

# BIPOLAR AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCES DISORDERS

THE OFFICIAL JOURNAL OF  
The International Society for Bipolar Disorders

監 修：九州大学大学院医学研究院 精神病態医学分野 教授 神庭 重信

## 双極性障害の経過と転帰の用語体系に関する国際双極性障害学会（ISBD）のタスク・フォースによる報告

The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders (August 2009, Volume 11 Issue 5, pp453-473)

監 訳：九州大学病院 精神科神経科 診療講師 本村 啓介

## 双極性障害の治療の安全性モニタリングに関する国際双極性障害学会（ISBD）の統一見解ガイドライン

The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments (September 2009, Volume 11 Issue 6, pp559-595)

監 訳：杏林大学医学部 精神神経科学教室 准教授 渡邊 衡一郎

## 国際双極性障害学会の神経認知評価バッテリー（ISBD-BANC）

The International Society for Bipolar Disorders–Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC) (June 2010, Volume 12 Issue 4, pp351-363)

監 訳：九州大学病院 精神科神経科 診療講師 三浦 智史

# BIPOLAR DISORDERS

AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCES

<http://wileyonlinelibrary.com/journal/bdi>

## Editors-in-Chief

K.N. Roy Chengappa, M.D., Pittsburgh, PA, USA, and  
Samuel Gershon, M.D., Pittsburgh, PA, USA

## Send manuscripts and editorial correspondence to:

Donna Kocan  
Managing Editor, Bipolar Disorders  
Western Psychiatric Institute and Clinic  
UPMC Health System  
3811 O'Hara St  
Pittsburgh, PA 15213, USA  
Tel: +1 412 802 6930, Fax: +1 412 802 6931  
kocandj@upmc.edu

## Field Editors

Chittaranjan Andrade – Clinical therapeutics  
Carrie E. Bearden – Cognitive neuroscience  
Frederick Cassidy – Field Editor-at-Large  
Melissa P. DelBello – Pediatric bipolar disorder  
Gin S. Malhi – Field Editor-at-Large  
Vishwajit L. Nimgaonkar – Genetics  
Stephen M. Strakowski – Neuroimaging  
Jerry J. Warsh – Molecular biology  
Lakshmi N. Yatham – Field Editor-at-Large  
Carlos A. Zarate, Jr. – Experimental therapeutics

## Aim and Scope

*Bipolar Disorders* is an international journal that publishes all research of relevance for the basic mechanisms, clinical aspects, or treatment of bipolar disorders. It intends to provide a single international outlet for new research in this area. Papers on biochemistry, physiology, neuropsychopharmacology, neuroanatomy, neuropathology, genetics, brain imaging, epidemiology, phenomenology, clinical aspects, and therapeutics of bipolar disorders will be considered. In particular, papers that provide leads for development of new therapeutic strategies for these disorders are specially welcome. The journal will also consider submissions on the topics of schizoaffective disorders, and recurrent depressive disorders, as these are cyclic disorders with areas of overlap with bipolar disorders. The journal will accept full-length research papers, brief reports, invited editorials, news and views, review articles, letters to the editor, rapid communications, and case reports of unusual interest. A special feature will be an international grand rounds section in which cases of special relevance will be discussed. The journal will be committed to rapid review and publication of manuscripts. In case of studies of unusual novelty and importance for the field, the review process will be completed within 30 days, for publication as rapid communications in the next issue of the journal.

## Information for subscribers

*Bipolar Disorders* is published in eight issues per year. Institutional subscription prices for 2011 are:  
Print & Online: £531 (UK), €674 (Europe), \$892 (The Americas), \$1039 (Rest of World). Prices are exclusive of tax. Asia-Pacific GST, Canadian GST and European VAT will be applied at the appropriate rates. For more information on current tax rates, please go to [wileyonlinelibrary.com/tax-vat](http://wileyonlinelibrary.com/tax-vat). The price includes online access to the current and all online back files to January 1<sup>st</sup> 2007, where available. For other pricing options including access information and terms and conditions, please visit [wileyonlinelibrary.com/access](http://wileyonlinelibrary.com/access).

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from BIPOLAR DISORDERS, published monthly except January, April, July and October, on behalf of The International Society for Bipolar Disorders by Wiley-Blackwell, 1 Rosenørns Allé, DK-1970 Frederiksberg C, Denmark. Copyright © 2011 John Wiley & Sons A/S. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of John Wiley & Sons A/S. John Wiley & Sons A/S takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner. This material is supported by an educational grant from Eli Lilly Japan K.K. for the purpose of furthering medical education in Japan.

© 2012 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg., 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan.

Telephone: +81-3-3830-1221 Fax: +81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

E-mail: [ProductionJapan@wiley.com](mailto:ProductionJapan@wiley.com)

Printed and bound in Japan by Souei

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Associate Director: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Kumiko Nakatsuji

## Editorial Board

MARTIN ALDA, Halifax, NS, Canada  
LORI ALTSHULER, Los Angeles, CA, USA  
AMIT ANAND, Indianapolis, IN, USA  
JULES ANGST, Zurich, Switzerland  
ROSS J. BALDESSARINI, Belmont, MA, USA  
MARK S. BAUER, Brockton, MA, USA  
MICHAEL BAUER, Dresden, Germany  
ROBERT H. BELMAKER, Beer Sheva, Israel  
MICHAEL BERK, Victoria, Australia  
HILARY P. BLUMBERG, New Haven, CT, USA  
CHARLES L. BOWDEN, San Antonio, TX, USA  
JOSEPH R. CALABRESE, Cleveland, OH, USA  
GABRIELLE A. CARLSON, Stony Brook, NY, USA  
KIKI D. CHANG, Stanford, CA, USA  
NICK CRADDOCK, Cardiff, UK  
J. RAYMOND DePAULO, Jr, Baltimore, MD, USA  
COLIN A. DEPP, La Jolla, CA, USA  
DAVID L. DUNNER, Seattle, WA, USA  
ANDREA FAGIOLINI, Siena, Italy  
SOPHIA FRANGOU, London, UK  
MARK A. FRYE, Rochester, MN, USA  
ELLIOT S. GERSHON, Chicago, IL, USA  
S. NASSIR GHAEMI, Boston, MA, USA  
JOSEPH F. GOLDBERG, Norwalk, CT, USA  
GUY M. GOODWIN, Oxford, UK  
PAUL GROF, Ottawa, ON, Canada  
ERKKI T. ISOMETSÄ, Helsinki, Finland  
GORDON F. JOHNSON, Sydney, NSW, Australia  
TADAFUMI KATO, Tokyo, Japan  
TERENCE A. KETTER, Stanford, CA, USA  
JAYASHRI KULKARNI, Melbourne, Australia  
DAVID J. KUPFER, Pittsburgh, PA, USA  
BENY LAFER, São Paulo, Brazil  
MARION LEBOYER, Créteil, France  
ELLEN LEIBENLUFT, Bethesda, MD, USA  
RASMUS W. LICHT, Risskov, Denmark  
JOAN L. LUBY, St. Louis, MO, USA  
MARIO MAJ, Naples, Italy  
HUSSEINI K. MANJI, Titusville, NJ, USA  
ANDREW A. NIERENBERG, Boston, MA, USA  
WILLEM A. NOLEN, Groningen, The Netherlands  
SAGAR V. PARIKH, Toronto, ON, Canada  
MANI N. PAVULURI, Chicago, IL, USA  
ROY H. PERLIS, Boston, MA, USA  
ERIC D. PESELOW, Brooklyn, NY, USA  
PERRY F. RENSHAW, Belmont, MA, USA  
JANUSZ K. RYBAKOWSKI, Poznan, Poland  
JAN SCOTT, London, UK  
TRISHA SUPPES, Palo Alto, CA, USA  
ALAN C. SWANN, Houston, TX, USA  
MAURICIO TOHEN, San Antonio, TX, USA  
LEONARDO TONDO, Cagliari, Italy  
EDUARD VIETA, Barcelona, Spain  
L. TREVOR YOUNG, Vancouver, BC, Canada

# Bipolar Disorders

## 2 巻頭言

### レビュー論文

- 3 双極性障害の経過と転帰の用語体系に関する国際双極性障害学会（ISBD）の  
タスク・フォースによる報告

### ガイドライン

- 27 双極性障害の治療の安全性モニタリングに関する国際双極性障害学会（ISBD）の  
統一見解ガイドライン

### 統一見解論文

- 67 国際双極性障害学会の神経認知評価バッテリー（ISBD-BANC）

## はじめに

双極性障害の経過は長期にわたり、再発と寛解を繰り返す疾患である。再発に伴って症状の重症化、病相の頻発化を引き起こし、社会機能が低下する例が多いとの報告もある。しかし、その原因はいまだ不明であり、双極性障害の理解を促し、適切な診断や治療の参考となる科学的根拠は十分とはいえない。

国際双極性障害学会（International Society for Bipolar Disorders; ISBD）は、双極性障害を専門とする、世界中の精神科医、コメディカル、研究者らが参加している学会である。会員相互の協調、研究、研鑽を通じて、双極性障害を抱えている患者さんの生活を改善し、双極性障害のよりよい治療を目指し、個人会員のほかに、国や地域の支部が組織されたネットワークが形成されている。ISBD Research Group は、当学会主催のもとに組織された委員会であり、各主題に応じた専門的知識を有する研究者たちが集い、双極性障害の治療アウトカム向上の礎を築くための国際的な討議や文献レビューを重ねている。

本冊子では、当学会が組織した委員会の報告のうち、「双極性障害の経過と転帰の用語体系に関する国際双極性障害学会（ISBD）のタスク・フォースによる報告」、「双極性障害の治療の安全性モニタリングに関する国際双極性障害学会（ISBD）の統一見解ガイドライン」及び「国際双極性障害学会の神経認知評価バッテリー（ISBD-BANC）」の3報について紹介する。これまで、双極性障害の治療に焦点が置かれたガイドラインは存在するものの、このような題材を扱った報告書は他に類をみない。更に、いずれの報告書も既存の研究結果に基づいた、公表時点での最善の検討結果であることから、今後の研究推進の後押しとなり、治療レベル向上の一助となると考える。ただ、統一見解に到達したほとんどの領域において、妥当性には限界があることが示されている。これは、目的に応じた研究結果が十分とはいえない現状を考えると避けることは困難である。従って、妥当性を検証するための将来の研究や臨床実施での使用経験が必要である。

精神医療に携わる者は、現在の医学的知識を幅広く伝えることに加え、医学的知識を積み上げ、治療法や診断法の解明を目的とした研究を行うことも責務といえる。是非、本冊子を、双極性障害の治療アウトカム向上に貢献しうる研究を検討する際の参考として利用いただければ幸いである。

なお、本冊子はできる限り原文に忠実に訳したため、わが国における承認状況と異なり、本邦で使用可能でない薬剤も存在する。本書を参照する場合には、その旨、ご注意ください。

治療ガイドラインは、日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 ([http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood\\_disorder/index.html](http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/index.html), 公益財団法人 日本医療機能評価機構 選定) を参照されることを推奨する。

## レビュー論文

## 双極性障害の経過と転帰の用語体系に関する国際双極性障害学会 (ISBD) のタスク・フォースによる報告

The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders  
Bipolar Disord 2009; 11: 453-473. ©2009 著者  
雑誌編集 ©2009 John Wiley & Sons A/S

**目的:** 本論文の目的は、エキスパートたちの国際的な討議を通じて、双極性障害の経過の説明に使用されている操作的定義を引証、批評、解釈し、新たな定義を提案して世界中で使用できるようにすること、及び既存の文献に裏付けられた統一見解を普及させ、双極性障害の経過と治療転帰のより正確な予測を可能にすることである。

**方法:** 国際双極性障害学会の主催のもとに召集されたタスク・フォース (対策委員会) が、観察研究及び臨床試験に関連した科学的文献における所見を検討、報告、考察、統合して見解を統一し、双極性障害の経過と転帰を説明する用語法を提案した。

**結果:** 双極性障害の経過と転帰を記述するために一般に使用されている以下の9個の用語の定義に関し、統一見解に到達した: 反応 (response), 寛解 (remission), 回復 (recovery), 再燃 (relapse), 再発 (recurrence), 亜症候状態 (subsyndromal states), 優位極性 (predominant polarity), 交代 (switch), 機能的転帰 (functional outcome)。今後の研究によって、提案された定義の妥当性を立証することが必要である。

**結論:** 転帰の予測因子と治療効果の同定を目的として、双極性障害の経過と転帰を定義するための、立証され標準化されたシステムを構築していくうえでは、統一用語体系の決定と普及がその第一歩となる。タスク・フォースは、統一見解に到達したほとんどの領域において、提案された用語の妥当性に限界があることを認識している。これらの定義は、既存のデータベースや将来の研究において妥当性を立証される必要があるが、タスク・フォースの主要な目標は、提案された概念の妥当性に関する研究を奨励し、専門用語体系を更に標準化していくことにある。

Mauricio Tohen<sup>a,b</sup>, Ellen Frank<sup>c</sup>,  
Charles L Bowden<sup>a</sup>, Francesc Colom<sup>d</sup>,  
S Nassir Ghaemi<sup>e</sup>, Lakshmi N Yatham<sup>f</sup>,  
Gin S Malhi<sup>g</sup>, Joseph R Calabrese<sup>h</sup>,  
Willem A Nolen<sup>i</sup>, Eduard Vieta<sup>d</sup>, Flávio  
Kapczinski<sup>j</sup>, Guy M Goodwin<sup>k</sup>, Trisha  
Suppes<sup>l</sup>, Gary S Sachs<sup>m</sup>, KN Roy  
Chengappa<sup>c</sup>, Heinz Grunze<sup>n</sup>, Philip  
B Mitchell<sup>o</sup>, Shigenobu Kanba<sup>p</sup> and  
Michael Berk<sup>q</sup>

キーワード: 感情交代, 双極性障害, 経過と転帰, 機能的転帰, ISBD, 用語体系, 優位極性, 回復, 再燃, 再発, 寛解, 反応

Received 15 October 2008, revised and accepted for publication 15 February 2009

Corresponding author:  
Mauricio Tohen, MD, DrPH, MBA  
Division of Mood and Anxiety Disorders  
Department of Psychiatry University of Texas  
Health Science Center at San Antonio 7703  
Floyd Curl Drive, MC 7792 San Antonio, TX  
78229, USA  
Fax: 210-567-3759  
e-mail: tohen@uthscsa.edu

## 緒言

精神障害の経過と転帰を記述するために使用されている用語について、広く受け入れられた定義の目録 (compendium) を作成することの重要性については、最近の文献でも焦点が当てられてきた (1-5)。研究間の

全著者の所属機関と開示の情報は参考文献の前に記載してある。

有意な比較を行うためには、共通して使用され理解されている用語法が必須である。観察研究の場合、世界中の患者集団におけるさまざまな転帰の予測因子を特定する能力は、共通の用語法によって向上するであろう。臨床試験の場合、さまざまな治療法による有意な転帰を記述したり比較したりする際に (ベースラインから終了時点までの変化量の統計解析にとどまらず)、標準的用語を一貫して使用することが、最終的には患者の最も大きな

利益になるであろう。提案されている用語法の決定とその妥当性の立証 (validation) は、患者のケアの改善のために適用することのできる、臨床的に有意な転帰に基づくべきである。

1989年にマッカーサー財団は、単極性うつ病患者を対象とした臨床試験における、転帰の定義に関する見解の統一を目的として、一連の会議を後援した。この結果はFrankらが1991年統一見解報告として発表しているが(5)、そこでは反応、寛解、回復、再燃、再発の概念を単極性大うつ病性障害(major depressive disorder; MDD)に適用する際につきまとう、鍵となる要素が明瞭に述べられている。この報告が推奨したのは、これらの用語の定義が観察可能な現象に基づくべきであること、及び患者の生涯にわたる症状の変化が見えるような、時間的な視点を組み入れるべきであることであった。提案された定義は、反応の定義を除いて、症状変化の特定の原因を含意していないが、これは症状の変化が、治療の特異的な効果だけでなく、非特異的な効果や、あるいは抑うつ症状の自然な増悪・減衰の結果としても生じ得るからである。より最近では、米国神経精神薬理学会(American College of Neuropsychopharmacology; ACNP)のタスク・フォースが、単極性MDDの反応・寛解基準に焦点を当てながら、これらの当初の定義を改訂している(1)。当初の文章から変更された点は比較的少ないが、その理由の少なくとも一部は、当初の定義を裏付けたり、妥当性を否定したりするデータ解析が、依然として不足していたことであった。

