

## 特集 双極性障害の予後を悪化させる要因と対応

## 不十分量・不十分期間の気分安定薬・非定型抗精神病薬の使用

山田 和男

双極性障害の予後を悪化させる要因の1つとして、薬物療法の不徹底が挙げられる。現在では、双極性障害は、「気分エピソードの反復（再発）を繰り返し、慢性に移行する障害」とであると認識されている。それゆえ、通常は、気分エピソードの急性期治療の後も、双極性障害の予後悪化を防ぐための維持療法を行う。しかし、わが国の精神医療の現場においては、維持療法を行っているにもかかわらず、それが不十分量・不十分期間の気分安定薬・非定型抗精神病薬の使用であるがゆえに、気分エピソードを再発させ、双極性障害患者の予後を悪化させているのではないかと思わせる場面を散見する。例えば、リチウムによる維持療法に関しては、再発予防効果を示す最低血中濃度は0.4 mEq/Lであることが知られている。しかし、わが国では、0.4 mEq/L未満の血中濃度で維持されている症例が多いというような印象をもっている（定期的な血中濃度測定すら行っていないこともある）。他の気分安定薬や非定型抗精神病薬に関しても同様である。50 mg/日のラモトリギンやクエチアピンに、気分エピソードの予防効果があるというエビデンスは寡聞にして知らないが、日常臨床で見かけることが多い処方例である。また、維持療法の期間に関するコンセンサスはないものの、治療ガイドラインでは、年単位で行うことが推奨されている。しかし、こちらも1年未満で減量したり、中止したりすることにより、気分エピソードを再発させている症例を見かける。同様の傾向は、気分エピソード急性期の治療においても認めるようである。リチウムは、効果不十分であれば、躁病エピソード急性期においては1.0 mEq/L前後まで増量すべきであるし、抑うつエピソード急性期においても、0.8 mEq/Lを超える血中濃度に到達した後に8週間は経過観察すべきである。非定型抗精神病薬に関しても同様に、効果不十分であれば、十分量を十分期間用いるべきである。

<索引用語：双極性障害，予後，薬物療法，不徹底，リチウム>

### はじめに——双極性障害の予後の悪化と薬物療法の不徹底の根底にあるもの——

双極性障害は反復(再発)性の精神疾患であり、その長期予後は決して良好とはいえない。気分エピソードの経験回数が、双極性障害の長期予後と関連することから、気分エピソードの再発予防が予後改善の鍵となる。しかしながら、気分エピソードの再発を誘発する因子、すなわち双極性障害の予後を悪化させる因子はさまざまである。

さまざまな双極性障害の予後を悪化させる因子のうちの1つとして、薬物療法の不徹底が挙げら

れる。具体的に記せば、不十分量・不十分期間の気分安定薬・非定型抗精神病薬の使用である。日本うつ病学会の治療ガイドライン<sup>11)</sup>においては、双極性障害の気分エピソードの急性期治療や再発予防には、十分量かつ十分期間の気分安定薬や非定型抗精神病薬の使用が推奨されているが、実臨床においてはそれらが実行されていないことが多い。

双極性障害の治療は、①躁病エピソードに対する治療、②抑うつエピソード（双極性うつ病）に対する治療、③気分エピソードの再発予防（維持

療法)が挙げられるが、薬物療法の不徹底はこれら3つのすべてに認められる。薬物療法の不徹底の原因としては、さまざまな理由が考えられるが、多くの治療者が、双極性障害は気分エピソードの反復(再発)を繰り返し、慢性に移行する障害であることをきちんと理解していないことが根底にあるのではないかと著者は推測している。

それゆえ本稿では、双極性障害に対する世界的な認識の変化をもとに、維持療法の重要性と、維持療法における十分量・十分期間に関するエビデンス、わが国の精神科日常臨床における現状とその問題点について論じる。また、躁病エピソードや抑うつエピソードの急性期に対する薬物療法においても、不十分量・不十分期間の気分安定薬・非定型抗精神病薬の使用が散見されることから、急性期治療における薬物療法の不徹底についても議論していきたい。

