性については既に検証を終えているが，本稿では詳細を割愛する。

当科での検討結果から，MDQ日本語版およびBSDS日本語版はともに双極性障害のスクリーニング・ツールとして有用である可能性が示されたが，果たして双極スペクトラム（障害）のスクリーニングにも応用可能であろうか。そこで我々は，北海道大学病院精神科神経科ならびに石川県立高松病院精神科にて治療を受けた気分障害患者137人を対象に，2つの自記式質問紙票への回答を依頼した。今回の対象患者は，DSM-IV-TRの診断分類に従うと68人が双極性障害（双極I型障害[BPI]31人と双極II型障害[BPII]37人）であり，69人が大うつ病性障害[MDD]と診断された。しかし，MDDのうち22人は抗うつ薬による軽躁を呈した経験があり，この22人を便宜的に「特定不能の双極性障害[BPNOS]（≒双極スペクトラム障害）」とした。

その結果，MDQ日本語版の平均得点は診断別にBPI>BPII>BPNOS>MDDと並んだが，BSDS日本語版の平均得点はBPI≒BPII≒BPNOS>MDDとなり，MDQ日本語版とは異なる傾向を示した。また，質問紙票の各設問の回答率（“はい”と回答した割合）を比較すると，MDQ日本語版ではBPNOSとMDDが似た回答パターンを示したのに対して，BSDS日本語版ではBPNOSの回答パターンはMDDよりもBPI・BPIIに類似していた。以上から，両者は

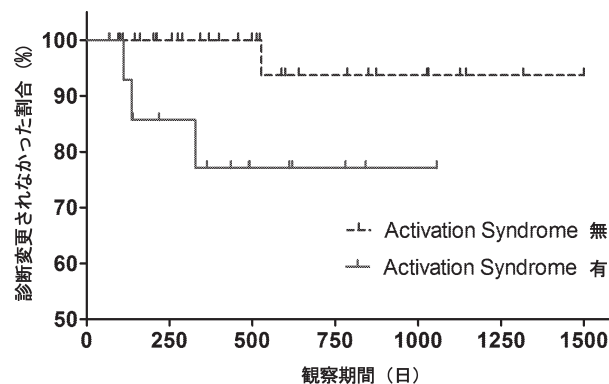


図2 Activation syndromeの有無と双極性障害へ診断変更されるまでの観察期間

\*ログランク検定  $p < 0.04$ , ハザード比 0.10 (95%信頼区間: 0.01-0.90)

ともに双極性障害のスクリーニングを目的とする質問紙票ではあるが, BSDS 日本語版の方が双極スペクトラム障害の検出に適していると考えられた。実際, BSDS は MDQ よりも BPII や BPNOS への感度が優れていることが過去の報告<sup>6)</sup>でも指摘されている。なお, 我々が算出した BSDS 日本語版の cut-off 値に従うと, 本研究の BPNOS 22 人のうち 15 人 (68.2%) は陽性 (双極性障害の可能性はある) と判定された。

### 5. 気分障害診断における activation syndrome の意義

以前我々<sup>11)</sup>は, 本誌において, 抗うつ薬による activation syndrome は双極スペクトラムを示唆する所見である可能性を指摘した。症候学的に類似しているだけでなく, activation syndrome はとりわけ児童思春期～若年成人症例に出現しやすく, 双極性障害の好発年齢とも合致する。そこで今回, 思春期および若年成人のうつ病患者を対象に抗うつ薬治療初期の activation syndrome の有無と双極性障害への診断変更との関連を検討した。

1997 年 4 月から 2001 年 12 月の間に当科外来を初診した 5568 人のうち, 13 歳以上 25 歳未満の未治療うつ病患者 51 人を対象とした。初診後

1500 日以内を観察期間に設定し, 抗うつ薬開始後 8 週間以内の activation syndrome の有無で二群に分けて, 後方視的に調査した。その結果, 15 人 (29.4%) が抗うつ薬治療初期 (8 週間以内) に activation syndrome を呈し, 51 人中 4 人 (7.8%) が双極性障害へと診断変更された。Activation syndrome を呈した群 (AS 群) と呈さなかった群 (非 AS 群) を比較すると, 抗うつ薬の平均投与数は AS 群で有意に高かったが, その他の臨床背景に有意な差はみられなかった。さらに, 双極性障害へ診断変更されるまでの時間について, カプランマイヤー法を用いて解析したところ, 図 2 に示すように二群間で有意な差を認めた。すなわち, AS 群では診断変更までの時間が非 AS 群に比べて有意に短く, 換言すれば, 抗うつ薬治療初期 (8 週間以内) に出現した activation syndrome は, 双極性障害への診断変更の一つの指標となる可能性が示唆された。

### 6. まとめ

双極スペクトラム (障害) の概念は未だ確立されていないが, 治療的視点に立てば, 臨床的有用性は極めて高いといえる。気分障害を, 単極うつ病と躁病 (双極性障害) とを両極に据える連続したスペクトラムとして捉えた場合, 厳密には不可

能であるが、両者の境界が治療適応を分けることになる。双極性障害を見逃さないためには、bipolarity や閾値下の（軽）躁症状に注意を払い、将来的に双極性障害へ発展する可能性の高い単極うつ病（potential bipolar）患者を早期に捉えることが重要であろう。そこにこそ、双極スペクトラム概念の臨床的意義があるといえる。

#### 文 献

- 1) Akiskal, H. S., Walker, P., Puzantian, V. R., et al.: Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord*, 5; 115-128, 1983
- 2) Akiskal, H. S., Pinto, O.: The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*, 22; 517-534, 1999
- 3) Angst, J.: The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry*, 190; 189-191, 2007
- 4) Benazzi, F.: Bipolar disorder — focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*, 369; 935-945, 2007
- 5) Ghaemi, S. N., Ko, J. Y., Goodwin, F. K.: The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract*, 7; 287-297, 2001
- 6) Ghaemi, S. N., Miller, C. J., Rosenquist, K. J., et al.: Sensitivity and specificity of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale for detecting bipolar disorder. *J Affect Disord*, 84; 273-277, 2005
- 7) Goodwin, F. K., Ghaemi, S. N.: An introduction to and history of affective disorders. *New Oxford Textbook of Psychiatry* (ed. by Gelder, M., Lopez-Ibor, J., Andreasen, N.). Oxford University Press, New York, p. 677-682, 2000
- 8) Hirschfeld, R. M., Williams, J. B., Spitzer, R. L., et al.: Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry*, 157; 1873-1875, 2000
- 9) 稲田俊也: ヤング躁病評価尺度日本語版 (YMRS-J) による躁病の臨床評価. じほう, 東京, p. 35, 2005
- 10) Strober, M., Carlson, G.: Bipolar illness in adolescents with major depression: clinical, genetic, and psychopharmacologic predictors in a three- to four-year prospective follow-up investigation. *Arch Gen Psychiatry*, 39; 549-555, 1982
- 11) 田中輝明, 井上 猛, 鈴木克治ほか: 抗うつ薬による activation syndrome の臨床的意義—双極スペクトラム障害の観点から—. *精神経誌*, 109; 730-742, 2007