

双極性障害の診断と治療

理化学研究所 脳科学総合研究センター
精神疾患動態研究チーム
チームリーダー
加藤 忠史

1

内容

- 1) 双極性障害とは
- 2) 双極 I 型障害の病態と治療
- 3) 双極 II 型障害の病態と治療
- 4) 研究の必要性

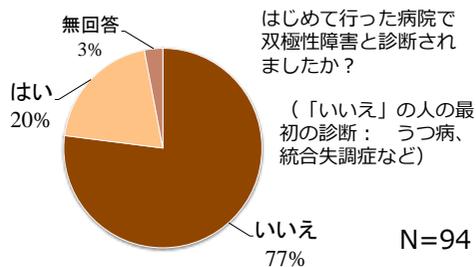
2

双極性障害とは

- 躁状態とうつ状態を、数年以上の間隔を置いて繰り返す
- 寛解期には特に症状はない
- 躁状態での問題行動、うつ状態での休職を繰り返すことで、**社会的後遺症**を残しやすい
- リチウム（気分安定薬）などの薬物療法と心理社会的治療でかなりコントロールできる
- 初発のうつ状態では診断できず、正しい診断には長い年月がかかることが多い

3

双極性障害はほとんどの場合、最初は他の病気と診断される



（NPO法人日本双極性障害団体連合会[ノーチラス会] 2011）

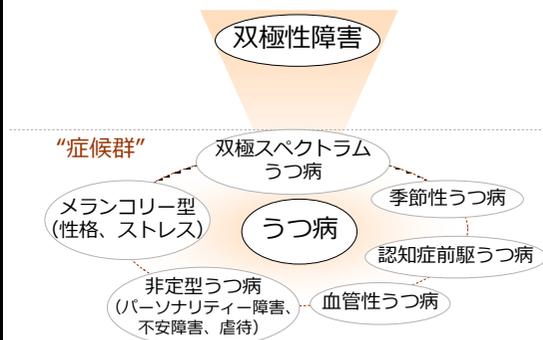
（大）うつ病 双極性障害

症状	うつ状態のみ	躁状態、うつ状態
経過	半数は1回のみ	再発を繰り返す
発症年齢	幅広い	若年（30歳台）
生涯有病率	15%（女>男）	0.8%
治療薬	抗うつ薬	気分安定薬（リチウム）
治療期間	6ヶ月～1年	生涯にわたる予防
原因	ストレス、養育	遺伝的体質
	異種性が高い	

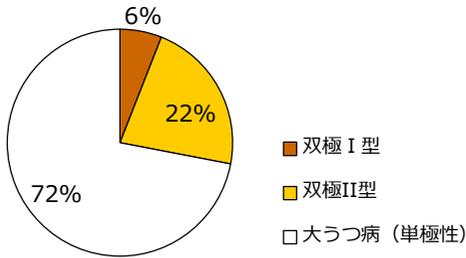
うつ状態の症状だけでは区別できない

5

双極性障害とうつ病

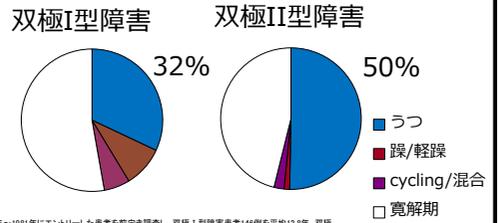


大うつ病エピソード患者のうち 双極性うつ病が占める割合 (フランス N=250)



(Hantouche EG, *J Affect Disord* 1998 50: 163-173)

双極性障害患者で うつ状態が占める期間



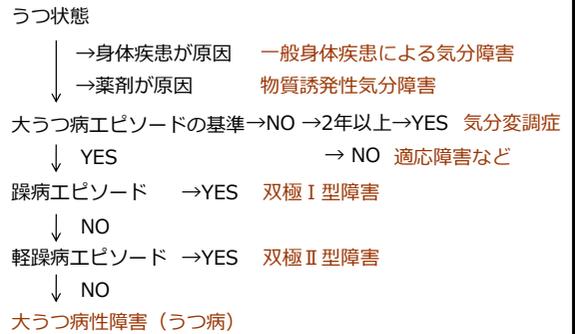
試験概要: 1976年~1981年にエントリーした患者を前向き調査し、双極 I 型障害患者146例を平均12.8年、双極 II 型障害患者86例を平均13.4年追跡し、週ごとに症状の変化を記録した。

N=146, 12.8年 (Judd LL et al, *Arch Gen Psychiatry* 59: 530-7, 2002)
 N=86, 13.4年 (Judd LL et al, *Arch Gen Psychiatry* 60: 261-9, 2003)

