

## 特集 双極性障害の治療を考える：エビデンスレビュー

## 躁病エピソードの治療エビデンス

寺尾 岳

躁病エピソードの治療薬として、もっとも推奨されるのはリチウムであり、重度の場合にはリチウムと非定型抗精神病薬の併用を行う。次に推奨されるのはバルプロ酸、非定型抗精神病薬、カルバマゼピンであり、重度の場合にはバルプロ酸と非定型抗精神病薬の併用を行う。その他、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の併用、電気けいれん療法なども状態に応じて推奨される。

〈索引用語：躁病エピソード、リチウム、バルプロ酸、非定型抗精神病薬〉

## 1. はじめに

双極性障害の躁病エピソードは、うつ病エピソードと異なり、急速に悪化することが多いために、しばしば治療が追いつかないことが多い。しかし、躁病エピソードにおける行動は患者の日常生活はもとより、社会的生命にすら甚大な影響を与える場合があり、早急な対応が必要とされることがある。そのため外来治療では対応できずに、入院が必要になることもしばしばある。躁病エピソードに対する薬物療法として、リチウムをはじめとする気分安定薬（現時点では広くコンセンサスを得た定義はないが、再発予防効果を有する薬、もしくは正常気分に向く薬という漠然とした概念がイメージしやすいかもしれない）が第一選択薬と考えられてきたが、即効性が期待できないため、鎮静作用の強い抗精神病薬を最初から併用することが多い。このような併用療法のもとで、3、4週間経過を見て状態が比較的安定した時点で、抗精神病薬の漸減・中止を行い、その後は気分安定薬単独で維持していくという方法が一般的であった。以前は、気分安定薬と併用する抗精神病薬として、ハロペリドールやレボメプロマジンなどの定型抗精神病薬を用いることが多く、そのため錐体

外路症状や過鎮静がしばしば生じ、問題となることが多かった。ここ10年来の大きな変化として、リスペリドンやオランザピン、アリピプラゾール、クエチアピンなど非定型抗精神病薬（第二世代抗精神病薬とも呼ぶが、明確な定義はない）の出現により、定型抗精神病薬に替えて、これらの薬物と気分安定薬を併用することが増えている。それにより、錐体外路症状や過鎮静の問題も改善されつつある。

もうひとつの変化は、非定型抗精神病薬自体に気分安定化作用があるのではないかという期待である。このため、躁病エピソードに非定型抗精神病薬を単独で投与してプラセボと比較し、躁病エピソードに対し有意に奏効したという報告が増えている。世界的にもさまざまなガイドラインにおいて、躁病エピソードの第一選択薬として、気分安定薬のみならず非定型抗精神病薬の単独投与が候補に挙げられている<sup>8,15)</sup>。しかし、双極性障害治療の最終目標は、躁状態の寛解のみならず、長期的な再発予防にある。したがって、躁状態の治療薬としても、再発予防を視野に入れて薬物を選択すべきである。

このような背景から日本うつ病学会双極性障害

委員会では双極性障害治療ガイドラインの中で、躁病エピソードの治療ガイドラインを作成した。このガイドラインでは、最近のランダム化対照比較試験 (randomized controlled trials: RCT, 実薬群と対照群へ無作為に割り付けて比較検討する試験) やメタ解析 (RCT など質の高い研究を系統的に収集し、研究全体としての結論を導く「研究の研究」) の結果をもとに、躁病エピソードに対する薬物療法についてまとめた。本稿では、気分安定薬、非定型抗精神病薬、定型抗精神病薬、気分安定薬と抗精神病薬の併用の順に、このガイドラインを解説することとする。

