

## 第 108 回日本精神神経学会学術総会

**教 育 講 演**

## 双極性障害の治療，エビデンスと個人的見解

野村 総一郎（防衛医科大学校精神科学講座）

双極性障害の薬物療法については大うつ病に比してエビデンスが相対的に少なく、異論が多いが、現時点で世界最新のガイドラインと思われる日本うつ病学会双極性障害治療ガイドラインを中心に概説した。このガイドラインは高精度の論文をもとにしたものであるが、医師の裁量権を縛るものではない。それを踏まえた上で、躁病相、うつ病相、寛解期の維持療法に使用しうる薬物の有効性に関するエビデンスを示し、合わせて使用を避けた方が良い薬物、特にうつ病相での抗うつ薬の使用の可否についても論じた。またガイドラインとは別に、著者が5年以上継続して診療している22例の双極性障害、双極性スペクトラム障害の薬物療法についてまとめ、それらとガイドラインを統合して、治療アルゴリズムの私案を示した。

<索引用語：ガイドライン，双極性障害，双極スペクトラム障害，抗うつ薬，気分安定薬>

## はじめに

双極性障害の治療については、そのエビデンスが大うつ病に比べると少ないために、どれが正統的なものであるか、明確に言いにくいという問題がある。今日各学会から多くの治療ガイドラインやアルゴリズムが次々に update され、最新のものを見る必要が強調されているが、それは取りも直さず、どれもまだ内容が定まっていない実態の反映と言える。まず、双極性障害についての代表的な治療ガイドラインを挙げてみる。

- ・カナダ気分・不安障害ネットワーク，国際双極性障害学会ガイドライン<sup>12)</sup>
- ・英国精神薬理学会ガイドライン<sup>5)</sup>
- ・世界生物学的精神医学会ガイドライン<sup>6)</sup>
- ・テキサス薬物療法アルゴリズム<sup>3)</sup>
- ・日本うつ病学会治療ガイドライン I，双極性障害<sup>9)</sup>

ここでは、2012年3月にアップデートされた、おそらく世界最新と思われる日本うつ病学会治療ガイドラインを中心に双極性障害の治療法を整理する。このガイドラインについては、すでに2011年の第107回日本精神神経学会においても神庭により紹介されており<sup>7)</sup>、重複する部分もあるかと思うが、ここでは著者の臨床経験についても加味した上で、ガイドラインに対する個人的な見解を含めてまとめてみた。つまり、これはエビデンスと経験則の統合をねらった小論である。ここではあくまで薬物療法が主体の論述となっており、精神療法についてはほとんど触れていない。それはもちろん、精神療法が大切ではないことを意味するのではない。むしろ逆であって、著者は双極性障害の治療に占める精神療法の位置づけは非常に高い所にあると考えているのだが、焦点を絞る意味であえて薬物療法に力点を置いたのである。

第 108 回日本精神神経学会学術総会＝会期：2012 年 5 月 24～26 日，会場：札幌コンベンションセンター，札幌市産業振興センター

総会基本テーマ：新たなる連携と統合——多様な精神医学・医療の展開を求めて——

教育講演 双極性障害の治療，エビデンスと個人的見解 座長：森信 繁（広島大学大学院医歯薬学総合研究科ストレス脆弱性克服プロジェクト）

## I. 双極性障害の薬物療法の困難点

うつ病学会ガイドラインに記載されている内容ではないが、最初に著者なりに考える双極性障害治療の困難点をまとめてみたい。まず、躁状態とうつ状態という正反対とも言える状態が繰り返され、それを総括的に治療せねばならない点である。しかも、その正反対の状態への治療が正反対とは限らないことに難しさがある。つまり、躁状態は押さえつけ、うつ状態は持ち上げる、という単純な発想だけでは治療はうまくいかない。状態ごとの治療の違いがありつつも、維持のためには一貫させた方針を持たねばならない。さらに、正反対と思われる躁・うつ状態が同時に現れる、混合状態というやっかいな状態への対処を迫られることである。いずれにしろ、これら複雑な治療論がいまだに整理されてはおらず、ここに示したのはあくまで過渡期のガイドラインと言えよう。