1994年、精神疾患の分類と診断の手引き第4版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition; DSM-IV)に縦断的経過の特定用語が導入され、気分障害の経過と転帰が記述できるようになった(6)。その目的は、臨床医が気分障害のエピソード間状態を記述できるようにすることにあった。しかし、このDSM-IVの経過に関する特定用語には、回復を判定するための定量的基準が存在せず、回復の判定は単に臨床的判定にのみ基づいているという重大な限界が存在する(6)。

1980年代後半以降、双極性障害の経過と治療に関する研究が実質的に急増しているため、双極性障害という、この荒廃をもたらす疾患の転帰をあらためて定義しようと試みるのは、適切なことであるように思われる。

双極性障害の転帰を記述するための操作的定義はす

で提案されているもの(7-9)、再発、再燃、反応、寛解、回復などの用語を定義するために使用されている基準は、観察研究においても臨床試験においてもさまざまである。最近になって、Hirschfeldら(8)及びMartínez-Aránら(9)は、双極性障害を対象とした臨床試験で使用される用語の一部について、その定義を提案した。

国際双極性障害学会(The International Society for Bipolar Disorders; ISBD)の主催のもとに、双極性障害の経過と転帰に関する統一用語体系の確立を目的として、タスク・フォース(対策委員会)が組織された(2, 10)。はじめに、この分野における19名の世界的エキスパートを集め、双極性障害の観察研究及び臨床試験で広く使われる以下の9個の用語の定義が、合意に基づいてまとめられた。すなわち、反応(response)、寛解(remission)、回復(recovery)、再燃(relapse)、再発(recurrence)、亜症候状態(subsyndromal states)、優位極性(predominant polarity)、交代(switch)、機能的転帰(functional outcome)の9つの用語である。タスク・フォースは7つの部門に分けられ、それぞれの部門が以下の特定の概念の検討に取り組んだ。つまり、(i) うつ病の反応/寛解/回復、(ii) 躁病の反応/寛解/回復、(iii) 全般的再燃/再発、(iv) 亜症候状態、(v) 優位極性、(vi) 交代、(vii) 機能的転帰についてである。各部門は、これまでに発表された実証的エビデンスを吟味して討議し、それぞれの用語/概念について推奨を行った。統一見解が得られた後、それについてタスク・フォースが全体で吟味した。タスク・フォースは、対面での会合と電話回線を利用した会議を数回開催し、そこで用語法に関する目標と統一見解が確定した。それぞれの用語について、具体的な定義は表1~7に要約し、また図1, 2に示している。提案された妥当性立証の方法論の例も取り入れている。それぞれのセクションでは、どのようにして統一見解が得られたかについて、理論的根拠と考察を提示し、そのあとに提案された用語の定義の要約を示してある。

この第一段階に引き続いて、これらの用語法の妥当性や使いやすさについて更に実地調査を行ったり、妥当性立証の方法論を更に開発したりしていくことが必要である。妥当性の立証は、既存のデータベース、新規の観察研究、及び新規の臨床試験において行わなければならない。立証された用語体系が開発されると、DSM-V、

国際疾病分類 (International Classification of Diseases; ICD) などの診断分類システムも、その採用を検討するかもしれない。最も重要なことは、立証された用語体系が広く使用されることによって、研究者がさまざまな関心領域の情報 (たとえば転帰の予測因子とバイオマーカー、あるいは新規治療薬の評価など) を、比較検討することが可能になるということである。最後に、臨床や公衆衛生における適切性を確定するためには、すべての用語は更に妥当性の立証が必要である。残念なことに、双極性障害の経過と転帰に関する用語の妥当性を立証する方法論は、いまだに開発されていない。従って我々の推奨は、個々の臨床医、臨床疫学者、公衆衛生専門家にとって役に立ち、臨床的に有意な用語法を、今後開発していくための一段階に過ぎないとみなすべきである。

## 反応

### 提案された用語法の理論的根拠と考察

既存の文献では、反応とは概ね、治療的介入中に生じる、臨床的に有意な症状軽減を意味しており、通常はそれに伴って、気分の質、日常の機能、及び/又は痛み/苦悩に関する患者の認識が改善する。反応を特定することは、患者と臨床医にとって有用なことは明確であるが、それは、両者がともに決定しなければならないのは、突き詰めれば、現在の治療を継続するか、用量を調整するか、治療を追加するか、あるいは中止するか否かだからである。これらの臨床的決定は、本質的にカテゴリー的なものであり、合理的に考えれば、それぞれの患者について yes か no かの回答を出せるような転帰が必要である。反応の概念は、治療 (たとえ単なる注意深い待機処置であっても) の期間における事象の発現や変化と時間的に関連しているものであり、そのことは、反応がどのように定義されても、治療自体との因果関係を含意していなくても同じである。

しかし、あらかじめ規定された治療の目標として、あるいは臨床試験の主要な転帰の基準として「反応」を使用することには、数多くの限界が存在する。反応は、初期における治療前症状の重症度に大きく左右されるため、反応を確認するためには、治療前及び治療中において、症状を系統的に評価することが必要になる。従って、初期における症状重症度の評価が少しでも信頼性を欠いていれば、反応の認定における信頼性も、直接に影響を受けることになる。注意すべきなのは、臨床試験の組み

入れ基準として症状の重症度を用いる場合、ベースラインの症状評価と、試験への組み入れの判定 (症状評価尺度が特定の閾値を上回るかどうか) に同じ評価尺度を使用すると、平均への回帰は、症状の改善に関して、いっそう妥当でない印象をもたらす一因となりうることである (11)。更に、「臨床的に有意」な有益性の認識は、変化量を測定する基準となる初期の状態、反応の原因を特定する際の臨床的目的、及び臨床的な文脈に左右される。たとえば、高度に治療抵抗性の双極性うつ病患者にとってのわずかな有益性の方が、抵抗性ではないうつ病患者にとっての大きな有益性よりも、臨床的により重要とされるかもしれない。特に、ベースラインでの重症度の 50% 以上の減少は、広く受け入れられている慣習ではあるが、より重症な患者や高度に治療抵抗性の患者の場合には、臨床的に有意な有益性の定義としては不適切であるかもしれない (12)。そのような患者は、ベースラインのうつ病がより軽度で、反応が得られなかった患者と比べて、治療終了時点でも (症状、行動、機能、あるいは痛み/苦悩の観点から見て) まだ症状が重い可能性があるからである (12)。このことは特に、双極性うつ病に対する短期の治療試験に当てはまるように思われる。我々は、機能的な改善を治療の目標にすべきであると認識している。しかし、機能的転帰の話題を扱っている *Bipolar Disorders* 誌の最近号でも明言されている通り (13)、症状的改善と機能的改善との関連は十分に理解されてはいない。タスク・フォースが現時点で最善と考えるのは、機能的変化を反応の定義から除外し、その代わりに、機能的転帰を別のパラメータとして本論文で後ほど扱うようにすることである。最後に、**反応**という用語の妥当性をどのように立証するかについて、明確に推奨される方法論は、現時点では存在しない。

### 双極性うつ病における反応

**症状反応—双極性うつ病**: 単極性うつ病の場合、反応は一般的に、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression; HAMD) (14)、モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度 (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MADRS) (15)、抑うつ症状尺度 (Inventory for Depression Symptomatology; IDS) (16)、双極性うつ病評価尺度 (Bipolar Depression Rating Scale; BDRS) (17) などの症状評価尺度を利用して、治療前の症状重症度の 50% 以上の減少と定義さ

れてきた。しかし、双極性障害に関連したうつ病の場合、我々が特に注意したいと考えているのは、抑うつ症状の軽減が、同時に、躁病-軽躁病症状の増悪と関連してはいないかどうかである。従って、双極性うつ病の治療に対して、適切に反応が得られたか否かを判定するためには、ヤング躁病評価尺度 (Young Mania Rating Scale; YMRS) (18) や臨床的全般改善度-双極性障害用 (Clinical Global Impression for Bipolar Illness; CGI-BP) (19) などの標準的躁病評価尺度を利用して、躁病の症状の増悪や、躁病の重症度の増悪 (たとえば、少なくとも中等症以上の場合) が生じていないこと、躁病の変化 (中等度悪化又は著明悪化) が生じていないことを示す必要がある。これらは、うつ病治療の開始時点において、正常 (臨床的に問題がない) 範囲にあると判定されている事象である。躁病スコアは極めて低い可能性があるため、躁病スコアの最小%増悪量を特定することは、適切でないと思われる。代替の方法としては、先述した評価尺度のいずれかを利用して、最大スコアの絶対値を確定することである。

先述したように、反応の定義は、研究中の患者集団の文脈において、治療抵抗性、初期の症状重症度、交代頻度、その他の臨床因子も考慮したうえで、臨床的に有意な有益性を反映するものでなければならない。Leuchtらの最近の報告では (4)、統合失調症の患者で、反応を簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS) (20) を用いて定義するために、さまざまな%改善量について検討しているが、そこで包括的アプローチが推奨されていることは注目し得る。Leuchtらが提案するのは、通常のように1つあるいは数個の任意に選んだカットオフ値を用いる代わりに、カットオフ値を25%ずつ段階的に増やしていく手法である (ベースラインから25%未満の減少, 25~49%減少, 50~74%減少, 75~100%減少, といったように)。このアプローチは、これまで双極性障害の試験では広く用いられてはこなかったが、すべての範囲における反応率が示されるので、それらを試験間で比較することが可能になる。

単に気分症状のランダムな変動 (単極性障害患者よりも双極性障害患者においてはるかに多く認められる) を観測しているのではないことをはっきりさせるためには、症状評価の誤りや不安定な症状変動も考慮に入れて、反応の基準は一定の期間 (通常連続2~4週間) 満たされなければならないものとみなすべきである。タスク・

フォースの統一見解は、反応の基準が初めて満たされた場合には、それを**暫定**反応とみなし、2~4週間後にも基準が満たされていた場合には、それを**確定**反応に改める、というものである。「反応」という用語の妥当性立証については、今後も研究が必要である。しかし、立証の明確な基準は、現時点まで確立されていない。反応に関する妥当性立証のしかるべき基準には、一定の期間 (およそ6又は12ヵ月) にわたる寛解を予測できることが含まれるかもしれない。しかし我々は、寛解を予測できる性質が「反応」概念の妥当性を立証するという見方は、双極性障害のように複雑な相性 (phasic) の疾患については、あまりに単純すぎると認識している。

**症候反応-双極性うつ病**: 症状の改善ではなく、症候の改善を評価することが、うつ病 (5, 7) と躁病 (7) の双方で提案されている。症候の改善を評価することの利点は、それが使用されている診断分類と本来的に関連していることである。その一方、症候の定義が変化した場合には、既存の症状評価尺度は症候の新しい定義に適さなくなるかもしれない。タスク・フォースの統一見解では、現在のところ、症状と症候の双方について評価を行った方がよいと考える。

DSM-IV テキスト改訂版 (DSM-IV-TR) (6) に規定されている躁病あるいは軽躁病症状、また今後 DSM-V に列挙される基準症状が認められない場合には、タスク・フォースは双極性うつ病の症候反応を、大うつ病エピソードの9個の基準症状の改善にのみ基づいて定義することを推奨する。それぞれの基準は CGI (1~7の範囲) などの重症度評価尺度によって評価可能であり、ベースラインで最低限のスコア (我々は4点を提案する) を上回った症状のみが評価される。臨床試験では伝統的に症状評価尺度を用いてきたため、これら9個の基準は反応の定義としては広く利用されてきたわけではないことを、我々も認識しているが、先にも述べたとおり、タスク・フォースは症候と症状の双方を評価することを推奨するものである。更に我々は、双極性うつ病エピソードにはたいがい、他の精神疾患が併存することを認識しているが、タスク・フォースは、大うつ病エピソードとしばしば関連する基準外症状 (不安, パニック発作, 易刺激性, 絶望感, 回避, 認知機能低下など) は、症候性反応の定義に含めないことを推奨する。更に、これらの関連症状は、しばしば併存する I, II, III 軸疾患と関連し



表 1. 反応

**双極性うつ病**

理論的根拠

- ・基準外症状（不安, パニック発作, 易刺激性, 絶望感, 回避, 認知機能低下）は, 併存する I, II, III 軸疾患の相関要素であるかもしれない, 双極性うつ病の治療に反応しない可能性もあるので, 評価の対象に含めるべきではない
- ・症状評価の誤りや気分症状のランダムな変動の影響を減らすために, 反応の基準は一定期間満たされる必要がある

タスク・フォースの  
推奨

症候反応

- ・DSM 基準で定義されているうつ病の, それぞれの中核症状における 50%以上の改善とする。1～7 点の評価尺度で評価した場合, 4 点以上のスコアの症状のみ評価する

症状反応

- ・HAMD, MADRS, IDS, 又は BDRS における%改善量（ベースラインからの減少量）: 25%未満, 25～49%, 50～74%, 75～100%のいずれかに分類
- ・社会的・職業的機能は除外する
- ・反応基準が初めて満たされた場合, それは**暫定**反応とみなす。基準が 2～4 週間後にも満たされていた場合, **確定**反応に改める

妥当性立証の方法論

- ・以後の, あらかじめ規定した期間にわたる寛解を予測できること

**双極性躁病**

理論的根拠

- ・躁病の治療に対する適切な反応の基準には, 抑うつ症状が増悪していないことの実証を含める
- ・症状評価の誤りや気分症状のランダムな変動の影響を減らすために, 反応の基準は一定期間満たされる必要がある

タスク・フォースの  
推奨

症候反応

- ・DSM 基準で定義されている躁病の, それぞれの中核症状における 50%以上の改善とする。1～7 点の評価尺度で評価した場合, 4 点以上のスコアの症状のみ評価する

症状反応

- ・YMRS 又は MRS による評価で躁病症状重症度の 50%改善
- ・%改善量（ベースラインからの減少量）: 25%未満, 25～49%, 50～74%, 75～100%のいずれかに分類
- ・反応基準が初めて満たされた場合, それは**暫定**反応とみなす。基準が 2～4 週間後にも満たされていた場合, **確定**反応に改める

妥当性立証の方法論

- ・以後の, あらかじめ規定した期間にわたる寛解を予測できること

HAMD = ハミルトンうつ病評価尺度, MADRS = モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度, IDS = 抑うつ症状尺度, BDRS = 双極性うつ病評価尺度

ている可能性があるため (21), 双極性うつ病の研究として行われる治療に反応するかもしれないし, しないかもしれない。併存疾患の反応という問題については, 更なる研究が必要である。機能に関しては, さまざまなレベルの症状軽減と, さまざまな程度の機能改善との関係を推測する基準をより適切に定義するために, 更なる研究が必要である。これらの関連は不完全であるため, 症状改善の程度と機能改善の程度の不一致が, 予後予測にあたって一般に重要であるのか, それとも双極性障害患者の特定の低位集団 [双極 I 型障害 (bipolar I disorder; BPI) vs. 双極 II 型障害 (bipolar II disorder; BPII), 又は通常交代 vs. 急速交代など] に特異的であるのかわかることは, 大切である。

タスク・フォースの推奨の要約 (表 1 参照)

反応の定義において, タスク・フォースは, %改善量と最短期間に関する現在の定義に対し, 代替案をもたらす今後の研究を推奨するとともに, 社会的及び職業的機能を除外することを推奨する。**症状反応**の場合, 広く使

用されている 50%改善に加えて, 25%ごとに段階化されたカットオフ値 (ベースラインから 25%未満の減少, 25～49%減少, 50～74%減少, 75～100%減少) の使用も考慮すべきである。**症候反応**の場合, タスク・フォースは, DSM 基準で定義されたうつ病の中核症状のうち, ベースラインで存在したすべての症状の 50%以上の改善を, 併存症状は含めずに評価することを推奨する。

