

日本うつ病学会治療ガイドライン

I. 双極性障害 2012

平成 23 年 3 月 10 日 作成
平成 23 年 7 月 20 日 第 1 回改訂
平成 24 年 3 月 31 日 第 2 回改訂

制作

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

執筆者 (50 音順)

加藤忠史 4)、神庭重信 5)、寺尾岳 8)、山田和男 1 6)

執筆協力

荒木康夫 8)、河野健太郎 8)、後藤慎二郎 8)、三浦智史 5)、本村啓介 5)

気分障害の治療ガイドライン作成委員会

秋山剛 1)、大森哲郎 2)、尾崎紀夫 3)、加藤忠史 4)、神庭重信 5)、黒木俊秀 6)、杉山暢宏 7)、寺尾岳 8)、中込和幸 9)、野村総一郎 (委員長) 1 0)、樋口輝彦 9)、古川壽亮 1 1)、前久保邦昭 1 2)、三村将 1 3)、宮岡等 1 4)、本橋伸高 1 5)、山田和男 1 6)、渡邊衡一郎 1 7)、渡邊義文 1 8)

(所属は文末に記載)

序文

日本うつ病学会 (Japanese Society of Mood Disorders) では、気分障害の治療ガイドライン作成委員会 (野村総一郎委員長) を設置し、双極性障害の治療ガイドライン第 1 版 (2011 年 3 月 10 日) を策定した。今回、第 2 回改訂版を作成したので報告する。

これまでに日本で作成された気分障害のガイドラインとしては、日本薬物療法研究会 (2003 年) や精神医学講座担当者会議 (2010 年) などのものがあるが、学術団体が作成するガイドラインとしては初めてのものである。諸外国ではすでに数多くの学会が治療ガイドラインを作成しており、インターネットなどで閲覧できるようになっている。

気分障害の治療にあたる医師は、これらのガイドラインを探索しつつ、次々に登場する新薬の情報や新た

な臨床研究を参照して、その時々により最適な治療手順を把握すべきであろう。しかし、多忙を極める臨床医にはこのような作業が手に余ることも予想される。そこで、日本うつ病学会は、気分障害の診療にあたる医師の一助となることを願って、ガイドラインを作成することにした。

双極性障害の治療ガイドラインの作成にあたっては、まず数名の双極性障害の専門家が、精度の高い研究論文やメタアナリシスをレビューした。それらのエビデンスを根拠として、合議の上で最適と考えられる治療手順をまとめ、各治療法の推奨の程度を決めた。こうして作成された草案は、ガイドライン作成委員会のメンバー全員による批判的吟味の過程を経て、完成版へとさらに改訂された。

ガイドラインの利用に際しては、以下に述べるような、いくつかの注意が必要である。

①この双極性障害治療ガイドラインは、臨床経験のある精神科医が参考にすることを想定している。その理由は、双極性障害は、i) 急に重い病相へと変化することがある、ii) そのうつ病相は抗うつ薬に治療抵抗性である、iii) 自殺率が高い、iv) 障害の程度が重い、v) 罹病期間が長い、などの特徴をもち、専門家の治療にゆだねられるべき障害だからである。

②ガイドラインが依拠する臨床研究やメタ解析には数々のバイアスが入り込む。例えば、治験で対象となる患者が、実際に診察室を訪れる患者を代表しているとは言い切れない。また治験の計画をどのように策定するかで、薬物の比較結果に違いが生じる。一般に治験や臨床研究の多くは短期間の効果や副作用を調べるが、実際の治療は長い年月を必要とすることもある。一方、メタ解析の抱える問題としては、パブリケーションバイアスや、質や対象・方法の異なる研究を合わせて解析することで結果がゆがむ可能性などがある。このように、いかなる臨床研究の結果 (エビデンス) にも限界があることを知った上で、ガイドラインを参考にしたい。

③ガイドラインは医師の治療裁量権をしぼるものではない。患者の症状は一人一人異なるものであり、患者

の病前性格も、置かれた社会環境にも違いがある。どのような治療が最善なのかは主治医のきめ細かな見立てが必要である。その上に、ガイドラインなどの臨床情報、そして患者（家族）の希望を総合して判断すべきである。

④逆に、ガイドラインにそって治療さえすればそれで十分だ、とする考えが誤解であることは論を待たない。気分障害は、通り一遍な治療で事足りるほど、均質でも単純でもない。患者の障害は生物的—心理的—社会的な要因から成る。それぞれの要因に対して、どのように介入すべきなのか、評価と治療に慎重な修正を加えつつ進めるのが臨床である。例えるならば、船長にとり海図にあたるのが、医師にとっての治療ガイドラインである。天候によっては航路を瞬時の判断で変更する必要がある。これは注意深い観察と経験があって初めてできることであり、エビデンスだけでできることではない。

⑤上述のように、ガイドラインはエビデンスをもとに作成されるので、いきおい比較研究がしにくい心理社会的療法についての記載が少なくなる。しかしこのことは、心理社会的治療を軽視するものでは決してない。患者が心理的なストレスや環境への不適応に苦悩するならば、双極性障害の発症や再発につながることは臨床医がよく経験するところである。逆に、双極性障害を抱えることにより、さらに心理社会的問題を背負うことになり、それがまた症状を悪化させるという悪循環が生まれることになる。エビデンスに乏しいとしても、心理社会的療法は薬物療法と並んで重要な治療であることをここで強調しておく。医師患者関係の構築、患者や家族の苦悩への共感と支持、その時々症状や患者の抱える問題に対する専門家としてのアドバイスなどは治療の基盤をなすものである。この治療ガイドラインは、このような姿勢をもって治療にあたる医師にこそ有用なものである。

日本で治療ガイドラインを作成する場合に常に問題となるのが、薬剤に保険適応があるかどうかということである。これまで治療が遅れがちであった日本では、諸外国で適応が認められている障害に対して、未

だ臨床試験が行われていないことが多い。本ガイドラインはあくまで、医学的エビデンスに基づいて最新最高の治療法をまとめたものであり、必ずしも保険適応には縛られておらず、経済面での配慮はなされていない。薬剤の使用が保険適応外の場合には適応外として記しておいた。

最後に、日本うつ病学会は本ガイドラインをホームページにアップし、重要な研究が報告され、ガイドラインの見直しが必要と判断された場合には更新する予定である。それでも、医学のめざましい進歩を考えるならば、更新が間に合わないことも想定される。したがって、その時々記載したガイドラインの内容が常に正確かつ完全であると保証するものではない。さらに実際の薬剤の使用に際しては、適応、禁忌、用法・用量、副作用などを医薬品添付文書で確認し、とくに緊急安全性情報には、常に、注意を払って頂きたい。

