

DSM-5における双極性障害とうつ病 ——臨床・研究での有用な使い方を考えてみる——

加藤 正樹

双極性障害，うつ病関連疾患，いわゆる“気分障害”のDSM-5での変更点を大きく分けると，①診断カテゴリー・疾患単位の変更，②より詳細なSpecifier（特徴を伴う）の追加，③重症度評価であろう。①に関して，最も大きな変更はDSM-IVまでの気分障害というカテゴリーが姿を消し，DSM-5では双極性障害と抑うつ障害群が独立したことであろう。その背景にはDSM-IV-TR以降の遺伝子研究と脳画像研究のエビデンスの蓄積により，うつ病は統合失調症よりも双極性障害から遠い位置にあることが明らかとなったことによる。双極性障害では疾病発症のリスク遺伝子がいくつか明らかになっている一方で，うつ病ではリスク遺伝子が見いだされておらず，評価者間の診断一致率も低いことより，診断カテゴリーとしては特異度が不十分であり，病態生理的に本来のうつ病と異なるフェノコピーが含まれてしまうことが，リスク遺伝子や気分障害のスペクトラム的解釈がうまくいかない一因と考えられる。変更点②および③がこの問題解決の一助となるかもしれない。変更点②に関しては双極性障害，うつ病のどちらにも混合性の特徴と，不安の特徴を追加できることになった。変更点③に関しては，各症状の重症度を2つのレベルで簡易評価することが推奨されており，レベル2では，例えばうつ症状であれば，私は価値がない，無力である，悲しいなどの8症状，躁症状であれば，私は普段より，楽しく愉快である，自信がある，よくしゃべるなどの5症状を評価する。これらは，混合性の特徴で定義されている各症状を評価することにも直結している。このように，ディメンショナルな観点から評価することは，より適切なアウトカムとの関連研究を促進するだけでなく，詳細な臨床像を把握することで，エビデンスを細やかに活用でき，臨床上でも有用と考える。本セッションではDSM-5の変更点とその意義をひも解き，臨床・研究における有用な使い方に着目してみたい。

<索引用語：混合性の特徴，不安性の苦痛，気分障害，うつ病，重症度評価>

はじめに

米国精神医学会がDSM-5を発表した2013年5月から2年，日本語版が上梓されてから1年が経過し，日々の臨床や研究においてDSM-5とかかわる機会は増えてきている。本稿では今回のDSM-IVからの変更点の是非に関する検討は一旦置いておき，DSM-5で変更された診断基準のうち，特に新たなSpecifierとして追加された“不安性の苦痛を伴う”うつ病と“混合性の特徴を伴う”うつ病に焦点をあて，変更の根拠となったエビデ

ンスとこれまでにわかっていること，臨床での活用法や問題点を補う今後のエビデンスの蓄積のためにはどのような研究を行ったらいいのかを概説し，そこでDSM-5が担う役割を考えてみたい。

I. 変更点の概要

最も大きな変更点は気分障害というカテゴリーが姿を消し，“抑うつ障害群”と“双極性障害”が独立したカテゴリーとなったことである。また，この2つのカテゴリーに共通する変更点は，新た

な Specifier (特徴を伴うとして付記) として, “Anxious distress specifier (不安性の苦痛を伴う)” と “Mixed specifier (混合性の特徴を伴う)” が追加された. さらに重症度を自記式質問紙で評価し定量化することが推奨されており, うつ症状は PROMIS 情動的苦痛-抑うつ-短縮版が, 躁症状は, アルトマン自記式躁病尺度がレベル 2 評価尺度として挙げられている¹⁾. このように Specifier で併存する特徴を捉え, 各症状の重症度を定量化することでディメンショナル (多次元的) に疾患を捉えていくことができ, このディメンション評価の導入が DSM-5 の新たな特徴の 1 つとなっている. 他にも, 抑うつエピソード基準から除外されていた死別反応が削除され, また, 日本語訳の変更として “大うつ病エピソード” が “抑うつエピソード” に変更された. “うつ病” という言葉がエピソードにも使われることで, “双極性障害大うつ病エピソード” のように, 紛らわしかった語句が, この変更ですっきりしたように感じる. “抑うつ障害群” のみにおける変更点は, “大うつ病性障害” を “うつ病 (DSM-5)” と単純化したこと, “気分変調症” が “持続性抑うつ障害” と名前を変え, “うつ病 (DSM-5)” の診断基準を満たしても, 抑うつ気分と他のうつ症状あわせて 3 つ以上が 2 年以上継続すると, 独立してこの診断となる.