また, 臨床との関連のなかで提案されている妥当性立証の方法論 (あらかじめ規定した期間にわたる寛解を予測できることなど) の今後の開発についても, 検討していく必要がある。

躁病における反応

**提案された用語法の理論的根拠と考察:** 反応, 回復, 寛解の各概念は, 単極性うつ病, 統合失調症, 及び (ある程度まで) 双極性障害に関する文献において, 数多く報告されている。躁病においては, これらの概念が, 双極性うつ病におけるのと同様の方式で考案されていることが重要なのであって, 例えば躁症状の軽減には, 抑うつ

症状の増悪が伴ってはいけない、という見方をすることも含まれる。

双極性うつ病におけるのと同様に、躁病における反応の定義には、研究中の患者集団の文脈において、臨床的に有意な有益性のすべてを含めるべきである。躁病の**症状改善**に関しては、YMRS や躁病評価尺度 (Mania Rating Scale; MRS) (22) などの症状重症度評価尺度の使用及び、症状のベースラインからの改善量を段階的に増加させたカットオフ値によって評価する方式 (25% 未満, 25 ~ 49%, 50 ~ 74%, 75 ~ 100%) の採用を考慮すべきである。**症候反応**に関して我々は、DSM 基準で定義されている躁病のそれぞれの中核症状における 50% 以上の改善を推奨する。この場合にも、双極性うつ病と同様に、DSM 基準で定義されている躁病のそれぞれの中核症状における 50% 以上の改善は、CGI (1 ~ 7 までの範囲) などの重症度評価尺度によって評価可能であり、ベースラインで最低限のスコア (我々は 4 点を提案する) を上回った症状のみが評価される。

躁病という状況においては、同時にうつ病の増悪が生じていないかについても考慮しなければならない。患者が躁病の治療に適切に反応したと見なされるためには、抑うつ症状が悪化していないことを示すことが必要なのであって、それは HAMD, MADRS, IDS, 又は BDRS などにおいてスコアがある絶対値を超えていないことや、あるいは CGI-BP におけるうつ病の重症度が有意に変化していないこと、あるいはうつ病の症状が変化していないことによって規定することができる。

単に気分症状のランダムな変動を観測しているのではないことをはっきりさせるためには、我々は、双極性うつ病と同じ期間 (2 ~ 4 週間) の採用を提案する。更に我々は、双極性うつ病と躁病の両者に対して、**暫定反応** (50% 改善の基準が初めて満たされた時)、及び、それに続く**確定反応** (反応基準が 2 ~ 4 週間満たされた時) の概念についても検討することを提案する。

#### タスク・フォースの推奨の要約 (表 1 参照)

推奨は双極性うつ病のものと同様であり、25% ずつ段階的に増加させたカットオフ値によって評価する方法、反対極の増悪が認められないこと、暫定反応と確定反応の概念を採用することである。

症候反応の場合、我々は DSM の中核症状のみ利用することを推奨する。更に、うつ病におけるのと同様に、

臨床との関連において提案されている妥当性立証の方法論 (あらかじめ規定した期間にわたる寛解を予測できることなど) が必要である。

## 寛 解

### 寛解の概念

寛解とは特定の疾患 (例えばうつ病) の徴候・症状が、存在しないかあるいはほぼ存在しておらず、他の疾患 (例えば躁病や軽躁病) の症状がかわりに増悪したりもしていないことを意味している。反応とは異なり、寛解には症状の発現及び (おおよその) 消失に関して、絶対量での許容上限が含まれている。

寛解の基準を使用することによる利点は、研究終了時点で有意な症状が消失した患者数が推定できるようになることである。これは反応とは対照的であるが、反応の場合はその定義上、YMRS スコア 50 点 (評価尺度の範囲: 1 ~ 60)、又は MADRS スコア 40 点で試験を開始した患者は、ベースラインでの重症度が 50% 減少しても、依然として症状が明確に残存している、というようなことも起こりうるのである。寛解の概念の欠点としては、それが症状の変化を反映していないことが挙げられる。ベースラインで数多くの患者の症状スコアが低値であるような研究では、一般的にみた症状の軽減がわずかなものであるのに、数多くの患者が研究終了時点で寛解しているということが起こりうる。従って、寛解と反応の双方の基準を利用することで、個々の研究の価値が高まるであろう。

双極性うつ病における寛解: 提案された用語法の理論的根拠と考察

**症候寛解:** 我々は、症候寛解に関しては、DSM-IV-TR で大うつ病エピソード (major depressive episode, MDE) の診断のために特定されている、9 個の基準症状ドメインのみに注目して判定するよう推奨する。仮に MDE の定義が変化したとすると (たとえば中核基準症状の追加又は削除によって)、寛解を操作主義的に定義する (operationalize) ためには、方法の改定が必要になる。この推奨は、反応について DSM 基準症状のみ使用するという先述の推奨と一貫するものであり、また、寛解が機能と予後に関連することを示す、これまでのエビデンスに基づいている (すなわち、ほとんどの試験では、うつ病の中核症状に焦点が当てられているのである)。そ

それぞれの基準症状に関して、重症度スコアは、CGI（範囲：1～7）のような評価尺度を用いて合計することができる。寛解を操作主義的に定義するうえでは、症状の完全な消失を要求する代わりに、最小限度の症状の存在を許容するやり方（たとえば、1～7の範囲でスコアが3点以上の中核症状の数が3個未満）も可能である。

基準外症状や関連する特徴は、副次的転帰として利用できる可能性もあるが、この問題については現時点でデータが不足している。

我々は、反応の場合と同じ理由で、日常機能を寛解の定義の一部にしないことを推奨する。双極性障害の場合、症状〔訳注 症候の誤りか〕寛解は、病前の日常機能に回復することと必ずしも関連していない。従って、機能は別個の評価項目として評価・報告すべきである。

我々の推奨では、寛解状態においては、抑うつ気分も興味／喜びの喪失も存在せず、残り7個の中核基準症状（集中力低下、食欲／体重の変化、睡眠障害など）のうち有意に存在するのは（1～7点の範囲においてスコアが3点以上であるのは）3個未満である。この推奨は、

表面的妥当性はあるものの、極めて具体的なその特性については研究に値すると、我々は認識している。我々には、基本症状（興味／喜びの喪失、抑うつ気分）のいずれかが存在する場合の方が、両者が共に認められない時よりも、予後不良であると思われた。また、単なる症状数の合計（たとえば、基準症状9個中、5個以上存在すれば症候が存在し、3又は4個以下であれば寛解とみなす、といったように）では、寛解状態の説明としては不十分であると思われた。この推奨の根底にある基本的見解は、うつ病の核心には快感の欠損があり、その欠損はこれらふたつの基本抑うつ症状によって最も確にとらえることができる、というものである。従って、どちらの症状が存在しても、うつ病は真に寛解してはいないと思われる。更に、CGI-BPのうつ病重症度と躁病重症度のスコアは、ともに2点以下であるものとする。

提案された症候寛解の定義に基づけば、寛解を操作主義的に定義するために用いる評価には、DSM-IV-TR（将来的にはDSM-V）においてMDEの診断に用いるすべての基準症状ドメインを組み入れることが、論理的に必

表 2. 寛解

理論的根拠	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症状寛解は、病前の日常機能への回復とは関連しない可能性もあるため、日常機能については別個の転帰として評価・報告するものとする</li> <li>・ 双極性うつ病の場合、抑うつ気分及び／あるいは興味／喜びの喪失の存在は、より不良な予後と関連していると思われるため、単なる症状の個数（たとえば、基準症状9個中5個以上存在すれば症候が存在し、3又は4個以下であれば寛解とみなす、といったように）では、寛解の説明としては不十分である</li> <li>・ 持続期間の基準なし</li> </ul>
<b>双極性うつ病</b>	
タスク・フォースの推奨	<p><b>症候寛解</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 抑うつ気分及び興味／喜びの喪失は存在せず〔訳注 本文中では、両者とも存在してはならないと要求している〕、残り7個の中核基準症状のうち、臨床的に有意な症状〔1～7点の範囲で3点を越えるもの〕は3個未満である</li> <li>・ CGIスコアが2点以下</li> </ul> <p><b>症状寛解</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ HAMD-17スコアが5点以下又は7点以下</li> <li>・ MADRSスコアが5点以下又は7点以下、あるいはBDRSスコアが8点以下</li> <li>・ 日常機能は除外</li> </ul>
妥当性立証の方法論	・ あらかじめ規定した期間にわたる回復を予測できること
<b>双極性躁病</b>	
タスク・フォースの推奨	<p><b>症候寛解</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中核感情症状に焦点を絞ること</li> <li>・ 躁病エピソードを診断するためにDSMで特定されている7個の基準症状ドメインに焦点を絞ること</li> <li>・ DSM-IVの診断基準Aが2点以下、3点超と評価される診断基準Bなし、3点と評価される診断基準Bが2つ以下</li> <li>・ 当初の混合エピソードは以下の回復基準を満たすこと；3点超のうつ病基準なし、3点の基準が3つ以下</li> <li>・ CGI-BPが2点以下</li> </ul> <p><b>症状寛解</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ YMRSが8点未満又は5点未満</li> </ul>
妥当性立証の方法論	・ あらかじめ規定した期間にわたる回復を予測できること

HAMD = ハミルトンうつ病評価尺度, MADRS = モントゴメリー・アスペルグうつ病評価尺度, BDRS = 双極性うつ病評価尺度, CGI-BP = 臨床的全般改善度-双極性障害用, YMRS = ヤング躁病評価尺度

要となる。寛解の定義を先述のように考えるのであれば、寛解を判定するための理想的な方法は、うつ病と躁病の基準症状を確認する構造化臨床面接によるものであることになる。この方法は、DSM-IVのための構造化臨床面接（Structured Clinical Interview for DSM-IV; SCID）のうつ病と躁病の節と同様の面接を行うことによって実行できる。SCIDの短縮版である、精神疾患簡易構造化面接法（Mini International Neuropsychiatric Interview; MINI）（23）などを利用することもできる。

**症状寛解：**現時点では、ほとんどの臨床医が、たいいてい場合はHAMD, BDRSあるいはMADRSを使って、合計点に閾値を設けることにより寛解を推定しており、先に推奨したような症候寛解の定義は参照されていない。9個の基準ドメインのすべてを特定できる評価尺度としては、以下のものが挙げられる：9項目自己報告式患者健康アンケート調査（nine-item self-reported Patient Health Questionnaire; PHQ-9）（24）、16項目簡易抑うつ症状尺度 - 臨床医評価（16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology, available as a clinician rating; QIDS-C<sub>16</sub>）、16項目簡易抑うつ症状尺度 - 自己報告（self-report; QIDS-SI<sub>R</sub>）（25, 26）、自己報告式のベック抑うつ尺度第II版（Beck Depression Inventory, Version II; BDI-II）（27, 28）。BDI-IIは体重増加を含んでいないが、それを除けば他のすべての基準症状ドメインを含んでいる。同時に、躁病/軽躁病が存在しないことも、YMRSやMRSなどの評価尺度を用いて、判定しなければならない。

HAMD-17を選択して寛解を推定する場合については、我々は文献での慣例に基づいて、5点以下又は7点以下の使用を推奨する。単極性[うつ病性]障害に関する研究についてみると、注目すべきなのはNierenbergら（29）の研究における所見である。彼らによれば、HAMD-17のスコアが7点以下の患者のうち、MDDのすべての症状が存在しなかったのは、わずか17.6%であった。HAMD-17スコア7点以下は、MADRSスコア9点以下（30）、又は30項目IDS-臨床医評価（30-item IDS-Clinician-Rated; IDS-C<sub>30</sub>）スコア12点以下、IDS-自己報告（IDS Self-Report; IDS-SI<sub>R</sub>）スコア14点以下（30）、QIDS-C<sub>16</sub>又はQIDS-SI<sub>R</sub>スコア5点以下（25, 26）、PHQ-9スコアのおそらく5点以下（24）に相当する。代案として、Zimmermanら（31-33）は、MADRS総

スコアが5点以下であることによって寛解を定義することを推奨している。Berkらは、MADRSスコア5点未満が、CGIスコア1点とよく相関することを見いだしている（34）。

しかし、我々が提案するような、9個の中核基準症状に基づく寛解の定義を使用する場合に、注意すべき重要な点は、寛解を確認するためには、選択した評価尺度の総スコアでは不十分ということである（そのため総スコアのみを使用は推奨されない）。たとえば、HAMD-17には、過眠、体重増加、食欲亢進、集中力/判断力の低下が含まれていない。MADRS（15）には、過眠、過食、興味の喪失（ただし感情の喪失は評価可能）、活力の喪失（ただし倦怠感は評価可能）、自責（罪責感）、精神運動変化が含まれていない。

新規に開発されたBDRSは、過眠、過食、自己評価による抑うつ気分、社会的関与の減少、集中力低下、焦燥、罪責感を組み入れているため、これまでの評価尺度よりも優れているかもしれない。我々が推奨するBDRSの寛解スコアは8点以下である。

#### タスク・フォースの推奨の要約（表2参照）

我々は、寛解を「最小限の」症状として定義する先述の推奨が、いくぶん恣意的であることは認識している。これらの定義やその代替案については、実証的研究によって、さまざまな症状や持続期間の基準と予後とを関連づけることが必要である。単極性うつ病の場合とは違って、我々は持続期間の基準の採用を推奨しないが、かわりにそれを、「回復」について特定することにする。

第二の問題は、緊急の必要事として、双極性うつ病のいくつかのニュアンスを適切に評価できる評価尺度の開発が求められていることである。最近臨床試験に採用されているBDRSやIDS（35, 36）、ThaseらによるHAMD改訂版（37）は、この目標を達成するための試みの例である。

第三の問題は、臨床との関連において提案されている、寛解についての妥当性立証の方法論（あらかじめ規定した期間にわたる回復を予測できることなどによって）を開発することである。

**躁病における寛解：**提案された用語法の理論的根拠と考察  
**症候寛解：**症候寛解の場合、我々は、うつ病の場合と同じ理念に従って、DSM-IV-TR（将来的にはDSM-V）

で躁病エピソードの診断のために特定されている7個の基準症状ドメインのみに注目することを、推奨する。DSM-IVを使用する際、我々は、Tohenらが利用しているものなど(7)操作主義的に定義された基準を検討することを推奨する。これらは、うつ病に対して、かつてはFrankらが(5)、またごく最近ではRushらが推奨している基準(1)に対応するものである。躁病の寛解の場合、以下の基準を満たすことが必要であるが、それは、DSM-IVにおける躁病の診断基準Aが2点以下(1~7点の範囲)で、なおかつ3点を越える診断基準Bが存在せず、3点をつけられる診断基準Bが2つ未満である、というものである。当初、混合エピソードを呈していた患者の場合には、躁病エピソードとうつ病エピソードがともに回復基準(3点超と評価されるうつ病基準なし、及び3点と評価される基準が3つ以下)を満たしていることが必要である。更に、CGI-BPにおける躁病の重症度とうつ病の重症度の評点は、ともに2点以下であるものとする。

**症状寛解:** ごく最近の研究では、症状寛解はYMRS又はMRSによって評価されている。さまざまなスコアが使用されているが、最も多く採用されているのは、おそらく12点未満とするものである。しかし、より保守的なスコアも採用されている。ある観察研究では、Tohenら(7)は寛解を5点未満と定義している。Berkらの最近の報告によると(34)、YMRSスコア4点未満は、CGI-BPスコア1点に概算される。Chengappaらによると(38)、YMRSスコア8点未満は、患者が本来の役目を果たす能力(最小症状状態)に匹敵する。

#### タスク・フォースの推奨の要約(表2参照)

症状寛解の場合、我々は、YMRSで最も広く使われているスコアは12点未満であることを認識している。しかし、我々の意見は、より保守的なスコア(8点未満又は5点未満といったように)を採用すべきである、というものである。症候寛解の場合、我々は、中核感情

