

特集

双極性障害のうつ状態

徳倉達也*

内容紹介

双極性障害は、躁病・軽躁病エピソードと抑うつエピソードを繰り返す精神疾患である。躁病・軽躁病エピソードが見過ごされることでうつ病と診断されてしまうことも少なくない。うつ病と捉えて抗うつ薬を中心とした薬物療法を行うと病状の悪化を引き起こしてしまうため、気分安定薬による治療が基本となる。また、うつ病と比べて再発を繰り返すことが非常に多いため、どのエピソードにおいても再発予防を意識した治療が重要になる。

以上より、うつ状態の患者の診療に際しては双極性障害の可能性を常に念頭に置き、鑑別を心がける。なお、患者は躁病・軽躁病の状態を、病的な状態ではなく「調子がよい状態」と捉えてしまいやすいことにも留意する。

はじめに

うつ状態を呈する代表的な精神疾患には、うつ病と双極性障害がある。両疾患とも気分の変化が主症状である点は共通しているが、経過や治療法が異なるため、両者を鑑別した上で治療方針を立てることが重要である。

本稿では、双極性障害及びそのうつ状態について概説する。

I. 双極性障害の特徴

米国精神医学会が作成した精神疾患の国際的診断基準「The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM」の第4版である DSM-IV-TR では、うつ病と双極性障害は気分障害として同一のカテゴリーに分類されていたが、2013年に発表された現在の最新版である DSM-5 では、症候論・家族歴・遺伝学的観点等から両者には差異があるとされ、別個の章立てとなった¹⁾。

双極性障害は、躁病・軽躁病エピソード、抑うつエピソード、および寛解期を繰り返す疾患である。1回以上の躁病エピソードを生じるものを双極Ⅰ型障害、1回以上の軽躁病エピソードと1回以上の抑うつエピソードを生じるものを双極Ⅱ型障害とする。躁病・軽躁病エピソードは、気分の高揚(ハイテンションになり、普段の自分とは異なるほど興奮したり怒りっぽくなったりする)や気力・活動性の増加が異常かつ持続的に認められることを特徴とし、自尊心の肥大(自分はすごい人間であるという感覚)、誇大的思考、睡眠欲求の低下(睡眠時間が短くても平気)、多弁、観念奔逸(考えが次々浮かんでまとまらない)、困った結果を引き起こす行動の増加(例：浪費、粗暴、性的逸脱行為、強気の投資行動)などの症状を呈する²⁾。軽躁病エピソードの症状は比較的軽度であるが、躁病エピソードはしばしば入院治療を要するほど重症である。躁病エピソードの診断基準を表1に示す。

生涯有病率は約1%で、明確な男女差はない。90%以上の患者が再発を繰り返すため、各エピソード

— Key words —

双極性障害、抑うつエピソード、躁病・軽躁病エピソード、気分安定薬、再発予防

* Tatsuya Tokura : 名古屋大学医学部附属病院 精神科

表 1 躁病エピソードの診断基準

A. 気分が異常かつ持続的に高揚し、開放的または易怒的となる。加えて、異常かつ持続的に亢進した目標指向性の活動または活力がある。このような普段とは異なる期間が、少なくとも 1 週間、ほぼ毎日、1 日の大半において持続する。(入院治療が必要な場合はいかなる期間でもよい)
B. 気分が障害され、活動または活力が亢進した期間中、以下の症状のうち 3 つ(またはそれ以上)(気分が易怒性のみの場合 4 つ)が有意の差をもつほどに示され、普段の行動とは明らかに異なった変化を象徴している。 (1)自尊心の肥大、または誇大 (2)睡眠欲求の減少(例: 3 時間眠っただけで十分な休息がとれたと感じる) (3)普段より多弁であるか、しゃべり続けようとする切迫感 (4)観念奔逸、またはいくつもの考えがせめぎ合っているとといった主観的な体験 (5)注意散漫(すなわち、注意があまりにも容易に、重要でないまたは関係のない外的刺激によって他に転じる)が、報告される、または観察される。 (6)目標指向性の活動(社会的、職場または学校内、性的のいずれか)の増加、または精神運動焦燥(すなわち、無意味な非目標指向性の活動) (7)困った結果につながる可能性が高い活動に熱中すること(例: 制御のきかない買いあさり、性的無分別、またはばかげた事業への投資などに専念すること)
C. この気分の障害は、社会的または職業的機能に著しい障害を引き起こしている、あるいは自分自身または他人に害を及ぼすことを防ぐため入院が必要であるほど重篤である。または精神病性の特徴を伴う。
D. 本エピソードは、物質(例: 乱用薬物、医薬品、または他の治療)の生理学的作用、または他の医学的疾患によるものではない。
注: 抗うつ治療(例: 医薬品、電気けいれん療法)の間に生じた完全な躁病エピソードが、それらの治療により生じる生理学的作用を超えて十分な症候群に達してそれが続く場合は、躁病エピソード、つまり双極 I 型障害と診断するのがふさわしいとする証拠が存在する。