双極性障害を鑑別することの重要性

- うつ病を診断するには、初診で双極性障害を除外する必要がある
- 双極性障害に対し、抗うつ薬は「慎重投与」(躁転、急速交代化)
- 治療方針が全く異なる
 - うつ病: その病相を治す
 - 双極性障害: 病相の予防

「うつ状態」の診断



(注: これは簡略化したもので、気分障害の全てを示したものではありません)

双極性うつ病を示唆する臨床特徴

- 過眠・過食
- 精神病症状を伴う
- 若年発症 (<25歳)
- 病相回数が多い
- 双極性障害家族歴 (親・同胞)
- 抗うつ薬が無効

内容

- 1) 双極性障害とは
- 2) 双極 I 型障害の病態と治療
- 3) 双極 II 型障害の病態と治療
- 4) 研究の必要性

双極 I 型障害の治療目標

- 1)再発を防ぎ社会生活を送れるようにする
- 2)躁状態を早期にコントロールし、社会生活への影響を最小限にとどめる
- 3)自殺を予防する（うつ状態、混合状態）
- 4)うつ状態の苦痛を取り除く

13

躁状態の治療の導入

- 本人が受診したがない場合
- 身体の問題を取り上げる（不眠、身体が参っている）
- 本人が信頼している人（直属の上司でない人）から説得してもらう
- 初発の中等症以上の躁病では入院を原則とし、早期に入院適応を判断する
- 妥協せず説得し、意思に反した治療を行う際もだましたりせず、きちんと宣言

14

双極性障害(躁うつ病) 治療薬のエビデンス

	躁状態	うつ状態
急性治療	リチウム バルプロ酸 オランザピン リスベリドン クエチアピン アリピプラゾール 定型抗精神病薬 カルバマゼピン	クエチアピン リチウム オランザピン (ラモトリギン) (fluoxetine*)
予防		リチウム オランザピン ラモトリギン アリピプラゾール クエチアピン (バルプロ酸) (カルバマゼピン) (リスベリドン)

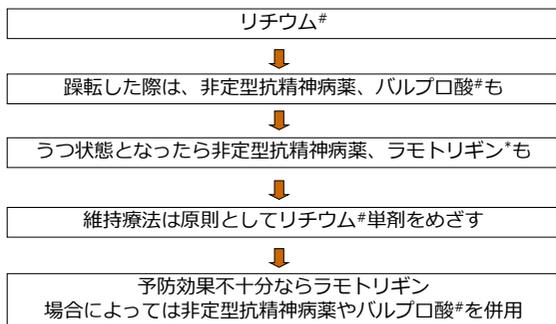
太字は各病相において適応のある薬剤
*本邦未承認

ラモトリギンの効能・効果は、双極性障害における気分急変の再発・再燃抑制。

双極 I 型障害の主な治療薬

	躁	うつ	予防	副作用
気分安定薬				
リチウム	○	○	○	手指振戦、口渴、腎障害
ラモトリギン	×	△	○	SJ症候群
バルプロ酸	○	×	△	肝障害、消化器系
カルバマゼピン	○	×	△	SJ症候群、血球減少
非定型抗精神病薬				
オランザピン	○	○	○	糖尿病、体重増加、眠気
アリピプラゾール	○	×	○	アカシジア、不眠
クエチアピン (適用外)	○	○	○	糖尿病、体重増加、眠気
慎重投与				
三環系抗うつ薬	×	×	×	躁転、急速交代化
SSRI	×	×	×	無効。嘔気

双極性障害の治療アルゴリズム？



*保険適応は維持療法のみ #保険適応は躁病、躁状態のみ。 17

日本うつ病学会作成の 治療ガイドライン

http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/t20331.pdf

または
「日本うつ病学会」で検索

18

日本うつ病学会治療ガイドライン(2012) 躁病エピソードの治療・1

最も推奨される治療(一部の薬剤は適応外使用)

- * 躁状態が中等度以上の場合
 - * リチウムと非定型抗精神病薬(オランザピン, アリピプラゾール, ケチアピン, リスペリドン)の併用
- * 躁状態が軽度の場合
 - * リチウム

19

日本うつ病学会治療ガイドライン(2012) 躁病エピソードの治療・2

次に推奨される治療(一部の薬剤は適応外使用)

- * バルプロ酸
- * 非定型抗精神病薬(オランザピン, アリピプラゾール, ケチアピン, リスペリドン)
- * カルバマゼピン
- * バルプロ酸と非定型抗精神病薬の併用

20

日本うつ病学会治療ガイドライン(2012) 躁病エピソードの治療・3

その他の推奨される治療(一部の薬剤は適応外使用)

- * 気分安定薬2剤以上の併用
- * 気分安定薬と定型抗精神病薬(クロルプロマジン, スルトプリド, ハロペリドール, レホメプロマジン, チミペロン, ソテピン)の併用
- * 電気けいれん療法