症状に焦点を絞ることを推奨する。双極性うつ病と同様に、我々は持続期間の基準の採用を推奨しない。双極性うつ病と同様に、我々は、先述の推奨がいくぶん恣意的であることを認識している。従って、これらの定義やその代替案については、実証的研究によって、さまざまな症状や持続期間の基準と予後とを関連づけることが必要である。更なる観察研究を行うとこの他に、既存の臨床試験データベースは、これらの定義の妥当性を更に立証するために利用できる。うつ病におけるのと同様に、躁病の寛解に関しても、臨床との関連において提案されている妥当性立証の方法論[あらかじめ規定した期間(6又は12ヵ月など)にわたる回復を予測できることなど]を検証する必要がある。

## 回復

### 提唱された用語法の理論的根拠と考察

回復の概念は、寛解が長期間持続し、MDEも躁病又は軽躁病エピソードも近い将来に発現する可能性が少なくと思われるような状態を意味している。すなわち、回復とは、寛解状態が十分な期間にわたって持続しており、大半の患者において、寛解が今後何ヵ月間にもわたって続くことが、十分な一貫性を持って予測されることを意味している。我々の考え方に従えば、回復状態が適切な期間にわたって持続するように(たいていの場合は6~12ヵ月間)、回復は十分な期間(たいていの場合は4~8週間)が経過した後にのみ得られるものとみなすべきである。National Institute of Mental Health Collaborative Study of Depression(39)、及びMcLean-Harvard First Episodeプロジェクト(7, 40)では、回復は8週間以上の寛解と定義されていた。Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorderプロジェクト(41)では、回復は、躁病、軽躁病、又はうつ病の症候的特徴が、最低8週間にわたって2つ以下であることと定義されている。寛解と回復の区別が確かに有意であるという、現時点での仮定を検証するために

表3. 回復

理論的根拠	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復は疾病からの回復を指すのではなく、最近の気分エピソードからの回復を指す</li> <li>回復は、治療中であるか否かに関わらず、得られたとみなすことができる。いったん回復が得られると、再発が生じた場合にのみ消失する(うつ病又は軽躁病の亜症候性の徴候によっては消失しない)</li> </ul>
タスク・フォースの推奨	<ul style="list-style-type: none"> <li>連続する8週間にわたり、抑うつ及び躁又は軽躁症状が実質的に認められないこと</li> </ul>
提案されている妥当性立証の方法論	<ul style="list-style-type: none"> <li>12ヵ月にわたる再発の不在を予測できること</li> </ul>

は、更なる観察研究と臨床試験とが必要である。

双極性障害の大半の患者では、以後の症候的エピソードに対する内在的な脆弱性が生涯持続することは明らかである。従って、今回の一連の定義において、「回復」は、疾病からの回復ではなく、最近の気分エピソードからの回復を指しているのである。

寛解の場合と同様に、回復は、患者が治療中であってもなくても得られるものである。いったん回復が得られると、それは再発が生じた際にのみ消失する（すなわち、うつ病もしくは軽躁病の亜症候性の徴候が出現しても、「回復」の状態が消失したことにはならないのである）。回復は持続するかもしれないし、あるいはその後新たなエピソードが出現するかもしれない（再発）。躁病の基準を満たすには不十分な症状が、回復中又は回復後に発現した場合、「亜症候性躁病」又は「回復後の軽躁病」といった用語の使用が推奨される。

我々は、回復を症状の状態のみによって定義することを推奨する。これは、寛解を症状の状態のみによって定義すべきであるとするのと同じ理由による。寛解の場合と同様に、回復のためには、日常機能が必ずしも正常化している必要はない。もっとも、一部の患者では、日常機能の正常化が認められるであろうが。

回復は、十分な期間が経過した後のみ得られるものとみなすべきであるが、それは回復の状態がほとんどの患者において、妥当な期間（6～12ヵ月間）持続するようにするためである。我々は、回復が得られたとみなすには、連続する8週間にわたり、抑うつ及び躁又は軽躁症状の寛解基準が満たされるものとするよう、推奨する。タスク・フォースの推定によると、回復の持続が期待できるのは、それが最低でも連続8週間にわたって認められた場合である（一過性の変動を回復とみなしてしまうことのないように）。DSM-IVが「完全寛解」という用語を使用するのは、寛解基準が8週間満たされた場合であることは注目し値する。Risoらは（42）、単極性うつ病の回復を定義するのに、6ヵ月間という期間を採用しているが、その際には、疾病の先行過程に基づく妥当性立証のエビデンスが利用された。定義により、回復は寛解が得られたとみなされた後にのみ生じ得る。8週間を推奨する主な根拠は、双極性うつ病又は躁病のエピソードが発現した患者の、継続療法におけるプラセボ対照比較試験及び観察研究において、新規エピソードの大半は発端エピソード（index episode）寛解後のはじめ

の2ヵ月以内に生じると示されていることである（7, 39-41, 43）[訳注 “index episode” は「指標エピソード」と訳されることが多い。しかしこの場合のindexは、家族性疾患を見出す発端となった症例、あるいは感染症の第一症例を指す *index case* や、ある症候群の発見につながる兆候を指す *index stigma* のように、「ある全体の存在を知る過程で端緒となる部分」のことを含意していると思われる。それに対して日本語における「指標」は、「捉えがたい何かについて知るための手掛かり、もしくは代理表象」といった意味合いで用いられることが一般的であるため、「指標エピソード」という訳では本来の意味が伝わりにくいと思われた。ここではとりあえず「発端エピソード」と訳することにしたが、これはあくまでも、観察者がそれぞれのケースではじめに会い、そこから観察を開始する、疾患の現れとしてエピソード、といった意味である。それぞれのケースにおいて疾患が初めて顕在化するエピソード=初回エピソードとは、通常は一致しないことに注意]。回復が得られたことを確実にするためには、評価を十分頻回に行って（すなわち、1～2週間ごとに）、発端エピソードの再燃を検出しなければならない。

我々は、患者の擁護・支援団体の提案する「回復」という用語が、多くの場合、概ね社会的・職業的機能に基づいて、回復の（客観的基準よりも）主観的（個人的）基準を指すことには気づいている。これは、我々が臨床試験と観察研究において使用するよう提案している、症状の重症度と持続期間に基づいた客観的基準とは対照的である。タスク・フォースは、臨床試験や観察研究で使用する目的においては、本稿で提案する客観的定義を固守する。しかし、我々が選択した用語法と目的が規定す

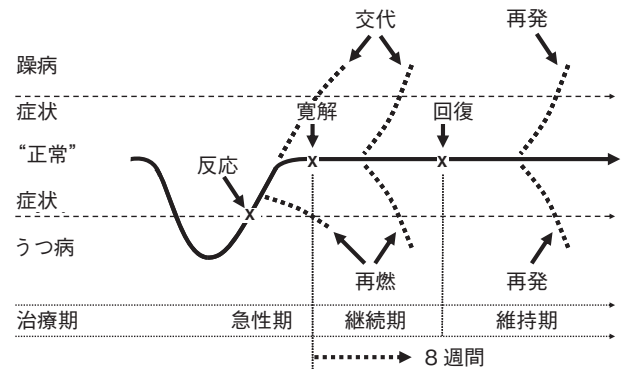


図1. 発端うつ病エピソードの寛解、回復、再燃、交代、再発について提案された定義 [Frankらの文献（5）から抜粋]

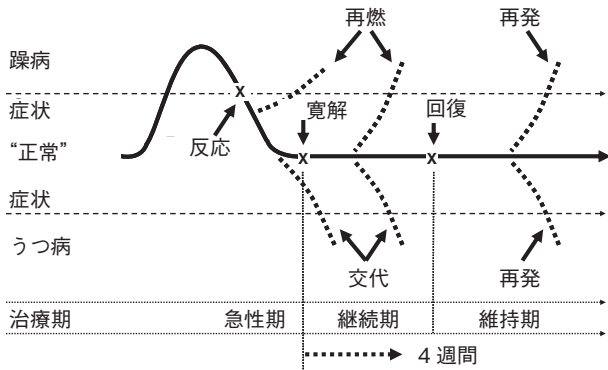


図2. 発端躁病エピソードの寛解、回復、再燃、交代、再発について提案された定義 [Frankらの文献(5)から抜粋] [訳注 4週間というのは本文中での推奨であり、「推奨の要約」の項及び表4では8週間となっている]

るやり方ではなく、より積極的なやり方で個人の目標を表現したいと願う患者が提起した、先述のような問題にも注意を払っている。

#### タスク・フォースの推奨の要約 (表3参照)

我々は、回復の定義として、最低でも2ヵ月続く寛解を推奨する。今後の研究によって、推奨した定義を検証することが必要である。検討すべき、臨床に関連して提案されている妥当性立証には、あらかじめ規定した期間(例えば12ヵ月間)にわたる再発の不在を予測できることも含まれる。職業的・社会的な回復の予測についても、今後の検討が必要である。

### 再燃と再発

#### 提案された用語法の理論的根拠と考察

再燃と再発の定義は、研究の対象となる疾患の臨床疫学的所見に応じて決まってくる。双極性障害の場合、気分エピソードの持続期間はさまざまである。躁病エピソードの方が混合エピソードよりも短く、両者はともうつ病エピソードよりも短くなる傾向が見られる。加え

て、持続期間は、エピソード発現が稀(2~3年に1回など)な患者群の方が、頻回(急速交代の経過など)に発現する患者群よりも、長いように思われる。従って、双極性障害の再燃あるいは再発に、画一的で理論先行型の(a priori)定義を与えることは不可能である。むしろ、この種の定義は、疾患の自然経過との関連において決定されるべきである。更に、このような自然経過のデータは、治療を受けていない患者から入手するのが最もよい。その理由は、治療というものが、現在のエピソードの持続期間を短縮し、今後のエピソードの頻度を下げることが目的として行われるからであるが(そのために疾患の経過を変えてしまう)、しかしそのような研究法は、非倫理的であろう。

単極性うつ病では、再燃・再発の定義に関する統一見解が出されているが、双極性障害においては現時点まで、このような取り組みは行われてこなかった。単極性うつ病の場合、Frankらが提案した(5)再燃の定義に関する統一見解は、「エピソードの症候的基準を完全に満たすだけの症状が、回復前の寛解期間中に、再び現れること」(回復は8週間以上持続する寛解を指す)であり、再発の定義についてのそれは、「大うつ病性障害の新たなエピソードが、回復中に現れること」である。更にFrankらは、寛解(HAMD-17スコア7点以下が2週間以上、8週間未満持続すること)、及び回復(HAMD-17スコア7点以下が8週間以上持続すること)に関する操作的基準も提案している。従って、彼らは寛解と回復を区別しただけでなく、症候が寛解後に再び現れた場合、それが早期(8週間以内)であれば再燃とし、もっと後であれば(8週間以降)再発とすることにより、再燃と再発に区別を与えたのである[訳注 回復を8週間以上の寛解とするのは、ここでは主に本論文の筆者らの考えである。Frankらの論文の中では、そのようには明記されておらず、HAMD-17を用いた場合には、回復を6ヵ月

表4. 再燃と再発

理論的根拠	<ul style="list-style-type: none"> <li>躁病エピソードとうつ病エピソードとは持続期間が異なり、通常又は稀なエピソードと急速交代エピソードとでも同様である。再燃/再発を定義する際は、気分相の亜型と時間経過を考慮すべきである</li> <li>定義を先行エピソードに基づいて定めには、実証的データが欠けている</li> </ul>
タスク・フォースの推奨	<ul style="list-style-type: none"> <li>発端エピソードとは無関係に、単一の定義を推奨する。再燃は発端エピソードの寛解から8週間後までに、再発は8週間後以降に、発現した新規エピソードとして、それぞれを定義する</li> </ul>
妥当性立証の方法論	<ul style="list-style-type: none"> <li>8週間以内又は以降の新規エピソードによって、寛解/回復までの期間又はその後の新規エピソード発現までの期間を予測できるか否かを判定する</li> <li>発端エピソードの種類が新規エピソードの発現と種類において関連するか否かを判定する</li> </ul>

以上の寛解としてみたうえで、妥当性を検証していくことを提案してある]。本論文中でも先述したとおり、我々も寛解と回復を区別するにあたって、同様のアプローチを採ることとした。

単極性うつ病における再燃と再発の定義についての考察は、単極性うつ病のほとんどの大うつ病エピソードが6～12ヵ月程度持続することを見いだした自然経過研究と、矛盾しないように思われる。双極性障害の場合、大うつ病エピソードが3～6ヵ月間程度持続することは、自然経過についての文献（特に治療開始前の期間の情報に基づくもの）によって指摘されている。純粋な躁病エピソードは、未治療では2～4ヵ月間程度、混合エピソードは約6ヵ月間かそれ以上、持続するようである。Ghaemiや他の研究者（44, 45）は、おそらく双極性障害の場合は、再燃や再発を定義するにあたって、気分相の亜型も考慮する必要があるのではないかと、示唆している。Ghaemiが提起したもう1つの問題は、急速交代型の経過をたどる症例における、付加的な定義に関するものである（44）。

#### 現在使用されている定義

双極性障害の維持療法に関する最近の研究では、再燃や再発について、さまざまな定義が使用されており、しかもふたつの用語がしばしば入れ替え可能なものとして使用されているのは残念である。再燃や再発の定義を、躁病、軽躁病あるいは大うつ病エピソードの診断基準 [DSM-III-R 基準 (46) 又は DSM-IV 基準 (47)] に従って定めた研究者もいれば、包括的評価尺度 [罹患度指数を利用した4段階評価尺度 (0 = 無症状から3 = 入院にわたる)、あるいは臨床医によって応用された6段階評価尺度 (1 = 障害なしから6 = 非常に重度の再発にわたる) (48)]、あるいは重症度評価尺度 [MRS スコアが16点以上又は抑うつ症状評価尺度スコアが25点以上 (49)、YMRS スコアが15点以上又は HAMD スコアが15点以上 (46, 50)、YMRS スコアが20点以上又は24項目版 HAMD スコアが20点以上 (51)] に従って定めた研究者もいる。他にも、治療の必要性 [抗うつ剤 (49)、追加の薬剤あるいは電気けいれん療法 (52, 53)、入院 (47) などによる]、あるいは症状による試験からの脱落 (49) を基準にして定めた例もある。

#### タスク・フォースの提案の考察

再燃・再発の定義についてタスク・フォースが全般的に見解の一致を見たのは、過去のエピソードの特性に基づくさまざまな定義を採用する前に、発端エピソードの極性を考慮した定義について、今後の研究が必要であることについてである。実証的研究では、再燃と再発の定義が発端エピソードによって決定されるか否かを評価する必要がある。うつ病エピソードの場合、再燃（すなわち発端エピソードの再出現）は、急性エピソードが寛解してから8週間（2ヵ月）以内に現れるものとして定義されうるが、エピソードの開始から2ヵ月以内に治療を開始した場合、これは、エピソードの開始からおよそ4～6ヵ月後にあたるであろう。交代（すなわち、発端エピソードの最中又は寛解後、間を置かずに対極性のエピソードが現れること）は、急性エピソードの寛解から8週間までに現れるものとして、再発（うつ病あるいは躁病いずれであれ）は、急性エピソードの寛解から8週間以降に現れるものとして、それぞれ定義されるであろう（図1）。

躁病エピソードの場合、再燃は急性エピソードの回復 [訳注 寛解の誤りか] から4週（1ヵ月）後までに現れるものとして定義されると思われるが、エピソードの開始から1～2ヵ月以内に治療を開始した場合、これはエピソードの開始からおよそ2～3ヵ月後にあたるであろう。うつ病への交代は、急性エピソードの寛解から4週間までに現れるものとして、再発（躁病あるいはうつ病いずれであれ）は、急性エピソードの寛解から4週間以降に現れるものとして、それぞれ定義されるであろう（図2）。我々の研究分野における主要な教科書では、この問題に関連する意見として (45)、回復を8週間ではなく、6ヵ月間の寛解と定義するよう提案されている。このことは、ほとんどの気分エピソードの自然持続期間は2～6ヵ月間にわたっており、エピソードの種類によってはそれ以上であることを思い起こさせる（躁病エピソードはより短く、うつ病エピソードはより長く、最も長いのは混合性エピソードである）。混合エピソードの持続期間は中程度であることを示唆している研究者もいる (39)。すべての気分エピソードを平等に扱い、再燃・再発に関してすべてに単一の定義を当てはめる場合には、6ヵ月間というより長い期間が回復の合理的なカットオフ値であり、それ以降のエピソードを新規の再発とみなすのが適切であると思われる。従って、回復の8週