## 2. 気分安定薬

### 1) リチウム

リチウムの抗躁作用がオーストラリアの Cade により発見され報告されたのは 1949 年のことである<sup>2)</sup>が、それ以降およそ 60 年にわたって、リチウムは躁病治療の第一選択薬としての立場を維持してきた。初期の研究で方法に問題のある研究が少なくなかったために、一時期その効果に対して疑問を呈する意見も出された<sup>7)</sup>。ところが非定型抗精神病薬の抗躁効果を検討するためにリチウムが実薬対照として使用されるようになり、それらの結果を統合することができるようになった。最近のメタ解析では、リチウムがプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが再確認されている<sup>11,16)</sup>。しかし、先にも述べたように、リチウムに即効性はなく、オランザピンの効果に追いつくまでに約 10 日間を要する<sup>4)</sup>。したがって、興奮や易怒性の激しい躁病患者にはリチウムと何らかの非定型抗精神病薬を併用することが必要になる。

なお、リチウムが反応しにくい躁病患者は、①過去の再発回数が 10 回を超える患者<sup>13)</sup>、②混合状態や焦燥感・不快気分の目立つ患者 (Dysphoric Mania)、そして③被害妄想など気分不一致な精神病像を示す患者である。逆に、リチウムが反応しやすい躁病患者は、再発回数が多くなく (ラピッドサイクラーでもなく)、多幸

感や爽快気分を呈する、いわゆる古典的躁病 (Classical Mania, Euphoric Mania) の患者である。

副作用は、手指の微細な振戦 (27%) や多尿 (30~35%)、甲状腺機能低下 (5~35%)、記憶障害 (28%)、体重増加 (19%)、鎮静 (12%) および消化器症状 (10%) などである<sup>3)</sup>。まれに、徐脈や洞機能不全症候群、あるいは腎機能障害を生じることもあるので、注意が必要である。また、催奇性にも注意が必要で、リチウムに特異的なものとしては Ebstein 奇形がある。妊婦への投与は禁忌になっている。

リチウムは有効濃度と中毒濃度が近いことで知られているが、躁病エピソードの場合には 1.0 mEq/L (mM) 前後と高い濃度で維持していくことが必要である。血中濃度測定の測定頻度については、投与初期または用量を増量した時には 1 週間に 1 回程度をめどに測定する。その後、一定の投与量で維持する場合には状態が変化したときや、3 ヶ月に 1 回の再検査が望ましい。原則として、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) はリチウムと併用すべきではない。それは、NSAIDs によりリチウムの腎臓からの排泄が阻害されて濃度が上昇し、リチウム中毒の危険性が生じるからである。

### 2) バルプロ酸

もともと抗てんかん薬として投与されていたが、Lambert により気分安定薬の仲間入りをしたものである<sup>5)</sup>。メタ解析では、バルプロ酸がプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている<sup>11,16)</sup>。リチウムと異なり、バルプロ酸は再発回数が多い躁病患者にも抗躁効果を発揮する<sup>13)</sup>し、焦燥感の強い患者や混合状態、ラピッドサイクラーにも奏効する場合がある。

副作用としては、嘔気 (7~34%) や過鎮静 (7~16%)、血小板減少 (27%) や白血球減少、頭痛 (10%) などがしばしば生じる<sup>3)</sup>が、多嚢胞性卵胞症候群、高アンモニア血症、膵炎、薬疹にも注意が必要である。催奇性も比較的高い。バ

表 双極性障害、躁病エピソードの治療ガイドライン

## 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, ケチアピン, 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  
非定型抗精神病薬単剤  
カルバマゼピン単剤  
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 (クロルプロマジン,  
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

ルプロ酸は薬物代謝酵素を阻害するために併用薬の濃度を上げることもある。

バルプロ酸は、リチウムほどには、有効濃度と中毒濃度が接近していない。しかし中毒を防ぐため、また有効血中濃度へ到達するためには、朝方服薬前の血中バルプロ酸濃度を測定することが望ましい。躁病エピソードに対する有効血中濃度に関して、70  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の濃度で、それ以下の場合よりも抗躁効果が高いと報告されている<sup>1)</sup>。場合によっては100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  をやや超える濃度が必要となる場合もあるが、120  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を超えないように注意すべきである。

