

日本うつ病学会
Japanese Society of Mood Disorders

日本うつ病学会診療ガイドライン
双極性障害(双極症)2023

2023年3月1日作成

2023 年ガイドラインについて

2023 年 3 月 1 日

2011 年、日本うつ病学会は、わが国のどの精神医学関連の学術団体よりも先駆ける形で、おそらく日本初の学会による精神疾患の治療ガイドラインとなる「日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害」を発表した。その後、2012 年に第 2 回改訂、2017 年に一部修正、そして 2020 年 6 月に小改訂が行われ、現在に至っている。いずれの改訂・修正も、専門家による世界中の研究論文のナラティブなレビューに加え、わが国の治療環境を加味して作成したものを、ガイドライン作成委員会による吟味の過程を経て決定した。このガイドラインは世界に向けて情報を発信するため英語化し、Psychiatry and Clinical Neurosciences 誌に掲載され、広く引用されている。

しかしながら、昨今、システムティックレビューやメタ解析が重視されるようになり、時代に合ったガイドラインの策定が求められるようになってきた。そこで、今回の大改訂では、日本医療機能評価機構の Minds の治療ガイドライン作成マニュアルに沿って作成を行うこととなった。本ガイドラインでは、従来の躁病エピソード、抑うつエピソード、維持療法に加え、双極性障害についての基本情報や、適切に診断・治療していく上で大切な情報をまとめた「疾患の特徴」、薬物療法とは車の両輪の関係にある「心理社会的支援」、そして「周産期」、薬物療法に関する「副作用とモニタリング」の章を加え、内容も大幅に充実させることとした。そのため、本学会の気分障害の治療ガイドライン検討委員会と双極性障害委員会が合同して作成を行うこととなった。また、このようにスコープを広げたことに伴い、ガイドラインの名称も、「治療」ガイドラインから「診療」ガイドラインへと変更した。

また、臨床疑問を設定し、その内容について詳細に説明するような構成とした。この臨床疑問については、

執筆メンバーで検討した上で、心理士、薬剤師、看護師、精神保健福祉士などの医療従事者や当事者、家族を交えた議論に基づいて選定し、いくつかについてはシステムティックレビューを行った。最終的な推奨内容は、システムティックレビューの結果の検討をもとに、投票を行って決定した。投票においては、日本医学会の診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスに基づいて利益相反のマネジメントを行い、当該臨床疑問に関して利益相反がある場合は委員長を交代し、あるいは投票を行わないなどの対応を行った。

エビデンスの乏しい領域、例えば双極 II 型障害の維持療法や混合状態の薬物療法などについては、無理にシステムティックレビューを行うことはしなかった。しかしながら、エビデンスのない領域こそ、日々、医療従事者が治療に難渋しており、無味乾燥な内容だけでは、双極性障害にかかわる医療従事者だけでなく、当事者やその家族のニーズに応えることはできない。そのため、従来のガイドラインと同様に、専門家の経験に基づく情報についても丁寧に記載した。

診療ガイドラインは一般に公開すべきものであり、本ガイドラインも広く公開することを意図しているが、後日、書籍化される際には、さらなる詳細な記載も追加される予定である。

本ガイドラインは、当事者と医師が共に判断する共同意思決定 (Shared Decision Making:SDM) を行う際にも、当事者の現状に合った治療選択肢を、その長所・短所、さらには費用や実現可能性などを含めて提示・説明するためのよい資料となることであろう。

なお、本ガイドラインは、臨床場面における双極性障害診療の支援を目的に作成されたものであり、医師の治療裁量権を制限するものではなく、法的拘束力もない。

本ガイドラインが、当事者・医師・医療従事者双方が正しい知識に基づいて納得する治療を選択する一助となり、一人でも多くの双極性障害の当事者がリカバリーにつながることを願っている。

■ 双極性障害診療ガイドライン改訂ワーキンググループ

*チームリーダー

ガイドライン作成主体 日本うつ病学会

作成統括

渡邊 衡一郎 医師 杏林大学医学部精神神経科学教室
加藤 忠史 医師 順天堂大学医学部精神医学講座

実務統括

松尾 幸治 医師 埼玉医科大学医学部精神医学・埼玉医科大学病院神経精神科・心療内科

作成事務局

上村 永 医師 埼玉医科大学医学部精神医学・埼玉医科大学病院神経精神科・心療内科
岡井 公志 医師 埼玉医科大学医学部精神医学・埼玉医科大学病院神経精神科・心療内科
下出 崇輝 医師 しもでメンタルクリニック

ナラティブレビューチーム

第1章 疾患の特徴

小笠原 一能* 医師 名古屋大学医学部附属病院 卒後臨床研修・キャリア形成支援センター
小林 正人 医師 刈谷病院
近藤 怜苑 医師 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野
高原 正明 医師 総合心療センターひなが

第2章 躁病エピソード

本村 啓介* 医師 国立病院機構さいがた医療センター精神科
三浦 智史 医師 雁の巣病院

第3章 抑うつエピソード

田中 輝明* 医師 KKR 札幌医療センター精神科
仲唐 安哉 医師 北 25 条メンタルクリニック あいさに
豊島 邦義 医師 北海道大学医学部精神医学教室

第4章 維持療法

仁王 進太郎* 医師 東京都済生会中央病院心療科(精神科)
多田 光宏 医師 東京都済生会中央病院心療科(精神科)

第5章 社会心理的支援

宗 未来* 医師 東京歯科大学市川総合病院精神科

酒井 佳永	公認心理師	跡見学園女子大学
佐藤 純	精神保健福祉士	京都ノートルダム女子大学現代人間学部生活環境学科
北川 信樹	医師	北大通こころのクリニック
中川 敦夫	医師	聖マリアンナ医科大学神経精神科学教室

第6章 周産期

根本 清貴*	医師	筑波大学医学医療系精神医学
渡邊 央美	医師	渡辺医院
菊地 紗耶	医師	東北大学病院精神科
伊藤 賢伸	医師	順天堂大学医学部精神医学講座
安田 貴昭	医師	埼玉医科大学総合医療センターメンタルクリニック

第7章 安全性とモニタリング

鈴木 映二*	医師	東北医科薬科大学医学部精神科学教室
山田 和男	医師	東北医科薬科大学医学部精神科学教室
薄井 健介	薬剤師	東北医科薬科大学薬学部病院薬剤学教室

システマティックレビューチーム

システマティックレビュー スーパーバイズ

渡辺 範雄	医師	蘇生会総合病院精神科
-------	----	------------

第2章 躁病エピソード

加藤 正樹*	医師	関西医科大学医学部精神神経科学講座
伊賀 淳一	医師	愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学講座
田近 亜蘭	医師	京都大学大学院医学研究科健康要因学講座健康増進・行動学分野
堀 輝	医師	福岡大学医学部精神医学教室
緒方 治彦	医師	関西医科大学医学部精神神経科学講座
越川 陽介	公認心理師	関西医科大学医学部精神神経科学講座

第3章 抑うつエピソード

高江洲 義和*	医師	琉球大学大学院医学研究科精神病態医学講座
戸田 裕之	医師	防衛医科大学校医学教育部医学科精神科学講座
鈴木 正泰	医師	日本大学医学部精神医学系精神医学分野
竹島 正浩	医師	秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座
江崎 悠一	医師	桶狭間病院藤田こころケアセンター
内海 智博	医師	東京慈恵会医科大学精神医学講座
青木 裕見	看護師	聖路加国際大学大学院看護学研究科
小笠原 正弥	医師	秋田大学大学院医学系研究科精神科学講座
吉田 和生	医師	慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

五十嵐 俊	医師	国立精神・神経医療研究センター病院精神診療部
朴 秀賢	医師	熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学講座
丸木 拓	医師	杏林大学医学部精神神経科学教室
金子 宜之	医師	日本大学医学部精神医学系精神医学分野
金沢 徹文	医師	大阪医科薬科大学医学部総合医学講座神経精神医学教室
今津 伸一	医師	大阪医科薬科大学医学部総合医学講座神経精神医学教室
西澤 由貴	医師	大阪医科薬科大学医学部総合医学講座神経精神医学教室
松井 茉莉江	医師	防衛医科大学校医学教育部医学科精神科学講座
藤原 祐大	医師	防衛医科大学校医学教育部医学科精神科学講座

第4章 維持療法

岸 太郎*	医師	藤田医科大学医学部医学科精神神経科学
松田 勇紀	医師	東京慈恵会医科大学精神医学講座
佐久間 健二	医師	藤田医科大学医学部医学科精神神経科学
波多野 正和	薬剤師	藤田医科大学医学部臨床薬剤科
橋本 保彦	薬剤師	神戸学院大学薬学部薬学科臨床薬学教育研究部門
江角 悟	薬剤師	岡山大学病院薬剤部
三浦 至	医師	福島県立医科大学医学部神経精神医学講座
三宅 誕実	医師	聖マリアンナ医科大学神経精神科学

第6章 周産期

根本 清貴*	医師	筑波大学医学医療系精神医学
渡邊 央美	医師	渡辺医院
菊地 紗耶	医師	東北大学病院 精神科
伊藤 賢伸	医師	順天堂大学医学部精神医学講座
安田 貴昭	医師	埼玉医科大学総合医療センターメンタルクリニック

当事者グループ

窪田 信子		特定非営利活動法人日本双極性障害団体連合会(ノーチラス会)
堀 明弘		特定非営利活動法人日本双極性障害団体連合会(ノーチラス会)
高橋 清美		特定非営利活動法人日本双極性障害団体連合会(ノーチラス会)
佐藤 純		特定非営利活動法人日本双極性障害団体連合会(ノーチラス会)
患者家族 (男性)		特定非営利活動法人日本双極性障害団体連合会(ノーチラス会)

日本うつ病学会多職種連携委員会

沼 初枝	公認心理師	NTT 東日本関東病院精神神経科／立正大学名
岡田 佳詠	看護師	国際医療福祉大学成田看護学部看護学科

日本精神薬学会

黒沢 雅広	精神科専門 薬剤師	昭和大学薬学部病院薬剤学講座
-------	--------------	----------------

谷藤 弘淳 精神科専門 こだまホスピタル薬剤部
 薬剤師

執筆協力

森田 久美子 精神保健福 立正大学社会福祉学部社会福祉学科/日本ケアラー連盟
 祉士

■ 双極性障害診療ガイドラインワーキンググループ会議開催状況

2019年 7月24日	第1回準備会議	Web	Mindsに従って作成、ナラティブ記載もいれていくことの確認
8月7日	第2回準備会議	Web	スコープの立て方、大まかなスケジュールの確認
9月9日	第3回準備会議	Web	組織構成の検討、多職種、当事者会のWGメンバーとして依頼する
10月11日	プレキックオフミーティング	福岡サンパレスホテル	今後のスケジュール、主要メンバー顔合わせ、COI管理、改訂内容、経費出所について確認
11月16日	システマティックレビューグループ会議	Web	統一したシステマティックレビュー方法の確認
2020年 2月22日	キックオフミーティング 全体会議	Web	具体的なセクション決め、顔合わせ
5月1日	グループリーダー会議	Web	コロナ禍での作成までの今後の計画
8月18日	CQ作成のための当事者・多職種意見交換会 (1回目)	Web	周産期
8月24日	Minds診療ガイドライン作成セミナー受講(対象者)	Web	厚生労働委託事業 EBM 普及推進事業
9月8日	統一したシステマティックレビューのための会議	Web	システマティックレビューの統一した方法について共有
9月15日	CQ作成のための当事者・多職種意見交換会 (2回目)	Web	躁病エピソード、抑うつエピソード
10月20日	CQ作成のための当事者・多職種意見交換会 (3回目)	Web	維持療法、心理社会的支援
11月17日	CQ作成のための当事者・多職種意見交換会 (4回目)	Web	疾患の特徴、副作用モニタリング
2021年 1月25~31日	第17回日本うつ病学会総会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会企画シンポジウム	オンデマンド	進捗報告
3月8日	執筆グループリーダー CQすりあわせ会議	Web	ナラティブ執筆項目の検討および決定
7月8日~10日	第18回日本うつ病学会総会 双極性障害診療ガイドライン改訂進捗報告	ハイブリッド (横浜)	進捗報告
9月12日	システマティックレビュー推奨決定のためのパネル会議 (1回目)	Web	システマティックレビュー結果に基づく推奨文案の議論・投票・決定 周産期、躁病エピソード、抑うつエピソード、維持療法

11月23日	ナラティブパート推敲会議 (1回目)	ハイブリッド (東京)	第1、5、6、7章
12月3日	システマティックレビュー推奨決定のためのパネル会議 (2回目)	Web	システマティックレビュー結果に基づく推奨文案の議論・投票・決定 抑うつエピソード
12月19日	ナラティブパート推敲会議 (2回目)	ハイブリッド (東京)	第2、3、4、5章
2022年 6月8日	外部評価	メール	日本うつ病学会理事会 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン検討委員会 日本うつ病学会双極性障害委員会 日本うつ病学会多職種連携委員会
7月14日～8月 10日	パブリックコメント	メール	日本うつ病学会学会員
7月14～15日	第19回日本うつ病学会総会	大分	シンポジウム(ベータ版の公開)

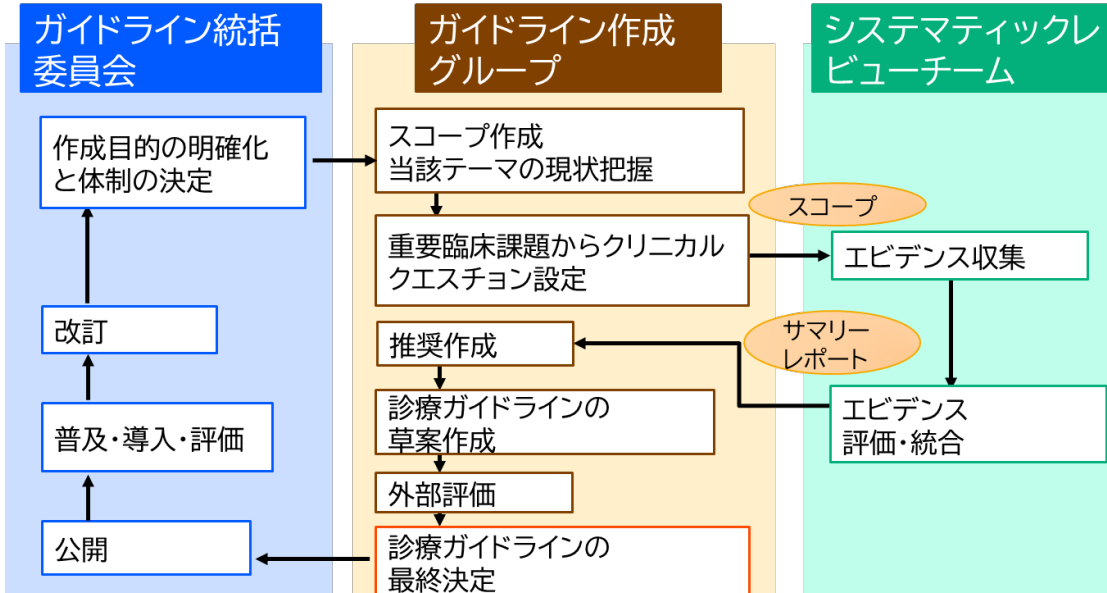
※システマティックレビュー推奨決定のためのパネル会議参加メンバー：各セッションリーダー、統括、当事者、多職種メンバー

■ 免責事項

本ガイドラインは治療を決定づけるものではありません。このため、本ガイドラインの内容を遵守したというだけでは過失責任を免れることはできず、一方で本ガイドラインから逸脱したことを過失とみなすこともできません。つまり本ガイドラインの内容は医療訴訟の根拠となるものではありません。

1. 本ガイドライン作成の手順

本ガイドラインは、Minds2017年版をもとに作成した。診療ガイドライン作成プロセスと三層構造の担当組織に従い、組織編成を行った。



2. システマティックレビュー推奨決定手順

a. 推奨決定会議における投票者資格

- 投票有資格者:ワーキンググループ(WG)メンバーのうち、執筆グループリーダー、当事者会、日本精神薬学会、多職種連携委員会、システマティックレビュー(SR)グループリーダー、SRスーパーバイザー
- 当日、リーダーの会議への参加が難しい場合には、リーダーにより指名された同じセクションの代理が参加でき、リーダーと同等の資格を有する。

b. 各項目の投票者・棄権者の基準

- SRグループリーダーは自身がかかわった臨床的クエスチョン(CQ)については投票参加できない。
- 各CQに関して、COI基準に抵触するものは、そのCQに関して投票参加できない。本ガイドラインのCOI管理者(渡邊衡一郎、加藤忠史)がCOIに関しての投票者を事前決定する。

c. 推奨決定する具体的方法

GRADE grid法を採用する。

推奨

- ① 行うことを強く推奨する
- ② 行うことを弱く推奨する(提案)
- ③ 行わないことを弱く推奨する(提案)
- ④ 行わないことを強く推奨する

d. 投票決定基準

- 70%以上の同意の集約をもって全体の意見とする。
- 70%未満の場合には、結果を公表した上で、議論し、再投票する。
- 3回繰り返しても70%以上にならない場合には、「推奨なし」とする。

3. ナラティブレビュー

- CQ は WG のコアメンバー(精神科医、看護師、心理士、当事者・家族、薬剤師)が懸念している問題について取り上げた。
- CQ はわが国の医療事情(健康保険など)を加味した。
- CQ は WG のコアメンバーの協議により決定した。
- ナラティブレビューの CQ に対する回答としては、「提案する」という表現を用い、「推奨する」は用いなかった。

■ 効能効果が双極性障害の保険適用となっている薬剤一覧

2022年7月現在の添付文書をもとに作成（薬剤は一般名）

躁病および躁うつ病の躁状態、または双極性障害における躁症状の改善

炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、アリピプラゾール、オランザピン、ハロペリドール、スルトプリド、クロルプロマジン、レボメプロマジン

双極性障害におけるうつ症状の改善

オランザピン、クエチアピン徐放錠、ルラシドン

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

ラモトリギン

双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

アリピプラゾール持続性水懸筋注用

※適応外使用について

本ガイドラインでは、臨床的に十分なエビデンスがあれば、「適応外使用」であることを明記した上で取り上げております。薬剤名の後に（適応外）と記載しております。

それは、適応外使用を推奨するということを意味しておりません。最新の添付文書を参照して、主治医の裁量でご判断くださいますようお願いいたします。また（適応外）の有無によって適応外使用か否かを保証するものではありません。適応外使用の薬剤の使用にあたっては主治医自身で細心の注意を払ってください。

なお、適応外薬とは、厚生労働省によると、医薬品としては薬事承認（保険適用）されているものの、特定の効能・効果等については、薬事承認されていないものと定義されています。

[参考:研第4号,医薬審第104号平成11年2月1日付「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0124-9h1.pdf>)および「公知申請に係る事前評価が終了した適応外薬の保険適用について」

(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/topics/110202-01.html>)参照)

■ 略語一覧

- BAP: The British Association for Psychopharmacology (英国精神薬理学会)
- BZP: Benzodiazepine (ベンゾジアゼピン系受容体作動薬)
- CANMAT/ISBD: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders (気分・不安治療に関するカナダネットワーク/国際双極性障害学会)
- CINP: The International College of Neuropsychopharmacology (国際神経精神薬理学会)
- RANZCP : The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (王立オーストラリア・ニュージーランド精神科医協会)
- RCT: Randomized Controlled Trial (ランダム化比較対照試験)
- SNRI: Serotonin Noradrenaline reuptake inhibitor (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)
- SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

■ Clinical Question (CQ)リスト

※システムティックレビューしたものは青字、ナラティブレビューは黒字

第1章 疾患の特徴

- CQ 1-1 双極性障害はどのような疾患なのか
- CQ 1-2 双極性障害の診断基準はどのようなものか
- CQ 1-3 双極性障害の症状・経過の多様性はどのように診断に反映されるのか
- CQ 1-4 双極性障害と他の精神疾患の鑑別をどのように考えるのか
- CQ 1-5 治療方針の決定に際して望ましい態度とはどのようなものか
- CQ 1-6 双極性障害の治療において、どのような場合に入院を検討すべきか
- CQ 1-7 治療中の自殺リスクに、どのように対処することが望ましいか
- CQ 1-8 双極性障害の治療において、どのような生活習慣が望ましいか
- CQ 1-9 ライフステージごとにどのような配慮が必要か(児童・若年・労働年齢・高齢者)
- CQ 1-10 双極性障害に併存する身体疾患にはどのような配慮が必要か
- CQ 1-11 どのような社会資源を利用できるのか

第2章 躁病エピソード

- CQ 2-1 躁病エピソードの治療開始時にはどのように対応するのか
- CQ 2-2 精神運動焦燥・興奮を伴う躁病エピソードにはどのように対処するのか
- CQ 2-3 躁病エピソードの選択薬・治療法はなにか
- CQ 2-4 躁病エピソードに対して、気分安定薬や第2世代抗精神病薬の単剤療法と両者の併用療法はどちらが推奨されるか
 - CQ 2-4.1 躁病エピソードに対して、気分安定薬単剤療法と、第2世代抗精神病薬との併用療法はどちらが推奨されるか
 - CQ 2-4.2 躁病エピソードに対して、抗精神病薬単剤療法と、気分安定薬との併用療法はどちらが推奨されるか
- CQ 2-5 さまざまな特徴を伴う躁病エピソードの選択薬・治療法はなにか

第3章 抑うつエピソード

- CQ 3-1 抑うつエピソードの治療開始時にはどのように対応するのか
- CQ 3-2 抑うつエピソードの標準的な薬物療法とはどのようなものか
- CQ 3-3 双極性障害抑うつエピソードでは、第2世代抗精神病薬の単剤療法は気分安定薬の単剤療法より有用(推奨される)か
- CQ 3-4 双極性障害抑うつエピソードでは、気分安定薬・第2世代抗精神病薬の併用療法は、単剤治療より有用か
- CQ 3-5 双極性障害抑うつエピソードでは、気分安定薬もしくは第二世代抗精神病薬と抗うつ薬の併用は、併用しない場合より有用(推奨される)か
- CQ 3-6 抑うつエピソードの非薬物療法にはどのようなものがあるか

- CQ 3-7 抑うつエピソードの治療反応性に影響を及ぼす要因はどのようなものがある
- CQ 3-8 抑うつエピソードのタイプ・特徴ごとに有効な治療法があるか
 - CQ 3-8.1 不安(不安症)を伴う抑うつエピソードに対して有効な治療はなにか
 - CQ 3-8.2 混合性の特徴を伴う抑うつエピソードに対して有効な治療はなにか
 - CQ 3-8.3 精神病症状を伴う抑うつエピソードに対して有効な治療はなにか
 - CQ 3-8.4 双極Ⅱ型の抑うつエピソードに対して有効な治療はなにか

第4章 維持療法

- CQ 4-1 維持療法はなぜ行い、再発・再燃のリスクはどの程度あるのか
- CQ 4-2 維持療法の選択薬はなにか
- CQ 4-3 気分安定薬か第2世代抗精神病薬の単剤治療で臨床的に安定した双極性障害患者は、その単剤治療を中止した場合に比べて、その単剤治療の維持群のほうが28日後の再発・再燃を予防することができるか
- CQ 4-4 気分安定薬と第2世代抗精神病薬の併用療法で臨床的に安定した双極性障害患者は、その第2世代抗精神病薬を中止した場合に比べて、その併用療法の維持群のほうが28日後の再発・再燃を予防することができるか
- CQ 4-5 維持療法で抗うつ薬を使用してよいか
- CQ 4-6 治療抵抗性双極性障害に対して、どのように対応するのがよいか
- 今後の検討課題 CQ 双極性障害維持期治療において、抗精神病薬の持効性注射剤はその経口製剤より有用性に優れているのか

第5章 心理社会的支援

- CQ 5-1 各病期[治療導入期、急性期(躁病エピソード/抑うつエピソード)や維持期など]に対して、どのような心理社会的介入が予後改善に寄与するのか
- CQ 5-2 通常臨床で実施可能であり、患者が日常生活で実践可能な、エビデンスに基づいた有用な心理教育や精神療法に共通のミニマム・エッセンスはなにか
- CQ 5-3 現状の日本における双極性障害に対する心理的支援として、心理教育と専門的な精神療法をどのように使い分けるか
- CQ 5-4 専門的な精神療法や心理教育が受けられない環境下の患者や家族に対して、有用とされている心理社会的支援はどのようなものか
- CQ 5-5 家族などのケアラー(プライベートでケアにかかわる方々)へのサポートには、どのようなことが役立ち、ケアラーと患者にとってどのようなベネフィットがあるか

第6章 周産期

- CQ 6-1 妊娠を考える双極性障害の患者・家族・家族に共有すべき情報はなにか
- CQ 6-2 妊娠中の双極性障害に対する気分安定薬のリスクとベネフィットは
- CQ 6-3 産後(授乳婦を含む)の双極性障害の患者に対する気分安定薬のリスクとベネフィットは

第7章 副作用とモニタリング

- CQ 7-1 リチウムの血中濃度の測定はなぜ必要なのか、いつ・どのように測定するのがよいか
- CQ 7-2 ラモトリギンの開始時、増量時などに用法・用量をなぜ守らなければならないのか

- CQ 7-3 双極性障害の治療に用いられる抗精神病薬(特にオランザピン、クエチアピン)などによる耐糖能異常と脂質異常症には、どのように気をつければよいのか
- CQ 7-4 定期的に心電図を測定することは必要か
- CQ 7-5 双極性障害治療薬の使用時に聞くべきこと、モニタリングすべきことにはどのようなものがあるか
- CQ 7-6 特にどのような人に対して、副作用の注意をすべきか
- CQ 7-7 複数の薬剤を併用するときには、どのようなことに注意したらよいのか
- CQ 7-8 嗜好品、サプリメント、食品などにも注意が必要か

第1章 疾患の特徴

CQ 1-1 双極性障害はどのような疾患なのか

【要約】

- ① 双極性障害(双極症)とはエピソード性の気分障害で、経過中に躁病・軽躁病、抑うつなどのエピソードが発生することで定義される。エピソード(病相)とは、躁／軽躁状態・抑うつ状態が疾患レベルにまで強まったものをいう。躁病エピソード／軽躁病エピソードでは気分・行動・思考が亢進し、抑うつエピソードではそれらが抑制される。いずれでもない状態を寛解状態と呼ぶ。
- ② 典型的には、躁／軽躁状態と抑うつ状態は別の期間に認められるが、それに加え、躁／軽躁状態と抑うつ状態の各要素が併存する場合があります、「混合状態」と呼ばれる。DSM-5 の特定用語「混合性の特徴を伴う」に該当する場合はそれであるが、これ以外の定義も存在する。混合状態では自殺率の高さや治療反応性の低さが指摘されており、注意して対応する必要がある。
- ③ 躁／軽躁状態と抑うつ状態は直接に、あるいは寛解状態の間にはさみながら交代・反復して現れることが多く、適切な治療によりエピソード発生の抑制を目指す。抑うつエピソードでは、過小診断、難治例、高い自殺リスク、躁転リスクといった問題に注意が必要である。また寛解状態においても、様々な領域の認知機能障害や衝動性がみられることがある。
- ④ 双極性障害はゲノム要因の関与が大きいと判明している疾患ではあるが、一部に環境的要因の関与も否定できない。日本での有病率は0.1～0.4%程度と推定され、好発年齢はおおよそ10代後半～20代前半と考えられている。また現在「性と生殖に関する健康と権利」が国際的に確立されており、双極性障害を持つ人も子を持つことを妨げられるべきでないことは当然といえる。

【解説】

①症状の構成

双極性障害とはエピソード性の気分障害で、経過中に躁病・軽躁病、抑うつなどのエピソードが発生することで定義される。エピソード(病相)とは、躁／軽躁状態・抑うつ状態が疾患レベルにまで強まったものをいう。躁病エピソード／軽躁病エピソードでは気分・行動・思考がいずれも亢進し、抑うつエピソードではそれらがいずれも抑制される。この両者が発生していない

状態を寛解状態と呼ぶ。寛解状態の内、「部分寛解」はエピソード終了後2か月未満のもの(一部症状の残存はありうる)、「完全寛解」は過去2か月間に格別の症状を認めないものをいう。

②混合状態

典型的には、躁／軽躁状態と抑うつ状態は別の期間に認められるがそれに加え、躁／軽躁状態と抑うつ

状態の各要素が併存する場合があります、「混合状態」と呼ばれる。気分・行動・思考の3領域が一致して亢進するのが躁／軽躁状態、一致して低下するのが抑うつ状態だが、混合状態ではこの3領域の一部だけ亢進、他は低下と別方向に変動している。そこには例えば「不機嫌さの目立つ躁状態」「焦燥や易怒性の強い抑うつ状態」などが含まれる。診断基準のコンセンサスは得られていないが、特に焦燥の強い症例について高い自殺リスクが示唆されているほか、精神科的併存症を高率で認めることや、エピソードの頻回の出現、治療反応性が低いことが指摘されており、臨床上有用な概念と考えられる。

③症状の経過と、寛解状態における残遺症状

双極性障害ではエピソードの再発・再燃が生じやすく、適切な治療によりエピソードの抑制を目指す。

寛解状態においても、気分症状の一部、不眠症状、認知機能障害、衝動性などの残遺症状が見られることがあり、治療にあたってこれらを考慮する。

④病因と疫学、性と生殖に関する健康と権利 体質的要因

同一人物で現在の躁と抑うつに近い状態が交代する病態が古代から記述されてきたことは、双極性障害が時代状況の影響を受けにくい疾患であることを示唆する。実際、双生児研究から双極性障害の遺伝率は70-90%と算出されている。ここからその発症には

体質的要因＝ゲノム要因が環境的要因よりも強く関与していることを示す。

現在「性と生殖に関する健康と権利」が国際的に確立されており、双極性障害を持つ人も子を持つことを妨げられるべきでないことは当然といえる(第6章参照)。

環境的要因

双極性障害のリスクになる環境的要因としては、胎生期の母親のインフルエンザ感染、胎生期の母親の喫煙、小児期の逆境体験など、発達早期の環境因の影響が報告されている。

有病率と、性別・年齢との関係

国際的調査では、双極 I 型障害(双極症 I 型)、双極 II 型障害(双極症 II 型)の生涯有病率は I 型 0.6%、II 型 0.4%であった。一方、日本での同様の調査(2016, 2018)では I 型、II 型を合わせた生涯有病率は約 0.2%であった。最近のインターネット調査では、I 型、II 型を合わせた生涯有病率は 0.6%であった。国別で有病率が異なる理由としては、ゲノム要因の可能性も考えられる。性別に関してはいくつかの研究は性差がないと報告しているが、男性で双極 I 型障害、女性で双極 II 型障害の割合が高いという研究もある。双極性障害の発症の平均年齢は 10 代後半から 20 代前半と言われている。

【文献】

1. World Health Organization, ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f613065957> 201914 Aug 2020.
2. Dunner DL., Fieve RR., Clinical Factors in Lithium Carbonate Prophylaxis Failure. Archives of General Psychiatry, 1974.
3. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN, 2013. Mixed features of depression: Why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV).
4. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association 2013.
5. Bora E., Yucel M., Pantelis C., Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord 113, 1-20, 2009.
6. Swann A. C., Lijffijt M., Lane S. D., et al., Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder. Bipolar Disord 11, 280-288, 2009.

7. 野村総一郎, 第1章 歴史と概念の変遷. In: 上島国利, et al. (Eds.), 気分障害. 医学書院, 東京, pp. 6-7 2008.
8. Gordovez Francis James A., McMahon Francis J., The genetics of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 25, 544-559, 2020.
9. 渡邊 淳, 診療・研究にダイレクトにつながる遺伝医学. 羊土社, 東京 2017.
10. Craddock N, Sklar P, Bipolar Disorder 1 - Genetics of bipolar disorder. *The Lancet* 381, 1654-1662, 2013.
11. Lichtenstein Paul, Yip BH., Björk C, et al., Common genetic influences for schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study. *Lancet* 17, 9659-9659, 2009.
12. D'Onofrio BM., Rickert ME., Frans E, et al., Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA Psychiatry* 71, 432-438, 2014.
13. 国連人口基金・アジア人口・開発協会, 国際人口・開発会議行動計画要旨.
http://apda.jp/pdf/p05_resource/resource_series_1995_2_jp.pdf 19942020/01/08.
14. Bortolato B, Köhler CA., Evangelou E, et al., Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disorders* 19, 84-96, 2017.
15. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB, Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disorders* 5, 231-242, 2003.
16. Merikangas KR., Robert J, He JP, et al., Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry* 68, 241-251, 2011.
17. Ishikawa H., Kawakami N., Kessler R. C., Lifetime and 12-month prevalence, severity and unmet need for treatment of common mental disorders in Japan: results from the final dataset of World Mental Health Japan Survey. *Epidemiol Psychiatr Sci* 25, 217-229, 2016.
18. Ishikawa H, Tachimori H, Takeshima T, Umeda M, et al., Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010's in Japan: The results of the world mental health Japan 2nd survey. *J Affect Disord* 241: 554-562, 2018.
19. Kato T., Baba K., Guo W., et al., Impact of bipolar disorder on health-related quality of life and work productivity: Estimates from the national health and wellness survey in Japan. *J Affect Disord* 295, 203-214, 2021.
20. Kroon J. S., Wohlfarth T. D., Dieleman J., et al., Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord* 15, 306-313, 2013.
21. Depp Colin A., Jeste Dilip V., Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disorders* 6, 343-367, 2004.
22. Van Gerpen MW., Johnson JE., Winstead DK., Mania in the Geriatric Patient Population: A Review of the Literature. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 7, 188-202, 1999.

CQ 1-2 双極性障害の診断基準はどのようなものか

【要約】

- ① 現在用いられる国際的診断基準 DSM-5、ICD-11 では、躁／軽躁病エピソード、抑うつエピソードの各症候が現在存在しているか、あるいは過去に存在したことをまず確認し、それらの組み合わせによって「双極 I 型障害」「双極 II 型障害」という疾患を診断する。
- ② DSM-5 において、躁／軽躁病エピソードでは気分の高揚だけでなく行動の過剰な増加も必要条件である。躁病エピソードが生活上の著明な機能障害を伴うのに対し、軽躁病エピソードではそれが認められないことで区別される。
- ③ 躁／軽躁、抑うついずれのエピソードにおいても、一定期間内のほとんど毎日・ほぼ1日中みられることが条件となっている。

【解説】

①国際的診断基準

診断の信頼性を国際的に担保するために操作的診断基準の必要性が認識され、DSM-III から現在の DSM-5 や ICD-11 に至っている。

操作的診断基準には信頼性を確保しようとする余り妥当性を犠牲にしている(即ち、診断カテゴリが病因を反映しておらず、類似の症状を示す相異なる複数の病態を同じ診断カテゴリに押し込んでしまっている)という批判もあるが、双極性障害の生物学的な病因病態の解明が未だ途上であり、有効なバイオマーカーも確立されていない現状を踏まえれば、当面はこれらの診断基準を用いることになる。本ガイドラインでは DSM-5 による診断を採用している。

DSM-5 の診断基準は、躁病エピソード・軽躁病エピソード・抑うつエピソードの各症候をまず規定し、次にそれらが現在存在しているか、あるいは過去に存在したことを確認し、それらの組み合わせによって双極 I 型障害・双極 II 型障害の診断が導かれる構造になっている。詳しくは DSM-5 を参照されたい。

②躁病エピソード・軽躁病エピソードとその相違点

DSM-5 において躁／軽躁病エピソードの診断には、気分の高揚だけでなく活動の増加も必要条件である。すなわち気分の異常な高揚に加え、普段とは異なる活動・活力の異常な亢進を確認する必要がある。

一方、躁病エピソードでは、社会的または職業的機能に著しい障害があるか自他への害を避けるため入院が必要となるなど、生活上の著明な機能障害を伴うのに対し、軽躁病エピソードではそれが認められないことで両者は区別される。精神病症状があれば軽躁エピソードとはみなさない。

③エピソード判断の注意点

DSM-5 による診断においては、躁病エピソードで 1 週間以上、軽躁病エピソードで 4 日間以上、抑うつエピソードで 2 週間以上の症状持続期間が求められている。合わせてほぼ毎日、1 日の大半で症状のみられることが診断の条件となっている。

【文献】

1. Kendell R. E., Cooper J. E., Gurlay A. J., et al.,
Diagnostic Criteria of American and British
Psychiatrists. JAMA Psychiatry 25, 123-130, 1971.
2. American Psychiatric Association, Diagnostic and
Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.
American Psychiatric Association 2013.
3. World Health Organization, ICD-11 for Mortality and
Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version.
<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f613065957> 201914 Aug 2020.
4. Insel T., Post by Former NIMH Director Thomas Insel:
Transforming Diagnosis.
<http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml> 201314 Aug 2020.

CQ 1-3 双極性障害の症状・経過の多様性はどのように診断に反映されるのか

【要約】

- ① DSM-5 では、各患者の特徴をより詳細に示すため「特定用語」(specifier)を用いる。双極性障害においても双極 I 型障害・II 型障害という基本的診断に特定用語が付加して用いられ、多様な症状の記述に役立てられている。
- ② 双極性障害で用いられる特定用語として具体的には以下のようなものがある。
 - ◆不安性の苦痛を伴う ◆混合性の特徴を伴う ◆急速交代型
 - ◆メランコリアの特徴を伴う ◆非定型の特徴を伴う ◆精神病性の特徴を伴う
 - ◆緊張病を伴う ◆周産期発症 ◆季節型 ◆(寛解状態での)部分寛解、完全寛解
- ③ 各エピソードの重症度も特定用語として示される。

【解説】

①特定用語とは何か

DSM-5 では、各患者の特徴をより詳細に示すため「特定用語」(specifier)を用いる。双極性障害においても双極 I 型障害・II 型障害という基本的診断に、各患者で見られる臨床的特徴を示す目的で特定用語が付加して用いられ、多様な症状の記述に役立てられている。

②どのように用いるのか

双極性障害の患者に対して用いられる特定用語として具体的には以下のようなものがある。(使用の際は DSM-5 本文を確認されたい)。

◆不安性の苦痛を伴う

現在または直近の躁病・軽躁病・抑うつエピソードの期間の大半で、緊張感・落ち着かなさ・心配・恐怖感・コントロール喪失感のうち、2つ以上があるもの。より高い自殺リスク・より長い罹病期間・治療反応性の乏しさが出やすく、該当患者(特に程度の強い例)には慎重に対応したい。

◆混合性の特徴を伴う

躁／軽躁病エピソードに抑うつ要素が、あるいは抑うつエピソードに躁的要素が混合するもの。それに先

行する躁／軽躁病エピソードのない場合でも双極 I 型・II 型障害に発展しやすい。

◆急速交代型

エピソードが過去 12 カ月間に4回以上あるもの。

◆メランコリアの特徴を伴う

著明な抑うつエピソードで、周囲からの刺激への反応が困難になり、また早朝覚醒や朝の明確な不調など身体的な症状が強く表れているもの。

◆非定型の特徴を伴う

出来事に反応し気分が明るくなり、また体重・食欲の増加、過眠、手足の重さ、対人過敏性などが目立つもの。

◆精神病性の特徴を伴う

幻覚や妄想が存在するもの。統合失調症など精神病性障害との鑑別に注意する。

◆緊張病を伴う

緊張病の特徴がエピソードのほとんどの期間存在するもの。悪性症候群への発展に注意する。

◆周産期発症

エピソードが妊娠中または出産後4週間以内に始まった場合。患者の安全確保と加療に加え、児の安全や養育にも注意する(周産期の章参照)。

◆季節型

エピソードが規則的に季節と関連して現れるもの。季節の影響を心理教育に盛り込む。また光療法の適用を検討する余地もある。

◆(寛解状態について)

●部分寛解:エピソード終了後2か月未満のもの(一部症状の残存はありうる)。

●完全寛解:過去2か月間に格別の症状を認めないもの。

③双極性障害の重症度はどのように示されるのか

重症度は、以下のように判断する。

軽度:診断に必要な数以上の症状はほとんどなく、なんとか対応できる範囲の症状の強さで、社会的・職業的機能障害は軽度にとどまる。

中等度:症状の数・強さ、機能低下が「軽度」と「重度」の間である。

重度:症状が診断に必要な項目数より十分多く、非常に強く手に負えない症状が、機能を著しく損なう。

CQ 1-4 双極性障害と他の精神疾患の鑑別をどのように考えるのか

【要約】

- ① 器質性・症状性の精神疾患(他の医学的疾患による双極性障害および関連障害)の除外がまず必要である。そのために一般的な身体診察(神経学的所見を含む)、血液検査(甲状腺機能検査などを含め)が有用である。意識障害を呈する場合も含め器質性の病態を疑う場合には頭部 CT/MRI・脳波検査なども検討する。
- ② 神経発達症の鑑別も重要である。幼少期発達歴の聴取、および発達特性を加味した問診・観察、これまでの社会生活歴の詳細な聴取、病歴として躁／軽躁病エピソードがなかったかどうかを注意深く問診する。
- ③ その上でさらに、うつ病・統合失調症・パーソナリティ障害などとの鑑別を図る。
- ④ 双極性障害では一般に、併存疾患の頻度の高いことが指摘されている。併存疾患への対応にあたっては正確な診断と、併存疾患治療によって双極性障害を悪化させない配慮が必要である。
- ⑤ BZP 系・メチルフェニデート製剤・抗うつ薬などは医原性に双極性障害を悪化させるるので、使用にあたっては慎重に検討し、また漫然とした継続使用を避ける必要がある。

【解説】

①器質性・症状性精神疾患

「他の医学的疾患による双極性障害および関連障害」を含め、器質性・症状性の精神疾患の鑑別が不可欠である。神経学的異常を伴う躁状態、躁状態として非典型的な要素(幻視、幻聴、意識障害、見当識障害、顕著な記憶障害)、40 歳以上での初発の躁病エピソード、非典型的な病歴(単発の躁病エピソードのみで、以降の気分エピソードを認めない、持続する躁病エピソード、薬物療法に対する反応性不良)では、内分泌疾患・代謝性疾患・薬剤の影響・脳腫瘍・神経変性疾患・脳損傷などによる二次性(器質性)躁病の鑑別を考える必要がある。

②神経発達症

注意欠如・多動症(Attention deficit/hyper activity disorder: ADHD)、自閉スペクトラム症(Autistic spectrum disorder: ASD)の症状は躁／軽躁病エピソードと誤認しやすい場合があるため

注意が必要で、鑑別には発達歴・生活歴の十分な聴取が求められる。生活上問題となる行動が持続性を示し、エピソード性を示さないなら、双極性障害の可能性が低くなる。

③他の精神疾患

うつ病

うつ病と双極性障害の鑑別では、躁状態および軽躁状態の病歴の有無が重視される。

統合失調症

縦断的な病歴の把握が重要であり、精神病症状の伴わない躁状態が先行していた場合などでは、双極性障害を強く疑う。

パーソナリティ障害

両者の鑑別には軽躁病エピソード、生活歴、家族歴の正確な評価が重要と指摘されている。

④併存精神疾患への対応

上述の ADHD・ASD の他、不安症(全般性不安症、パニック症など)、心的外傷後ストレス障害、物質使用障害、パーソナリティ障害なども双極性障害に併存しやすく、その経過を悪化させうる。しかしながら、これらの疾患の症状と双極性障害の症状が類似しているため、併存していると誤って判断することがあり、注意が必要である。真に併存している場合、以下のようなことを念頭におく。

【文献】

1. Satzer David, Bond David J., 2016. Mania secondary to focal brain lesions: Implications for understanding the functional neuroanatomy of bipolar disorder.
2. Ducharme Simon, Dols Annemiek, Laforce Robert, et al., Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain : a journal of neurology*, 2020.
3. Marin Alina, Scott Duncan, Groll Dianne L., Bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder in adult inpatients with acute relapse. *The primary care companion for CNS disorders* 15, PCC.12m01495, 2013.
4. Hirschfeld Robert M. A., Calabrese Joseph R., Weissman Myrna M., et al., Screening for bipolar disorder in the community. *Journal of Clinical Psychiatry* 64, 53-59, 2003.
5. Mitchell Philip B., Goodwin Guy M., Johnson Gordon F., et al., Diagnostic guidelines for bipolar depression: A probabilistic approach. *Bipolar Disorders* 10, 144-152, 2008.
6. Schaffer Ayal, Cairney John, Veldhuizen Scott, et al., A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 125, 103-110, 2010.
7. Hirschfeld R. M., Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 169, S12-S16, 2014.
8. Gonzalez-Pinto Ana, Gutierrez Miguel, Mosquera Fernando, et al., First episode in bipolar disorder: Misdiagnosis and psychotic symptoms. *Journal of Affective Disorders* 50, 41-44, 1998.
9. Baune Bernhard T., Malhi Gin S., A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 17, 41-55, 2015.
10. Bourne C., Aydemir O., Balanzá-Martínez V., et al., Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 128, 149-162, 2013.
11. Bayes Adam, Parker Gordon, Fletcher Kathryn, Clinical differentiation of bipolar II disorder from borderline personality disorder. *Current Opinion in Psychiatry* 27, 14-20, 2014.
12. Ghaemi S. N., Dalley S., Catania C., et al., Bipolar or borderline: A clinical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 130, 99-108, 2014.
13. Paris Joel, Black Donald W., Borderline personality disorder and bipolar disorder: What is the difference and why does it matter? *Journal of Nervous and Mental Disease* 203, 3-7, 2015.
14. Chien Y. L., Wu C. S., Tsai H. J., The Comorbidity of Schizophrenia Spectrum and Mood Disorders in Autism Spectrum Disorder. *Autism Res* 14, 571-581, 2021.
15. Krishnan K. R., Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 67, 1-8, 2005.
16. Yatham L. N., Kennedy S. H., Parikh S. V., et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 20, 97-170, 2018.
17. Perlis R. H., Ostacher M. J., Miklowitz D. J., et al., Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report. *J Clin Psychiatry* 71, 194-200, 2010.