他にも小児における双極性障害の過剰診断の問題への対策として “重篤気分調節症” が追加され, “月経前不快気分障害” が 「今後の研究のための基準案」から診断カテゴリーへ昇格した. “双極性障害および関連障害” のみにおける変更点は, 上述した混合性の特徴の新設により, 躁病エピソードと大うつ病エピソードを同時に完全に 1 週間以上満たした場合とした基準であり, 臨床的にはなかなか診断されることが少なかった “混合性エピソード” が廃止された. また, “躁病・軽躁病エピソード” の診断基準が厳しくなり, A 項目において, 高揚気分, 開放的, 易怒的な気分に加えて, “異常・持続的に亢進した活動・活力” が必要条件となり, 持続期間においてもほぼ毎日, 1 日の大

半において持続する必要があるが, DSM-IV よりも厳格化したものになった. これら, DSM-5 で変更された診断カテゴリーのうち, 臨床的・研究的にニーズが高いが, 現時点では有用な治療法が定まっていない, うつ病に不安性の苦痛あるいは混合性の特徴を伴うものに焦点をあてて, さらに掘り下げてみたい.

II. “不安を伴ううつ病” の転帰

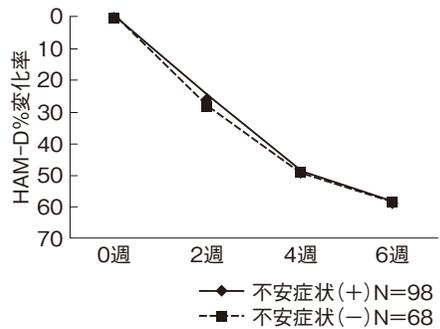
DSM-5 で追加された “不安性の苦痛を伴う” という概念は, (1) 張りつめた, または緊張した感覚, (2) 異常に落ち着かないという感覚, (3) 心配のための集中困難, (4) 何か恐ろしいことが起こるかもしれないという恐怖, (5) 自分をコントロールできなくなるかもしれないという感覚のうち, エピソード期間の大半において, 2 つ以上が存在することで特定され, 躁病・軽躁病, 抑うつエピソードで特定可能, つまり疾患としては双極性障害, うつ病どちらでも特定可能で, 2 つの症状で軽度, 4 つ以上+運動性の焦燥で重度, その中間が中等度とカテゴライズされる¹⁾. これまでの観察研究において, 不安を伴ううつ病は, 伴わないうつ病と比較して予後が悪く, 自殺のリスクも高いことが報告されている⁴⁾. 2015 年に多くの成果が公表されている iSPOT-D は未治療のうつ病患者 1,008 人がエスシタロプラム, セルトラリン, ベンラファキシン XR へと各 336 名が無作為に割り付けられ, 治療前と治療後経時的に, うつ病の重症度, 認知機能 (エモーションタスク・シンキングタスク), 脳波, 自律神経の評価を行い, さらに遺伝子や幼少期のトラウマ, うつ病のサブタイプ, 気質などを評価し, 治療反応性との関連を検討した大変興味深い研究であるが, その結果の 1 つとして, HAM-D の下位項目において, 精神的不安, 身体的不安, 消化器系身体症状, 一般身体症状, 心気症, 病識の合計, 最大で 18 点の項目の合計が 7 点以上と定義された “不安を伴ううつ病” と “不安を伴わないうつ病” との間で, 治療開始後 8 週間の治療反応性に有意な違いがないことが報告されている²⁾. この試験では, “メラン

コリーの特徴を伴ううつ病”“非定型の特徴を伴ううつ病”についても同様の検討をしているが、これらを含むうつ病のどのサブタイプ間においても治療反応性に違いは認められなかった。

我々がこれまでに行ったうつ病患者 168 人を評価した 2 つの無作為比較試験^{5,6)}においても、同様の定義を用いた“不安を伴ううつ病”と治療反応性との関連を検討したが、不安の有無による治療反応の違いは認められなかった (図 1a)。同じ下位項目において 10 点以上を“不安を伴ううつ病”とする定義も一般的に用いられるため、10 点を境界とし不安を再定義してみると、“不安を伴ううつ病”が伴わないものよりも改善率が悪い傾向が認められたものの、“不安を伴ううつ病”の症例数が不十分なこともあり有意差は認められていない (図 1b)。薬剤別に検討したところ、“不安を伴ううつ病”では治療反応性にある程度の差が認められたが、統計学的に有意な結果ではなかった。一方で“不安を伴わないうつ病”に関しては、パロキセチンが、ミルナシプランやフルボキサミンよりも有意に良好な改善を示していた。これら、無作為試験の結果においては、“不安を伴ううつ病”が、“不安を伴わないうつ病”と治療経過に差がないとの結果となっているが、それでは DSM-5 の不安性の苦痛は特定してもあまり意味がないのだろうか？

