

特集 双極性障害の治療を考える：エビデンスレビュー

双極性障害うつ病相の治療エビデンス

山田 和男

近年、双極性障害（とりわけ双極 I 型障害）のうつ病相（双極性うつ病）の治療に関するランダム化対照試験（RCT）などのエビデンス・レベルの高い研究結果が、次々に報告されている。また、いくつかの薬剤に関しては、メタ解析の結果も報告されている。双極性うつ病に対する薬物治療としては、クエチアピン（300 mg/日）、リチウム（ >0.8 mEq/L）、オランザピン（5~20 mg/日）、ラモトリギン（200 mg/日）の単独治療の有効性に関する、エビデンス・レベルの高い報告が知られている。また、日常臨床において目にする機会が多い、気分安定薬と抗うつ薬の併用治療の有効性に関しては、エビデンス・レベルの高い報告からは、無効であることが示唆されている。気分安定薬同士の組み合わせとしては、リチウムとラモトリギンの併用治療の有効性が知られている以外には、エビデンス・レベルの高い報告はない。本稿では、これまでに報告された大規模プラセボ対照 RCT やメタ解析の結果をもとに、双極性うつ病に対するクエチアピン、リチウム、オランザピン、ラモトリギン、カルバマゼピン、バルプロ酸、アリピプラゾール、抗うつ薬、気分安定薬と抗うつ薬の併用、気分安定薬同士の併用、電気けいれん療法などの治療エビデンスを紹介する。また、過去3年以内に国内外において発表された治療ガイドラインにおける双極性うつ病の第一推奨薬についても概説する。

<索引用語：双極性うつ病，エビデンス，クエチアピン，リチウム>

1. はじめに

双極性障害に対する薬物療法は、①躁病エピソード急性期の治療、②うつ病エピソード急性期の治療、③気分エピソードの再発予防の3つに分けられる。

双極性障害のうつ病エピソード（双極性うつ病）急性期の治療に関しては、多くのランダム化対照試験（RCT）などのエビデンス・レベルの高い報告が知られている躁病エピソード急性期の治療や気分エピソードの再発予防と比較して、エビデンス・レベルの高い報告が少ないという問題点があった。しかし、近年、双極性うつ病急性期の治療に関するエビデンス・レベルの高い報告が次々に報告され、双極性うつ病の治療法が変化しつつある。本稿では、最近のエビデンス・レベルの高い報告を中心に、双極性うつ病急性期の治療

薬や最新の治療ガイドラインについて概説したい。

なお、現在、精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（DSM-IV-TR）では、双極性障害はI型とII型に分類されているが、これらを分けた報告が少なかったことより、本稿では双極I型障害と双極II型障害を区別しない。同様の理由で、急速交代型（ラピッド・サイクラー）も区別しないこととする。

2. 薬剤ごとのエビデンス

双極性うつ病の治療に用いられる可能性が高い薬剤に関するエビデンスを、大規模プラセボ対照のRCTの結果やメタ解析の結果を中心に紹介する。なお、抗うつ薬に関しては、次項にて説明する。

1) クエチアピン (適応外)

300 mg/日または 600 mg/日のクエチアピンは、いずれもプラセボと比較して、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であったという、2つのプラセボ対照 RCT による報告 (n=509, 542) がある^{2,13)}。これらの報告によれば、300 mg/日と 600 mg/日の間で、効果に有意差を認めなかった。また、最近の大規模プラセボ対照 RCT の結果によれば、300 mg/日または 600 mg/日のクエチアピンは、600~1800 mg/日のリチウムやプラセボと比較して、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であった²⁰⁾。

2) リチウム (炭酸リチウム) (適応外)

主に 1970 年代に、小規模 (n=~40) ではあるが、リチウムがプラセボと比較して、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であったという、9つの RCT や交差 (クロスオーバー) 試験法による報告がある。さらに、メタ解析の結果においても、リチウムの有効性が報告されている²²⁾。しかし、リチウムの効果発現までには、6~8 週間を要することがある。また、最終投与後 12 時間後の血中濃度が、0.8 mEq/L (mM) を超えるまでの増量を必要とする場合がある。

ただし、最近の大規模プラセボ対照 RCT の結果によれば、600~1800 mg/日のリチウムは、プラセボと効果の面で有意差を認めなかったという報告もある²⁰⁾。

3) オランザピン (適応外)

5~20 mg/日のオランザピンは、プラセボと比較して、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であった (n=833)¹⁵⁾。さらに、この報告によれば、オランザピンと抗うつ薬の fluoxetine の合剤 (OFC, 本邦未発売) による治療と、オランザピンの単独治療は、いずれもプラセボよりも有効であったが、OFC による治療の方がより有効であった。