日本うつ病学会ホームページ

<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/>

1. 躁病エピソード

1. はじめに

双極性障害の躁病エピソードは、うつ病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。躁病エピソードに対する薬物療法として、リチウムをはじめとする気分安定薬¹が第一選択薬と考えられてきたが、即効性が期待できないため、鎮静作用の強い抗精神病薬を最初から併用することが多い。このような併用療法のもとで、3~4週間経過を見て状態が比較的安定した時点で、抗精神病薬の漸減・中止を行い、その後は気分安定薬単独で維持していくという方法が一般的である。

以前は、気分安定薬と併用する抗精神病薬として、ハロペリドールやレボメプロマジンなどの定型抗精神病薬を用いることが多く、そのため錐体外路症状や過鎮静がしばしば生じ、問題となることが多かった。ここ10年来の大きな変化として、リスペリドンやオランザピン、アリピプラゾール、クエチアピンなど非定型抗精神病薬²の出現により、定型抗精神病薬に替えて、

これらの薬物と気分安定薬を併用することが増えている。それにより、錐体外路症状や過鎮静の問題も改善されつつある。

もうひとつの変化は、非定型抗精神病薬自体に気分安定薬様の作用があるのではないかという期待である。このため、躁病エピソードに非定型抗精神病薬を単独で投与してプラセボと比較し、躁病エピソードに対し有意に奏効したという報告が増えている。世界的にもさまざまなガイドラインにおいて、躁病エピソードの第一選択薬として、気分安定薬のみならず非定型抗精神病薬の単独投与が候補に挙がっている (Yatham et al, 2009; Ng et al, 2009)。投与開始3週間後の躁状態改善度や脱落率を指標として、68のランダム化対照比較試験(RCT)をメタ解析にかけたところ、非定型抗精神病薬の方が気分安定薬よりも効果的であったと報告されている (Cipriani et al, 2011)。このメタ解析では、非定型抗精神病薬の即効性は再確認されたが、3週間以降の経過は解析されておらず、単なる鎮静効果なのか、気分安定につながる効果なのかは明らかにされていない。

双極性障害治療の最終目標が躁状態の寛解のみならず長期的な再発予防にあることを考慮すると、躁状態の治療薬としても再発予防を視野に入れリスクとベネフィットを考慮した上で、薬物を選択するべきである。

このガイドラインでは、最近のRCTやメタ解析の結果をもとに、躁病エピソードに対する薬物療法について検討する。

2. 薬剤ごとのエビデンス

1. 気分安定薬

リチウム

リチウムの抗躁作用がオーストラリアのCadeにより発見され報告されたのは1949年のことである (Cade,

を明確に定義することはせず、慣用的な使用方法に従った。

¹ 気分安定薬の定義については諸説あり、どの薬剤を気分安定薬に含めるかについても、一定の見解には至っていない。本ガイドラインでは、通例に従い、リチウム、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピンを気分安定薬とした。

² 非定型抗精神病薬は、第二世代抗精神病薬とも呼ばれ、錐体外路症状が出にくい抗精神病薬を指す。しかし、第一世代抗精神病薬の中にも錐体外路症状が出にくい薬剤がある一方、第二世代抗精神病薬でも錐体外路症状は見られ、両者の間の明確な線引きをすることはできない。本ガイドラインでは、非定型抗精神病薬

1949)が、それ以降およそ60年にわたって、リチウムは躁病治療の第一選択薬としての立場を維持してきた。初期の研究では方法に問題のある研究が少なくなかったために、一時期その効果に対して疑問を呈する意見も出された(Moncrieff, 1997)。ところが非定型抗精神病薬の抗躁効果を検討するためにリチウムが実薬対照として使用されるようになり、それらの結果を統合することができるようになった。最近のメタ解析では、リチウムがプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが再確認されている(Smith et al, 2007a; Yildiz et al, 2010)。しかし、先にも述べたように、リチウムに即効性はなく、オランザピンの効果に追いつくまでに10日間を要する(Hirschfeld et al, 2003)。したがって、興奮や易怒性の激しい躁病患者にはリチウムと何らかの非定型抗精神病薬を併用することが必要になる。

なお、リチウムが反応しにくい躁病患者は、①過去の再発回数が10回を超える患者(Swann et al, 1999)、②混合状態や焦燥感・不快気分の目立つ患者、そして③被害妄想など気分不一致な精神病像を示す患者である。逆に、リチウムが反応しやすい躁病患者は、多幸感や爽快気分を呈する、いわゆる典型的躁病の患者である。

副作用は、手指の微細な振戦(27%)や多尿(30~35%)、甲状腺機能低下(5~35%)、記憶障害(28%)、体重増加(19%)、鎮静(12%)及び消化器症状(10%)などである(Ehret and Levin, 2006)。稀に、徐脈、洞機能不全症候群、あるいは腎機能障害を生じることがあるので、注意が必要である。また、催奇性にも注意が必要で、リチウムに特異的なものとしてはEbstein奇形がある。妊婦への投与は禁忌になっている。

リチウムは有効濃度と中毒を生じる濃度が近いことで知られているが、躁病エピソードの場合には1.0 mEq/L (mM)前後と高い濃度で維持していくことが必要である。血中濃度の測定頻度については、投与初期又は用量を増量した時には1週間に1回程度をめに測定する。また必ず朝方服薬前(最低値; トラフ値)の血中リチウム濃度を測定する。原則として、非ステロ

イド性抗炎症薬(NSAIDs)は併用すべきではない。それは、NSAIDsによりリチウムの腎臓からの排泄が阻害されて濃度が上昇し、リチウム中毒の危険性が生じるからである。

バルプロ酸

もともと抗てんかん薬として投与されていたが、Lambert PAにより気分安定薬の仲間入りをしたものである(Lempérière, 2001)。メタ解析では、バルプロ酸がプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている(Smith et al, 2007a; Yildiz et al, 2010)。リチウムと異なり、バルプロ酸は再発回数が多い躁病患者にも抗躁効果を発揮する(Swann et al, 1999)し、焦燥感の強い患者や混合状態、ラビッドサイクラーにも奏効する場合がある。

副作用としては、嘔気(7~34%)や過鎮静(7~16%)、血小板減少(27%)や白血球減少、頭痛(10%)などがしばしば生じる(Ehret and Levin, 2006)が、多嚢胞性卵胞症候群、高アンモニア血症、膵炎、薬疹にも注意が必要である。催奇性も比較的高い。バルプロ酸は薬物代謝酵素を阻害するために併用薬の濃度を上げることもある。