ここで、もう一度、本節の最初に記載されている不安性の苦痛の定義をみていただきたい。同じ不安と分類されるものでも、消化器症状や病識、疲れやすさなどを含む HAM-D の下位項目の症状とは異なり、張り詰めた、落ち着かない、コントロールできないといったあたりに焦点が当てられていることがおわかりいただけるだろう。私が知る限り現時点では、これら不安性の苦痛を特定化したうつ病を対象にし、薬剤間の治療反応性を比較したエビデンスはないため、今後、無作為比較試験などにおいて有用性を評価したエビデンスが蓄積されることに期待したい。

a. 不安下位項目 7 点以上で定義



b. 不安下位項目 10 点以上で定義

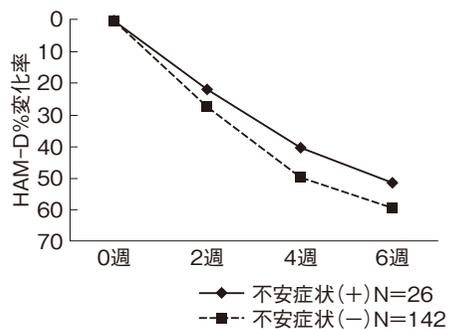


図 1 不安を伴ううつ病の治療経過：2 つの無作為比較試験の pooled analysis^{5,6)}

HAM-D の下位項目において、精神的不安、身体的不安、消化器系身体症状、一般身体症状、心気症、病識の合計、最大で 18 点の項目の合計が 7 点以上 (a)、および 10 点以上 (b) で定義した“不安を伴ううつ病”と抗うつ薬による 6 週間の治療経過。

Ⅲ. “混合性の特徴を伴ううつ病”の転帰

抑うつエピソード、混合性の特徴という概念は、抑うつエピソードの基準を完全に満たし、現在のまたは直近の抑うつエピソードの期間の大半において、(1)高揚した、開放的な気分、(2)自尊心の肥大、または誇大、(3)普段より多弁であるか、しゃべり続けようとする心拍、(4)観念奔逸、またはいくつかの考えが競い合っているという主観的体験、(5)気力または目標指向性の活動の増加、(6)困った結果につながる可能性が高い活動に熱中すること、(7)睡眠欲求の減少の症状のうち 3 つ以上が同時に存在するときに特定される¹⁾。この特定は双極性障害抑うつエピソードだけでない

く、過去に、躁・軽躁症状が認められない、うつ病 (DSM-5) においても特定可能である。この診断基準の根拠となったのは、1975 年代に開始された NIMH の Collaborative Depression Study である 31 年間の前向き研究で、Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) より、① 高揚、開放的な気分、② 休養に必要な睡眠時間の減少、③ 目標指向活動の増加、④ 数日以上続く活動性の上昇、⑤ 自尊心、自己評価の上昇、誇大性の 5 項目を 6 段階で評価し、最も点数の低い“症状が全くなし”以外の評価になった項目を“症状あり”(例えば睡眠欲求の減少では普段より 1 時間睡眠時間が短くなると“症状あり”となる)とカウントするディメンション評価を行い、長期的経過をフォローしたものである³⁾。

当初うつ病と診断された患者の約 2 割が 17.5 年間の経過において双極性障害へと診断が変更され、混合性の症状が 3 つ以上あると、2 つ以下と比較して双極性障害への診断変更が多い結果となった。ただし、この結果を冷静にみても、3 つ以上の混合性の症状があった 41 人中 17 人 (42%) が双極性障害となり、一方で、2 つ以下であった 509 人中 418 人 (82%) が診断はうつ病のままであったわけである。つまり、混合性の症状 3 つ以上という基準による双極性障害への診断変更のリスク予測の陽性的中率は 42%、陰性的中率は 82% ということになり、この試験結果を要約すると、混合性の症状 2 つ以下のうつ病患者は 17 年後も双極性障害になりにくいということになる。この研究ではさらに、抗うつ薬の使用の有無と双極性障害への診断変更は関連がなかったとしている。ただし、この試験においては、3 つ以上症状を有する対象、あるいは 2 つ以下の対象に、どのような治療が効果的なのかは評価しておらず、この試験以外でも“混合性の特徴を伴ううつ病”に関する治療エビデンスはほとんどないのが現状である。つまり、新たに提案された“混合性の特徴を伴ううつ病”を診断できても、現時点ではその診断に基づく有効な治療のエビデンスがまだないということになり、ここでも“不安性の苦痛を伴