表 5. 亜症候状態

理論的根拠	・ 亜症候状態は、カテゴリー的ではなくディメンション的なものである。亜症候性臨床状態では、症候基準を満たさないからといって、患者が良好な状態にあることにはならない。亜症候状態の概念は、寛解を表す、より低い症状水準の境界を想定している。亜症候状態をディメンション的なものと見なせば、症状や持続期間に厳密に基づいて症候を同定する必要がなくなり、又それが機能的障害をもたらす性質のものであるか否かという問題も回避できる
<b>亜症候性うつ病</b>	
タスク・フォースの推奨	・ 上限として、HAMD 又は MADRS のスコア 14 点、及び BDRS のスコア 16 点 ・ 下限として、HAMD 又は MADRS の総スコア 8 点、及び BDRS のスコア 9 点
<b>亜症候性躁病</b>	
タスク・フォースの推奨	・ 上限として、MRS 又は YMRS のスコア 14 点 ・ 下限として、MRS 又は YMRS の総スコア 8 点
妥当性立証の方法論	・ 12 ヶ月間にわたる再燃 / 再発を予測できること

HAMD = ハミルトンうつ病評価尺度, MADRS = モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度, BDRS = 双極性うつ病評価尺度, MRS = 躁病評価尺度, YMRS = ヤング躁病評価尺度

間基準の代替案としては、より長い期間（6 ヶ月間など）を検討することになるであろうが、その方がより妥当な定義であると判明する可能性もある。

#### タスク・フォースの推奨の要約（表 4 参照）

先行するエピソードに基づく定義の差別化を支持する実証的データが乏しいことを考慮して、タスク・フォースは現時点では、発端エピソード [の極性] とは無関係に、単一の定義を推奨する。すなわち、再燃は、発端エピソードの寛解から 8 週間後までに、再発は 8 週間後以降に、発現した新規エピソードとして、それぞれを定義する。

#### 亜症候状態

BPI 及び BPII 患者の双方において、症候としての重症度を満たさない程度の躁症状や抑うつ症状の方が、症候性の躁状態や抑うつ状態よりも広く見られることが、一貫して報告されてきた (54)。BPI あるいは BPII 患者を対象とした 3 年にわたる研究で使用された、自己評価型気分記録日誌（双極性障害患者の長期間にわたる疾患の発現を研究するうえで有用な手法）からは、患者は亜症候性の抑うつ症状を、全時間の約 25% で経験していることがわかった (54)。亜症候性の気分状態の方が、完全な症候性気分エピソードと比べて、再燃の危険度が高く (7, 55-57) [訳注 「完全な症状寛解と比べて」の誤りか]、また亜症候状態は認知、機能的能力 (functional ability)、及び健康に関連する生活の質 (QOL) の障害と関連していることも、研究によって示唆されている (7, 55, 56, 58, 59)。双極性障害に関する科学研究、及

び臨床での実践には、ともに、亜症候性症状を操作主義的に定義する指針が役に立つと思われる。ある意味では、双極性障害の症状のこのような局面は、除外によって定義される。現時点で（躁病、混合性、軽躁又はうつ病に分類さる）症候性エピソードを呈している患者は、通常は亜症候グループには分類されないであろう。同様に、寛解状態の基準を満たしている患者も、亜症候グループには分類されないであろう。症候及び寛解の閾値スコアについては、いずれも本論文の他のセクションで検討される。我々は、亜症候状態の定義に取り組むうえで、まず、患者が症候状態にあるか寛解状態にあるかを定義する基準を考慮に入れるべきであり、亜症候性重症度のスコアは症候状態と寛解状態の 2 つの境界で連続しているはずである、ということを受け入れる。

#### 提案された用語法の理論的根拠と考察

本稿で説明している明確な操作的定義には、いくぶん注意が必要である。いくつかの観察研究では採用されているが、これらの定義は、臨床試験で論理的に検証されていない。これらの定義は、現在最も頻繁に使用されている評価尺度を利用しているが、それらの評価尺度には重大な限界がある。それらのほとんどは、完全なエピソード（症候状態）にある入院患者を対象とした研究で開発されたものである (60)。多くの理由により、これらの評価尺度は、完全な症候状態に対してよりも、軽度の症状に対しての方が、感度が低いと推測される (61, 62)。うつ病評価尺度は、精神測定学の見地からは、双極性障害患者のみを対象として（それどころか、双極性障害患者が大半を占める集団を対象としても）開発されてこ

なかったため、更に限界がある。BPII 患者に関しては、うつ病評価尺度も躁病評価尺度も開発されていない。

最近開発された、いくつかの評価尺度では、これらの問題は解決されているため、双極性障害の亜症候状態を、疾患に関連するその他の要因との関連において評価・研究するうえで、より高い感度を示すはずである (26, 63)。

本論文中で我々は、いくつかの評価尺度について閾値スコアを提示しているが、それらの評価尺度には他にも欠点がある。それらは、双極性障害の症状に関して、行動成分を全範囲にわたって検証する性能が不足しているのである。因子分析を用いた研究により、双極性障害の症状は、過活動的、衝動的、躁病性認知的、うつ病的、不安的、精神病的、及び易刺激の状態といった主成分から構成されていることが指摘されている (62, 64) [訳注 躁病の症状について、前者の論文では不機嫌症、精神運動促進、精神病、快感増強、易刺激的攻撃性の5因子が、後者の論文では、衝動性、不安-悲観、過活動性、外観の苦悩、敵意、妄想/精神病の6因子が見いだされている]。特に、最も多く使われている評価尺度では、双極性障害のすべての相で顕著に見られる、不安症状を適切に評価することができない (65)。従って我々は、他の評価尺度を採用する場合には、ここに記載されたガイドラインを適用することを推奨する。また我々は、双極性障害の一連の症状ドメインを網羅し、障害のあらゆる範囲にわたる発現（亜症候性の患者や寛解した患者も含めて）をもとにして開発された評価尺度を使用すれば、より詳細な評価ができると予測している。IDSとそれに対応する QIDS、あるいは双極性障害症状評価尺度 (Bipolarity Inventory of Symptoms Scale; BISS) (66)、気分スペクトラム診断のための構造化臨床面接-面接版 (Structured Clinical Interview for Mood Spectrum, in the interview; SCI-MOODS)、及びその自己評価版 (in the self-report format; MOODS-SR) についての最近の研究からは、[これらの評価尺度が] このような考えに

基づく使用に適していると思われる (64, 66, 67)。最近の報告では、SCI-MOODSとMOODS-SRは、精神測定学的特性においても優れていることが示唆されている (67-69)。

亜症候状態に対するもう1つの注意事項として、我々は自己評価式気分記録日誌に基づく操作的ガイドラインを推奨しないが、それが臨床的に有用であり、検証し得る二級の支持仮説があることは認識している。

軽躁病は独特の二重の役割を果たしており、BPI患者においては亜症候性の躁状態を、BPIIにおいては診断確定のための症状を記述することになる。BPIIに関する症候基準の確立（特異的症状の選択、症状の持続期間、その他の疾患経過の特徴など）は、本論文の領域及び趣旨には含まれていない。

#### 亜症候性うつ病スコアと躁病スコアの統合

操作的観点から見ると、患者のスコアがうつ病もしくは躁病のいずれかの症候範囲内にある評価期間について解析した場合、どの患者も亜症候のカテゴリーからはずれるであろう。しかし、回復の亜症候範囲からはずれるためには、うつ病スコアと躁病スコアがともに寛解範囲にあることが必要と思われる。うつ病評価尺度で寛解状態にあり、躁病の亜症候範囲にある患者は、躁病の亜症候状態のカテゴリーに含まれると見なされる。躁病の境界スコアは、患者がBPI又はBPIIのいずれに分類されるかにかかわらず、同じものが適用されると思われる。

我々は、双極性障害の亜症候性症状状態を確立するガイドラインを推奨する。また、すでに確立されている臨床医用評価尺度や、開発中の他の評価尺度（双極性障害の症状の特徴をより広く網羅し、より鋭敏に変化を反映するようなもの）を利用して、これらの亜症候性症状状態の概念を、臨床試験に適用することを推奨する。亜症候状態は、カテゴリー的ではなく、ディメンション的な研究法及び概念である。亜症候性臨床状態という概念が意味しているのは、単に症候的基準を満たさないからと

表 6. 優位極性

理論的根拠	・患者の生涯にわたる病歴における気分エピソードの優位極性は、患者の治療的マネジメントに関して臨床的な関連があると思われる
タスク・フォースの推奨	・生涯にわたる気分エピソードの2/3以上がうつ又は躁いずれか一方の極性であるという定義に基づいて、うつ病優位型 (PD) 又は躁病優位型 (PM) に分けられる。混合優位型というカテゴリーの追加は現時点では推奨されない
妥当性立証の方法論	・12ヵ月間にわたり再燃/再発、及びその際の極性を予測できること

表 7. (A) 治療期発現感情交代 (treatment-emergent affective switch; TEAS)

理論的根拠	<ul style="list-style-type: none"> <li>因果関係は「あり」又は「なし」の一方に判定されるのではなく、特定の基準に基づいて可能性を判定されるものとする</li> <li>TEAS という用語は因果関係を特定するものではないので、「抗うつ薬誘発性交代」又は「抗精神病薬誘発性交代」という用語よりもふさわしいものである</li> </ul>
タスク・フォースの推奨	TEAS という用語、及び、因果関係、重症度、持続期間、治療介入からの時間枠に基づいた操作的定義の使用を検討すること
妥当性立証の方法論	12 ヶ月間にわたり再燃 / 再発を予測できるかどうか

## (B) 定義

因果関係	重症度	持続期間	治療介入 (最新の変更) からの時間枠
<b>治療期発現躁病性交代</b>			
明らかに関連あり	完全な症候性軽躁病, 躁病, 又は混合エピソード	1 日の時間の 50% より長く続く症状期が 2 日間以上連続	8 週間以下。2 週間以下の場合には治療の種類を特定すること (例 抗うつ薬関連性)
おそらく関連あり	2 つ以上の症状 (易刺激性又は多幸症, 思考競合, 誇大性, 睡眠欲求の減少など) 及び YMRS スコアが 12 点超	1 日の時間の 50% より長く続く症状期が 2 日間以上連続	12 週間以下
関連がありうる	気分又は活力の明らかな変化及び YMRS スコアが 8 点超	1 日に 4 時間以上続く症状期が 2 日間	12 週間以下
おそらく関連なし	一過性の症状であり, 環境又は外因によると見なせるもの		16 週間超
<b>治療期発現うつ病性交代</b>			
明らかに関連あり	完全な症候性うつ病	1 日の時間の 50% より長く続く症状期が 1 週間以上連続	8 週間以下。2 週間以下の場合には治療の種類を特定すること (例 抗精神病薬誘発性)
おそらく関連あり	2 つ以上の抑うつ症状及び MADRS スコアが 12 点超	1 日の時間の 50% より長く続く症状期が 1 週間以上連続	12 週間以下
関連がありうる	気分又は活力の明らかな変化及び MADRS スコアが 8 点超	1 日に 4 時間以上続く症状期が 1 週間	12 週間以下
おそらく関連なし	一過性の症状であり, 環境又は外因性によると見なせるもの		16 週間超

YMRS = ヤング躁病評価尺度, MADRS = モントゴメリー・アスペルグうつ病評価尺度

いって、それは患者の状態が良好であることを意味するものではないということである。更に、亜症候状態の概念は、それを越えれば回復したと見なせるような、[症候の基準よりも] より低い症状水準の境界を想定している。亜症候状態をディメンションとして見るのであれば、症状のどのような組合せと持続期間とが症候を構成するののかについて明言する必要がなくなる。更に、症状が機能的な障害をもたらすか否かという難問を回避することができる。従って、YMRS 又は MRS の総スコアが 10 点の BPI 又は BPII 患者は、研究期間中、症状を有し亜症候的であるため、期間中「健全な日々」を送っているとみなすことはできない。亜症候性症状に関する、臨床と関連した妥当性立証の方法論として考慮すべきものは、Judd ら (70) や Tohen ら (57) が最近報告しているように、12 ヶ月間にわたり再燃 / 再発を予測できる性能が挙げられる。他の考慮すべき妥当性立証の方法論には、機能的障害を予測する性能がある。

## タスク・フォースの推奨の要約 (表 5 参照)

**亜症候性うつ病:** 双極性障害におけるうつ病の症候の定義に基づいて、HAMD, BDRS, MADRS の 3 つの評価尺度すべてにおいて、やや重症のうつ病の閾値として 15 点程度のスコアを設定した場合、我々は亜症候性うつ病の上限として、HAMD 又は MADRS では総スコア 14 点、BDRS では 16 点を推奨する。寛解状態の定義に関して、HAMD 又は MADRS では上限スコアを 7 点、BDRS では 8 点と考えることにすると、我々は亜症候性うつ病の下限として、HAMD 又は MADRS では総スコア 8 点、BDRS では 9 点を推奨する。

**亜症候性躁病:** 双極性障害における躁病の症候の定義に基づいて、MRS と YMRS の双方の評価尺度において、やや重症の躁病の閾値として 15 点程度のスコアを設定した場合、我々は亜症候性軽躁病の上限として、MRS 又は YMRS の総スコア 14 点を推奨する。寛解状態の定義に関して、MRS 又は YMRS の上限スコアを 7 点程度

と考えることにすると、我々は亜症候性躁病の下限として、MRS 又は YMRS の総スコア 8 点を推奨する。

タスク・フォースはこれらの上限と下限を、BPI 及び BPII 患者を対象とした研究の双方に適用することを推奨する。BPII 患者の疾患経過に関する今後の研究から、これらの限界を修正する根拠が得られた場合、それに基づいて修正が行われるであろう。考慮すべき妥当性立証の基準としては、あらかじめ規定した期間にわたる再燃 / 再発を予測できる性能が挙げられる。

## 優位極性

患者の生涯にわたる病歴における気分エピソードの優位極性は、臨床的マネジメントにおいて極めて重要であると思われる。しかし、臨床に基づくこの概念について、分類学的な解釈は今のところ存在しない。

### 提案された用語法の理論的根拠と考察

Colom ら (71) は、双極性障害患者をうつ病優位型 (predominantly depressed; PD) と躁病優位型 (predominantly manic; PM) に分ける治療的観点について、新しい説を提唱した。それらの分類は、生涯のエピソードの 2/3 以上がどちらかの極性のものであることによって定義されている。提唱された、この経過の特定用語は、長期間にわたる治療方針の決定や転帰の予測に関して、妥当性のある予後予測要因であるかもしれない。

参照可能な文献からは、提唱されている優位極性の基準を満たす双極性障害患者は、全体の 45 ~ 70% であると推測され (72-74)、残りの患者は極性不明型 (polarity undetermined; PU) と考えられる。[優位] 極性が定義された患者のうち、約 50 ~ 60% は PD、約 40% は PM であった (71-73)。我々の知る限り、優位極性の概念を利用して行われている研究のうち、1つ (74) を除いたすべての研究において、PD 患者が大半であるという傾向が一様に示されていた。PU 患者を含む全患者を考慮した場合、PD の極性は 25 ~ 35% を占めると思われ

る。PD 極性はうつ病相からの発病と強く関連しており、PM 極性は躁病相からの発病と関連している (71, 72, 75)。PD 極性は BPII 患者の方がより多く認められ (72, 73)、診断されるまでの年数の長さとも関連している (73)。興味深いことに、優位極性の概念を利用せず、それぞれのエピソードを経験した日数のみを考慮した場合には、BPI と BPII 双方の患者において、うつ病が優位極性になるようである (54, 76, 77)。