4) ラモトリギン (適応外)

200 mg/日のラモトリギンは、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であったという報告 (n=195) がある¹⁾。しかし、双極性うつ病の急性期治療に関する 5つのプラセボ対照 RCT (n=195~259, 50~400 mg/日, 7~10 週間の治療) のうちの 4つで、プラセボとの間に有意差を認めなかったという報告もある³⁾。ただし、同じデータを事後解析した結果によれば、ラモトリギンは、治療前のハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD) 得点が 24 点以下の軽症から中等症の双極性うつ病の症例群に対しては、プラセボとの有意差を認めなかったものの、HRSD 得点が 25 点以上の中等症から重症の双極性うつ病の症例群に対しては、プラセボと比較して有効であったという報告もある⁵⁾。また、最近のメタ解析の結果によれば、ラモトリギンの有効性が報告されている¹⁷⁾。

5) カルバマゼピン (適応外)

双極性うつ病に対するカルバマゼピンの有効性を示す報告は、小規模の RCT が 1つあるのみである²¹⁾。

6) バルプロ酸 (適応外)

双極性うつ病に対するバルプロ酸の有効性を示す報告は、小規模でのものしかない。また、最近のメタ解析の結果によれば、バルプロ酸は双極性うつ病に対しては無効である¹⁷⁾という報告と、有効であるという報告¹²⁾がある。

7) アリピプラゾール (適応外)

双極性うつ病の治療薬として、アリピプラゾールは単独では無効であるという 2つのプラセボ対照 RCT による報告 (n=374, 375) がある¹⁴⁾。この報告によれば、いずれの研究においても、5~30 mg/日のアリピプラゾールによる 8 週間の治療は、プラセボと比較して、効果において有意差を認めなかった。

8) その他の薬剤（適応外）

アスコルビン酸（ビタミンC）、エチレンジアミン四酢酸（ethylenediaminetetraacetic acid：EDTA）+アスコルビン酸，プラミペキソール（以上，RCT），ゾニサミド（症例集積報告）が有用であるという報告や，モダフィニル，トピラマート，プラミペキソール，N-アセチルシステイン（以上，RCT），ガバペンチン，プロモクリプテン，レボチロキシン（T4）（以上，症例集積報告）の追加投与が有用であるという報告があるが，いずれも少数例を対象とした研究の結果である¹⁸⁾。

3. 抗うつ薬の使用の是非

抗うつ薬の効果に関するエビデンスとしては，fluoxetine，パロキセチン，イミプラミン，tranylcypromineが，プラセボよりも有効であるという報告がある。

しかし，双極性うつ病の急性期の治療薬として抗うつ薬を用いる際には，躁転あるいは急速交代化のリスクを常に考慮すべきである。躁転のリスクは，メタ解析の結果では，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）に関しては2～3%であり，プラセボとの間に有意差を認めなかった。三環系抗うつ薬に関しては，報告によって数値が異なるが，11.2%の躁転率であるという報告もあり，SSRIよりは躁転のリスクが高いといえよう¹⁸⁾。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SSRI）の躁転のリスクに関するデータは少ないが，SSRIより高い可能性がある。躁転のリスクを考慮すれば，双極性うつ病に対して，抗うつ薬（特に三環系抗うつ薬）を単独で治療に用いることは推奨されないと考えられる。

4. 気分安定薬と抗うつ薬の併用

実際の臨床現場では，リチウムやバルプロ酸をはじめとする気分安定薬と，SSRIなどの抗うつ薬を組み合わせ，双極性うつ病の治療をしてい

ることが多い。しかし，気分安定薬と抗うつ薬の併用治療の有効性に関しては，エビデンス・レベルの高い報告はされていない。

むしろ，大規模RCTの結果によれば，気分安定薬と抗うつ薬（パロキセチンまたはbupropion）の組み合わせは，気分安定薬単独の治療と比較して，緊急治療を要する躁転のリスクは増加させないものの，有意差をもって効果が優れているとはいえなかった¹⁰⁾。また，最近のメタ解析の結果によれば，気分安定薬と抗うつ薬の併用治療は，気分安定薬の単独治療と比較して，効果において有意差を認めなかった¹⁷⁾。

5. 気分安定薬同士の併用

実際の臨床現場では，気分安定薬同士を組み合わせ，双極性うつ病の治療をしていることが多い。しかし，気分安定薬同士の併用治療の有効性に関しては，リチウム（0.6～1.2 mEq/L）+ラモトリギン（200 mg/日）による治療が，リチウム+プラセボによる治療よりも，双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であった（n=124）¹⁶⁾というプラセボ対照RCTによる報告を除き，エビデンス・レベルの高い報告はされていない。