バルプロ酸は、リチウムほどには、有効濃度と中毒濃度が接近していない。しかし中毒を防ぐため、また有効濃度へ到達するためには、朝方服薬前の血中バルプロ酸濃度を測定することが望ましい。躁状態に対する有効濃度に関して、70 µg/mL以上の濃度で、それ以下の場合よりも抗躁効果が高いと報告されている(Allen et al, 2006)。場合によっては100 µg/mLをやや越える濃度が必要となる場合もあるが、120 µg/mLを超えないように注意すべきである。

カルバマゼピン

カルバマゼピンも抗てんかん薬として開発されていたが、本邦の花岡、竹崎、大熊らにより気分安定薬の仲間入りをしたものである(Okuma, 2002)。メタ解析

では、カルバマゼピンがプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている (Smith et al, 2007a; Yildiz et al, 2010)。

副作用として、めまい (44%) や SIADH (5~40%)、傾眠 (32%)、嘔気 (29%) や嘔吐 (18%)、薬疹 (13%) などがある (Ehret and Levin, 2006) が、肝機能障害、血小板減少や白血球減少などを認めることもある。更に、稀ながら全身症状を伴う重篤な薬疹 (スティーブンス・ジョンソン症候群) を生じることがある。また、カルバマゼピンは薬物代謝酵素を誘導するために併用薬の濃度を下げることもある。

リチウムほどには有効濃度と中毒濃度は接近していない。しかし、中毒が疑われる場合など、必要に応じて、早朝服薬前の血中濃度測定を行う。カルバマゼピンの抗てんかん薬としての有効血中濃度は 5~10 μ g/mL とされているため、気分安定薬として用いる時にもこの濃度を援用している。気分安定薬としての有効血中濃度は厳密には検討されていない。

II. 非定型抗精神病薬

オランザピン

オランザピンはプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている (Smith et al, 2007a; Yildiz et al, 2010; Katagiri et al, 2012)。オランザピンは食欲増加や体重増加、脂質異常、血糖値上昇や、糖尿病の増悪を来たしやすいため、糖尿病の患者には投与禁忌である。

アリピプラゾール

アリピプラゾールがプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている (Smith et al, 2007a; Yildiz et al, 2010; Kanba et al, in press)。アリピプラゾールは錐体外路症状や高プロラクチン血症を生じにくいのが、アカシジアの頻度は高い (Thase et al, 2008)。

クエチアピン (適応外)

クエチアピンはプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている (Smith et al, 2007a; Yildiz et al, 2010)。クエチアピンは錐体外路症状や高プロラクチン血症が生じにくい。クエチアピンも、食欲増加や体重増加、脂質異常、血糖値上昇や糖尿病の増悪を来たしやすいため、糖尿病の患者には投与禁忌である。

リスペリドン (適応外)

リスペリドンはプラセボよりも有意に大きな抗躁効果を発揮することが確認されている (Smith et al, 2007a; Yildiz et al, 2010)。リスペリドンは、錐体外路症状や高プロラクチン血症を生じることが比較的多い。

III. 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、レボメプロマジン、チミペロン (注射剤のみ適応)、ゾテピン (適応外) (非定型抗精神病薬に属するという意見もあるが、本稿では定型抗精神病薬に分類した) なども抗躁効果が示され、古くから用いられてきた。しかし、錐体外路症状や過鎮静、うつ転の危険性などから、慎重に選択すべき薬物である。

IV. 気分安定薬と抗精神病薬の併用

リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンなど気分安定薬にオランザピン、クエチアピン、リスペリドンなどの抗精神病薬を追加すると、プラセボを追加した場合と比較して、有意に大きな抗躁効果が得られたというメタ解析の結果がある (Smith et al, 2007b; Scherk et al, 2007)。

V. その他

一時期抗躁効果が注目されたベラパミルやトピラマート（どちらも適応外）、双極性障害への適応拡大を申請中のラモトリギンには、プラセボをしのぐ抗躁効果はない (Yildiz et al, 2010)。

なお、電気けいれん療法に関しては、薬物抵抗性の場合に試みる価値がある (Loo et al, 2010)。

また、本ガイドラインの維持療法のところで言及されている心理社会的治療を躁病エピソードがある程度改善した頃に始めることは、病識を深め、治療に対するアドヒアランスを確立するために重要なことである。

躁状態の興奮、不穏に対して、一時的に、ベンゾジアゼピン系薬剤を補助的に使う場合もあるが、脱抑制を生じることもあるので慎重に投与すべきで、衝動性や攻撃性が亢進した躁病患者やアルコール依存症を合併した躁病患者では特に注意が必要である (Lader, 2011)。

3. まとめ

躁病エピソードの治療薬として、もっとも古くから使用され、その効果も副作用もよく検討された薬物はリチウムである。リチウムには中毒の危険性があり、特に脱水状態などにより中毒が引き起こされやすいことから、激しい躁状態に対してはやや使いにくい側面もある。しかしながら、躁状態の時から既に再発予防を意図した薬物を選択すべきとの観点、および躁状態に有効な薬物の中でリチウムが最も廉価であるという医療経済学的な観点から、まずはリチウムを第一選択薬と考えるべきだろう。リチウムが無効の場合にはバルプロ酸を考慮することになる。ただし、それまでの臨床経過や先に述べた反応性に関する特徴から、それぞれの薬物に対する反応性が予測できる場合には、必ずしもこの順序にこだわる必要はなく、ケースバイケースで決定すべきである。非定型抗精神病薬（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）の単剤投与も選択肢のひとつである。

気分安定薬単独で管理が可能な場合には、単剤治療も選択肢となる。しかし、早急に鎮静効果が必要な場

合には、非定型抗精神病薬の併用が必要となる。どの非定型抗精神病薬を選ぶかについて明確な指針はなく、副作用のプロフィールによって選択する。

2. 大うつ病エピソード

1. はじめに

双極性障害のうつ病エピソード（双極性うつ病）は、①過小診断されがちである、②難治例が多い、③自殺のリスクが高い、④躁転のリスクがあるなどの問題を抱えた障害である。

急性期治療に関しても、これまではRCTなどのエビデンス・レベルの高い報告が少ないという問題点があった。しかし、平成17（2005）年頃より、大規模RCTなどのエビデンス・レベルの高い報告が、次々とされるようになった。その結果、国内外において発表されてきた過去の薬物治療ガイドラインは、内容的に古いものとなっている。そこで、今回は、RCTなどのエビデンス・レベルの高い報告やメタ解析の結果をもとに、双極性うつ病の急性期治療に関する新しい治療ガイドラインを作成した。

双極性障害治療の最終目標がうつ状態の寛解のみならず長期的な再発予防にあることを考慮すると、うつ状態の治療薬選択においても長期的な寛解維持を視野に入れた薬物選択が必要となる。

