

日本うつ病学会治療ガイドライン

I. 双極性障害 2017

2011年3月10日 作成
2011年7月20日 第1回改訂
2012年3月31日 第2回改訂
2017年11月30日 第3回改訂
2018年1月25日 字句訂正

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⁶⁾、神庭重信⁷⁾、寺尾 岳¹³⁾、山田和男²⁴⁾

執筆協力 (50音順)

荒木康夫¹³⁾、河野健太郎¹³⁾、後藤慎二郎¹³⁾、三浦智史²⁸⁾、
本村啓介²⁹⁾

気分障害の治療ガイドライン作成委員会 (50音順)

秋山 剛¹⁾、内山 真²⁾、大野 裕³⁾、大森哲郎⁴⁾、
尾崎紀夫⁵⁾、加藤忠史⁶⁾、神庭重信⁷⁾、木下善弘⁸⁾、
黒木俊秀⁹⁾、齊藤卓弥¹⁰⁾、杉山暢宏^{11、12)}、寺尾 岳¹³⁾、
中込和幸¹⁴⁾、永田利彦¹⁵⁾、中村敏範¹⁶⁾、野村総一郎¹⁷⁾、
橋本亮太¹⁸⁾、樋口輝彦¹⁷⁾、古川壽亮¹⁹⁾、水島広子²⁰⁾、
三村 将²¹⁾、宮岡 等²²⁾、本橋伸高²³⁾、山田和男²⁴⁾、
山脇成人²⁵⁾、渡邊衡一郎 (委員長)²⁶⁾、渡邊義文²⁷⁾

(所属は次頁に記載)

**気分障害の治療ガイドライン作成委員会委員
執筆関係者の所属（順不同）**

- 1 NTT 東日本関東病院精神神経科
- 2 日本大学医学部精神医学系
- 3 大野研究所
- 4 徳島大学大学院医歯薬学研究部精神医学分野
- 5 名古屋大学大学院医学系研究科
精神医学・親と子どもの心療学分野
- 6 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
- 7 九州大学大学院医学研究院精神病態医学
- 8 アルプスこころの健康クリニック
- 9 九州大学大学院人間環境学研究院
実践臨床心理学専攻
- 10 北海道大学大学院医学研究科
児童思春期精神医学講座
- 11 信州大学医学部附属病院精神科
- 12 信州大学医学部保健学科実践作業療法学
- 13 大分大学医学部精神神経医学講座
- 14 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所
- 15 なんば・ながたメンタルクリニック
- 16 信州大学医学部附属病院精神科
- 17 日本うつ病センター六番町メンタルクリニック
- 18 大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属
子どものこころの分子統御機構研究センター
- 19 京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻健康増進・行動学分野
- 20 水島広子こころの健康クリニック
- 21 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室
- 22 北里大学医学部精神科
- 23 同愛記念病院神経科・精神科
- 24 東北医科薬科大学医学部精神科学
- 25 広島大学革新的イノベーション創出事業（GOI）・
感性イノベーション拠点
- 26 杏林大学医学部精神神経科学教室
- 27 山口大学大学院医学系研究科
高次脳機能病態学分野
- 28 小倉医療センター精神科
- 29 肥前精神医療センター

利益相反開示 (50音順、金額を問わない)

・加藤忠史

<顧問>

日本イーライリリー株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、武田薬品工業株式会社

<講演>

協和発酵キリン株式会社、日本イーライリリー株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、大塚製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、吉富薬品株式会社、アステラスファーマテック株式会社、MSD 株式会社、共和薬品工業株式会社

<原稿>

協和発酵キリン、日本イーライリリー株式会社、大正富山医薬品株式会社、Janssen Asia Pacific

<共同研究>

武田薬品工業株式会社

・神庭重信

<講演・指導料>

アステラスファーマテック株式会社、旭化成株式会社、協和発酵キリン株式会社、田辺三菱製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、持田製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、吉富薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、大正富山医薬品株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、武田薬品工業株式会社、MSD 株式会社、大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、協和発酵キリン株式会社