推奨されない治療

- * ラモトリギン
- * トピラマート
- * ベラパミル など

21

日本うつ病学会治療ガイドライン(2012) 双極性障害の大うつ病エピソードの治療・1

推奨される治療(オランザピン以外は適応外使用)

- * ケチアピン(300mg/日)
- * リチウム(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)
- * オランザピン(5~20 mg/日)
- * ラモトリギン(200mg/日, HRSD得点が25点以上の症例)

22

日本うつ病学会治療ガイドライン(2012) 双極性障害の大うつ病エピソードの治療・2

その他の推奨される治療

- * リチウムとラモトリギンの併用
- * 電気けいれん療法

推奨されない治療

- * 三環系抗うつ薬の使用
- * 抗うつ薬による単独治療 など

23

日本うつ病学会治療ガイドライン(2012) 双極性障害の維持療法(A.薬物療法)・1

最も推奨される治療(適応外使用)

- * リチウム(0.4~1.0mEq/Lを目安とする)

次に推奨される治療(ラモトリギン以外は適応外使用)

- * ラモトリギン
- * オランザピン
- * ケチアピン
- * リチウムまたはバルプロ酸とケチアピンの併用
- * リチウムとラモトリギンの併用
- * アリピプラゾール
- * リチウムとアリピプラゾールの併用
- * リチウムとバルプロ酸の併用
- * バルプロ酸

24

日本うつ病学会治療ガイドライン(2012) 双極性障害の維持療法(A. 薬物療法)・2

その他の推奨される治療(いずれの薬剤も適応外使用)

- * カルバマゼピン
- * リスベリドン持効性注射剤(十分な心理教育を行ってもなお服薬不遵守の患者)
- * 上記以外の気分安定薬同士,あるいは気分安定薬と非定型抗精神病薬の組み合わせ
- * 甲状腺ホルモン剤

推奨されない治療

- * 抗うつ薬(特に三環系抗うつ薬)の使用
- * 抗うつ薬単剤での治療 など

日本うつ病学会治療ガイドライン(2012) 双極性障害の維持療法(B. 心理社会的治療)

推奨される治療(いずれも薬物療法との併用)

- * 心理教育
- * 対人関係-社会リズム療法
- * 家族療法

その他の推奨される治療(薬物療法との併用)

- * 認知行動療法

推奨されない治療

- * 薬物療法なしに,心理社会的治療単独での治療

リチウム

- 歴史が古い
- 予防効果、抗躁作用、抗うつ作用、自殺予防効果→第一選択薬
- 副作用が多い(口渇、振戦、嘔気等)
- 安全域が狭く、中毒になりやすい
- 血中濃度測定が必要
(トラフ値で0.4~1.0mM)
- 腎障害予防、アドヒアランスの両面から1日1回投与が良い (添付文書では維持期は1~3回分割投与)
- 妊娠中は禁忌

27

リチウムは1日1回の方が腎障害が少ない

	徐放剤を1日2回	普通錠を1日1回
人数	n=95	n=28
年齢(歳)	43.2±12.1	50.5±12.1
投与期間(年)	6.5±3.6	8.0±2.2
平均血中濃度	0.88±0.19	0.93±0.15
尿量(L/日) (median)	2.83 (1.06-8.15)	2.38 * (1.44-3.57)
GFR(ml/min)	99.5±26.6	90.3±19.4

(Schou et al, Psychopharmacology 77: 387-390, 1982)

28

リチウムの自殺予防効果のメタ解析

- 双極性障害orうつ病に対する48臨床試験(6674名、15種の比較)のメタ解析
- リチウムは両疾患で自殺を顕著に減少(OR=0.13、95%CI 0.03-0.66)
- 全ての原因による死亡を減らす(OR=0.38、95%CI 0.15-0.95)

(Cipriani et al, BMJ 346: f3646, 2013)

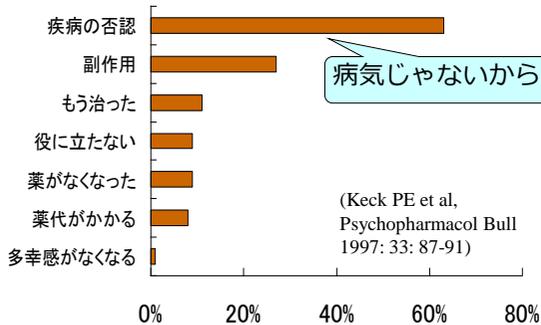
29

双極性障害に有効な心理社会的治療

- 心理教育 (疾患の受容)
- 家族療法 (悪循環の打破)
- 認知行動療法 (うつ状態の過ごし方)
- 対人関係社会リズム療法 (生活のリズム)
- セルフヘルプグループ

双極性障害患者が服薬しない理由

(N=140)