(文献 2 より引用)

ソドの治療だけに終わらず再発予防を行う観点が重要となり、薬物療法は再発予防効果のある気分安定薬が基本となる。自殺リスクが高く、176 万人を 36 年間追跡した北欧の大規模調査では、双極性障害の自殺既遂率は男性 7.8%、女性 4.8% とうつ病よりも高率であった³⁾。肥満、不安症、パーソナリティ障害、アルコール使用障害の合併が多いことも知られている⁴⁾。

II. うつ病との鑑別に関して

双極性障害の約半数は抑うつエピソードで発症すると報告され、そのため特に初期にはうつ病と見なされてしまいやすい⁵⁾。最初にうつ病と診断された 122 名を追跡した研究では、その 32.8% が後に双極性障害に診断変更されており、診断変更には平均 9.3 ± 8.6 年の年月を要していた⁶⁾。うつ病として診断・治療されていた患者 1,487 名を再評価した研究では、7.9% が双極 I 型障害に、12.8% が双極 II 型障害に診断が変更された⁷⁾。また、思春期以前にうつ病を発症した患者を 10 年間追

跡した研究では、双極性障害に診断変更された患者の割合は、健常者群におけるその後の双極性障害の診断割合と比べて、48.6% 対 7.1% と有意に高かった⁸⁾。また、双極性障害の経過に占めるエピソードの期間は、躁病・軽躁病エピソードよりも抑うつエピソードの期間のほうが数倍長いことが知られている。双極 I 型障害、双極 II 型障害患者の症状を週ごとに解析した研究では、全観察期間中に抑うつ症状を呈した期間はそれぞれ 31.9%、50.3%、躁病・軽躁病症状を呈した期間はそれぞれ 8.9%、1.3% であった^{9,10)}。

以上のように、双極性障害はしばしば抑うつエピソードで発症し、抑うつエピソードの期間は躁病・軽躁病エピソードの期間よりも長期にわたるため、うつ病との鑑別に困難を伴う場合もある。しかし、その後の経過や治療に大きな影響を及ぼすため、慎重な鑑別を心がける。病歴聴取によって抑うつ気分が確認された場合には、図 1 のアルゴリズムに従って鑑別を進めることが望まれる。すなわち、うつ病の診断確定前に、他の医学的疾