<奨学寄付金>

吉富薬品株式会社、アステラスファーマテック株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、第一三共株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、大塚製薬株式会社、エーザイ株式会社、大日本住友製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、MSD 株式会社、アツヴィ合同会社、塩野義製薬株式会社

<受託研究>

小野薬品工業株式会社

・寺尾 岳

<奨学寄付金>

大塚製薬株式会社、ファイザー株式会社、持田製薬株式会社、MSD 株式会社、アステラスファーマテック株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社

<講演>

グラクソ・スミスクライン株式会社、大塚製薬株式会社、ファイザー株式会社、日本イーライリリー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、持田製薬株式会社、MSD 株式会社、塩野義製薬株式会社、アステラスファーマテック株式会社、大正富山医薬品株式会社、協和発酵キリン株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社

<顧問>

グラクソ・スミスクライン株式会社、ファイザー株式会社、大正富山医薬品株式会社

・山田和男

<講演>

エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、株式会社ツムラ、日本イーライリリー株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、持田製薬株式会社、吉富薬品株式会社

<会議出席>

大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

<奨学寄付金>

エーザイ株式会社、吉富薬品株式会社

序

2017年 改訂にあたり

2017年11月30日

2012年の第2回改訂から5年が過ぎた。この間、本ガイドラインが診断基準として用いているDSM診断もDSM-5に更新され、日本語の病名・用語も見直しが行われた。

また、いくつかの重要な知見が報告され、新薬も導入されている。例を挙げると、躁病エピソードでは、パリペリドンとアセナピンが導入された。そして、抑うつエピソードでは、クエチアピン（徐放錠）の保険適用が承認され、抗うつ薬の使用の是非についてさらに踏み込んだ議論が行われている。維持療法に関しては、気分安定薬のネットワーク・メタ解析が報告されている。

2012年 第2回改訂版 序

2012年3月31日（再掲）
2017年11月30日（一部修正）

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版を策定した。

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つつ、日本における治療環境等を加味し、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、以下のような、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いき切れぬ。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も知った上で、ガイドラインを参考にさせていただきたい。
- 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。患者の症状は一人ひとり異なるものであり、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と総合的な判断によるべきである。
- ④ 逆に、ガイドラインにそって治療し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 — 社会的な要因からなる。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、エビデンスだけではない。
- ⑤ 前述のように、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抱えることになり、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、その時々々の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、薬剤に保険適用があるかどうかということである。これまで治験が遅れがちであった日本では、諸外国で適用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、必ずしも保険適用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用外の場合には適用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と、更新が間に合わないことも想定される。したがって、その時々々に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、適用、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、注意を払っていただきたい。

日本うつ病学会ホームページ

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

I. 双極性障害 治療ガイドラインサマリー

第1章 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、パリペリドン、アセナピン）
- ・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
- ・修正電気けいれん療法

■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

第2章 抑うつエピソードの治療

■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

■その他の推奨されうる治療

- ・リチウムとラモトリギンの併用
- ・修正電気けいれん療法

■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

第3章 維持療法の治療

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
- ・パリペリドン
- ・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薬
(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
- ・リチウムと甲状腺ホルモン剤の組み合わせ（甲状腺機能低下あるいは急速交代型などの場合）
- ・上記の治療に対するラメルテオンの付加的投与（不眠を伴う患者）

■推奨されない治療

- ・三環系抗うつ薬の使用
- ・抗うつ薬単剤による予防治療 など

心理社会的治療（いずれも薬物療法との併用）

■最も推奨される治療

- ・心理教育

■次に推奨される治療

- ・認知行動療法
- ・対人関係—社会リズム療法
- ・家族焦点化療法

■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

第1章

躁病エピソードの治療

はじめに

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。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15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、パリペリドン、アセナ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

*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、一定の見解にはいたっていない。本ガイドラインでは、通例にしたがい、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、非定型抗精神病薬を明確に定義することはせず、慣用的な使用法にしたがった。

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, 2013; Fountoulakis et al, 2016)。以前のネットワーク・メタ解析において、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 (Gipriani 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なっていない。さらに、最近報告されたネットワーク・メタ解析においても、3~4週間の抗躁効果を比較した結果、リスペリドンがアリピプラゾールやバルプロ酸よりも有意に効果的であったことを除いては、薬物間で有意差はなかった (Yildiz et al, 2015)。