### I. 双極性障害に対する認識の変化

かつて、双極性障害が“躁うつ病”と呼称されていた時代(1980年代以前)には、多くの精神科医が、この疾患が慢性疾患であるという認識をほとんどしていなかった。すなわち、躁病相(躁病エピソード)では躁病に対する治療(リチウム、カルバマゼピン、定型抗精神病薬を多く用いていた)を行い、うつ病相(抑うつエピソード)ではうつ病に対する治療(多くの場合、抗うつ薬のみによる治療であった)を行っていた。リチウムなどの気分安定薬による維持療法は、頻回に気分エピソードを繰り返す場合を除けば、あまり行っていなかった。

しかし、双極性障害の患者では、未治療の場合には、生涯に合計10回以上の気分エピソードを経験することや、気分エピソードの回数が増えるとともに、エピソード間の間欠期(ある気分エピソードが寛解してから、次の気分エピソードが始まるまで)の期間が短くなる傾向にあることが知られていた<sup>1)</sup>。また、今世紀に入り、双極I型障害の患者を平均12.8年間にわたり追跡調査した結果、抑うつ症状を呈していた期間が31.9%、躁/軽

躁症状を呈していた期間が8.9%、急速交代/混合症状を呈していた期間が5.9%であり、寛解期は52.7%にすぎなかったという報告<sup>7)</sup>がなされた。同様に、双極II型障害の患者を平均13.4年間にわたり追跡調査した結果においても、抑うつ症状を呈していた期間が50.3%、軽躁症状を呈していた期間が1.3%、急速交代/混合症状を呈していた期間が2.3%であり、寛解期は46.1%にすぎなかった<sup>8)</sup>。すなわち、双極性障害の長期予後は不良であり、間欠期をはさむにせよ、ある気分エピソードが寛解した後も、いずれかの気分エピソードが出現する可能性が高いことがわかってきた。さらに、ほぼ同時期に、気分エピソードの経験回数が増加するに従って、患者の生活の質(QOL)が低下するという報告<sup>10)</sup>もなされた。

これらの結果をふまえて、現在では、双極性障害は、I型であってもII型であっても「気分エピソードの反復(再発)を繰り返し、慢性に移行する障害」であると認識されている。それゆえ、一部の例外を除いて、気分エピソードの急性期治療の後も、将来、出現するであろう気分エピソードの反復(再発)を予防するために、維持療法を行うべきであると考えられている。

### II. 維持療法の不徹底

上述のように、双極性障害は「気分エピソードの反復(再発)を繰り返し、慢性に移行する障害」であり、維持療法の重要性が指摘されている。反復(再発)回数の多さは、双極性障害の予後の悪化につながる事が知られている<sup>10)</sup>。それゆえ、通常は、気分エピソードの急性期治療の後も、双極性障害の予後悪化を防ぐための維持療法を行うことが重要となる。

しかし、わが国の精神医療の現場においては、維持療法を行っているにもかかわらず、それが不十分量・不十分期間の気分安定薬・非定型抗精神病薬の使用であるがゆえに、気分エピソードを再発させ、双極性障害患者の予後を悪化させているのではないかと思わせる場面を散見する。

最もよくみられる維持療法の不徹底は、再発予

防効果を示す最低血中濃度未満のリチウムによるものである。また、他の気分安定薬や非定型抗精神病薬においても、気分エピソードの予防効果が得られるというエビデンスをはるかに下回る用量での使用がされている。