なお、現在、精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（DSM-IV-TR）では、双極性障害はI型とII型に分類されているが、これらを分けた報告が少なかったことより、今回のガイドライン作成にあたっては、双極I型障害と双極II型障害を区別しなかった。同様の理由で、急速交代型（ラピッド・サイクラー）も区別しなかった。

2. 薬剤ごとのエビデンス

双極性うつ病の治療に用いられる可能性が高い薬剤に関するエビデンスを、大規模プラセボ対照のRCTの結果やメタ解析の結果を中心に紹介する。なお、抗うつ薬に関しては、次項にて説明する。

クエチアピン（適応外）

300mg/日または600mg/日のクエチアピンは、いずれもプラセボと比較して、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であったという、2つのプラセボ対照RCTによる報告（n=509, 542）がある（Calabrese et al, 2005; Thase et al, 2006）。これらの報告によれば、300mg/日と600mg/日の間で、効果に有意差を認めなかった。また、最近の大規模プラセボ対照RCTの結果によれば、300mg/日または600mg/日のクエチアピンは、600~1800mg/日のリチウムやプラセボと比較して、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であった（Young et al, 2010）。

リチウム（適応外）

主に1970年代に、小規模（n~40）ではあるが、リチウムがプラセボと比較して、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であったという、9つのRCTや交差（クロスオーバー）試験法による報告がある。さらに、メタ解析の結果においても、リチウムの有効性が報告されている（Zornberg et al, 1993）。しかし、リチウムの効果発現までには、6~8週間を要することがある。また、最終投与後12時間後の血中濃度が、0.8mEq/L（mM）を超えるまでの増量を必要とする場合がある。

ただし、最近の大規模プラセボ対照RCTの結果によれば、600~1800mg/日のリチウムは、プラセボと効果の面で有意差を認めなかったという報告もある（Young et al, 2010）。

オランザピン

5~20mg/日のオランザピンは、プラセボと比較して、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であった（n=833）（Tohen et al, 2003）。さらに、この報告によれば、オランザピンと抗うつ薬 fluoxetine の合剤（OFC）治療と、オランザピンの単独治療は、いずれも

プラセボよりも有効であったが、OFC による治療の方がより有効であった。(注：OFC は本邦未発売)

ラモトリギン (適応外)

200mg/日のラモトリギンは、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であったという報告 (n=195) がある (Galabrese et al, 1999)。しかし、双極性うつ病の急性期治療に関する5つのプラセボ対照 RCT (n=195~259, 50~400mg/日、7~10 週間の治療) のうちの4つで、プラセボとの間に有意差を認めなかったという報告もある (Galabrese et al, 2008)。ただし、同じデータを事後解析した結果によれば、ラモトリギンは、治療前のハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD) 得点が24点以下の軽症から中等症の双極性うつ病の症例群に対しては、プラセボとの有意差を認めなかったものの、HRSD 得点が25点以上の中等症から重症の双極性うつ病の症例群に対しては、プラセボと比較して有効であったという報告もある (Geddes et al, 2009)。また、最近のメタ解析の結果によれば、ラモトリギンの有効性が報告されている (Van Lieshout et al, 2010)。

ラモトリギンの投与により、皮膚粘膜眼症候群 (スチーブンス・ジョンソン症候群) や中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群) などの重篤な皮膚障害が現れることがあるので、十分に注意すべきである。これらの重篤な皮膚障害は、投与開始量が推奨用量よりも多かった症例、急速に増量を行った症例、バルプロ酸との併用症例に高頻度に認められた。それゆえ、ラモトリギンを使用する際には、少量からの開始と緩徐に漸増することが推奨されている。

カルバマゼピン (適応外)

双極性うつ病に対するカルバマゼピンの有効性を示す報告は、小規模の RCT が1つあるのみである (Zhang et al, 2007)。

バルプロ酸 (適応外)

双極性うつ病に対するバルプロ酸の有効性を示す報告は、小規模でのものしかない。また、最近のメタ解析の結果によれば、バルプロ酸は双極性うつ病に対しては無効である (Van Lieshout et al, 2010) という報告と、有効であるという報告 (Smith et al, 2010) がある。

アリピプラゾール (適応外)

双極性うつ病の治療薬としてアリピプラゾールには単独では無効である、という2つのプラセボ対照 RCT による報告 (n=374 & 375) がある (Thase et al, 2008)。この報告によれば、いずれの研究においても、5~30mg/日のアリピプラゾールによる8週間の治療は、プラセボと比較して、効果において有意差を認めなかった。

その他の薬剤 (適応外)

アスコルビン酸 (ビタミンC)、エチレンジアミン四酢酸 (ethylenediaminetetraacetic acid: EDTA) + アスコルビン酸、プラミペキソール (以上、RCT)、ゾニサミド (症例集積報告) が有用であるという報告や、モダフィニル、トピラマート、プラミペキソール、N-アセチルシステイン (以上、RCT)、ガバペンチン、プロモクリプテン、レボチロキシン (T4) (以上、症例集積報告) の追加投与が有用であるという報告があるが、いずれも少数例を対象とした研究の結果である。

3. 抗うつ薬の使用の是非

抗うつ薬の効果に関するエビデンスとしては、fluoxetine、パロキセチン、イミプラミン、tranylcypromine が、プラセボよりも有効であるとい

う報告がある。

しかし、双極性うつ病の急性期の治療薬として抗うつ薬を用いる際には、躁転あるいは急速交代化のリスクを常に考慮すべきである。躁転のリスクは、メタ解析の結果では、SSRI に関しては2~3%であり、プラセボとの間に有意差を認めなかった。三環系抗うつ薬に関しては、報告によって数値が異なるが、11.2%の躁転率であるという報告もあり、SSRI よりは躁転のリスクが高いといえよう（山田ら、2008）。SNRI の躁転のリスクに関するデータは少ないが、SSRI より高い可能性がある。躁転のリスクを考慮すれば、双極性うつ病に対して、抗うつ薬（特に三環系抗うつ薬）を単独で治療に用いることは推奨されないと考えられる。

なお、双極II型障害に関しては、fluoxetine と venlafaxine（いずれも本邦未発売）が有効であり、なおかつ軽躁転のリスクが低いという小規模の研究報告（Amsterdam & Shults, 2010; Amsterdam & Shults, 2008）があることから、これらの薬剤が有効な可能性もある。しかし、他の抗うつ薬に関する同様の報告はないことから、双極II型障害に関しても、抗うつ薬の使用は慎重に行うべきであると考えられる。

4. 気分安定薬と抗うつ薬の併用

実際の臨床現場では、リチウムやバルプロ酸をはじめとする気分安定薬と、SSRI などの抗うつ薬を組み合わせ、双極性うつ病の治療をしていることが多い。しかし、気分安定薬と抗うつ薬の併用治療の有効性に関しては、エビデンス・レベルの高い報告はされていない。