⑤治療上の注意点

- 双極性障害の十分な治療によって、気分エピソードの寛解とその後の再発・再燃防止を図る。
- 抗うつ薬、ADHD 治療薬はそのリスク・ベネフィットに留意し、用いる場合でも気分安定薬・抗精神病薬などエピソード予防効果のある薬剤とともに使用する。
- 併存疾患への精神療法も考慮する
- BZP 系薬には、エピソードの再発・再燃を生じさせやすくする可能性のあることにも注意する。

CQ 1-5 治療方針の決定に際して望ましい態度とはどのようなものか

【要約】

- ① 医療者は治療方針の決定にあたっては、患者・家族との双方向的なやりとりを通じて合意形成を図る「共同意思決定」を基本とする。即ち、医療者は患者・家族と共に、治療のゴールや治療の好み、治療をめぐる責任について話し合い、一緒に適切な治療方針を見つけ出すことが望ましい。
- ② 器質性・症状性の精神疾患の鑑別および薬物療法の前提として、既往歴・家族歴・生活歴・現病歴、食事摂取・睡眠・便秘の状況、身体的所見(バイタルサイン、神経学的所見を含め)の把握と必要な検査(血液・心電図、さらに必要な場合には脳波・脳画像・心理検査など)を行う。
- ③ 双極性障害は再発予防のために長期間の服薬継続が望まれる疾患であり、本人・家族の自発的・主体的な診療参画が重要であるため、支持的精神療法・心理教育が重要となる。
- ④ ただし、躁状態・抑うつ状態が強い状況下などでは優先順位が変化しうる。
- ⑤ 双極性障害の治療においては薬物療法が基本的に必要となるが、副作用など安全性に配慮する。あわせて生活習慣の調整(CQ1-8 参照)を励行し、また心理社会的介入も検討する。エピソードが寛解すれば維持療法へ移行し再発予防をめざす。順調に寛解へ進まない場合には、診断や心理社会的環境の見直し、社会資源利用の追加も含めて治療方針を再検討する。

【解説】

① 共同意思決定

双方向的なやりとりを通じ患者・家族の希望や価値観を反映させて合意形成を図る共同意思決定(Shared decision making: SDM)が望ましい。医療者は患者・家族と共に、治療のゴールや治療の好み、治療をめぐる責任について話し合い、一緒に適切な治療方針を見つけ出す。

② 必要な情報の収集

治療開始前に把握すべき情報は、身体所見、既往歴、家族歴、生活歴、病前のパーソナリティ傾向、病前の適応状態、ストレス因子の評価、睡眠の状態、これまでの治療歴、アルコールおよびカフェインの摂取状況、妊娠および妊娠予定の有無などがある。また、治療開始前に行う検査として、身長・体重測定、バイタルサインの測定、血液・尿検査、心電図検査があり、さ

らに必要な場合には脳波・脳画像・心理検査なども行う(第7章も参照)。情報収集に際しては、患者本人のみならず、家族あるいは職場関係者等からの客観的情報も極めて重要である。

③ 基礎的対応

患者・家族と医師が治療ゴールや治療の好み、責任の分担などを話し合い、協力して適切な治療を見つけ出していくことを目指す。そのために支持的精神療法・心理教育が重要となる。

④ 柔軟な判断の必要性

一方、躁状態・抑うつ状態が強く、患者の合理的な思考と判断力が阻害され治療方針決定への参加が困難な状況では、むしろ治療者が方針決定を主導して患者の保護を図るなど、柔軟に対応する(第2章、

第 5 章も参照)。

⑤ 治療の基本骨格

薬物療法が基本的に必要となるが、用法・用量・副作用・食品類の影響など安全性に注意する(第 7 章参照)。また生活習慣の調整(CQ1-8 参照)・心理社会的介入を適宜検討する。寛解後は維持期治療(第

4 章参照)へ移行し再発・再燃防止をめざす。各エピソードでの治療(第 2 章・第 3 章)は維持期治療を視野にいれて構想したい。順調に寛解へ進まない場合には、診断が適切かどうか、症状改善を妨げる心理社会的問題がないかといった点を含めて治療方針を再検討する。この際、社会資源の利用(CQ1-11)などで療養環境の改善を図ることも考慮する。

【文献】

1. Goto Y, Miura H, Son D, et al., Association between physicians' and patients' perspectives of shared decision making in primary care settings in Japan: The impact of environmental factors. PLoS One 2021 16(2) e0246518.
2. Barry Michael J., Edgman-Levitan Susan, Shared Decision Making — The Pinnacle of Patient-Centered Care. New England Journal of Medicine 366, 780-781, 2012.
3. Matthias Marianne S., Salyers Michelle P., Rollins Angela L., et al., Decision Making in Recovery-Oriented Mental Health Care. Psychiatr Rehabil J. 35, 305-314, 2012.
4. 山口創生, 精神保健サービスにおける Shared Decision Making —現状と課題—. リハビリテーション研究, 4-9, 2015.
5. 山口創生, 種田 綾乃, 市川健, 日本の精神科診療における患者-医師関係とコミュニケーション: システマティック・レビュー. 精神医学 56, 523-534, 2014.
6. 山口創生, 種田綾乃, 下平美智代, et al., 精神障害者支援における Shared decision making の実施に向けた課題: 歴史的背景と理論的根拠. 精神障害とリハビリテーション 17, 182-192, 2013.
7. Malhi Gin S., Bell Erica, Boyce Philip, et al., The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. Bipolar Disorders 22, 805-821, 2020.

CQ 1-6 双極性障害の治療において、どのような場合に入院を検討すべきか

【要約】

- ① 患者や家族の身体的、経済的、社会的な安全を速やかに確保すべき場合(例・身体的衰弱、暴言暴力、乱費、非現実的言動による信用失墜など)、および外来診療では診断や治療に限界がある場合には入院治療を検討する。
- ② 躁病エピソードや抑うつエピソードの場合を中心に非自発的入院が避けられないこともあるが、患者の苦境への共感をベースに配慮しつつ進める。
- ③ 自傷や自殺および他害のリスクの評価は重要であり、この観点で物質使用障害の併存にも注意する。また入院中に自傷・自殺や他害行為などを防ぎきれない可能性も予め説明することが望ましい。

(CQ2-1、2-2、3-1 も参照)

【解説】

①入院の適応

入院の判断は現在の精神症状だけでなく、併存疾患、社会的状況、これまでの治療反応性などを考慮する。例えば以下のような場合は入院の明らかな適応と考えるべきである。

- 自殺や他害のリスク
- 食事や安全を確保する能力の大幅な欠如
- 診断のために必要な場合
- 急速に症状が進行した既往のある場合
- 患者が通常得られる支援体制が破綻した場合

また入院の際は、可能な限り脱水、電解質異常、横紋筋融解の有無を確認する。

双極性障害においては疾患の影響により自殺および他害のリスクが高まることに注意する。このほか、以下のような場合も入院治療を検討しうる。

- 家庭で療養するのに十分な環境が整わない
- 急速交代型となって不安定な状態が続いている
- 持続する抑うつエピソードに対して外来の薬物

療法・精神療法が行き詰った

軽症の抑うつ状態や軽躁状態で患者への支援体制が十分な場合には、受診間隔を短く設定することで安全に外来対応ができると見込まれるが悪化に注意したい。

特に躁病エピソードにおいては直ちに安定的な治療関係を構築することは困難で、しばしば非自発的入院・非経口的投薬が必要となる。隔離室での処遇が必要になる場合も少なくない。治療者は患者の身体的、経済的、社会的安全を守るためにやむをえないということを伝えた上、断固として積極的に対応することが必要である。この際には患者や治療者双方の安全を確保することが必要である。

②非自発的入院

ただし、仮に非自発的な対応が必要となる場合にも、物理的や心理的に「強引なだけの対応」にならないよう、症状に振り回されている患者の苦境への共感をベースに行動する。

③自傷他害の評価

なお次の CQ1-7 とも関連するが、アルコールや薬物の使用障害は自殺や他害のリスクを高めるので、早い段階からその対応を図ることが望まれる。入院中

に自殺や自傷および他害などの危険行為を完全には防ぎきれない可能性についても、本人や家族に説明しておくことが望ましい。

(CQ2-1、2-2、3-1 も参照)

【文献】

1. Sadock BJ, Sadock MA, Riz P, Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry. Wolters Kluwer, Philadelphia 2015.
2. 飛鳥井 望, 石井美緒, 釜 英介, et al., 2015. 第3章 興奮・攻撃性への対応. In: 平田豊明 and 杉山直也 (Eds.), 精神科救急医療ガイドライン. 日本精神科救急学会, 東京, pp. 51-88.
3. Webb R. T., Lichtenstein P., Larsson H., et al., Suicide, hospital-presenting suicide attempts, and criminality in bipolar disorder: examination of risk for multiple adverse outcomes. J Clin Psychiatry 75, e809-816, 2014.
4. 津田 均, 2 治療戦略の構築. In: 松下正明, et al. (Eds.), 新世紀の精神科治療2 気分障害の診療学—初診から治療終了まで. 中山書店, 東京, pp. 60-66 2004.
5. 加藤忠史, 第5章 治療戦略. 双極性障害 第3版 病態の理解から治療戦略まで. 医学書院, 東京, pp. 121-212 2019.

CQ 1-7 治療中の自殺リスクに、どのように対処することが望ましいか

【要約】

- ①双極性障害では自殺率が高いため、自殺リスクを高めやすい要因を考慮して患者のリスク状況を評価する。
- ②高リスク状態では家族の見守り・入院治療・行動制限・電気けいれん療法などを検討する。炭酸リチウムは自殺リスクを低下させる。
- ③入院治療によっても完全に自傷や自殺行為を防ぎきれないという医療の限界も予め共有しておきたい。

【解説】

①双極性障害の自殺リスクとはどのようなものか

一般人口の 20-30 倍の自殺率が示されている。自殺リスクを高める主な要因として、男性、独居、離婚、子どもがいないこと、若年(35 歳未満)、高齢(75 歳超)、失業状態、自殺企図の既往、自殺企図・自殺既遂の家族歴、経過中に抑うつ状態や混合状態が目立つことなどが挙げられる。抑うつエピソード(混合性の特徴を有する場合は特に)では自殺企図・自殺既遂のリスクが高まるため、注意が必要である(表 1)

患者の現時点での自殺念慮の有無に加え、上記のリスク要因を踏まえて自殺リスクを評価する。

②双極性障害患者の自殺を防ぐ対応・治療法にはどのようなものがあるのか

自殺リスク、社会的支援、病識(自身が病気である

と認識・洞察できていること)、治療意欲、および機能低下について総合的に評価し、外来通院では安全確保が難しいと考えられる場合には入院治療を検討する。

急性に自殺リスクが高まっている状態(強い自殺念慮、具体的な計画など)では、電気けいれん療法が検討されてよい。また薬物療法としては炭酸リチウムが経過中の自殺リスクを低下させることが分かっている。

③精神科医療の限界はどのようなものか

入院中および退院後 6 週間以内は自殺既遂のリスクが高い。入院治療によっても完全に自傷・自殺行為を防ぎきれないという医療の限界も予め患者本人・家族などと共有しておくことが望まれる(入院について CQ1-6 も参照)。

表. 双極性障害における自殺リスク要因

<p><u>社会人口統計学的要因</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・男性は自殺既遂率が高い ・女性は自殺企図率が高い ・結婚の状況(独身、死別、離別) ・独居 ・子どもがいない ・若年(35歳未満)、高齢(75歳超) ・失業 <p><u>病歴</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・自殺企図の既往 ・家族歴(自殺企図あるいは自殺既遂) ・自殺念慮 ・優勢な極性が抑うつ ・抑うつエピソード 	<ul style="list-style-type: none"> ・病像:抑うつ状態・混合状態・不機嫌な躁状態では、不機嫌でない躁状態や正常気分より高リスク ・急速交代型 ・発症年齢が若い ・発病から日が浅い ・未治療期間が長い ・これまでの抑うつエピソードの回数 ・以前の入院回数 ・現在の身体的併存症 ・気分不一致な精神病症状 <p><u>精神科的併存症</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・パーソナリティ障害(境界性、反社会性、演技性、自己愛性)
--	--

【文献】

1. Miller Jacob N., Black Donald W., Bipolar Disorder and Suicide: a Review. Current Psychiatry Reports 22, 6, 2020.
2. Yatham L. N., Kennedy S. H., Parikh S. V., et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 20, 97-170, 2018.
3. Angst J., The course of affective disorders. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 226, 65-73, 1978.
4. Carvalho André F., McIntyre Roger S., Dimelis Dimos, et al., Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: A systematic review. Journal of Affective Disorders 163, 56-64, 2014.
5. Yatham L. N., Kennedy S. H., Parikh S. V., et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 20, 97-170, 2018.
6. Keks N. A., Hill C., Sundram S., et al., Evaluation of treatment in 35 cases of bipolar suicide. Aust N Z J Psychiatry 43, 503-508, 2009.
7. Schaffer Ayal, Cairney John, Veldhuizen Scott, et al., A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. Journal of Affective Disorders 125, 103-110, 2010.

CQ 1-8 双極性障害の治療において、どのような生活習慣が望ましいか

【要約】

規則正しい生活習慣、ストレスマネジメント、服薬継続は、双極性障害の療養においてきわめて重要である。例えば、アルコール・カフェイン・タバコ、光刺激のコントロール、言い争いの回避、生活リズムの一定化、心配事の過大評価の回避、筋弛緩・腹式呼吸法などを促すことが含まれる。

【解説】

薬物療法にライフスタイルへの介入(運動、健康的な食事、減量、睡眠衛生、禁煙、生活リズムなど)を加えることで、再発・再燃を減らすことが期待できる。以下も参考にする。

〈ライフスタイル(生活習慣)への介入ポイント例〉

- 眠るためだけに床につくこと。眠る前の短時間の読書はよいかもしれないが、ベッドの中での勉強、TV、スマートフォン、摂食は避ける。
- 夕食はたくさんとらない。
- アルコール、チョコレート、コーヒーなどの摂取は刺激になるため避ける。
- タバコも刺激物なので避ける。もし吸うとしても、就寝前の30分間は吸わない。
- ディスプレイの光が刺激になるので、就寝前の30分間は、パソコン、スマートフォン、TVは避ける。
- 就寝前に言い争いをしない。
- 不規則なスケジュールの勤務を避ける。必要があれば診断書を提出して、夜勤を制限してもらう。

ストレスは双極性障害の原因ではないが、発症のきっかけ(誘因)として重要である。具体的なストレスマネジメントについては、以下も参考にする。

〈ストレスマネジメントのポイント例〉

- 客観的な見方:我々は心配事を過大評価する傾向がある。物事を客観的にみないと、比較的普通のことまで過度に心配することになり、疲れ果ててしまう。たとえば、試験や仕事で失敗したからといって、世界が終わるわけではない。
- リラクゼーション法:必要に応じて、あるいは毎日行えるリラクゼーション法を学んでおくに役立つ。Jacobsonの筋弛緩法とSchulzの自律訓練法などがある。
- 呼吸法:腹式呼吸はストレス緩和に有用である。

また多くの双極性障害患者において、服薬継続を含めた治療アドヒアランス不良が改善を妨げており、心理的介入でアドヒアランス向上に取り組む。ここでのアドヒアランス(Adherence)とは、患者が積極的に治療方針の決定に参加し、その決定に従って治療を受けることを意味する(日本薬学会薬学用語解説 <https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi>)。また、「治療アドヒアランス」という場合は治療全体への、「服薬アドヒアランス」という場合は服薬への積極的参加・協力を意味する。

【文献】

1. Goracci A., Rucci P., Forgione R. N., et al., Development, acceptability and efficacy of a standardized healthy lifestyle intervention in recurrent depression. Journal of Affective Disorders 196, 20-31, 2016.
2. Malhi Gin S., Bell Erica, Boyce Philip, et al., The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood

disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disorders* 22, 805-821, 2020.

3. Colom F, Vieta E, 双極性障害の心理教育マニュアル. 医学書院, 東京 2012.

CQ 1-9 ライフステージごとにどのような配慮が必要か(児童・若年・労働年齢・高齢者)

【要約】

- ① 双極性障害患者の治療・支援にあたっては、他の項目で述べている事項の他にライフステージ(年齢・役割による人生の諸段階)ごとの要配慮事項がある。
- ② 小児・若年者では過剰診断の回避と教育・職業訓練機会の確保が必要である。
- ③ 労働年齢者では職場との連携、労働相談機関の活用、復職支援を意識的に行う。
- ④ 高齢者では身体的機能障害と認知機能障害の発生・進行に注意する。薬物療法においてもその点に配慮する。
- ⑤ 双極性障害の治療を受けていることは妊娠・出産を妨げない(性と生殖に関する健康と権利)こと、および妊産婦においては患者(母体)の身体的・精神的安定が児の成長・発達に重要であることを念頭におく。

【解説】

① ライフステージと双極性障害

双極性障害は広い年代の人に影響しうる疾患であるため、ライフステージごとに異なる配慮が必要である。

② 小児・若年者ではどのようなことに配慮すべきか

過剰診断を避けるため、当面は成人同様に DSM-5 など国際的診断基準に準拠する。また小児・若年者は自己形成途上にあるため、教育や職業訓練の機会が保障されるよう、学校との連携、支援機関の利用を検討する。

③ 労働年齢の患者にどのような配慮が必要か

職場と連携する際にどのような配慮が必要か

職場関係者からの情報収集は診断上も重要であるため、職場が本人の治療・回復作業に協力的と見込まれる場合には、本人の同意を得た上で連携を図る。ただし、職場での本人の処遇についての決定権(人事権)は、主治医ではなく雇用している企業にあることを念頭に置く。また職場に本人の労働者としての権利や安全を侵害する傾向が強い場合には、労働基準監督

署・法律家・労働組合などへの相談も検討する。

休職と復職支援の際にどのようなことを考慮すべきか

躁病エピソードで逸脱した言動が発生している場合には、社会的立場の保護上も休職を選択することになる。また、抑うつエピソードでも休職を考慮することが多いが、休職にはリスクとベネフィットがあることを念頭において検討する。復職支援ではセルフモニタリング・セルフコントロールの増進を図る必要がある。リワークプログラムの利用が有効な支援になりうる。

なお休職開始時から以下のような情報収集を図っておくことが望ましい。

- 会社の業種、本人の職種・職階、現業務の経験年数と習熟度
- 本人の業務のあらまし
- 金銭面(休職中に給料が支払われる期間、傷病手当金)
- 休職満了退職となる期日
- 通勤手段と通勤に要する時間

④ 高齢者ではどのようなことに注意すべきか

認知機能の低下によって薬の飲み忘れ・飲みすぎが起きやすくなるので、薬剤師・訪問看護師・家族なども適宜連携しながら服薬管理に注意することが望まれる。

双極性障害では、加齢と共に気分エピソードの再発や自殺が減るわけではない。また高齢者では身体機能の低下や併用薬の多い傾向があるため、治療薬の副作用が生じやすいことにも留意する(CQ7-6 参照)。

【文献】

1. Moreno C., Laje G., Blanco C., et al., National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry* 64, 1032-1039, 2007.
2. Bellivier F., Etain B., Malafosse A., et al., Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe. *World J Biol Psychiatry* 15, 369-376, 2014.
3. Duffy A., Carlson G., Dubicka B., et al., Pre-pubertal bipolar disorder: origins and current status of the controversy. *Int J Bipolar Disord* 8, 18, 2020.
4. Goldstein B. I., Birmaher B., Carlson G. A., et al., The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord* 19, 524-543, 2017.
5. 中村 純, 3. 休職・復職のための診断書. In: 山内俊雄 and 松原 三郎 (Eds.), *精神科医のためのケースレポート・医療文書の書き方 実例集*. 中山書店, 東京, pp. 228-230 2011.
6. 障害者職業総合センター, 企業における双極性障害を有する者の職場復帰及び支援状況の実態調査. 障害者職業総合センター, 千葉市 2018.
7. 酒井佳永, 秋山 剛, 土屋政雄, et al., 復職準備性評価シート (Psychiatric Rework Readiness Scale) の評価者間信頼性、内的整合性、予測妥当性の検討. *精神科治療学* 27, 655-667, 2012.
8. 堀 輝, 【治療抵抗性抑うつに対し外来診療のできること】外来治療レベルの治療抵抗性うつ病患者の復職に向けて精神科医が知っておきたいこと. *精神神経学雑誌* 120, 401-407, 2018.
9. Gildengers Ariel G., Butters Meryl A., Seligman Karen, et al., Cognitive Functioning in Late-Life Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry* 161, 736-738, 2004.
10. Tsai Shang Ying, Lee Hsin Chien, Chen Chiao Chicy, et al., Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 9, 868-875, 2007.
11. Diniz Breno S., Teixeira Antonio L., Cao Fei, et al., History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 25, 357-362, 2017.
12. Angst Jules, Gamma Alex, Sellaro Robert, et al., Recurrence of bipolar disorders and major depression: A life-long perspective. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 253, 236-240, 2003.
13. Angst F., Stassen H. H., Clayton P. J., et al., Mortality of patients with mood disorders: Follow-up over 34-38 years. *Journal of Affective Disorders* 68, 167-181, 2002.
14. 国連人口基金・アジア人口・開発協会, 国際人口・開発会議行動計画要旨.
http://apda.jp/pdf/p05_resource/resource_series_1995_2_jp.pdf 19942020/01/08.

⑤妊産婦ではどのような配慮が必要か

上述の「性と生殖に関する健康と権利」により、双極性障害の治療(薬物療法を含む)を受けているからといって子を持つことを妨げられることはない。そして妊産婦では患者(母体)の身体的・精神的安定が児の成長・発達に重要であるため、妊娠や授乳が治療中絶につながるべきではなく、母児双方に配慮して治療計画を策定する必要がある(詳細は第6章参照)。

CQ 1-10 双極性障害に併存する身体疾患にはどのような配慮が必要か

【要約】

- ① 双極性障害患者では身体併存症が多く、積極的な対応が望まれる。特に肥満・2型糖尿病・メタボリック症候群、および高齢患者における神経変性疾患に注意して早期の介入を心がける。
- ② 身体疾患の治療薬が双極性障害の症状や治療薬血中濃度の不安定化につながる場合もありうるため、他科からの処方薬の把握に努める。

【解説】

① 双極性障害で併存しやすい身体疾患にどう対処するのか

双極性障害の患者では各種の身体併存症が生じやすいことが分かっている。双極性障害の患者は一般人口に比べて短命である。東アジアでの研究をみても、台湾の双極性障害患者は一般人口に比べて平均余命が男性は15.5年、女性は12.8年短く、死因の身体疾患として、循環器疾患・呼吸器疾患・感染症・消化器疾患・泌尿器疾患が多い。

これらのうち、循環器疾患に関連する要因に着目すると、双極性障害と2型糖尿病の間には共通するゲノム要因が存在しているという報告や、双極性障害患者では服薬していない場合もインスリン抵抗性が上昇していることに加え、オランザピン・クエチアピン・リスペリドン・バルプロ酸・炭酸リチウムなど双極性障害で頻用される薬剤で体重増加が起きやすいことも報告されている(この点の詳細は第7章も参照のこと)。さらに双極性障害の既往があると認知症が約2倍生じやすいことに加え、パーキンソン病も約3倍生じやすいことも指摘されている。

以上より、双極性障害患者においては身体疾患の併存の有無に注意し、併存している場合には他科との連携を図って積極的に対応することが望ましい。特に肥満・2型糖尿病・メタボリック症候群および高齢患者における神経変性疾患には注意し、生活指導を治療の中に取り入れることは有益と考えられる。

② 身体疾患の治療薬は双極性障害の治療にどのような影響を与えるのか

身体疾患治療薬の中には以下の例のように双極性障害の症状に影響を与えうるものがある。

- ・ステロイド剤(例・免疫疾患)
- ・デュロキセチン(糖尿病性神経障害、線維筋痛症、慢性腰痛症、変形性関節症に伴う疼痛)
- ・ドーパミンアゴニスト、L-ドーパ(パーキンソン病)

また非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は炭酸リチウムの血中濃度を上昇させる。従って双極性障害の治療にあたっては、他科からの処方薬の把握に努める(詳細は第7章CQ7-7も参照)。生活指導を治療の中に取り入れることは有益である。

【文献】

1. Forty Liz, Ulanova Anna, Jones Lisa, et al., Comorbid medical illness in bipolar disorder. British Journal of Psychiatry 205, 465-472, 2014.
2. Nielsen R. E., Kugathasan P., Straszek S., et al., Why are somatic diseases in bipolar disorder insufficiently treated? Int J Bipolar Disord 7, 12, 2019.
3. Hayes J. F., Miles J., Walters K., et al., A systematic review and meta-analysis of premature mortality in

- bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 131, 417-425, 2015.
4. Pan Y. J., Yeh L. L., Chan H. Y., et al., Excess mortality and shortened life expectancy in people with major mental illnesses in Taiwan. *Epidemiol Psychiatr Sci* 29, e156, 2020.
 5. Chan J. K. N., Wong C. S. M., Yung N. C. L., et al., Excess mortality and life-years lost in people with bipolar disorder: an 11-year population-based cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 30, e39, 2021.
 6. Calkin C. V., Gardner D. M., Ransom T., et al., The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. *Ann Med* 45, 171-181, 2013.
 7. Guha P., Bhowmick K., Mazumder P., et al., Assessment of insulin resistance and metabolic syndrome in drug naive patients of bipolar disorder. *Indian J Clin Biochem* 29, 51-56, 2014.
 8. Godin Ophélie, Etain Bruno, Henry Chantal, et al., Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: Results from the FACE-BD cohort. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2014.
 9. Penninx Bwjh, Lange S. M. M., Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci* 20, 63-73, 2018.
 10. Diniz Breno S., Teixeira Antonio L., Cao Fei, et al., History of Bipolar Disorder and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 25, 357-362, 2017.
 11. Faustino P. R., Duarte G. S., Chendo I., et al., Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 77, 192-198, 2020.
 12. Bauer I. E., Gálvez J. F., Hamilton J. E., et al., Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: A systematic review. *J Psychiatr Res* 74, 1-7, 2016.

CQ 1-11 どのような社会資源を利用できるのか

【要約】

双極性障害の症状による就労・生活上の支障に対し、精神保健福祉士などの協力も得ながら精神障害者保健福祉手帳、医療費助成、生活費支援、住居探し・地域生活支援、就業支援など、各種社会資源の積極的活用を図る。手帳・年金診断書の作成にあたっては、縦断的・総合的な視点で障害の程度を評価し、過不足のない記載を行う。

【解説】

社会資源の利用はどのように必要か

双極性障害では正常気分の維持が困難な場合や、正常気分でも一定の認知機能障害がみられることがあり、患者や関係者の努力の如何を超えて就労や地域生活に支障をきたしうる。そのため、適切に社会資源を利用し患者の生活や就労を支援したい。

医療面での支援にはどのようなものがあるのか

- 訪問看護
- 夜間・休日の精神科救急医療相談

精神障害者保健福祉手帳とは何か

精神障害者保健福祉手帳保持者には税金減免、手当給付、生活支援、就労支援などの支援策があるので、該当する人が希望する場合には手帳の取得が望まれる。

医療費の助成にはどのようなものがあるのか

- 自立支援医療制度(通院医療費公費負担)
- 高額療養費制度(入院・外来医療費が高額になった場合の払い戻し)
- 心身障害者医療費助成制度(追加支援を受けられる場合がある)

生活費の支援にはどのようなものがあるのか

- 生活保護
- 障害年金

- 特別障害者手当
- 特別障害給付金制度(年金未加入者対象。申請窓口:居住地の市町村の年金課など)
- 生活福祉資金(低利融資。申請窓口:各市町村の社会福祉協議会)

住居探しの支援にはどのようなものがあるのか

- 住宅入居等支援事業(居住サポート事業。問い合わせ先:居住地の市町村)
- ハローワークの住居・生活支援窓口

地域で暮らしていくための支援にはどのようなものがあるのか

「障害者総合支援法」に基づくサービスが利用できる。

- 日中活動のためのサービス:
 - 自立訓練(生活訓練)
 - 就労移行支援、就労継続支援
 - 地域活動支援センター
- 在宅サービス:「ホームヘルプサービス」「行動援護」「生活介護」など
- グループホーム
- 退院して地域で暮らし始めるための支援:「地域移行支援」「地域定着支援」

就業のための支援にはどのようなものがあるのか

- ハローワーク(公共職業安定所)

- 障害者就業・生活支援センター
- 地域障害者職業センター
 - 就職支援・相談窓口：就職への相談支援などの情報提供
 - 精神障害者総合雇用支援：疾患のある人への専門的支援
 - 職場適応援助者（ジョブコーチ）による支援：事業所にジョブコーチを派遣し障害者および事業主を援助
 - 職業準備支援：仕事選びや継続就労を支援
 - 職業復帰支援（リワーク支援）：退職者の職場支援
- 障害者総合支援法のサービス
 - いずれも関係する「事業所」が実施している（相談窓口：居住地の市町村の障害福祉担当課）
 - 就労移行支援：一般企業で働く準備など

就労継続支援：一般企業で就労困難でも就労機会を得たい場合など

電話・SNSでの相談にはどのような窓口があるのか
厚生労働省のホームページに公開されている。

精神障害者保健福祉手帳、障害年金の診断書を作成する際の留意事項は何か

現在の症状だけでなく、症状の経過を縦断的・総合的にみて障害の程度を評価する。また就労できているも「障害が軽度」と即断せず、情報収集に努める。さらに診断書が審査者（年金側）に患者本人の障害の状態を伝えることのできる限られた重要なツールであることに鑑み、過不足のない記載を心掛ける（精神障害者保健福祉手帳の診断書を作成する際も同様）。

【文献】

1. 東京都立松沢病院, 精神科訪問看護.
<https://www.byouin.metro.tokyo.lg.jp/matsuzawa/jyushin/gairai/other/houmonkango2.html> 20212022/01/30.
2. 厚生労働省, こころの健康サポートガイドー困ったときに受けられる支援・サービスー.
<https://www.mhlw.go.jp/kokoro/docs/supportguide.pdf> 2011a2022/01/30.
3. 厚生労働省, 精神障害者保健福祉手帳.
<https://www.mhlw.go.jp/kokoro/support/certificate.html> 2011c09/28.
4. 厚生労働省, こころの病気への助成について.
<https://www.mhlw.go.jp/kokoro/support/promotion.html> 2011b09/21.
5. 日本年金機構, 障害年金.
<https://www.nenkin.go.jp/service/jukyushougainenkin/jukyuyoken/20150401-01.html> 202109/28.
6. 厚生労働省, 特別障害者手当について.
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/jidou/okubetsu.html> 2021i09/28.
7. 厚生労働省, 生活福祉資金貸付制度.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/seikatsu-fukushi-shikin1/index.html 2021f09/28.
8. 全国社会福祉協議会, 2021. 障害福祉サービスの利用について（2021年4月版）. 全国社会福祉協議会, 東京.
9. 厚生労働省, 生活保護制度.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/seikatsuhogo/index.html 2021g09/28.
10. 厚生労働省, 電話相談.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/jisatsu/soudan_tel.html 2021h2022/01/30.
11. 高齢・障害・求職者雇用支援機構, 2021c. 地域障害者職業センターのご案内. 高齢・障害・求職者雇用支援機構, 千葉市.
12. 高齢・障害・求職者雇用支援機構, 障害者の方へ.
<https://www.jeed.go.jp/disability/person/person01.html#sec07> 2021a
13. 高齢・障害・求職者雇用支援機構, 職場復帰支援（リワーク支援）.
<https://www.jeed.go.jp/disability/person/om5ru80000008j6-att/om5ru800000008my.pdf> 2021b2021/09/28.
14. 厚生労働省, SNS相談.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/jisatsu/soudan_sns.html 2021a2022/01/30.
15. 厚生労働省, その他の相談先.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/seikatsuhogo/jisatsu/soudan_sonota.html 2021b2022/01/30.
16. 日本年金機構, 国民年金・厚生年金保険 精神の障害に係る等級判定ガイドライン.
<https://www.nenkin.go.jp/service/jukyushougainenki>

n/ninteikijun/20160715.files/A.pdf 20162016/09/01.
17.厚生労働省, 障害年金の診断書(精神の障害用)記載要領.

<https://www.nenkin.go.jp/service/jukyu/shougainenki>
n/ninteikijun/20160715.files/B.pdf 20162021/09/28

第2章 躁病エピソード

CQ 2-1 躁病エピソードの治療開始時にはどのように対応するのか

【要約】

- ① 容易なことではないが、躁病エピソードの患者に対しても、治療上の協力関係を築くよう最善を尽くす。
- ② 疾患の経過に関する情報を本人および関係者から聴取して、一連のリスク(他人からの危害や搾取、他人への危害、自殺、併存症)およびリソース(病識、アドヒアランス、家庭や地域における支援の利用可能性)について評価を行い、また可能なかぎり全身状態を評価して、入院の必要性を判断する。
- ③ アルコール、乱用物質、嗜好品の使用状況、および治療歴に関する情報を入手して、現在の服薬状況を確認し、抗うつ薬は中止する。
- ④ 患者本人や周囲にいる者の安全が保たれるよう配慮し、刺激を減らした静かな環境で治療を提供する。
- ⑤ 患者に心理教育(診断および治療に関する情報提供)に努めながら、早い段階から家族や重要な関係者を治療に組み入れる。

【解説】

① 協力関係の構築

躁病エピソードの患者は、とくに治療期間が短い場合には、病識が乏しく、治療の必要性に関する認識も乏しいことが多い。その結果治療者は、やむを得ず非自発的入院を選択することが多い。しかしそれでも、治療の開始時期から、治療上の協力関係を築こうと努力することは、倫理的に望ましいというだけでなく、治療に関する長期的な観点からも、重要である。

② 情報収集と評価

本人及び家族や関係者からの情報聴取が必要である。一連のリスクとリソースについて評価を行い、入院治療の必要性を決定するが、リスクが高いほど、リソースが乏しいほど、入院の必要性が高くなる。脱水や身体疾患の悪化などの可能性もあり、全身状態の評価も早めに行うことが望ましいが、身体診察や検査は、協力が得られない場合もある。

③ 物質および医薬品の摂取状況の確認

躁病を悪化させる嗜好品や乱用物質、および抗うつ薬は中止が必要である。過去の治療反応性に関する情報は、治療計画を立てる上で重要な情報であるため、可能な限り集める。

④ 環境調整

躁病患者は刺激によって注意が逸らされやすく、感情的な反応を起こしやすいが、そのような反応は躁病症状を悪化させ遷延させるため、刺激を減らすような環境調整に努める。人生における重要な決定も感情的な刺激となり、また躁病の状態では冷静な判断が困難になるため、出来る限り延期するよう勧める。

⑤ 心理教育と家族の参加

ここでの「心理教育」は、構造化されたプログラムの

ようなものではなく、疾患や治療について当事者が知っておくべき情報の提供を指す。また、的確な心理教育のためには、治療者が患者の経験を知らうと努めることも必要である。治療に対して協力が得られない段階であっても、このような双方向性の情報伝達を試み

続けることは、治療上の役に立ちうる。また早い段階から、家族にも同様の心理教育を行って協力関係を築いておくことは、患者の予後にも好ましい影響を与える。

リスク	リソース
<ul style="list-style-type: none"> • 他人から危害や搾取を受ける危険 • 他人に危害を加える危険 • 自殺の危険(混合状態) • 併存症(物質乱用、身体疾患が悪化) 	<ul style="list-style-type: none"> • 病識およびアドヒアランス • 家庭や地域における支援の利用可能性

【文献】

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P et al.: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry 49(12): 1-185, 2015.
2. Jones S, Lobban F, Cooke A, et al.: Understanding Bipolar Disorder; Why some people experience extreme mood states and what can help. The British Psychological Society, 2010.
3. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 30(6): 495-553, 2016.
4. 加藤忠史: 双極性障害: 病態の理解から治療戦略まで. 第3版. 医学書院, 2019
5. Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 2007
6. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders 20: 97-170, 2018.
7. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H et al.: The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 2: Review, grading of the evidence, and precise algorithm. Int J Neuropsychopharmacol 20(2): 121-179, 2017.
8. NICE (2014) Bipolar Disorder: Assessment and Management (NICE2014). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>

CQ 2-2 精神運動焦燥・興奮を伴う躁病エピソードにはどのように対処するのか

【要約】

- ① 精神運動焦燥・興奮を呈する患者への対応は、ディエスカレーションから開始する。
- ② 治療薬の種類や投与経路に関しては、可能な限り、患者を含めた話し合いで選択し、侵襲性の低いものから優先使用する。
- ③ 可能な限り経口投与で治療を開始し、気分安定薬と抗精神病薬の併用療法を選択する(CQ2-3 参照)。
- ④ 経口投与が困難である場合には、筋肉内注射を検討する。
- ⑤ やむを得ず隔離や身体的拘束を行う場合には、適切なモニタリングと記録を行う。身体的拘束は、差し迫った危険を避けるための手段が他にない場合以外は使用せず、差し迫った危険がなくなれば速やかに解除する。

【解説】

精神運動焦燥・興奮の治療に関しては、人権上の配慮と事故防止との両立が求められる。薬物療法を除けば、無作為化試験にはなじまない領域であるため、ガイドライン等で詳述されることは少なかったが、2016年にWorld Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)がエキスパート・コンセンサスを公表したことで議論がしやすくなった。本ガイドラインでは、国内の実情に合わせて記述しながら、提案には同コンセンサス中の重要項目を反映させている。

①ディエスカレーション

精神運動焦燥・興奮の状態にある患者を治療するには、非同意治療や非自発的入院をできる限り避けるため、ディエスカレーションから治療を開始する。避難経路を確保したり、危険物を取り除いたりして環境を整え、スタッフを数名揃えたうえで、患者と話す担当になった者が、穏やかな雰囲気の中で時間を掛けながら、患者との合意や協働を試みる。その結果、自発的な服薬や、自発的な入院が可能になれば、より良好な治療関係を保つことができる。

②治療薬の種類と投与経路の選択

治療薬の種類やその投与経路については、できるだけ本人を含めた話し合いによって選択する。患者が精神運動焦燥・興奮を呈しているときであっても、多くの場合ある程度話し合いは可能であり、特に治療歴の長い患者は、治療薬に対するその人なりの好みをもっていることが多い。すべての希望を聞き入れられるわけではないとしても、本人を話し合いに含めることが、その後の治療関係に肯定的な影響を与えうる。また治療薬は、侵襲性のより低いものから、つまり、経口投与薬を注射剤よりも優先して、選択する。治療者側の業務上の効率をあげることも、患者の苦痛を減らすことに重きを置いていることを明確にする。

③経口投与による治療の開始

経口投与薬の内容については、躁病エピソードに伴う精神運動焦燥・興奮を対象とする治験の数が少ないこともあり、特別な提案を行うことはせず、躁病エピソードに対して提案したものを投与することとした(CQ2-3 参照)。ただし、複数の薬剤の服用が困難で

ある場合には抗精神病薬の服用を優先し、内服の確実性が疑われる場合には、アリピプラゾール内用液、リスペリドン内用液、オランザピン口腔内崩壊錠のような製剤の使用を検討してよい。

④注射剤の使用

経口投与が困難である場合に限って筋肉内注射を検討することとし、注射剤としては、オランザピン、ハロペリドール、ハロペリドールとプロメタジンのいずれかの使用を提案する。

なお静脈内注射は、他に手段がない場合を除いて実施すべきでない。しかし、どうしても必要な場合には、患者の行動やバイタルサインに十分な注意を払いつ

つ、ミダゾラムやフルニトラゼパムの経静脈投与を行う。

⑤隔離拘束とモニタリング

他の手を尽くしても、隔離や身体的拘束がやむを得ず必要であると判断し、これを実施する際には、「精神保健及び精神障害者福祉に関する法律第三十七条第一項の規定に基づき厚生労働大臣が定める基準」に準拠するが、モニタリング(特に身体的拘束中のバイタルサイン)と記録を欠かさないようにする。身体的拘束は最後の手段であり、差し迫った危険がなくなったと判断されたら、速やかに解除するべきである。

【文献】

1. Richmond JS, Berlin JS, Fishkind A et al.: Verbal de-escalation of agitated patient: consensus statement of American Association for Emergency Psychiatry Project BETA De-escalation Workgroup. West J Emerg Med 13(1): 17-25, 2012.
2. Martinez-Raga J, Amore M, Di Sciascio G et al.: 1st International Experts' Meeting on Agitation: conclusions regarding the current and ideal management paradigm of agitation. Front Psychiatry 9: 54, 2018. doi: 10.3389/fpsy.2018.00054
3. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S et al.: Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus. World J Biol Psychiatry 17(2): 86-128, 2016.
4. 一般社団法人日本こころの安全とケア学会(監修)、下里誠二(編著):最新 CVPPP トレーニングマニュアル;医療職による包括的暴力防止プログラムの理論と実践.中央法規、2019.
5. Holloman GH, Zeller SL: Overview of Project BETA: Best practices in Evaluation and Treatment of Agitation. West J Emerg Med 13(1): 1-2, 2012
6. Dundar Y, Greenhalgh J, Richardson M et al.: Pharmacological treatment of acute agitation associated with psychotic and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Hum Psychopharmacol Clin Exp 31: 268-285, 2016
7. Malhi GS, Bell E, Bassett D et al.: The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorder. Aus NZ J Psychiatry 55: 7-117, 2021.
8. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders 20: 97-170, 2018.
9. 精神保健及び精神障害者福祉に関する法律第三十七条第一項の規定に基づき厚生労働大臣が定める基準：https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80136000&dataType=0&pageNo=1