## II. 日本うつ病学会治療ガイドラインの基本構造

「日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害」の特徴は、①randomized controlled trial (RCT), メタ解析論文などをもとに委員が実際に集まって討議し、治療手順をまとめ上げた、②医師の治療裁量権を縛るものではない、③「ガイドラインさえ守れば過不足ない」という利用の仕方を推奨しているのではない、④RCTが少ないために心理社会的療法の記載が少なくなっている、⑤必ずしも保険適応には縛られない記述があるが、どれが保険適応でどれが非適応かは明記してある、などである。つまり、世界中で論文化された高精度の臨床知見をまとめればどうということになるかを示しているものの、それを使いこなすのはあくまで個々の臨床家である、というのが基本的な考えである。

ガイドラインでは I に述べた双極性障害の複雑さを考慮して、2つの病相と全体経過についての治療を別個に記述してある。つまり、躁病相の治療、うつ病相の治療、維持療法（躁うつ両病相の再燃・再発予防）である。このような整理の仕方は、多くのガイドラインでも採用されているの

表 1 躁病エピソードの治療

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>■最も推奨される治療<br/>躁状態が中等度以上の場合：<br/>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<br/>躁状態が軽度の場合：<br/>リチウム</p> <p>■次に推奨される治療<br/>バルプロ酸<br/>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）<br/>カルバマゼピン<br/>バルプロ酸と非定型抗精神病薬の併用</p> <p>■その他の推奨されうる治療<br/>気分安定薬 2 剤以上の併用<br/>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、ゾテピン）の併用<br/>電気けいれん療法</p> <p>■推奨されない治療<br/>ラモトリギン<br/>トピラマート<br/>ベラパミル<br/>など</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

（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：日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2012. p.16, 表 1 より抜粋引用）

で、これを踏襲する。

## III. 日本うつ病学会双極性障害治療ガイドライン

### 1. 躁病相の治療（表 1）

リチウムは多くの RCT で有効性が証明され、やはり第 1 選択薬としての位置づけは動かし難いと思われる。しかし、リチウムには問題点も多い。多くの副作用や催奇形性の問題、有効濃度と中毒濃度が近いという点や非ステロイド性抗炎症薬の併用ができないことなど枚挙に暇がない。

そこで、どのようなケースに用いた場合に効果が期待でき、逆に期待できないのかを知って使用を決断することが大事である。これについては、多幸感、爽快気分を呈する典型的な躁状態には奏功しやすく、一方で、①再発回数が 10 回を超えるケース、②混合状態、焦燥、不快気分が目立つ場合、③精神病像を示す躁状態では反応が良くないとされている。

またリチウムの欠点として、臨床効果の発現が遅いことが挙げられている。即効性が要求される中等度、重度のケースに対しては、非定型抗精神病薬をリチウムと併用することをガイドラインでは推奨している。オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、リスペリドンなどの非定型抗精神病薬は、ある程度の即効性が期待できるからである。ただし躁状態が軽度なら、リチウム単剤が推奨される。

リチウムが反応しにくいと判断された場合、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、バルプロ酸と非定型抗精神病薬の併用である。これらもエビデンスレベルは低いものの、一応メタ解析で抗躁効果が証明されている。特にバルプロ酸は急速交代型（ラピッドサイクラー）へも奏功するという見解もあって（RCTなど高精度の論文での証明はなされていないが）、現時点では第2選択として用いられる場合が多い。非定型抗精神病薬はリチウムやバルプロ酸と比べると、重篤な副作用が少ないことなどから、今後躁状態に対する治療薬として主流になる可能性もあるが、まだエビデンスは相対的に少なく、体重増加やアカシジアなどの副作用の問題があり、今後の検討に待たねばならない面が大きい。