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。

本ガイドラインでは、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。

薬剤ごとのエビデンス

I. 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, 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対照薬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。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, 2011)。しかし、前述の通り、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)。まれに、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 1.0mEq/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回程度をめぐりに測定する。また必ず朝方服薬前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 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, 2011)。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、ラピ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がある。

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 μ g/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 μ g/mL をやや越える濃度が必要となる場合もあるが、120 μ g/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, 2011)。

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がある。

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, 2011; 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, 2011; Kanba et al, 2014)。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、アカシジアの頻度は高い (Thase et al, 2008)。

クエチアピン (保険適用外 (以下<保険>略))

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, 2011)。また、リチウムまたはバルプロ酸に対する付加的治療でも有効性が認められている (Yatham et al, 2007)。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 (適用外)

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, 2011)。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。

パリペリドン (適用外)

パリペリドンはリスペリドンの活性代謝産物であり、プラセボよりも大きな抗躁効果を発揮することが確認されている (Vieta et al, 2010; Berwaerts et al, 2012)。副作用としては、頭痛、眠気、アカシジアが比較的多い。なお、比較的少量のパリペリドンをリチウムやバルプロ酸に併用しても抗躁効果は増強されなかったという報告がある (Berwaerts et al, 2011)。

アセナピン (適用外)

アセナピンも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 (McIntyre et al, 2010; Landbloom et al, 2016)。アセナピンは舌下錠であるため、舌の奥に 10 分程度留めおく必要がある。副作用としては、にがみや舌のしびれの他に眠気やめまい、アカシジアなどがある。

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 (注射剤のみ適用)、ゾテピン (適用外) なども抗躁効果が示され^{*3}、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。

*3 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。

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、トピラマート、ラモトリギン (すべて適用外)、には、プラセボをしのぐ抗躁効果はない (Yildiz et al, 2011)。

なお、修正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)。

10 数年前より dark therapy という治療法 (Barbini et al, 2005) が試みられているが、その代わりに青色光のみを遮断するオレンジ色のレンズをつけた眼鏡の装着により同様の効果を期待する方法が virtual darkness condition である (Henriksen et al, 2014, 2016)。薬物療法に併用する形で抗躁効果の増強が期待されるが、実地臨床で使用するには、さらに検討が必要である。また、昔から躁病の尿酸仮説が提唱されており、これに則った方法も検討されつつある (Bartoli et al, 2017) ことも付記しておく。

他方、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)。

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、激しい躁病エピソードに対してはやや使いにくい側面もある。しかしながら、躁病エピソード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、パリペリドン、アセナピン）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。

第2章

抑うつエピソードの治療

はじめに

双極性障害の抑うつエピソードは、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、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、抑うつエピソード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5版（DSM-5）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、本章の作成にあたっては、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。

1. 薬剤ごとのエビデンス

抑うつエピソード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（徐放錠以外は適用外）

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、抑うつエピソード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、抑うつエピソード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（適用外）

主に1970年代に、小規模（ $n\sim 40$ ）ではあるが、リチウムがプラセボと比較して、抑うつエピソード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、抑うつエピソード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は日本未発売）

日本を含む国際共同研究（ $n=514$ ）では、5~20mg/dayのオランザピン単剤治療は、プラセボよりも有効であった（ $n=171$ ）（Tohen et al, 2012）。

ラモトリギン（適用外）

200mg/日のラモトリギンは、抑うつエピソード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（Calabrese et al, 1999）。しかし、抑うつエピソードの急性期治療に関する5つのプラセボ対照RCT（ $n=195\sim 259$ 、50~400mg/日、7~10週間の治療）のうち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（Calabrese 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抑うつエピソード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抑うつエピソード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 (適用外)

抑うつエピソード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 (適用外)

抑うつエピソード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が、有効であるという報告もある (Muzina et al, 2011)。また、メタ解析の結果によれば、バルプロ酸は抑うつエピソード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 (適用外)

抑うつエピソード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 (適用外)