### Ⅲ. リチウムによる維持療法における不徹底

双極性障害の維持療法における薬剤の用量と有効性については、リチウムの再発予防効果に関するデータが最も多い。

まず、血中濃度が0.8~1.0 mEq/L (mmol/L) と高濃度の場合、低濃度 (0.4~0.6 mEq/L) である場合と比較して、再発予防効果が高い(ただし、副作用も強い)ことが知られている<sup>5)</sup>。また、メタ解析の結果<sup>12)</sup>によれば、維持療法においてリチウムが再発予防効果を示す最低血中濃度は0.4 mEq/Lであり、0.2 mEq/L以上の急激な血中濃度の低下は再発リスクの増加につながることを示されている。それゆえ、リチウムの減薬により、血中濃度が0.4 mEq/Lを下回ったり、0.2 mEq/L以上の急激な血中濃度の低下を認めたりした場合には、再発のリスクが上昇する可能性がある。

しかし、わが国では、0.4 mEq/L 未満の血中濃度で維持されている症例が多いというような印象をもっている。これらの患者においては、リチウムを服用しているにもかかわらず、気分エピソードの再発予防効果の恩恵にあずかっていない可能性がある。リチウムの長期服用による、体重増加、腎機能障害、甲状腺機能低下、副甲状腺機能亢進(高カルシウム血症)などのリスク<sup>15,17)</sup>を考慮すれば、リスク便益比の面からみて、0.4 mEq/L 未満の血中濃度での維持療法は好ましいこととはいえないであろう。

さらには、定期的なりチウムの血中濃度測定すら行っていないこともある。こちらは有効血中濃度が維持できているか否かがわからないうえに、リチウム中毒のリスク<sup>15,17)</sup>や、副作用が発現した際にも不適正使用として医薬品副作用被害救済制度の救済対象外となること<sup>14,16)</sup>を考慮すれば、論外の行為であろうと思われる。

### Ⅳ. リチウム以外の薬剤による維持療法の不徹底

リチウム以外の薬剤に関するエビデンスは少ないものの、オランザピンに関するメタ解析の結果<sup>12)</sup>によれば、10 mg/日未満の治療群では、10~20 mg/日の治療群と比較して、抑うつエピソードの再発率が有意に増加していた。それゆえ、維持療法の際のオランザピンの10 mg/日未満への減薬は、再発のリスクを上昇させる可能性があることを、常に考慮しておくべきであろう。

リチウム、オランザピン以外の薬剤に関しては、固定用量による再発予防効果のデータしかないものがほとんどである。それらのデータによれば、気分エピソードの再発予防効果が確認されている用量は、アリピプラゾールでは15 mg/日または30 mg/日<sup>9)</sup>、クエチアピンでは300~800 mg/日 (300 mg/日と600 mg/日のデータが多い)<sup>13,18)</sup>、ラモトリギンでは200 mg/日<sup>2,4)</sup>である。

不十分量の薬剤による再発予防効果のエビデンスはない。50 mg/日のラモトリギンやクエチアピンによる維持療法は、日常臨床で見かける処方例であるが、これらの不十分量の薬剤に、気分エピソードの予防効果があるというエビデンスは寡聞にして知らない。

いずれにせよ、気分エピソードの予防効果が証明されていない用量(または血中濃度)による維持療法は、双極性障害の予後を悪化させる可能性があると考えられるので注意が必要である。

### Ⅴ. 維持療法の期間の不徹底

双極性障害の気分エピソードが寛解した後であっても、双極性障害が「気分エピソードの反復(再発)を繰り返す、慢性に移行する障害」であることを考慮すれば、維持療法が重要であることは論を俟たない。その際に問題となるのは、維持療法を行う期間である。再発を繰り返すことが長期予後の悪化につながると考えるならば、維持療法は可能な限り続けるべきであるという見方もできる。

日本うつ病学会の治療ガイドライン<sup>11)</sup>は、維持療法の重要性は強調しているものの、その期間に

関する具体的な記載はない。生物学的精神医学会世界連合 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry : WFSBP) の治療ガイドライン<sup>6)</sup>は、早期維持療法が終了した後の長期維持療法の期間は「不定 (variable)」であるが、最大で一生涯にわたり行うこともありうるとしている。結局は、維持療法の期間は、当該患者における、過去の気分エピソードの重症度、過去のエピソード回数、最近の間欠期の長さなどに応じて、ケースバイケースで判断することが妥当であると考えられる。