## 3) カルバマゼピン

カルバマゼピンも抗てんかん薬として投与されていたが、本邦の花岡、竹崎、大熊らにより気分安定薬の仲間入りをしたものである<sup>9)</sup>。メタ解析では、カルバマゼピンがプラセボよりも有意に大

きな抗躁効果を発揮することが確認されている<sup>11,16)</sup>。

副作用として、めまい (44%) や SIADH (5~40%)、傾眠 (32%)、嘔気 (29%) や嘔吐 (18%)、薬疹 (13%) などがある<sup>3)</sup> が、肝機能障害、血小板減少や白血球減少などを認めることがある。さらに、まれながら全身症状を伴う重篤な薬疹 (スティーブンス・ジョンソン症候群) を生じることがある。また、カルバマゼピンは薬物代謝酵素を誘導するために併用薬の濃度を下げることもある。

リチウムほどには有効濃度と中毒濃度は接近していない。しかし、中毒が疑われる場合など、必要に応じて、早朝服薬前の血中濃度測定を行う。カルバマゼピンの抗てんかん薬としての有効血中濃度は5~10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とされていたため、気分安定薬として用いる時にもこの濃度を援用している。気分安定薬としての有効血中濃度は厳密には検討されていない。

## 3. 非定型抗精神病薬

## 1) オランザピン

オランザピンはプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている<sup>11,16)</sup>。オランザピンは食欲増加や体重増加、脂質異常、血糖値上昇や、糖尿病の増悪を来しやすいため、糖尿病の患者には投与禁忌である。

## 2) アリピプラゾール (適応外)

アリピプラゾールがプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている<sup>11,16)</sup>。アリピプラゾールは錐体外路症状や高プロラクチン血症を生じにくい、アカシジアの頻度は比較的高い<sup>14)</sup>。

## 3) ケチアピン (適応外)

ケチアピンはプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている<sup>11,16)</sup>。ケチアピンは錐体外路症状や高プロラクチン血症が生じにくい。ケチアピンも、食欲増加や体重

増加, 脂質異常, 血糖値上昇や糖尿病の増悪を来たしやすいため, 糖尿病の患者には投与禁忌である。

#### 4) リスペリドン (適応外)

リスペリドンはプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている<sup>11,16)</sup>。リスペリドンは, 錐体外路症状や高プロラクチン血症が多い。

### 4. 定型抗精神病薬

クロルプロマジン, 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 (注射剤のみ適応), ゴテピン (適応外) (非定型抗精神病薬に属するという意見もあるが, 本稿では定型抗精神病薬に入れた) なども抗躁効果が示され, 古くから用いられてきた。しかし, 錐体外路症状や過鎮静, うつ転の危険性などから, 慎重に選択すべき薬物である。

### 5. 気分安定薬と抗精神病薬の併用

リチウム, バルプロ酸, カルバマゼピンなど気分安定薬にオランザピン, ケチアピン, リスペリドンなどの抗精神病薬を追加すると, プラセボを追加した場合と比較して, 有意に大きな抗躁効果が得られたというメタ解析の結果がある<sup>10,12)</sup>。

### 6. その他

一時期抗躁効果が注目されたベラパミルやトピラマート (どちらも適応外), 双極性障害の維持療法で適応を取得したラモトリギンには, プラセボをしのぐ抗躁効果はない<sup>6)</sup>。