CQ 2-3 躁病エピソードの選択薬・治療法はなにか

【要約】

- ① はじめに、(a) 気分安定薬と抗精神病薬の併用療法、(b) 抗精神病薬単剤療法、(c) 気分安定薬単剤療法のいずれかを選択する。(a)は、有効性と効果発現までの時間において、(b)、(c)より優れているため、忍容性に問題がなければ(a)の選択を提案する。(b)は、有効性と効果発現までの時間において(a)には劣るものの、(c)よりも優れており、次に提案する。忍容性において(a)や(b)が難しい場合は、より忍容性に優れた(c)が提案される。(精神運動興奮・焦燥を呈するような)重度の躁病エピソードでは、(a)もしくは(b)を提案するが、治療法の選択にあたっては、過去における薬剤反応性、副作用、他の病相の予防や治療との連続性、および患者の希望も考慮する。
- ② 第一選択に、気分安定薬と抗精神病薬との併用療法を提案する。気分安定薬としてはバルプロ酸あるいはリチウム、抗精神病薬としてはアリピプラゾール、クエチアピン(適応外)、リスパリドン(適応外)、アセナピン(適応外)、パリペリドン(適応外)のいずれかの組み合わせを提案する。

【解説】

躁病エピソードに対する薬物療法として、気分安定薬を中心にするのか、抗精神病薬に重きを置くのか、それとも両者の併用を基本とみなすのか、明確でない状態が続いてきた。しかし近年の研究で、それぞれの治療法の有効性、忍容性、および効果発現までの時間の比較が行われるようになった。そのような研究の結果、および CQ2-4 で行われたシステマティック・レビューの結果も踏まえて、本ガイドラインでは、気分安定薬と抗精神病薬の併用療法を第一に提案する。

個々の薬剤の有効性と安全性については、Kishiら(2021)の解析結果のうち、我が国で使用可能な薬剤について、図に示す。

このような研究の結果、および副作用も考慮して、気分安定薬としてはバルプロ酸あるいはリチウム、抗精神病薬としてはアリピプラゾール、クエチアピン(適応外)、リスパリドン(適応外)、アセナピン(適応外)、パリ

ペリドン(適応外)を、躁病エピソードに対する第一選択薬として提案する。

これらの薬剤を用いた治療が奏効しない場合には、カルバマゼピン、オランザピン、ハロペリドール、ゾテピン(適応外)を使用することを提案する。カルバマゼピンは顆粒球減少やスティーブンス・ジョンソン症候群、酵素誘導による薬剤相互作用に注意が必要である。オランザピンは体重増加や糖尿病に、ハロペリドールは錐体外路症状や抑うつ誘発に、ゾテピンはけいれんに、それぞれ特に注意が必要である。

治療法の選択にあたっては、過去における薬剤反応性、副作用、および患者の希望も考慮するが、他の病相の予防や治療との連続性についても配慮が必要である。

薬物療法に反応しない重症例では、修正型電気けいれん療法も検討する。

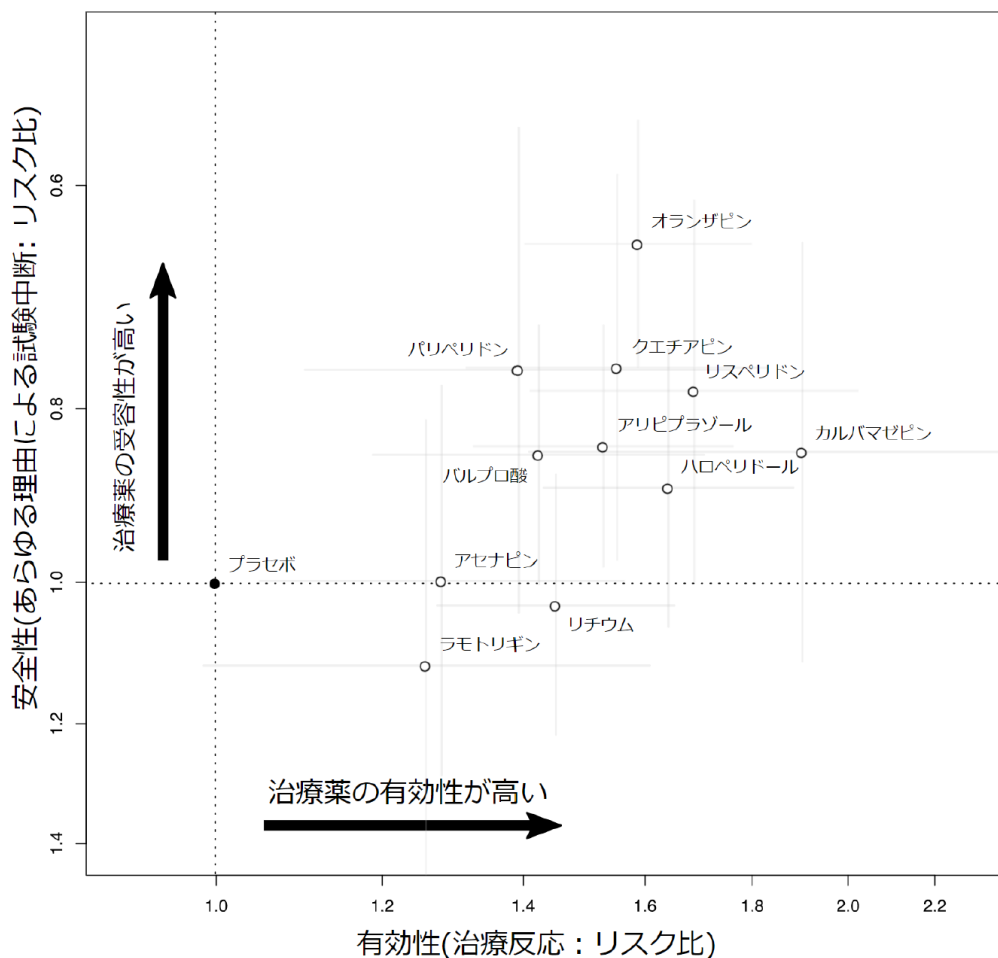


図 躁病エピソードに対する各薬剤の有効性と受容性 (Kishi T et al., Mol Psychiatry, 2007を基に作成)

【文献】

- Ogawa Y, Tajika A, Takeshima N et al.: Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: A systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy. *CNS Drugs* 28, 989-1003, 2014.
- Yildiz A, Nikodem M, Vieta E et al.: A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychol Med* 45, 299-317, 2015.
- Glue P, Herbison P: Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: Network meta-analysis. *Austral NZ J Psychiatry* 49, 1215-1220, 2015.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al.: Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 378, 1306-1315, 2011.
- Kishi T, Ikuta T, Masuda Y et al.: Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2021; <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01334-4>
- Mahajan V, Arora M, Tandon VR et al.: Efficacy and safety of asenapine versus olanzapine in combination with divalproex for acute mania: A randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 39, 305-311, 2019.
- Shafti SS: Aripiprazole Versus Lithium in management of acute mania: a randomized clinical trial. *East Asian Arch Psychiatry* 28, 80-84, 2018.
- Young RC, Mulsant BH, Sajatovic M et al.: GERI-BD: A randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 174, 1086-1093, 2017.

9. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 271: 918-924, 1994.
10. Bowden CL, Grunze H, Mullen J et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66: 111-121, 2005.
11. Kushner SF, Khan A, Lane R et al.: Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 8:15-27, 2006.
12. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ et al.: Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 112:36-49, 2009.
13. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H et al.: The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 2: Review, grading of the evidence, and precise algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol* 20(2): 121-179, 2017.
14. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 20: 97-170, 2018.
15. Pope HG, Jr, McElroy SL, Keck PE, Jr et al.: Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 48:62-68, 1991.
16. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR et al.: A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 67:1501-1510, 2006.
17. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM et al.: Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 69:1776-1789, 2008.
18. Hirschfeld RM, Bowden CL, Vigna NV et al.: A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended-release in the acute treatment of mania. *J Clin Psychiatry* 71:426-432, 2010.
19. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 65:478-484, 2004.
20. Weisler RH, Keck PE, Jr, Swann AC et al.: Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 66:323-330, 2005.
21. Zhang ZJ, Kang WH, Tan QR 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. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL et al.: Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 156:702-709, 1999.
23. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL et al.: Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57:841-849, 2000.
24. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al.: A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 11:673-686, 2009.
25. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al.: Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 122:27-38, 2010.
26. Katagiri H, Takita Y, Tohen M et al.: Efficacy and safety of olanzapine in the treatment of Japanese patients with bipolar I disorder in a current manic or mixed episode: a randomized, double-blind, placebo- and haloperidol-controlled study. *J Affect Disord* 136:476-484, 2012.
27. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al.: Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophren Res* 123: 225-233, 2010.
28. Keck PE, Jr, Marcus R, Tourkodimitris S et al.: A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 160:1651-1658, 2003.
29. Sachs G, Sanchez R, Marcus R et al.: Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 20:536-546, 2006.

30. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ et al.: Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 112:36-49, 2009.
31. Young AH, Oren DA, Lowy A et al.: Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 194:40-48, 2009.
32. Kanba S, Kawasaki H, Ishigooka J et al.: A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study). *World J Biol Psychiatry* 15:113-121, 2014.
33. El Mallakh RS, Vieta E, Rollin L et al.: A comparison of two fixed doses of aripiprazole with placebo in acutely relapsed, hospitalized patients with bipolar disorder I (manic or mixed) in subpopulations (CN138-007). *Eur Neuropsychopharmacol* 20:776-783, 2010.
34. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B et al.: Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania—a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:573-585, 2005.
35. Vieta E, Nuamah IF, Lim P et al.: A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 12:230-243, 2010.
36. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A et al.: Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther* 33:1643-1658, 2011.
37. Hirschfeld RM, Keck PE, Jr, Kramer M et al.: Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 161:1057-1065, 2004.
38. Khanna S, Vieta E, Lyons B et al.: Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 187:229-234, 2005.
39. Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M et al.: Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:75-84, 2005.
40. Landbloom RL, Mackie M, Wu X et al.: Asenapine: Efficacy and safety of 5 and 10 mg bid in a 3-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with a manic or mixed episode associated with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 190, 103-110, 2016.
41. Berwaerts J, Xu H, Nuamah I et al.: Evaluation of the efficacy and safety of paliperidone extended-release in the treatment of acute mania: a randomized, double-blind, dose-response study. *J Affect Disord* 136:e51-60, 2012.
42. 原田俊樹,大月三郎,山下格ほか:二重盲検法による Zotepine と炭酸リチウムの躁病に対する比較試験. *臨床精神医学* 23: 1249-1262, 1994.
43. Versiani M, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J: Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *J ECT* 27(2): 153-164, 2011.
44. Perugi G, Medda P, Toni C et al.: The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: Effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Curr Neuropharmacol* 15: 359-371, 2017.
45. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 30(6): 495-553, 2016.
46. Malhi GS, Bell E, Bassett et al.: The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aus NZ J Psychiatry* 55: 7-117, 2021.

CQ 2-4 躁病エピソードに対して、気分安定薬や第2世代抗精神病薬の単剤療法と両者の併用療法はどちらが推奨されるか

CQ2-4.1 躁病エピソードに対して、気分安定薬単剤療法と、第2世代抗精神病薬との併用療法はどちらが推奨されるか

【推奨】

双極 I 型障害躁病エピソードの急性期において、気分安定薬単剤よりも、第2世代抗精神病薬を併用することは、弱く推奨される(2A)。

【推奨文】

双極 I 型障害躁病エピソードに対して、気分安定薬単剤療法よりも、第2世代抗精神病薬を併用することで、反応率と寛解率を高めた(A)。また、気分安定薬単剤と第2世代抗精神病薬の併用の比較において、あらゆる理由による治療中断率と副作用による治療中断率は変わらない(A)。気分安定薬と第2世代抗精神病薬の併用群は、全ての副作用の総数、振戦、傾眠の出現頻度は気分安定薬単剤と比較して高く(A)、体重増加をみとめた(A)。錐体外路症状全般、抑うつ症状の有害事象に関しては 2 群間で差は無かった(A)。ほとんどが気分安定薬使用後に第2世代抗精神病薬を追加した試験(12試験)で、気分安定薬使用と同時に第2世代抗精神病薬を併用している試験は3試験と少なかったため、治療開始時からの第2世代抗精神病薬併用の有用性を検討するのは困難であった(いずれも C)。

CQ 2-4.2 躁病エピソードに対して、抗精神病薬単剤療法と、気分安定薬との併用療法はどちらが推奨されるか

【推奨】

双極 I 型障害躁病エピソードの急性期において、抗精神病薬単剤よりも、気分安定薬を併用することは、弱く推奨される(2A)。

【推奨文】

双極 I 型障害躁病エピソードに対して、抗精神病薬単剤療法よりも、気分安定薬を併用することで、反応率と寛解率を高めた(A)。また、抗精神病薬単剤と気分安定薬の併用の比較において、あらゆる理由による治療中断と副作用による治療中断率は同程度であった(A)。すべての副作用、各副作用を報告している試験は少なく評価は困難であった。第1世代抗精神病薬と第2世代抗精神病薬の比較においては、効果や忍容性は同等であった(C)。併用した気分安定薬はリチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンの 3 種類であったが、どの薬剤も効果や忍容性は同等であった(C)。

【解説】

1. はじめに

本学会治療ガイドライン I.双極性障害 2020 では“双極性障害の躁病エピソードは、抑うつ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、躁状態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。最も推奨される治療は躁状態が中等度以上の場合、リチウムと第2世代抗精神病薬(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、躁状態が軽度の場合にはリチウム”と記載していた。

国際双極性障害協会のガイドラインをはじめ諸外国のガイドラインでは、気分安定薬だけでなく、第2世代抗精神病薬が躁状態の第1選択薬として推奨されている。また、治療初期からの両薬剤の併用も第1選択として推奨されている。

実臨床では、躁状態に対しては、気分安定薬または抗精神病薬の単剤療法、気分安定薬と抗精神病薬の併用療法が選択されるが、これまでの薬剤使用歴や治療反応・副作用発現歴などを参考に、薬剤選択を行う。また、再燃予防が重要な双極性障害治療においては、躁状態急性期から維持療法を念頭に置き、維持治療にも有用なアリピプラゾールやアセナピン、クエチアピンやリチウムなどを、患者の優勢となる極性(これまでの抑うつエピソードと躁病エピソードどちらの時期が長かったのか。ポラリティーともいう)と注意すべき副作用を考慮し、選択する。

躁状態の急性期には、精神運動興奮が著しく、自傷他害を含めた、患者の身体的・社会的リスクが高く、周囲に対する影響も大きい状態である。よって、臨床的には、急性期の一定期間においては、速やかな鎮静や入院などによる環境調整といったメリットが、眠気や過鎮静、行動の制限など、期間限定でかつ過度の負担にならない程度のデメリットよりも優先されることが多い。興奮による自傷他害や社会的なリスクが軽減した時点で、それらデメリットが残存していれば薬剤調

整を考慮する。

2. 方法

躁病エピソード患者を対象に、気分安定薬や第2世代抗精神病薬の単剤で治療(単剤にプラセボを併用)する群と、両者の併用療法を行う群に無作為に割り付けられた23本の二重盲検プラセボ比較試験¹⁻²³を包括して系統的レビューとメタ解析を行った²⁴。CQ2-4.1では本その結果のうち第2世代抗精神病薬の試験のみを対象とした結果を提示している。これは第1世代抗精神病薬を含めた結果と同等であった。

本CQに対する推奨の作成にあたっては、気分安定薬と抗精神病薬を併用することで得られるベネフィットとして、躁状態の寛解(各試験の定義による、概ねYoung躁病評価尺度(Young Mania Rating Scale: YMRS)12点以下、改善(response;試験開始時より50%以上の改善)、躁症状の重症度改善度(客観的評価;概ねYMRS)、リスクとして、副作用による試験中断(tolerability)、各副作用の出現、治療からの脱落(acceptability)、抑うつ症状の出現を評価した。

これまで、躁状態への併用療法の期間に関してのエビデンスがなかったため、リスク、ベネフィットともに治療期間に焦点をあて、併用1週間後、3週間後、6週以上の3つのタイムポイントで解析を行った。気分安定薬に抗精神病薬を併用する・しないを比較した試験は試験数が十分あり、かつ結果にばらつきがあったため、薬剤ごとのサブ解析を行った。気分安定薬と抗精神病薬の併用を開始したタイミングが明記されていない試験が多かったが、同時に併用したと明記されている試験が3試験あったため、それらのサブ解析を行った。

3. 結果

CQ2-4.1

17のRCTを解析に用いた(1-17)。ほとんどが併用群に抗精神病薬として、第2世代抗精神病薬を用いていた。第1世代抗精神病薬を用いた試験は2試

験あり、1 試験は 3 群で、単剤群とリスパリドン併用群とハロペリドール併用群を比較(3)、1 つは単剤群とハロペリドール併用群との 2 群比較であるが、錐体外路症状の頻度のみの報告であった(1)。

双極 I 型障害躁病エピソードに対して、気分安定薬単剤に第2世代抗精神病薬を併用すると、気分安定薬単剤よりも、1 週間後の YMRS を 1.64 点改善し、3 週間後の反応率は併用群 39.2%、単剤群 32.7% (リスク差; RD=0.09、寛解率は併用群 36.0%、単剤群 29.7% (RD=0.07)で、YMRS の標準化された平均変化量の差は-0.29 で、いずれの評価も統計学的有意に併用群の効果が優れていた。6 週間後の反応率は併用群 59.7%、単剤群 47.9% (RD=0.11)、寛解率は併用群 58.5%、単剤群 47.1% (RD=0.09)、YMRS の標準化された平均変化量の差は-0.27 で、いずれの評価も統計学的に有意に併用群の効果が優れていた。

副作用による脱落率は、3 週間後の併用群 6.7%、単剤群 3.8%、6 週間後の併用群 9.6%、単剤群 7.5%で両群間に有意差はなかった。あらゆる理由による脱落率は、3 週間後の併用群 25.8%、単剤群 29.8%、6 週間後の併用群 33.8%、単剤群 35.6%で両群間に有意差はなかった。どちらも両群間に差はなかったが 3 週よりも 6 週でやや多かった。全ての副作用出現頻度は、3 週間後の併用群 63.6%、単剤群 45.5%、6 週間後の併用群 58.4%、単剤群 49.6%、3,6 週間全期間で併用群 60.4%、単剤群 48.4% (RD=0.08)であり、6 週間後と全体で併用群において有意に出現頻度が高かった。振戦は 3 週間後の併用群 4.3%、単剤群 2.6%、6 週間後の併用群 9.0%、単剤群 4.8%、3,6 週間後全期間で併用群 7.5%、単剤群 4.2% (RD=0.02)であり、全期間でのみ、わずかであるが併用群で有意に出現頻度が高かった。傾眠は、3 週間後の併用群 16.2%、単剤群 5.7%、6 週間後の併用群 26.2%、単剤群 9.9%、3,6 週間後全期間で併用群 22.0%、単剤群 8.5% (RD=0.13)であり、全ての期間において併用群で有意に出現頻度が高かった。傾眠は躁状態の鎮静効果と表裏一体の副作用

であり、効果の部分的な側面とも解釈できる。体重増加では、併用群が単剤群よりも、3 週間後に 1.13kg、6 週間後に 1.78kg、3 週間後および 6 週間後全期間で 1.60(CI;1.01-2.19)kg、有意に多く増加していた。錐体外路症状 (15.2 % vs7.7%)、抑うつ症状 (10.2% vs9.6%)に関しては両群間の出現頻度に差は認めなかった。上記結果は第1世代抗精神病薬を用いた1つの RCT の結果を除いても同様であった。

各薬剤でのサブ解析では、試験数が十分でないため、効果、副作用による脱落率、副作用出現頻度、抑うつ症状において、薬剤ごとに明確な特徴は認められなかった。体重増加に関してのみ、薬剤ごとの特徴が見出され、オランザピン併用群(3 試験)が単剤群より 2.75kg 増加しており、クエチアピン(2 試験) 1.38kg、リスパリドン(2 試験) 1.04kg、アリピプラゾール(1 試験) 0.32kgよりも、増加量が多かった。気分安定薬と抗精神病薬を同時に併用開始している試験は少ないために評価は困難であるが、効果・副作用とも概ね抗精神病薬を後から併用した試験と同傾向であった。

CQ2-4.2

8つの RCT が解析の対象となった(1, 15, 18-23)。双極 I 型障害躁病エピソードに対して、第1もしくは第2 世代抗精神病薬に気分安定薬単剤を併用すると、抗精神病薬単剤よりも、1 週間後の YMRS の標準化された平均変化量が-0.23 改善し、3 週間後の反応率は併用群 58.1%、単剤群 44.8% (RD=0.15)、寛解率は併用群 48.0%、単剤群 35.6% (RD=0.12)で、YMRS の標準化された平均変化量の差は-0.40 で、いずれの評価でも統計学的に有意に併用群の効果が優れていた。6 週間後を評価している試験が少ないため寛解率と反応率どちらかを評価している試験を統合して解析した。どちらも評価している試験に関しては寛解率を使用した。寛解・反応率は、併用群 73.5%、単剤群 62.5% (RD=0.09)で、いずれの評価も統計学的有意に併用群の効果が優れていた。

副作用による脱落率は、試験数が少ないため期間ごとのサブ解析は出来なかったが、併用群 3.3%、単

剤群 4.4%で両群間に有意差はなかった。あらゆる理由による脱落率も、併用群 12.5%、単剤群 16.5%で両群間に有意差はなかった。

4.推奨文の作成

CQ2-4.1、CQ2-4.2 どちらにおいても、併用群が効果に優れ、副作用による脱落率は単剤群と同等であった。副作用の出現頻度は抗精神病薬を併用した試験でのみ評価可能であったが、あらゆる副作用の出現頻度のリスク差は0.08、振戦のリスク差は0.02、傾眠のリスク差は0.13、併用群で多かった。体重が併用群で1.6kg増加していた。躁状態急性期の、興奮や妄想による、身体的社会的リスクを鑑みると、期間限定で重度の負担にならない程度の副作用は、ある程度は許容できると判断できる。

これまで、躁状態には、過去には気分安定薬をまず用い、抗精神病薬は次に用いる傾向があった。そのため、効果発現まで時間を要する気分安定薬単剤よりは、抗精神病薬を併用するほうが即効性に優れるということで併用された背景があり、メタ解析の対象となった試験の数も、気分安定薬が先行するものが多かった。一方で、維持療法まで考慮して長期的観点からは、気分安定薬の有用性が高いため、気分安定薬を中心とした、併用療法も重要な選択肢である。

今回のシステムティック・レビューは、超急性期(1週間)から急性期(6週間)のRCTが対象となり、効果と安全性のバランスより併用療法の有用性が示され

た。有効性は寛解率で10%程度の差、安全性に関しては、試験中断率は同程度、いくつかの副作用の頻度の抗精神病薬併用群で10%程度の差であった。維持療法に繋がる長期的な経過に関しては本解析では評価できていない。これらを総合し、CQ2-4.1、CQ2-4.2 どちらに関しても、併用療法の推奨の程度は“弱く”とした。

5.パネル会議の結果

提出された資料を基に議論し、投票結果は以下のようになった。

CQ2-4.1 については、最終的に「行うことを弱く推奨する」となった。

1回目

行うことを強く推奨する:2/13人(15.4%)

行うことを弱く推奨する:11/13人(64.6%)

行わないことを弱く推奨する:0/13人(0%)

行わないことを強く推奨する:0/13(0%)

白票:0/13(0%)

CQ2-4.2 については、最終的に「行うことを弱く推奨する」となった。

1回目

行うことを強く推奨する:1/14人(7.1%)

行うことを弱く推奨する:13/14人(84.6%)

行わないことを弱く推奨する:0/14人(0%)

行わないことを強く推奨する:0/14(0%)

白票:0/14(0%)

【文献】

1. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord.* 1980;2:279-288.
2. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:1216-1223.
3. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1146-1154.
4. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA, Jr., Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, Keeter EL, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially

- nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:62-69.
5. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003;182:141-147.
 6. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, Sweitzer DE. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2004;6:213-223.
 7. Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, Quinlan T, Osuntokun O, Wang WV, Oliff HS, Martenyi F, Kryzhanovskaya LA, Greil W. Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *Br J Psychiatry*. 2008;192:135-143.
 8. Vieta E, T'Joen C, McQuade RD, Carson WH, Jr., Marcus RN, Sanchez R, Owen R, Nameche L. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1316-1325.
 9. Houston JP, Tohen M, Degenhardt EK, Jamal HH, Liu LL, Ketter TA. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1540-1547.
 10. Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B, Hough DW. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2011;129:252-260.
 11. Sachs GS, Vanderburg DG, Edman S, Karayal ON, Kolluri S, Bachinsky M, Cavus I. Adjunctive oral ziprasidone in patients with acute mania treated with lithium or divalproex, part 2: influence of protocol-specific eligibility criteria on signal detection. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1420-1425.
 12. Sachs GS, Vanderburg DG, Karayal ON, Kolluri S, Bachinsky M, Cavus I. Adjunctive oral ziprasidone in patients with acute mania treated with lithium or divalproex, part 1: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:1412-1419.
 13. Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:46-55.
 14. Loze JY, Landsberg W, Rollin L, Eudicone JM, Carson WH, R.D. M. A 12-week, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of aripiprazole in combination with lithium/valproate in partially responsive bipolar mania. *European Psychiatry*. 2013;28.
 15. Xu L, Lu Y, Yang Y, Zheng Y, Chen F, Lin Z. Olanzapine-valproate combination versus olanzapine or valproate monotherapy in the treatment of bipolar I mania: a randomized controlled study in a Chinese population group. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1265-1271.
 16. Sahraian A, Ehsaei Z, Mowla A. Aripiprazole as an adjuvant treatment for obsessive and compulsive symptoms in manic phase of bipolar disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84:267-271.
 17. Yatham LN, Vieta E, Young AH, Moller HJ, Paulsson B, Vagero M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22:212-220.
 18. Biederman J, Lerner Y, Belmaker RH. Combination of lithium carbonate and haloperidol in schizo-affective disorder: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:327-333.
 19. Möller HJ, Kissling W, Riehl T, Bäuml J, Binz U, Wendt G. Doubleblind evaluation of the antimanic properties of carbamazepine as a comedication to haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1989;13:127-136.
 20. Chou JC, Czobor P, Charles O, Tuma I, Winsberg B, Allen MH, Trujillo M, Volavka J. Acute mania: haloperidol dose and augmentation with lithium or lorazepam. *J Clin Psychopharmacol*.

- 1999;19:500-505.
21. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:195-203.
22. Bourin MS, Severus E, Schronen JP, Gass P, Szamosi J, Eriksson H, Chandrashekar H. Lithium as add-on to quetiapine XR in adult patients with acute mania: a 6-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Bipolar Disord.* 2014;2:14.
23. Moosavi SM, Ahmadi M, Monajemi MB. Risperidone versus risperidone plus sodium valproate for treatment of bipolar disorders: a randomized, double-blind clinical-trial. *Glob J Health Sci.* 2014;6:163-167.
24. Tajika A, Hori H, Iga JI, Koshikawa Y, Ogata H, Ogawa Y, Watanabe K, Kato T, Matsuo K, Kato M. Mood Stabilizers and Antipsychotics for Acute Mania: Systematic Review and Meta-Analysis of Augmentation Therapy Versus Monotherapy from the Perspective of Time to the Onset of Treatment Effects. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022;25(10):839-852

CQ 2-5 さまざまな特徴を伴う躁病エピソードの選択薬・治療法はなにか

【要約】

- ① 精神病性の特徴を伴う躁病エピソードに対しては、気分安定薬と抗精神病薬の併用療法を提案する (CQ2-3 参照)。
- ② 混合性の特徴を伴う躁病エピソードに対しては、気分安定薬(バルプロ酸、カルバマゼピン)と抗精神病薬(アリピプラゾール、オランザピン、アセナピン(適応外))の併用療法を提案する。

【解説】

①精神病性の特徴を伴う

精神病性の特徴を伴う躁病エピソードに対しては、いずれかの薬剤やその組み合わせがより有効性が高いというエビデンスはないため、一般の躁病エピソードと同様に、気分安定薬と抗精神病薬との併用療法を提案する。

②混合性の特徴を伴う

混合性の特徴を伴う躁病エピソードに対しては、限られたエビデンスでは、薬剤間に有効性の多少の差がみられるため、気分安定薬ではバルプロ酸もしくは

カルバマゼピン、抗精神病薬ではアリピプラゾール、オランザピン、アセナピン(適応外)のなかから、気分安定薬と抗精神病薬との併用療法を行うことを提案する。薬物療法が奏効しない場合には、修正型電気けいれん療法も有効である。

不安性の苦痛を伴う躁病エピソードに対しては、今のところ、有効性を示された薬剤はない。

緊張病の特徴を伴う躁病エピソードや、せん妄性躁病に対しては、修正型電気けいれん療法が有効であるとの報告がある。

【文献】

1. Fountoulakis KN, Young A, Yatham L et al.: The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and methods of the development of guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 20(2): 98-120, 2017.
2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 20: 97-170, 2018.
3. Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H et al.: The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 2: Review, grading of the evidence, and precise algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol* 20(2): 121-179, 2017.
4. Grunz H, Vieta E, Goodwin GM et al.: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*, 2017.
<http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2017.1384850>
5. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 54:37-42, 1997.
6. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR et al.: A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 67:1501-1510, 2006.
7. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA et al.: A multicenter,

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 65:478-484, 2004.
8. Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in bipolar disorder: pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs* 20:219-231, 2006.
 9. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 20:536-546, 2006.
 10. Suppes T, Eudicone J, McQuade R et al.: Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 107:145-154, 2008.
 11. Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M et al.: Olanzapine versus placebo in acute mania treatment responses in subgroups. *J Clin Psychopharmacol* 23:370-376, 2003.
 12. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J et al.: A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 11: 673-686, 2009.
 13. Azorin J, Sapin C, Weiller E et al.: Effects of asenapine on manic and depressive symptoms in bipolar I patients with mixed episodes: results from post-hoc analyses. *Int Clin Psychopharmacol* 28: e49-e50, 2012.
 14. McIntyre RS, Tohen M, Berk M et al.: DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *J Affect Disord* 150: 378-383, 2013.
 15. Berk M, Tiller JW, Zhao J et al.: Effects of asenapine in bipolar I patients meeting proxy criteria for moderate-to-severe mixed major depressive episodes: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry* 76: 728-734, 2015.
 16. Landbloom RL, Mackle M, Wu X et al.: Asenapine: Efficacy and safety of 5 and 10 mg bid in a 3-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with a manic or mixed episode associated with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 190: 103-110, 2016.
 17. Takeshima M: Treating mixed mania/hypomania: a review and synthesis of the evidence. *CNS Spectr* 22: 177-185, 2017.
 18. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E et al.: The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: The clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 20: 180-195, 2017.
 19. Malhi GS, Bell E, Bassett D et al.: The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorder. *Aus NZ J Psychiatry* 55: 7-117, 2021.
 20. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord* 23: 767-788, 2021.
 21. Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M et al.: Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 23:53-56, 2008.
 22. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A et al.: Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 62:552-555, 2001.
 23. Medda P, Toni C, Mariani MG et al.: Electroconvulsive therapy in 197 patients with a severe, drug-resistant bipolar mixed state: treatment outcome and predictors of response. *J Clin Psychiatry* 76; 1168-1173, 2015.
 24. Cullen C, Kappelmann N, Umer M et al.: Efficacy and acceptability of pharmacotherapy for comorbid anxiety symptoms in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders* 23: 754-766, 2021.
 25. Fink M, Taylor MA.: *Catatonia: A Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment*. Cambridge University Press, Cambridge, 2003. (鈴木一正訳:カトニア:臨床医のための診断・治療ガイド.星和書店, 2007)
 26. Medda P, Toni C, Luchini F et al.: Catatonia in 26 patients with bipolar disorder: clinical features and response to electroconvulsive therapy. *Bipolar Disord* 17: 892-901, 2015.
 27. 加藤忠史:双極性障害:病態の理解から治療戦略まで.第3版.医学書院, 2019
 28. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM 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.
 29. Malhi GS, Bassett D, Boyce P et al.: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 49(12): 1-185, 2015.
 30. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J*

Psychopharmacol 30(6): 495-553, 2016.
31. Karmacharya R, England ML, Öngür D: Delirious mania:
32.

Clinical features and treatment response. J Affect
Disord 109: 312-316, 2008.

第3章 抑うつエピソード

CQ 3-1 抑うつエピソードの治療開始時にはどのように対応するのか

【要約】

- ① 治療開始時には、良好な治療関係を構築するとともに、問診、身体診察、および必要に応じて各種検査を行う。
- ② 抑うつエピソードの治療は薬物療法が中心であり、必要最低限の心理教育も併せて行う。

【解説】

①治療開始時の注意点

抑うつエピソードの治療開始時における対応の概要を表1にまとめた。問診→身体診察→各種検査の一連の流れの中で、治療開始時に丁寧な問診を行うことで良好な治療関係が構築され、その後の身体診察や各種検査がスムーズに進むことが期待される。良好な患者・治療者関係の構築は、治療の基本となる心理教育の導入、および患者の希望や価値観を反映させた共同意思決定の実践においても極めて重要である(CQ1-5参照)。

双極性障害の治療では、薬物療法が中心的役割を担う。薬物療法開始前に、服薬アドヒアランス、治療薬に対する患者の価値観、および過去の治療反応性について確認する。アルコール等の物質関連障害を併

存している場合、薬物治療開始前に使用物質を中止する必要がある。また、再発・再燃が服薬中断に伴うものであることが明らかとなった場合、服薬の再開を検討する。

②抑うつエピソードの治療導入

抑うつエピソードの治療では、ミニマムエッセンスの情報提供を中心とした心理教育は最低限必要である(CQ5-1, CQ5-2参照)。認知行動療法、対人関係・社会リズム療法、家族焦点化療法等の精神療法も補助的役割を担う。精神療法開始時には、治療を行った場合に考えられる利益および不利益について、患者の向き不向きも考慮した上で、あらかじめ十分に検討しておく必要がある。

表 抑うつエピソードの治療開始時における対応の概要

【治療開始時の一般的事項】

良好な治療関係の構築

治療関係の構築に配慮しながら、丁寧な問診をこころがける

治療開始前に把握すべき情報(CQ1-5, CQ7-5 参照)

治療開始前に行う検査(CQ1-4, CQ1-5, CQ7-5 参照)

薬物療法の導入(CQ3-2 参照)

必要最低限の心理教育(CQ5-1, CQ5-2 参照)

精神療法の補助的な導入を検討(第 5 章参照)

【文献】

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 20(2):97-170, 2018.
2. 三浦 智史. 【精神科診療のエビデンス-国内外の重要ガイドライン解説】(第 4 章)双極性障害 CANMAT and ISBD 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *精神医学* 62(5):567-71, 2020.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. *Clinical Guideline CG185*. September 24, 2014. www.nice.org.uk/guidance/cg185. Accessed November 18, 2021.
4. Malhi GS, Bell E, Boyce P, et al.: The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord* 22(8):805-21, 2020.
5. Katz IR, Rogers MP, Lew R, et al. Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(1):24-32.
6. Youssef NA, Aquadro E, Thomas A, et al.: A primary care guide to bipolar depression treatment. *J Fam Pract* 69(7):344-52, 2020.

CQ 3-2 抑うつエピソードの標準的な薬物療法とはどのようなものか

【要約】

- ① 標準的治療として、第 2 世代抗精神病薬(クエチアピン[普通錠は適応外]、ルラシドン、オランザピン)および/または気分安定薬(リチウム[適応外]、ラモトリギン[適応外])が提案される。
- ② 有効性、安全性、忍容性を個別に評価し、患者と話し合い、希望も考慮して決定することが望ましい。

【解説】

①抑うつエピソードの標準的治療薬

本邦で双極性障害抑うつエピソードの保険適用を有する薬剤は、クエチアピン徐放錠(普通錠は適応外)、ルラシドン、およびオランザピンである。これら第 2 世代抗精神病薬 3 剤の有効性はネットワークメタ解析によって支持されており、本邦における第 3 相試験のネットワークメタ解析では、上記 3 剤の有効性が同等であることが示唆された。

気分安定薬のリチウム(適応外)およびラモトリギン(適応外)の有効性も報告されており、これら気分安定薬の使用も考慮される。バルプロ酸(適応外)やカルバマゼピン(適応外)については有効性に関するエビデンスが乏しいため、気分安定薬の中でも優先順位が下がる。なお、抗うつ薬は躁転や急速交代化のリスクが否定できないため、少なくとも単剤での使用は避けるべきである(CQ3-5 参照)。

以上から、本邦における双極性障害抑うつエピソードの標準的治療として、クエチアピン徐放錠、ルラシドン、オランザピン、リチウム、ラモトリギンが提案される。いずれも単剤療法での有効性が報告されているが、第 2 世代抗精神病薬の単剤と気分安定薬の単剤の有用性(有効性、安全性、受容性、忍容性)には大きな違いがなく、本ガイドラインの CQ3-4 では、第 2 世代抗精神病薬と気分安定薬の併用、もしくは気分安定薬同士の併用療法を行うことを弱く推奨している。

②薬物選択の注意点

実際の薬剤選択に際しては、双極性障害抑うつエピソードに対する有効性だけでなく、薬剤の安全性および忍容性も考慮する必要がある。具体的には、薬剤によって、①有効血中濃度あるいは目標用量が異なる、②注意すべき有害事象が異なる、③患者の年齢や身体合併症等により薬剤の安全性や忍容性が変化する、という点にも注意する。これらを個別に評価し、患者と話し合い、希望も考慮した上で薬剤を決定することが望ましい。

本邦では、第 2 世代抗精神病薬 3 剤のみが保険適用を有しているが、糖尿病やパーキンソン病、悪性症候群の既往など、第 2 世代抗精神病薬の使用を避けるべき症例では気分安定薬の選択が安全であり、長期使用における安全性という観点からは、第 2 世代抗精神病薬よりも気分安定薬のほうが優れているとする報告もある。

一方、リチウムは腎機能障害や催奇形性等、ラモトリギンは皮膚障害等のリスクを考慮する必要がある。リチウムは治療域が狭く中毒を呈しやすいため慎重に増量し、血中濃度を定期的にモニタリングしながら用量調整する必要がある(CQ7-1 参照)。また、ラモトリギンは緩徐に増量する必要があるため、有効用量に到達するまでに時間を要する。第 2 世代抗精神病薬ではいずれも早期からの治療効果が期待できるため、症状改善が急がれる場合には気分安定薬に比べて優先される。

第 2 世代抗精神病薬あるいは気分安定薬のどちら

を使用する場合でも、十分量まで増量した後、4 週間以上の十分期間を使用した上で効果判定を行うことが望ましい。また、どの薬剤を選択する場合でも心理

教育は必須であり、患者が納得して服薬が継続できるよう支援する必要がある(CQ1-5, CQ1-9 参照)。

【文献】

1. Kadakia A, Dembek C, Heller V, et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 21(1):249, 2021
2. Kishi T, Yoshimura R, Sakuma K, Okuya M, Iwata N. Lurasidone, olanzapine, and quetiapine extended-release for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 trials in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep.* 40(4):417-422, 2020
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 20(2):97-170, 2018
4. Malhi GS, Bell E, Boyce P, et al.: The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord* 22(8):805-21, 2020
5. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, et al.: Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 269:154-84, 2020
6. 三浦 智史. 【精神科診療のエビデンス-国内外の重要ガイドライン解説】(第4章)双極性障害 CANMAT and ISBD 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *精神医学* 62(5):567-71, 2020
7. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrer IN, et al.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 30(6):495-553, 2016
8. Youssef NA, Aquadro E, Thomas A, et al.: A primary care guide to bipolar depression treatment. *J Fam Pract* 69(7):344-52, 2020
9. Murasaki, M, Koyama, T, Kanba, S, et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression. *Psychopharmacology*, 235 : 2859-2869, 2018
10. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER monotherapies in the treatment of the anxious bipolar patient. *J Affect Disord.* 145: 83-94, 2013
11. Lydiard RB, Culppepper L, Schiöler H, et al. Quetiapine monotherapy as treatment for anxiety symptoms in patients with bipolar depression: a pooled analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 11: 215-225, 2009
12. Endicott J, Rajagopalan K, Minkwitz M, Macfadden W; BOLDER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression: improvements in quality of life. *Int Clin Psychopharmacol.* 22 : 29-37, 2007
13. Young AH, McElroy SL, 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
14. Kato, T, Ishigooka, J, Miyajima, M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression. *Psychiatry and clinical neurosciences.* 74 : 635-644, 2020
15. Loebel A, Cucchiari J, Silva R, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 171 : 160-168, 2014
16. Tohen, M, McDonnell, D. P, Case, M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *The British journal of psychiatry.*201 : 376-382, 2012
17. Katagiri H, Tohen M, McDonnell DP, et al. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:138
18. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 27 : 76-90, 2012

19. Del Matto L, Muscas M, Murru A, et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 116 : 142-153, 2020
20. Rybakowski JK. Lithium treatment in the era of personalized medicine [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Drug Dev Res.* 10, 2020
21. Scott J, Bellivier F, Manchia M, et al. Can network analysis shed light on predictors of lithium response in bipolar I disorder?. *Acta Psychiatr Scand.* 141 : 522-533, 2020
22. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 158 : 906-912, 2001
23. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, 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
24. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry.* 194 : 4-9, 2009
25. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia.* 1999;40(7):985-99.