むしろ、大規模 RCT（STEP-BD 研究）の結果によれば、気分安定薬と抗うつ薬（パロキセチンまたは bupropion）の組み合わせは、気分安定薬単独の治療と比較して、緊急治療を要する躁転のリスクは増加させないものの、有意差をもって効果が優れているとはいえなかった（Sachs et al, 2007）。また、最近のメタ解析の結果によれば、気分安定薬と抗うつ薬の併用治療は、気分安定薬の単独治療と比較して、効果におい

て有意差を認めなかった（Van Lieshout et al, 2010）。

5. 気分安定薬同士の併用

実際の臨床現場では、気分安定薬同士を組み合わせ、双極性うつ病の治療をしていることが多い。しかし、気分安定薬同士の併用治療の有効性に関しては、リチウム（0.6~1.2mEq/L）+ラモトリギン（200mg/日）による治療が、リチウム+プラセボによる治療よりも、双極性うつ病の急性期の治療薬として有効であった（n=124）（Van der Loos et al, 2009）というプラセボ対照 RCT による報告を除き、エビデンス・レベルの高い報告はされていない。

6. 電気けいれん療法

双極性うつ病に対する電気けいれん療法の効果に関する、RCT による報告は少ない。単極性のうつ病（大うつ病性障害）との比較試験によれば、電気けいれん療法による抗うつ効果は、単極性うつ病と双極性うつ病との間に有意差を認めず、作用発現は双極性うつ病で有意に早かった（Daly et al, 2001）。

7. まとめ

以上のエビデンスをもとに、双極性うつ病の治療薬として推奨される薬剤を選択する。クエチアピン（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、HRS D得点が25点以上の症例）による単独治療は、いずれも推奨される治療である。ただし、オランザピン以外の薬剤は、現在のわが国においては保険適応外である。気分安定薬同士の組み合わせとしては、リチウムとラモトリギンの併用は推奨される。電気けいれん療法も、推奨される治療法である。カルバマゼピンまたはバルプロ酸による単独治療は、いずれもデータが少ないため保留とする。抗うつ薬（特に三環系抗

うつ薬)の使用は、議論が多いところではあるが、現時点のエビデンスからは推奨されない治療方法である。

なお、有効性に関するエビデンスには乏しいものの、患者に対する心理教育、家族の協力、支持的精神療法、認知療法、対人関係療法などの併用も、重要視すべきことであり、決して蔑ろにしてはならない。

3. 維持療法

1. はじめに

双極性障害において、躁状態、うつ状態のエピソードはそのたびに寛解するが、再発を繰り返すことによって心理的・社会的な後遺症を引き起こしていく。そのため、再発予防療法（維持療法）が重要である。

75名の入院躁病患者の4年転帰を調べた研究では、4年間に72%が再発した（Tohen et al, 1990）。限られた観察期間で72%の人に再発が見られることから、双極性障害においては、生涯にわたって再発しない率は低いと考えられている。

維持療法開始の時期は、再発によるリスクと治療の負担やリスクの分析に基づいて、患者と医師が話し合っただけで決めるべき事柄であり、一定の基準を設定することは難しいが、①重症の躁病エピソードが1度でもあった場合、②2回以上の躁病エピソードがあった場合、③重症のうつ状態を繰り返している場合、④家族歴がある場合などには、維持療法開始を考慮する。

双極性障害の維持療法の基本は薬物療法であるが、薬物療法の長期継続には心理教育が重要である。

多くの臨床試験が双極Ⅰ型障害、あるいは一部に双極Ⅱ型障害を含む双極性障害全体を対象として行われており、双極Ⅱ型障害に対する明確なエビデンスがほとんどないため、まずは双極性障害全体としてのエビデンスを述べ、その後、個別の議論として、双極Ⅱ型障害、急速交代型、妊娠・出産を取り上げる。

なお、多くの維持療法に関する臨床試験は、いずれかのエピソードによる再発などを指標として、1年～2年間で行われている。しかし、双極性障害では、通常、長期にわたる予防療法を行うため、こうした臨床試験のデータだけでなく、例えばリチウム服用者では自殺を含めた総死亡率が低いといった（Schou et al, 1998）、生命予後に関するデータも参照に値すると考えられる。

2. 薬剤ごとのエビデンス

これまでに双極性障害において、「何らかの気分エピソードの再発」を指標とした大規模臨床試験で、単剤で維持療法における有効性が示されている薬剤として、リチウム、ラモトリギン、オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピンがある。

このうち、リチウム（Weisler et al, 2011）、ラモトリギン（Goodwin et al 2004）、オランザピン（Tohen et al, 2006）、クエチアピン（Weisler et al, 2011）については、躁病エピソードおよびうつ病エピソードの両方の予防効果が示されている。一方、アリピプラゾールは躁状態の再発のみに対して予防効果が示されている（McIntyre et al, 2010）。

その他、脱落率を指標とした場合に有効性が見られたものとしてバルプロ酸が、そして小さな臨床試験で有効な傾向が認められたものとしてカルバマゼピンがある。

リチウム（適応外）

リチウムの維持療法における有効性は多くの臨床試験で認められている（Geddes et al, 2004; Smith et al, 2007）。症例数、試験の質において、最近の臨床試験に比べると十分ではないため、臨床試験をその質によって選択したメタ解析ではリチウムの有効性が低く評価される場合が多い。しかし、臨床試験の質が時代に伴って変化しており、改めてリチウムの有効性を確認するための臨床試験が行われることはほとんどないことを考慮に入れる必要がある。

これまでの多くの臨床試験がリチウムの維持療法における有効性を示しているが、有効性は時代と共に低下している。RDCやFeighnerの基準に代わってDSM診断基準が臨床試験に採用されるようになったことによって、対象患者が広がり、これがリチウム反応性の低下と関係している可能性が考えられる。更に、最近の臨床試験では、急性エピソードにおいて新薬に反応した患者を選び、その後無作為化して、維持療法の有効性を検討する手法が取られることが多く、そのためリチウム反応性でない患者が選択されている場合が

あることにも注意が必要である。

しかし、最近の、新薬の効果を証明するために最適化され（エンリッチメント）、対照実薬としてリチウムが用いられた RCT でも、プラセボ (Bowden et al, 2003, Calabrese et al, 2003, Weisler et al, 2011) あるいはバルプロ酸 (Geddes et al 2010) に比べ、再発までの期間を有意に延長することが示されている。

また、リチウムには、病相予防効果とは独立に、自殺予防効果があることが示されている (Cipriani et al, 2005)。リチウムは安全域が狭く、中毒を引き起こしやすいが、リチウムは全ての原因による死亡率を低下させることから、大量服薬や中毒のリスクを考慮にいれても、やはりリチウムの適正使用は生命予後に良い影響を与えると考えられる。