ううつ病”同様に、無作為比較試験などにおいて有用性を評価したエビデンスが蓄積されることに期待したい。

IV. 臨床・研究における活用

それでは、これらの概念を臨床・研究でどのように用いていけばよいのだろうか？ うつ病・抑うつエピソードに対する臨床・研究どちらにおいても、まずは、うつ症状、躁症状、不安症状の重症度評価をしっかりと行うべきであろう。例えば、うつ症状の自記式評価スケールは DSM-5 に記載されている PROMIS のほかにも、Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) や Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) などが日本語訳されており、厚生労働省のサイトなどから容易に入手できる。これらの自己評価式スケールは、診察の待ち時間に 10 分もあれば十分に回答できるものであるため、受付時などに筆記具とともに手渡し評価してもらうことで診察時には結果が出ており、それを元に診察を開始することができる。これらの評価を初診時から経時的に行うことにより、初診時状態の各症状の多面的構成とその後の治療への反応性が数値として記録されるため、臨床的には過去からの経過を把握しやすくなるであろう。多面的な評価の結果、混合性の特徴が示された症例には、現時点では治療薬のエビデンスはなく、このカテゴリーの患者が多く含まれていると考えられる治療抵抗性うつ病のエビデンスを参考に、現時点では SSRI などの新規抗うつ薬で開始し、反応が不良であれば非定型抗精神病薬やリチウムの併用療法などが推奨されるであろう。不安性の苦痛と特定される対象に対しても、治療のエビデンスはないが、多面的な評価により、治療抵抗性や自殺のリスクを念頭に、不安症状の経時的経過に注意していくことができる。研究的観点からは、双極性障害では疾病と関連するリスク遺伝子がいくつか明らかになっている一方で、うつ病ではリスク遺伝子が見いだされておらず、DSM-5 の field trial による評価者間の reliability の κ 係数は、双極 I 型障害で 0.56、双極 II

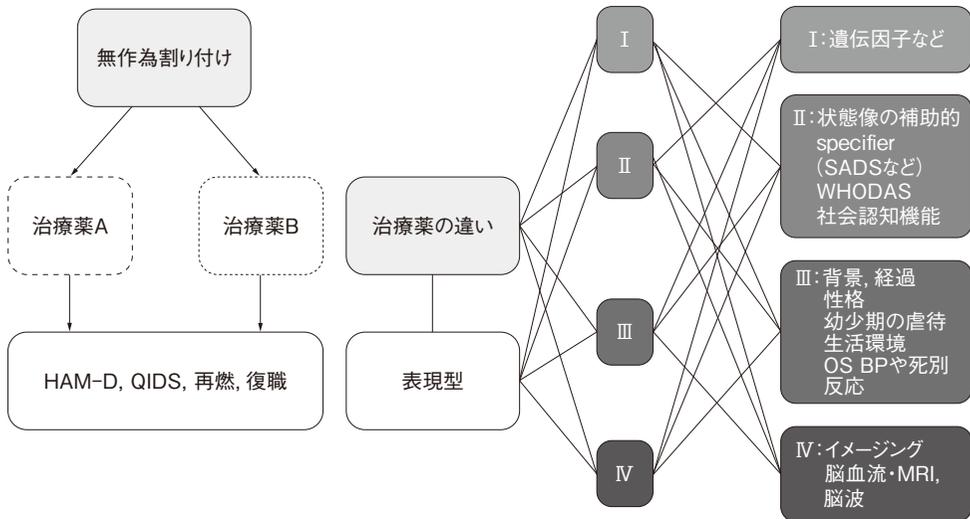


図2 DSM-5によるディメンショナルな観点×バイオマーカーを評価するRCT
 治療薬AとBのどちらの有用性が高いか(表現型)? また、その有用性に個人差はあるのか? その有用性の個人差に関連する生物学的因子、臨床的特徴は何であろうか? それらの因子を組み合わせで精度の高い治療が明らかにできないか? そのような臨床疑問に答えるためには、無作為比較試験で各介入(治療薬)と表現型の相関を検討するデザインを中心とし、補助的な状態像としてディメンショナルな評価や、背景・経過として、気質や死別反応などを評価する、さらに遺伝子(ジェノタイプ)のほかにも、脳画像などの中間表現型といったバイオマーカーも評価し、これらと、無作為比較試験の結果の関連、さらには、図右のI~IVの因子間の相関を検討する試験を行う必要がある。
 SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia
 OS BP: other specified bipolar disorder (他の特定される双極性障害)