その他、気分安定薬同士の併用なども「推奨される治療」として残してあるが、エビデンスはあまり明確ではない。わが国では定型抗精神病薬もまだある程度用いられる場面も多いかと思うが、副作用を考えると慎重であるべきだろう。また躁状態にラモトリギンを用いることは、有効性のエビデンスがなく、推奨していない。

## 2. 大うつ病エピソードの治療（表2）

双極性障害であってもうつ病相には抗うつ薬を使用する、というのが日本での伝統的な治療戦略であった。しかし国際的にはこの考え方は少なくとも主流とは言えなくなり、日本うつ病学会ガイドラインでも基本的にはその流れに従っている。ただ、これは抗うつ薬の有効性そのものが決定的に否定されたためではない。むしろ効果について

表2 大うつ病エピソードの治療

|                |
|----------------|
| ■推奨される治療       |
| クエチアピン         |
| リチウム           |
| 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             |

（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：日本うつ病学会治療ガイドラインI. 双極性障害2012. p.17, 表1より抜粋引用）

のエビデンスは大きく2分されていると言える。

双極性のうつ病相に対しては、気分安定薬単独でも、それに抗うつ薬を追加投与しても治療効果には差がない、という結果<sup>10)</sup>がある一方で、非定型抗精神病薬に加えて抗うつ薬を使用した方が寛解率が高くなるという報告<sup>4)</sup>もある。むしろ問題となるのは、抗うつ薬による躁転のリスクが高いこと（特に三環系抗うつ薬）、また抗うつ薬を用いることでラピッドサイクラー化をはじめとした経過の不安定化がもたらされるという見解などである。つまり、「効果はあったとしても、必ずしも利益が問題点を上回らない」ということのために、推奨されなくなったと言えよう。現時点での双極性障害への抗うつ薬投与についての考えをまとめれば、「双極性のうつ病相には、抗うつ薬（特に三環系抗うつ薬）の単独投与を避ける。どうしても使用するような場合には、気分安定薬や非定型抗精神病薬との併用を行う」ということになる。

では現状での単剤での第1選択は何か？ 非定型抗精神病薬のオランザピン、クエチアピン、気分安定薬（リチウム）、ラモトリギンの各々単独投与が推奨されている。このうち保険適応となっているのは、オランザピンのみであるが、副作用などを考えると、オランザピン以外の選択肢も十分考えられる。その他、状況によっては（特に難治性の場合）リチウムとラモトリギンの併用も推奨

表 3 維持療法

|                                        |
|----------------------------------------|
| ■最も推奨される治療                             |
| リチウム                                   |
| ■次に推奨される治療                             |
| ラモトリギン                                 |
| オランザピン                                 |
| クエチアピン                                 |
| 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                         |
| アリピプラゾール                               |
| リチウムとアリピプラゾールの併用                       |
| リチウムとバルプロ酸の併用                          |
| バルプロ酸                                  |
| ■その他の推奨されうる治療                          |
| カルバマゼピン                                |
| リスペリドン持続性注射剤 (充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                                     |

(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: 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2012. p.18, 表 1 より抜粋引用)

されるとの記述がある。しかし、何かにつけて多剤併用に流れがちのわが国の状況では、これはごく例外的なケースに対してだけ用いられるものであり、常に抑制的な対応が要求されるとした方がよいかもしれない。むしろ難治化したような場合には、電気けいれん療法は積極的に考えてよい治療法かもしれない。

### 3. 維持療法 (表 3)

再発・再燃予防のために寛解期にも治療を継続するのが維持療法であるが、①躁病相を繰り返す場合、②一度でも重症病相がある場合、③重症うつ病相の反復、④家族歴がある場合の 4 項目を目安に考える。実質的には双極性障害ではほとんどのケースがこれらに該当すると思われ、少なくとも 1~2 年は維持療法を行った方が再発しにくいことは多くのエビデンスにより示されている。どのくらいの期間必要なのかについては明確な治験