CQ3-3 双極性障害抑うつエピソードでは、第 2 世代抗精神病薬の単剤療法は気分安定薬の単剤療法より有用(推奨される)か

【推奨】

双極性障害抑うつエピソードでは、第 2 世代抗精神病薬の単剤療法と気分安定薬の単剤療法の有用性(有効性、安全性、受容性、忍容性)には大きな違いがなく、推奨なしとした(エビデンスレベル C)。

【推奨文】

双極性障害抑うつエピソードの患者に対して、第 2 世代抗精神病薬の単剤療法は気分安定薬の単剤療法と比べて 16 週以内の短期において、抑うつ症状の寛解率(B)、抑うつ症状の改善度(B)、社会機能の改善度(B)、自殺関連行動の出現頻度(C)、重篤な有害事象の出現頻度(C)、有害事象による治療中断率(B)、全ての理由による治療中断率(B)に有意な差を認めなかった。ただし、この系統的レビュー・メタ解析に含まれた研究はリチウムとクエチアピンを比較した 3 研究しかなかったことに注意する必要がある。

【解説】

1.はじめに

国内外のガイドラインにおいて、クエチアピンやラルシドンなどの第 2 世代抗精神病薬の単剤療法は双極性障害抑うつエピソードの第 1 選択である。その一方で、気分安定薬の単剤療法の位置付けはガイドラインによって異なる。日本うつ病学会の旧ガイドライン 20201 や CANMAT/ISBD2018 ガイドライン 2 では第 1 選択としてリチウムやラモトリギンの単剤療法を推奨しているが、2017 年の CINP ガイドライン 3 や 2016 年の BAP ガイドライン 4 では、これら気分安定薬は第 2 選択以降の位置付けである。また、先行研究においても双極性障害抑うつエピソードの患者に対して第 2 世代抗精神病薬と気分安定薬のどちらが有用なのか結論が出ていない 5。

そのため、本 CQ では系統的レビューとメタ解析を実施し、双極性障害抑うつエピソードの患者に対して第 2 世代抗精神病薬の単剤療法は気分安定薬の単剤療法と比べて有用かを明らかにするため、それぞれの治療の益と害を検討した。

2.方法

患者(P)を双極性障害抑うつエピソード、介入(I)

を第 2 世代抗精神病薬の単剤療法、コントロール(C)を気分安定薬の単剤療法、アウトカム(O)を抑うつ症状の寛解率、抑うつ症状の改善度、社会機能の改善度、自殺関連行動の出現頻度、重篤な有害事象の出現頻度、有害事象による治療中断率、全ての理由による治療中断率、研究デザインを RCT と設定した。

3.結果

系統的レビューの結果、PICO に合致した RCT は 3 研究 4 論文あり、対象者数は 740 人(抗精神病薬群 571 名、気分安定薬群 169 名)であった。全ての研究がクエチアピンとリチウムを比較しており、研究期間は 2 研究が 8 週間、1 研究が 16 週間だった 6,7,8。今回、定めた 7 つのアウトカム全てにおいて両群間で有意差は認められなかった(抑うつ症状の寛解率(RR = 1.80, 95% CI = 0.51-6.40, p = 0.36, I² = 71%, クエチアピン群: 69.6%, リチウム群: 56.9%)、抑うつ症状の改善度(SMD = -0.22, 95% CI = -0.52-0.08, p = 0.15, I² = 25%)、社会機能の改善度(SMD = 0.00, 95% CI = -0.19-0.18, p = 0.98, I² = 0%)、自殺関連行動の出現頻度(RR = 2.31, 95% CI = 0.41-13.02, p = 0.34,

I2 = 0%, クエチアピン群:1.7%, リチウム群:0.6%)、重篤な有害事象の出現頻度(RR = 1.61, 95% CI = 0.52-4.98, p = 0.41, I2 = 0%, クエチアピン群:3.2%, リチウム群:1.8%)、有害事象による治療中断率(RR = 1.19, 95% CI = 0.76-1.87, p = 0.45, I2 = 0%, クエチアピン群:12.9%, リチウム群:13.0%)、全ての理由による治療中断率(RR = 0.95, 95% CI = 0.74-1.22, p = 0.70, I2 = 0%, クエチアピン群:25.9%, リチウム群:30.2%)。設定した7つのアウトカムのうち、5つのアウトカムはエビデンスレベルBであったが、残り2つのアウトカムはエビデンスレベルCであり、かつ2つのアウトカムとも重大なアウトカムであったことから、総体としてのエビデンスレベルはCとした。

4. 推奨文の作成

以上より、双極性障害抑うつエピソードに対して治療開始から16週の短期に限り、第2世代抗精神病薬の単剤療法は気分安定薬の単剤療法と有用性(有効性、安全性、受容性、忍容性)に大きな違いはない(全体のエビデンスレベルはCであり、弱い推奨)。

この系統的レビュー・メタ解析の重要なリミテーション

この系統的レビュー・メタ解析に含まれた研究は3つしかないこと、リチウムとクエチアピンを比較した研究しかなかったこと、研究ごとに薬剤の用量やリチウムの目標血中濃度が異なること、自殺関連事象や重篤な有害事象以外の有害事象について評価してい

ないこと、16週以内の短期の益と害しか評価できないことに留意しなければならない。また、本邦においてリチウムは双極性障害抑うつエピソードに対して保険適用がないことにも注意が必要である。

5. パネル会議の結果

提出された資料を基に議論し、投票結果は3回とも70%を超えた推奨が得られず、最終的には、「推奨なし」となった。

1回目

行うことを強く推奨する:0/13人(0%)

行うことを弱く推奨する:1/13人(7.7%)

行わないことを弱く推奨する:4/13人(30.8%)

行わないことを強く推奨する:0/13(0%)

白票:8/13(61.5%)

2回目

行うことを強く推奨する:0/13人(0%)

行うことを弱く推奨する:0/13人(0%)

行わないことを弱く推奨する:4/13人(30.8%)

行わないことを強く推奨する:0/13(0%)

白票:9/13(69.2%)

3回目

行うことを強く推奨する:0/13人(0%)

行うことを弱く推奨する:0/13人(0%)

行わないことを弱く推奨する:4/13人(30.8%)

行わないことを強く推奨する:0/13(0%)

白票:9/13(69.2%)

【文献】

1. 日本うつ病学会. 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2020. 2020.
2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, Macqueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Kozicky J, Kanba S, Lafer B, Suppes T, Calabrese JR, Vieta E, Malhi G, Post RM, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;20:97-170.
3. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, Kasper S, Moeller HJ. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: The clinical guidelines. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;pyw109.

4. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J, Barnes T, Cipriani A, Coghill D, Fazel S, Geddes, Jr., Grunze H, Holmes E, Howes O, Hudson S, Hunt N, Jones I, Macmillan I, McAllister-Williams H, Miklowitz D, Morriss R, Munafò M, Paton C, Sahakian B, Saunders K, Sinclair J, Taylor D, Vieta E, Young A. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;30:495-553.
5. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2020;269:154-184.
6. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M. 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*. 2010;71:150-162.
7. Kim SJ, Lee YJ, Lee YJ, Cho SJ. Effect of quetiapine XR on depressive symptoms and sleep quality compared with lithium in patients with bipolar depression. *Journal of affective disorders*. 2014;157:33-40.
8. Gao K, Goto T, Yuan C, Brownrigg B, Conroy C, Chan PK, Serrano MB, Ganocy SJ, Fang F, Calabrese JR. A Pilot Study of the Effectiveness of Lithium Versus Quetiapine Immediate Release Monotherapy in Patients With Bipolar Spectrum Disorders. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2018;38:422-434.

CQ 3-4 双極性障害抑うつエピソードでは、気分安定薬・第 2 世代抗精神病薬の併用療法は、単剤治療より有用か

【推奨】

双極性障害抑うつエピソードの患者に対して、第 2 世代抗精神病薬と気分安定薬の併用、もしくは気分安定薬同士の併用療法を行うことを弱く推奨する(全体のエビデンスレベルは 2C)。

【推奨文】

双極性障害抑うつエピソードの患者に対して、第 2 世代抗精神病薬と気分安定薬、もしくは気分安定薬同士の併用療法は、それぞれの単剤療法と比較して、抑うつ症状の改善度(A)、抑うつ症状の寛解率(B)、Quality of life(QOL)の改善度(B)が有意に高かったが、あらゆる有害事象(B)の出現頻度が高かった。自殺関連行動の発現率(C)、あらゆる理由の治療中断率(B)、躁転率(C)については両群間で有意差を認めなかった。

以上より、双極性障害抑うつエピソードの患者に対して、第 2 世代抗精神病薬と気分安定薬の併用、もしくは気分安定薬同士の併用療法を行うことを弱く推奨する(2C)。ただし、本 CQ のエビデンスは気分安定薬の治療で寛解に至らなかった抑うつエピソード患者のみしか含まれていない点に留意が必要である。

【解説】

1. はじめに

双極性障害の薬物療法に関しては、既存の国内外の治療ガイドラインでは、抑うつエピソードに対する第一選択(推奨される治療)として、クエチアピン、リチウム、オランザピン、ルラシドン、ラモトリギンが挙げられているが、どの薬剤が最適か、どの患者に有効であるかは明確に示されていない。またこれらの治療薬の単剤療法が良いのか、併用療法が良いのかについても十分には検討がなされていない。そのため、本 CQ では系統的レビューとメタ解析を実施し、双極性障害抑うつエピソードに対する第 2 世代抗精神病薬と気分安定薬の併用療法と、それぞれの薬剤の単剤療法の益と害について検討した。

2. 方法

患者(P)を双極性障害抑うつエピソード、介入(I)を気分安定薬・第 2 世代抗精神病薬の併用療法、コントロール(C)を気分安定薬もしくは第 2 世代抗精神病薬の単剤療法、アウトカム(O)を抑うつ症状の寛解

率(益のアウトカム:重要性 9)、あらゆる有害事象の出現頻度(害のアウトカム:重要性 9)、QOL の改善度(益のアウトカム:重要性 8)、あらゆる理由の治療中断率(害のアウトカム:重要性 8)、評価尺度による抑うつ症状の改善度(益のアウトカム:重要性 7)、自殺関連行動の発現率(害のアウトカム:重要性 7)、躁転率(害のアウトカム:重要性 6)、研究デザインを RCT と設定した。

3. 結果

本 CQ に一致して系統的レビュー・メタ解析に含まれた無作為化比較試験は 5 研究であり、対象者数は 1322 人であった(併用療法群 675 人、単剤療法群:647 人)。本研究の対象者の抑うつ症状の重症度はハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale:HDRS)で平均値が併用療法群 22.5 点 vs 単剤療法群 21.9 点(1 論文)、Montgomery Asberg うつ病評価尺度(Montgomery-Åsberg Depression Rating

Scale:MADRS)で平均値が併用療法群 29.7 点 vs 単剤療法群 29.5 点(4 論文)であり、重症域の抑うつエピソードの患者が中心であった。6 つの研究の介入のうち、ルラシドンとリチウムもしくはバルプロ酸の併用療法が 2 研究^{1,2}、オランザピンとバルプロ酸の併用療法が 1 研究³、ziprasidone とリチウム、バルプロ酸もしくはラモトリギンの併用療法が 1 研究⁴、リチウムとラモトリギンの併用療法が 1 研究⁵であった。研究観察期間は介入後 6~8 週間と短期の研究のみであった。

重要な益のアウトカムとして抑うつ症状の改善度、抑うつ症状の寛解率、QOL の改善度を設定した。害のアウトカムとしてあらゆる有害事象の出現頻度、自殺関連事象の発現率、あらゆる理由の治療中断率、躁転率を設定した。アウトカムの観察期間はいずれも 6 週~8 週と短期のアウトカムのみであった。メタ解析の結果、益のアウトカムである抑うつ症状の改善度(MADRS 平均変化量:併用療法群 14.2 点 vs 単剤療法群 12.1 点、HDRS-21 平均変化量:併用療法群 9.4 点 vs 単剤療法群 7.7 点。標準化平均差(SMD) = 0.21, 95% CI = 0.09-0.34, p = 0.001, I² = 25%)、抑うつ症状の寛解率(リスク比(RR) = 1.23, 95% CI = 1.01-1.50, p = 0.04, I² = 40%, 併用療法群:39.0%,単剤療法群:31.6 %)。リスク差(RD) = 0.07, 95% CI = 0.00-0.15, p = 0.05, I² = 50%, 併用療法群:39.0%,単剤療法群:31.6 %)、QOL の改善度(SMD = 0.22, 95% CI = 0.06-0.37, p = 0.005, I² = 22%)において、併用群では、単剤群と比較して有意に高かった。害のアウトカムである、あらゆる有害事象の出現頻度については、併用群は単剤群と比較して有意に高かった(RR = 1.12, 95% CI = 1.03-1.22, p = 0.008, I² = 0%, 併用療法群:71.0%,単剤療法群:63.8 %)。自殺関連事象の発現率(RR = 1.01, 95% CI = 0.65-1.58, p = 0.95, I² = 0%, 併用療法群:7.5%,単剤療法群:7.3 %)、あらゆる理由の治療中断率(RR = 1.14, 95% CI = 0.95-1.36, p = 0.15, I² = 0%, 併用

療法群:27.6%,単剤療法群:24.6 %)、躁転率(RR = 1.09, 95% CI = 0.36-3.27, p = 0.88, I² = 2%, 併用療法群:1.9%,単剤療法群:1.8 %)については両群間で有意な差を認めなかった。

4. 推奨文の作成

設定した7つのアウトカムのうち1つのアウトカムでエビデンスレベル A、4 つのアウトカムでエビデンスレベル Bであったが、残り2つのアウトカムでエビデンスレベル Cとばらつきが大きかったため、総体としてのエビデンスレベルは C(弱いエビデンス)とした。重要なアウトカムである抑うつ症状の寛解率(9 点)ではリスク差 0.07(p=0.05)で益のアウトカムの確実性は高くないと判断した。また本研究に含まれた治療介入の組み合わせは研究毎に異なっており、異質性は高いと判断した。なお、本 CQ に含まれた RCT のうち 1 つが ziprasidone と気分安定薬の併用の有用性を検討しているが、ziprasidone は本邦では未承認の第 2 世代抗精神病薬である。

以上から、治療開始から 6~8 週間の短期に限って、双極性障害抑うつエピソードの患者に対して、第 2 世代抗精神病薬と気分安定薬の併用、もしくは気分安定薬同士の併用療法を行うことを弱く推奨する(2C)。ただし、本 CQ のエビデンスは気分安定薬の治療で寛解に至らなかった抑うつエピソード患者のみしか含まれていない点に留意が必要である。

5. パネル会議の結果

提出された資料を基に議論し、最終的には、「行うことを弱く推奨する」となった。

1 回目

行うことを強く推奨する:0/13 人(0%)

行うことを弱く推奨する:13/13 人(100%)

行わないことを弱く推奨する:0/13 人(0%)

行わないことを強く推奨する:0/13(0%)

白票:0/13(0%)

【文献】

1. Loebel, A. et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The American journal of psychiatry* **171**, 169-177, doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070985 (2014).
2. Suppes, T., Kroger, H., Pikalov, A. & Loebel, A. Lurasidone adjunctive with lithium or valproate for bipolar depression: A placebo-controlled trial utilizing prospective and retrospective enrolment cohorts. *Journal of psychiatric research* **78**, 86-93, doi:10.1016/j.jpsychires.2016.03.012 (2016).
3. Houston, J. P. et al. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry* **70**, 1540-1547, doi:10.4088/JCP.08m04895yel (2009).
4. Sachs, G. S. et al. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry* **72**, 1413-1422, doi:10.4088/JCP.09m05934 (2011).
5. van der Loos, M. L. et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry* **70**, 223-231, doi:10.4088/jcp.08m04152 (2009).

CQ 3-5 双極性障害抑うつエピソードでは、気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬と抗うつ薬の併用は、併用しない場合より有用(推奨される)か

【推奨】

双極性障害抑うつエピソードの患者に対して、気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬への抗うつ薬の併用療法を行わないことを弱く推奨する(2C)。

【推奨文】

双極性障害抑うつエピソードの患者に対して、気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬への抗うつ薬の併用療法は、気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬の単剤治療と比較して、うつ症状評価尺度の点数の変化(短期間)(B)が有意に大きかった。一方、抑うつ症状の寛解者の割合(短期間)(B)、抑うつ症状の寛解者の割合(長期間)(C)、自殺関連行動の増加割合(C)、治療を要する躁転患者の割合/軽躁転患者の割合(B)、あらゆる有害事象の発生率(B)で、両群間で有意な差を認めなかった。なお、うつ症状評価尺度の点数の変化(長期間)については該当するデータが得られず、メタ解析の対象とならなかった。

【解説】

1. はじめに

国内外のガイドラインにおいて、双極性障害抑うつエピソードに対しては気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬の単剤療法が推奨されているが、抗うつ薬の併用療法は多くで推奨されていない。その背景には、有効性への疑問や躁転など有害事象リスクへの懸念がある。2016年にMcGirrらは、双極性障害抑うつエピソードに対する気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬への抗うつ薬の併用療法の安全性と有効性について検証するため、6本のRCTのメタ解析を行った¹。その結果、気分安定薬および第2世代抗精神病薬に対する抗うつ薬の併用療法は、抑うつ症状の改善(うつ病評価尺度における改善度)に効果量は小さいながらも有意に寄与することが示された(標準化平均差(SMD)=0.165)。しかし、反応率や寛解率に関してはプラセボと有意差を認めず、その有効性については議論の余地が残された。また、長期での併用は躁転リスクを高める可能性があることも示唆された。しかしながら、McGirrらのメタ解析に組み入れられた研究数は限られており、また、臨床的にも重要である自殺関連行動への影響や有害事象の発生率といっ

たアウトカムについては検証されておらず、双極性障害抑うつエピソードに対する気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬への抗うつ薬の併用療法の是非についてはさらなる検証が必要な点が多い。

そのため、本CQでは系統的レビューとメタ解析を実施し、双極性障害抑うつエピソードの患者に対して気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬への抗うつ薬の併用療法は、気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬の単剤療法と比べて有用かを明らかにするため、それぞれの治療の益と害を検討した。

2. 方法

患者(P)を双極性障害抑うつエピソード、介入(I)を抗うつ薬の併用療法(気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬に対して)、コントロール(C)を気分安定薬もしくは第2世代抗精神病薬の単剤療法、アウトカム(O)を抑うつ症状の寛解者数の割合(短期間)(益のアウトカム:重要性9)、抑うつ症状の寛解者数の割合(長期間)(益のアウトカム:重要性9)、自殺関連行動の増加割合(害のアウトカム:重要性9)、うつ症状評価尺度の点数の変化(長期間)(益のアウトカム:重要

性 8)、治療を要する躁転患者の割合/軽躁転患者の割合(害のアウトカム:重要性 8)、うつ症状評価尺度の点数の変化(短期間)(益のアウトカム:重要性 7)、あらゆる有害事象の発生率(害のアウトカム:重要性 7)、研究デザインを RCT と設定した。

3. 結果

本 CQ に一致して系統的レビュー・メタ解析に含まれた無作為化比較試験は 8 研究であり²⁻⁹、対象者数は 1536 人であった(併用療法群 637 人、単剤療法群:899 人)。研究の観察期間は、短期間では 6 週～16 週で研究ごとにばらつきがあり、長期間を評価できたのは 2 研究のみで、その観察期間は 52 週と 42 週であった^{4,8}。気分安定薬および第 2 世代抗精神病薬に対する抗うつ薬の併用療法は、気分安定薬もしくは第 2 世代抗精神病薬の単剤療法に比べて、うつ症状評価尺度の点数の変化(短期間)が有意に大きかったが(標準化平均差(SMD) = 0.17, 95%CI = 0.06-0.28, $p = 0.003$, $I^2 = 0\%$)、他のアウトカムにおいては両群間で有意差は認めなかった(抑うつ症状の寛解者数の割合(短期間)(相対危険度(RR) = 1.14, 95%CI = 0.93-1.40, $p = 0.21$, $I^2 = 41\%$ 、抗うつ薬併用群: 38.7%, 非併用群: 34.6%)、抑うつ症状の寛解者数の割合(長期間)(RR = 1.16, 95%CI = 0.70-1.90, $p = 0.56$ 、抗うつ薬併用群: 37.3%, 非併用群: 32.2%)、自殺関連行動の増加割合(RR = 0.72, 95%CI = 0.30-1.71, $p = 0.46$, $I^2 = 0\%$ 、抗うつ薬併用群: 1.83%, 非併用群: 1.65%)、治療を要する躁転患者の割合/軽躁転患者の割合(RR = 1.01, 95%CI = 0.71-1.43, $p = 0.97$, $I^2 = 0\%$ 、抗うつ薬併用群: 8.74%, 非併用群: 8.10%)、あらゆる有害事象の発生率(RR = 1.08, 95%CI = 0.70-1.65, $p = 0.73$, $I^2 = 51\%$ 、抗うつ薬併用群: 20.3%, 非併用群: 19.8%))。なお、うつ症状評価尺度の点数の変化(長期間)に関しては、該当するデータが得られず、メタ解析の対象とならなかった。前述のアウトカムのうち、4 つのアウトカム(抑うつ症状の寛解者数の割合(短期間)、治療を要する

躁転患者の割合/軽躁転患者の割合、うつ症状評価尺度の点数の変化(短期間)、あらゆる有害事象の発生率)はエビデンスレベル B、2 つのアウトカム(抑うつ症状の寛解者数の割合(長期間)、自殺関連行動の増加割合)はエビデンスレベル C であった。抑うつ症状の改善度(短期間)は介入群が統計学的に有意に高い結果となったが、その効果量(SMD=0.17)は小さいものであった。他のアウトカムでは、両群間で有意差な差を認めなかった。よって、全体的にエビデンスが弱く、また長期的なアウトカムの評価が乏しいため、総体としてエビデンスレベルは C とした。

4. 推奨文の作成

結果としては、McGirr らのメタ解析の結果と同様に、抑うつ症状の改善(うつ病評価尺度における改善度)に抗うつ薬の併用療法(気分安定薬もしくは第 2 世代抗精神病薬に対して)は有意に寄与するという結果であったが、その効果量は小さく(SMD=0.17)、このアウトカムの重要性も他アウトカムに比べて低かった(重要性: 7)。また、他のすべてのアウトカムにおいて統計学的に有意差を認めなかった。総合的な結果、抗うつ薬を気分安定薬や第 2 世代抗精神病薬に付加することによる益は小さいものと考えられ、また、潜在的な害、すなわち経済的デメリットや剤数の増加により煩雑となる薬剤管理が必然的に発生すると考えられる(パネル会議において、当事者からも、治療効果が高いのであれば、使用薬剤数は少ないに越したことはないという意見もあがった)。そのため、ガイドラインの推奨としては下記とした。

双極性障害抑うつエピソードの患者に対して、気分安定薬もしくは第 2 世代抗精神病薬への抗うつ薬の併用療法を行わないことを弱く推奨する(2C)。

なお、今回の系統的レビュー・メタ解析の策定段階では予定していなかったが、気分安定薬・抗精神病薬を分けてのサブグループ解析を実施した。「抑うつ症状の寛解者数の割合(短期間)」に関して、気分安定薬を使用した場合には両群(つまり、気分安定薬と抗うつ薬の併用療法群と気分安定薬の単剤療法群)で

は有意差を認めなかったが、第 2 世代抗精神病薬を使用した場合には、第 2 世代抗精神病薬と抗うつ薬の併用療法群が第 2 世代抗精神病薬の単剤療法群よりも有意に寛解者数の割合が高かった(RR 1.51, 95CI: 1.15-1.96)。しかしながら、第 2 世代抗精神病薬を使用した場合のサブグループ解析に組み入れられた研究は 2 本のみであり、leave-one-out 感度分析の結果、そのうちの 1 本³のみが有意な結果に寄与することが示された。この研究³は、本邦では未承認薬である fluoxetine とオランザピンの併用の効果を検証したものであった。同様に、気分安定薬・抗精神病薬を分けてのサブグループ解析を「うつ症状評価尺度の点数の変化(短期間)」でも実施した結果、気分安定薬を使用した場合、第 2 世代抗精神病薬を使用した場合のいずれにおいても、抗うつ薬の併用療法群が、気分安定薬もしくは第 2 世代抗精神病薬の単剤療法群よりも有意にうつ症状の改善率が大きかった。ただし、第 2 世代抗精神病薬を使用した場合の結果については組み入れられた論文が 1 本のみであり³、結果の解釈には慎重になるべきであると考えた。よって、今回のサブグループ解析の結果は、前述の全体としてのガイドライン推奨には大きな影響は与えないと考えられる。

今回の系統的レビュー・メタ解析の重要な限界点

この系統的レビュー・メタ解析に包含された RCT は 8 つしかなく、研究ごとに使用された抗うつ薬、気分安定薬もしくは第 2 世代抗精神病薬の種類が異なることに留意しなければならない。また、本邦において未承認薬である agomelatine および fluoxetine が使用された研究も含まれている。データスクリーニング時点ではケタミンを抗うつ薬として用いた研究が数報同定されたが、いずれも同一のオリジナル研究を基にした研究であり、研究間の被験者の重複および他研究よりも超短期間でのアウトカム設定であったことから、これらの研究データは今回のメタ解析には含まれていない。今回のメタ解析において、両群で有意差が認められたアウトカムである「うつ症状評価尺度

の点数の変化(短期間)」に包含された RCT は 6 つであったが、そのうち 2 研究からはデータが入手できなかった^{8,9}。しかしながら、先行研究¹には同 2 研究に関してメタ解析に利用可能なデータ(標準偏差と標準誤差)が示されていたため、本アウトカムに関するメタ解析は前述の 6 つの RCT を組み入れ、generic inverse variance method を用いて解析を実施した。また、本メタ解析に組み入れられた多くの研究では、16 週以内という短期の益と害しか評価できておらず、長期的な評価は十分ではない。そのため、長期的な抗うつ薬併用による潜在的な害(例: 躁転リスクの増加や有害事象の増加など)(先行研究¹では、52 週間にわたる長期的な観察期間においては、抗うつ薬の併用療法が躁転リスクの増加に有意に関連したという結果が報告されている)や経済的デメリットは十分に評価できていないことにも留意する必要がある。

5. パネル会議の結果

同様の臨床疑問に対する先行研究¹の結果との異同について議論されたが、(パネル会議が実施された時点では)システマティックレビューチームでは十分検討されていなかった。いくつか再解析、サブ解析を行う必要があり、その結果が今回の推奨文と大きく変わる場合には改めて推奨会議を開くこととして、暫定的に投票を行い、今回の投票では「行わないことを弱く推奨する」となった。

1 回目

行うことを強く推奨する: 0/14 人(0%)

行うことを弱く推奨する: 1/14 人(7.1%)

行わないことを弱く推奨する: 9/14 人(64.3%)

行わないことを強く推奨する: 1/14(7.1%)

白票: 2/13(14.3%)

2 回目

行うことを強く推奨する: 0/14 人(0%)

行うことを弱く推奨する: 0/14 人(0%)

行わないことを弱く推奨する: 14/14 人(100%)

行わないことを強く推奨する: 0/14(0%)

白票: 0/13(0%)

パネル会議実施後、システマティックレビューチームより再解析結果が示された。再解析により一部有意差が出たものがあったが、その効果量は小さく、推奨文

の変更はなかった。そのため、メール審議にて全員一致で「修正案のとおりで良い」となった。

【文献】

1. McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, et al. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(12):1138-1146. doi:10.1016/S2215-0366(16)30264-4
2. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):906-912. doi:10.1176/appi.ajp.158.6.906
3. 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*. 2003;60(11):1079-1088. doi:10.1001/archpsyc.60.11.1079
4. Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM, et al. Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2016;208(1):78-86. doi:10.1192/bjp.bp.114.147587
5. Altshuler LL, Sugar CA, McElroy SL, et al. Switch Rates During Acute Treatment for Bipolar II Depression With Lithium, Sertraline, or the Two Combined: A Randomized Double-Blind Comparison. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):266-276. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15040558
6. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(12):1715-1719. doi:10.4088/jcp.v65n1218
7. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression--lack of manic induction. *J Affect Disord*. 2005;87(1):121-130. doi:10.1016/j.jad.2005.02.018
8. Ghaemi SN, Whitham EA, Vohringer PA, et al. Citalopram for Acute and Preventive Efficacy in Bipolar Depression (CAPE-BD): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(1). doi:10.4088/JCP.19m13136
9. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007;356(17):1711-1722. doi:10.1056/NEJMoa064135

CQ 3-6 抑うつエピソードの非薬物療法にはどのようなものがあるか

【要約】

- ① 自殺の危険が切迫している場合、身体衰弱の進行や重篤な精神症状のため速やかな改善を要する場合などに修正型電気けいれん療法の実施を検討する。
- ② 双極性障害抑うつエピソードに修正型電気けいれん療法は有用である場合がある。
- ③ 修正型電気けいれん療法の導入に際しては、気分安定薬の中止を検討し、躁転リスクを評価するなど慎重に判断を行い、患者・家族へ丁寧に説明した上で話し合い、希望も考慮して決定することが望ましい。

【解説】

修正型電気けいれん療法

(modified-Electroconvulsive therapy : mECT)

双極性障害抑うつエピソードに対する mECT の有効性は確立していないが、mECT は薬物療法より反応率が高く治療効果の発現も早いことから、実臨床において有用と思われる。

mECT が適応となる状況としては、

- 1) 自殺の危険が切迫している場合
- 2) 低栄養や脱水などで身体衰弱が進行している場合
- 3) 昏迷や錯乱などの精神症状が重篤で迅速な改善が必要な場合
- 4) 妊娠や身体合併症のため薬物療法による危険性が高く mECT の方がより安全と判断される場合
- 5) 過去に mECT が著効した場合
- 6) 適切な薬物療法にもかかわらず長期間に改善しない場合

などがあげられる。

リチウムは認知機能障害や発作後せん妄、遷延性けいれん、覚醒遅延を起こしうるため、実施前に中止を検討する。抗てんかん薬や BZP 系薬剤は mECT による痙攣発作を抑制するため、実施前に中止を検討する。

mECT は麻酔薬と筋弛緩薬を用いて行われるが、有害事象として記憶障害や頭痛、筋肉痛、一過性の血圧上昇、せん妄、躁転、麻酔薬による悪性過高熱や遷延性無呼吸が生じることもある。ゆえに、脳腫瘍などの頭蓋内占拠性病変、脳動脈瘤、脳血管奇形、最近発症した心筋梗塞や脳出血、脳梗塞、重度の呼吸器疾患は相対的禁忌である。

導入に際しては、その適否をカンファレンスなどで慎重に判断し、患者と家族へ丁寧に説明した上で十分に話し合い、希望も考慮して決定することが望ましい。

反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS)

メタ解析によると、rTMS は抑うつ症状を改善する可能性が示唆されたが、方法論的な問題から有効性を結論づけることはできなかった。海外のガイドラインでも推奨には至っていない。

高照度光療法

高照度光療法については有効性を支持するメタ解析と支持しないメタ解析があり、十分なエビデンスが得られているとは言いがたい。治療プロトコルの最適化や予測因子の探索などの課題も残されている。

運動療法

系統的レビューでも有効性は明らかとなっておらず、エビデンスは不足している。

迷走神経刺激療法(vagus nerve stimulation : VNS)

通常治療との併用で自殺率が減少する可能性も示唆されているが、有効性を明らかにするための大規模なRCTが必要である。

脳深部刺激療法(deep brain stimulation : DBS)

エビデンスが乏しく、有効性が十分には検討されていない。躁転や衝動性のリスクも指摘されている。

経頭蓋直流電気刺激法(transcranial direct current stimulation : tDCS)

RCT やメタ解析が報告されているものの、方法論的問題から有効性が十分に検証されているとは言いがたい。

サプリメント

メタ解析にて、オメガ-3 脂肪酸は薬物療法の補助として残遺抑うつ症状に有効であるという報告がある。

精神療法

抑うつエピソードには専門的な精神療法も検討可能である(詳細は第5章を参照)。

【文献】

1. Abrams R : Electroconvulsive Therapy 4th ed. Oxford University Press, New York, 2002 [一瀬邦弘, 本橋信高, 中村満(監訳) : 電気けいれん療法. へるす出版, 2005]
2. Holmberg G, Thesleff S : Succinyl-choline-iodide as a muscular relaxant in electroshock therapy. Am J Psychiatry 108 : 842-846, 1952
3. パルス波治療器の適正使用について : 厚生労働省医薬局審査管理課長医薬審発第 0613001 号, 平成 14 年 6 月 13 日通達
4. UK ECT Review Group : Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 361 : 799-808, 2003
5. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, et al. : Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. Am J Psychiatry 172 : 41-51, 2015
6. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, et al. : ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression. Acta Psychiatr Scand. 139 : 214-226, 2019
7. American Psychiatric Association, Task Force on Electroconvulsive Therapy : The practice of ECT : recommendations for treatment and privileging. Convuls Ther. 6 : 85-120, 1990
8. Mankad MV, Beyer JL, Weiner RD, et al. : Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy. American Psychiatric Association, Washington DC, 2010(本橋伸高, 上田論監訳 : パルス波 ECT ハンドブック. 医学書院, 東京, 2012)
9. 日本精神神経学会 ECT・rTMS 等検討委員会編 : ECT グッドプラクティス. 新興医学出版社. 2020
10. 癲癇療法用脳向け電気刺激装置サイマトロン取り扱い説明書. 2018 年 9 月 4 日 (第 12 版) https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/md/PDF/270308/270308_21400BZY00246000_1_01_12.pdf.
11. 武井史郎, 和田健, 福本拓治 : 気分障害患者における修正型電気けいれん療法による躁転. 精神科治療学, 23 : 1395-1398, 2008
12. Prudic J, Haskett RF, McCall WV, et al. : Pharmacological strategies in the prevention of relapse after electroconvulsive therapy. J ECT. 29 : 3-12, 2013
13. 日本精神神経学会 ECT・rTMS 等検討委員会編 : ECT グッドプラクティス. 新興医学出版社. 2020
14. ECT 施行マニュアル作成の手引き - 日本総合病院精神医学会 http://psy.umin.ac.jp/content/document/sakusei-tebiki_ect_practice_manual.pdf
15. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, et al.: The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol 20(2):180-95, 2017
16. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al.: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord

- 20(2):97-170, 2018
17. Nguyen TD, Hieronymus F, Lorentzen R, et al. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 15;279:250-255. 2021
 18. Hirakawa H, Terao T, Muronaga M, Ishii N. Adjunctive bright light therapy for treating bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav.* 2020;10(12):e01876.
 19. Dallspezia S, Benedetti F. Antidepressant light therapy for bipolar patients: A meta-analyses. *J Affect Disord.* 2020;274:943-948.
 20. Wang S, Zhang Z, Yao L, Ding N, Jiang L, Wu Y. Bright light therapy in the treatment of patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232798. Published 2020 May 21.
 21. Takeshima M, Utsumi T, Aoki Y, et al. Efficacy and safety of bright light therapy for manic and depressive symptoms in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 74(4):247-256, 2020
 22. Hirakawa H, Terao T, Muronaga M, et al. Adjunctive bright light therapy for treating bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav* 10(12):e01876, 2020
 23. Gottlieb JF, Goel N, Chen S, Young MA. Meta-analysis of sleep deprivation in the acute treatment of bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;143(4):319-327.
 24. Melo MC, Daher Ede F, Albuquerque SG, et al. Exercise in bipolar patients: A systematic review. *J Affect Disord* 198:32-8, 2016
 25. McAllister-Williams RH, Sousa S, Kumar A, et al. The effects of vagus nerve stimulation on the course and outcomes of patients with bipolar disorder in a treatment-resistant depressive episode: a 5-year prospective registry. *Int J Bipolar Disord* 8(1):13, 2020
 26. Gippert SM, Switala C, Bewernick BH, et al. Deep brain stimulation for bipolar disorder-review and outlook. *CNS Spectr* 22(3):254-257, 2017
 27. Widge AS, Licon E, Zorowitz S, et al. Predictors of Hypomania During Ventral Capsule/Ventral Striatum Deep Brain Stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28(1):38-44.
 28. Dondé C, Amad A, Nieto I, et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*78:123-131, 2017
 29. Sampaio-Junior B, Tortella G, Borrión L, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation as an Add-on Treatment for Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 75(2):158-166, 2018
 30. McClintock SM, Martin DM, Lisanby SH, et al. Neurocognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar and bipolar depression: Findings from an international randomized controlled trial. *Depress Anxiety* 37(3):261-272, 2020
 31. Ashton MM, Dean OM, Marx W, et al. Diet quality, dietary inflammatory index and body mass index as predictors of response to adjunctive N-acetylcysteine and mitochondrial agents in adults with bipolar disorder: A sub-study of a randomised placebo-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 54(2):159-172, 2020
 32. Grosso G, Pajak A, Marventano S, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 9(5):e96905, 2014
 33. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.*18(2):89-101, 2016
 34. Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Ikeda M, Iwata N. Omega-3 fatty acids for treating residual depressive symptoms in adult patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized, placebo-controlled trials [published online ahead of print, 2021 Jul 6]. *Bipolar Disord.* 10.1111/bdi.13115, 2021
 35. 厚生労働省「『統合医療』に係る 情報発信等推進事業」ホームページ
— <https://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/communication/c03/05.html>
 36. Marsh WK, Penny JL, Rothschild AJ. Vitamin D supplementation in bipolar depression: A double blind placebo controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2017 Dec;95:48-53.
 37. Berk M, Turner A, Malhi GS, et al. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo. *BMC Med.* 2019 Jan 25;17(1):18.
 38. Toniolo RA, Silva M, Fernandes FBF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of creatine monohydrate as adjunctive treatment for bipolar depression. *J Neural Transm (Vienna).* 2018 Feb;125(2):247-257.

CQ 3-7 抑うつエピソードの治療反応性に影響を及ぼす要因はどのようなものがあるか

【要約】

- ① 抑うつエピソードの治療反応性を予測する臨床的要因は乏しい。
- ② 薬物療法が十分量に達してから 2 週後でも一定の効果が得られない場合、治療内容を再検討しても良い。

【解説】

① 抑うつエピソードの治療反応性を予測する臨床的要因

治療反応性を予測する客観的指標の存在は、多剤併用や副作用、治療抵抗性の回避に繋がる。治療反応性に関して、遺伝子や神経画像、神経生理といった生物学的マーカーが数多く研究されてきたが、現時点で臨床応用可能なものは見出されていない。臨床所見に関しても、ほとんどがリチウムの長期予防効果を標的とした反応性予測であり、抑うつエピソードの治療反応性に関する研究はごく僅かしかない。

リチウムの治療反応の予測因子として躁状態や再発・再燃予防に関する特徴は知られているものの、抑うつエピソードに特異的なものはない。躁状態や再発・再燃予防に関するリチウム反応予測因子は、1) 躁-抑うつ-間欠期(M-D-I パターン)の経過をとること、2) 急速交代型ではないこと、3) 精神病症状がな

いこと、4) 双極性障害の家族歴があること、5) 病相回数が少ないこと、6) 罹病期間が短いこと、7) 発症年齢が遅いこと、8) 入院回数が少ないこと、9) 家族にリチウム反応者がいること、である(CQ3-2 参照)。

② 治療内容の再検討

双極性障害抑うつエピソードの治療薬に関する臨床試験データをプール解析した研究によると、治療 2 週目での改善は必ずしもその後の回復を予測しなかったが、治療開始 2 週間で一定の効果が得られない場合には非反応である可能性が高かった。なお、ラモトリギンに関しては緩徐な増量が必要であるため該当しない。以上から、過少投与による非反応を除外する必要も勘案して、治療用量に達してから 2 週間が経過しても一定の効果が得られない場合に治療内容を再検討しても良いといえる。

【文献】

1. Hui TP, Kandola A, Shen L, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;140(2):94-115.
2. Woo YS, Yoon BH, Song JH, et al. Clinical correlates associated with the long-term response of bipolar disorder patients to lithium, valproate or lamotrigine: A retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227217.
3. Mizushima J, Uchida H, Tada M, Suzuki T, Mimura M, Nio S. Early Improvement of Specific Symptoms Predicts Subsequent Recovery in Bipolar Depression: Reanalysis of the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) Data. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(2):e146-e151.
4. Caldieraro MA, Walsh S, Deckersbach T, et al. Decreased activation and subsyndromal manic symptoms predict lower remission rates in bipolar depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(10):994-1002.
5. Fung VC, Overhage LN, Sylvia LG, et al. Complex polypharmacy in bipolar disorder: Side effect burden, adherence, and response predictors. *J Affect Disord*. 2019;257:17-2
6. Kemp DE, Ganocy SJ, Brecher M, et al. Clinical value

of early partial symptomatic improvement in the prediction of response and remission during short-

term treatment trials in 3369 subjects with bipolar I or II depression. *J Affect Disord.* 2011;130(1-2):171-179.

CQ 3-8 抑うつエピソードのタイプ・特徴ごとに有効な治療法があるか

CQ 3-8.1 不安(不安症)を伴う抑うつエピソードに対して有効な治療はなにか

【要約】

- ① 抑うつエピソードでみられる不安(不安症)に対しては、クエチアピン(普通錠は適応外)、オランザピン、ラシドンの使用を提案する。
- ② SSRI の投与は慎重に判断し、BZP 系抗不安薬は原則使用しないことを提案する。

【解説】

①抑うつエピソードでみられる不安(不安症)に対する第2世代抗精神病薬の使用

併存する不安症/不安症状に対する治療のエビデンスは乏しく、十分なコンセンサスも得られていない。不安症を併存したりチウム維持治療中の寛解期の患者に対してオランザピンまたはラモトリギンを付加した試験では、ともに不安症状は軽減したが、オランザピン群の方がより高い効果が得られた。パニック症あるいは全般性不安症を併存した双極性障害を対象とした、クエチアピン、divalproex (注:バルプロ酸とバルプロ酸塩の1:1配合剤)、プラセボの3群によるRCTでは、divalproex やプラセボに比べてクエチアピンで有意に不安症状の改善がみられた。併存する不安症状に関しては、双極性障害抑うつエピソードに対するRCTの結果から第2世代抗精神病薬の有効性が示唆されている。クエチアピンは2つの大規模試験をプール解析した結果から、オランザピンについては大規

模臨床試験の事後解析から不安症状の改善が報告されている。ラシドンも不安症状に対する効果が示されているが、抑うつエピソードに伴う症状であることに留意すべきである。

②SSRI および BZP 系抗不安薬の使用

通常不安症や不安症状に対する治療では、SSRI や BZP 系抗不安薬が用いられるが、双極性障害では SSRI は躁転や気分不安定化が、BZP は薬物依存や病相不安定化のリスクが懸念され、慎重な使用が求められる。

双極性障害抑うつエピソードに伴う不安症状に対してパロキセチンの有効性を示す報告もあるが、うつ症状に対する効果はプラセボと有意差がなく、使用する意義は限られる。その他、バルプロ酸の抗不安作用も報告されているが、小規模試験で一致した結果も得られていない。

【文献】

1. Yapici Eser H, Kacar AS, Kilciksiz CM, et al. Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Front Psychiatry*. 2018;9:229.
2. Pavlova B, Perlis RH, Mantere O, et al. Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(6):1107-1115.
3. Seeberg I, Nielsen IB, Jørgensen CK, et al. Effects of psychological and pharmacological interventions on anxiety symptoms in patients with bipolar disorder in full or partial remission: A systematic review. *J Affect Disord*. 2021;279:31-45.
4. Maina G, Albert U, Rosso G, et al. Olanzapine or

- lamotrigine addition to lithium in remitted bipolar disorder patients with anxiety disorder comorbidity: a randomized, single-blind, pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):609-616.
5. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Hidalgo RB, et al. Randomized, placebo-controlled trial of quetiapine XR and divalproex ER monotherapies in the treatment of the anxious bipolar patient. *J Affect Disord*. 2013;145(1):83-94.
 6. Sheehan DV, McElroy SL, Harnett-Sheehan K, et al. Randomized, placebo-controlled trial of risperidone for acute treatment of bipolar anxiety. *J Affect Disord*. 2009;115(3):376-385.
 7. Lydiard RB, Culpepper L, Schiöler H, et al. Quetiapine monotherapy as treatment for anxiety symptoms in patients with bipolar depression: a pooled analysis of results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(5):215-225.
 8. Tohen M, Calabrese J, Vieta E, et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord*. 2007;104(1-3):137-146.
 9. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014;171(2):160-168.
 10. Kato T, Ishigooka J, Miyajima M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(12):635-644.
 11. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, et al. Benzodiazepine use and risk of recurrence in bipolar disorder: a STEP-BD report. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):194-200.
 12. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):163-174.