アスコルビン酸 (ビタミン C)、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、麻薬指定の麻酔薬であるケタミン (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 (山田ら, 2008; Zarate et al, 2012; Saligan et al, 2016)。

2. 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、抑うつエピソード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。

抗うつ薬の単独使用は躁転のリスクを上昇させるが、気分安定薬との併用することにより躁転のリスクが回避できるという報告 (Viktorin et al, 2014) がある一方で、急速交代型では、気分安定薬との併用であっても、双極性障害の経過を悪化させるという報告 (El-Mallakh et al, 2015) もある。

それゆえ、躁転や急速交代化のリスクを考慮すれば、抑うつエピソードに対して、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。また、急速交代型の場合には、気分安定薬との併用であっても、抗うつ薬の使用は推奨されない。

なお、双極 II 型障害に関しては、fluoxetine (日本未発売) とベンラファキシンが有効であり、なおかつ軽躁転のリスクが低いという小~中規模の研究報告 (Amsterdam & Shults, 2010; Amsterdam & Shults, 2008; Amsterdam et al, 2016) 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。

3. 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、抑うつエピソード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)。

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、認知行動療法、対人関係療法などの心理社会的療法 (維持療法を参照) の併用も、重要視すべきことであり、決してないがしろにしてはならない。

4. 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、抑うつエピソード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 (0.6~1.2 mEq/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、抑うつエピソード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。

5. 修正電気けいれん療法

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 による報告としては、治療抵抗性の抑うつエピソードに対しては、修正電気けいれん療法が、アルゴリズムに沿った薬物療法よりも有効であったという報告がある (Schoeyen et al, 2015)。また、(単極性の) うつ病との比較試験によれば、修正電気けいれん療法による抗うつ効果は、(単極性の) うつ病と双極性障害の抑うつエピソードとの間に有意差を認めず、作用発現は双極性障害の抑うつエピソードで有意に早かった (Daly et al, 2001)。

まとめ

以上のエビデンスをもとに、抑うつエピソード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 (徐放錠) (300mg/日)、リチウム (0.8 mEq/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) 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、クエチアピン (徐放錠) 以外の薬剤は、現在の日本においては保険適用外である。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。修正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

第3章

維持療法の治療

はじめに

双極性障害において、躁病エピソード、抑うつ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 て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重症の抑うつエピソード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、1~2年間で行われている。しかし、アウトカムとして自殺を含む生命予後が重要であることは言うまでもない。また、双極性障害では、通常、長期にわたる予防療法を行うが、臨床試験の試験期間には限りがある。従って、臨床試験のプライマリーアウトカムのデータだけでなく、自殺を含めた総死亡率を指標とした臨床試験のメタ解析や、生命予後に関する疫学研究のデータも参照に値する（Schou et al, 1998）。

1. 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抑うつ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病エピソード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（適用外）

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（Research Diagnostic Criteria）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、そのために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、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おり、全てのエピソードの再発を指標として行われた 33 の RCT のデータを元に 17 の薬の効果を比較したネットワーク・メタ解析による研究でも、リチウムがプラセボに優る予防効果を示すことが確認された (Miura et al, 2014)。

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 (Cipriani et al, 2005)、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られられる。

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、躁病エピソード、抑うつエピソードのいずれにおいても認められたが、抑うつ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、日本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)。

抑うつエピソード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、ラモトリギン群で抑うつエピソードの再燃・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、少量からの開始と徐々に漸増することが推奨されている。

バルプロ酸 (適用外)

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 (適用外)

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 (Geron-Litvoc et al, 2009)。

オランザピン (適用外)

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 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, 2006)。リチウムとの比較では、躁病エピソードに対する予防効果ではリチウムに勝り (Tohen et al, 2005)、抑うつエピソードの予防についてはリチウムと差がなかった。対照実薬としてオランザピンが用いられた試験でも、全てのエピソードの再発に対し、プラセボに勝る有効性が認められた (Berwaerts et al 2012; Vieta et al 2012)。

クエチアピン (適用外)