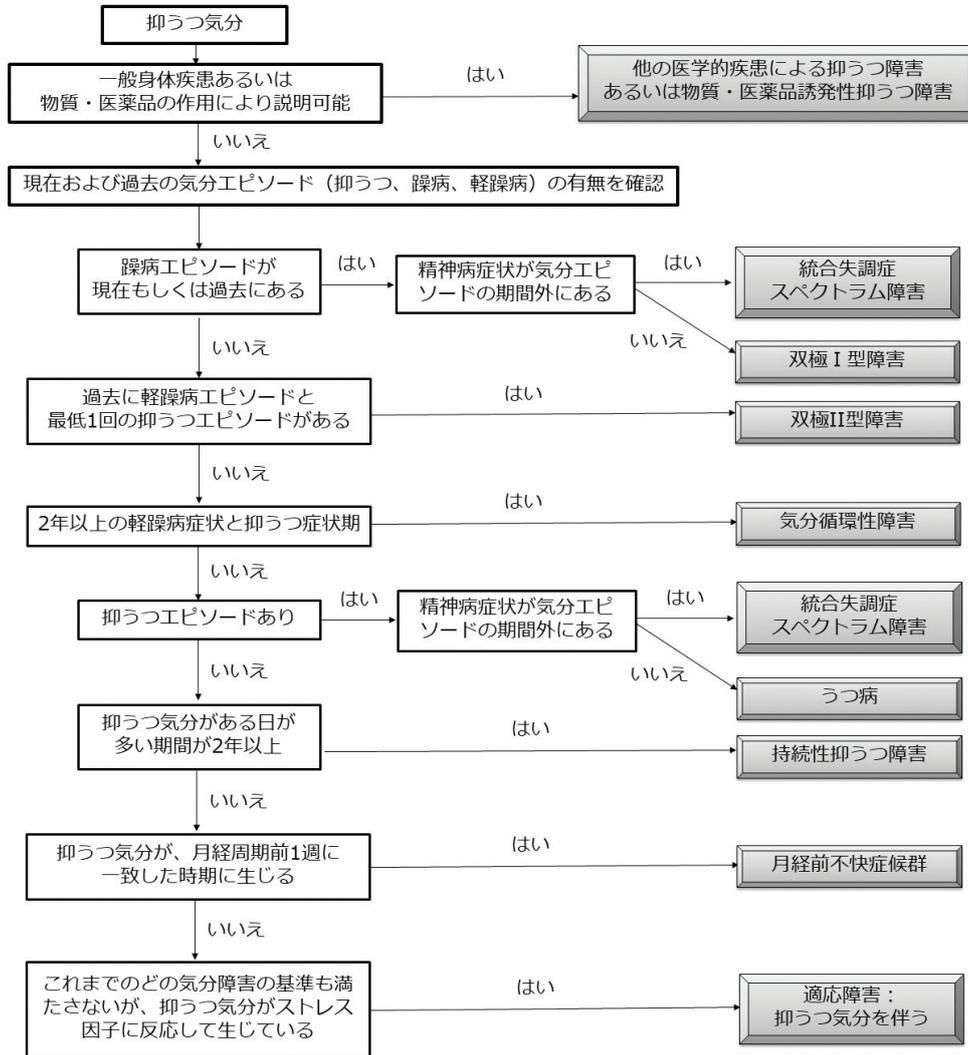


図1 DSM-5に基づく抑うつの診断アルゴリズム
 (Michael BF : DSM-5 Handbook of Differential Diagnosis. American Psychiatric Publishing. Washington DC. 2014. より一部改変)

患(例：甲状腺機能低下症)や物質・医薬品(例：副腎皮質ステロイド)による抑うつ障害を鑑別し、その後、双極性障害を鑑別する。患者は、過去に軽躁病エピソードがあってもそれを「調子がよかった時期」と捉えて病的な状態であったと認識していないことも多く、本人からは申告されない場合も多いため、家族や周囲からの情報収集が有用である。また、若年発症、双極性障害の家族歴を有する、混合性の特徴(躁とうつが入り混じった状況)を伴うといった場合には、現在が抑うつエピソードであっても双極性障害に移行する可能

性が高いことに留意する¹¹⁾。双極性障害が疑われる場合には、精神科への紹介を検討する。

Ⅲ. 双極性障害治療の基本方針

双極性障害は再発率が高い点を念頭に置き、いずれのエピソードでも、その改善だけに留まらず次以降のエピソードを防止する観点が極めて重要である。そのため、各エピソードの改善後も、再発予防効果が立証されている気分安定薬による維持療法を行う。

また、双極性障害の患者は、前述の通り躁病・

軽躁病の時期を好調な時期と捉えて、自身の苦痛が強い抑うつエピソードのみを治療の対象と考えがちであり、その結果として、「少し高め」の目標設定、睡眠時間を減らす等の生活リズムの乱れ、「気分が抑えられる薬は飲みたくない」といった治療アドヒアランス低下などが生じやすい。そのため、本人および家族・周囲に対して心理教育を行うことで疾患・治療の適切な理解を促し、目標の再確認、生活リズムの安定、治療アドヒアランスの向上などの再発防止に向けた対応を図る¹²⁾。