維持療法の期間に関するコンセンサスはないものの、日本うつ病学会の治療ガイドライン<sup>11)</sup>では、年単位で行うことが推奨されている。しかし、こちらも1年未満で減量したり、中止したりすることにより、気分エピソードを再発させている症例を、時おり見かける。

確かに、気分安定薬 (非定型抗精神病薬を含む) による維持療法に関する臨床試験は、短いものでは6ヵ月程度、長いものでも2年程度のものがほとんどである。それゆえ、2年を超える維持療法の効果や安全性に関するエビデンスはほとんどない。しかし、1年未満で維持療法を中止するのは、双極性障害という疾患の特性を考えれば、好ましいこととは思えない。維持療法の早期終了は、気分エピソードの再発リスクを上昇させ、ひいては患者の予後を悪化させる可能性があると考えられるので注意が必要である。

## VI. 躁病エピソード急性期における

### 薬物療法の不徹底

躁病エピソードの遷延化は、患者の社会的信用の喪失リスクを上げたり、入院期間を長引かせたりする要因となる。それゆえ、躁病エピソードの治療において重要な点は、可能な限り早期に躁状態を軽快させることである。

薬剤の使用にあたって注意すべき点としては、十分量の薬剤を用いることが挙げられる。不十分量の薬剤による薬物療法は、躁状態の遷延化につながるのでは好ましくないと考えられる。

リチウムは、日本うつ病学会の治療ガイドライン<sup>11)</sup>の記載にもあるように、効果がなければ1.0 mEq/Lの血中濃度に達するまでは、速やかに増量すべきである。なお、リチウムは即効性に欠けるという欠点をもつことから、日本うつ病学会の治療ガイドライン<sup>11)</sup>が推奨するように、即効性が期待できる非定型抗精神病薬を併用することは、理にかなっていると考えられる。

バルプロ酸も、70  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (効果がなければ100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) の血中濃度に達するまでは、速やかに増量すべきである<sup>11)</sup>。

非定型抗精神病薬の場合も同様に、高用量で開始する。アリピプラゾールであれば24 mg/日から投与を開始し、効果がなければ30 mg/日に増量する。オランザピンであれば10 mg/日から投与を開始し、効果がなければ20 mg/日に増量する。その他の抗精神病薬を使用する際にも、アリピプラゾールやオランザピンに準じて、高用量から用いるか、低用量から開始しても速やかに増量すべきであろう。低用量からの逐次漸増では、即効性を期待できないと考えられる。

## VII. 抑うつエピソード急性期における

### 薬物療法の不徹底

双極性障害の抑うつエピソードを治療する際の問題点の1つとして、効果の確立された薬剤の種類が少ない (クエチアピン、リチウム、オランザピン、ラモトリギンの4剤のみである) ことが挙げられる。それゆえ、抑うつエピソードが寛解に至らないことが多いのであるが、日常臨床においては、有効用量が投与されていないために十分な効果を示せていない症例も多いような印象を受ける。

ちなみに、日本うつ病学会の治療ガイドライン<sup>11)</sup>によれば、抑うつエピソードに対する有効用量は、クエチアピンでは300 mg/日または600 mg/日、リチウムでは0.8 mEq/Lを超える血中濃度、オランザピンでは5~20 mg/日、ラモトリギンでは200 mg/日である。なお、50 mg/日のラモトリギンは、抑うつエピソードの改善度におい