この新たな、経過についての特定用語の提案をめぐっては、混合エピソードに関して疑問が生じることになる。“混合極性”のような新しいカテゴリーを検討すべきであろうか、それとも混合エピソードはどちらかの極性と関連づけるべきであろうか? この点については、十分な実証的情報が得られないため、混合極性の追加を支持することはできない。初回エピソードの極性とその後エピソードの極性との関連は、いくつかの研究で示されており (71, 72, 75, 77)、初回エピソードの極性を前方視的に観察する場合には、転帰の強力な予測因子になるかもしれない。妥当性立証に関しては、今のところ、標準的な方法論は存在しない。気分の優位極性について、臨床との関連における、検討すべき妥当性立証の方法論としては、あらかじめ規定した期間 (12 ヶ月間など) にわたり再燃 / 再発までの時間を予測できるかどうか、及び再燃 / 再発における極性を予測できるかどうかの検証が挙げられる。更に、混合性優位型群の妥当性の検討は、強く奨励される。

### タスク・フォースの推奨の要約 (表 6 参照)

我々は優位極性について、Colom らが提唱している定義 (71) の採用を推奨する。すなわち、生涯のエピソードの 2/3 以上が、うつか躁のいずれか一方の極性である (PD 又は PM)、というものである。現時点では実証的情報が十分でないため、混合優位型というカテゴリーの追加を支持することはできない。

表 8. 機能性

理論的根拠	・ 亜症候状態の特性、発症年齢、疾病のパターン、併存症、及び治療アドヒアランスが転帰に影響を与えているが、一見健全に見える双極性障害患者の場合、疾患が機能に及ぼす影響には、神経認知的プロフィールが影響している
タスク・フォースの推奨	・ 双極性障害患者の主要な問題に焦点を絞り、機能の 6 つの領域 (自律性、職業機能、認知機能、経済問題、対人関係及び余暇) を網羅する機能評価簡略検査 (FAST) の使用を検討すること
妥当性立証の方法論	・ 神経認知的情報処理

## 治療期発現感情交代

### 提案された用語法の理論的根拠と考察

数多くの医学分野において、我々は、急性症状が不規則な経過をたどる特徴を持つ慢性疾患に直面している。それらの分野で見られるのと同様に、「感情交代」の定義と属性の問題は、相互に関連する困難な課題である。改善の原因を治療に帰属させる場合と同様に、感情交代の定義はよくても操作的なものに過ぎず、相当な誤りの余地を残している。因果関係に関する推定は、あるかないか、というかたちで行うことはできず、特定の基準に基づいて、可能性がより高いかより低い、というかたちで行うことができるのみである。定義には、研究にできる限り一貫して適用できるようなものを、また臨床医にとっては予測において価値のあるようなものを、選択すべきである。これらの事象には「治療期発現感情交代」(treatment-emergent affective switch; TEAS) という呼称が相応しいと思われるが、その理由は、その呼称が因果関係を特定していないからである。「抗うつ薬誘発性交代」や「抗精神病薬誘発性交代」などの用語は、誤解されやすく危険である。

TEASの主要な基準となるのは、病状の変化を同定する(兆候の検出)うえでの症状の重症度及び持続期間の閾値と、原因となりうる治療的介入(治療における最新の変更)からの時間枠である。(DSM基準に完全に準拠した)軽躁病、躁病あるいは混合状態、又はうつ病エピソードの基準を使用すると、特異性はより向上するが、症候の定義が要求するよりも数が少ないか持続期間の短い症状に基づく基準を使用した場合よりも、感受性が劣ることになる。YMRSやMADRSなどの評価尺度は、カットオフの絶対値(8点超あるいは15点超)を用いて利用できるものの、感受性が過度に高くなり、交代を無意味に増加させ、偽の交代率が算出されてしまうことになる。

感情交代の定義を明記しているほとんどの研究では、単一の時間枠(原因となりうる治療の最新の変更から8~12週間など)を採用している。この基準は、簡単に設定できて、抗うつ薬や抗精神病薬が作用を発揮するのに必要な期間に対応している点では、妥当といえる。しかし、この基準が見逃してしまうのは、交代頻度が3ヵ月以下の患者に適用すると偽陽性となる可能性が高くなることや、またTEASが発現しやすい薬剤を継続的に投

与している場合には、偽陰性となる可能性が高くなることである。特定の治療法(抗うつ薬など)に原因を求めることは、間違いなく臨床的に有用である。そのためタスク・フォースは、感情交代が特定の治療の開始後2週間未満で発現した場合には、その治療法を可能な原因として考慮に入れ、「抗うつ薬関連 TEAS」のように呼ぶという案についても、今後検討していくことを推奨する。

### タスク・フォースの推奨の要約(表7参照)

我々は“TEAS”という用語の採用を推奨するとともに、因果関係(おそらく関連なし、関連がありうる、おそらく関連あり、明らかに関連あり、などのように表現される)、症状の重症度、持続期間、治療介入(治療における最新の変更)からの時間枠も考慮した、操作的定義の作成を、推奨する。TEASの定義の妥当性を立証するための、臨床に関連づけた方法論として検討すべきものは、12ヵ月間にわたって再燃/再発を予測できる性能が挙げられる。

## 双極性障害における機能的

近年明らかにされてきたのは、双極性障害では、うつ病相と躁病相に機能的障害が伴うだけではなく、気分正常の期間中にさえも、社会的、職業的、認知の各機能が重度に障害される危険にさらされているということである。気分正常期間中のこれらの機能的障害の原因を特定することは困難であり、それらがどの程度まで、体質的な神経病理や、気分状態変化の痕跡的な影響、未治療の併存精神疾患(パニック障害など)や併存身体疾患(肥満、心血管疾患など)の影響、投与中の薬剤の副作用の影響、あるいはこれらのうちのいくつかの組み合わせの表れであるのかについては、いまだに明らかになっていない(43, 78)。機能の障害は初回エピソードの後にさえも見られている(7, 40)。

疾患の急性エピソードの後には、残遺症状や亜症候状態がしばしば持続し、時には次のエピソードが始まるまでの間中ずっと認められる(57)。これらの症状の特性は、他のさまざまな要因(すなわち、発症年齢や疾病のパターン、特にエピソードの頻度、急速交代や混合状態の存在など)と相まって、双極性障害患者の機能的転帰に影響を及ぼすことは明らかである。併存症や治療アドヒアランスも関与していることは疑う余地はない。しかし、他の面では一見良好に見える患者の場合、疾患が機能に及

ばす影響をよく理解するために必要なのは、患者の社会的、職業的、神経認知的プロフィールを明確にすることである(78)。

双極性障害では、社会的機能の不良は広く認められる(79, 80)。しかし、この影響に関与している要因は多岐にわたることが判明しており、抑うつ症状のみが、社会適応の予測因子として一貫性がある信頼度も高いことが明らかになっている。歴史的には、人口統計学的因子(demographic factor)の方が、臨床評価項目と比べてより重きを置かれてきたが(81, 82)、パーソナリティーを臨床症状とともに検討しているより最近の研究では、神経質傾向(neuroticism)がうつ病症状とともに、社会機能の全般的な質の予測因子であることが判明している(83)。エピソード間の重症候性抑うつ状態もまた、社会機能の質に及ぼす影響のために重要である(7, 57)。興味深いことに、双極性障害のような再燃・再発を起こす疾患の場合、機能的障害と疾患との関連は、相互的である可能性が非常に高いと考えられる。機能的障害は疾患エピソードの出現にしばしば先行するが、これはおそらく、再発において何らかの認知的な脆弱性に関与していることを示しているものと思われる(84)。従って注目すべき重要な点は、社会適応を評価するうえで、気分は重要な要因の1つではあるが、圧倒的に重要というわけではないことである。人口統計学的評価項目や臨床評価項目の組み合わせ[パーソナリティー障害(境界性、反社会性)、男性であること、孤立、睡眠や身体疾患に対する投薬など]もまた、社会適応に強く関与している(84)。これら多数の要因間に関連や、要因ごとの関与について理解を深めることが重要であるが、それは要因によって治療や治療的介入に明らかに影響を受けやすいものもあれば(気分など)、臨床的に見て変えることが困難なもの(性別、パーソナリティー障害、社会環境など)もあるからである。

近年になって、双極性障害患者が経験するさまざまな問題を、生活機能との関連において分類する枠組みが開発されて[機能、障害、健康の国際分類(International Classification of Functioning, Disability and Health; ICF)], 幅広く採用されている。ICFは環境的及び心理社会的な観点を考慮に入れており、疾患の影響を3つの成分に分けている。すなわち、身体の構造及び機能、活動性と社会参加、そして個人的な環境要因である。ICFは幅広い成分を含んでいるため、特定の疾患に合わせて

修正することが可能であり、近年では数多くの研究者が双極性障害用のICF重要項目群の開発を試みている(84)。実用の面から言えば、双極性障害患者の機能性を記述して分類する評価手段で、しかも臨床医にも研究者にも同じように使えるようなものが必要である。そのような評価手段は、治療や長期的管理について情報をもたらす評価の基盤となるかもしれない。さまざまな患者集団において臨床的に利用できることを考慮しなければ、何らかの標準化された評価手段を使うことによって、この領域により精密に焦点を絞った研究ができるようになるであろう。しかし、広く普及するだけの価値を得るためには、そのような評価手段は使いやすく信頼性が高くなければならない。

注目すべき重要なことは、双極性障害患者の神経認知障害は、心理社会的機能障害の一因であり、またおそらくはその基盤であるが、統合失調症患者の神経認知障害とは異なっているということである(85)。双極性障害患者の認知障害が、さまざまな気分状態を通じて見られることは十分認識されており、50近くの研究で確実に立証されてきた(78)。気分正常の双極性障害患者も、同じ領域(認知の柔軟性、注意と言語の課題、特に言語の記憶)にわたって障害があることが示されてきた(86-88)。興味深いことに、機能の水準と相関していると思われるのは認知障害の程度・範囲であり(86)、機能の低い患者は認知の有意な障害を抱えている確率が非常に高い。この点については、気分正常の双極性障害において、言語記憶の障害が、心理社会的転帰の予測因子になりうるということが示されている。

従って、機能の評価は必然的に複雑になるので、洗練されていて簡単に実施できる評価法が必要である。最近開発されたそのような評価法の1つとして、機能評価簡略検査(Functioning Assessment Short Test; FAST)が挙げられる(89)。FASTは24項目からなる評価尺度であり、機能の6個の領域(すなわち、自律性、職業機能、認知機能、経済問題、対人関係及び余暇)を網羅している。FASTの記入に要する時間は約5分であり、双極性障害患者が直面する主要な問題に焦点が絞られている。いずれの気分状態でも実施可能であり、変化を検出できるようにデザインされている。更にFASTは、臨床と研究どちらの場面にも適しており、縦断的に使用して、薬剤や他の治療法の効果を検討することが可能である。しかしFASTはQOLを評価することがで

きないので、評価は臨床医が行うことになっている。このような限界はおそらく、これらのパラメータ (QOL) が重要な場合には、QOL も把握できる自己報告や活動に基づく評価法とあわせて FAST を利用することにより、克服できるであろう。最近開発された、経過と転帰を機能も含めて記述するための新しい手法は、Staging Models として知られ、医学の他の分野で利用されてきたが、最近ではこれを双極性障害にも使用することが提案されている (90)。この用語法 (機能性) の妥当性を立証するためには、今後更なる研究が必要である。

#### タスク・フォースの推奨の要約 (表 8 参照)

双極性障害における機能の評価は、従来の気分評価尺度では正確に行うことができない。最近の研究は、臨床的機能は神経認知的情報処理と関連していることを示している。しかしこのような側面については今後更に研究を行って、正確な関連性を判定する必要がある。最近の評価法 (FAST) は、双極性障害の機能を把握するために開発されてきたが、他の評価法ももうじき登場するはずである。これらの評価法は幅広く使用されること及び標準化が必要であるが、おそらく他の評価尺度と併用しながら、双極性障害患者における心理社会的障害の全面的な影響を認識するために使用されるのであろう。

#### 結 論

本論文の内容のほとんどは、臨床試験と観察研究で頻繁に使用される用語の定義に関する、既存の文献に基づいた統一見解である。ほとんどの場合、定義の妥当性は立証されていない。双極性障害の経過と転帰に関する合意された定義を提案するにあたって、我々は本論文のいくつかのセクションで、評価尺度の基準を強調した。その理由は、これらの定量的なアプローチは研究間の比較が可能であり、将来の臨床試験や観察研究における重要な基準 (組み入れ、除外、及び転帰の操作主義的定義) を提供するからである。ほとんどの臨床医は、この種の評価尺度を日常的に使用してはいない。我々が望むのは、臨床医が患者の評価や治療において、得られている情報のほとんどが定性的なものであっても、本稿に含まれる原則を適用することである。おそらく今回のアプローチは、最も重要と思われること、すなわち、診断と治療の決定を下す際に何を忘れてはならないかを考慮することによって、最も有益に適用できると思われる。というの

も、現行の DSM-IV による疾患分類システムでは、諸疾患の間に症状の厄介な重複があり、持続期間の条件はしばしば恣意的だからである。現行の疾患分類の更なる改良版、すなわち DSM-V や ICD-11 には、カテゴリー式システムの補助として、症状のディメンション式評価が採り入れられるかもしれないが、これは閾値下状態を評価する手段として利用できるかもしれない (91)。しかし、診断スキーマ (DSM であれ ICD であれ、別のものであれ) が、操作的評価法をもたらして、臨床的管理を経過に沿って適切な方向に導いてくれるようになることは、期待できない。今回の報告は、双極性障害の経過と転帰に関する、実証的な用語体系を開発していくうえで、はじめの一歩となるものである。次なる一歩は、タスク・フォースの推奨の妥当性を立証するための方法論を、観察研究と臨床試験の双方において今後開発し、双極性障害患者のケアにおいて、臨床的に意義深く有益な定義をつくりあげることである。

#### 謝 辞

本研究は国際双極性障害学会の主導のもとに行われた。編集にあたり Caron Modeas 氏の協力を得た。

#### 所 属

<sup>a</sup>Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, <sup>b</sup>McLean Hospital, Harvard Medical School, Belmont MA, <sup>c</sup>Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA, <sup>d</sup>Department of Psychiatry, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain, <sup>e</sup>Department of Psychiatry, Tufts University, Boston MA, USA, <sup>f</sup>Department of Psychiatry, Division of Mood Disorders, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, <sup>g</sup>CADE Clinic, Department of Psychiatry; and Discipline of Psychological Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia, <sup>h</sup>Department of Psychiatry, Case Western Reserve University School of Medicine / University Hospitals of Cleveland, Cleveland, OH, USA, <sup>i</sup>Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, <sup>j</sup>Department of Psychiatry, Federal University, UFRGS, HCPA, INCT-Translational Medicine, Porto Alegre, Brazil, <sup>k</sup>Department of Psychiatry, Warneford

## Tohen et al.

Hospital, Oxford, UK, <sup>1</sup>Department of Psychiatry, Stanford University, Palo Alto, CA, <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, <sup>3</sup>Department of Psychiatry, University of Newcastle Institute of Neuroscience, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK, <sup>4</sup>School of Psychiatry, University of New South Wales, and Black Dog Institute, Sydney, Australia, <sup>5</sup>Department of Neuropsychiatry, Kyushu University, Fukuoka, Japan, <sup>6</sup>Department of Clinical and Biomedical Sciences, Melbourne University, Melbourne, Australia