CQ 3-8.2 混合性の特徴を伴う抑うつエピソードに対して有効な治療はなにか

【要約】

- ① 気分安定薬よりも第 2 世代抗精神病薬(特にオランザピンとルラシドン)の使用を提案する。
- ② 抗うつ薬の使用を避けることを提案する。

【解説】 (特定用語「混合性の特徴を伴う」に関しては CQ1-3 参照)

① 混合性の特徴を伴う抑うつエピソードの治療薬

双極性障害を対象とした複数の RCT を post hoc 解析した結果、オランザピンは「混合性の特徴を伴う抑うつエピソード」および「混合性うつ病」に対してプラセボよりも有意に治療反応率が高かった。

双極 I 型障害を対象としたルラシドンの RCT を post hoc 解析した研究では、「混合性の特徴」を有する抑うつエピソードに対して、ルラシドンはプラセボに比べて有意に抑うつ症状の軽減と治療反応率・寛解率の改善を示した。

他の第 2 世代抗精神病薬に関しては、アリピプラゾール、アセナピン、パリペリドンで混合性エピソード (DSM-IV) に対する有効性が報告されているのみである。しかし、CANMAT/ISBD2018 ガイドラインでは、メタ解析の結果から「第 2 世代抗精神病薬には混

合性の特徴を軽減する作用がある」としている。

気分安定薬の中では、carbamazepine 徐放剤 (本邦未承認) の混合性エピソード (DSM-IV) に対する効果が報告されているものの、リチウムやバルプロ酸、ラモトリギンの有効性は明らかとなっていない。しかし、リチウムの自殺予防効果を考慮すると、自殺の危険が高いとされる混合状態ではリチウムは一つの選択肢となりえる。

② 混合性の特徴を伴う抑うつエピソードに対する抗うつ薬の使用

混合状態における抗うつ薬使用は自殺の可能性を高めてしまう危険が懸念されるため、避けることが望ましい。

【文献】

1. Vázquez GH, Lolic M, Cabrera C, et al. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;225:756-760.
2. Tohen M, Kanba S, McIntyre RS, et al. Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. *J Affect Disord.* 2014;164:57-62.
3. Benazzi F, Berk M, Frye MA, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(10):1424-1431.
4. McIntyre RS, Cucchiaro J, Pikelov A, et al. Lurasidone in the treatment of bipolar depression with mixed (subsyndromal hypomanic) features: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(4):398-405.
5. Pompili M, Vazquez GH, Forte A, et al. Pharmacologic Treatment of Mixed States. *Psychiatr Clin North Am.* 2020;43(1):167-186.
6. Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: a systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2016; 17:241.
7. Weisler RH, Hirschfeld R, Cutler AJ, et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy in

bipolar disorder : pooled results from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Drugs*. 2006;20(3):219-231.

8. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The

International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170(11):1249-1262.

CQ 3-8.3 精神病症状を伴う抑うつエピソードに対して有効な治療はなにか

【要約】

気分安定薬(特にリチウム)の有効性は否定されていないが、臨床経験に基づいて、第 2 世代抗精神病薬や修正型電気けいれん療法を検討する。

【解説】

米国精神医学会のガイドライン(2002 年)では抗精神病薬と電気けいれん療法(ECT)が推奨され、CANMAT/ISBD2018 ガイドラインでも「臨床経験から ECT と抗精神病薬が極めて有効であることが示唆される」との記述にとどまる。いずれも単極性うつ病や統合失調症での有効性を外挿した結論に過ぎず、今後の検証が待たれる。

デンマークのレジスターベース調査によると、非精神病性の双極性障害抑うつエピソードに比べて、精

神病性では抗精神病薬(主に第 2 世代抗精神病薬)の使用が多く、併用療法に関しても抗うつ薬と抗精神病薬の併用が多かった。また、外来の双極性障害患者を対象とした効果比較研究(Bipolar CHOICE)を二次解析した結果、精神病性而非精神病性の間で、リチウムとクエチアピンで結果に有意な差はみられず、抑うつエピソードの改善経過や寛解までの時間に関しても有意な差を認めなかった。

【文献】

1. Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, et al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry*. 2003;44(4):263-269.
2. Caldieraro MA, Sylvia LG, Dufour S, et al. Clinical correlates of acute bipolar depressive episode with psychosis. *J Affect Disord*. 2017;217:29-33
3. Bjørklund LB, Horsdal HT, Mors O, et al. Psychopharmacological treatment of psychotic mania and psychotic bipolar depression compared to non-psychotic mania and non-psychotic bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2017;19(6):505-512.
4. Caldieraro MA, Dufour S, Sylvia LG, et al. Treatment outcomes of acute bipolar depressive episode with psychosis. *Depress Anxiety*. 2018;35(5):402-410.
5. Kuperberg M, Katz D, Greenebaum SLA, et al. Psychotic symptoms during bipolar depressive episodes and suicidal ideation. *J Affect Disord*. 2021;282:1241-1246.
6. Rothschild AJ, Winer J, Flint AJ, et al. Missed diagnosis of psychotic depression at 4 academic medical centers. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(8):1293-1296.
7. 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*. 2003;60(11):1079-1088.
8. Young AH, McElroy SL, 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*. 2010;71(2):150-162.

CQ 3-8.4 双極 II 型障害の抑うつエピソードに対して有効な治療はなにか

【要約】

- ① 双極 II 型障害に特化した臨床試験が乏しく、十分なエビデンスは存在しない。
- ② 治療選択は限られるが、クエチアピン(普通錠は適応外)、リチウム(適応外)、ラモトリギン(適応外)の使用を提案する。

注)各薬剤の保険適応上の傷病名は「双極性障害」であり、双極 I 型・双極 II 型を区別していない。

【解説】

①双極 II 型障害抑うつエピソードの治療に関するエビデンス

双極性障害抑うつエピソードの臨床試験(特に RCT)はほとんどが双極 I 型障害を対象としており、双極 II 型障害の薬物療法に関するエビデンスは限られている。

②双極 II 型障害抑うつエピソードの治療選択肢

RCT のプール解析により双極 II 型抑うつエピソードに対するクエチアピンの有効性が確認されている。双極 I 型障害に比べて双極 II 型障害ではクエチアピンの初期反応は緩徐であったものの、8 週間には同等の改善が得られており、リチウムやパロキセチン、プラセボよりも有意に抑うつ症状を改善していた。また、本邦で承認されたクエチアピン徐放錠の臨床試験(治療)では、双極 II 型障害が 70%以上を占めていた。他の第 2 世代抗精神病薬に関しては双極 II 型障害を対象とした臨床試験はほとんどない。

リチウムに関しては、双極 I 型・II 型を含む小規模のクロスオーバー試験およびプラセボ群を設けない 2 つの前向き臨床試験で抑うつエピソードに対する有効性が確認されている。しかし、対照薬として用いられたクエチアピンの臨床試験では、改善効果はプラセボ

と有意差がなかった。

ラモトリギンでは双極 II 型抑うつエピソードを対象とした RCT が行われたものの、プラセボを上回る効果は認められなかった。しかし、オープンラベルの比較試験でリチウムと同等の効果が示されており、双極 I 型障害に対する有効性や病相予防効果を考慮して、CANMAT/ISBD 2018 ガイドラインでは第 2 選択薬としている。

双極 I 型障害と異なり、双極 II 型障害では抗うつ薬の使用も治療選択肢となりうる。混合状態を伴わない双極 II 型抑うつエピソードを対象とした RCT によると、リチウムとの比較でベンラファキシンとセルトラリンはともに改善効果を示した。躁転率もリチウムと有意差がなかった。双極 I 型障害と比べて躁転の危険は低いと考えられるが、抗うつ薬を一括りにして上記の結果を適用すべきではない。抗うつ薬使用は慎重に判断すべきであり、気分安定薬や第 2 世代抗精神病薬の併用が安全と思われる。

そのほか、双極 II 型障害の抑うつエピソードに対しても専門的な精神療法の併用が検討される。詳細については第 5 章を参照のこと。

【文献】

1. Datto C, Pottorf WJ, Feeley L, et al. Bipolar II compared with bipolar I disorder: baseline characteristics and treatment response to quetiapine in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical trials of acute bipolar depression. *Ann Gen Psychiatry*. 2016;15:9.
2. Young AH, Calabrese JR, Gustafsson U, et al.

- Quetiapine monotherapy in bipolar II depression: combined data from four large, randomized studies. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1:10.
3. Swartz HA, Rucci P, Thase ME, et al. Psychotherapy Alone and Combined With Medication as Treatments for Bipolar II Depression: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(2):16m11027
 4. Murasaki M, Koyama T, Kanba S, et al. Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of quetiapine extended-release formulation in Japanese patients with bipolar depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(10):2859-2869.
 5. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97-170.
 6. Altshuler LL, Sugar CA, McElroy SL, et al. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: a randomized double-blind comparison. *Am J Psychiatry* 2017;174:266-76.
 7. Suppes T, Marangell LB, Bernstein IH, et al. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. *J Affect Disord.* 2008;111:334-43.
 8. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* 2008;10:323-33.
 9. van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, 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.* 2009;70(2):223-231.
 10. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(1):31-39.
 11. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, et al. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate. *Br J Psychiatry.* 2016;208(4):359-365.

第4章 維持療法

CQ 4-1 維持療法はなぜ行い、再発・再燃のリスクはどの程度あるのか

【要約】

- ① 双極性障害では、再発・再燃の繰り返しにより、社会機能の低下につながるだけでなく、神経生物学的な変化も引き起こされることが示唆されており、再発・再燃予防が重要である。
- ② 再発・再燃のリスク因子は、若年発症、精神病症状があること、急速交代型を含め、過去の気分エピソードが頻回であること、不安の併存、物質使用障害の併存、閾値下の症状が残存していること、である。
- ③ 薬物療法を継続しても1年後の再発・再燃リスクが約40%だが、薬物療法を中断すると約65%とリスクは上昇する。
- ④ 薬物療法が治療の中心となるが、心理教育も重要である(第5章参照)。

【解説】

① 双極性障害の再発・再燃による社会機能低下および神経生物学的変化

双極性障害は再発・再燃を繰り返す疾患であり、社会機能が低下することがあるため、再発・再燃を予防することが予後を左右する。さらに双極性障害患者において、再発・再燃が神経生物学的な変化をもたらす可能性が指摘されている。再発・再燃の多い患者ほど、再発・再燃率が悪化し、気分エピソードが重症化し、薬物療法と精神療法への治療反応性が悪化する。

② 再発・再燃のリスク因子

双極性障害の再発・再燃のリスク因子

- 1) 若年発症
- 2) 精神病症状があること
- 3) 急速交代型
- 4) 過去の気分エピソードが頻回であること
- 5) 不安の併存
- 6) 物質使用障害の併存

7) 閾値下の症状が残存していること

③ 薬物療法継続と再発・再燃

薬物治療により気分症状が安定した患者を対象に、薬物治療継続群とプラセボ群に割り付けたRCTsを包括したメタ解析によると、薬物治療継続群はプラセボ群より1年後の再発・再燃率は低かった。同じRCTsを包括したシングルサマリーメタ解析によると、薬物療法継続群の1年後の再発率は42.2%、プラセボ群(薬物治療中止群)の1年後の再発率は65.7%であった。(維持療法 CQ4-3 参照)

④ アドヒアランスと心理教育

8本のRCTsを包括したメタ解析によると、心理教育を行った群は、心理教育を行わなかった群と比べて約2倍服薬アドヒアランスが良かった。心理教育については第5章参照。その他、ガイドラインに則った治療に加えて多職種チームによる介入が不可欠である。

【文献】

1. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011;19(2):279-85.
2. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(8):894-900.
3. Gignac A, McGirr A, Lam RW, Yatham LN. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts. *J Clin Psychiatry* 2015;76(9):1241-8.
4. Carlson GA, Kotov R, Chang SW, Ruggero C, Bromet EJ. Early determinants of four-year clinical outcomes in bipolar disorder with psychosis. *Bipolar Disord* 2012;14(1):19-30.
5. Vazquez GH, Holtzman JN, Lolich M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(10):1501-12.
6. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(5):339-44.
7. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163(2):217-24.
8. Yen S, Stout R, Hower H, Killam MA, Weinstock LM, Topor DR, et al. The influence of comorbid disorders on the episodicity of bipolar disorder in youth. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133(4):324-34.
9. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(4):386-94.
10. De Dios C, Ezquiaga E, Agud JL, Vieta E, Soler B, Garcia-Lopez A. Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *J Affect Disord* 2012;143(1-3):160-5.
11. Kishi T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, Iwata N. Recurrence rates in stable bipolar disorder patients after drug discontinuation v. drug maintenance: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2020:1-9.
12. Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(6):323-8.
13. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56(1):5-13.
14. MacQueen GM, Young LT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101(5):374-81.
15. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20(2):97-170.
16. Scott J, Pope M. Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels, and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1927-9.
17. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Benabarre A, Gasto C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(8):549-55.
18. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(12):1082-8.
19. Muller-Oerlinghausen B, Muser-Causemann B, Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 1992;25(4):261-9.
20. Baker J. Outcomes of lithium discontinuation - a metaanalysis. *Lithium* 1994;5:187-92.
21. Sharma PS, Kongasseri S, Praharaj SK. Outcome of mood stabilizer discontinuation in bipolar disorder after 5 years of euthymia. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(4):504-7.
22. Franks M, Macritchie KA, Mahmood T, Young AH. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon

- peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. *J Psychopharmacol* 2008;22(4):452-6.
23. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2010;16(5):306-24.
24. Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998;1(1):2-4.
25. Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2015;17(4):349-62.
26. MacDonald L, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R. Improving medication adherence in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *J Affect Disord* 2016;194:202-21.
27. Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, Schulte P, Jones SH, Morriss R, et al. Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;208(3):213-22.

CQ 4-2 維持療法の選択薬はなにか

【要約】

- ① 急性期の躁病エピソード、抑うつエピソードで有効だった薬剤を、維持期にすぐには中止しない。一定期間使用することを提案する。
- ② 単剤の選択薬は、リチウム(適応外)、ラモトリギン、アリピプラゾール持効性注射剤、クエチアピン(適応外)、バルプロ酸(適応外)を提案する。治療選択の際には、患者の臨床経過も考慮する。
- ③ 併用療法の選択薬は、クエチアピン(適応外)＋リチウム(適応外)またはバルプロ酸(適応外)、アリピプラゾール(適応外)＋リチウム(適応外)またはバルプロ酸(適応外)またはラモトリギンを提案する。治療選択の際には、患者の臨床経過も考慮する。

【解説】

①急性期治療の継続

急性期の躁病エピソード、抑うつエピソードに有効だった薬剤は寛解後も一定期間使用するのが原則である。どのぐらいの期間使用を継続するのが望ましいかについての明確なエビデンスはない。抗精神病薬と気分安定薬を併用している場合には、最低 4 週間(CQ 4-3、CQ 4-4 参照)、およそ半年以上の継続が望ましい。

維持期における薬物選択をするにあたって、患者、また必要に応じてその家族・介護者と現在と、過去の処方反応性・安全性についてよく話し合うべきである。優位な極性や急性期エピソードの重症度なども考慮し、用量については、例えば抗精神病薬では、急性期の用量で維持しつつ、再燃・副作用等を注意深くモニタリングしながら漸減を検討する。

②単剤の選択薬

いくつかのメタ解析および国際的ガイドラインから、単剤療法において以下の薬物の選択を提案する。

リチウム(躁病エピソード、抑うつエピソードともに予防)(適応外)、ラモトリギン(抑うつエピソードを予防)、アリピプラゾール持効性注射剤(躁病エピソードを予防)、クエチアピン(躁病エピソード、抑うつエピソードともに予防)(適応外)、バルプロ酸(躁病エピソードを予防)(適応外)

単剤治療で予防効果が示されている薬でも、その予防効果は躁病エピソードのみ、抑うつエピソードのみに限られている薬もあるため、治療選択の際には、患者の臨床経過も考慮する。

③併用療法の選択薬

いくつかのメタ解析および国際的ガイドラインから、併用療法において以下の薬物の選択を提案する。クエチアピン(適応外)＋リチウム(適応外)またはバルプロ酸(適応外)、アリピプラゾール(適応外)＋リチウム(適応外)またはバルプロ酸(適応外)またはラモトリギン。

【文献】

1. Yatham LN, Beaulieu S, Schaffer A, Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Lafer B, et al. Optimal duration of

- risperidone or olanzapine adjunctive therapy to mood stabilizer following remission of a manic episode: A CANMAT randomized double-blind trial. *Mol Psychiatry* 2016;21(8):1050-6.
2. Kishi T IT, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, Iwata N. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2020.
 3. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30(6):495-553.
 4. Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, Vieta E, Young AH, Blier P, et al. The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23(4):230-56.
 5. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20(2):97-170.
 6. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2014;2:15.
 7. Calabrese JR, Sanchez R, Jin N, Amatniek J, Cox K, Johnson B, et al. Efficacy and Safety of Aripiprazole Once-Monthly in the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Randomized Withdrawal Study. *J Clin Psychiatry* 2017;78(3):324-31.
 8. Lindstrom L, Lindstrom E, Nilsson M, Hoistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;213:138-50.
 9. Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Matsuda Y, Esumi S, Hashimoto Y, et al. Effects of a conventional mood stabilizer alone or in combination with second-generation antipsychotics on recurrence rate and discontinuation rate in bipolar I disorder in the maintenance phase: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2021.
 10. Young AH, McElroy SL, Olausson B, Paulsson B. 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* 2014;15(2):96-112.
 11. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(9):1065-9.
 12. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, DeRubeis RJ. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate. *Br J Psychiatry* 2016;208(4):359-65.
 13. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30(2):229-33.
 14. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61(11):841-50.
 15. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM, Jr. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973;29(3):420-5.
 16. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(11):1096-104.

CQ 4-3 気分安定薬か第2世代抗精神病薬の単剤治療で臨床的に安定した双極性障害患者は、その単剤治療を中止した場合に比べて、その単剤治療の維持群のほうが28日後の再発・再燃を予防することができるか

【推奨】

「気分安定薬か第2世代抗精神病薬の単剤療法で気分症状が安定した維持期双極性障害患者は、その薬剤を中止するより、その薬剤の継続が弱く推奨される(全体のエビデンスレベルはB)」。

【推奨文】

気分安定薬か第2世代抗精神病薬の単剤療法で気分症状が安定した双極性障害患者に対し、それら薬物治療の継続群は、それらの薬物治療の中止群に比べて、28日目の全ての気分エピソードの再発・再燃率(B)、28日目のうつ病エピソードの再発・再燃率(B)、28日目の躁病・軽躁病・混合性エピソードの再発・再燃率(B)、28日目の全ての理由による治療中断率(A)が低かった。一方で、本ガイドラインでは、28日目の全ての理由による治療中断率以外の薬物治療の継続に関わる害について、評価することができなかった。

【解説】

1. はじめに

躁症状やうつ症状に対して気分安定薬か非定型抗精神病薬を使用して症状が改善した場合、再び気分症状が出現することを予防するために、その薬物治療を継続することが一般的である¹⁻³。他方、「どのくらいの期間、その薬物治療を中止すると再発・再燃の危険が高まるのか?」という臨床疑問に対する答えがない。そこで今回、「気分安定薬か第2世代抗精神病薬の単剤治療で臨床的に安定した双極性障害患者は、その単剤治療を中止した場合に比べて、その単剤治療の維持群の方が28日後の再発・再燃を予防することができるか」という臨床疑問を立て、系統的レビューとメタ解析を用いて検証した。

2. 方法

気分安定薬か第2世代抗精神病薬にて気分症状が安定した維持期双極性障害患者を対象に、それら薬物治療の維持する群と、それらの薬物治療の中止群(すなわちプラセボ群)に無作為に割り付けられた22本の二重盲検プラセボ比較試験を包括して系統的レビューとメタ解析を行った^{4,5}。

3. 結果

本研究に包括された患者数は、5462人であった(女性の割合:53.78%、平均年齢:40.37 ± 4.73歳)。薬物治療継続群で使用された薬は、アリピプラゾール(1試験)、アリピプラゾール持効性注射薬(1試験)、アセナピン(1試験)、バルプロ酸(1試験)、ラモトリギン(4試験)、リチウム(12試験)、オランザピン(2試験)、パリペリドン(1試験)、クエチアピン(2試験)、リスペリドン持効性注射薬(2試験)であった。

気分安定薬か第2世代抗精神病薬の単剤療法の継続は、それらの薬物治療の中止に比べて以下の点で低かった。すなわち、28日目の全ての気分エピソードの再発・再燃率(RR = 0.59, 95% CI = 0.42-0.83, p = 0.002, I² = 71.55%, 実薬群:6.9%, プラセボ群:13.0%)、28日目のうつ病エピソードの再発・再燃率(RR = 0.61, 95% CI = 0.44-0.85, p = 0.003, I² = 55.52%, 実薬群:6.1%, プラセボ群:9.5%)、28日目の躁病・軽躁病・混合性エピソードの再発・再燃率(RR = 0.49, 95% CI = 0.29-0.83, p = 0.008, I² = 53.41%, 実薬群:3.0%, プラセボ

群:5.7 %)、および 28 日目の全ての理由による治療中断率 (RR = 0.60, 95% CI = 0.45-0.80, p = 0.001, I2 = 48.77%,実薬群:8.4%,プラセボ群:14.8 %)だった。

4. 推奨文の作成

28 日目の再発率は、いずれも治療継続群の方が中止群より少なかったが、以下の理由により「弱い推奨」となった。

(1) 再発率に関するメタ解析の結果には異質性があったため、各メタ解析の結果のエビデンスレベルは「B」と評価された。

(2) 治療継続に関連した「害」に関するアウトカムは、全ての理由による治療中断率しか取り上げることができず、治療継続に関連した「害」の評価を十分に行うことができなかった。

5. パネル会議の結果

提出された資料を基に議論し、投票結果は最終的

に「行うことを弱く推奨する」となった。

1 回目

行うことを強く推奨する:3/12 人(25.0%)

行うことを弱く推奨する:8/12 人(66.7%)

行わないことを弱く推奨する:0/12 人(0%)

行わないことを強く推奨する:1/12 人(8.3%)

白票:0/12 人(0%)

2 回目

行うことを強く推奨する:4/13 人(30.8%)

行うことを弱く推奨する:9/13 人(69.2%)

行わないことを弱く推奨する:0/13 人(0%)

行わないことを強く推奨する:0/13 人(0%)

白票:0/13 人(0%)

3 回目

行うことを強く推奨する:1/13 人(7.7%)

行うことを弱く推奨する:12/13 人(92.3%)

行わないことを弱く推奨する:0/13 人(0%)

行わないことを強く推奨する:0/13 人(0%)

白票:0/13 人(0%)

【文献】

1. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20(2): 180-195.
2. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30(6): 495-553.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018; 20(2): 97-170.
4. Kishi T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, Iwata N. Recurrence rates in stable bipolar disorder patients after drug discontinuation v. drug maintenance: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021; 51(15): 2721-2729.
5. Kishi T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, Iwata N. Recurrence Rates in Stable Bipolar Disorder Patients after Drug Discontinuation versus Drug Maintenance: A Systematic Review and Meta-analysis - Corrigendum. *Psychol Med* 2021; 51(15): 2730.

CQ 4-4 気分安定薬と第2世代抗精神病薬の併用療法で臨床的に安定した双極性障害患者は、その第2世代抗精神病薬を中止した場合に比べて、その併用療法の維持群のほうが 28 日後の再発・再燃を予防することができるか

【推奨】

気分安定薬と第 2 世代抗精神病薬の併用療法で気分症状が安定した維持期双極性障害患者は、その第 2 世代抗精神病薬の中止に比べ、その併用療法の継続が弱く推奨される(全体のエビデンスレベルは A)。

【推奨文】

気分安定薬と第 2 世代抗精神病薬の併用療法で臨床的に安定した双極性障害患者に対し、その併用療法の継続群は、28 日目の全ての気分エピソードの再発・再燃率(A)、28 日目の躁病エピソード／軽躁病エピソード／混合エピソードの再発・再燃率(A)、及び 28 日目のうつ病エピソードの再発・再燃率(A)が、第 2 世代抗精神病薬の中止群(=気分安定薬の単剤療法群)より低かった。一方で、本ガイドラインでは、28 日目の併用療法の継続に関わる害について、評価することができなかった。

【解説】

1. はじめに

気分安定薬で維持療法を行っているにもかかわらず、躁症状やうつ症状が出現した場合、非定型抗精神病薬を追加することがある¹⁻³。しかしながら、「追加した第 2 世代抗精神病薬をどのくらいの期間中止すると再発・再燃の危険が高まるのか？」という臨床疑問に対する答えがなかった。そこで今回、「気分安定薬と第 2 世代抗精神病薬の併用療法で臨床的に安定した双極性障害患者は、その第 2 世代精神病薬を 1 カ月間中止すると、併用療法の維持群に比べて、再発・再燃の危険が高まるのか？」という臨床疑問に対して、系統的レビューとメタ解析を用いて検証した。

2. 方法

気分安定薬と第 2 世代抗精神病薬の併用療法にて気分症状が安定した維持期の双極性 I 型障害患者を対象にこの併用療法群を維持する群と、第 2 世代抗精神病薬のみ中止する群(すなわち気分安定薬単剤療法)に無作為に割り付けられた 8 本の二重盲検プラセボ比較試験を包括して系統的レビューとメタ解析を行った⁴。

3. 結果

本研究に包括された患者数は、2,932 人(気分安定薬と第 2 世代抗精神病薬の併用療法群: 1,456 人、気分安定薬単剤療法群: 1,476 人)であった(女性の割合: 55.80%、平均年齢: 40.94 ± 2.07 歳)。8 本の試験の内訳は、アリピプラゾールと気分安定薬を併用した試験が 3 本、オランザピンと気分安定薬を併用した試験が 1 本、クエチアピンと気分安定薬を併用した試験が 2 本、ジプラシドンと気分安定薬を併用した試験が 1 本、ルラシドンと気分安定薬を併用した試験が 1 本であった。

気分安定薬と第 2 世代抗精神病薬の併用療法は気分安定薬単剤療法群と比べて、28 日目の全ての気分エピソードの再発・再燃率 (RR = 0.45, 95% CI = 0.33-0.61, p < 0.01, I² = 20.37%, 実薬群: 5.4%, プラセボ群: 12.1%)、28 日目の躁病エピソード／軽躁病エピソード／混合エピソードの再発・再燃率 (RR = 0.42, 95% CI = 0.23-0.77, p = 0.01, I² = 45.43%, 実薬群: 2.8%, プラセボ群: 6.7%)、及び 28 日目のうつ病エピソードの再発・再

燃率 (RR = 0.40, 95% CI = 0.27-0.58, p < 0.01, I2 = 13.60%, 実薬群: 3.4%, プラセボ群: 7.8%)が低かった。

4. 推奨文の作成

28 日目の再発率は、いずれも併用治療継続群の方が第 2 世代抗精神病薬中止群より少なかったが、以下の理由により「弱い推奨」となった。併用治療継続に関連した「害」に関するアウトカムを 1 つも評価することができなかつたため、併用治療継続に関連した「害」の評価を行うことができなかった。

【文献】

1. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20(2): 180-195.
2. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30(6): 495-553.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN et al. Canadian Network for

5. パネル会議の結果

提出された資料を基に議論し、投票結果は最終的に「行うことを弱く推奨する」となった。

1 回目

行うことを強く推奨する: 1/13 人 (7.7%)

行うことを弱く推奨する: 12/13 人 (92.3%)

行わないことを弱く推奨する: 0/13 人 (0%)

行わないことを強く推奨する: 0/13 人 (0%)

白票: 0/13 人 (0%)

Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018; 20(2): 97-170.

4. Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Matsuda Y, Esumi S, Hashimoto Y et al. Effects of a conventional mood stabilizer alone or in combination with second-generation antipsychotics on recurrence rate and discontinuation rate in bipolar I disorder in the maintenance phase: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2021; 23(8): 789-800.

CQ 4-5 維持療法で抗うつ薬を使用してよいか

【要約】

- ① 維持期双極性障害に対して抗うつ薬の有用性を検討した研究は少ないが、長期間(約 2 年間)の三環系抗うつ薬使用は、躁病エピソードの再発・再燃のリスクを高める可能性がある。
- ② 維持期双極 I 型障害に対して、抗うつ薬単剤治療は行わないことを提案する。

【解説】

維持期双極性障害に対して抗うつ薬の有用性を検討した研究は少ない。抗うつ薬(三環系抗うつ薬が主)とプラセボを比較した 7 本の RCTs(長期間(8 ヶ月間から 36 ヶ月間、平均すると約 24 か月))についてメタ解析したところ、抗うつ薬を長期に服薬した群は抑うつ・再燃リスクを 27%減少させるものの、躁病の再発・再燃リスクを 72%増加させるため、長期的な抗うつ薬の使用には注意が必要である。抗うつ薬

の中でも特に三環系抗うつ薬の使用は控えることを提案する。

SSRI については、下記の 26 週間の RCT を含む 3 本の RCTs のメタ解析によると、長期間(26 週から 50 週)の SSRI の使用は、有意な再発・再燃予防も躁転も認められなかった。そのため、SSRI の長期使用は維持療法に相当ではない。

表. 26 週間の RCT の結果¹¹

転帰	気分安定薬 + 抗うつ薬 (N = 179)	気分安定薬 + プラセボ (N = 187)	P 値
一時的な寛解	32 (17.9)	40 (21.4)	0.40
持続的な回復	42 (23.5)	51 (27.3)	0.40
一時的な寛解または持続的な回復	74 (41.3)	91 (48.7)	0.23
治療への反応	58 (32.4)	71 (38.0)	0.27
治療による躁転	18 (10.1)	20 (10.7)	0.84
有害事象による脱落	22 (12.3)	17 (9.1)	0.32

数値は n(%)

【文献】

1. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM, Jr. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. Arch Gen Psychiatry 1973;29(3):420-5.
2. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. Arch Gen Psychiatry 1981;38(8):902-7.
3. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and

- imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(9):1065-9.
4. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41(11):1096-104.
 5. Johnstone EC, Owens DG, Lambert MT, Crow TJ, Frith CD, Done DJ. Combination tricyclic antidepressant and lithium maintenance medication in unipolar and bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 1990;20(4):225-33.
 6. Amsterdam JD, Shults J. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution, continuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(5):257-64.
 7. Ghaemi SN, El-Mallakh, R.S., Baldassano, C.F. Randomized clinical trial of efficacy and safety of long-term antidepressant use in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(suppl. 2):59.
 8. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118(5):347-56.
 9. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, Araga M, Wisniewski S, Gyulai L, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008;165(3):370-7; quiz 410.
 10. Amsterdam JD, 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* 2010;167(7):792-800.
 11. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356(17):1711-22.
 12. Zhang Y, Yang H, Yang S, Liang W, Dai P, Wang C. Antidepressants for bipolar disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Neural Regen Res* 2013;8(31):2962-74.
 13. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20(2):97-170.

CQ 4-6 治療抵抗性双極性障害に対して、どのように対応するのがよいか

【要約】

診断を再考する、服薬アドヒアランスを確認するなど、見かけ上の治療抵抗性双極性障害の可能性について検討することが必要である。

【解説】

治療抵抗性双極性障害と、見かけ上の治療抵抗性
の可能性について検討することが先決である。

その要因としては、

- 診断が誤っている
- 服薬アドヒアランス不良により薬物治療に対する治療反応が悪く見えている
- 器質性双極性障害のために薬物治療への反応が乏しい
- 併存する身体疾患や他の精神疾患のために薬物治療への反応が乏しい

- 薬物治療に対する忍容性不良により治療が継続できず、薬物治療への反応が乏しい
- チトクロム P450 の 2D6 や 3A4 などの酵素は多くの向精神薬を代謝するが、それらの代謝が速いために用量が不十分である

が考えられる。

これらを評価した上で、治療抵抗性双極性障害であると判断する。一方、治療薬については提案できるほどの十分なエビデンスのある薬剤は今のところ見いだされていない。

【文献】

1. Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, Vieta E, Young AH, Blier P, et al. The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23(4):230-56.
2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018;20(2):97-170.
3. 多田光宏, 高橋希衣, 仁王進太郎. 【定型的な薬物療法に行き詰まったときの新たな治療戦略-難治性精神症状への挑戦-】治療抵抗性双極性障害の薬物療法 これまでとこれから. *精神神経学雑誌* 2020;122(6):463-72.
4. Gajwani P. Treatment-refractory bipolar disorder: classification to aid in clinical management. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(12):1907-15.
5. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016;30(6):495-553.
6. Wagner EH. Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness? *Eff Clin Pract* 1998;1(1):2-4.
7. Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2015;17(4):349-62.
8. MacDonald L, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R. Improving medication adherence in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *J Affect Disord* 2016;194:202-21.
9. Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, Schulte P, Jones SH, Morriss R, et al. Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;208(3):213-22.
10. Valenti M, Pacchiarotti I, Undurraga J, Bonnin CM, Popovic D, Goikolea JM, et al. Risk factors for rapid cycling in bipolar disorder. *Bipolar Disord*

- 2015;17(5):549-59.
11. Nierenberg AA, Akiskal HS, Angst J, Hirschfeld RM, Merikangas KR, Petukhova M, et al. Bipolar disorder with frequent mood episodes in the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Mol Psychiatry* 2010;15(11):1075-87.
 12. Lee S, Tsang A, Kessler RC, Jin R, Sampson N, Andrade L, et al. Rapid-cycling bipolar disorder: cross-national community study. *Br J Psychiatry* 2010;196(3):217-25.
 13. Carvalho AF, Dimellis D, Gonda X, Vieta E, McLntyre RS, Fountoulakis KN. Rapid cycling in bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2014;75(6):e578-86.
 14. Macfadden W, Alphas L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse frequently. *Bipolar Disord* 2009;11(8):827-39.
 15. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68(2):156-62.
 16. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011;13(2):133-44.

今後の検討課題

CQ 双極性障害維持期治療において、抗精神病薬の持効性注射剤はその経口製剤より有用性に優れているのか

【推奨】

この CQ に関して、推奨を作成するために十分なエビデンスが存在しないことから、本ガイドラインでは本 CQ に関して、推奨なし。

【解説】

1. はじめに

抗精神病薬には複数の剤型がある。維持期双極性障害患者に対しては経口薬と持効性注射薬を使用することができる。各剤型には特徴がある¹。経口薬は毎日服用する必要があり、飲み忘れてしまう可能性がある。一方で、副作用が出現した時には服用を直ちに中止することができる。本邦で双極性障害維持期治療に対して使用することができる持効性注射薬は、4 週に一度の注射のため、アドヒアランスが保たれやすい。一方で、注射部位に関連した副作用に対する懸念、注射に対するスティグマなどが問題点としてあげられる。「双極性障害維持期治療において、抗精神病薬の持効性注射剤はその経口製剤より有用性に優れているのか」という臨床疑問に対して系統的レビューとメタ解析を行った。

2. 方法

維持期の成人双極性障害患者を対象にした向精神薬の系統的レビューとネットワークメタ解析を引用し、アリピプラゾール持効性注射剤と経口アリピプラゾールを間接的に比較した有効性と安全性アウトカムの結果を参考にした²。なお、この系統的レビューとネットワークメタ解析には、32 本の無作為割付試験 (7113 人) が包括されている。

3. 結果

成人の双極性 I 型障害を対象にした、研究期間 52 週のアリピプラゾール持効性注射剤の試験は、総患

者数は 266 人で、女性の割合は 57.5%、患者の平均年齢は 40.6 歳であった。患者は、アリピプラゾール持効性注射剤 400 mg を 4 週に 1 度注射された (400 mg で忍容性が悪かった場合に限り、300 mg への減量は許容された)。成人の双極性 I 型障害を対象にした、研究期間 100 週のアリピプラゾールの試験 12 は、総患者数は 161 人で、女性の割合は 67.1%、患者の平均年齢は 39.7 歳であった。患者は、経口アリピプラゾール 30 mg を 1 日 1 回内服した (30 mg で忍容性が悪かった場合に限り、15 mg への減量は許容された)。しかしながら、アリピプラゾール持効性注射剤と経口アリピプラゾールを直接比較した試験は無かった。維持期双極性障害患者を対象にした向精神薬のネットワークメタ解析が報告されているが、直接比較試験がないため間接比較の結果のみが示されており、本ガイドラインではこのエビデンスの引用は行わなかった。

アリピプラゾール持効性注射剤 vs. プラセボ

有効性を評価するアウトカムは、全ての気分エピソードの再発再燃率、うつ病エピソードの再発再燃率、躁病エピソード/軽躁病エピソード/混合エピソードの再発再燃率であった。全ての気分エピソードの再発再燃率と躁病エピソード/軽躁病エピソード/混合エピソードの再発再燃率に関して、アリピプラゾール持効性注射剤群はプラセボ群に比較して低かったが、うつ病エピソードの再発再燃率に関して、アリピプラゾール持効性注射剤群とプラセボ群の間に統計学的

有意差はなかった。受容性を評価するアウトカムである全ての理由による治療中断率、忍容性を評価するアウトカムである有害事象による治療中断率に関して、アリピプラゾール持効性注射剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差はなかった。両治療群とも自殺による死亡者はいなかった。錐体外路症状の出現頻度及び抗コリン薬の使用頻度、不安の出現頻度及び抗不安薬の使用頻度、体重増加の出現頻度について評価を行ったが、いずれの評価項目においても、アリピプラゾール持効性注射剤群とプラセボ群と間で統計学的有意差はなかった。

経口アリピプラゾール vs. プラセボ

全ての気分エピソードの再発再燃率と躁病エピソード／軽躁病エピソード／混合エピソードの再発再燃率に関して、経口アリピプラゾールはプラセボ群と比較して低かったが、うつ病エピソードの再発再燃率に関して、経口アリピプラゾール群とプラセボ群の間に統計学的有意差はなかった。全ての理由による治療中断率と有害事象による治療中断率に関しては、経口アリピプラゾール群とプラセボ群との間で統計学的有意差はなかった。両治療群とも自殺による死亡者はいなかった。いずれの個々の有害事象の出現頻度に関しても、経口アリピプラゾール群とプラセボ群と間で統計学的有意差はなかった。

アリピプラゾール持効性注射剤 vs. 経口アリピプラゾール

今回のネットワークメタ解析の結果を基に、維持期双極性障害患者におけるアリピプラゾール持効性注射剤と経口アリピプラゾールの有効性、受容性、忍容性、自殺による死亡率そして安全性の評価をした。しかしながらいずれのアウトカムに関しても、アリピプラゾール持効性注射剤群と経口アリピプラゾール群と

の間に有意差はなかった。

このネットワークメタ解析では、アリピプラゾール持効性注射剤も経口アリピプラゾールも、全ての気分エピソードの再発再燃、特に躁病エピソード／軽躁病エピソード／混合エピソードの再発再燃に対して予防効果があることが示されている。他方、うつ病エピソードの再発再燃率に関しては、両治療群ともプラセボ群と統計学的有意差はなかった。最近の別のメタ解析によると、直近のエピソードがうつ病エピソードである患者群が維持期試験にエントリーすると、うつ病エピソードの再発再燃率に関して、プラセボに対する薬の優越性が検証されやすいとのエビデンスも報告されている²⁴。しかしながら、アリピプラゾール持効性注射剤の試験も経口アリピプラゾールの試験も、直近の気分エピソードがうつ病エピソードであった患者が除外されているため、うつ病エピソードの再発再燃率に関して、プラセボに対する両治療群の優越性が検証できなかったのかもしれない。

このネットワークメタ解析の重要なリミテーション第1に、両治療群を直接比較した研究はないため、いずれも間接比較の結果である。第2に、死亡率や自殺率は頻度が極めて低くネットワークメタ解析で両治療群間の違いを評価することができなかったことである。

4. 推奨文の作成

以上の結果から、本 CQ に対して推奨文を作成するためのエビデンスが不足しているため、今回のガイドラインでは推奨文の作成をすることができなかった。

5. パネル会議の結果

提出された資料を基に議論した。エビデンスが十分でないことから、推奨は作成せず、投票も行わず、今後の検討課題となった。

【文献】

1. Kane JM, Correll CU. Optimizing Treatment Choices to Improve Adherence and Outcomes in Schizophrenia. J

Clin Psychiatry 2019; 80(5).
2. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M,

Mishima K et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of

randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2021; 26(8): 4146-4157.