て、プラセボと同等の効果しか認めなかったという報告<sup>3)</sup>が知られている。

抑うつエピソード急性期に対する治療の問題点としては、即効性を期待できない薬剤の多いことが挙げられる。リチウムの抑うつエピソードに対する効果が出現するまでには、0.8 mEq/Lを超える血中濃度に達した後、6~8週以上の期間を必要とするとされる<sup>11,19)</sup>。ラモトリギンは、重症薬疹の発現リスクを低下させるために、有効用量の200 mg/日に達するまでに、最低でも5週間を要する（バルプロ酸などの併用薬がない場合）。

リチウムとラモトリギンは、双極性障害の再発予防効果はあるものの、抑うつエピソードの治療薬としては、即効性がないという点において使用しづらい。そこで、即効性のあるクエチアピンやオランザピンを使用することは、理にかなっていると思われる。クエチアピンは、なるべく早期に有効用量である300 mg/日まで増量するべきであると考えられる。著者は、特に入院患者では、7日目には300 mg/日にしている。日常臨床においては、副作用の眠気を気にするあまり、有効用量まで増量していなかったり、低用量からゆっくりと増量したりする例を散見する（どころか非常によく見かける）が、副作用に苦しめられたうえに効果も認めないという結果に終わることが多い。むろん患者に心理教育（psychoeducation）をしたうえではあるが、どのみち眠気は出るものと腹をくくって、しっかりと増量していきたい。

抗うつ薬の併用もまた、難治例には行うことがある。しかし、抗うつ薬を使用する際は、躁転・軽躁転に十分に注意すべきであることは言うまでもない。躁転・軽躁転のリスクを考慮するのであれば、抗うつ薬の併用に頼る前に、クエチアピン、リチウム、オランザピン、ラモトリギンなどの薬剤を十分用量まで増量すべきであろう。

## おわりに

——双極性障害の予後を悪化させないために——

以上、双極性障害の維持療法のみならず、躁病エピソードや抑うつエピソード（双極性うつ病）

の急性期においても不十分な薬物療法を比較的良好と認めるといえるのが国の現状から、双極性障害の予後を悪化させないために行うべきことの1つとして、薬物療法の徹底とその方法について概説した。

前述のように、双極性障害は「気分エピソードの反復（再発）を繰り返し、慢性に移行する障害」であり、気分エピソードの再発回数の増加が双極性障害の予後の悪化につながる。それゆえ、双極性障害の予後を悪化させないためには、維持療法において、エビデンスに基づいた十分量・十分期間の薬物療法を行うことが重要である。

このような議論をすると、必ず出される質問の1つに、「低用量の薬剤で急性期気分エピソードが寛解した場合、そのままの低用量で維持療法をしてもよいのではないか」というものがある。臨床試験においては、プラセボですらかなりの確率で急性期エピソードを寛解させていることから、このようなことは実臨床においても十分ありうるものと考えられる。確かに、低用量の薬剤によって寛解した患者に対して、十分量の用量まで薬剤を増量するというのは、抵抗があるかもしれない。しかし、双極性障害の長期予後を悪化させない要因の1つが再発予防（維持療法）であることを考えれば、特に頻回気分エピソードの既往がある場合には、次の気分エピソードの再発を予防する意味において、（たとえ現在は寛解していたとしても）十分量まで薬剤を増量すべきである（むろん、その際に患者への心理教育は必須である）というのが著者の回答である。この回答に対しては、異論・反論をもつ読者もおられるかもしれない。本誌（精神神経学雑誌）へ「討論」または「会員の声」としてご投稿いただき、ご意見をお聞かせいただければ幸いである。

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 : Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder

der (revision). *Am J Psychiatry*, 159 (4 suppl) ; 1-50, 2002

2) Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Sachs, G., et al. : A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (4) ; 392-400, 2003

3) 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. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*, 60 (2) ; 79-88, 1999

4) Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Sachs, G., et al. : A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 64 (9) ; 1013-1024, 2003

5) Gelenberg, A. J., Kane, J. M., Keller, M. B., et al. : Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med*, 321 (22) ; 1489-1493, 1989