IV. 特に抑うつエピソードの薬物治療について

双極性障害患者に抗うつ薬を使用すると、躁転(うつ状態から軽躁・躁状態への移行)や、抑うつと躁病・軽躁病のエピソードを年4回以上繰り返す急速交代化のリスクが高まることが知られている。そのため、抑うつエピソードに対しても、抗うつ薬ではなく気分安定薬の使用を基本とする。日本うつ病学会が作成した双極性障害治療ガイドラインでは、気分安定薬として以下の薬剤の単剤使用が推奨されている¹³⁾。

- ・クエチアピン徐放剤(ビプレッソ[®])：300mg/日
- ・リチウム(リーマス[®])：0.8mEq/Lを超える血中濃度に到達後、最低でも8週間は経過観察を行う

※ただし保険適用は「躁病および躁うつ病の躁状態」に限られる

- ・オランザピン(ジプレキサ[®])：5～20mg/日
- ・ルラシドン(ラツータ[®])：20～60mg/日
- ・ラモトリギン(ラミクタール[®])：200mg/日

※ただし双極性障害における保険適用は「気分エピソードの再発・再燃抑制」に限られる

クエチアピン徐放剤は、眠気、起立性低血圧、体重増加、耐糖能悪化などの副作用があり、糖尿病には禁忌である。

リチウムは、高い再発予防効果を有するが、有効域と中毒域の血中濃度が近接しているため血中濃度を測定しながら至適用量を設定する。リチウム中毒では、嘔吐、下痢、振戦、けいれん、錯乱などの症状が生じうる。非ステロイド性消炎鎮痛薬と併用すると血中濃度が上昇することに注意す

る。腎排泄性の薬剤であるため腎障害時には減量する。長期服用時は甲状腺機能低下の副作用にも留意する。

ラモトリギンは、再発予防効果に加えて中等度から重度のうつ状態への効果が報告されている。副作用としてステーブンス・ジョンソン症候群などの重篤な皮膚障害が生じうるため、添付文書のプロトコールに沿った用量調整が肝要である。

なお、併用療法としては、リチウムとラモトリギンの併用、リチウムまたはバルプロ酸とルラシドンの併用が推奨されうる。

抗うつ薬は、上記の薬剤療法で効果が不十分な場合に考慮する。三環系抗うつ薬は躁転や急速交代化のリスクが特に高いため使用を避け、選択的セロトニン再取り込み阻害薬を選択する。躁病・軽躁病・混合状態への移行や強い焦燥が生じた場合には、中止症状に配慮しながら中止する。

おわりに

本稿が、双極性障害の可能性を念頭に置いたうつ状態患者の適切な診療の一助になることを期待したい。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Publishing. Washington DC. 2013.
- 2) 日本精神神経学会(日本語版用語監修)、高橋三郎、大野裕(監訳) : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院、東京、2014.
- 3) Nordentoft M, et al : Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. Arch Gen Psychiatry 2011 ; 68 : 1058-1064.
- 4) Krishnan KR : Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. Psychosom Med 2005 ; 67 : 1-8.
- 5) American Psychiatric Association : Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002 ; 159 : 1-50.
- 6) Dudek D, et al : Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting : results of a retrospective chart

- review. *J Affect Disord* 2013 ; 144 : 112-115.
- 7) Hu C, et al : Undiagnosed bipolar disorder in patients treated for major depression in China. *J Affect Disord* 2012 ; 140 : 181-186.
- 8) Geller B, et al : Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 125-127.
- 9) Judd LL, et al : The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ; 59 : 530-537.
- 10) Judd LL, et al : A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 261-269.
- 11) 尾崎紀夫ほか(編集) : 標準精神医学 第8版. 医学書院, 東京, 2021 ; 325-338.
- 12) 徳倉達也ほか : 双極性障害における治療アドヒアランスと心理教育. *臨床精神薬理* 2013 ; 16 : 1441-1448.
- 13) 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会 : 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2020, 2022年10月31日閲覧, https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/guideline_sokyoku2020.pdf