

特集 双極性障害の治療を考える：エビデンスレビュー

双極性障害の治療ガイドライン（日本うつ病学会作成）について

神庭 重信

日本うつ病学会（Japanese Society of Mood Disorders）では、このたび、双極性障害の治療ガイドラインを作成した。シンポジウムでは、ガイドラインの執筆者から、躁病、双極性うつ病、維持療法の治療ガイドラインを報告してもらう。本稿では、引き続きガイドラインの詳細な説明に先立ち、本ガイドラインの使用に際する注意点を述べる。

〈索引用語：ガイドライン、双極性障害、気分安定薬、日本うつ病学会〉

日本うつ病学会（Japanese Society of Mood Disorders）では、このたび、気分障害の治療ガイドラインを作成した。これは、文献^{2,3)}として、すでに報告したものであるが、さらに広く周知していただくため、またシンポジウムの講演録を読む際に参照していただくために、ガイドラインのサマリーを資料として掲載する（表1）。

DSM-IIIは気分障害（躁うつ病）の中に大うつ病性障害と双極性障害とを区別した。ただし大うつ病（エピソード）とは、「重篤なうつ病 serious depressive illness を総称する用語であり、従来診断ならば抑うつ神経症、退行期うつ病、精神病性うつ病、躁うつ病のうつ病相と診断されるであろう、多くのうつ病の亜型を含む診断名である」として、Spitzer, R. (1978) が位置付けたカテゴリーである。

双極性障害は、Leonhard, K. 以来の家系研究、経過研究、加えてリチウムの特異的な効果といういくつかの事実により、比較的均質なカテゴリー

であることが支持されてきた。その上に、カルバマゼピンやバルプロ酸の有効性が示され、定義をめぐる議論は諸説あるものの、気分安定薬というカテゴリーが生まれることになる¹⁾。

雑多な大うつ病性障害の中から、双極II型障害を切り離す流れを作ったのは、Dunner, D.L., Gershon, E.S., Goodwin, F.K. (1976) らの報告である。彼らは、INMHにおいて生物学的研究を進めていた際に、入院を必要としない程度の躁状態を呈する一群に目を留めた。そしてこの群は、家族歴や経過が双極性障害とも大うつ病性障害とも異なることがわかり、DSM-IVでは、大うつ病性障害の中から双極II型障害を独立させ、従来の双極性障害を双極I型障害と呼んで、両者を隣り合わせに配置した。

ここで双極性障害は、気分不一致な幻覚・妄想あるいは緊張病候群などの精神病症状を現すハイエンドから、大うつ病の経過中に軽躁状態を呈するローエンドにまで拡大した。

著者所属：九州大学大学院医学研究院精神病態医学

第107回日本精神神経学会学術総会＝会期：2011年10月26日～27日、会場：ホテルグランパシフィック LE DAIBA、ホテル日航東京

総会基本テーマ：山の向こうに山有り、山また山 精神科における一層の専門性の追求

シンポジウム 双極性障害の治療を考える：エビデンスレビュー 座長：渡邊 義文（山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学）、神庭 重信（九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野） コーディネーター：神庭 重信

表1 双極性障害の治療ガイドライン2011:サマリー

1 躁病エピソードの治療

■最も推奨される治療

躁状態が軽度の場合:リチウム

躁状態が重度の場合:リチウムと非定型抗精神病薬(オランザピン, アリピプラゾール, クエチアピン, リスペリドン)の併用

■次に推奨される治療

躁状態が軽度の場合:バルプロ酸

非定型抗精神病薬(オランザピン, アリピプラゾール, クエチアピン, リスペリドン)