クエチアピンをリチウムおよび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; Young et al, 2014)。最初の研究では、両エピソードに対し、有意な抑制効果が見られたが (Weisler et al, 2011)、2 つ目の研究では、有意な抑うつエピソードの再発予防効果が見られた一方、躁病エピソードの再発予防効果はプラセボと差がなかった (Young et al, 2014)。

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も、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)。

リスペリドン持効性注射薬 (適用外)

少数例で、既存治療にリスペリドン持効性注射薬を追加した維持療法の試験で、リスペリドン持効性注射薬群で、再発率が有意に対照群より低かったとの報告がある (Macfadden et al, 2009)。リスペリドン持効性注射薬単剤を用いたより大規模な RCT でも、全てのエピソードに対し、プラセボに対し有意な再発の抑制

が認められた (Quiroz et al, 2010, Vieta et al, 2012)。

アリピプラゾール (適用外)

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)。予防効果は、躁病エピソードのみに見られ、抑うつエピソードへの予防効果は見られなかった。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)。

パリペリドン (適用外)

パリペリドンが躁病エピソードに奏効した患者を対象とした維持療法のプラセボ対照 RCT で、パリペリドンは、プラセボに比して、全てのエピソードの再発までの期間を有意に延長させた (Berwaerts et al, 2012)。抑うつエピソードの再発までの期間にはプラセボと差がなく、躁病エピソードの再発までの期間はプラセボよりも有意に長かったものの、対照実薬であるオランザピンより有意に短かった。

その他 (適用外)

不眠を伴う寛解期の双極性障害患者における 24 週の小規模 RCT で、ラメルテオンの付加的治療がプラセボに比して再発までの期間を有意に延長させたとの報告がある (Norris et al, 2013)。

その他の新薬のうち、日本で臨床に用いることのできる薬については、維持療法における確実な有効性を示す薬剤はない。

ベンゾジアゼピン系薬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、常用量でも依存の問題があるため、漫然と使用すべきではないが、併存する不安症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薬を使

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。

2. 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、2~3ヶ月に1回をめぐりとして測定する。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 0.4~1.0mEq/L (mM) を目安とする。低用量 (0.4~0.6mEq/L) に比べ、高用量 (0.8~1.0mEq/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ヶ月以上かけて、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) (estimated GFR [eGFR] は血清クレアチニン値と年齢・性別より計算できる)、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)。

3. 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)、家族焦点化療法 (Miklowitz et al 2003)、認知行動療法 (Lam

et al 2003; Zaretsky et al 2008)がある。しかしながら、認知行動療法 (Lynch et al 2010)、対人関係-社会リズム療法 (Inder et al, 2015)、家族焦点化療法 (Miklowitz et al, 2014) については、再発予防効果が認められなかったとの報告もある。

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。

4. 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、頻回かつ重症の抑うつエピソード、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。

5. 急速交代型

急速交代型では、抗うつ薬を中止した方が寛解を維持しやすいと考えられている (El-Mallakh et al, 2015)。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)。

ラモトリギン単剤のプラセボ対照 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)。一方、リチウムまたはバルプロ酸に対するラモトリギンの追加投与では、プラセボと差がなかった (Kemp et al, 2012)。

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)。

抗うつ薬の中でも特に三環系抗うつ薬は、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)。

6. 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。また、授乳中はリチウムを投与すべきではない (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, 2001)。他の薬についてはデータが十分ではないが、てんかんに対する臨床経験の多いバルプロ酸、カルバマゼピンについては、服用中の授乳には問題となることが少ないとされている (Veiby et al, 2015)。

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。

【表1】 薬剤の保険適用の有無

	躁病・躁状態 ／躁症状	うつ症状	再発・再燃 抑制
炭酸リチウム	○	×	×
バルプロ酸	○	×	×
カルバマゼピン	○	×	×
オランザピン ¹⁾	○	○	×
アリピプラゾール ²⁾	○	×	×
クエチアピン ³⁾	×	○ [#]	×
リスペリドン	×	×	×
パリペリドン	×	×	×
アセナピン	×	×	×
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 ⁴⁾	×	×	○
ラメルテオン	×	×	×

(2017年11月30日時点)