が行われてはいないものの、たとえばリチウムでは長期の投与継続により自殺を含めた総死亡率が低下するというデータもある<sup>11)</sup>。

では維持療法としての第 1 選択は何か? やはりエビデンスの厚みを考えると、リチウムの優位性は動かせない。ただ、その有効性は時代とともに低下していることも事実である。ただ、これは多分に治験の組み方にもよる (リチウムは対照薬として用いられることが多く、急性期治療でリチウムに反応しないケースが維持療法の有効性治験に組み入れられる可能性など) かと思われる。ガイドラインではこれも勘案して、リチウムを最も推奨している。

その他、ラモトリギン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール、バルプロ酸も有効性が確認されており、リチウムへの反応が乏しい場合の選択肢となろう。また、リチウムとこれらの併用にも若干のエビデンスがあり、選択可能となっている。ただ、うつ病相の項でも述べたように、多剤併用療法は可能な限り抑制的に行った方がよいと思われる。

ここで多少考えねばならないのは、維持療法のある時期に抗うつ薬を使用することの適否である。ガイドラインには、維持療法としての抗うつ薬の使用、特に抗うつ薬単独での使用は「推奨されない」と明記されている。ただ、これはうつ病相のエビデンスに基づくものであって、維持療法として抗うつ薬をどう用いるかについての治験が行われたわけではない。したがってこの部分は臨床経験から考えざるをえない面があり、著者の臨床経験からの考えを後述する。

日本うつ病学会ガイドラインでは、維持療法の項目に双極 II 型障害と急速交代型 (ラビッドサイクラー) についての記述がある。双極 II 型については維持療法を行うか否かについての判断が難しいと記載されているが、やはりうつ病相の頻度と重症度により判断すべきであろう。双極 II 型の維持療法に特化した RCT データはほとんどないが、リチウム、ラモトリギン、カルバマゼピンの有効性は示唆されている。注目すべきは、SSRI 単剤で

の維持が有効であるとのRCTがある<sup>1)</sup>が，やはり躁転は注意せねばなるまい。維持療法に関しては急速交代型も問題となるが，これにはバルプロ酸の有効性が高いというイメージもあるものの，実際には維持目的で使った場合，リチウムとバルプロ酸の効果に差は見られないとの結果も出ている<sup>2)</sup>。むしろクエチアピンがバルプロ酸やプラセボよりも有効性が勝っているというRCTがあり<sup>8)</sup>，急速交代型への維持療法として今後注目されるところであろう。ちなみにここでも，三環系抗うつ薬は急速交代を惹起する，と明確に記載されている。その他，ドパミン作動薬，エストロゲンなども急速交代化を誘発するという。

もう1つ，維持療法を行う場合に重要なのは妊娠・出産への影響である。ガイドラインではこれについても記載され，妊娠3ヵ月以内に服用した場合，リチウム，バルプロ酸の危険性の確かな証拠があるとされている。

#### IV. 私的な臨床データ

著者が5年以上継続して経過をみている双極I型障害(表4)と双極スペクトラム障害(表5)のケースの薬物反応などについてまとめた。個人が特定できないように十分に配慮し，性別，年齢層

のみ記載した上で，最近1年の社会適応水準で判断した臨床的安定性，最近1年の維持薬物療法，過去のうつ病相で最も有効であった薬物，使用薬剤の副作用など問題点を示した。合計22例であり，数字としてはそれほど多くはないし，大まかなデータだが，長期経過を追った点に意味があるかと思う。

##### 1. 双極I型障害(表4)

8例のほとんど全例が他の医療機関でうつ病として治療を受け，難治ということで著者のもとを再受診し，経過中に双極I型障害であることが明らかとなったケースである。8例中5例は最近1年の安定性良好である。これらの維持療法としてはリチウム2例，バルプロ酸1例，ラモトリギン1例が用いられている。2例は寛解しているが，1年以内にうつ病相があり，安定性を見ている段階である。うち1例(ケース8)は5ヵ月前に錯乱性躁病となったが，オランザピンが著効し，維持療法としてもオランザピンを継続中である。1例(ケース7)は現在4ヵ月に及ぶうつ病相にあり，治療抵抗性の様相を呈している。