双極性障害における気分安定薬による維持療法の問題点

服薬不遵守による再発が多い



- 1) 服薬に関わる患者の心理の理解
- 2) 服薬不遵守に対する心理療法的アプローチ

臨死患者の心理

(キューブラー=ロス、1971)

- 第1段階 否認
- 第2段階 怒り
- 第3段階 取引
- 第4段階 抑うつ
- 第5段階 受容

双極性障害患者の心理

- 第1段階 否認 自分は病気ではない
- 第2段階 怒り 精神病患者だということか！
- 第3段階 取引 自分だけは再発しない
- 第4段階 抑うつ 精神病患者になってしまった
- 第5段階 受容 躁うつ病とつきあおう

(加藤忠史、高橋良斉、高橋三郎：双極性感情障害における集団療法の試み、精神科治療学 10: 165-170)

双極性障害患者への心理療法

心理教育

自分は病気ではない
精神病患者だということか！

受容的
精神療法

自分だけは再発しない
精神病患者になってしまった

生活療法
自助グループ

躁うつ病とつきあおう

受容プロセスのモニタリング

(加藤忠史、高橋良斉、高橋三郎：双極性感情障害における集団療法の試み、精神科治療学 10: 165-170)

双極性障害治療の心構え

- 本人・家族が病気を良く理解する
- 病気を受容し、再発予防の薬を服用する
- 正しい薬の作用・副作用の知識を持つ
- 100%を目指さない
- 再発の初期徴候を知る
- 自分のストレスを知り色々な対処法を持つ
- 生活のリズムを守る

うつ状態の過ごし方

- 休みをとる
- 100%を目指さない（認知療法）
- 日の光を浴びる
- スケジュールを考える
- 生活のリズムを守る（社会リズム療法）
- 食生活に気をつける
- 気分にあった音楽を聴く
- 香りを利用する
- アルコールは避ける

37

内容

- 1) 双極性障害とは
- 2) 双極 I 型障害の病態と治療
- 3) 双極 II 型障害の病態と治療
- 4) 研究の必要性

38

双極 II 型障害

- 患者数は、双極 I 型障害より多い可能性もあり、その治療は大きな課題
- データが少なく確定的なことが言い難い
- 当初は躁状態で入院しなかった躁うつ病
- 現在では軽症の人が含まれ、多様化
- 治療成績を検討するにも、診断の幅が施設によって一定しない

双極 II 型障害の治療

- 薬物療法は双極 I 型に準じる
- 場合によっては抗うつ薬（SSRI）の併用もありうるが、悪化のリスクはある
- 薬物療法だけではうまくいかない
- うつ状態と寛解期、そして寛解期と軽躁状態の境界が曖昧
- 治療目標を見失いやすく（症状？悩み？）、治療関係が不安定になりやすい

40

内容

- 1) 双極性障害とは
- 2) 双極 I 型障害の病態と治療
- 3) 双極 II 型障害の病態と治療
- 4) 研究の必要性

41

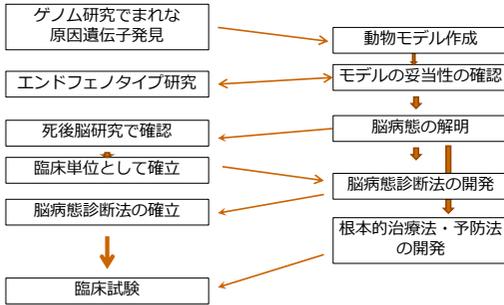
目指したい未来の双極性障害診療

	現在	研究進展後
診断	面接のみ 医師によって違う場合も	面接+検査 (血液、脳画像)
定義	自覚症状	脳の病変
治療	治るのに時間がかかる 気分安定薬（副作用） いつまでも服用	即効性の薬剤 根本的治療薬 幹細胞療法？
転帰	社会復帰できない人も	通常の社会生活
イメージ	こころの病（偏見）	脳という身体の疾患

双極性障害研究の道筋

臨床研究

基礎研究



(加藤忠史, 岐路に立つ精神医学 勁草書房 2013)

双極性障害の原因

血液細胞 細胞内Ca²⁺シグナリング変化
 遺伝学 細胞膜イオン輸送(Ca²⁺含む)
 薬理学 気分安定薬の神経保護作用
 脳画像 皮質下高信号

神経細胞の脆弱性

ミトコンドリア機能障害?

双極性障害研究の課題

ゲノム研究で原因遺伝子を発見

原因遺伝子変異を持つマウス

マウスで脳の異常を解明

死後脳で異常を確認

患者さんの脳が保存されていない!

診断法、治療法の開発

参考

- 日本うつ病学会 双極性障害委員会
- 躁うつ病のホームページ
- 双極性障害研究ネットワーク

twitter @ KatoTadafumi



加藤忠史: 岐路に立つ精神医学 勁草書房 2013

46