6. 電気けいれん療法

双極性うつ病に対する電気けいれん療法の効果に関する，RCTによる報告は少ない。単極性のうつ病（大うつ病性障害）との比較試験によれば，電気けいれん療法による抗うつ効果は，単極性うつ病と双極性うつ病との間に有意差を認めず，作用発現は双極性うつ病で有意に早かった⁴⁾。

7. 国内外における主な双極性障害の薬物治療ガイドライン（過去3年以内）

過去3年以内に国内外で公開された双極性障害の薬物治療ガイドラインのうち，厚生労働省研究班（2008年）¹⁸⁾，カナダ気分・不安治療ネットワーク（CANMAT）と国際気分障害学会（ISBD）（2009年）¹⁹⁾，英国精神薬理学会（2009年）⁶⁾，生物学的精神医学会世界連合（WFSBP）

(2010年)⁸⁾、精神医学講座担当者会議(2010年)¹¹⁾、日本うつ病学会(2011年)⁹⁾から発表された6つの双極性障害の薬物治療ガイドラインにおける、双極性うつ病急性期に対する第一推奨薬について概説する。

1) 厚生労働省研究班(2008年)¹⁸⁾

2008(平成20)年、「平成17-19年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費・17指-5・気分障害の治療システムの開発と検証に関する研究」の分担研究の1つとして、わが国の実情に合った「エビデンスに基づいた双極性うつ病(双極性障害のうつ病エピソード)急性期の薬物治療ガイドライン」¹⁸⁾が、厚生労働省研究班によって作成された。

この治療ガイドラインによれば、双極性うつ病急性期に対しては、リチウムの単独投与またはクエチアピン(適応外使用)の単独投与が第一推奨薬となっている。ただし、発表時点の2008(平成20)年4月においてわが国で上市されていなかったラモトリギンを推奨薬剤とするか否かに関しては議論していない。

2) カナダ気分・不安治療ネットワーク(CANMAT)と国際気分障害学会(ISBD)(2009年)¹⁹⁾

CANMATとISBDが合同で2005年に発表した、双極性障害の患者管理のためのガイドラインの改訂版である(2007年にも改訂を行っているので、今回が2回目の改訂である)。

この治療ガイドラインによれば、双極性うつ病急性期に対しては、リチウム、ラモトリギン、クエチアピン、オランザピンとSSRIの併用、リチウムとdivalproexの併用、リチウムまたはdivalproexとSSRIまたはbupropionの併用が第一推奨薬となっている。

3) 英国精神薬理学会(2009年)⁶⁾

英国精神薬理学会が2003年に発表した、双極性障害の治療ガイドラインの改訂版である。

この治療ガイドラインによれば、双極性うつ病急性期に対しては、軽症ではラモトリギンまたはクエチアピン、中等症以上ではラモトリギンまたはクエチアピンとSSRIまたは他の抗うつ薬(三環系抗うつ薬は除く)の併用などが、それぞれ第一推奨薬となっている。

4) 生物学的精神医学会世界連合(WFSBP)(2010年)⁸⁾

WFSBPが2002年から2004年にかけて発表〔双極性うつ病は2002年、躁病は2003年、維持療法(気分エピソードの予防)は2004年〕した双極性障害の治療ガイドラインのうち、「急性躁病の治療(2009年)」⁷⁾と「急性双極性うつ病の治療(2010年)」⁸⁾の改訂版が、それぞれ発表されている。WFSBPのガイドラインの特徴として、エビデンス・レベルの高さに応じたエビデンス・カテゴリーと、安全性を加味した上での推奨度の2段階に分けて論じている。

この治療ガイドラインによれば、双極性うつ病急性期に対しては、単独治療ではクエチアピン(最推奨)、fluoxetine(オランザピン非反応例への追加)、ラモトリギン、オランザピン、バルプロ酸、カルバマゼピン、リチウムが、併用治療ではオランザピンとfluoxetineの併用(OFC)、ラモトリギンとリチウムの併用、現治療薬へのモダフィニルの追加、カルバマゼピンと加味逍遙散の併用、リチウムまたはバルプロ酸とN-アセチルシステインの併用などが、それぞれ第一推奨薬となっている。

5) 精神医学講座担当者会議(2010年)¹¹⁾

精神医学講座担当者会議が2004(平成16)年に監修した、気分障害治療ガイドラインの改訂版である。

この治療ガイドラインによれば、双極性うつ病急性期に対しては、軽症から中等症と精神病症状を伴わない重症では気分安定薬と抗うつ薬の併用、精神病症状を伴う重症では気分安定薬と抗うつ薬と抗精神病薬の併用が、それぞれ第一推奨薬とな