6) 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 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 14 (3) ; 154-219, 2013

7) Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., et al. : The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (6) ; 530-537, 2002

8) Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., et al. : A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (3) ; 261-269, 2003

9) Keck, P. E. Jr., Calabrese, J. R., McIntyre, R. S., et al. : Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder : a 100-week, double-blind study

versus placebo. *J Clin Psychiatry*, 68 (10) ; 1480-1491, 2007

10) MacQueen, G. M., Young, L. T., Robb, J. C., et al. : Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 101 (5) ; 374-381, 2000

11) 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 2017. 日本うつ病学会ホームページ, 2017 (<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/180125.pdf>) (参照 2020-01-21)

12) Severus, W. E., Lipkovich, I. A., Licht, R. W., et al. : In search of optimal lithium levels and olanzapine doses in the long-term treatment of bipolar I disorder. A post-hoc analysis of the maintenance study by Tohen et al. 2005. *Eur Psychiatry*, 25 (8) ; 443-449, 2010

13) Weisler, R. H., Nolen, W. A., Neijber, A., et al. : Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (trial 144 : a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry*, 72 (11) ; 1452-1464, 2011

14) 山田和男 : 薬物療法の適正化と副作用救済制度. *臨床精神医学*, 42 (2) ; 227-234, 2013

15) 山田和男 : リチウムの副作用と中毒. *臨床精神医学*, 42 (11) ; 1397-1404, 2013

16) 山田和男 : 医薬品副作用被害救済制度を活用するために. *臨床精神医学*, 46 (4) ; 403-408, 2017

17) 山田和男, 鈴木映二 : リチウム長期服用による気づきにくい副作用. *精神科治療学*, 34 (5) ; 577-581, 2019

18) Young, A. H., McElroy, S. L., Olausson, B. et al. : A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry*, 15 (2) ; 96-112, 2014

19) Zornberg, G. L., Pope, H. G. Jr. : Treatment of depression in bipolar disorder : new directions for research. *J Clin Psychopharmacol*, 13 (6) ; 397-408, 1993

## Insufficient Amounts or Usage of Mood Stabilizers or Atypical Antipsychotics

Kazuo YAMADA

*Department of Psychiatry, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital*

One factor that negatively affects the prognosis of bipolar disorder is incomplete pharmacotherapy. At present, bipolar disorder is recognized as “disorder of relapsing mood episodes that proceeds to a chronic condition”. Therefore, maintenance therapy is usually administered after acute treatment of mood episodes to prevent deterioration of the prognosis. However, in the field of psychiatric care in Japan, despite maintenance therapy, the prognosis of patients with bipolar disorder may become poor due to the insufficient usage of mood stabilizers or atypical antipsychotics. For example, regarding maintenance therapy with lithium, the lowest blood concentration of lithium that can prevent recurrence is 0.4 mEq/L. However, there are many patients whose blood concentration is maintained at less than 0.4 mEq/L in Japan, and periodic blood concentration measurement may not be performed. A similar situation is observed for other mood stabilizers and atypical antipsychotics. It is unclear whether 50 mg/day of lamotrigine or quetiapine can prevent mood episodes; however, such prescriptions are common in clinical practice. In addition, clinical guidelines recommend maintenance therapy for several years, although there is no consensus on the duration, but there are patients whose mood episodes have recurred after reducing or withdrawing their medication after less than a year. A similar trend is observed in the treatment of acute mood episodes. When the effects of lithium are insufficient in the acute phase of a manic episode, the dose should be increased to 1.0 mEq/L. A follow-up period of 8 weeks is needed after reaching a blood concentration greater than 0.8 mEq/L in the acute phase of a depressive episode. Atypical antipsychotics should also be used in a sufficient amount and for a sufficient period if their effects are not satisfactory.

< Author's abstract >

< **Keywords** : bipolar disorder, prognosis, pharmacotherapy, incompleteness, lithium >

---