ラモトリギン

双極 I 型障害患者を対象とし、リチウム、ラモトリギン、プラセボの 3 群で予防効果を比較した 2 つの研究では、再発までの期間は、プラセボ群に比してラモトリギン群で有意に長かった (Bowden et al, 2003, Calabrese et al, 2003)。再発予防効果は、躁病、うつ病のいずれにおいても認められたが、うつ病エピソードの再発予防効果においてより顕著であった (Goodwin et al 2004)。

また、わが国におけるプラセボを対照とした臨床研究においても、ラモトリギンの投与群では、気分エピソードの再燃・再発等による試験中止までの期間が有意に長かった (小山ら、2011)。

うつ状態でリチウムにより治療された患者に、プラセボまたはラモトリギンを追加した研究では、ラモトリギン群でうつ状態の再燃・再発までの期間が有意に長く、リチウムとラモトリギンの併用療法の有効性が示された (Van der Loos et al, 2011)。

ラモトリギンによる皮膚粘膜眼症候群（スチーブンス・ジョンソン症候群）や中毒性表皮壊死症（ライエル症候群）などの重篤な皮膚障害には十分に注意する。これらの重篤な皮膚障害は、投与開始量が推奨用量よ

りも多かった症例、急速に増量を行った症例、バルプロ酸との併用症例に高頻度に認められた。それゆえ、ラモトリギンを使用する際には、少量からの開始と緩徐に漸増することが推奨されている。

バルプロ酸（適応外）

双極 I 型障害患者を対象とし、リチウムを対照薬としたバルプロ酸の RCT では、何らかのエピソードによる再発までの期間という指標では、有効性は見られなかった。脱落率という指標に関しては、プラセボと比べてバルプロ酸群で有意に低く、バルプロ酸の予防効果が示唆された (Bowden et al, 2000)。

一方、双極 I 型障害で、リチウム、バルプロ酸、およびリチウム+バルプロ酸の併用療法の 3 群で予防効果を比較した研究 (BALANCE 研究) では、再発リスクは、バルプロ酸群に比して、リチウム群および併用群で有意に低かった。併用群とリチウム群の間には有意差は見られなかった (Geddes et al 2010)。

カルバマゼピン（適応外）

カルバマゼピンは、プラセボより再発予防に有効な傾向が見られたが、有意ではなかった (Okuma et al, 1981)。リチウムとの比較では、ほぼ同等であったが、脱落率はカルバマゼピンの方が高かった (Ceron-Litvoc et al, 2009)。

オランザピン（適応外）

オランザピンの維持療法における効果をプラセボと比較した 2 つの RCT で、全てのエピソードの再発に対し、有効性が認められた (Tohen et al, 2005, Tohen et al, 2006)。躁病に対する予防効果ではリチウムに勝り (Tohen et al, 2005)、うつ病エピソードの予防についてはリチウムと差がなかった。

クエチアピン（適応外）

クエチアピンをリチウムおよびプラセボと比較した RCT では、全てのエピソードの再発までの期間はクエチアピン群でプラセボ群よりも有意に長かった (Weisler et al, 2011)。

リチウムまたはバルプロ酸に、クエチアピンまたはプラセボを追加した研究では、クエチアピンの追加により有意に再発が減少することが示された (Suppes et al, 2009; Vieta et al, 2008)。

リスペリドン (適応外)

少数例ではあるが、既存治療にリスペリドン・デポ剤 (持効薬) の注射剤を追加した維持療法の試験では、リスペリドン・デポ剤群で、再発率が有意に对照群より低かった (Macfadden et al, 2009)。

アリピプラゾール (適応外)

プラセボを対照としたアリピプラゾール単剤の 26 週間の試験で、予防効果が認められている (Keck et al, 2007)。また、リチウムまたはバルプロ酸単剤で反応しなかった患者に対し、アリピプラゾールまたはプラセボを追加投与した RCT で、予防効果が認められた (Marcus et al, 2011)。Post hoc 解析では、予防効果はリチウムとの併用で見られ、バルプロ酸との併用では見られなかった。バルプロ酸にアリピプラゾールまたはプラセボを追加した 24 週の維持療法の RCT では、再発までの期間に両群間で有意差は見られなかった (Woo et al, 2011)。アリピプラゾールまたはプラセボをラモトリギンに加えた 52 週間の維持療法の RCT では、アリピプラゾール群の方が躁病または混合性エピソードの再発までの期間が長い傾向があったが、有意ではなかった ($p=0.058$) (Carlson et al, 2012)。

その他 (適応外)

その他の新薬、サプリメントなどについては、維持療法における確実な有効性を示す薬剤はない。

ベンゾジアゼピンの長期投与が双極性障害の長期経過に良い影響を持つとの証拠はなく、常用量依存の問題もあるため、漫然と使用すべきではないが、併存する不安障害の治療のために一時的に使用する場合もある。

維持療法中に、ストレス等に伴って不眠が生じ、睡眠障害によって再発のリスクが高まることが懸念される場合などには、一時的にベンゾジアゼピン系睡眠導入剤を使用する場合もあるが、漫然と長期的に投与すべきではない。

3. リチウム治療のガイドライン

血清リチウム濃度測定を行う。治療開始時に加え、維持療法中は、少なくとも 1 年 2~4 回は測定する。さらに、増量時、再発時、相互作用が疑われる薬剤の併用開始時、身体疾患合併時、服薬不遵守が疑われる時、副作用発現時、中毒が疑われる時などにも測定を行う。

血中濃度は、トラフ値 (最低値) を測定するのが望ましい。通常は朝方服薬前に測定することが多い。少なくとも、服薬直後の血中濃度が安定しない時期に採血した値は用いない。

治療濃度は、およそ 0.4~1.0 mEq/L (mM) を目安とする。低用量 (0.4~0.6 mEq/L) に比べ、高用量 (0.8~1.0 mEq/L) の方が有効性は高いが、副作用も強い (Gelenberg et al, 1989)。低用量で予防できるなら低用量でよく、低用量では有効性が不十分な場合、高用量も検討する。

リチウムの急激な中止は再発のリスクを高めることから、リチウム療法を中止する場合は、2 週間~1 カ月以上かけて、ゆっくり減量する。

なお、リチウム治療の副作用として、腎濃縮能低下、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、体重増加が生じることがあり、各々、GFR (糸球体濾過量)、TSH 測定、血中カルシウム濃度がスクリーニングに役立つ (McKnight et al, 2012)。

4. 心理社会的治療

双極性障害治療の中心は薬物療法であるが、薬物療法を受け入れるためには、疾患に対する知識を得て、疾患を受け入れる態度を醸成することが肝要である。そのため、心理的配慮を行いつつ疾患教育を行う、心理教育が重要である。特に、再発の初期徴候に気づき、こうした徴候があれば受診するように促すことは、再発予防に有効である (Perry et al, 1999)。