第5章 心理社会的支援

CQ 5-1 各病期[治療導入期、急性期(躁病エピソード/抑うつエピソード)や維持期など]に対して、どのような心理社会的介入が予後改善に寄与するのか

【要約】

- ① 薬物療法に加えて適切な心理社会的支援を提供することにより、症状・予後の改善が期待される。
- ② 治療導入期(もしくは急性期症状改善後の早い時期)には、全患者に対して(できればその家族にも)短期間でミニマム・エッセンス(CQ5-2 を参照)を中心に学ぶ心理教育(Psychoeducation)を行うことを提案する。
- ③ 急性期では薬物調整を中心としながら、躁病エピソードに対しては状態悪化の緩和を試みる心理社会的対応を、抑うつエピソードに対しては症状改善も期待されるいくつかの専門的な精神療法(Psychotherapy; 双極性障害のための認知行動療法、家族焦点化療法、対人関係・社会リズム療法)を、それぞれ必要に応じて実施することが役立つ。
- ④ 維持期では、ミニマム・エッセンスを中心とした心理教育に加えて、それらをより深く掘り下げて学ぶ高強度型の集団心理教育や、特化したテーマを重点的に扱う専門的な精神療法(双極性障害のための認知行動療法、家族療法などの家族を含めての働きかけ、対人関係・社会リズム療法)の活用が再発予防に有用である。

【解説】

①心理社会的支援と症状・予後

双極性障害の治療では、治療の基本となる薬物療法に重ねて、心理社会的支援が加わることで、再発・再燃の予防や、薬物療法だけでは十分に達成できない症状の改善、社会的機能の回復、QOLの向上といった「満たされないニーズ」の解消に役立つことが期待される。最新のネットワークメタ解析でも、通常治療のみに比べて、心理的支援が加わると約1年以内の再発率が有意に低下するという再発・再燃予防効果が示されている(オッズ比 0.56)。療養期間が長期に及ぶ双極性障害は、高血圧や糖尿病のように服薬を含めた患者自身による自己管理を重視する“慢性疾患の治療モデル”に準ずることで、より高い効果が期待される。そのためには医療者と患者が協働的に

適切な治療を見出す共同意思決定(SDM)のプロセスを重視することが望まれる。

②治療導入期の心理社会的支援

治療導入期(もしくは急性期症状改善後の早い時期)では、心理教育が望ましい。特に、その効果は再発を繰り返すほど低下するため、可能な限り早い時期での実施がよく、その対象は患者だけではなく、家族も含めることが期待される。この段階では、数セッションを短期間で行う“低強度型”の心理教育が費用対効果に優れ、医療者・患者両者の負担も少なく、現実的である。この内容は最新のネットワークメタ解析において、3セッション以下の低強度型の心理教育であっても、6セッション以上の高強度型や、さらに専門的な精神療

法に対しても再発予防効果において劣らず、かつ脱落率が少ないという結果が得られていることから支持される。その際に提供される内容としては、効果の証明されている双極性障害の心理教育や精神療法には重複要素が多いことが知られているため、それらの共通要素を抽出したミニマム・エッセンス(CQ5-2 参照)が参考になる。

③急性期の心理社会的支援

急性期は薬物調整が中心となるが、併行して、躁病エピソードに対しては前駆段階(本格的な症状出現前に苛々や不眠などといった軽度の症状が生じる病相)や軽躁病エピソードにおける早期介入マネジメントが効果的であり、また精神運動興奮状態にある患者に対しては、環境調整や怒り・衝動性などの緩和を試みるディエスカレーションが役立つ。抑うつエピソードに対しては、抗うつ効果が期待される専門的な精神療法(双極性障害のための認知行動療法、家族焦点化療法、対人関係・社会リズム療法)が、実施可能で適応があり、かつ患者(治療によっては家族も)が希望した場合には導入を検討できる。

④維持期の心理社会的支援

維持期では、マニュアルに基づきミニマム・エッセンスの内容を深く掘り下げて学ぶ高強度型の集団心理教育プログラム(バルセロナ・プログラム、ライフゴールズ・プログラム)や、特化したテーマを重点的に扱う専門的な精神療法(双極性障害のための認知行動療法、家族療法などの家族を含めての働きかけ、対人関係・社会リズム療法)の再発・再燃予防効果が実証されている。これらを原法通りに実施することがエビデンスに基づいたアプローチのため、実施可能で適応があり、かつ患者(治療によっては家族も)が希望した場合には導入を検討できる。しかし、我が国の現状ではこれらを原法通りに実施することが容易ではないことを鑑みると、維持期であっても、導入期で示したミニマム・エッセンスを中心とした低強度型の心理教育を実施するのが現実的だろう。また、心理的支援の普及が過渡期である我が国の現状では、うつ病の認知行動療法など現行の心理サービスの拡大的な活用も併せて実際のなアプローチとして検討できる。

尚、本稿執筆にあたって参照とした諸外国の主要ガイドラインにおいて各病相で推奨される心理社会的介入を、概括したので参照されたい(表)。

表. 国内外の各ガイドラインにおいて各エピソードで推奨される心理社会的介入

	急性期－躁病エピソード	急性期－うつ病エピソード	維持期
APA (2002)	記載なし	CBT・IPT (推奨順はなし)	心理教育・IPSRT・FFT・サポートグループも有用 (推奨順はなし)
NICE (2014)	記載なし	CBT・IPT・カップルセラピー・若年者には家族支援 (推奨順はなし)	家族支援・双極性障害のために開発されたエビデンスを有する心理的支援(対象は個人・グループ・家族) (推奨順はなし)
BAP (2016)	記載なし	FFT・CBT・IPSRT	集団・個人心理教育 →FFT・IPSRT・CBT →自助グループ活用
CINP (2017)	IPSRT	CBT	CBT か心理教育 →IPSRT
CANMAT-ISBD (2018)	症状安定後早期の心理教育	CBT・FFT→IPSRT	心理教育→CBT・FFT →IPSRT・ピア支援(補助的)
RANZCP(2020)	記載なし	CBT・FFT・IPSRT →心理教育	心理教育・CBT・FFT・IPSRT (推奨順はなし)

CBT: 双極性障害のための認知行動療法、FFT: 家族焦点化療法、IPSRT: 対人関係・社会リズム療法

【文献】

1. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002, 159(4 Suppl):1-50.
2. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghil DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H et al: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016, 30(6):495-553.
3. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, Velyvis V, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016, 61(9):524-539.
4. Tohen M: Treatment Guidelines in Bipolar Disorders and the Importance of Proper Clinical Trial Design. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2017, 20(2):95-97.
5. National Collaborating Centre for Mental Health (UK): Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.; 2014.
6. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018, 20(2):97-170.
7. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A: Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021, 78(2):141-150.
8. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C: Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults: network meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017, 210(5):333-341.
9. Miklowitz DJ: *The Bipolar Disorder Survival Guide, Third Edition: What You and Your Family Need to Know*: Guilford Publications; 2019.
10. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L et al: Psychosocial Treatments for Bipolar Depression: A 1-Year Randomized Trial From the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of general psychiatry* 2007, 64(4):419-426.
11. Bond K, Anderson IM: Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2015, 17(4):349-362.
12. Badger TA, McNiece C, Bonham E, Jacobson J, Gelenberg AJ: Health outcomes for people with serious mental illness: a case study. *Perspect Psychiatr Care* 2003, 39(1):23-32.
13. Murray G, Leitan ND, Thomas N, Michalak EE, Johnson SL, Jones S, Perich T, Berk L, Berk M: Towards recovery-oriented psychosocial interventions for bipolar disorder: Quality of life outcomes, stage-sensitive treatments, and mindfulness mechanisms. *Clin Psychol Rev* 2017, 52:148-163.
14. Wagner EH: Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness?: *Eff Clin Pract*. 1998 Aug-Sep;1(1):2-4.; 1998.
15. Rush AJ: Engaging Depressed Patients: An Essential Step in Optimizing Care: *Am J Psychiatry*. 2017 Jun 1;174(6):506-507. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030274.; 2017.
16. Mergl R, Henkel V, Allgaier AK, Kramer D, Hautzinger M, Kohnen R, Coyne J, Hegerl U: Are treatment preferences relevant in response to serotonergic antidepressants and cognitive-behavioral therapy in depressed primary care patients? Results from a randomized controlled trial including a patients' choice arm. *Psychother Psychosom* 2011, 80(1):39-47.
17. Strauss JL, Johnson SL: Role of treatment alliance in the clinical management of bipolar disorder: stronger alliances prospectively predict fewer manic symptoms. *Psychiatry Res* 2006, 145(2-3):215-223.
18. Sylvia LG, Hay A, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Nierenberg AA, Thase ME, Sachs GS, Deckersbach T, Perlis RH: Association between therapeutic alliance, care satisfaction, and pharmacological adherence in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2013, 33(3):343-350.
19. Morriss R, Lobban F, Riste L, Davies L, Holland F, Long R, Lykomitrou G, Peters S, Roberts C, Robinson

- H et al: Clinical effectiveness and acceptability of structured group psychoeducation versus optimised unstructured peer support for patients with remitted bipolar disorder (PARADES): a pragmatic, multicentre, observer-blind, randomised controlled superiority trial. *Lancet Psychiatry* 2016, 3(11):1029-1038.
20. エレン・フランク (著) 阿部又一郎 監訳, 翻訳, 大賀 健太郎 (監修, 翻訳), 霜山 孝子 (翻訳).: 双極性障害の対人関係社会リズム療法 臨床家とクライアントのための実践ガイド 星和書店; 2016.
 21. Frank E: *Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy*: Guilford Publications; 2013.
 22. Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM, Grochocinski V, Houck P, Scott J, Thompson W et al: Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62(9):996-1004.
 23. National Collaborating Centre for Mental Health (UK): *Depression in adults: recognition and management* London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.; 2009.
 24. Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, Parr-Davis G, Sham P: A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60(2):145-152.
 25. D.H.ラム (著) S.H.ジョーンズ (著), P.ヘイワード (著), 北川 信樹 (翻訳), 賀古 勇輝 (翻訳).: 双極性障害の認知行動療法: 岩崎学術出版社; 2012.
 26. Miklowitz DJ: *Bipolar Disorder, Second Edition: A Family-Focused Treatment Approach*: Guilford Publications; 2010.
 27. デイヴィッド J. ミクロウイツ (著) 大野 裕, 三村将, (監訳), 中川 敦夫 (翻訳).: 双極性障害の家族焦点化療法 金剛出版; 2017.
 28. Monk TH, Kupfer DJ, Frank E, Ritenour AM: The Social Rhythm Metric (SRM): Measuring daily social rhythms over 12 weeks. *Psychiatry Research* 1991, 36(2):195-207.
 29. Lovas DA, Schuman-Olivier Z: Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2018, 240:247-261.
 30. Colom F, Vieta E: *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
 31. Colom F (著), Vieta E (著), 秋山剛(監訳), 尾崎紀夫(監訳): 双極性障害の心理教育マニュアル: 患者に何を、どう伝えるか: 医学書院; 2012.
 32. Bauer MS, Linda McBride M: *Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program, Second Edition*: Springer Publishing Company; 2003.
 33. Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, Marcus PH, Nierenberg AA, Deckersbach T, Sylvia LG: Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *J Affect Disord* 2016, 201:203-214.
 34. Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, Schulte P, Jones SH, Morriss R, Kupka R, Cuijpers P, Kendall T: Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016, 208(3):213-222.
 35. Meyer TD, Hautzinger M: Cognitive behaviour therapy and supportive therapy for bipolar disorders: relapse rates for treatment period and 2-year follow-up. *Psychol Med* 2012, 42(7):1429-1439.

CQ 5-2 通常臨床で実施可能であり、患者が日常生活で実践可能な、エビデンスに基づいた有用な心理教育や精神療法に共通のミニмум・エッセンスはなにか

【要約】

- ① 双極性障害に対するエビデンスに基づいた心理的支援には介入間の重複が多く、その共通要素はミニмум・エッセンスとして集約化される(表 1)。
- ② ミニмум・エッセンスの概要は、「病状悪化のリスクを高める行動を減らし、健康的な行動を増やすこと」と要約され、心理教育において特に優先順位の高いものである。(表 2)。
- ③ 具体的には、疾患や治療についての適切な情報提供の上で、患者自身による気分などについての自己モニタリングに基づいた双方向的な支援の実践が望まれる。
- ④ ミニмум・エッセンスによる心理教育ではあっても、成功の前提には良好な治療関係の確立が不可欠である。

【解説】

① 双極性障害の心理的支援には共通要素が多い

双極性障害では症状改善や再発・再燃予防のためには、適切な薬物療法だけでなく、病状悪化のリスクを高める行動を減らし、再発予防的な健康的行動を増やすことが重要であり、その認識を医療者－患者間で共有する必要がある。しかし、長年の生活習慣を変えることは容易ではなく、そのためにも専門的な立場からの心理的支援が求められる。特に、効果の実証されている双極性障害に対する各種の心理教育や精神療法には重複要素が多く、原法のプログラムをそのまま実施することが困難でも、その共通要素であるミニмум・エッセンス(表 1)を集約した低強度型の心理教育にも効果が期待され、我が国の精神科医療の現状を踏まえると、現実的なアプローチである。

②, ③ 心理的支援のミニмум・エッセンス

ミニмум・エッセンスの概要は表 2 にまとめられる。例えば、適切な情報提供によって患者が自身の疾患・治療について正しく知ることは重要だが、患者の理解・記憶する能力は個人差がある上に、病状とともに変化を生じることもある。また、長期的治療を要すると

いう事実の受容や、その適応力も個々人で異なる。そのため、情報提供は段階的に粘り強く伝える“継続的プロセス”でなければならず、また心理教育は口頭だけではなく書面の活用が望ましい。医療者－患者間での認識を一致させることは、アドヒアランス向上につながることも示されている。また、服薬管理や状態悪化時の早期発見、危機管理における家族などケアラー(プライベートでケアに関わる方々)の協力も重要で、治療初期からケアラーにも関わってもらうことが望ましい。また、診断・治療に悪影響を与え、自尊心・社会的機能・QOL を低下させるスティグマへの対応としては、疾患受容によって得られる利点の確認や、患者体験記やロールモデルの紹介もしくは自助(サポート)グループに繋ぐことにより患者が勇気づけられ、疾患受容が促される可能性が期待される。また、気分チャートや社会リズムといった継続的な自己モニタリングは、再発・再燃リスクの低下につながる規則正しい生活習慣の獲得、限られた診療時間における医療者による正確な情報収集とその効率化、精神状態を悪化させる環境的誘因の特定やそこへの対応、早期警告サインの同定や再発防止計画の策定による再発・再燃時の

早期介入の準備、などにも役立つ。さらに、予後に悪影響を及ぼす家族などによる高感情表出(患者に対して向けられる批判・敵意・心配しすぎなどの強い感情的態度や行動)に働きかける積極的傾聴などのコミュニケーション訓練や、直面した現実の問題に対して解決方略を俯瞰的かつ構造的に見つめ直すことよって、解決スキルの向上を目指す問題解決技法などの習得は、状況への対処能力を高めストレスを軽減させることで、再発・再燃リスクの軽減が期待できる。さらに、復職支援プログラムなどの活用による社会復帰の支援、アルコール・カフェインなどの摂取を控えるための指導も重要である。心理教育では、一方行的な情報提供よりも、スキル指導も伴った双方向的なアプローチの方が高い効果が期待される。そのため、限られ

た診療時間であっても自宅で実践した気分チャートなどを患者が診療に持参した際には、医療者からワンポイントでも適切なフィードバックがあることが治療モチベーションを高め、健康的な方向への行動変容を促す意味でも望ましい。

④治療関係の確立が前提

そのためには医療者自身も心理教育スキルのリテラシーを高める姿勢が望まれる。また、ミニмум・エッセンスであっても、その前提には医師－患者・家族間の治療同盟と呼ばれる良好な信頼関係、正確な患者状態の把握、共感が重要であることに留意する必要がある。

表. 心理教育のミニмум・エッセンス

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) 規則正しい生活習慣の維持2) 病状悪化につながる要因の把握3) 悪影響を与える問題への対応4) 新たな再発の兆候把握と予防策の策定・実践5) 疾患への誤解やスティグマの解消6) 効果的な薬物療法の実現7) 物質乱用や不安への対応 |
|---|

【参考資料】

*うつ病学会による患者向けの心理教育資料 「双極性障害(躁うつ病)とつきあうために(PDF版)」



*ココロのリズム:社会リズム療法アプリ(無料版)



* 睡眠・覚醒リズム表(PDF 版)



* 「患者の自動車運転に関する精神科医のためのガイドライン(日本精神神経学会)」



【文献】

1. Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, Marcus PH, Nierenberg AA, Deckersbach T, Sylvia LG: Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *J Affect Disord* 2016, 201:203-214.
2. Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, Schulte P, Jones SH, Morriss R, Kupka R, Cuijpers P, Kendall T: Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016, 208(3):213-222.
3. Bond K, Anderson IM: Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2015, 17(4):349-362.
4. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H et al: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016, 30(6):495-553.
5. Miklowitz DJ, Goodwin GM, Bauer MS, Geddes JR: Common and specific elements of psychosocial treatments for bipolar disorder: a survey of clinicians participating in randomized trials. *J Psychiatr Pract* 2008, 14(2):77-85.
6. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002, 159(4 Suppl):1-50.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018, 20(2):97-170.
8. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, Gitlin M, Hamilton A, Hazell P, Hopwood M et al: The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord* 2020, 22(8):805-821.
9. Miklowitz DJ: *The Bipolar Disorder Survival Guide, Third Edition: What You and Your Family Need to Know*: Guilford Publications; 2019.
10. Strauss JL, Johnson SL: Role of treatment alliance in the clinical management of bipolar disorder: stronger alliances prospectively predict fewer manic symptoms. *Psychiatry Res* 2006, 145(2-3):215-223.
11. Sylvia LG, Hay A, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, Nierenberg AA, Thase ME, Sachs GS, Deckersbach T, Perlis RH: Association between therapeutic alliance, care satisfaction, and pharmacological adherence in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2013, 33(3):343-350.
12. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, Velyvis V, Kennedy SH, Lam RW, MacQueen GM et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016, 61(9):524-539.
13. Norcross JC: *Psychotherapy relationships that work: Evidence-based responsiveness*, 2nd ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 2011.
14. Berk L, Hallam KT, Colom F, Vieta E, Hasty M, Macneil C, Berk M: Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol* 2010, 25(1):1-16.
15. 堀越勝: *ケアする人の対話スキル ABCD*: 日本看護協会出版会; 2015.
16. Frank E: *Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy*: Guilford Publications; 2013.
17. National Collaborating Centre for Mental Health (UK): *Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in*

- Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2014.
18. Moon E, Chang JS, Kim MY, Seo MH, Cha B, Ha TH, Choi S, Cho HS, Park T, Ha K: Dropout rate and associated factors in patients with bipolar disorders. *J Affect Disord* 2012, 141(1):47-54.
 19. Sajatovic M, Valenstein M, Blow F, Ganoczy D, Ignacio R: Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2007, 58(6):855-863.
 20. Lingam R, Scott J: Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002, 105(3):164-172.
 21. Leclerc E, Mansur RB, Brietzke E: Determinants of adherence to treatment in bipolar disorder: a comprehensive review. *J Affect Disord* 2013, 149(1-3):247-252.
 22. MacDonald L, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R: Improving medication adherence in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *J Affect Disord* 2016, 194:202-221.
 23. Wagner EH: Chronic disease management: what will it take to improve care for chronic illness?: *Eff Clin Pract*. 1998 Aug-Sep;1(1):2-4.; 1998.
 24. Tohen M: Treatment Guidelines in Bipolar Disorders and the Importance of Proper Clinical Trial Design. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2017, 20(2):95-97.
 25. Lewis MA, Rook KS: Social control in personal relationships: impact on health behaviors and psychological distress. *Health Psychol* 1999, 18(1):63-71.
 26. 双極性障害(躁うつ病)とつきあうために
[https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/gakkai/shiryo/dat a/bd_kaisetsu_ver10-20210324.pdf]
 27. Hawke LD, Parikh SV, Michalak EE: Stigma and bipolar disorder: a review of the literature. *J Affect Disord* 2013, 150(2):181-191.
 28. Brohan E, Gauci D, Sartorius N, Thornicroft G: Self-stigma, empowerment and perceived discrimination among people with bipolar disorder or depression in 13 European countries: the GAMIAN-Europe study. *J Affect Disord* 2011, 129(1-3):56-63.
 29. Ellison ML, Russinova Z, Lyass A, Rogers ES: Professionals and managers with severe mental illnesses: findings from a national survey. *J Nerv Ment Dis* 2008, 196(3):179-189.
 30. Malkoff-Schwartz S, Frank E, Anderson B, Sherrill JT, Siegel L, Patterson D, Kupfer DJ: Stressful Life Events and Social Rhythm Disruption in the Onset of Manic and Depressive Bipolar Episodes: A Preliminary Investigation. *Archives of General Psychiatry* 1998, 55(8):702-707.
 31. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A: Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021, 78(2):141-150.
 32. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L et al: Psychosocial Treatments for Bipolar Depression: A 1-Year Randomized Trial From the Systematic Treatment Enhancement Program. *Archives of general psychiatry* 2007, 64(4):419-426.
 33. 付録:睡眠・覚醒リズム表
[https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/gakkai/shiryo/dat a/suimin_kakusei_rhythm.pdf]
 34. ソーシャル・リズム・メトリック
[https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/gakkai/shiryo/dat a/srm_2_5.pdf]
 35. Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K: Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999, 318(7177):149-153.
 36. Reinares M, Colom F, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Martínez-Arán A, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Salamero M, Vieta E: Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2008, 10(4):511-519.
 37. Ogilvie AD, Morant N, Goodwin GM: The burden on informal caregivers of people with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005, 1:25-32.
 38. Miklowitz DJ, Chung B: Family-Focused Therapy for Bipolar Disorder: Reflections on 30 Years of Research. *Fam Process* 2016, 55(3):483-499.
 39. Miklowitz DJ, Biuckians A, Richards JA: Early-onset bipolar disorder: a family treatment perspective. *Dev Psychopathol* 2006, 18(4):1247-1265.

CQ 5-3 現状の日本における双極性障害に対する心理的支援として、心理教育と専門的な精神療法をどのように使い分けるか

【要約】

- ①「治療導入期(もしくは急性期症状改善後の早い時期)」には、ミニマム・エッセンスについて短期間で学ぶ低強度型の心理教育を、全患者に対して(可能であれば家族にも)提供することを提案する。
- ② 急性期には、躁病エピソードでは心理教育と専門的な精神療法のどちらも提案されないが、抑うつエピソードに対しては、心理教育は提案されない一方で、双極性障害のための認知行動療法のような専門的な個人精神療法には抗うつ効果が期待されるため、実施可能であれば検討する。
- ③ 維持期には、再発予防効果が示されている心理的支援として、ミニマム・エッセンスの内容を深く掘り下げて集団で学ぶ心理教育プログラム(高強度型の心理教育)がまず先に実施されることが望ましく、次いで必要に応じて専門的な個人精神療法が、実施可能であれば検討する。
- ④ 治療導入期だけでなく維持期の再発予防においても、高強度型の集団心理教育プログラムや専門的な精神療法が諸条件により実施できない場合には、低強度型の心理教育がそれらに代替できるのではないかという可能性が検討されてきている。

【解説】

①低強度型の心理教育

双極性障害に対して、薬物療法に重ねて実施される心理的支援については、認知行動療法などのような専門的な精神療法(Psychotherapy)の方が、心理教育(Psychoeducation)よりも高い効果が期待されると多くの医療者には考えられている。専門的な精神療法に関しては、個人向けの介入が頻回かつ長期間にわたる上、医療者に求められる専門性が高く、患者にも高いモチベーションが求められ、医療経済的負担も大きい。それに対して、心理教育は、短期間に最小限の内容を伝える低強度型の心理教育にしても、それらを深く掘り下げて学ぶ高強度型の集団心理教育プログラムであっても、どちらも相対的には簡便かつ医療者・患者双方に負担が少ない。そのため実施が容易で実現性は高く、「薄く広く」の普及にも適していることから、心理教育こそがまず先に行われるべきもの、との認識がなされている。しかし、これは本来、医療資源さえ許すのであれば、専門的な精神療法から

始めることこそが医学的効果の点からは理想的であるにも関わらず、医療経済性や普及のしやすさを理由として、元来次善の策にすぎない心理教育から始めることが「良いこと」とされているのであろうか？それとも、心理教育をまず先に提供すること自体に十分な有効性があるなどの合理的な医学的根拠があるからなのか？という臨床疑問が生じる。諸外国のガイドラインの内容も踏まえると、現状では CQ5-1 に示されたように「治療導入期(もしくは急性期症状改善後の早い時期)」には、短期間でミニマム・エッセンス(CQ5-2 参照)を学ぶ低強度型の心理教育には、医療経済性に優れた効果を期待できるため、患者本人には無論、その家族などに対しても原則的にはできる限り提供されることが望ましい。

②急性期の心理的支援

急性期では、薬物療法と併行して躁病エピソードに対しては、危機回避のための環境調整やディエスカレ

ーションといったマネジメントの有用性は期待されるが、特別に治療目的で推奨される特化した心理教育プログラムは認められていない。急性期の抑うつエピソードに対しては、大半のガイドラインは抗うつ効果が期待できるのは心理教育ではなく、薬物療法と併行しての専門的な精神療法(双極性障害のための認知行動療法、家族焦点化療法、対人関係・社会リズム療法)であると推奨しており、我が国でも実施可能で適応があれば検討する。

③維持期の心理的支援

維持期には、大半のガイドラインは原則的には専門的な精神療法よりは、まずはミニマム・エッセンスの内容を深く掘り下げて学ぶ高強度型の集団心理教育プログラムを優先的に実施し、必要に応じて追加的に認知行動療法などの専門的な精神療法を提供することを推奨している。しかし、これらはマンパワーとコストを抑えられるから効果が劣ってもやむを得ない、という妥

協的な理由からではなく、得られる再発・再燃予防効果が両者で変わらないからという研究結果に基づいた医学的根拠に基づくものである。さらに、普及の面を考えて、治療導入期で提案したようなミニマム・エッセンスの内容に絞った数セッション程度の低強度型の心理教育であっても、高強度型の心理教育に代替できるのではないかと、複数の諸外国のガイドラインから提唱され期待が集まっている。このアプローチは我が国でも現実的に検討の価値が高く、その普及が望まれる一方で、その根拠となる効果検証は不可欠であろう。とはいえ、低強度型の心理教育の再発・再燃予防効果が不十分であった場合や急性期の抑うつエピソードを有している場合には、追加で必要となる高強度型の心理教育や専門的な精神療法については、我が国ではそれらの供給体制が乏しい。そのため、適応のある患者にはすみやかに必要な心理的支援の提供が可能となるような体制の確立が、低強度型の普及と併行して推し進められなければならない。

【文献】

1. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A: Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021, 78(2):141-150.
2. mhGAP Intervention Guide for Mental, Neurological and Substance Use Disorders in Non-Specialized Health Settings: Mental Health Gap Action Programme (mhGAP): Version 2.0 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390824/>]
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018, 20(2):97-170.
4. Colom F, Vieta E: Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
5. Colom F (著)、Vieta E (著)、秋山剛(監訳)、尾崎紀夫(監訳): 双極性障害の心理教育マニュアル: 患者に何を、どう伝えるか: 医学書院; 2012.
6. Bauer MS, Linda McBride M: Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program, Second Edition: Springer Publishing Company; 2003.
7. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002, 159(4 Suppl):1-50.
8. National Collaborating Centre for Mental Health (UK): Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.; 2014.
9. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H et al: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016, 30(6):495-553.
10. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R,

- Gitlin M, Hamilton A, Hazell P, Hopwood M et al: The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord* 2020, 22(8):805-821.
11. Parikh SV, Zaretsky A, Beaulieu S, Yatham LN, Young LT, Patelis-Siotis I, Macqueen GM, Levitt A, Arenovich T, Cervantes P et al: A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) study [CME]. *J Clin Psychiatry* 2012, 73(6):803-810.
12. Miklowitz DJ, Price J, Holmes EA, Rendell J, Bell S, Budge K, Christensen J, Wallace J, Simon J, Armstrong NM et al: Facilitated Integrated Mood Management for adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012, 14(2):185-197.
13. Bond K, Anderson IM: Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: a systematic review of efficacy in randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2015, 17(4):349-362.
14. Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, Schulte P, Jones SH, Morriss R, Kupka R, Cuijpers P, Kendall T: Psychological interventions for adults with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016, 208(3):213-222.
15. Salcedo S, Gold AK, Sheikh S, Marcus PH, Nierenberg AA, Deckersbach T, Sylvia LG: Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: Current state of the research. *J Affect Disord* 2016, 201:203-214.

CQ 5-4 専門的な精神療法や心理教育が受けられない環境下の患者や家族に対して、有用とされている心理社会的支援はどのようなものか

【要約】

- ① 適切な疾患との向き合い方に自学自習で取り組むこと(自助)や、相互の支え合いの力をうまく活用すること(互助)は役立つ。
- ② 市販の書籍やオンライン上の自助教材等の活用、当事者(患者)会や家族会などの自助グループやサポートグループの利用は、双極性障害でも検討できる。
- ③ 専門的な精神療法や心理教育については、我が国では自助が基本とならざるを得ない場合も現実的には少なくないが、その場合には次善の策として、使用される技法が重複する既存の心理的支援[うつ病に対する CBT や社会生活技能訓練(SST)]の代替・補完的な有効活用も、十分な注意の上で検討できるかもしれない。

【解説】

①自助と互助

専門的な精神療法や心理教育が受けられない環境下では、適切な疾患との向き合い方を自学自習で(もしくは家族と一緒に)取り組む“自助”や、相互の支え合いの力を活用する“互助”が参考になる。自助は、従来は書籍等の紙媒体による教材が中心であったが、近年は諸外国ではオンライン上での情報提供や治療アプリなどが注目されている。具体的な枠組みとしては、本格的な高強度での心理的支援の前に、先に自習中心での低強度での心理的支援を実施することで、高強度まで進まずに済む、もしくは一度低強度で学んでいるので効率的な高強度支援の導入が期待できるというステップケア型と、対面グループ形式、もしくはオンライン上での教育視聴等の自助教材での自習と併行して、専門家と1対1での対面治療が行われるというハイブリッド型に分けられる。

②オンライン教材とサポートグループ

近年は、精神医療全般でも諸外国ではオンラインを通じた自助教材の活用に期待が集まっており、双極性障害においても規則正しい生活習慣のモニタリングなど、デジタルと相性が良い側面は注目されているが、

現段階では双極性障害に関する限りは推奨される水準のエビデンスは認められない。オンラインを活用するにしても、少なくとも双極性障害においてはリスクも懸念されることから、特に治療早期は対面で行われることが良いとされており、独学に重きを置きすぎることは注意を要し、あくまでも対面治療の補助的位置づけが望ましい。

自助(サポート)グループは、患者や家族同士の体験が共有されることで勇気づけられる等の情緒的支援としても役立つ情報取得の場として貴重であり、スティグマ・孤立感を軽減し、自己効力感やエンパワーメント、治療のモチベーションを高め、リカバリーを目指すのにも有用と考えられている。能動的学習が重要になる心理教育においては、当事者同士でモチベーションを高めあうグループ学習が役立ち、その学びの場として自助(サポート)グループの積極的活用は、効果増強や脱落率低下の観点からも期待される。諸外国では、患者同士(もしくは家族同士)により心理的介入を行うピア支援が積極的に実施されているが、方法論が標準化されておらず現状でのエビデンスは不十分とされている。人によってはグループの方針や雰囲気合わなかったり、悪影響が生じる危険性も注意喚起

はされているが、そうした不利益点を踏まえても、総合的には自助(サポート)グループは維持治療における補助としては有用であろう。但し、心理教育的な試みが実施される自助(サポート)グループでは、当事者経験だけではなく、専門的支援が組み合わされることが重要である。近年は、オンライン上での自助(サポート)グループも注目を集めているが、個人情報流出等の問題には十分に気をつけなければならない。

③既存の心理的サービスの有効活用

双極性障害に対するエビデンスの示された心理的支援プログラムを原法通りに受けることが容易とは言えない我が国の現状では、次善の策として、エビデンスは不十分であっても喫緊の患者・家族のニーズに

応えるために、現行の精神医療で提供されている心理的サービスの拡大的な有効活用が挙げられる。CQ5-2で示されたようなミニマム・エッセンスの多くは、我が国で既に普及しているうつ病(単極性)の認知行動療法(CBT)やデイケアなどでは広く実施されており、精神疾患による入院患者に対しては健康保険の枠組みでも実施可能な生活技能訓練(SST)といった既存のサービスでも重複して提供されているからである。諸外国のガイドラインでも、原法での実施が難しい場合には、必要なスキルの選択的実践でも効果が期待できるのではないかと提案されている。一方で、これらはいくまでも心理的支援の普及が過渡期の応急的折衷案であり、併行して本来あるべき心理的支援体制の確立は推し進められなければならない。

【文献】

1. Batterham PJ, Sunderland M, Calear AL, Davey CG, Christensen H, Teesson M, Kay-Lambkin F, Andrews G, Mitchell PB, Herrman H et al: Developing a roadmap for the translation of e-mental health services for depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2015, 49(9):776-784.
2. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, Gitlin M, Hamilton A, Hazell P, Hopwood M et al: The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord* 2020, 22(8):805-821.
3. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H et al: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016, 30(6):495-553.
4. Miklowitz DJ, Price J, Holmes EA, Rendell J, Bell S, Budge K, Christensen J, Wallace J, Simon J, Armstrong NM et al: Facilitated Integrated Mood Management for adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012, 14(2):185-197.
5. Clark DM, Canvin L, Green J, Layard R, Pilling S, Janecka M: Transparency about the outcomes of mental health services (IAPT approach): An analysis of public data. *The Lancet* 2018, 391(10121):679-686.
6. Dean OM, Gliddon E, Van Rheenen TE, Giorlando F, Davidson SK, Kaur M, Ngo TT, Williams LJ: An update on adjunctive treatment options for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018, 20(2):87-96.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018, 20(2):97-170.
8. Erbe D, Eichert HC, Riper H, Ebert DD: Blending Face-to-Face and Internet-Based Interventions for the Treatment of Mental Disorders in Adults: Systematic Review. *J Med Internet Res* 2017, 19(9).
9. National Collaborating Centre for Mental Health (UK): Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.; 2014.
10. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG et al: Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011, 68(3):241-251.
11. Fletcher K, Foley F, Murray G: Web-Based

- Self-Management Programs for Bipolar Disorder: Insights From the Online, Recovery-Oriented Bipolar Individualised Tool Project. *J Med Internet Res* 2018, 20(10):11160.
12. Leitan ND, Michalak EE, Berk L, Berk M, Murray G: Optimizing delivery of recovery-oriented online self-management strategies for bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord* 2015, 17(2):115-127.
 13. Proudfoot JG, Jayawant A, Whitton AE, Parker G, Manicavasagar V, Smith M, Nicholas J: Mechanisms underpinning effective peer support: a qualitative analysis of interactions between expert peers and patients newly-diagnosed with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2012, 12(196):12-196.
 14. Proudfoot JG, Jayawant A, Whitton AE, Parker G, Manicavasagar V, Smith M, Nicholas J: Mechanisms underpinning effective peer support: a qualitative analysis of interactions between expert peers and patients newly-diagnosed with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2012, 12(1):196.
 15. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, Scott J, McLaren R, Geddes JR, Cipriani A: Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021, 78(2):141-150.
 16. Lloyd-Evans B, Mayo-Wilson E, Harrison B, Istead H, Brown E, Pilling S, Johnson S, Kendall T: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of peer support for people with severe mental illness. *BMC Psychiatry* 2014, 14(1):39.
 17. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, Cipriani A, Furukawa TA: Effectiveness and Acceptability of Cognitive Behavior Therapy Delivery Formats in Adults With Depression: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019, 76(7):700-707.
 18. Beck AT: *Cognitive Therapy of Depression*: Guilford Publications; 1979.
 19. Miklowitz DJ: *The Bipolar Disorder Survival Guide, Third Edition: What You and Your Family Need to Know*: Guilford Publications; 2019.
 20. Liberman RP, DeRisi WJ, Mueser KT: *Social Skills Training for Psychiatric Patients*: Pergamon Press; 1989.
 21. ロバート・ポール・リバーマン (著) 西園昌久(総監訳), 池淵恵美(監訳), SST普及協会 (翻訳);: *精神障害と回復:リバーマンのリハビリテーション・マニュアル*. 東京: 星和書店; 2011.
 22. Miklowitz DJ: *Bipolar Disorder, Second Edition: A Family-Focused Treatment Approach*: Guilford Publications; 2010.
 23. デイヴィッド J. ミクロウィッツ (著), 大野 裕, 三村 将(監訳), 中川敦夫 (翻訳);: *双極性障害の家族焦点化療法* 金剛出版; 2017.
 24. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A, Christensen EM, Dam H, Glud C, Wetterslev J: Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry* 2013, 202(3):212-219.

CQ 5-5 家族などのケアラー(プライベートでケアにかかわる方々)へのサポートには、どのようなことが役立ち、ケアラーと患者にとってどのようなベネフィットがあるか

【要約】

- ① ケアラーの治療参加は、患者の再発予防や予後改善に繋がると同時に、結果的にケアラーにとっても負担軽減となりうる。しかし一方で、その尽力は多大であることに医療者は配慮すべきである。
- ② 医療者は、ケアラーの実情とケアラーに提供されているケアの現状を把握し、必要に応じて情報提供や関係機関への橋渡しが望まれる。
- ③ 特に、ヤングケアラー(18歳未満のケアラー)問題は表面化しにくく、医療者は児童相談所をはじめとした関係行政機関への相談・通告等も含めて留意する必要がある。

【解説】

①ケアラーの治療参加

再発予防や患者予後において、ケアラー(職業としてではなく、プライベートでケアに関わる家族や近親者など)による服薬・心理的支援・危機介入における協力は重要である。例えば、躁状態などで自身の状態に気づきにくくなる病識低下等を伴う双極性障害患者にとって、近親者から得られる情報は、臨床上極めて有益である。また症状が重症化すれば生活維持のためにも周囲のサポートが欠かせない。これらの疾患特性等からも、患者の自律性を尊重しつつも無理のない形でのケアラーによる治療参加は望ましい。そのため患者の同意を得て、できるだけケアラーにも治療参加を提案し、治療上の意思決定にも参加してもらうことは有用である。結果的に、それらは患者のためになるだけでなく、ケアラー自身にとっても大きな負担軽減となりうる。しかしその一方で、特に家族は、“一番身近なケアラー”として過度のケア負担による心身不調、社会的孤立、機会損失のリスクに晒されている。患者の病状によっては、家族には治療への協力者・福祉的支援の提供者としての多くの役割が期待されがちである。社会的支援に限られる我が国の現状では、家族に課される負担と責任は大きい。このようにケアラーの治療協力は多大な尽力の上に成り立っているにも

関わらず、支えるケアラーの負担に対する配慮や心理社会的支援は十分とは言えない。ケアラー自身にも個々の人生があり、それぞれのニーズがあるという当たり前のことが十分に理解されず、そのために抱えている苦悩などに対しては、医療者による配慮と支援が求められている。

②ケアラーへの支援と橋渡し

現場の医療者は、ケアラー自身もまたケアを受けるべき存在でもあり、「ケアをつらく感じることや息抜きで楽しむことに、罪悪感を抱く必要はない」など、個人として尊重し、各々のニーズや価値観に理解を示しながら、ケアによる社会的孤立を防ぐことに配慮する必要がある。過剰な家族負担は家族の精神的健康を悪化させ、高感情表出といった家庭環境の悪化を通じて、結果的には再発率を高めるなど、患者予後にも悪影響を生じうることは留意したい。例えば、家族会(教室)といった自助(サポート)グループは、有益な情報を得られ、患者の疾患受容やアドヒアランス改善につながり、また他家族の経験を聞くことによるメリットも含めて、患者のみならず回り回ってケアラーにも有用である。また、相談可能な公的資源の存在自体を知らない場合も少なくないため、医療者は必要に応じて、都道

府県の精神科救急情報センターでの電話相談や、警察官通報等を通じての行政命令による非自発的な入院(措置入院)をも含む緊急時の対応などの情報提供を心がけたい。それ以外にも通院医療機関の医療相談室などの相談経路等についての情報提供も積極的に検討すべきである。

③ヤングケアラーへの留意

さらに、大人が担うようなケアの責任を引き受け、家事や家族の世話、感情面のサポートなどを行っている18歳未満の「ヤングケアラー」も、親が精神疾患等の場合に最多とされており、注意を要する。実際には、家事、きょうだいの世話、家計を支えるアルバイト等以上に、親の情緒的ケアが多かったとも報告されている。また大多数が、偏見や差別的いじめにさらされ、遅刻欠

席や学業停滞を経験しながらも相談の機会すら持たず、多くの場合親が精神疾患であること自体も知られない中で、誰からも何の説明も受けずに未対応のままという現状は憂慮すべきものである。医療者は、その背後には親の精神疾患を恥と捉え隠すことで、問題が表面化しにくいスティグマも大きいことに留意した上で、ヤングケアラーの概念を十分に認識し、受診患者の子どもやきょうだいについても把握し、配慮の下に丁寧な説明などの情報共有や、必要に応じて積極的な行政への情報提供も求められる。厚生労働省はヤングケアラーを「要保護児童」「要支援児童」と位置づけており、児童福祉法ではその発見者は市町村の担当部署や児童相談所などに相談・通告が規定されていることにも留意すべきである。

【参考資料】

*厚生労働省の総合サイト「みんなのメンタルヘルス」



【文献】

1. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002; 159:1-50
2. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016; 30:495-553
3. Tohen M: Treatment Guidelines in Bipolar Disorders and the Importance of Proper Clinical Trial Design. The international journal of neuropsychopharmacology 2017; 20:95-97
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord 2018; 20:97-170
5. National Collaborating Centre for Mental Health (UK): Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care, London, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists., 2014
6. Miklowitz DJ, Goodwin GM, Bauer MS, et al: Common and specific elements of psychosocial treatments for bipolar disorder: a survey of clinicians participating in randomized trials. J Psychiatr Pract 2008; 14:77-85
7. Reinares M, Colom F, Sánchez-Moreno J, et al: Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. Bipolar Disord 2008; 10:511-519
8. Ogilvie AD, Morant N, Goodwin GM: The burden on informal caregivers of people with bipolar disorder. Bipolar Disord 2005; 1:25-32
9. Perlick D, Clarkin JF, Sirey J, et al: Burden experienced by care-givers of persons with bipolar affective disorder.