っている。

6) 日本うつ病学会 (2011 年)⁹⁾

日本うつ病学会は、平成 22 (2010) 年 4 月に、「気分障害の治療ガイドライン作成委員会」を立ち上げ、新しい双極性障害の薬物治療ガイドラインの作成を行った。日本うつ病学会のガイドラインの特徴として、近年のエビデンスの up-date のスピードに対応した迅速な改訂を行うために、原則として WEB 上のみの公開としていることが挙げられる。

この治療ガイドラインによれば、双極性うつ病急性期に対してはクエチアピンまたはリチウム (いずれも適応外使用) が第一推奨薬となっている。

8. おわりに

以上、これまでに報告された大規模プラセボ対照 RCT やメタ解析の結果をもとに、双極性うつ病に対するクエチアピン、リチウム、オランザピン、ラモトリギン、カルバマゼピン、バルプロ酸、アリピプラゾール、抗うつ薬、気分安定薬と抗うつ薬の併用、気分安定薬同士の併用、電気けいれん療法などの治療エビデンスを紹介した。また、過去 3 年以内に国内外において発表された治療ガイドラインにおける双極性うつ病の第一推奨薬についても概説した。

文 献

1) Calabrese, J.R., Bowden, C.L., Sachs, G.S., et al.: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry*, 60; 79-88, 1999

2) Calabrese, J.R., Keck, P.E. Jr., Macfadden, W., et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 162; 1351-1360, 2005

3) Calabrese, J.R., Huffman, R.F., White, R.L., et al.: Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo controlled clinical trials. *Bipolar Disord*, 10; 323-333,

2008

4) Daly, J.J., Prudic, J., Devanand, D.P., et al.: ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord*, 3; 95-104, 2001

5) Geddes, J.R., Calabrese, J.R., Goodwin, G.M.: Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and metaregression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*, 194; 4-9, 2009

6) Goodwin, G.M., Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder; revised second edition; recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 23; 346-388, 2009

7) Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., et al.: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*, 10; 85-116, 2009

8) Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., et al.: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*, 11; 81-109, 2010

9) 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/110720.pdf

10) Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Calabrese, J.R., et al.: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*, 356; 1711-1722, 2007

11) 精神医学講座担当者会議: 気分障害治療ガイドライン第 2 版. 医学書院, 東京, p. 263-287, 2010

12) Smith, L.A., Cornelius, V.R., Azorin, J.M., et al.: Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 122; 1-9, 2010

13) Thase, M.E., Macfadden, W., Weisler, R.H., et al.: Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*, 26; 600-609, 2006

- 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) Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., et al.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 1079-1088, 2003
- 16) Van der Loos, M.L., Mulder, P.G., Hartong, E. G., et al.: Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 70; 223-231, 2009
- 17) Van Lieshout, R.J., MacQueen, G.M.: Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry*, 196; 266-273, 2010
- 18) 山田和男, 神庭重信: エビデンスに基づいた双極性うつ病急性期の薬物治療ガイドライン. *臨床精神医学*, 37; 397-404, 2008
- 19) 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 Disord*, 11; 225-255, 2009
- 20) Young, A.H., McElroy, S.L., Bauer, M., et al.: A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*, 71; 150-162, 2010
- 21) Zhang, Z.J., Kang, W.H., Tan, Q.R., et al.: Adjunctive herbal medicine with carbamazepine for bipolar disorders: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Psychiatr Res*, 41; 360-369, 2007
- 22) Zornberg, G.L., Pope, H.G., Jr.: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol*, 13; 397-408, 1993

Evidence of Treatment for Depressive Episode of Bipolar Disorder

Kazuo YAMADA

Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East

In recent years, many papers on the treatment of the depressive phase of bipolar disorder (bipolar depression), especially bipolar I disorder, with high-level evidence, have been reported. The results of meta-analyses have also been reported for some medications. In the pharmacotherapy for bipolar depression, quetiapine (300mg/day), lithium (more than 0.8mEq/L), olanzapine (5-20mg/day) and lamotrigine (200mg/day) are effective, with high-level evidence. The combination of lithium and lamotrigine is also effective for bipolar depression. There is no evidence for effectiveness of the combination of mood stabilizers and antidepressants for bipolar depression. This paper presents the evidence data of quetiapine, lithium, olanzapine, lamotrigine, carbamazepine, valproate, aripiprazole, antidepressants, a combination of medications, and electroconvulsive therapy for bipolar depression, based on

large-size randomized controlled studies and meta-analyses. The first-line medications for bipolar depression in the practice guidelines published for the last three years are also included.

<Author's abstract>

<**Key words** : bipolar depression, evidence, quetiapine, lithium>