以上は全て難治例と言えるが，双極I型障害の診断が明らかとなってから気分安定薬を主体とし

表4 著者が5年以上経過を追っている双極I型障害のケース一覧

| ケース | 年齢  | 性別 | ここ1年の安定性   | 維持療法              | うつ相の治療有効性              | 副作用など問題点            |
|-----|-----|----|------------|-------------------|------------------------|---------------------|
| 1   | 40代 | 女  | ○          | ラモトリギン<br>デュロキセチン | デュロキセチン ○              | リチウムで甲状腺機能低下        |
| 2   | 40代 | 男  | ○          | バルプロ酸<br>ミルナシبران | ミルナシبران ○             |                     |
| 3   | 40代 | 女  | ○          | リチウム              | リチウム ○                 |                     |
| 4   | 40代 | 男  | ○          | リチウム              | セルトラリン ○               |                     |
| 5   | 50代 | 男  | △8ヵ月前うつ相あり | アリピプラゾール          | デュロキセチン ○              |                     |
| 6   | 50代 | 男  | ○          | パロキセチン            | パロキセチン ○               | リチウム，バルプロ酸，非定型はほぼ拒薬 |
| 7   | 60代 | 男  | ×4ヵ月前からうつ相 | ラモトリギン<br>リチウム    | ミルナシبران<br>(200 mg) △ |                     |
| 8   | 70代 | 男  | △5ヵ月前まで躁相  | オランザピン            | オランザピン ○               | 体重増加傾向              |

年齢は10年刻みで記載。安定性は本来の社会適応レベルへの復帰を目標とした臨床的な印象で示し，○は1年以上経過良好，△は現在良好だが1年以上それが継続していない，×は病相継続中。維持療法として有効だった薬剤，うつ病相に対して有効だった薬剤に○，やや有効だった薬剤に△，無効な薬剤に×をつけた。

表5 著者が5年以上経過を追っている双極スペクトラム障害のケース一覧

| ケース | 年齢  | 性別 | ここ1年の安定性 | 維持療法           | うつ相の治療有効性      | 副作用など問題点     |
|-----|-----|----|----------|----------------|----------------|--------------|
| 9   | 20代 | 女  | ×        | あらゆるもの全て無効     | 全て無効 ×         |              |
| 10  | 30代 | 女  | ×        | あらゆるもの全て無効     | 全て無効 ×         | 多彩な副作用       |
| 11  | 40代 | 男  | ○        | リチウム・クロミプラミン   | クロミプラミン ○      |              |
| 12  | 40代 | 女  | ×ややラビッド化 | リチウム・クエチアピン    | SSRI, SNRI ×   |              |
| 13  | 40代 | 男  | ×        | クエチアピン         | SSRI, SNRI ×   | SSRIで賦活化傾向   |
| 14  | 40代 | 女  | ○        | クエチアピン・ミルナシプラン | ミルナシプラン        |              |
| 15  | 40代 | 女  | △8ヵ月前寛解  | クエチアピン         | SSRI ×         |              |
| 16  | 40代 | 男  | ○        | リチウム           | デュロキセチン ○      |              |
| 17  | 40代 | 男  | ○        | バルプロ酸          | セルトラリン ○       |              |
| 18  | 50代 | 女  | ○        | セルラリン・チラジン     | クロミプラミンからセルラリン | リチウムで甲状腺機能低下 |
| 19  | 50代 | 男  | △まだ復職ならず | クエチアピン・クロミプラミン | クロミプラミン ○      |              |
| 20  | 50代 | 男  | ○        | リチウム・アモキササン    | アモキササン ○       |              |
| 21  | 50代 | 女  | ○        | リチウム(終了)       | ECT            |              |
| 22  | 70代 | 女  | ○        | フルボキサミン        | フルボキサミン        | 気分安定薬は拒薬     |