## 情報開示

MT は元 Eli Lilly & Co. 社員 (2008) であり、彼の配偶者は現在 Eli Lilly & Co. の社員かつ株主である；彼は顧問として以下の各社より謝礼金を受領した：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Wyeth。EF は以下の各社より Fine Foundation, the Pittsburgh Foundation, Forest Research Institute より助成金／研究支援を助成金／研究支援を受け た：Eli Lilly & Co., Novartis, Lundbeck, Servier；Pfizer より顧問料を受領した；また Guilford Press より印税を受領した。CLB は以下の各社より助成金／研究支援を受けた：Abbott, GlaxoSmithKline, Janssen, Eli Lilly & Co., NIMH；また以下の各社の顧問を務めた：Abbott, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., Pfizer, Sanofi-aventis。FC は以下の各社の講演を行った：AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Pfizer, Sanofi-aventis, Eli Lilly & Co., Tecnifar；また以下の各社の顧問団を務めた Shire, AstraZeneca。SNG は Pfizer より研究助成金を受領した；以下の各社の講演を行った：AstraZeneca, Pfizer；また Bristol-Myers Squibb より謝礼金を受け取った；彼自身及び彼の家族はいずれも製薬企業に対し出資を行っていない。LNY は以下の各社／機関より研究助成金を受領、又は講演を行うか顧問団を務めた：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Canadian Institutes of Health Research, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen, Michael Smith Foundation for Health Research, Novartis, Pfizer, Ranbaxy, Servier, the Stanley Foundation。GSM は以下の各社より医師主導治験のための資金提供を受けた：Eli Lilly & Co., AstraZeneca, Wyeth；以下の各社の顧問団を務めた：Eli

Lilly & Co., AstraZeneca, Wyeth, Pfizer；また以下の各社よりプレゼンテーションの謝礼金を受領した：Organon, Eli Lilly & Co., AstraZeneca, Wyeth, Pfizer, Sanofi-aventis, Janssen-Cilag；しかし、本論文の内容について GSM はいずれの製薬企業とも議論してはいない。JRC は以下の機関／各社より研究／助成金の支援を受けた：the Department of Defense, the Health Resources Services Administration, NIMH, the Cleveland Foundation, NARSAD, the Stanley Medical Research Institute, Abbott, AstraZeneca, Cephalon, GlaxoSmithKline, Janssen, Eli Lilly & Co., Lundbeck；以下の各社にて顧問団を務めた：Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dainippon Sumitomo Pharma, Forest Labs, France Foundation, GlaxoSmithKline, Janssen, NeuroSearch, Schering-Plough, OrthoMcNeil, Repligen, Servier, Solvay, Supernus Pharmaceuticals, Takeda, Wyeth；また以下の各社と卒後教育を行った：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, France Foundation, GlaxoSmithKline, Janssen / Johnson & Johnson, Schering-Plough, Sanofi-aventis, Solvay, Wyeth。WAN は以下の機関／各社より研究／助成金の支援を受けた：the Netherlands Organisation for Health Research and Development, European Union, the Stanley Medical Research Institute, AstraZeneca, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Wyeth；以下の各社より謝礼金／講演料を受領した：AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Pfizer, Servier, Wyeth；また以下の各社の顧問団を務めた：AstraZeneca, Cyberonics, Pfizer, Servier。EV は以下の各社／機関より助成金を受領し、及び／又は顧問を務めるか講演を行った：Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., Forest, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi-aventis, Servier, Shering-Plough, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), the Stanley Medical Research Institute, United Biosource Corporation, Wyeth。FK は以下の機関より助成金の支援を受けた：CNPq, CAPES, INCT, NARSAD, the Stanley Medical Research Institute；また以下の各社の顧問を務めるか講演を行った：Abbott, AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Janssen-Cilag, Servier。GMG は以下の各社より助成金を受領していた：Sanofi-aventis, Servier；また以下の各社より講演又は顧問の謝礼金を受領した：AstraZeneca, Bristol-



Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly & Co., Lundbeck, Plvital, Sanofi-aventis, Servier, Wyeth. TS は以下の各社／機関より研究資金／助成金を受領した: Abbott, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, JDS Pharmaceuticals, NIMH, Novartis, Pfizer, the Stanley Medical Research Institute; また Oregigin Therapeutics, Inc. に対し助言を行う契約を結び、顧問団を務めた; また Compact Clinicals より印税を受領した。GSS は以下の各社より研究支援を受け、及び／又は講演を行うか顧問を務めた: Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Dainippon Sumitomo Pharma, Eli Lilly & Co, GlaxoSmithKline, Janssen, Memory Pharmaceuticals, Merck, NIMH, Novartis, Otsuka, Pfizer, Repligen, Sanofi-aventis, Schering-Plough, Sepacor, Shire, Solvay, Wyeth; また Concordant Rater Systems に出資している。KNRC は Janssen-Ortho より医師主導治験のための資金の提供を受けた; 以下の機関より助成金の支援を受けた: the Stanley Medical Research Institute, NARSAD, NIDA; また以下の各社より講演会及び／又は顧問の謝礼金を受領した: Eli Lilly & Co., AstraZeneca, Janssen. HG は以下の各社／機関より研究支援を受けた: AstraZeneca, UCB Belgium, the Stanley Foundation, the NHS National Institute for Health Research / Medical Research Council UK; また以下の各社の顧問団を務めるか、もしくは講演を行った: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Pfizer, Sanofi-aventis, UBC. PBM は以下の各社の顧問を務め報酬を得た: Eli Lilly & Co., AstraZeneca; また以下の各社より顧問料もしくは講義の謝礼金を受領した: AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Janssen-Cilag, Lundbeck; しかし彼は現在いずれの製薬企業においても顧問を務めてはいない。SK は以下の各社より研究／助成金の支援を受けた: Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Pfizer, Asahi-kasei, Janssen, Tsumura, Ajinomoto, Yoshitomi, Meiji, Kyowa-Hakko, Sumitomo, Organon, Otsuka; 以下の各社で顧問を務めた: Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Pfizer, Mitsubishi, Ono, Astellas, Asahi-kasei, Shionogi, Otsuka; また以下の各社より謝礼金を受領した: Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Pfizer, Asahi-kasei, Janssen, Tsumura, Ajinomoto, Yoshitomi, Meiji, Kyowa-Hakko, Sumitomo, Organon, Otsuka, Astellas. MB は以下の機関／各社より助成金／研究の支援を受けた: the Stanley Medical Research Foundation, MBF, NHMRC,

Beyond Blue, the Geelong Medical Research Foundation, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Organon, Novartis, Mayne Pharma, Servier; 以下の各社の講演を行った AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Sanofi Synthelabo, Servier, Solvay, Wyeth; また以下の各社で顧問を務めた: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Servier。

監訳: 本村 啓介 (九州大学病院 精神科神経科 診療講師)

## 参考文献

1. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA et al. Report by the ACNP task force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1841–1853.
2. Tohen M, Bowden C, Calabrese J et al. The International Society of Bipolar Disorders task force on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2008; 10 (Suppl. 1): 1.
3. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 441–449.
4. Leucht S, Davis JM, Engel RR, Kane JM, Wagenpfeil S. Defining 'response' in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1903–1910.
5. Frank E, Prien RF, Jarrett JB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: response, remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851–855.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
7. Tohen M, Zarate CA, Hennen J et al. The McLean-Harvard first-episode mania study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2099–2107.
8. Hirschfeld RM, Calabrese J, Frye MA et al. Defining the clinical course of bipolar disorder response, remission, relapse, recurrence, and roughening. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 7–14.
9. Martinez-Arán A, Vieta E, Chengappa KNR, Gershon S, Mullen J, Paulsson B. Reporting outcomes in clinical trials for bipolar disorder: a commentary and suggestions for change. *Bipolar Disord* 2008; 10: 566–579.
10. Yatham L, Vieta E, Berk M, Tohen M. Moving the field forward: the impact of research driven educational initiatives on bipolar patients and providers. Presented at the 3rd Biennial Conference of the International Society of Affective Disorders, Lisbon, Portugal, 3–6, March 2006.
11. Fava M, Evins AE, Dorer DJ, Schoenfeld DA. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a

- novel study design approach. *Psychother Psychosom* 2003; 72: 115–127.
12. Rush AJ, Thase ME, Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 743–753.
  13. Vieta E, Jaeger J. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar Disord* 2007; 9: 1–2.
  14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
  15. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–389.
  16. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS). Psychometric properties. *Psychol Med* 1996; 26: 477–486.
  17. Berk M, Malhi GS, Cahill C et al. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar Disord* 2007; 9: 571–579.
  18. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Merger DA. A rating scale for mania. Reliability, validity, sensitivity. *Br J Psychiatry* 1979; 133: 429–433.
  19. Guy W. Clinical global impressions. In: Guy W, ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised (*DHEW Publ No ADM 76-338*). Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976: 218–222.
  20. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 790–812.
  21. Kendler KS. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments—revisited. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl. 30): 68–75.
  22. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 837–844.
  23. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E et al. The MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 224–231.
  24. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9. Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 606–613.
  25. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM et al. The 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR). A psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 573–583.
  26. Trivedi MH, Rush AJ, Ibrahim HM et al. The Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR), and the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rating (QIDS-C) and Self-Report (QIDS-SR) in public sector patients with mood disorders: a psychometric evaluation. *Psychol Med* 2004; 34: 73–82.
  27. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571.
  28. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck depression inventory (2nd ed. Manual). San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1996.
  29. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 221–225.
  30. Carmody T, Rush AJ, Bernstein I et al. The Montgomery Åsberg and the Hamilton Ratings of depression: a comparison of measures. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 601–611.
  31. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 1–7.
  32. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Defining remission on the Montgomery-Åsberg depression rating scale. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 163–168.
  33. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I. Implications of using different cut-offs on symptom severity scales to define remission from depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 215–220.
  34. Berk M, Ng F, Wang WV et al. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 106: 153–158.
  35. Post R, Altshuler LL, Leverich GS et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 124–131.
  36. Frye MA, Grunze H, Suppes T et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1242–1249.
  37. Thase ME, Carpenter L, Kupfer DJ, Frank E. Clinical significance of reversed vegetative subtypes of recurrent major depression. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 17–22.
  38. Chengappa KNR, Hennen J, Baldessarini RJ et al. Recovery and functional outcomes following olanzapine treatment for bipolar I mania. *Bipolar Disord* 2005; 7: 68–76.
  39. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 238–245.
  40. Tohen M, Hennen J, Zarate C et al. The McLean/Harvard First Episode Project: two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of major affective disorders with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 220–228.
  41. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217–224.
  42. Riso LP, Thase ME, Howland RH, Friedman ES, Simons AD, Tu XM. A prospective test of criteria for response remission relapse recovery and recurrence in patients treated with cognitive behavior therapy. *J Affect Disord* 1997; 43: 131–142.
  43. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. A four-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1106–1111.
  44. Ghaemi SN, Pardo TB, Hsu DJ. Strategies for preventing the recurrence of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl. 10): 16–23.
  45. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007.
  46. Hartong EG, Moleman P, Goodguin CA, Broekman TG, Nolen WA, LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 144–151.
  47. 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* 2005; 162: 1281–1290.
  48. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders—a randomised study. *J Affect Disord* 1997; 43: 151–161.

49. 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* 2000; 57: 481–489.
50. 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* 2006; 163: 247–256.
51. 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* 2005; 162: 2152–2161.
52. 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* 2003; 60: 392–400.
53. Calabrese J, Bowden C, 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* 2003; 64: 1013–1024.
54. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530–537.
55. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 807–811.
56. MacQueen GM, Marriott M, Begin H, Robb J, Joffe RT, Young LT. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 349–355.
57. Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR et al. Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed episodes. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 515–519.
58. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 254–259.
59. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord* 2004; 6: 379–385.
60. Marangell LB. The importance of subsyndromal symptoms in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl. 10): 24–27.
61. Bagby R, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2163–2177.
62. Cassidy F, Pieper CF, Carroll BJ. Subtypes of mania determined by grade of membership analysis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 373–383.
63. Dennehy EB, Suppes T, Crismon ML, Toprac M, Carmody TJ, Rush AJ. Development of The Brief Bipolar Disorder Symptom Scale for patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2004; 127: 137–145.
64. Swann CA, Janicak LP, Calabrese RJ et al. Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic cluster with different retrospectively-assessed course patterns of illness in randomized clinical trial participants. *J Affect Dis* 2001; 67: 123–132.
65. Kessler R, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593–602.
66. Bowden C, Singh V, Thompson P et al. Development of the bipolar inventory of symptoms scale. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 189–194.
67. Fagiolini A, Dell’Osso L, Pini S et al. Validity and reliability of a new instrument for assessing mood symptomatology: the Structured Clinical Interview for Mood Spectrum (SCI-MOODS). *Int J Methods Psychiatric Res* 1999; 8: 71–82.
68. Dell’Osso L, Armani A, Rucci P et al. Measuring mood spectrum. Comparison of interview (SCI-MOODS) and self-report (MOODS-SR) instruments. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 69–73.
69. Miniati M, Rucci P, Frank E et al. Sensitivity to change and predictive validity of the MOODS-SR questionnaire, last-month version. *Psychother Psychosom* 2009; 78: 116–124.
70. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 386–394.
71. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 13–17.
72. Rosa AR, Andreazza AC, Kunz M et al. Predominant polarity in bipolar disorder: diagnostic implications. *J Affect Disord* 2008; 107: 45–51.
73. Vieta E, Berk M, Wang W, Colom F, Tohen M, Baldessarini RJ. Predominant previous polarity as an outcome predictor of outcome in a controlled treatment trial for depression in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord*, [E pub ahead of print, 2009 March 24], doi: 10.1016/j.jad.2009.02.028.
74. Osher Y, Yaroslavsky Y, el-Rom R, Belmaker RH. Predominant polarity of bipolar patients in Israel. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1: 187–189.
75. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006; 47: 433–437.
76. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261–269.
77. Perlis RH, Delbello MP, Miyahara S et al. Revisiting depressive-prone bipolar disorder: polarity of initial mood episode and disease course among bipolar I systematic treatment enhancement program for bipolar disorder participants. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 549–553.
78. Malhi GS, Ivanovski B, Szekeres V, Olley A. Bipolar disorder: it’s all in your mind? The neuropsychological profile of a biological disorder. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 813–819.
79. Olley A, Malhi GS, Mitchell P, Batchelor J, Lagopoulos J, Austin M-P. When euthymia is just not good enough: the neuropsychology of bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193: 323–330.
80. MacQueen GM, Young LT, Joffe RT. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 163–170.
81. Pope M, Dudley R, Scott J. Determinants of social functioning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 38–44.
82. Goetz I, Tohen M, Reed C, Lorenzo M, Vieta E, EMBLEM Advisory Board. Functional impairment in

**Tohen et al.**

- patients with mania: baseline results of the EMBLEM study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 45–52.
83. Morriss R, Scott J, Paykel E, Bentall R, Hayhurst H, Johnson T. Social adjustment based on reported behaviour in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 53–62.
  84. Vieta E, Cieza A, Stucki G et al. Developing core sets for persons with bipolar disorder based on the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Bipolar Disord* 2007; 9: 16–24.
  85. Czobor P, Jaeger J, Berns SM, Gonzalez C, Loftus S. Neuropsychological symptom dimensions in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 71–92.
  86. Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224–232.
  87. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell P, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114–125.
  88. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord* 2007; 9: 103–113.
  89. Rosa AR, Sanchez-Moreno J, Martínez-Arán A et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 7: 3–5.
  90. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007; 100: 279–281.
  91. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007; 33: 886–892.