カルバマゼピン

躁状態が重度の場合:バルプロ酸と非定型抗精神病薬の併用

■その他の推奨される治療

気分安定薬2剤以上の併用

気分安定薬と定型抗精神病薬(クロロプロマジン, スルトプリド, ハロペリドール, レボメプロマジン, チミペロン, ゴテピン)の併用

電気けいれん療法

■推奨されない治療

ラモトリギン

トピラマート

ベラパミル など

2 大うつ病エピソードの治療

■最も推奨される治療

クエチアピン

リチウム(8週間は経過観察を行う)

■次に推奨される治療

オランザピン

ラモトリギン

■その他の推奨される治療

リチウムとラモトリギンの併用

電気けいれん療法

■推奨されない治療

三環系抗うつ薬の使用

抗うつ薬による単独治療 など

3 維持療法の治療

A 薬物療法

■最も推奨される治療

リチウム

■次に推奨される治療

オランザピン

ラモトリギン

リチウムまたはバルプロ酸とクエチアピンの併用

リチウムとラモトリギンの併用

リチウムとバルプロ酸の併用

アリピプラゾール

バルプロ酸

■その他の推奨される治療

カルバマゼピン

リスペリドン持効性注射剤(十分な心理教育を行ってもなお服薬不遵守の患者)

上記以外の気分安定薬同士,あるいは気分安定薬と非定型抗精神病薬の組み合わせ

甲状腺ホルモン剤

■推奨されない治療

抗うつ薬(特に三環系抗うつ薬)の使用

抗うつ薬単剤での治療 など

B 心理社会的治療

■推奨される治療(いずれも薬物療法との併用)

心理教育

対人関係-社会リズム療法

家族療法

認知行動療法

■推奨されない治療

薬物療法なしに,心理社会的治療単独での治療

表2 薬剤の保険適応の有無

	躁病・ 躁状態	双極性 うつ病	維持 療法
炭酸リチウム	○	×	×
バルプロ酸	○	×	×
カルバマゼピン	○	×	×
オランザピン	○	×	×
アリピプラゾール	×	×	×
クエチアピン	×	×	×
リスペリドン	×	×	×
クロルプロマジン	○	×	×
スルトブリド	○	×	×
ハロペリドール	○	×	×
レボメプロマジン	○	×	×
チミペロン	○*	×	×
ゾテピン	×	×	×
ラモトリギン	×	×	○

*注射薬のみ

(平成23年7月20日時点で)

諸外国には、数多くの治療ガイドラインが策定されており、インターネットなどで閲覧できるようになっている。気分障害の治療にあたる医師は、これらすべてのガイドラインを探索しつつ、次々に登場する新薬の情報や新たな臨床研究を参照しながら、その時々で最善と思われる治療を把握すべきであろう。しかしそれは、研究成果の報告が加速的に増加していることを考えると、とうてい個人の能力を上回る作業である。そこで、日本うつ病学会では、双極性障害の治療ガイドライン作成委員会を設置し、気分障害ガイドラインをまとめることにした。シンポジウムでは、ガイドラインの執筆に関わった者が、躁病、双極性うつ病、維持療法の治療ガイドラインを解説する。

特に、双極性障害の治療で意見が分かれている、以下の問題については議論を尽くした。(1)うつ病相における抗うつ薬の使用について、(2)維持療法におけるリチウム、抗てんかん薬、非定型抗精神病薬の位置づけについて、(3)気分安定薬の維持療法を安全に行うためにモニターすべき副作用とモニターの具体策である。

ガイドラインが一人歩きしないためには、利用に際して、以下に述べるような、いくつかの注意が必要である。ガイドラインの冒頭に述べたことではあるが、ここに再掲して注意を促したい^{2,3)}。

この双極性障害治療ガイドラインは、臨床経験のある精神科医が使用することを想定している。その理由は、双極性障害は、急に重い病相へと変化することがある、そのうつ病相は抗うつ薬に治療抵抗性である、自殺率が高い、障害の程度が重い、罹病期間が長い、などの特徴があり、専門家の治療にゆだねられるべき障害だからである。