心理社会的治療のうち、双極性障害の再発予防に有効であることが示されているものに、心理教育 (Colom et al 2003)、集団心理教育 (Colom et al 2009)、対人関係-社会リズム療法 (Frank et al 2005)、家族療法 (Miklowitz et al 2003)、認知行動療法 (Lam et al 2003; Zaretsky et al 2008) がある。なお、メタ解析では認知行動療法の再発予防効果が認められなかったとの報告もある (Lynch et al 2010)。

一方、精神分析療法や来談者中心療法 (カウンセリング) の有効性は証明されていない。

5. 双極 II 型障害の場合

双極 II 型障害において維持療法を行う目安は、頻回かつ重症のうつ状態、双極 I 型障害の家族歴などの場合が考えられるが、双極 I 型障害に比べるとその判断は難しく、ケースバイケースである。

双極 II 型障害の診断基準は、1994 年の DSM-IV 以来変化していないが、臨床場面で双極 II 型障害と診断される患者の幅が広がっている可能性がある。そのため、以前の臨床試験のデータが現在の患者層に当てはまるかどうかは不明である。また、双極 II 型障害に特化した臨床試験は少なく、エビデンスに乏しい。リチウム (Bauer et al, 2004)、ラモトリギン (Suppes et al, 2008)、カルバマゼピン (Kleindienst et al, 2000) などについて、有効性が示唆されている。SSRI 単剤での治療を推奨する論文も報告されているが (Amsterdam et al, 2010)、SSRI による躁転あるいはそれに準じた悪化を懸念する意見もある (Suppes, 2010)。

心理社会的治療については、双極 II 型障害でも、心理教育や社会リズム療法は有効と報告されており、双

極 I 型障害との差異に関する明確なエビデンスはない。

6. 急速交代型

リチウムとバルプロ酸の比較では、効果に差はない (Calabrese et al, 2005)。

ラモトリギンのプラセボ対照 RCT では「付加的薬物療法開始までの期間」では差がなかったが、脱落率は少なかったことから、有効な可能性が示唆された (Calabrese et al 2000)。

クエチアピンがバルプロ酸と比較して、急速交代型に対して有効であったという RCT の結果がある (Langosch et al 2008)。また、クエチアピンの維持療法における臨床試験の post hoc 解析では、急速交代型の双極 I 型障害患者において、クエチアピン群でプラセボ群よりも有意に再発までの期間が長かった (Weisler et al, 2011)。

三環系抗うつ薬は、急速交代化を惹起することが知られているので、中止する必要がある。その他の急速交代化を引き起こす可能性がある薬剤として、L-ドーパやその他のドーパミン作動薬、エストロゲンなどが指摘されている。

また、甲状腺機能低下症 (血清 T4 レベルまたは free T4 レベルの低下) は、急速交代型の危険因子になるとされており (Bauer et al 1990a)、治療抵抗性の急速交代型では、甲状腺ホルモン剤の投与が有効な可能性がある (Bauer et al 1990b)。

7. 妊娠・出産

気分安定薬であるリチウム、バルプロ酸は、妊娠の最初の 3 ヶ月に服用した場合、危険性を示す確かな証拠がある。したがって、これらの薬を服用中は原則として避妊する必要がある。カルバマゼピン、ラモトリギン、および非定型抗精神病薬も、安全性は確立していない。

患者が妊娠・出産を希望する場合には、そのままの投薬を続ける、投薬内容を変更する、薬を完全に中止

する、一時的に中止して再開する、といった方法のリスク・ベネフィットを、患者および配偶者と共に、十分に検討する必要がある。

注：本ガイドラインは、双極性障害診療の手引きとなることを意図したものであり、実際の診療は、個々の医師の裁量権に基づいて行われるべきものである。実地臨床においては、多くの個別要因が臨床的判断に影響するため、「本ガイドライン通りの診療でなければ正しい医療水準ではない」とは言えない。

気分障害の治療ガイドライン作成委員会委員の所属

- 1) NTT 東日本関東病院精神神経科
- 2) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学
- 3) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学
- 4) 理化学研究所脳科学総合研究センター
- 5) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学
- 6) 肥前精神医療センター
- 7) 信州大学医学部精神医学
- 8) 大分大学医学部精神神経医学
- 9) 国立精神・神経医療研究センター
- 10) 防衛医科大学校精神科
- 11) 京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学
- 12) 前久保クリニック
- 13) 慶應義塾大学医学部精神神経科学
- 14) 北里大学医学部精神科
- 15) 山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学
- 16) 東京女子医科大学医学部・東医療センター精神科
- 17) 杏林大学医学部精神神経科学
- 18) 山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学

執筆者利益相反開示（日本医学会ガイドライン 2012）

加藤忠史
なし

神庭重信
講演（アステラス、旭化成、田辺三菱、グラクソ・スミスクライン、持田）
奨学寄付金（塩野義、グラクソ・スミスクライン）
受託研究（小野製薬）

寺尾岳
講演（グラクソ・スミスクライン、大塚製薬、ファイザー、日本イーライリリー、明治製菓ファルマ）

山田和男
講演（グラクソ・スミスクライン）

表 1 双極性障害の治療ガイドライン

2012 : サマリー

■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

1 躁病エピソードの治療

■最も推奨される治療

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、クエチアピン、リスペリドン）の併
用

躁状態が軽度の場合 :

リチウム

■次に推奨される治療

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、クエチアピン、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

■その他の推奨されうる治療

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、レボメプロマジン、チ
ミペロン、ゾテピン）の併用

電気けいれん療法

2 大うつ病エピソードの治療

■推奨される治療

クエチアピン
リチウム
オランザピン
ラモトリギン

■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

3 維持療法の治療

A 薬物療法

■最も推奨される治療

リチウム

■次に推奨される治療

ラモトリギン
オランザピン
クエチアピン
リチウムまたはバルプロ酸とクエチアピンの併用
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

■その他の推奨されうる治療

カルバマゼピン
リスペリドン持続性注射剤（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

B 心理社会的治療

（いずれも薬物療法との併用）

■推奨される治療

心理教育
対人関係—社会リズム療法
家族療法

■その他の推奨されうる治療

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

表2 薬剤の保険適応の有無

| | 躁病・ 躁状態 | 双極性 うつ病 | 維持 療法 |
|----------|------------|------------|----------|
| 炭酸リチウム | ○ | × | × |
| バルプロ酸 | ○ | × | × |
| カルバマゼピン | ○ | × | × |
| 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 | × | × | × |
| クロルプロマジン | ○ | × | × |
| スルトプリド | ○ | × | × |
| ハロペリドール | ○ | × | × |
| レボメプロマジン | ○ | × | × |
| チミペロン | ○* | × | × |
| ゾテピン | × | × | × |
| ラモトリギン | × | × | ○ |

* 注射薬のみ

(平成24年3月31日時点で)

参考文献

1. 躁病エピソード

Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, et al: Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry* 163: 272-275, 2006.