- Br J Psychiatry 1999; 175:56-62
10. Zendjidjian X, Richieri R, Adida M, et al: Quality of life among caregivers of individuals with affective disorders. J Affect Disord 2012; 136:660-665
 11. Reinares M, Vieta E, Colom F, et al: What really matters to bipolar patients' caregivers: sources of family burden. J Affect Disord 2006; 94:157-163
 12. 厚生労働省: みんなのメンタルヘルス 精神保健福祉法について, 2021
 13. 全国精神保健福祉会連合会: 月刊みんなねっと 特集みんなねっと大阪大会 第2分科会報告「私たちが求める家族支援」2013年12月号,
 14. Miklowitz DJ: The Bipolar Disorder Survival Guide, Third Edition: What You and Your Family Need to Know, Guilford Publications, 2019
 15. 厚生労働省: 厚生労働省 ヤングケアラーについて, 厚生労働省, 2021
 16. 令和2年度 子ども・子育て支援推進調査研究事業: 三菱 UFJ リサーチ&コンサルティング ヤングケアラーの実態に関する調査研究報告書, 2021
 17. 蔭山正子, 横山恵子, 坂本拓, et al: 精神疾患のある親をもつ子どもの体験と学校での相談状況:成人後の実態調. 日本公衆衛生雑誌 2021; 68:131-143
 18. 厚生労働省子ども家庭局家庭福祉課長: 要保護児童対策地域協議会におけるヤングケアラーへの対応について, 2019
 19. 厚生労働省: みんなのメンタルヘルス 相談先について, 2021

第6章 周産期

CQ 6-1 妊娠を考える双極性障害の患者・家族に共有すべき情報はなにか

【要約】

- ① 妊娠を考えている患者の重症度や薬物療法への反応などを考慮し、治療計画を策定し、患者・家族と共有する。その際、治療によるリスク・ベネフィットを患者・家族と十分に検討し、共同意思決定(Shared decision making: SDM)に至るように努めることが望ましい。
- ② 一部の気分安定薬では児の催奇形性や神経発達障害のリスクが増加するため、妊娠前から服薬の調整などプレコンセプションケアを行うことが望まれる。
- ③ 妊娠中はリスクの少ない気分安定薬や第2世代抗精神病薬による服薬を継続することを提案する。
- ④ 授乳と薬の内服は両立できる場合が多い。

【解説】

①妊娠に関する共同意思決定

双極性障害においては気分安定薬が治療に用いられるが、一部の気分安定薬は妊娠に対してリスクとなることが明らかとなっている。このため、妊娠前に可能な限り薬剤の調整を行い、妊娠を考えている患者の現在のエピソードや症状の重症度、過去のエピソードの頻度、薬物療法への反応などを考慮し、治療計画を策定し、患者・家族と治療計画を共有する。その際、薬物療法を行うこと、行わないことによるリスク・ベネフィットを患者・家族と十分に共有・検討し、治療方針について共同意思決定(Shared decision making; SDM)に至るように努める。

②プレコンセプションケア

SDMにおいて役立つ概念として、「プレコンセプションケア」がある。これは、女性やカップルを対象として、将来の妊娠のための健康管理を促す取組をいう。精神疾患全般におけるプレコンセプションケアとして、禁酒・禁煙・食生活の改善などの生活習慣の改善、妊娠

に向けた薬の調整、遺伝カウンセリングの検討、出産・育児サポート体制の構築が挙げられている。また、可能であれば3～6か月間病状が安定してから妊娠成立を目指すことが勧められている。双極性障害におけるプレコンセプションケアを考える際、まず、妊娠・出産が病状に与える影響を共有することが望まれる。双極性障害では、妊娠中の服薬中断に伴う再発があるほか、産褥精神病や産直後の急性エピソードの出現のリスクがあり、精神科への入院を必要とする状態になることもある。このため、周産期を通じた服薬継続が必要である。一方、双極性障害の治療に用いられるリチウム、バルプロ酸は、妊娠中の使用により胎児の先天異常が生じることが知られており、バルプロ酸は児の認知機能の低下、自閉スペクトラム症や注意欠如・多動症と関連することが知られている。リチウムもバルプロ酸も高用量でリスクが増大するため、妊娠中は、服薬による児のリスクと服薬継続による再発防止という母親のベネフィットを考慮する必要がある。

③妊娠中の薬剤選択

リチウムやバルプロ酸の影響を考えると、妊娠中はリスクの少ないラモトリギンを使用するか、または、それぞれのエピソードや状態像に応じて第2世代抗精神病薬による服薬を継続することが望ましい。第2世代抗精神病薬は、妊娠中の服薬により妊娠糖尿病を増加させる可能性があるが、胎児の形成異常(小頭症、二分脊椎、口蓋裂など)や先天性心疾患、児の発育遅延、早産の増加、児の神経発達遅れは認められない。妊娠糖尿病については、妊娠初期に随時血糖測定、中期に経口ブドウ糖負荷試験(50gGCT)または随時血糖測定を行うことが推奨されている。なお、服薬継続下での出産の場合、児への影響として新生児不適応症候群が生じることがある。妊娠中に妊婦が服用した薬剤が胎盤を通過して胎児に移行し、出生後の新生児に振戦、嗜眠、筋緊張低下や亢進、けいれん、振戦、易刺激性、呼吸異常、下痢、嘔吐、哺乳不良などが生じる症候群である。服薬について産科医と情

報共有し、出産後は新生児の状態について小児科医と連携し、注意深く経過観察する必要がある。

④授乳と薬剤選択

授乳については、気分安定薬は各薬剤で乳汁移行性が異なる。バルプロ酸、カルバマゼピンは乳汁移行性が低く、リチウム、ラモトリギンは相対的に乳汁移行性が高いと言われているが、近年の知見では、児の排泄・代謝機能が十分である場合は、慎重な観察下に母乳栄養が可能であることが示唆されている。第2世代抗精神病薬は一般に母乳を与えた場合でも児への大きな影響は見込まれない。薬剤の影響だけでなく、母乳育児の負担や病状も考慮し、授乳方法についてもSDMにより決定していくことが望ましい。

以上のことを踏まえ、精神科医が双極性障害の患者・家族へのプレコンセプションケアとして、共有することが望ましいポイントを以下に示す。

<精神科医から患者・家族へのプレコンセプションケアの実践例>

- 双極性障害は妊娠中～産後に再発しやすいことが知られているので、妊娠中から産後にかけても継続した服薬が望ましいとされています。
- 双極性障害の治療に用いられる一部の気分安定薬(バルプロ酸、リチウムなど)では、お子さんの臓器や身体の形成異常や知的発達への悪影響が示されているので、これらの薬を服用している場合は、妊娠前に他の薬に変更するなど、調整していきましょう。
- よいお産と育児のために、3～6ヶ月間病状が安定したうえで妊娠できるようにしていきましょう。
- 授乳と薬は両立できる場合が多いです。調子がよい状態で育児ができるように相談しながらやっていきましょう。
- 妊娠・育児に関してひとりで悩まないようにしましょう。家族や病院・クリニックの助産師、地域の保健師など、様々な人のサポートを上手に受けられるようにお手伝いしていきます。

【文献】

1. Kon AA. The shared decision-making continuum. *Jama* 2010;304(8):903-4. doi: 10.1001/jama.2010.1208 [published Online First: 2010/08/26]
2. 厚生労働省. 成育医療等の提供に関する施策の総合的な推進に関する基本的な方針. 令和3年2月9日閣議決定 2021 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/000735844.pdf> accessed 6/29 2021].
3. 日本精神神経学会・日本産科婦人科学会. 精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド: 総論編. 2020
4. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *Bmj* 2016;532:h5918. doi: 10.1136/bmj.h5918 [published Online First:

- 2016/01/23]
5. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164(12):1817-24. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06101639 [published Online First: 2007/12/07]
 6. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, et al. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry* 2011;168(11):1179-85. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11010148 [published Online First: 2011/07/30]
 7. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, et al. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173(2):117-27. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15010124 [published Online First: 2015/10/31]
 8. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance, 2014.
 9. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry* 2018;5(8):644-52. doi: 10.1016/s2215-0366(18)30180-9 [published Online First: 2018/06/23]
 10. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, et al. Lithium Exposure During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy Outcomes. *Am J Psychiatry* 2020;177(1):76-92. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19030228 [published Online First: 2019/10/19]
 11. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15(1):95. doi: 10.1186/s12916-017-0845-1 [published Online First: 2017/05/06]
 12. Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal Use of Antiepileptic Agents During Pregnancy and Major Congenital Malformations in Children. *Jama* 2017;318(17):1700-01. doi: 10.1001/jama.2017.14485 [published Online First: 2017/11/09]
 13. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr* 2014;19(4):305-15. doi: 10.1017/s1092852913000990 [published Online First: 2014/02/28]
 14. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(7):e017248. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017248 [published Online First: 2017/07/22]
 15. Haskey C, Galbally M. Mood stabilizers in pregnancy and child developmental outcomes: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51(11):1087-97. doi: 10.1177/0004867417726175 [published Online First: 2017/08/22]
 16. 日本精神神経学会・日本産科婦人科学会. 精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド:各論編. 2021
 17. Wang Z, Wong ICK, Man KKC, et al. The use of antipsychotic agents during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2020;1-10. doi: 10.1017/s003329171900401x [published Online First: 2020/01/24]
 18. Kucukgoncu S, Guloksuz S, Celik K, et al. Antipsychotic Exposure in Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2020;46(2):311-18. doi: 10.1093/schbul/sbz058 [published Online First: 2019/06/06]
 19. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;73(9):938-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1520 [published Online First: 2016/08/20]
 20. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, et al. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *Bmj* 2015;350:h2298. doi: 10.1136/bmj.h2298 [published Online First: 2015/05/15]
 21. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA, et al. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(8):787-94. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.160 [published Online First: 2012/04/05]
 22. Peng M, Gao K, Ding Y, et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)*

- 2013;228(4):577-84.
doi: 10.1007/s00213-013-3060-6 [published Online First: 2013/04/06]
23. 日本産婦人科学会, 日本産婦人科医会編集・監修. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2020. 2020
24. 伊藤直樹. 抗精神病薬. In: 伊藤直也、村島温子編, ed. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂 3 版. 東京: 南山堂 2000:524-25.
25. Uguz F, Sharma V. Mood stabilizers during breastfeeding: a systematic review of the recent literature. *Bipolar Disord* 2016;18(4):325-33. doi: 10.1111/bdi.12398 [published Online First: 2016/06/15]
26. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26(10):1562-78. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.08.008 [published Online First: 2016/08/29]

CQ 6-2 妊娠中の双極性障害に対する気分安定薬のリスクとベネフィットは

【推奨】

妊娠中の双極性障害に対して、バルプロ酸を使用しないことを強く推奨する(エビデンスレベル A)。カルバマゼピンも妊娠中に使用しないことを弱く推奨する(C)。ラモトリギンは、妊娠前から使用しており、効果があって有害事象がない場合は継続することを弱く推奨する(C)。リチウムは、第二世代抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、使用しないことを弱く推奨する(C)。

【推奨文】

バルプロ酸は先天異常を含む胎児の有害事象を増加させ(A)、児の出生後の認知機能も低下させる(C)。さらに自閉スペクトラム症の増加(C)や注意欠如・多動症の増加(C)にも関連する。

カルバマゼピンはバルプロ酸のリスクの高さには及ばないが、胎児の有害事象を増加させる(C)。

ラモトリギンは胎児の有害事象を増加させず、出生後の児の発育にも影響を与えない(C)。ただし、妊後期に血中濃度が低下することが知られているため、定期的に血中濃度を測定する。

リチウムは出生後の児の認知機能には影響を与えず(D)、妊娠中のリチウム使用は産後の再発予防効果が認められる(C)ものの、先天異常を増加させる(B)。使用する場合には、定期的な血中濃度の測定を行う。

【解説】

1. はじめに

双極性障害は若年から発症することが知られており、妊娠可能な年齢と重なる。双極性障害の当事者や家族が妊娠について考える時、「妊娠に伴って病状はどう変化するのだろうか?」「妊娠中に薬を継続するのは大丈夫なのだろうか?」「胎児への影響はないのだろうか?」など様々な心配が起こる。

双極性障害には主として気分安定薬と第二世代抗精神病薬が治療薬として使用される。気分安定薬の中で炭酸リチウムは日本では添付文書上妊娠に禁忌となっている。また、バルプロ酸に関しては、『治療上の有益性が危険性を上回る』場合にのみ使用となっていると同時に児の先天異常と関連することが知られている。このような状況において「治療上の有益性が危険性を上回る」場合はどのような場合だろうか。これらの観点から、我々は双極性障害に頻用される 4 つの気分安定薬(バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、リチウム)について系統的レビューを行った。

2. 方法

バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、リチウムのそれぞれの薬剤に対して系統的レビューを行った。妊産婦においては、RCT はほとんどないため、観察研究も含めた論文を検索した。アウトカムとして、1) 胎児の有害事象の増加、2) 児の発達の遅れの増加、3) 母親の精神疾患の再発・入院の減少、4) 新生児不適応症候群の増加、の 4 つを設定した。

3. 結果

胎児の有害事象の増加: 系統的レビューを行った結果、抗てんかん薬に対しての研究とリチウムに対しての研究は分かれていることが多かったため、抗てんかん薬とリチウムにわけて検討した。なお、抗てんかん薬に対しては、双極性障害よりもてんかんの患者が対象になっていることが多かったため、エビデンスの強さは一段階下げて評価することとした。抗てんかん薬が

胎児にもたらす有害事象は、「バルプロ酸がもっとも多く、カルバマゼピンが続き、ラモトリギンは増加しない」と要約される。

4つの気分安定薬それぞれの薬を1対1で評価した研究では(1)、バルプロ酸とラモトリギンではリスク比が 3.56 [95%信頼区間 2.77-4.58]、カルバマゼピンとラモトリギンではリスク比が 1.34 [1.01-1.76]とラモトリギンに比べてバルプロ酸とカルバマゼピンは児が先天異常を抱えるリスクが高まると報告している。ネットワークメタ解析手法を用いて様々な抗てんかん薬を比較した研究では(2)、バルプロ酸とカルバマゼピンでは対照群に比べて形成異常のオッズ比が増加(バルプロ酸 2.93 [2.36-3.69]、カルバマゼピン 1.37 [1.10-1.71])したのに対し、ラモトリギンは先天異常のリスクは増加しなかった(0.96 [0.72-1.25])。ラモトリギンについてメタ解析を行った研究(3)では、妊娠中のラモトリギン使用はいかなる有害事象の増加とも関連しなかった(オッズ比 1.15 [0.62-2.16])。なお、妊娠中のバルプロ酸使用により引き起こされる先天異常としては、二分脊椎が有名であるが、8つの異常(二分脊椎、心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、肺動脈弁閉鎖症、左心低形成症候群、口蓋裂、肛門直腸閉鎖症、尿道下裂)が引き起こされやすいという報告もある(4)。

リチウムについては2つのメタ解析において(5,6)、第1三半期(妊娠13週まで)の使用で先天性心疾患が増加すると報告している(オッズ比 1.96 [1.28-3.00]、1.71 [1.07-2.72])。さらにリチウムの妊娠中の使用はどの期間においてもなんらかの先天異常が増加する(オッズ比 1.75 [1.23-2.48]) (5)が、別のメタ解析(6)では認められていない。なお、リチウムの血中濃度が 0.64mEq/L 未満、内服量 600mg/day 未満ではリスクは増えない(5)。

児の発達の遅れの増加

バルプロ酸については、複数の研究で児の発達に影響を与えることが知られている。ネットワークメタ解析(7)では、バルプロ酸は認知機能発達の遅れ(オッ

ズ比 7.40 [3.00-18.46])、自閉スペクトラム症の増加(オッズ比 17.29 [2.40-217.60])、精神運動発達の遅れ(オッズ比 4.16 [2.04-8.75])、言語の遅れ(オッズ比 7.95 [1.5-49.13])を引き起こす。これに加え、バルプロ酸は児が成長すると注意欠如・多動症(ADHD)と診断される可能性が高くなり(8)、発達の遅れは妊娠中にバルプロ酸を 800-1000mg 内服している場合に起こりやすい(9)という報告もある。

カルバマゼピン、ラモトリギン、リチウムで発達の遅れが増加するという報告は認められなかった。

母親の精神疾患の再発・入院の減少

母親の再発・入院の減少については、妊娠中の内服が産後にどのように影響を及ぼすかという研究が主であった。Vigueraら(10)による前向きコホート研究では、双極性障害で妊娠に伴って気分安定薬を中止した群は 85.5%が妊娠中に再発をきたしたにもかかわらず、気分安定薬を継続した群は再発率が 37.0%におさえられていた。Wesselooら(11)による系統的レビューでは、双極性障害の産後の再発率は全体では 35% [29-41]であったが、妊娠中に内服を中止した女性の産後の再発率は 66% [57-75]にのぼり、内服を継続した女性の産後の再発率は 23% [14-37]にとどまっていた。

なお、ラモトリギンは妊娠後期に UGT1A4 活性が高まる結果、肝クリアランスが上昇し、血中濃度が減少する。再発のリスクにつながるため、NICE ガイドラインでは妊娠後期では頻回の血中濃度測定を推奨している(12)。

新生児不適応症候群の増加

今回の系統的レビューにおいて、気分安定薬による新生児不適応症候群の増加を調べた論文は見つけることができなかった。

4. 推奨文の作成

以上の結果から、妊娠に対する影響は薬物ごとに異なるため、推奨文は薬物ごとに作成することとした。

バルプロ酸は先天異常を含む胎児の有害事象を増加させるエビデンス (A) があり、児の発育にも影響を示すエビデンス (C) もある。このため、妊娠中にバルプロ酸を使用しないことを強く推奨するとした。

カルバマゼピンはバルプロ酸のリスクの高さには及ばないが、胎児の有害事象を増加させるエビデンスがある (C) ため、妊娠中にカルバマゼピンを使用しないことを弱く推奨するとした。

ラモトリギンは胎児の有害事象を増加させず、出生後の児の発育にも影響を与えない (C) ことから、妊娠前からラモトリギンを使用しており、効果があって有害事象がない場合はラモトリギンを継続することを弱く推奨するとした。ただし、妊娠後期に血中濃度が低下することが知られているため、定期的に血中濃度を測定することも記載した。

リチウムは先天異常を増加させるエビデンスがある (B) 。このため、第二世代抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、妊娠中はリチウムを使用しないことを弱く推奨するとした。なお、600mg 未満の低用量ではリスクは減ることから、「使用する場合には、定期的な血中濃度の測定を行うこととする。」と記載した。

5. パネル会議の結果

提出された資料を基に議論し、投票結果は以下のようになった。

バルプロ酸については、最終的に「行わないことを強く推奨する」となった。

1 回目

行うことを強く推奨する:5/18 人(27.7%)

行うことを弱く推奨する:0/18 人(0%)

行わないことを弱く推奨する:1/18 人(5.5%)

行わないことを強く推奨する:12/18(66.6%)

白票:0/18(0%)

推奨文案について再度説明。質疑応答。初めての投票方法だったため、投票方法を間違えた者がいた。

2 回目

行うことを強く推奨する:0/18 人(0%)

行うことを弱く推奨する:0/18 人(0%)

行わないことを弱く推奨する:0/18 人(0%)

行わないことを強く推奨する:18/18(100%)

白票:0/18(0%)

カルバマゼピンについては、最終的に「行わないことを弱く推奨する」となった。

1 回目

行うことを強く推奨する:0/18 人(0%)

行うことを弱く推奨する:0/18 人(0%)

行わないことを弱く推奨する:17/18 人(94.4%)

行わないことを強く推奨する:1/18(5.5%)

白票:0/18(0%)

ラモトリギンについては最終的に「行うことを弱く推奨する」となった。

1 回目

行うことを強く推奨する:0/18 人(0%)

行うことを弱く推奨する:16/18 人(88.9%)

行わないことを弱く推奨する:2/18 人(11.1%)

行わないことを強く推奨する:0/18(0%)

白票:0/18(0%)

リチウムについては最終的に「行わないことを弱く推奨する」となった。

1 回目

行うことを強く推奨する:0/18 人(0%)

行うことを弱く推奨する:0/18 人(0%)

行わないことを弱く推奨する:16/18 人(88.9%)

行わないことを強く推奨する:2/18(11.1%)

白票:0/18(0%)

【文献】

1. Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal Use of Antiepileptic Agents During Pregnancy and Major Congenital Malformations in Children. JAMA. 2017

Nov 7;318(17):1700-1.

2. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic

- drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 2017;15(1):1-20.
3. Pariente G, Leibson T, Shulman T, Adams-Webber T, Barzilay E, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2017;31(6):439-50.
 4. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology.* 2019;93(2):E167-80.
 5. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninotto L, Miola A, Anastasia A, et al. Lithium Exposure During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy Outcomes. *Am J Psychiatry.* 2020;177(1):76-92.
 6. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *The lancet Psychiatry.* 2018 Aug 1;5(8):644-52.
 7. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(7):1-11.
 8. Gentile S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: A systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr.* 2014;19(4):305-15.
 9. Haskey C, Galbally M. Mood stabilizers in pregnancy and child developmental outcomes: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(11):1087-97.
 10. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry.* 2007 Dec;164(12):1817-24.
 11. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2016 Feb 1;173(2):117-27.
 12. National Collaborating Centre for Mental Health Royal College of Psychiatrists' Research and Training. Antenatal and Postnatal Mental Health: the Nice Guideline on Clinical Management. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. 2014

CQ 6-3 産後(授乳婦を含む)の双極性障害の患者に対する気分安定薬のリスクとベネフィットは

【推奨】

産後(授乳婦を含む)の双極性障害の患者に対しては、授乳中であっても気分安定薬を使用することを弱く推奨する(エビデンスレベル D)。

【推奨文】

授乳に関しては、バルプロ酸、カルバマゼピンは乳汁移行性が低く、児に有害事象が出る可能性は低い(D)。また、リチウム、ラモトリギンは、乳汁移行性はバルプロ酸やカルバマゼピンに比べると相対的に高いものの、児の血中濃度は一定程度に保たれ、重篤な有害事象の報告は少ない(D)。

【解説】

1. はじめに

母乳栄養は母子ともに様々なベネフィットがあることはよく知られている(1)。母乳栄養で育った児は母乳を通して免疫を獲得するほか、アトピー性皮膚炎や腸炎のリスクが減少する。また、母も乳がん・卵巣がん、高血圧、2型糖尿病、産後うつもののリスクが減ることが報告されている。そのような中、双極性障害患者の出産後にあって、当事者や家族、医療者は、「薬を飲みながら授乳はできるのだろうか?」という心配を抱く。現場では、授乳したい気持ちが非常に強く、新生児への影響を心配して内服を中断し、結果再発をきたしてしまう患者さんや、「薬を飲んでいながら授乳してはいけない」と言われ、不本意ながら授乳をあきらめた患者さんなど、様々なケースに遭遇する。

2. 方法

妊娠期と同様、産後についても双極性障害に頻用される4つの気分安定薬(バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、リチウム)について系統的レビューを行った。アウトカムとして、1) 児の有害事象の増加、2) 児の発達の遅れの増加、3) 母親の再発・入院の減少の3つを設定した。

3. 結果

設定したアウトカムのうち、気分安定薬を内服している母親が授乳することにより児の発達の遅れが増加するかどうかを調べた論文を見つけることはできなかった。また、CQ6-1で紹介したように、妊娠中の気分安定薬の中止が産後の再発に影響するかどうかを調べた論文はあったものの、産後に特化した研究を見つけることはできなかった。このため、「気分安定薬を内服しながら授乳することにより児の有害事象は増加するか」という観点について評価した。

4. 推奨文の作成

気分安定薬は母乳中へ分泌されるため、母が内服をしながら授乳する場合、児は母乳を通じて薬物を摂取することになる。母乳を通じて乳児が摂取する薬剤量に関する指標として、「相対的乳児投与量 relative infant dose; RID」がある。これは、乳児が母乳を通じて摂取する体重1kgあたりの薬物量(mg)を、当該薬物の児への常用投与量(mg/kg)でわったものである。児への常用投与量が定められない場合には、母の体重あたりの治療量を代わりに用いる。産婦人科診療ガイドライン(2)では、「薬物の種類にもよるがRIDが10%をはるかに下回る場合には児への影響は少ないと見積られる。一方、RID値が10%を大きく超える場合には、相当の注意が必要である」と

なっている。米国 National Institute of Health (NIH) によって提供されている Drugs and Lactation Database (LactMed; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>) によると、リチウムとラモトリギンの推定 RID は、リチウム 12.2% (0 - 30%)、ラモトリギン 9.2% (3.1 - 21.1%) とやや高い。バルプロ酸とカルバマゼピンはそれぞれ多くても 5%程度であり授乳に対する影響は少ないと考えられる。

児の有害事象の増加については、2 つの定性的系統的レビューが報告されている。系統的レビューであるものの、それらでとりあげられている論文は授乳に伴う有害事象などは症例報告も多いことから、エビデンスレベルは低くなる (D)。Pacchiarotti ら(3) は、1990 年以前は、リチウム内服下での授乳は推奨されていなかったが、近年のデータからは、乳児のリチウムの血中濃度は 0.09-0.25mEq/L と低く、母の血中濃度の約 1/4 であることから、授乳は選択肢になり得ると述べている。これまでに母がリチウムを内服しながら授乳した 26 症例が報告されており、そのうち 1 例のみ臨床症状として筋緊張低下が報告されている。その他、4 例に関しては、児の臨床症状はなかったものの、4 例が血液検査で異常所見(甲状腺刺激ホルモン TSH の上昇 1 例、尿素窒素 BUN の上昇 2 例、クレ

アチニン上昇 1 例)が認められた。

ラモトリギンに関しては、122 例の乳児のうち、1 例に無呼吸が、3 例に発疹が認められたことが報告されている。これらの報告から、Uguz と Sharma(4) は、ラモトリギンは乳児中の血中濃度はばらつきが大きいものの比較的安全と考えられるとしている。

バルプロ酸とカルバマゼピンについても症例報告のみにとどまる。バルプロ酸は 9 例の報告があり 1 例のみ軽度の貧血があったことが報告されている。カルバマゼピンは 64 例中 1 例のみ四肢の動きが若干悪かったと報告されている(4)。

これらをまとめると、気分安定薬内服下における授乳は、児に有害事象が出る可能性は低いと考えられる (D)。

5. パネル会議の結果

提出された資料を基に議論し、投票結果は以下のようになった。

1 回目

行うことを強く推奨する: 0/18 人(0%)

行うことを弱く推奨する: 14/18 人(77.8%)

行わないことを弱く推奨する: 4/18 人(22.2%)

行わないことを強く推奨する: 0/18(0%)

白票: 0/18(0%)

【文献】

1. Westerfield, K. L., Koenig, K., & Oh, R. 2018. Breastfeeding: Common questions and answers. *American Family Physician*, 98(6), 368-373.
2. 日本産婦人科学会, 日本産婦人科医会編集・監修. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2020. 2020.
3. Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1562-78.
4. Uguz F, Sharma V. Mood stabilizers during breastfeeding: a systematic review of the recent literature. *Bipolar Disord*. 2016;18(4):325-33.

第7章 副作用とモニタリング

CQ 7-1 リチウムの血中濃度の測定はなぜ必要なのか、いつ・どのように測定するのがよいか

【要約】

- ① リチウムは血中濃度が 1.5 mEq/L を超えると中毒を起こす可能性があり、血中濃度が低すぎると効果が期待できないため、血中濃度を 0.5~1.0 mEq/L に保つことが提案される。
- ② 投与初期又は用量を増量したときには維持量が決まるまでは 1 週間に 1 度をめどに血中濃度測定を行う。
- ③ 維持療法中も、様々な理由により血中濃度が変化しやすいため、維持療法中も 2~3 ヶ月に 1 度をめどに血中濃度測定を行う。
- ④ 受診日は服用せずに採血することを提案する。

【解説】

①リチウムの至適血中濃度

リチウムの至適血中濃度はトラフ値にて 0.5~1.0 mEq/L であるが、海外の主なガイドラインを見ても、至適濃度の範囲は一致していない。QT 延長症候群が血中濃度 1.2 mEq/L 以上で引き起こされやすい²⁾ など安全性を考慮し、本ガイドラインにおいては至適血中濃度を 0.5~1.0 mEq/L にすることを提案するが、治療するうえで 1.0 mEq/L を超える血中濃度を要することもある³⁾。リチウムは血中濃度の有効域と中毒域が近く、1.5 mEq/L を超えると“中毒”を起こしうる。さらに、2.5 mEq/L を超えると、全般性けいれんや、乏尿および腎不全をきたし、死に至ることもある(表1参照)。

リチウムの血中濃度を上昇させうるもの

・塩分制限食、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、ループ系およびチアジド系利尿薬など(Na の再吸収に影響する)。

・非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)、特にインドール酢酸系(アセメタシン、インドメタシンなど)(腎血流量を減少させる)

リチウムの血中濃度を下げうるもの

・炭酸脱水酵素阻害薬アセタゾラミド(Na の再吸収システムを阻害する)

・アスピリンとスリンダク

リチウムの血中濃度に影響しにくい

・アセトアミノフェン(腎血流量に影響しにくい)

②リチウム血中濃度測定の頻度

リチウムは、用量が増えると直線性に血中濃度が上昇するのではない⁹⁾ため、予想以上に上昇するおそれがある。そのため、維持量が決まるまでは 1 週間に 1 度をめどに血中濃度測定を行う。

リチウムは様々な要因(表 2 参照)で血中濃度が容易に変動するため、低用量の使用であったとしても中毒を避けるために血中濃度の測定が不可避である。

③維持療法中の血中濃度測定

リチウム中毒は、大量服薬時の急性中毒の他に、日常臨床において知らぬ間に中毒域に達し(表 2)、それが長期間気づかれないままであることにおきる慢性中毒があり、後者の方が重篤化しやすいという見解もある。そのため、維持療法中も 2~3 か月に 1 度をめどに血中濃度測定を行う。頻回の検査によってリチウム中毒の危険性が下げられる可能性がある。

アドヒアランスが低い患者が、何らかのきっかけできちんと服用し始めると中毒を発症する危険性もある。

1 日 1 回投与の方が多尿の副作用が少ないという報告もある。しかし、1 日 2~3 回投与から 1 日 1 回に切り替えると血中濃度が上昇することがあるため、血中濃度の推移に注意する。

リチウムは長期に使用しているうちに腎機能が低下

し中毒になることがある。リチウムとクレアチニンの血中濃度は相関するので、血中濃度測定の際は一緒にチェックすることを提案する。リチウムの血中濃度は些細なことで変化する。例えば、仰臥位となる夜間の半減期は昼の 1~2.5 倍になることから急に安静が必要になった場合などには血中濃度の推移に注意する。アルコール、カフェイン、一部の痩せ薬など利尿作用のある嗜好品はリチウムの血中濃度を下げる可能性がある(CQ7-8 参照)。

④血中濃度が最低になるタイミングでの採血

リチウムは、服薬開始 5 日目に定常状態に達するとの報告があるため、服薬開始時と用量を変更した 5 日目以降、薬の濃度が最低になるタイミングで採血すべきである。外来患者に関しては、受診日は服薬せずに採血することが望ましい(表 2 参照)。

表 1. リチウム中毒の徴候と症状

軽度から中等度の中毒(リチウム濃度 = 1.5~2.0 mEq/L) 胃腸管系:嘔吐、腹痛、口渇 神経系:運動失調、眩暈感、不明瞭言語、眼振、傾眠または興奮、筋脱力
中等度から重度の中毒(リチウム濃度 = 2.0~2.5 mEq/L) 胃腸管系:食欲不振、持続性の悪心・嘔吐 神経系:視調節障害、筋線維束性収縮、間代性四肢運動、深部腱反射亢進、舞踏病様運動、けいれん、せん妄、失神、脳波変化、昏迷、昏睡 心血管系:血圧低下、心不整脈、伝導異常
重度の中毒(リチウム濃度 > 2.5 mEq/L) 全般性けいれん、乏尿および腎不全、死

表 2. リチウムの血中濃度測定値に影響する主な因子

採血のタイミング	<input type="checkbox"/> 採血の日に服薬をしていないか
服薬状況	<input type="checkbox"/> 処方用量用法通りに服用しているか
身体	<input type="checkbox"/> 脱水、下痢、嘔吐 <input type="checkbox"/> 腎機能(クレアチニン値測定を提案) <input type="checkbox"/> 妊娠
併用薬	<input type="checkbox"/> 利尿薬 <input type="checkbox"/> 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) <input type="checkbox"/> テオフィリン
習慣	<input type="checkbox"/> 大量飲水(水中毒)の有無 <input type="checkbox"/> アルコール、カフェイン(コーヒー以外にも)、サプリメント <input type="checkbox"/> 運動習慣、肉体労働など(発汗など)

【文献】

- 加藤忠史:双極性障害;病態の理解から治療戦略まで 第3版,医学書院、東京、2019.
- Hsu CH, Liu PY, Chen JH, et al : Electrocardiographic abnormalities as predictors for over-range lithium levels. *Cardiology* 103 : 101-106, 2005
- American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 159: 1-50, 2002.
- 神庭重信(監修),山田和男,黒木俊秀(監訳):カプラン精神科薬物ハンドブック第5版.メディカル・サイエンス・インターナショナル,東京,p.146-161,2015.
- 鈴木映二:向精神薬の薬物動態学,星和書店、東京、2013.
- Jermain DM, Crismonoo ML, Martin ES: Population pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharm* 10: 376-381, 1991.
- Baxter K : Stockley's Drug Interactions Pocket Companion 2011. Pharmaceutical Press, London, 2011
- Ragheb MA: Aspirin does not significant effect patients' serum lithium levels. *J Clin Psychiatry* 48: 161-163. 1987.
- 伊藤耕三,石金昌晴:躁うつ病に対する炭酸リチウムの臨床効果について—治療効果および予防効果—. *新薬と臨床* 22: 1001-1015,1973.
- 10)厚生労働省医薬品医療機器総合機構:医薬品適正使用のお願い.
2012 <https://www.pmda.go.jp/files/000145551.pdf>
- 鈴木映二:リチウムの薬物動態と血中濃度測定. *臨床精神医学*, 42: 1389-1396,2013.
- Aditynjee, Munshi KR, Thampy A: The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clinical Neuropharmacol* 28: 38-49, 2005.
- 汐田晋也,福間弘行,岸久幸,他:非色法を用いた炭酸リチウム測定試薬の基礎的検討. *島根医学検査* 42:30-33,2014.
- Okada K, Yamada K, Usui K, et al.: Inadequate therapeutic drug monitoring in patients with lithium toxicity in Japan. *Psychiatr Clin Neurosci* 74: 629-631, 2020.
- Schou M: The combat of non-compliance during prophylactic lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 96: 361-363, 1997.
- Amdisen A: Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharmacokinet* 2: 73-92, 1977.
- Schou M, Amdisen A, Thomsen K et al: Lithium treatment regimen and renal water handling: the significance of dosage pattern and tablet type examined through comparison of results from two clinics with different treatment regimens. *Psychopharmacol* 77: 387-390, 1982
- Singh LK, Nizamie SH, Akhtar S, Praharaj SK. Improving tolerability of lithium with a once-daily dosing schedule. *Am J Ther.*;18(4): 288-291, 2011
- 池田 浩:炭酸リチウム経口投与時の健康正常人における吸収および排泄. *基礎と臨床*8:1926-1941,1974.
- Amdisen A: Monitoring of lithium treatment through determination of lithium concentration. *Dan Med Bull* 22: 277-291, 1975.
- 本多 裕,西原カズヨ:リチウムの体液中濃度—血漿中および唾液中リチウム濃度の薬物速度論的検討. *精神医学* 24:199-209,

1982.

22. Amdiesen A, Carson SW: Lithium. In: Evans WE, Schentag JJ, Juslo WJ, eds. Applied Pharmacokinetics:

Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 2nd Ed. Spokane, WA: Applied Therapeutics, 1984;978-1008.

CQ 7-2 ラモトリギンの開始時、増量時などに用法・用量をなぜ守らなければならないのか

【要約】

- ① ラモトリギンは用法・用量を逸脱した使用により、重症薬疹の出現頻度が増加することが知られている。
- ② 単剤療法の場合は、最初の2週間は25mg/日を、次の2週間は50mg/日を投与する。
- ③ バルプロ酸等との併用時には、25 mgを1日おきから開始する。
- ④ 重症薬疹の好発時期は使用開始から数日～8週間で、皮膚粘膜眼症候群と中毒性表皮壊死症の場合は皮膚以外に粘膜や眼に症状が起きるのが特徴であり、死亡や後遺症のリスクがある。

【解説】

①ラモトリギンの重症薬疹

ラモトリギンの開始時、増量時などに、添付文書に記載されている用法・用量を逸脱した使用により、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson syndrome; SJS)(主要所見と副所見は表1)、中毒性表皮壊死症(ライエル症候群、TEN)(主要所見と副所見は表2)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)(主要所見は表3)などの重症薬疹の出現頻度が増加する。用法・用量を遵守することで皮膚症状の出現およびその重症化のリスクを減らせる。

②単剤療法の初期用量

単剤療法の場合は、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1回または2回に分割して経口投与する。いったん中止していたラモトリギンを再開する場合も、慎重に増量する⁷⁾。

③バルプロ酸との併用

ラモトリギンはバルプロ酸との併用で血中濃度が平均で3～4倍になる。バルプロ酸を服用している成人にラモトリギンを追加する場合、最初の2週間は1日25mgを1日おきに経口投与し、次の2週間は1日

25mgを1回経口投与、5週目は1日50mgを1回または2回に分割して経口投与する。逆にラモトリギンを服用していた人にバルプロ酸を開始する場合も、慎重に開始・増量する。

ラモトリギンは、Uridine diphosphate glucuronosyltransferase(UGT)1A4で代謝されるため、バルプロ酸と同様にUGT1A4を阻害するジクロフェナクとの併用時にも注意することが提案される。添付文書では、UGT1A4への影響が不明な薬剤との併用時にはバルプロ酸の併用時と同じ用法・用量に従うよう記載されている。

④重症薬疹の好発時期

ラモトリギンに関連する発疹の出現は、使用開始8週以内に多く、2～4週後あたりにピークを認める。SJSとTENは、原因薬物の使用開始から数日～2週間後に出現することが多い。症状などは表1～2参照。DHISは、原因となる医薬品の服用開始から3週間以上たってから出現する。症状などは表3を参照。重症薬疹の致死率は、SJSが約10%、TENが約30%、DHISが10～20%と報告されている。SJSとTENでは失明のリスクがある。

表1. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson syndrome;SJS)の主要所見と副所見

主要所見(必須)

- ① 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)がみられること。
- ② しばしば認められるびらん若しくは水疱は、体表面積の10%未満であること。
- ③ 発熱。

副所見

- ④ 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である。
- ⑤ 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
- ⑥ 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

ただし、ライエル症候群(Toxic epidermal necrolysis: TEN)への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

主要項目の3項目を全てみたまず場合 SJS と診断する。

表2. 中毒性表皮壊死症(ライエル症候群、TEN)の主要所見と副所見

主要所見(必須)

- ① 体表面積の10%を越える水疱、表皮剥離、びらん。
- ② ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)を除外できる。
- ③ 発熱。

副所見

- ④ 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。
- ⑤ 粘膜疹を伴う。眼表面上皮(角膜と結膜)では、びらんと偽膜のどちらかあるいは両方を伴う。
- ⑥ 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

主要3項目のすべてを満たすものを TEN とする。

表3. 薬剤性過敏症症候群(DHIS)の主要所見

1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑。

しばしば紅皮症に移行する。

2. 原因医薬品中止後も2週間以上遷延する

3. 38℃以上の発熱

4. 肝機能障害

5. 血液学的異常:a、b、c のうち1つ以上

a. 白血球増多(11,000/mm³ 以上)

b. 異型リンパ球の出現(5%以上)

c. 好酸球増多(1,500/mm³ 以上)

6. リンパ節腫脹

7. HHV-6 の再活性化

典型 DHIS:1~7 全て。

非典型 DHIS:1~5 全て。ただし 4 に関しては、その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。

【文献】

1. 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル:ステイーブンス・ジョンソン症候群.厚生労働省,2006
< <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a01.pdf> >.
2. 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル:中毒性表皮壊死症(中毒性表皮壊死融解症).厚生労働省,2006 < <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a05.pdf> >.
3. 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル:薬剤性過敏症症候群.厚生労働省,2007
< <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a09.pdf> >.
4. 神庭重信(監修),山田和男,黒木俊秀(監訳):カプラン精神科薬物ハンドブック第5版.メディカル・サイエンス・インターナショナル,東京,p.146-161,2015.
5. 医薬品医療機器総合機構(PMDA):医薬品副作用被害救済制度 < <http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html> >.
6. Usui K, Yamada K, Okada K, et al.: Changes in ratio of ineligible use of lamotrigine in Japan based on data from the relief system of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Psychiatr. Clin. Neurosci., 75: 27-28, 2021.
7. 添付文書(ラミクタール錠小児用 2mg/ラミクタール錠小児用 5mg/ラミクタール錠 25mg/ラミクタール錠 100mg)2021年4月改定(第3版)、2021.
8. May TW, Rambeck B, Jürgens U: Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. Ther Drug Monit 18: 523-531. 1996.
9. 9) Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al.: Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. Epilepsia, 40: 985-991, 1999.

CQ 7-3 双極性障害の治療に用いられる抗精神病薬(特にオランザピン、クエチアピン)などによる耐糖能異常と脂質異常症には、どのように気をつければよいのか

【要約】

- ① オランザピンとクエチアピンには、糖尿病のリスクがある。
- ② オランザピンとクエチアピン服用中は、血糖値のチェックを投与開始前と1か月後、その後は4-6か月ごと程度で行い、定期的な体重チェックと血清脂質関連検査を実施することを提案する。
- ③ 他の抗精神病薬などでは、定期的な体重チェックと、血糖値や血清脂質関連検査値の測定の実施を提案する。

【解説】

①糖尿病のリスク

双極性障害の患者は、もともと耐糖能異常をきたしやすい。また、抗精神病薬も耐糖能異常をきたしやすい。オランザピンとクエチアピン(徐放錠を含む)は、耐糖能異常(血糖値上昇)を起こす可能性が比較的高い。この両剤は、著しい血糖値の上昇、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合がある。

②血糖値の測定間隔

抗精神病薬投与開始前に、糖尿病および耐糖能異常の既往歴・家族歴および服薬に関して問診するとともに血糖値を測定(表1)し、血糖値上昇を認めた際には処方中止する。同時に、体重測定も定期的に行うことを提案する(表2)。オランザピン、クエチアピンを投与中の患者においては、一部に体重増加を伴わない耐糖能異常を認める。維持療法期においてはさらに、血清脂質関連検査(LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪値(表3)、尿酸値、肝・腎機

能、心電図などのチェックを、定期的に行うことを提案する。

③体重測定、血清脂質関連検査

オランザピンおよびクエチアピン以外の抗精神病薬に関しても、長期投与においては体重増加をきたすことがある(表2)ので、定期的な体重測定と、血糖値や血清脂質関連検査値の測定を実施することを提案する(CQ7-5参照)。

抗精神病薬が耐糖能異常および脂質異常症をきたす機序については不明であるが、体重増加との関連性が認められる。体重増加は、さまざまな生活習慣病の合併をもたらすとともに、自尊心の低下からアドヒアランスの低下につながりうる。なお、体重増加による中止例は、オランザピン、ゾテピン(適応外)で多いという報告がある。

なお、抗精神病薬以外の向精神薬の多くに体重増加の副作用があることが知られている。

表 1. 抗精神病薬を服用中の患者に提案される糖尿病に関するモニタリング

	提案されるモニタリング
投与開始時	空腹時血糖(空腹時でなければ HbA _{1c}) (空腹時 \geq 126mg/dL、OGTT2時間 \geq 200mg/dL、随時 \geq 200mg/dL のいずれかの場合は、次回再検査し、空腹時 \geq 126mg/dL の場合は糖尿病と診断)
継続期	すべての薬剤:空腹時血糖+HbA _{1c} を4-12 か月ごと、糖尿病関連症状#の観察 オランザピン、クエチアピンを投与中あるいはリスク因子*がある場合、投薬開始1か月後、その後は4-6か月ごと程度。

*肥満、脂質異常症, #疲労、カンジダ感染症、口渴を伴う多尿

表 2. 糖尿病および耐糖能異常につながる抗精神病薬による体重増加のリスク

高い	オランザピン、ゾテピン(適応外)
中程度	クエチアピン,リスペリドン(適応外),フェノチアジン誘導体
低い	高力価の定型抗精神病薬(ハロペリドールなど)
ごくわずか	アリピプラゾール、アセナピン(適応外)

表 3. 抗精神病薬を服用中の患者に推奨される血清脂質関連検査に関するモニタリング

投与開始前(空腹時)
投与開始 3 か月後(オランザピンは最初の1年間は3か月ごと)
その後は1年ごと

【文献】

- DeHert M, Dekker JM, Wood D, et al.: Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry 24: 412-424, 2009.
- David MT, Thomas REB, Allan HY: The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry, 14th edition. Wiley-Blackwell, pp.123-124, 2021.
- アストラゼネカ株式会社, 藤沢薬品工業株式会社:緊急安全性情報 抗精神病剤 セロクエル 25mg 錠,同 100mg 錠(フルマ酸クエチアピン)投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について. 2002. <<https://www.pmda.go.jp/files/000148714.pdf>>
- 日本イーライリリー株式会社:緊急安全性情報 抗精神病薬 ジプレキサ®錠(オランザピン)投与中の血糖値上昇による糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡について. 2002. <<https://www.pmda.go.jp/files/000147314.pdf>>
- 厚生労働省: <<https://www.info.pmda.go.jp/juntoku/file/jfm0905007.pdf>> (2021年10月5日確認)
- 日本精神神経学会:向精神薬の副作用モニタリング・対応マニュアル 薬物性の体重増加・糖脂質代謝異常. 2015. <https://www.jspn.or.jp/modules/basicauth/index.php?file=activity/05_text.pdf>

7. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, et al.: H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28: 519-526, 2003.
8. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al.: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382(9896): 951-962, 2013.
9. David MT, Thomas REB, Allan HY: *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*, 14th edition. Wiley-Blackwell, pp.153-159, 2021.
10. David MT, Thomas REB, Allan HY: *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*, 14th edition. Wiley-Blackwell, pp.149-152, 2021.
11. Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents *JAMA* 302: 1765-1773, 2009
12. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM et al. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 26: 144-158, 2011.
13. Kim B, Kim SJ, Son JI, et al: Weight change in the acute treatment of bipolar I disorder: a naturalistic observational study of psychiatric inpatients. *J Affect Dis* 105:45–52, 2008
14. Kim B, Kim SJ, Son JI, et al: Weight change in the acute treatment of bipolar I disorder: a naturalistic observational study of psychiatric inpatients. *J Affect Dis* 105:45–52, 2008

CQ 7-4 定期的に心電図を測定することは必要か

【要約】

- ① 双極性障害治療薬には、QT 延長を引き起こす可能性のあるものが多い。
- ② 補正 QT 時間値(QTc 値)で 0.44 秒(QT 時間値では 0.46 秒)以上の場合には、減量もしくは中止を考慮することが提案される。

【解説】

①精神疾患患者の突然死の割合は一般人と比べて約 5 倍高いと推計されている。それは、多くの向精神薬が、QT 時間(図 1)を 1%程度の頻度で延長させる²⁾ことと関連しているかもしれない。単独もしくは薬物相互作用により QT 延長をきたす可能性のある薬は表 1~3 の通り。

て補正した QTc 値が 0.5 秒以上あるいは薬剤開始や増量後に 0.06 秒以上(または 25%以上)の延長が認められた場合である。薬物療法開始前、治療中に心電図検査を行う³⁾⁴⁾ことが提案される。補正 QTc 値(=QT/√RR)で 0.44 秒(QT 時間値では 0.46 秒)以上の場合には、減量もしくは中止を考慮することを提案する。