ガイドラインが依拠する臨床研究やメタアナリシスには数々のバイアスが入り込む。例えば、治験で対象となる患者は、実際に診察室を訪れる患者を代表しているとは言えない。新薬かプラセボかがわからずに治験への参加を申し出る患者とは、むしろ偏った患者とすら言えるのかも知れない。また治験の計画をどのように策定するかで、薬物の比較結果に違いが生じる。一般に治験や臨床研究の多くは短期間の効果や副作用を調べるが、実際の治療は長い年月を必要とすることもある。また、メタアナリシスの抱える問題としては、パブリケーションバイアスや、質や対象・方法の異なる研究を合わせて解析することで結果がゆがむ可能性などがある。このように、いかなる臨床研究の結果（エビデンス）にも限界があることも知った上で、ガイドラインを参考にさせていただきたい。

治療ガイドラインを作成する中ではっきりした大切なことがもう1つある。それは、双極性障害に対する薬物療法にはおのずと限界がある一方で、比較研究がしにくい非薬物療法の研究が十分に行われていない、ということである。しかしこのことは、心理社会的治療を軽視するものでは決してない。患者が心理的なストレスや環境への不適応に苦悩するならば、双極性障害の発症や再発につながることは臨床医がよく経験するところである。逆に、双極性障害を抱えることにより、さらに心理社会的問題は複雑に入り組み、それがまた症状を悪化させるという悪循環が生まれることになる。医師患者関係の構築、患者や家族の苦悩への共感と支持、服薬アドヒアランスへの目配り、その時々症状や患者の抱える問題に対する専門家としてのアドバイスなどは治療の基盤をなすものである。この治療ガイドラインは、このような姿勢

をもって治療にあたる医師にこそ有用なものである。その上で、対人関係-社会リズム療法 (Frank, E.) や Vieta, E. による Barcelona Psychoeducation Program などをもっと活用されてしかるべきである。

上述のように、ガイドラインはエビデンスをもとに作成されるので、いきおい比較研究がしにくい心理社会的療法についての記載が少なくなる。

医学のめざましい進歩を考えるならば、ガイドラインの更新が間に合わないことも想定される。したがって、その時々に記載したガイドラインの内容が常に正確かつ完全であると保証するものではない。さらに実際の薬剤の使用に際しては、適応、禁忌、用法・用量、副作用などを医薬品添付文書で確認し、とくに緊急副作用情報には常に注意していただきたい。

最後に

いかなる治療ガイドラインであっても、それは医師の治療裁量権をしばるものではない。患者の

症状は一人一人異なるものであり、患者の病前性格も、置かれた社会環境にも違いがある。どのような治療が最善なのかは主治医のきめ細かな見立てと総合的な判断によるべきである。逆に、ガイドラインにそって治療しさえすればそれで十分だ、とする考えが誤解であることは論を待たない。気分障害は、通り一遍な治療で事足りるほど、均質でも単純でもない。患者の障害は生物学的-心理的-社会的な要因から成る。それぞれの要因に対して、どのように介入すべきなのか、評価と治療に慎重な修正を加えつつ進めるのが臨床であり、それは暗黙知に満ちている世界なのである。

文 献

- 1) 神庭重信: 双極性障害の臨床について思うこと. 臨床精神医学, 40; 237-239, 2011
- 2) 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: 双極性障害. 臨床精神医学, 40; 507-521, 2011
- 3) 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: http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/110310.pdf

Introduction of Treatment Guideline for Bipolar Disorders Made by Japanese Society of Mood Disorders

Shigenobu KANBA

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, University of Kyushu

Japanese Society of Mood Disorders published a treatment guideline for bipolar disorders. In an annual symposium, the authors will talk about the details of treatments for depression, mania and maintenance. In addition, some instructions and cautions will be stated regarding appropriate use of guideline.

<Author's abstract>

<Key words: guideline, bipolar disorders, mood stabilizers, Japanese Society of Mood Disorders>