*注射薬のみ

#徐放錠のみ

¹⁾双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善

²⁾双極性障害における躁症状の改善

³⁾双極性障害におけるうつ症状の改善

⁴⁾双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

＜参考文献＞

第1章 躁病エピソードの治療

- 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.
- Barbini B., Benedetti F., Smeraldi E. et al.: Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord.*, 7: 98-101, 2005.
- Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, et al. : Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 129: 252-60, 2011.
- 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.
- 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.
- 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.* 2016 Dec 10. pii: pyw109. doi: 10.1093/ijnp/pyw109. [Epub ahead of print]
- Henriksen TE, Skrede S, Fasmer OB, et al.: Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 18: 221-32, 2016.
- Henriksen T.E., Skrede S., Lund A. et al.: Blocking blue light during mania - markedly increased regularity of sleep and rapid improvement of symptoms: a case report. *Bipolar Disord.*, 16: 894-8, 2014.
- 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* 15:113-21, 2014.
- 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.
- Landbloom RL, Mackle M, Wu X, et al: Asenapine: Efficacy and safety of 5 and 10mg 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: 103-10, 2016.
- 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
- 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.
- Moncrieff J: Lithium: evidence reconsidered. *Br J Psychiatry*171: 113-119, 1997.
- 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: Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 115: 12-20, 2007b.
- 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.
- 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
- 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: 230-43, 2010.
- Yatham LN, Vieta E, Young AH, et al: 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.* 22: 212-220, 2007.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, 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 2013. *Bipolar Disord*. 15: 1-44, 2013.

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.

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

第2章 抑うつエピソードの治療

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* 208: 359-365, 2016.

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, 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.

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.

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.

El-Mallakh RS, Vohringer PA, Ostacher et al: Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: a STEP-BD randomized clinical trial. *J Affect Disord* 184: 318-321, 2015.

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.

Muzina DJ, Gao K, Kemp DE et al: Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naive bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72: 813-819, 2011.

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

Saligan LN, Luckenbaugh DA, Slonena EE et al: An assessment of the anti-fatigue effects of ketamine from a double-blind, placebo-controlled, crossover study in bipolar disorder. *J Affect Disord* 194: 115-119, 2016.

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.

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, 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.

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.

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.

Tohen M, McDonnell DP, Case M, et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry*. 201: 376-382, 2012.

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 stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry* 196: 266-273, 2010.

Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME et al: The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry* 171: 1067-1073, 2014.

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.

Zarate CA Jr, Brutsche NE, Ibrahim L et al: Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 71: 939-946, 2012.

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.

第3章 維持療法の治療

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108: 776-789, 2001.

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: 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.

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

Berwaerts J, Melkote R, Nuamah I, et al: A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended-release as maintenance treatment in patients with bipolar I disorder after an acute manic or mixed episode. *J Affect Disord* 138: 247-258, 2012.

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, 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.

Calabrese JR, Shelton MD, Rapport 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.

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.
- El-Mallakh RS, Vöhringer PA, Ostacher MM, et al: Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: A STEP-BD randomized clinical trial. *J Affect Disord* 184: 318-321, 2015.
- 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.
- Inder ML, Crowe MT, Luty SE, et al: Randomized, controlled trial of Interpersonal and Social Rhythm Therapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 17: 128-138, 2015.
- 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.
- Kemp DE, Gao K, Fein EB, et al: Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 14: 780-789, 2012.
- 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, Schneck CD, George EL, et al: Pharmacotherapy and family-focused treatment for adolescents with bipolar I and II disorders: a 2-year randomized trial. *Am J Psychiatry* 171: 658-667, 2014.
- 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.
- Miura T, Noma H, Furukawa TA, et al: Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 1: 351-359, 2014.
- McKnight RF, Adida M, Budge K, et al: Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379: 721-728, 2012.
- Norris ER, Karen Burke, Correll JR, et al: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord* 144: 141-147, 2013.
- 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, Tarrier 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.
- Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, et al: Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 68: 156-162, 2010.
- 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, Watermaux 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.

Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, et al: Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* 28: 57-65, 2015.

Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 22(11): 825-835, 2012.

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.

Young AH, McElroy SL, Olausson B, et al: 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* 15: 96-112, 2014.

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.