②薬剤性の QT 延長症候群の診断は、心拍数によっ

表 1. 医薬品添付文書に QT 延長をきたしうる可能性についての記載のある薬(双極性障害の治療で使用されることが想定されるもの、適応外を含む)

抗精神病薬	<フェノチアジン系>クロルプロマジン、レボメプロマジン他 <ブチロフェノン系>ハロペリドール、ブロムペリドール、他 <ベンザミド系>スルトプリド、スルピリド、他 <その他>ゾテピン <第2世代抗精神病薬>アセナピン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピ ン、パリペリドン、ブレクスピプラゾール、プロナンセリン、リスペリドン、ルラシドン、他
抗うつ薬	<三環系・四環系>すべて <SSRI> エスシタロプラム、セルトラリン、パロキセチン <SNRI> ベンラファキシン <NaSSA> ミルタザピン <5-HT _{2A} 遮断薬>トラゾドン
その他	ヒドロキシジン、リチウム

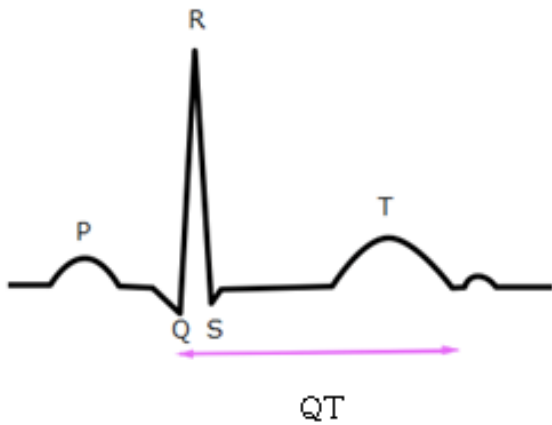


図 1. QT 時間

表 2. リチウムとの併用で心電図変化を引き起こす可能性のある抗精神病薬(併用注意)

<フェノチアジン系>

クロルプロマジン、プロクロルペラジン、プロペリシアジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、レボメプロマジン

<ブチロフェノン系>

スピペロン、チミペロン、ハロペリドール、ピパンペロン、ブロムペリドール

<イミノベンジル系>

クロカプラミン、モサプラミン

表3. 双極性障害の治療に使用されることが想定される医薬品(適応外を含む)の添付文書に併用時のQT延長に関する記載のあるもの

抗うつ薬	併用注意薬
エスシタロプラム、セルトラリン、ベンラファキシン、ミルタザピン	QT 延長を起こすことが知られている薬剤
パロキセチン、フルボキサミン、デュロキセチン、トラゾドン	記載なし
イミプラミン、クロミプラミン	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤(スニチニブ、ダサニチブ、マプロチリンなど)
マプロチリン	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤(スニチニブ、ダサニチブ、イミプラミンなど)
抗精神病薬	
クエチアピン	①QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 ②強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤(イトラコナゾールなど)
パリペリドン、リスペリドン	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤
ハロペリドール、レボメプロマジン	リチウム
抗不安薬・睡眠薬	
なし	

【文献】

1. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al : Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 360 : 225-235, 2009
2. Girardin F, Gex-Fabry M, Berney P et al : Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients, The 5-year cross sectional ECG screening outcome in psychiatry study. Am J Psychiatry 170 : 1468-1476, 2013
3. Xiong GL, Pinkhasov A, Mangal JP, et al.: QTc monitoring in adults with medical and psychiatric comorbidities: Expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. J Psychosom Res. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110138>
4. 4) 日本精神神経学会 向精神薬の副作用診断・治療対応マニュアルタスクフォース: 向精神薬の副作用モニタリング・対応マニュアル. (https://www.jspn.or.jp/modules/basicauth/index.php?file=activity/02_text.pdf) (2021-10-05 参照)

CQ 7-5 双極性障害治療薬の使用時に聞くべきこと、モニタリングすべきことにはどのようなものがあるか

【要約】

- ① 有害事象に関する既往歴および使用中の有害作用の徴候を注意深く確認し、心電図や血液検査などによりモニタリングを行うことが提案される。
- ② 薬の副作用に関する情報を患者・家族と共有し、服用開始や用量増減時、併用薬の開始および中止の時には、そのたびに共同意思決定(Shared decision making; SDM)を行うことが提案される。

【解説】

①有害作用を回避するためには、既往歴および使用中の自覚症状を注意深く聞き取り、心電図や血液検査などによりモニタリングを行うこと、使用している薬の特徴を理解し、特に服用開始や用量増減時、併用薬の開始および中止の時に注意することが提案される。プレコンセプションケアを考慮すること(CQ6-1 参照)。

提案される問診およびモニタリング項目

- 既往歴、家族歴
自殺と自殺関連行動、アレルギー(薬およびその他)、心血管疾患、てんかん(けいれん)、緑内障
糖尿病、便秘、脂質代謝異常、高血圧、前立腺肥大症、排尿障害
- 嗜好品
アルコール、カフェイン、サプリメント(CQ7-8 参照)
- 常用薬(ベンゾジアゼピンの依存症なども)
- 自殺念慮および自殺関連行動の危険性
てんかん患者における精神疾患の合併
抗てんかん薬(レベチラセタムではリスクが高い)¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、24歳以下に使用する抗うつ薬
副作用による、不安、焦燥、不眠、衝動性、アカシジア、躁転などが、自殺関連行動につながる可能性
- 月経周期、妊娠、授乳
- 運転
- 身体所見

(1) 身長、体重
第2世代抗精神病薬のみならず、ほとんどの薬が体重増加の原因になり得る。薬物療法開始前より食事、運動に関するアドバイスをを行い、治療開始後5%以上の体重増加を認めた場合には、薬の変更を考慮することが提案される。

(2) バイタルサイン

(3) 血液学的検査

- 血算検査
向精神薬は顆粒球減少に注意。クロザピン以外にもオランザピン、カルバマゼピン、フェノチアジン系抗精神病薬にも注意。

- 血液生化学検査

肝機能検査(T-Bil, AST, ALT, γ -GTP)

アンモニア、アミラーゼ(バルプロ酸使用時)

腎機能検査(BUN, Cr)、CK

電解質(Na, K, Cl)

空腹時血糖もしくは随時血糖

甲状腺機能検査(TSH, FT4, FT3)

脂質プロファイル(トリグリセリド、コレステロール)

尿酸値

各薬について必要事項

リチウム服用中の患者では、血中Ca濃度(必要に応じて、副甲状腺機能検査を追加)

(4) 心電図 CQ7-4 参照

(5) 薬の血中濃度のモニタリング(有効血中濃度)

リチウム(0.5～1.0 mEq/L) CQ7-1参照
 バルプロ酸(50～100 μg/mL)
 ラモトリギン(3～15 μg/mL)
 (双極性障害の有効濃度ではない。血中濃度の保険
 適応はてんかんのみ)
 カルバマゼピン(4～12 μg/mL)
 (気分安定薬として使用する場合、血中濃度と臨床的

有効性との関連性は必ずしも明らかではない)

② 各薬剤の副作用について

各薬剤で注意すべき副作用は以下のとおりである。

A. 気分安定薬(表1参照)

B. 第2世代抗精神病薬(表2参照)

表1. 気分安定薬で注意すべき項目

	血中濃度	血算	皮膚症状	肝機能	腎機能	甲状腺	Ca	アンモ ニア	アミラー ゼ
リチウム	◎	○			○	○	○		
バルプロ酸	○	○	◎	○				○	○
カルバマゼピン	○	○	◎	○					
ラモトリギン	△*		◎						

◎特に注意すべき項目、○注意すべき項目、*適応外、リチウムはCQ-1参照、ラモトリギンはCQ7-2参照

表2. 第2世代抗精神病薬で注意すべき項目

	血糖値	脂質関連	肝・腎機能	心電図	プロラ クチン	体重	遅発性錐体外路症状
オランザピン	◎	○	○	○	○	◎	○
クエチアピン	◎	○	○	○	○	◎	○
リスペリドン・パリ ペリドン	○	○	○	○	◎	○	○
アリピプラゾール *(LAIを含む)	○	○	○	○		○	○
ルラシドン	○	○	○	○	○	○	○
定型抗精神病薬	○	○	○	○	◎	○	◎

◎特に注意すべき項目、○注意すべき項目、オランザピン、クエチアピンはCQ7-3参照、*アカシジアに注意

【文献】

1. US Food and Drug Administration : Statistical review and evaluation: antiepileptic drugs and suicidality. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Statistical-Review-and-Evaluation--Antiepileptic-Drugs-and-Suicidality.pdf>. [Accessed June 25, 2021]
2. Arena A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, et al.: Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. N Eng J Med 363: 542-551, 2010.

3. Bell GS, Mula M, Sander JW: Suicidality in people taking antiepileptic drugs: What is the evidence? CNS Drugs. 23: 281-292, 2009
4. Mula M, Sander JW: Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. Bipolar disorders. 15: 622-627, 2013
5. Friedman RA, Leon AC : Expanding the black box - depression, antidepressants, and the risk of suicide. N Engl J Med 356 : 2343-2346, 2007
6. 日本精神神経学会:患者の自動車運転に関する精神科医のためのガイドライン.
https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/20140625_guldeline.pdf(2021-12-01 参照)
7. 日本精神神経学会 向精神薬の副作用診断・治療対応マニュアルタスクフォース:向精神薬の副作用モニタリング・対応マニュアル.
(https://www.jspn.or.jp/modules/basicauth/index.php?file=activity/03_text.pdf)(2021-10-05 参照)
8. 日本神経精神薬理学会 : CQ5-8 抗精神病薬による体重増加に対して推奨される治療法はあるのか? . 統合失調症薬物治療ガイドライン(2017年11月22日改訂) : 136-142, 2017
9. デパケン錠 医薬品インタビューフォーム 第1版 2020年12月改訂
10. Winter ME(樋口駿 監訳) : ウインターの臨床薬物動態学の基礎. テクノミック, pp371-379, 1999
11. Hsu CH, Liu PY, Chen JH, et al : Electrocardiographic abnormalities as predictors for over-range lithium levels. Cardiology 103 : 101-106, 2005
12. テグレート錠 医薬品インタビューフォーム 第17版 2021年4月改訂
13. Winter ME(樋口駿 監訳) : ウインターの臨床薬物動態学の基礎. テクノミック, pp143-148, 1999
14. Takechi K, Yoshida Y, Kawazoe H, et al : Psychiatric patients with antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia and menstruation disorders. Biol Pharm Bull 40 : 1775-1778, 2017
15. Peuskens J, Pani L, Detraux J, et al : The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs 28 : 421-453, 2014

CQ 7-6 特にどのような人に対して、副作用の注意をすべきか

【要約】

- ① 高齢者は肝臓、腎臓の機能が低下していることと、併用薬が多い傾向があるため副作用が出現しやすい。
- ② 身体疾患の合併症がある場合は、その影響および併用薬の影響を受けやすい。
- ③ 女性は男性に比べ、薬の血中濃度が高くなりやすく、薬の副作用が出現しやすい。

【解説】

① 高齢者で起きやすい副作用には、低ナトリウム血症、低カリウム血症、筋弛緩作用・骨折、QT延長症候群、消化管出血、起立性低血圧、低栄養、認知機能障害・せん妄(カルバマゼピン、三環系抗うつ薬、フェノチアジン系抗精神病薬など抗コリン作用および鎮静作用の強い薬には特に注意が必要と思われる)、横紋筋融解症などが挙げられる。高齢者は複数の診療科を受診することが多く、一人あたり平均 7 種類以上の薬が処方されている。

腎機能は年齢とともに低下するためクリアランスが腎クリアランスに依存しているリチウムなどの薬は血中濃度が高くなりやすい。

② 身体疾患を持つ人は副作用が出やすい。抗精神病薬の血中濃度は肝障害・腎障害の影響を受けやすい⁵⁾。薬剤によって合併症による影響に違いがある。

A. 気分安定薬

ア) リチウム

肝疾患: リチウムの血中濃度が上昇する可能性がある。

炎症性疾患: 非ステロイド性抗炎症薬によりリチウムの血中濃度が高くなる可能性がある。

悪性腫瘍: シスプラチンによりリチウムの血中濃度が高くなる可能性がある。

感染症: アミノグリコシド系、グリコペプチド系、バンコマイシン、セフェム系などの抗菌薬やアムホテリシン B

などの抗真菌薬との併用でリチウムの血中濃度が高くなる可能性がある。

イ) バルプロ酸

心疾患: バルプロ酸の遊離形分率が高くなる可能性がある。(遊離形分率: 全身循環血中においてアルブミン等の血漿蛋白に結合していない薬物の割合のこと。この数値が高いほど、薬物が作用部位に到達しやすくなる。)

肝疾患: バルプロ酸は肝毒性があるので、注意が必要である。

悪性腫瘍: バルプロ酸はステロイド系薬、ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬(ビンクリスチン、ビンレルビン、ビンデシンなど)などの血中濃度を上げる可能性がある。

感染症: アゾール系薬(ミコナゾール、クロトリマゾール、メトロニダゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾールなど)、14 員環マクロライド系薬(エリスロマイシン、ロキシシロマイシン、クラリスロマイシンなど)は、バルプロ酸の血中濃度を高める可能性がある。カルバペネム系抗菌薬(パニペネム・ベタミプロン、メロペネム、イミペネム・シラスタチン、ピアペネム、ドリペネム)は、バルプロ酸の血中濃度を下げするために併用禁忌である。

血小板減少や易出血傾向: 血小板減少に注意することが提案される。

ウ) ラモトリギン

肝疾患: ラモトリギンは中等度～重度の肝硬変によ

り高くなるため、バルプロ酸との併用に準じた使用方法が提案される。

エ)カルバマゼピン

心疾患:カルバマゼピンの副作用としてうつ血性心不全があり、さらに心不全では、カルバマゼピンの遊離形分率が高くなる可能性があるため注意が必要である。

炎症性疾患:ステロイド系薬は、カルバマゼピンの血中濃度を高める可能性がある。ステロイド系薬の方は、カルバマゼピンと併用すると血中濃度が低くなる可能性がある。

悪性腫瘍:イホスファミド、シクロフォスファミド、タモキシフェンなどは、カルバマゼピンによって効果が高まり、副作用が出やすくなる可能性がある。ステロイド系薬、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬(ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシンなど)は、カルバマゼピンとの併用で血中濃度が低下する可能性がある。

排尿障害、緑内障、認知症に関して、カルバマゼピンが症状を悪化させる可能性がある。

B.第2世代抗精神病薬

クエチアピンは肝機能障害で血中濃度が上がりやすい。

リスペリドンもパリペリドン(中等度から重度の腎機能障害患者で使用禁忌)と同様、腎障害の影響を受ける(パリペリドンがリスペリドンの代謝物であり、そのクリアランスが腎クリアランスに依存しているため)。

アリピプラゾール(持効性注射剤を含む)は肝障害・腎障害の影響を受けにくい。

ルラシドンは、肝障害が重症化するほど血中濃度が上がるため、投与量の調節が必要である。ルラシドンは、腎障害が重症化するほど血中濃度が上昇するため、血清クレアチニンやクレアチニンクリアランスに応じた投与量の調節が必要である。

③一般的に、女性の方が男性に比べて1.5~1.7倍、薬の副作用の被害を受けやすく、副作用で入院した患者の57%が女性であったという報告もある。女性に出現しやすい副作用は、薬の薬理作用に関連した予想が付きやすいものであるが、女性は男性に比べて処方量が少ないにもかかわらず、その薬物動態学的特徴によって、体重補正しても男性に比べて血中濃度が高いことが報告されている。特に、女性はバルプロ酸およびラモトリギンの主な代謝酵素 uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) の活性が男性に比べて低い。

【文献】

1. 鈴木映二:高齢者で注意すべき薬物相互作用.精神科治療学 32 増刊号:86-91,2017
2. 寶満誠,松田晋哉:福岡県の某健康保険組合における老人保健制度医療対象レセプトの解析--外来診療における個人単位分析,多科・重複受診に関するレセプト解析.日本公衆衛生雑誌 48: 551-559,2001
3. 飯田真彦,福田義哉,脇靖男ほか:複数診療科受診の実態と薬物相互作用の危険性,病院薬学 23:256-262,1997
4. 小川裕:高齢者における多受診,重複受診と薬剤処方に関する研究.厚生学の指標 52:28-32,2005
5. 鈴木映二:肝障害腎障害の患者に対して薬物療法で注意すべきは何でしょうか?精神科治療学 33 増刊号:224-225,2018
6. Marcellin P, de Bony F, Garret C, et al : Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol 51 : 410-414, 2001
7. セロクエル錠 医薬品インタビューフォーム 第 28 版 2019 年 3 月改訂
8. Snoeck E, Van Peer A, Sack M, et al:Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. Psychopharmacol 122 : 223-229, 1995
9. エビリファイ錠 医薬品インタビューフォーム 第 24 版 2020 年 9 月改訂
10. ラツダ錠 医薬品添付文書 第 2 版 2020 年 3 月改訂
11. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, et al: Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. Br J Clin Pharmacol 49:158-167, 2000
12. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al: Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. Br J Clin Pharmacol 46:

- 505-511, 1998
13. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, et al: Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 64: 999-1004, 2008
 14. Aagaard, L, Strandell, J, Melskens, L, et al: Global patterns of adverse drug reactions over a decade: analyses of spontaneous reports to VigiBase™. *Drug Saf* 35: 1171-1182, 2012
 15. Rodenburg EM, Ch Stricker BH, Visser LE: Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol* 71: 95-104, 2011
 16. Rawlins MD, Thompson JW: Pathogenesis of adverse drug reactions. In: eds., Davis DM: *Textbook of Adverse Drug Reactions*, Oxford University Press, Oxford, p10, 1977
 17. Chu T: Gender differences in pharmacokinetics. *US pharm* 39: 40-43, 2014
 18. 加藤隆一: *臨床薬物動態学 改訂第4版*. 南江堂, 東京, 2009
 19. Bøgwald KP, Rudberg I, Tanum L, et al: Gender- and age-related differences in dosage and serum concentration of psychotropic drugs. *Tidsskr Nor Laegeforen* 132: 288-291, 2012
 20. Anderson GD: Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol* 83: 1-10, 2008

CQ 7-7 複数の薬剤を併用するときには、どのようなことに注意したらよいのか

【要約】

- ① 双極性障害の治療を行う上で複数の薬剤を使用することがあるが、その場合は有効性について評価する。
- ② 複数の双極性障害治療薬を併用するときには、薬物相互作用による有害事象のリスクが高まる可能性について留意する。
- ③ 双極性障害治療薬以外の医薬品も含めて薬物相互作用に注意する。

【解説】

① 双極性障害に対して 3 剤以上を使用した場合は、服薬アドヒアランスが低下し、寛解達成が低いことが指摘されている。本邦における調査では、精神科クリニックに通院する患者の 90%は向精神薬を併用しており、患者一人あたり平均 3.6 剤であったと報告されている。したがって、エビデンスに乏しい 3 剤以上の多剤併用に関しては、有効な薬がどれか判断し、可能な限り併用薬の種類を減らす。

② 向精神薬の種類が多いほど、相互作用のリスクが高まる。向精神薬以外の医薬品の併用時も、薬物相互作用には注意する。医薬品添付文書上に記載のある相互作用を表 1 に示す。

表 1 以外にも、リチウムは併用する医薬品、サプリメントなどの影響を受けやすい(CQ7-1、CQ7-8 参照)。併用による心電図異常については CQ7-4 の表 2 参

照。ラモトリギンは、アリピプラゾール、オランザピンとの併用で血中濃度が下がることが報告されている。

③ 表 2. を参照。

表 2 に記載のあるもの以外では以下のことに注意する。バルプロ酸は、フェニトインなどの遊離形分率を高める可能性がある。抗凝固薬を服用中の患者にバルプロ酸を併用する場合はプロトロンビン時間国際標準比 (Prothrombin Time-International Normalized Ratio; PT-INR) が 2.0~3.0 になるように調整しておくことが提案される。カルバマゼピンはワルファリンの血中濃度を下げる可能性があるので PT-INR をモニタリングすること、フェニトインとの併用では互いの血中濃度を下げる可能性があるので両薬の血中濃度をモニタリングすることが提案される。

表 1. 医薬品添付文書上に記載のある双極性障害治療薬併用時の相互作用の例

気分安定薬	リチウム	心電図異常を引き起こす薬(QT 時間延長の危険)(CQ7-4、表 2 参照) 向精神薬(抗精神病薬、抗うつ薬など)(悪性症候群、セロトニン症候群の危険) 利尿薬、非ステロイド系抗炎症薬(リチウム中毒の危険)
	バルプロ酸	ラモトリギン参照
	ラモトリギン	<ラモトリギンの血中濃度上昇>バルプロ酸(併用時の投与量調整)、セルトラリン (ラモトリギンのグルクロン酸抱合を阻害する可能性あり) <ラモトリギンの血中濃度低下>カルバマゼピン、アリピプラゾール、オランザピン
	カルバマゼピン	<カルバマゼピンの血中濃度上昇>フルボキサミン、クエチアピン、パロキセチン (併用注意)ラモトリギン、オランザピン、アリピプラゾール、リスペリドン、パリペリドン
第2世代抗精神病薬	クエチアピン	<クエチアピンの血中濃度低下>カルバマゼピン
	オランザピン	<オランザピンの血中濃度上昇>フルボキサミン <オランザピンの血中濃度低下>カルバマゼピン
	リスペリドン	<リスペリドンの血中濃度上昇>CYP2D6 阻害薬(パロキセチンなど)、CYP3A4 阻害薬(ラモトリギンなど) <リスペリドンの血中濃度低下>CYP3A4 誘導薬(カルバマゼピンなど)
	パリペリドン	<パリペリドンの血中濃度上昇>バルプロ酸 <パリペリドンの血中濃度低下>カルバマゼピン
	アリピプラゾール	<アリピプラゾールの血中濃度上昇>CYP2D6 阻害薬(パロキセチンなど) <アリピプラゾールの血中濃度低下>CYP3A4 誘導薬(カルバマゼピンなど)
	ルラシドン	CYP3A4 阻害薬、CYP3A4 誘導薬

cytochrome P450:CYP

表 2. 医薬品添付文書上に記載のある双極性障害治療薬とそのほかの医薬品との相互作用の例

気分安定薬	リチウム	CQ7-1 参照
	バルプロ酸	<バルプロ酸の血中濃度低下>カルバペネム系抗菌薬、エチニルエストラジオール、フェニトインなど(CQ7-6 参照)
	ラモトリギン	<ラモトリギンの血中濃度上昇>ジクロフェナクナトリウム、セルトラリン、プロベネシド <ラモトリギンの血中濃度低下>フェノバルビタール、フェニトイン
	カルバマゼピン	<カルバマゼピンの血中濃度上昇>ベラパミル、ジルチアゼム、シメチジン、オメプラゾール、マクロライド系抗菌薬 <代謝酵素誘導作用による併用薬の血中濃度低下>ボリコナゾール、タダラフィール、マシテンタン、リルピピリン、ドルテグラビル・リルピピリン、ピクテグラビル・エムトリシタピン・テノホビルアラフェナミド、チカグレロル、グラゾプレビル、エルバスビル、ソホスズビル・ベルパタスビル、ワルファリンカリウム、アセトアミノフェン
第2世代抗精神病薬	クエチアピン	<クエチアピンの血中濃度上昇> CYP3A4 阻害薬(アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬など) <クエチアピンの血中濃度低下>CYP3A4 誘導薬(フェニトインなど)
	オランザピン	記載なし
	リスペリドン (適応外)	<リスペリドンの血中濃度上昇>CYP2D6 阻害薬、CYP3A4 阻害薬(アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬など) <リスペリドンの血中濃度低下>CYP3A4 誘導薬(フェニトインなど)
	アリピプラゾール	<アリピプラゾールの血中濃度上昇>CYP3A4 阻害薬(アゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬など)、CYP2D6 阻害薬 <アリピプラゾールの血中濃度低下>CYP3A4 誘導薬(フェニトインなど)
	ルラシドン	<ルラシドンの血中濃度上昇>CYP3A4 阻害薬(アゾール系抗真菌薬、HIV プロテアーゼ阻害薬、マクロライド系抗菌薬など) <ルラシドンの血中濃度低下>CYP3A4 誘導薬(フェニトイン、リファンピシンなど)

【文献】

- Mojtabai R, Olfson M : National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. Arch Gen Psychiatry 67 : 26-36, 2010
- Fung VC, Overhage LN, Sylvia LG, et al : Complex polypharmacy in bipolar disorder: Side effect burden, adherence, and response predictors. J Affect Disord 257 : 17-22, 2019
- Adachi N, Azekawa T, Edagawa K, et al : Estimated model of psychotropic polypharmacy for bipolar disorder: Analysis using patients' and practitioners' parameters in the MUSUBI study. Hum Psychopharmacol 36 : e2764, 2021
- Schieber FC, Boulton DW, Balch AH, et al : A non-randomized study to investigate the effects of the atypical antipsychotic aripiprazole on the steady-state pharmacokinetics of lamotrigine in patients with bipolar I disorder. Hum Psychopharmacol 24 : 145-152, 2009
- ラミクタール錠 医薬品インタビューフォーム 第12版 2020年3

- 月改訂
6. テグレート錠 医薬品インタビューフォーム 第17版 2021年4月改訂
 7. ビプレツソ徐放錠 医薬品インタビューフォーム 第9版 2020年9月改訂
 8. Maenpaa J, Wrighton S, Bergstrom R, et al : Clin Pharmacol Ther 61 : 225, 1997
 9. Touw DJ : Clinical implications of genetic polymorphisms and drug interactions mediated by cytochrome P-450 enzymes. Drug Metabol Drug Interact 14 : 55-82, 1997
 10. Licht RW, Olesen OV, Friis P, et al : Olanzapine serum concentrations lowered by concomitant treatment with carbamazepine. J Clin Psychopharmacol 20 : 110-112, 2000
 11. Fang J, Bourin M, Baker GB, et al : Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 359 : 147-151, 1999
 12. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al : Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 25 : 527-532, 2005
 13. Bienentreu SD, Kronmüller KT : Increase in risperidone plasma level with lamotrigine. Am J Psychiatry 162 : 811-812, 2005
 14. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al : Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. Ther Drug Monit 22 : 481-485, 2000
 15. インヴェガ錠 医薬品インタビューフォーム 第9版 2020年5月改訂
 16. Azuma J, Hasunuma T, Kubo M, et al : The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine. Eur J Clin Pharmacol 68 : 29-37, 2012
 17. Kubo M, Koue T, Inaba A, et al : Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic ARIPIRAZOLE. Drug Metab Pharmacokinet 20 : 55-64, 2005
 18. 鈴木映二著, 加藤隆一監修 : 向精神薬の薬物動態学—基礎から臨床まで—. 星和書店, 2013
 19. May TW, Rambeck B, Jürgens U : Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients; the influence of dose and comedication. Ther Drug Monit 18 : 523-531, 1996
 20. Jung SM, Kim KA, Cho HK, et al : Cytochrome P450 3A inhibitor itraconazole affects plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients. Clin Pharmacol Ther 78 : 520-528, 2005
 21. ラツダ錠 医薬品インタビューフォーム 第5版 2021年6月改訂
 22. リーマス錠 医薬品インタビューフォーム 第8版 2021年7月改訂
 23. セレニカR錠 医薬品インタビューフォーム 第20版 2020年9月改訂
 24. ジプレキサ錠 医薬品インタビューフォーム 第24版 2020年9月改訂
 25. リスパダール錠 医薬品インタビューフォーム 第20版 2021年8月改訂
 26. エビリファイ錠 医薬品インタビューフォーム 第24版 2020年9月改訂
 27. Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, et al : Plasma protein binding of risperidone and its distribution in blood. Psychopharmacology 114 : 566-572, 1994

CQ 7-8 嗜好品、サプリメント、食品などにも注意が必要か

【要約】

- ① 食品、飲料、嗜好品やサプリメントの中にも副作用のリスクを高めるものがある。
- ② アルコールは向精神薬の鎮静作用および筋弛緩作用を増強する。
- ③ カフェインは向精神薬と互いに副作用を強めることがある。
- ④ タバコ、セント・ジョーンズ・ワートは向精神薬の血中濃度を低くする可能性がある。
- ⑤ グレープフルーツは向精神薬の血中濃度を高める可能性がある。
- ⑥ リスペリドン内用液、アリピプラゾール内用液と茶葉抽出飲料と混合すると不溶性の沈殿を生じることが報告されている。

【解説】

①患者の嗜好品、サプリメントと医療用医薬品との併用率は、53%であったという報告や単科精神科病院の外来において向精神薬とカフェイン、アルコール、サプリメントのいずれかを併用していた患者は49%であったとの報告があり、向精神薬との相互作用に注意することが提案される。双極性障害治療薬と医薬品以外の薬物との相互作用の例(症例報告など含む)を表1に示す。

②アルコールは向精神薬の鎮静作用および筋弛緩作用を増強することに加え、薬物動態学的相互作用もあり、向精神薬の使用中は、原則控える。

③カフェインは、リチウムの血中濃度を低下させ、離脱により血中濃度を上昇させることがある。フルボキサミンはカフェインの作用を強める可能性がある。(表1)

④タバコを吸うとオランザピンなどのCYP1A2を基質とする薬の血中濃度が低くなる可能性がある。

セント・ジョーンズ・ワート(SJW)はモノアミン酸化酵素阻害作用があるため、抗うつ薬との併用で効果が予想以上に強く出現する可能性がある。SJWはカルバマゼピンなどの併用薬の血中濃度を低下させる可能性がある。

⑤グレープフルーツは、小腸における薬の吸収を増加させ²⁷⁾、肝臓における代謝を低下させるため、カルバマゼピン、ベンゾジアゼピンなどの向精神薬との併用を避けるよう指導することが提案される。

⑥リスペリドン内用液、アリピプラゾール内用液は茶葉抽出飲料(紅茶、烏龍茶、日本茶、玄米茶など)およびコーラなどと混合すると不溶性の沈殿を生じて含量が低下することが報告されている。

表. 双極性障害治療薬と医薬品以外の薬物との相互作用の例(症例報告など含む)

医薬品	相互作用(例)
リチウム	<p><リチウムの血中濃度上昇>アルコール、カフェインの離脱</p> <p><リチウムの血中濃度低下>カフェイン、サイリウム</p> <p><機序不明>イノシトールおよびアセチル-L-カルニチン併用で躁状態</p>
バルプロ酸	<p><血中濃度低下></p> <p>キトサン(ダイエット食品)</p> <p>ガルシニア・カンボジア(ゴラカ)、カルシウム、クロム、カリウム含有サプリメント</p> <p>エナジードリンク(フラボノイド含有植物、レンゲ根エキス、エゾウコギ根エキス、イワベンケイ根、チョウセンゴミシ果実、高麗人参、柑橘系バイオフィラボノイド含有)</p> <p>イチョウを含むサプリメント</p>
ラモトリギン	<p>朝鮮人参との併用で好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS 症候群)</p> <p>ラットで、ガラナ抽出物と同時摂取すると、ラモトリギンの 24 時間の曲線下面積(AUC)を低下させ、平均滞留時間を延長させた</p>
カルバマゼピン	<p><カルバマゼピンの血中濃度上昇></p> <p>グレープフルーツジュース、黒コショウ、レスベラトロール(ポリフェノールの一種)、バコパモニエラ(ラット)、ザクロジュース(ラット)、スターフルーツ(ゴレンシ)(ラット)</p> <p><カルバマゼピンの血中濃度低下></p> <p>セント・ジョーンズ・ワート、サイリウム種皮</p>
リスパリドン (適応外)	<p>イチョウ葉エキスを 2 週間摂取したところ、疼痛を伴う 4 時間の持続勃起</p>

【文献】

1. Akazawa M, Nomura K, Kusama M, et al : Drug utilization reviews by community pharmacists in Japan: Identification of potential safety concerns through the brown bag program. Value Health Reg Issues 1 : 98-104, 2012
2. 落合理路, 三澤仁, 濱崎由紀 : 向精神薬服用患者におけるカフェイン含有食品,アルコール飲料,サプリメント摂取の実態調査. 日病薬誌 42 : 805-807, 2006
3. Kralovec K, Fartacek R, Plöderl M, et al : Low serum lithium associated with immoderate use of coca-cola zero. J Clin Psychopharmacol 31 : 543-544, 2011
4. Mester R, Toren P, Mizrachi I, et al : Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. Biol Psychiatry 37 : 348-350, 1995
5. 鈴木映二(加藤隆一 監修):向精神薬の薬物動態学 基礎から臨床まで. 星和書店,東京,2013
6. Wu TH, Chiu CC, Shen WW, et al : Pharmacokinetics of olanzapine in Chinese male schizophrenic patients with various smoking behaviors. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32 : 1889-1893, 2008
7. テグレート錠 医薬品添付文書 第 21 版 2020 年 3 月改訂
8. Mochizuki K, Hamano Y, Miyama H, et al : Successful treatment of a case with concurrent ingestion of carbamazepine overdose and grapefruit juice. Acute Med Surg 3 : 36-38, 2016
9. 安藝初美, 太田正昭, 福角勸治, 他 : 熱測定法を用いたリスパリドンと市販飲料との配合変化試験および心葉タンニンとの相互作用

- 用. 医療薬学 32 : 190-198, 2006
10. リスパダール内用液 医薬品インタビューフォーム 第 20 版 2021 年 8 月改訂
 11. エビリファイ内用液 医薬品インタビューフォーム 第 24 版 2020 年 9 月改訂
 12. Perlman BB : Interaction between lithium salts and Ispaghula husk. *Lancet* 335 : 416, 1990
 13. Levine J, Witztum E, Greenberg BD, et al : Inositol-induced mania? *Am J Psychiatry* 153 : 839, 1996
 14. Goodison G, Overeem K, de Monte V, et al : Mania associated with self-prescribed acetyl-l-carnitine in a man with bipolar I disorder. *Australas Psychiatry* 25 : 13-14, 2017
 15. Evcimen H, Mania I, Mathews M, et al : Psychosis precipitated by acetyl-l-carnitine in a patient with bipolar disorder. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 9 : 71-72, 2007
 16. Striano P, Zara F, Minetti C, et al : Chitosan may decrease serum valproate and increase the risk of seizure reappearance. *BMJ* 339 : b3751, 2009
 17. 林隆, 門屋亮, 大淵典子, 他 : 健康食品(キトサン)の使用によりバルプロ酸の血中濃度が低下し、発作再発した若年女性例. *てんかん研究* 25 : 320, 2007
 18. Cotovio G, Oliveira-Maia AJ : Hypomania induced by a *Garcinia cambogia* supplement. *Aust N Z J Psychiatry* 51 : 641-642, 2017
 19. Yamada-Takeda M, Patel A, Fenton G : Energy drink-induced breakthrough seizure in a patient on valproic acid—Considering herbal safety in epilepsy. *J Pharm Pract* 32 : 485-487, 2019
 20. Kupiec T, Raj V : Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*. *J Anal Toxicol* 29 : 755-758, 2005
 21. Myers AP, Watson TA, Strock SB : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome probably induced by a lamotrigine-ginseng drug interaction. *Pharmacotherapy* 35 : e9-e12, 2015
 22. Ventura S, Rodrigues M, Falcão A, et al : Effects of *Paullinia cupana* extract on lamotrigine pharmacokinetics in rats: A herb-drug interaction on the gastrointestinal tract with potential clinical impact. *Food Chem Toxicol* 115 : 170-177, 2018
 23. Pattanaik S, Hota D, Prabhakar S, et al : Pharmacokinetic interaction of single dose of piperine with steady-state carbamazepine in epilepsy patients. *Phytother Res* 23 : 1281-1286, 2009
 24. Bedada SK, Nearati P : Effect of resveratrol on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy human volunteers. *Phytother Res* 29 : 701-706, 2015
 25. Chi YC, Lin SP, Hou YC : A new herb-drug interaction of *Polygonum cuspidatum*, a resveratrol-rich nutraceutical, with carbamazepine in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 263 : 315-322, 2012
 26. Singh R, Panduri J, Kumar D, et al : Evaluation of memory enhancing clinically available standardized extract of *Bacopa monniera* on p-glycoprotein and cytochrome P450 3A in Sprague-Dawley rats. *PLoS One* 8 : e72517, 2013
 27. Hidaka M, Okumura M, Fujita K, et al : Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 33 : 644-648, 2005
 28. Hidaka M, Okumura M, Ogikubo T, et al : Transient inhibition of cyp3a in rats by star fruit juice. *Drug Metab Dispos* 34 : 343-345, 2006
 29. Etman MA : Effect of a bulk forming laxative on the bioavailability of carbamazepine in man. *Drug Dev Ind Pharm* 21 : 1901-1906, 1995
 30. Lin YY, Chu SJ, Tsai SH : Association between priapism and concurrent use of risperidone and *Ginkgo biloba*. *Mayo Clin Proc* 82 : 1289-1290, 2007.

利益相反情報について

日本医学会 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス(2017年3月)のCPG策定にかかる参加者のCOI自己申告書(2019, 2020, 2021年)に基づき作成。

		A-1 顧問	A-2 株保有・利益	A-3 特許使用料	A-4 講演料	A-5 原稿料	A-6 研究費	A-7 寄附金	A-8 寄附講座	A-9 その他	B-1 顧問	B-2 株保有・利益	B-3 特許使用料	C-1 研究費	C-2 寄附金	
1	渡邊 衡一郎				大日本住友製薬 日本イーライリリー 大塚製薬 ヤンセンファーマ ファイザー 武田薬品工業 ルンドベックジャパン エーザイ 田辺三菱製薬	大日本住友製薬 日本イーライリリー 武田薬品工業	ファイザー	エーザイ 大日本住友製薬 武田薬品								
2	加藤 忠史				大日本住友製薬 大塚製薬 武田薬品工業		大日本住友製薬	エーザイ								
3	松尾 幸治				共和薬品工業 Meiji Seika ファルマ 大塚製薬 大日本住友製薬			塩野義製薬 エーザイ								
4	上村 永															
5	岡井 公志															
6	下出 崇輝															
7	小笠原 一能								団体名)愛知県 講座名)精神医 療学寄附講座 期間)継続的	大日本 住友製 薬				エーザイ 大日本住 友製薬	大塚製薬 大日本住 友製薬	
8	小林 正人															
9	近藤 怜苑													エーザイ 大日本住 友製薬	大塚製薬 大日本住 友製薬	
10	高原 正明															

		A-1 顧問	A-2 株保有・利益	A-3 特許使用料	A-4 講演料	A-5 原稿料	A-6 研究費	A-7 寄附金	A-8 寄附講座	A-9 その他	B-1 顧問	B-2 株保有・利益	B-3 特許使用料	C-1 研究費	C-2 寄附金
11	本村 啓介														
12	三浦 智史														
13	田中 輝明				エーザイ										
14	仲唐 安哉														
15	豊島 邦義														
16	仁王 進太郎														
17	多田 光宏														
18	宗 未来				大塚製薬 大日本住友製薬										
19	酒井 佳永														
20	佐藤 純														
21	北川 信樹														
22	中川 敦夫				持田製薬 大日本住友製薬 田辺三菱製薬 MSD 大塚製薬 吉富薬品										
23	根本 清貴				大塚製薬 日本イーライリリー										
24	渡邊 央美														
25	菊地 紗耶													第一三共	

		A-1 顧問	A-2 株保有・利益	A-3 特許使用料	A-4 講演料	A-5 原稿料	A-6 研究費	A-7 寄附金	A-8 寄附講座	A-9 その他	B-1 顧問	B-2 株保有・利益	B-3 特許使用料	C-1 研究費	C-2 寄附金
26	伊藤 賢伸				Meiji Seika ファルマ 吉富薬品 大日本住友製薬 武田薬品工業 ヴィアトリス製薬 エーザイ 田辺三菱製薬										
27	安田 貴昭														
28	鈴木 映二							塩野義製薬 エーザイ							
29	山田 和男				吉富薬品										
30	薄井 健介														
32	渡辺 範雄														
33	加藤 正樹				大日本住友製薬 大塚製薬 Meiji Seika ファルマ 武田薬品工業 ルンドベック・ジャパン										
34	伊賀 淳一				大塚製薬 持田製薬 武田薬品工業 大日本住友製薬 Meiji Seika ファルマ										
35	田近 亜蘭														
36	堀 輝				日本イーライリリー 大日本住友製薬 大塚製薬 ヤンセンファーマ 武田薬品工業										
37	越川 陽介				大塚製薬 Meiji Seika ファルマ 武田製薬										

		A-1 顧問	A-2 株保有・利益	A-3 特許使用料	A-4 講演料	A-5 原稿料	A-6 研究費	A-7 寄附金	A-8 寄附講座	A-9 その他	B-1 顧問	B-2 株保有・利益	B-3 特許使用料	C-1 研究費	C-2 寄附金
38	高江洲 義和				エーザイ 武田薬品工業 MSD 大塚製薬 大日本住友製薬										
39	戸田 裕之						PST								
40	鈴木 正泰				エーザイ Meiji Seika ファルマ MSD ヴィアトリス製薬 大塚製薬			エーザイ							
41	竹島 正浩				第一三共			エーザイ							
42	江崎 悠一														
43	内海 智博														
44	青木 裕見														
45	小笠原 正弥														
46	吉田 和生					大日本住友製薬									
47	五十嵐 俊														
48	朴 秀賢														
49	丸木 拓														
50	金子 宜之														
51	金沢 徹文				大塚製薬 エーザイ			大塚製薬 エーザイ 大日本住友製薬							
52	今津 伸一														
53	西澤 由貴							ゴールドマンサックス 若手医師長期海外留 学支援奨学金							

		A-1 顧問	A-2 株保有・利益	A-3 特許使用料	A-4 講演料	A-5 原稿料	A-6 研究費	A-7 寄附金	A-8 寄附講座	A-9 その他	B-1 顧問	B-2 株保有・利益	B-3 特許使用料	C-1 研究費	C-2 寄附金
54	松井 茉莉江														
55	藤原 祐大														
56	岸 太郎				大日本住友製薬 大塚製薬 ヤンセンファーマ Meiji Seika ファルマ エーザイ 第一三共 共和薬品工業 武田薬品工業										大塚製薬 大日本住友製薬
57	松田 勇紀														
58	佐久間 健二														大塚製薬 大日本住友製薬
59	波多野 正和														
60	橋本 保彦														
61	江角 悟														
62	三浦 至				大日本住友製薬 大塚製薬										一般財団法人 新田目病院
63	三宅 誕実														
64	患者家族(男性)														
65	窪田 信子														
66	堀 明弘														
67	高橋 清美				大塚製薬										
68	佐藤 純														
69	沼 初枝														

		A-1 顧問	A-2 株保有・利益	A-3 特許使用料	A-4 講演料	A-5 原稿料	A-6 研究費	A-7 寄附金	A-8 寄附講座	A-9 その他	B-1 顧問	B-2 株保有・利益	B-3 特許使用料	C-1 研究費	C-2 寄附金
70	岡田 佳詠														
71	黒沢 雅広														
72	谷藤 弘淳														
73	緒方 治彦														

A:自己申告者自身の申告事項(策定するCPG内容に関する企業や営利団体とのCOI状態)

B:申告者の配偶者,一親等親族,または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

C:申告者の所属する組織・部門(研究機関,病院,学部またはセンターなど)の長に関する申告事項(申告者が組織・部門の長と共同研究者,分担研究者の立場にある場合に該当する)