解説は表4に同じ

た処方切り替え、抗うつ薬の著しい多剤併用を整理することにより、かなりの効果が見られている。疾病教育やある程度時間をかけての生活上のアドバイスなど、精神療法的な関与も大きい。薬物療法について言えば、気分安定薬単剤と抗うつ薬単剤の組み合わせでいったんうつ病相を改善させ、その後抗うつ薬をゆっくり中止する、という方法が有用であるような印象が強い。これは日本うつ病学会のガイドラインと決定的に矛盾するものではないが、双極性うつ病相への抗うつ薬の有効性をやや強調した見解かもしれない。著者の印象では、抗うつ薬は急速に多剤にもっていくほど作用が複雑化して有効性が下がると感じられ、治療上重要なポイントではないかと思われる。

もちろん、抗うつ薬を双極I型障害に用いることの問題はある。患者がいったん抗うつ薬の有効性を自覚した場合、減量・中止をなかなか納得してくれなくなる場合が多いことである。このような場合には、維持療法としても抗うつ薬を使用継続せざるをえなくなる。これもガイドラインと決定的に矛盾しない。つまり「抗うつ薬単独での治療は推奨されない」としているが、逆に言えば「気

分安定薬等との併用下なら抗うつ薬使用は可能」なわけである。ただし、長く寛解が続いているケース6のように「気分安定薬を拒薬し、抗うつ薬のみを希望する」という場合も稀にあり、この場合は結果としてガイドラインから外れる治療となってしまう。このような場合、あくまで例外的なケースとして、患者との良好な関係性、良好な経過、慎重な経過観察などを前提として、加療していかざるをえない。

## 2. 双極スペクトラム障害 (表5)

双極スペクトラムとしてまとめたが、かなり漠然、かつ広義に捉えており、双極I型障害に該当する躁病相をもたず、①軽躁エピソード、②循環気質、③非定型像、④頻回再発、のいずれかを含む大うつ病を全て包含している。これらは双極I型障害に比べて薬物療法はあまり有効ではなく、1年以上寛解しているのは14例中8例にすぎない。特にリチウム単剤での有効率が低く、SSRI, SNRIなどの新規抗うつ薬はうつ病相にほとんど効果がみられない。リチウムに替わり非定型抗精神病薬が期待されるが、残念ながら

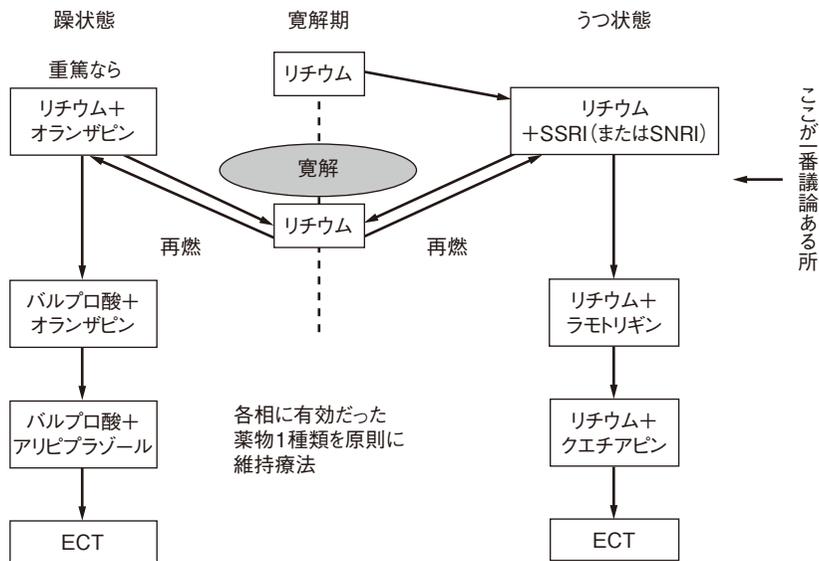


図1 双極I型障害の治療（私案）

の薬にも副作用の問題がつきまとい、切札としての役割は果たせていない。

### 3. 双極性障害の治療アルゴリズム私案

長期継続診療を行っているケースからの印象を以上のようにまとめたが、長期追跡ができていないケースは基本的に治療成功例であり、ドロップアウトした治療失敗例とも言えるケースも加味しないと薬物の有用性は総合判断できないかもしれない。このような限界はあるが、双極I型障害についての治療アルゴリズムを図1に示す。これは今回示した長期追跡例以外も含めた経験上のものだが、試案というより、むしろ著者が現在用いている私案というべきであって、「これを推奨する」という類のものではないことをお断りしておく。