なお, 電気けいれん療法に関しては, 薬物抵抗性の場合に試みる価値がある<sup>9)</sup>。

また, 心理社会的治療を躁病エピソードがある程度改善した頃に始めることは, 病識を深め, 治療に対するアドヒアランスを確立するために重要なことである。

躁病エピソードの興奮, 不穏に対して一時的に, ベンゾジアゼピン系薬剤を補助的に使う場合もあ

るが, 脱抑制や依存性に注意する必要がある。

### 7. まとめ

躁病エピソードの治療薬として, もっとも古くから使用され, その効果も副作用もよく検討された薬物はリチウムである。リチウムには中毒の危険性があり, 特に脱水状態などにより中毒が引き起こされやすいことから, 激しい躁状態に対してはやや使いにくい側面もある。しかしながら, 躁病エピソードの時からすでに再発予防を意図した薬物を選択すべきとの観点, および躁病エピソードに有効な薬物の中でリチウムが最も廉価であるという医療経済学的な観点から, まずはリチウムを第一選択薬と考えるべきだろう。リチウムが無効の場合にはバルプロ酸を考慮することになる。非定型抗精神病薬 (オランザピン, アリピプラゾール, ケチアピン, リスペリドン) の単剤投与も選択肢のひとつである。

気分安定薬単独で管理が可能な場合には, 単剤治療も選択肢となる。しかし, 早急に鎮静効果が必要な場合には, 非定型抗精神病薬の併用が必要となる。どの非定型抗精神病薬を選ぶかについて明確な指針はなく, 副作用のプロフィールによって選択する。

### 文 献

- 1) Allen, M.H., Hirschfeld, R.M., Wozniak, P.J., et al.: Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry*, 163; 272-275, 2006
- 2) Cade, J.F.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*, 2; 349-352, 1949
- 3) Ehlet, M.J., Levin, G.M.: Long-term use of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Pharmacotherapy*, 26; 1134-1147, 2006
- 4) Hirschfeld, R.M., Baker, J.D., Wozniak, P., et al.: The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 64; 841-846, 2003

- 5) Lempérière, T. : Brief history of the development of valproate in bipolar disorders. *Encephale*, 27 ; 365-372, 2001
  - 6) Loo, C., Katalinic, N., Mitchell, P.B., et al. : Physical treatments for bipolar disorder : a review of electroconvulsive therapy, stereotactic strategy and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord*, [Epub ahead of print]
  - 7) Moncrieff, J. : Lithium : evidence reconsidered. *Br J Psychiatry*, 171 ; 113-119, 1997
  - 8) Ng, F., Mammen, O.K., Wilting, I., et al. : The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disorders*, 11 ; 559-595, 2009
  - 9) Okuma, T. : A history of investigation on the mood-stabilizing effect of carbamazepine. *Japan Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 104 ; 647-655, 2002
  - 10) Scherk, H., Pajonk, F.G., Leucht, S. : Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*, 64 ; 442-445, 2007
  - 11) Smith, L.A., Cornelius, V., Warnock, A., et al. : Pharmacological interventions for acute bipolar mania : a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*, 9 ; 551-560, 2007
  - 12) Smith, L.A., Cornelius, V., Warnock, A., et al. : Acute bipolar mania : a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*, 115 ; 12-20, 2007
  - 13) Swann, A.C., Bowden, C.L., Calabrese, J.R., et al. : Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry*, 156 ; 1264-1266, 1999
  - 14) Thase, M.E., Jonas, A., Khan, A., et al. : Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression : results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*, 28 ; 13-20, 2008
  - 15) Yatham, L.N., Kennedy, S.H., 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 Disorders*, 11 ; 225-255, 2009
  - 16) Yildiz, A., Vieta, E., Leucht, S., et al. : Efficacy of Antimanic Treatments : Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*, 36 ; 379-389, 2009
-

## Therapeutic Evidence for Manic Episode

Takeshi TERAO

*Department of Neuropsychiatry, Oita University Faculty of Medicine*

The therapeutic guideline for the treatment of a manic episode is as follows: Firstly, lithium is the prime recommendation. In the case of a severe manic episode, the combination of lithium and atypical antipsychotic drug is recommended. Secondly, valproate, atypical antipsychotic drugs, and carbamazepine are recommended. In the case of a severe manic episode, the combination of valproate and an atypical antipsychotic drug is recommended. Finally, the combination of mood stabilizers, or the combination of mood stabilizer and typical antipsychotic drug, and electroconvulsive therapy are recommended in refractory situations.

<Author's abstract>

<**Key words**: manic episode, lithium, valproate, atypical antipsychotic drugs>

---