型障害で0.40であったのに対してうつ病(DSM-5)においては0.28と明らかに低く、評価者間でのばらつきが大きいことが示されている。このことより、うつ病(DSM-5)は診断カテゴリーとしては特異度が不十分であり、病態生理的に本来のうつ病と異なるフェノコピーが含まれてしまい、リスク遺伝子や気分障害のスペクトラム的解釈がうまくいかない一因となっていると考えられる。ディメンショナルな評価をすることでフェノコピーを含むうつ病という雑多な症候群から、各特徴による分類化が可能となり、治療反応の予測・調整因子として有用な症状の検討を容易とし、遺伝因子や脳画像、過去の虐待歴や、気質などとの関連をみることで、臨床応用が可能な興味深い成果につながるのではないかと考えている。ディメンション評価を用いた臨床応用をめざした無作為比較試験をベースとした試験の例を図2に示す。

おわりに

今回のDSM-5での診断基準の変更は完璧なものではないのは周知のとおりである。しかしながら、疾患を多面的に捉えていく試みとして、Specifierの追加や重症度の経時的評価に重きを置いたことは評価でき、これらを臨床・研究に取り入れることは有用であろう。DSM-5以前の時代においても各時代のDSMにとらわれない臨床的疑問に即した自由な発想の研究成果がDSM-5の診断基準のエビデンスとなっていることからわかるように、今後も各研究者がディメンション評価をベースにユニークなアイデアを追加した研究を蓄積することが重要である。DSM-5はそのベースとなるものであると考える。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Washington D. C., 2013 (高橋三郎, 大野 裕監訳 : DSM-5 精神疾患の診断・分類マニュアル. 医学書院, 東京, 2014)
 - 2) Arnow, B. A., Blasey, C., Williams, L. M., et al. : Depression subtypes in predicting antidepressant response : A report from the iSPOT-D trial. *Am J Psychiatry*, 172 ; 743-750, 2015
 - 3) Fiedorowicz, J. G., Endicott, J., Leon, A. C., et al. : Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 168 ; 40-48, 2011
 - 4) Goldberg, D., Fawcett, J. : The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depress Anxiety*, 29 ; 471-478, 2012
 - 5) Kato, M., Ikenaga, Y., Wakeno, M., et al. : Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism. *Int Clin Psychopharmacol*, 20 ; 151-156, 2005
 - 6) Kato, M., Serretti, A., Nonen, S., et al. : Genetic variants in combination with early partial improvement as a clinical utility predictor of treatment outcome in major depressive disorder : the result of two pooled RCTs. *Transl Psychiatry*, 5 ; e513, 2015
-

Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder in DSM-5 : How to Manage in Clinical and Research Fields

Masaki KATO

Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University

A brief overview of the changes from DSM IV to DSM-5 about “mood disorders” could be : “1. Change of diagnostic category”, “2. Addition of new specifiers”, and “3. Suggestion of severity assessment tools”. The main impact of 1. Change of diagnostic category could be that the “mood disorder” category has disappeared and it has been divided into bipolar disorder and major depressive disorder (MDD). This change was based on the evidence that MDD is distinct from bipolar disorder in the light of genetic and brain structures compared to schizophrenia. Some risk-associated genes have been detected related to bipolar disorder and schizophrenia but not to MDD. This could be due to low inter-rater reliability regarding MDD. Furthermore, the specificity of MDD diagnostic criteria is low and various other depression-like disorders that are pathophysiologically different from MDD could be included in the criteria as a phenocopy. Diagnosis from a dimensional point of view with new specifiers and severity assessment tools, described above as points “2” and “3”, added to DSM-5 could characterize MDD in more detail and solve this problem related to low inter-rater reliability. A dimensional approach could not only identify specific phenotypes in further research but also clinically provide valuable information to put evidence to practical use. In this review, I would like to focus on the significance of the changes in DSM-5 and provide some suggestions on how we should use DSM-5 in clinical and research settings.

< Author’s abstract >

< **Keywords** : mixed feature, anxiety distress, mood disorder, depression, severity measure >