図1を解説すれば、①躁病相、うつ病相に奏功している薬物を維持期で変更することはありません、よほど副作用が出たのでなければ、病相期に有効だった薬物を維持期でも用いる。②ただし、中長期的にはリチウムが最も使いやすく、維持療法として使うことを考えて、両病相の治療の中心はリチウムである。③躁病相が中等度以下なら

リチウムのみ、重度ならオランザピンとリチウムの併用で出発、それが無効ならリチウムに替わってバルプロ酸を投与、以下オランザピンに替わって他の非定型抗精神病薬を用いる。重症度に応じて、経過の中で電気けいれん療法（ECT）を行う。④うつ病相ではリチウムに加えてSSRI、またはSNRIを併用するが、奏功せねばリチウムにラモトリギンを併用する。ECTも状態によって積極的に考える。

このアルゴリズムのうちで、やはり最も議論のあるところはうつ病相と維持期での抗うつ薬の使用であろう。またどの薬もそれぞれに副作用の問題を抱えており、薬物使用には慎重な対応が求められる。双極性障害で治療抵抗性となる場合のかなりの割合は、双極スペクトラム障害に属すると思われる。その治療は現状で未確立と言わざるをえない。

### 文 献

- 1) Amsterdam, J. D., Shults, J.: Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: A randomized, double-blind, placebo-

substitution study. *Am J Psychiatry*, 167 ; 792-800, 2010

2) Calabrese, J. R., Shelton, M. D., Rappaport, D. J., et al.: A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 162 ; 2152-2161, 2005

3) Crisman, M. L., Argo, T. R., Bendele, S. D., et al.: Texas Medication Algorithm Project procedural manual ; Bipolar Disorder Algorithm. <http://www.pbcare.org/pubdors/upload/docu>

4) Gijssman, H. J., Geddes, J. R., Rendell, J. M., et al.: Antidepressants for bipolar depression : a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*, 161 ; 1537-1547, 2004

5) Goodwin, G.: Evidenced-based guidelines for treating bipolar disorders : revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 23 (4) ; 346-388, 2009

6) Grunze, H., Kasper, S., Goodwin, G., et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for biological treatment of bipolar disorders. *World J Biol Psychiatry*, 3 ; 115-124, 2002

7) 神庭重信：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。精神経誌, 113 ; 863-866, 2011

8) Langosch, J. M., Drieling, T., Biedermann, N. C., et al.: Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *J Clin Psychopharmacol*, 28 ; 555-560, 2008

9) 日本うつ病学会ホームページ : [http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood\\_disorder/index.html](http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/index.html)

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) Shou, M.: The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior : a review of clinicians. *J Affect Disord*, 50 ; 253-259, 1998

12) Yatham, L. N., Kennedy, S. H., Schff, 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 Dis*, 11 ; 225-255, 2009

---

## Treatment for Bipolar Disorders : Evidence-based Approach and Personal View

Soichiro NOMURA

*Department of Psychiatry, National Defense Medical College*

Pharmacological treatment strategies for bipolar disorder (BD) remain elusive due to a dearth of evidence. This paper delineates BD treatment guidelines recently published by the Japanese Society of Mood Disorders, and also presents clinical experiences of long-term medication among 22 BD patients. With the evidence-based guidelines and real-world experiences taken into account, the author proposed an algorithm of medical treatment for bipolar and bipolar spectrum disorders.

< Author's abstract >

< **Key words** : guidelines, bipolar disorders, bipolar spectrum, antidepressants, mood stabilizers >