Cade JF: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 2: 349-352, 1949.

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.

Ehret MJ and Levin GM: Long-term use of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Pharmacotherapy* 26: 1134-1147, 2006.

Fountoulakis KN and Vieta E: Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 11: 999-1029, 2008.

Hirschfeld RM, Baker JD, Wozniak P, et al: The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 64: 841-6, 2003.

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* (in press)

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* 136:476-84, 2012.

Lader M: Benzodiazepines revisited: will we ever learn? *Addiction* 106:2086-2109, 2011.

Lempérière T: Brief history of the development of valproate in bipolar disorders. *Encephale* 27: 365-72, 2001.

Loo C, Katalinic N, Mitchell PB, et al: Physical treatments for bipolar disorder: a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord* 132: 1-13, 2011

Moncrieff J: Lithium: evidence reconsidered. *Br J Psychiatry* 171: 113-119, 1997.

Ng F, Mammen OK, Wilting I, et al: The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disorders* 11: 559-595, 2009.

Okuma T: A history of investigation on the mood-stabilizing effect of carbamazepine in Japan. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 104: 647-55, 2002.

Scherk H., Pajonk F.G., Leucht S: Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 64: 442-445, 2007.

Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al: Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of

randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 9: 551-60, 2007a.

Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al: Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 115: 12-20, 2007b.

Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, et al: Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 156: 1264-6, 1999.

Thase ME, Jonas A, Khan A, et al: Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 28: 13-20, 2008

Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 11: 225-255, 2009.

Yildiz A, Vieta E, Leucht S, et al: Efficacy of antimanic treatments: Meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 36: 375-389, 2011.

2. 大うつ病エピソード

Amsterdam JD, Shults J: Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: a randomized open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 28:171-81, 2008.

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* 167: 792-800, 2010.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 60: 79-88, 1999.

Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162: 1351-1360, 2005.

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.

Daly JJ, Prudic J, Devanand DP et al: ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 3: 95-104, 2001.

Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM: Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and metaregression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 194: 4-9, 2009.

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 356: 1711-1722, 2007.

Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM et al: Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 122: 1-9, 2010.

Thase ME, Macfadden W, Weisler RH et al: Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a

double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 26: 600–609, 2006.

Thase ME, Jonas A, Khan A et al: Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 28: 13–20, 2008.

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* 60: 1079–1088, 2003.

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* 70: 223–231, 2009.

Van Lieshout RJ, MacQueen GM: Efficacy and acceptability of mood stabilizers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry* 196: 266–273, 2010.

山田和男, 神庭重信: エビデンスに基づいた双極性うつ病急性期の薬物治療ガイドライン. *臨床精神医学* 37: 397–404, 2008.

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.

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.

Zornberg GL, Pope HG Jr: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 13: 397–408, 1993.

3. 維持療法

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* 167: 792–800, 2010.

Bauer MS, Mitchner L: What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 161: 3–18, 2004.

Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A: Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 47: 427–432, 1990a.

Bauer MS, Whybrow PC: Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 47:435–440, 1990b.

Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al: A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57: 481–489, 2000.

Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al: A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:392–400, 2003.

Calabrese JR, Shelton MD, Rappaport DJ, et al: A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162: 2152-2161, 2005.

Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al: A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 61: 841-850, 2000.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al; Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64:1013-24, 2003.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al: A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64:1013-1024, 2003.

Carlson BX, Ketter TA, Sun W, et al: Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): a randomized, multicenter, double-blind study (CN138-392). *Bipolar Disord* 14: 41-53, 2012.

Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, et al: Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 24: 19-28, 2009.

Cipriani A, Pretty H, Hawton K, et al: Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 162: 1805-1819, 2005.

Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, et al : A randomized

trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 60: 402-407, 2003.

Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al: Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. *J Affect Disord* 112: 30-35, 2009.

Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al: Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62: 996-1004, 2005.

Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al : Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 161: 217-222, 2004.

Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al: Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 375: 385-395, 2010.

Gelenberg, A.J, et al: Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 321: 1489-1493, 1989.

Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al: A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 65: 432-441, 2004.

Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, et al : Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 68: 1480-1491, 2007.

Kleindienst N, Greil W: Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 42 Suppl 1: 2-10, 2000.

小山司、樋口輝彦、山脇成人、他 : Lamotrigine の双極 I 型障害に対する臨床評価—気分エピソードの再発・再燃抑制を指標としたプラセボ対照二重盲検比較試験—. *臨床精神医学*, 40: 369-383, 2011.

Lam DH, Watkins ER, Hayward P, et al: A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry* 60: 145-152, 2003.

Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, et al: Efficacy of quetiapine monotherapy in rapid-cycling bipolar disorder in comparison with sodium valproate. *J Clin Psychopharmacol* 28: 555-560, 2008.

Lynch D, Laws KR, McKenna PJ: Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials. *Psychol Med* 40: 9-24, 2010.

Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, 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* 11: 827-839, 2009.

Marcus R, Khan A, Rollin L, 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* 13: 133-144, 2011.

McIntyre RS: Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar I disorder: A review. *Clin Ther* 32 (Suppl 1):S32-S38, 2010.

Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, et al: A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60: 904-912, 2003.

McKnight RF, Adida M, Budge K, et al: Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379: 721-728, 2012.

Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, et al: A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology (Berl)* 73: 95-96, 1981.

Perry A, Tarriner N, Morriss R, et al: Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 318: 149-153, 1999.

Schou M: The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affect Disord* 50: 253-9, 1998.

Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al: Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 9: 394-412, 2007.

Suppes T: Is there a role for antidepressants in the treatment of bipolar II depression? *Am J Psychiatry* 167: 738-740, 2010.

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* 111: 334-343, 2008.

Suppes T, Vieta E, Liu S, et al: Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 166: 476-488, 2009.

Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT: Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1106-1011, 1990.

Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et al: Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 163: 247-256, 2006.

Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al: Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 162: 1281-1290, 2005.

Van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, et al., for the LamLit Study Group: Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord* 13: 111-117, 2011.

Vieta E, Suppes T, Eggens I, et al: Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 109: 251-263, 2008.

Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, et al: Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for

maintenance treatment of bipolar I disorder (trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 72:1452-1464, 2011.

Woo YS, Bahk WM, Chung MY, et al: Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. *Hum Psychopharmacol* 26:543-553, 2011.

Zaretsky A, Lancee W, Miller C, et al: Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Can J Psychiatry* 53: 441-448, 2008.