

## 双極性障害と不安障害の comorbidity

双極性障害と不安障害の合併についての研究の経緯

双極性障害の病相期において症状の一つとして不安が見られうることは、Kraepelin も混合状態の記載の中で述べており、特に目新しい知見とは言えない。こうした研究がこの 10 年ほどの間に盛んになったのは、

- 1) 不安障害の有無が薬物選択の基準となりうるのではないかという期待
- 2) パニック障害を伴う双極性障害に限定することで、これまで一致した結果が得られにくかった遺伝子連鎖解析、関連解析で、より確実な結果が得られるのではないかという期待
- 3) 双極性障害の概念が双極スペクトラムとして拡大するにつれて、パニック障害や強迫性障害の併発症であるうつ病の中には、双極スペクトラムが予想外に多いことに気づかれた

という 3 つの視点からと思われる。

1) の視点での初期の研究としては、Young ら(1993)の研究がある。彼らは、81 名の双極性障害患者で、不安障害の併存診断がリチウムに反応しない傾向と関連していると報告した。

一方、2) の視点での最初の研究は MacKinnon ら(1997)によるものである。パニック障害を併存する双極性障害が、遺伝的に異質な一群である可能性を示した。

3) の視点での初期の研究として、Savino ら(1993)による研究がある。彼らは、140 名のパニック障害患者で併存診断を調べ、従来報告されていた大うつ病に加え、双極スペクトラム障害を持つ者が多いことを報告し、パニック障害の併存診断として、うつ病に加え、双極スペクトラム障害が重要であることを指摘した。

遺伝的に異質な一群としてのパニック障害を伴う双極性障害

パニック障害との併発が遺伝的に異なった一群であるとの説を提唱した Johns Hopkins 大学の MacKinnon は、その後も検討を続けている。染色体 18q との連鎖は、パニック障害を持つ発端者の家系で最も高く、パニック発作のない発端者の家系で最も低かった(MacKinnon 1998)。NIMH Bipolar Disorder Genetics Initiative の 203 家系 966 名を用いた解析でも、パニック障害の併存診断を持つ発端者の家系における双極性障害患者ではパニック障害の併存が多いことなどから、家系によっては双極性障害とパニック障害が共通の遺伝的基盤を持つことが示された(MacKinnon 2002)。また、NIMH の 606 名の双極性障害患者で、急速な気分交代 (rapid mood switching) とパニック障害の併存について検討したところ、急速気分交代は、家族のパニック障害、あるいは患者本人のパニック障害の併発と関連していることを見出し、家族性の双極性障害に見られるパニックと急速気分交代は、双極性障害の亜型を定義するのに有用であろうと提案した (MacKinnon 2003)。

併発頻度

Freeman らの総説(2002)によれば、双極性障害では、パニック障害、強迫性障害 (OCD)、社会恐怖、外傷後ストレス障害 (PTSD) を高頻度に併発し、その併発頻度はパニック障害が 10~62%、強迫性障害 (OCD) が 3.2~35%、社

会恐怖が 0~47.2%、外傷後ストレス障害 (PTSD) が 7~17%と報告されている。双極性障害における不安障害の併発についての最近の研究でも、現在診断で 38.3%(Bauer 2005)~55.8%(Boylan 2004)、生涯診断でも 24% (Henry 2003)~43.3% (Bauer 2005) と、かなり高い値が報告されている。

#### 臨床特徴との関連

不安障害を持つ患者の臨床特徴について、薬物反応性を含め、多くの面から検討が行われている。

パニック障害の併存診断を持つ双極性障害患者は、発症年齢が若く (Schurhoff 2000、Henry 2003)、うつ病エピソードの回数が多く、うつ病エピソードが重症で、希死念慮が多く、治療反応が悪いという (Frank 2002)。

他のデータでも、不安障害の併存は発症年齢が若いこと、回復が悪いこと、役割機能と生活の質が低く、寛解期が少なく、自殺企図が多いこと、重症であることと関連していること示された (Simon 2004b)。

#### 治療薬

双極性障害における不安障害の併存の治療については、ほとんどデータはないが、非定型抗精神病薬の中には不安障害(OCD、PTSD、GAD)に有効なものもあることから、非定型抗精神病薬が有効ではないかと期待される (Masi 2004)。また、Baetz と Bowen(1998)は、13名の気分不安定性を持つパニック障害患者にバルプロ酸 (divalproex sodium) が有効であったと報告しており、不安障害を併存する双極性障害への有効性が期待される。

#### 日本における双極性障害と不安障害の併存

このようにまとめると、不安障害の併存が双極性障害において、独自の遺伝的基盤、臨床特徴、治療反応性を持つ、独立した一群をなしているという印象が強い。しかし、果たして本当にそう言いきって良いのであろうか？

欧米の研究による双極性障害患者の約半数で不安障害が合併するというデータと、我々の日常における臨床経験の間には、大きなギャップが存在するように感じられる。日本でのきちんとした研究データはないため何とも言えないが、北米での研究に見られる極端な不安障害合併率の高さは、構成面接によるアーチファクト的側面も否定できないと思われる。

#### まとめ

不安障害の併発症を持つといっても、結局のところ混合状態や不機嫌躁病は治療抵抗性であるといったこれまで言われてきた臨床的事実と大差ないことを指摘しているとも言え、双極性障害をより生物学的で一定の治療反応性を示す均質な群に分けていく試みは、今後も重要なテーマであろう。