## ガイドライン

双極性障害の治療の安全性モニタリングに関する国際  
双極性障害学会 (ISBD) の統一見解ガイドライン

The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments

Bipolar Disord 2009; 11: 559-595. ©2009 著者  
雑誌編集 ©2009 John Wiley & Sons A/S

**目的:** 安全性モニタリングは双極性障害の治療の重要な一面である。その理由は、気分安定薬は重篤な副作用をもたらす可能性があり、それらの一部が既存の身体合併症を増悪させる可能性もあるからである。本論文では、双極性障害の治療に幅広く使用されている薬物の安全性モニタリングに関する国際双極性障害学会 (ISBD) のガイドラインについて概説する。これらのガイドラインの目的は、安全性と費用対効果のバランスを考慮に入れた推奨を提供すること、医原性の臨床上的問題と予防可能な臨床上的問題に焦点を当てること、及び双極性障害の治療の標準的構成要素として、治療の安全性モニタリングの幅広い実施を促進することである。

**方法:** これらのガイドラインは、統一見解に基づき、逐次改訂を繰り返し行う中で、ISBD 作業部会 (会長: Michael Berk) が作成したものである。その後、これらのガイドラインの適用性について、医療専門家の学際的グループにフィードバックを依頼し、最終推奨を作成した。

**結果:** 治療を受けている全双極性障害患者に対する一般安全性モニタリングの推奨、及び個々の薬物に対する特別モニタリングの推奨を記載した。

**結論:** これらのガイドラインは、徐々に発展しつつあるデータ (その多くが間接的データ) に由来しており、また実証的費用対効果データを最小限に抑えて指針を提示しているため、多岐にわたる臨床現場や医療資源に適応させるためには修正が必要である。治療を安全に行うためには、臨床的洞察力と監視が依然として不可欠な要素である。

Felicity Ng<sup>a,d</sup>, Oommen K, Mammen<sup>e</sup>,  
Ingeborg Wilting<sup>f,g</sup>, Gary S Sachs<sup>h,i</sup>,  
I Nicol Ferrier<sup>j</sup>, Frederick Cassidy<sup>k</sup>,  
Serge, Beaulieu<sup>l,m</sup>, Lakshmi N Yatham<sup>n</sup>  
and Michael Berk<sup>c,d,o,p</sup>

キーワード: 非定型抗精神病薬, 双極性障害,  
ガイドライン, 医原病, リチウム, 代謝, モ  
ニタリング, 気分安定薬, 安全性

Received 9 July 2007, accepted for  
publication 3 April 2009

Corresponding author:  
Professor Michael Berk  
Department of Clinical and Biomedical  
Sciences, Barwon Health  
University of Melbourne, Swanston Centre  
P.O. Box 281  
Geelong, Victoria 3220, Australia  
Fax: +61-3-5246 5165  
E-mail: mikebe@barwonhealth.org.au

## 序 文

身体合併症は双極性障害の治療と関連している。その理由は、身体合併症が広く認められること、向精神薬と関連していること、及びより不良な臨床転帰及びより大きな機能障害と関連していることである (1, 2)。肥満、心血管疾患、糖尿病などの疾患は、双極性障害患者に特

によく認められるが、この関連の一部は既知の危険因子 (喫煙、運動不足、向精神薬の作用など) によって、そしておそらくは共通の病因因子によって説明できるかもしれない (1)。従って、双極性障害患者の安全性モニタリングには2つの利点 [身体合併症の検出、副作用によって惹起される罹患と死亡の最小限化] がある。最も多く認められる身体合併症に対する効果的な予防策と予防的治療に利用できるものとして、安全性モニタリングが有用であることが更に強調されている。しかし、双極性障

全著者の所属機関と開示の情報は参考文献の前に記載してある。

害患者を対象とした治療薬濃度と心血管系リスクモニタリングの最近の監査の結果、米国ガイドラインの推奨する最低限のモニタリングでさえも受けていた患者は約半数にすぎなかったことが判明している (3)。ガイドライン推奨の遵守不良は、双極性障害患者や精神障害患者に特別なことではないが (4)、双極性障害患者の安全性モニタリングに特有な障壁としては、安全性モニタリングに焦点を当てているガイドラインが不足していること、患者側の病識又はアドヒアランスの問題、臨床現場において精神科医療が他の身体医療から離れていることなどが挙げられると思われる (5)。

我々の知る限りでは、双極性障害患者の重篤副作用モニタリングにのみ焦点を当てているガイドラインは公表されていないが、この種のガイドラインは統合失調症 (6)、個別の薬効群 (非定型抗精神病薬など) (7, 8)、一部の個別薬物 (9) に対して開発されている。双極性障害に関する米国精神医学会の診療ガイドライン (10)、児童青年双極性障害財団の治療ガイドライン (11)、NICE (英国国立医療技術評価機構) ガイドライン (12)、CANMAT (気分・不安治療に関するカナダネットワーク) ガイドライン (13, 14) は、安全性モニタリングの特性を検討しているが、主として双極性障害の症状に対する治療に焦点が当てられている。この不備に対処することを目的として、ISBD (国際双極性障害学会) は、双極性障害の治療に使用する主な薬物に関連している可能性のある重篤副作用モニタリングの一連の診療ガイドラインを開発するよう、作業部会 (会長: Michael Berk) に委任した。このガイドラインの主要目的は次の3項目である: 1) 安全性と費用対効果のバランスを考慮に入れている安全性モニタリングの推奨を提供すること、2) 薬物誘発性副作用の発現及びその予防が望ましいことを強調すること、3) 双極性障害の治療の一環として、治療の安全性モニタリングの国際的実施を促進すること。

このガイドラインは安全上の懸念、具体的には双極性障害の治療に使用する薬物によって惹起されるか又は増悪する可能性のある重篤疾患の評価・予防に焦点を当てている。なお広く認められかつ/又は煩わしいものであるが、健康上重篤な脅威がない副作用 (たとえば、振戦など抗精神病薬誘発性パーキンソン症候群) については検討していない。同様に、薬物相互作用に関しても、重篤な有害事象を惹起する可能性のあるもの (たとえば、

リチウムと非ステロイド性抗炎症薬、ラモトリギンとバルプロ酸) のみ検討する。たとえ各薬物群の特定の副作用の概要を紹介しつつ、モニタリング推奨の背景を記載してはいても、本論文は双極性障害の治療、双極性障害の治療の副作用プロフィール、双極性障害のマネジメントのレビューではない。更に、これらのガイドラインは、気分安定作用が立証されており、双極性障害の治療によく使用されている薬物 (リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、非定型抗精神病薬など) に限定してある。他のさまざまな生物学的治療 (抗うつ薬、ベンゾジアゼピン系薬物、気分安定薬としての有効性のエビデンスが限られている抗けいれん薬、電気けいれん療法など) も双極性障害の治療に使用されているが、ISBD 作業部会は、これらの治療法をガイドラインに組み入れなかった。その理由は、これらの治療法は同様な安全性モニタリングの要請がない、あるいは主要な治療法でないからである。このようにして、これらのガイドラインの範囲を定義することによって、ISBD 作業部会は、双極性障害に対して最も幅広く使用されている薬物と関連している可能性のある重篤な健康上の問題の安全性モニタリングについての簡潔な文書を臨床医に提供することを願っている。

ISBD 作業部会は、まず双極性障害患者の安全性モニタリングに関する関連文献、及び既存のガイドラインを検討した後、内部レビューのための暫定的ガイドラインを起草し、このガイドラインを開発した。起草は繰り返し行い、作業部会内で統一見解が得られるまで継続した。その後、作業部会が起草したガイドラインは、カナダ、オランダ、英国、オーストラリアの医療専門家の学際的グループに配布して、フィードバック (特に日常臨床診療への適用性に関連して) を要請した。この学際的グループは、主に精神科医から構成されていたが、老年科医、薬剤師、薬剤疫学専門家も参加した。精神科医は全員臨床現場で勤務しており、多岐にわたる専門知識 (児童・青年期の精神医学、老年精神医学など) を兼ね備えていた。ガイドラインを一層改善するコメントも組み入れた。

費用便益の原則を受けて、モニタリングに提唱された安全性のパラメータは、よく認められ、医学的に重要なもの、あるいは稀であるが重篤な可能性のあるものである。このガイドラインの推奨は、現時点での知識に基づく安全性モニタリングに関する統一見解であり、一連の最終的な臨床管理指針ではない。この提唱ガイドライン

が統一見解によって、間接的エビデンス（その多くが低レベルエビデンス）を基に開発されたことと、双極性障害治療時の安全性モニタリングの費用便益比についての実証的データに基づく引用が最小限であることなどを考慮すると、こうした限界を考慮に入れて解釈することが必要であると共に、日常診療では柔軟かつ状況に合わせて適用する必要がある。ガイドラインの推奨は社会文化因子（地域医療のニーズ、優先順位、社会基盤、資源など）、及び深まりつつある知識と専門家の意見の影響を受けているため、例外なく普遍的に適用し得ることは期待できない。しかし、このガイドラインを直接的に適用できない場合であっても、参考として、また地域に関連したガイドラインの開発の推進力として機能することが期待される。

## ISBD ガイドラインの様式

双極性障害患者の安全性モニタリングにあたっては、以下の事項を考慮に入れる必要がある：既存の身体疾患、有害作用の危険因子、併用薬、選択した気分安定薬の副作用プロフィール、臨床因子（治療とフォローアップに対するアドヒアランスなど）。このガイドラインにおいて、我々は一連の基本的モニタリングパラメータを全双極性障害患者に対して提唱しているが、この提唱は双極性障害に関連して認められる精神疾患以外の合併症、及び気分安定薬の多種多様な薬効群に共通している副作用に基づいている。基本的モニタリングパラメータは、“双極性障害患者における基本的安全性モニタリング”のセクションで説明してある。これらの基本的パラメータに加えて、我々は個々の薬物投与時に特別にモニタリングすべき追加パラメータを別個に提唱している。これらの“追加”モニタリングパラメータは、“副作用の追加モニタリング”のセクションで説明してある。この安全性モニタリングの“基本的+追加”アプローチ法を図1に要約したが、これが簡潔、実践的、かつ費用対効果が妥当な臨床支援になることを願っている。“特殊な患者集団”のセクションでは、ある特殊集団（すなわち、小児及び青年、妊婦及び授乳婦、高齢者）の治療における安全性モニタリングについて取り上げている。“実施上の配慮”のセクションでは、これらのガイドラインの臨床現場での実施における多少の配慮について触れている。最後に、限界は“ISBD ガイドラインの限界”のセクションで説明してある。

## 双極性障害患者における基本的安全性モニタリング

双極性障害患者は、多数の理由（精神状態不良に由来する身体合併症、有害な生活様式因子、物質使用の併存、向精神薬に伴う副作用、包括的医療の利用に障壁があることなど）から更なる医療負担を負わされていると思われる(1, 5, 15)。双極性障害患者が身体疾患に罹患すると、今度は病的状態、死亡、障害がもたらされ、更なる医療費が必要になる(5)。特に、双極性障害患者の場合、心血管疾患とその危険因子（すなわち、肥満、喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症）の罹患率が高いことが十分立証されている(16-18)。双極性障害患者の死亡率は、一般人口の死亡率よりも2倍超高いが、ほとんどが自然死であり、最も多い死因は心血管疾患であった(19)。メタボリックシンドロームは、心血管系危険因子〔腹部肥満、アテローム性脂質異常症（トリグリセリド上昇、高比重リポ蛋白低値）、高血圧、空腹時高血糖など〕の一群を指しているが、これの罹患率もまた双極性障害患者では極めて高い(16, 17)。メタボリックシンドロームの重要性は、2型糖尿病と心血管疾患の多重危険因子として特定されることであり、さまざまな研究グループがさまざまなメタボリックシンドロームの基準を提唱している(20)。心血管系リスクは、代謝系副作用や心血管系副作用が発現しにくい薬物の選択、これらの副作用発現のモニタリング、標的とした介入によって改善すると思われる(21, 22)。一方、双極性障害患者に対して精神科的治療を行うことによっても、心血管系の死亡率、自殺以外の死亡率、全死亡率が低下すると思われることから、双極性障害の治療は、より優れた身体医療と関連している可能性があることが示唆される(23)。これらの結果から、双極性障害の管理に身体健康パラメータのモニタリングを組み入れることの必要性が認識される。

## ISBD のモニタリングの推奨

最低限の標準的ケアとして、表1（図1にも提示）のパラメータのモニタリングを双極性障害の治療開始時点で全患者に行うよう、我々は提唱する。治療開始時点のこれらの基本的モニタリングパラメータとしては、腹囲及び/又はBMI〔体重(kg)を身長(m)の二乗で割ることによって算出(kg/m<sup>2</sup>)〕、血圧、全血球数（すなわち、ヘモグロビン、血小板、白血球）、電解質、尿素、クレアチニン、肝機能検査、空腹時血糖値、空腹時脂質

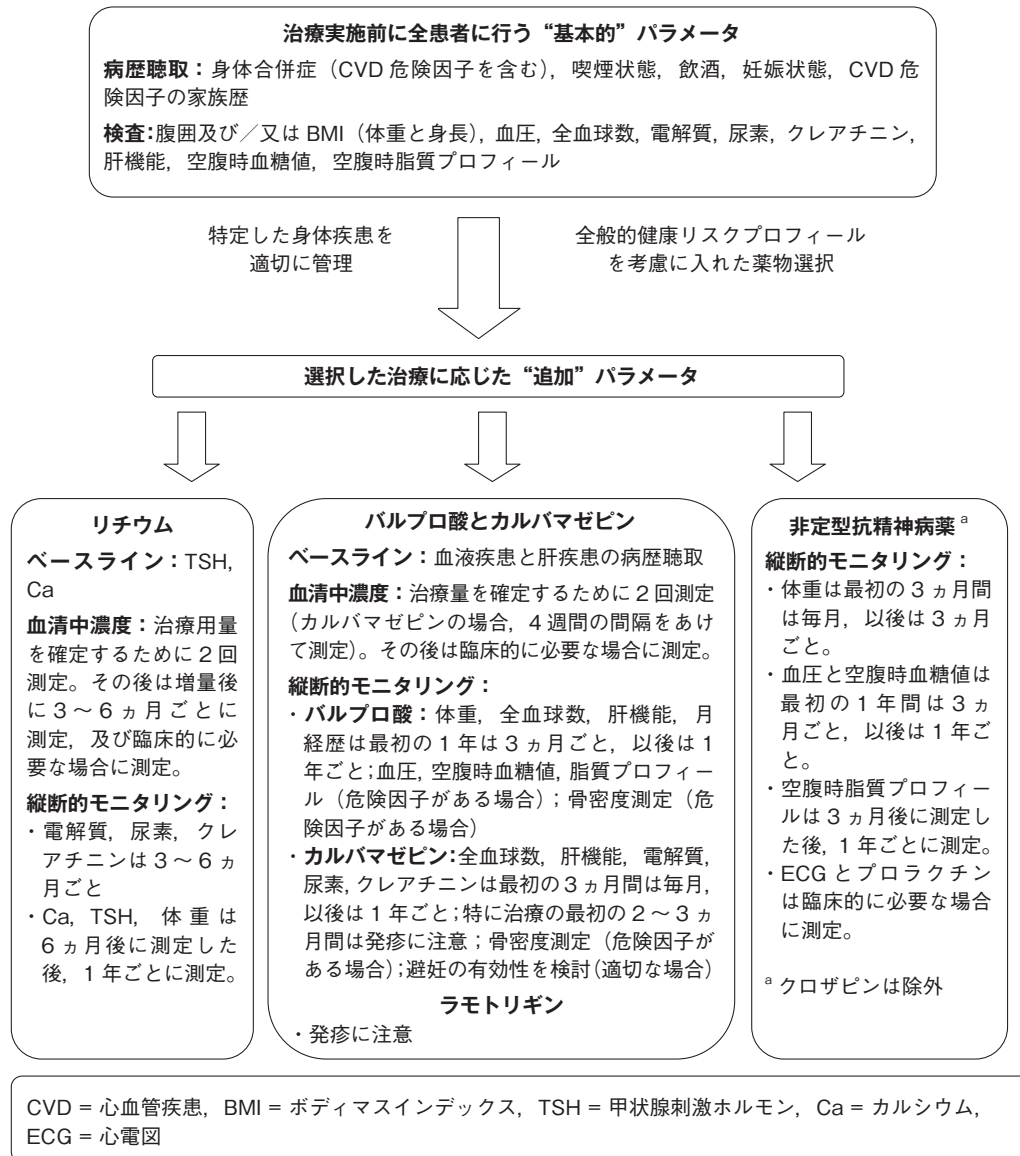


図1. 双極性障害患者の安全性モニタリングのアルゴリズム

プロフィール [総トリグリセリド, 総コレステロール, LDL (低比重リポ蛋白) コレステロール, HDL (高比重リポ蛋白) コレステロール] などが挙げられる。更に, 病歴, 喫煙状態, 飲酒, 家族歴 (心血管疾患, 脳血管疾患, 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病) も確認すべきである。妊娠可能年齢の女性患者の場合, 妊娠の可能性を考慮すべきであり, 臨床的に必要な場合は妊娠検査を行うべきである。一部の気分安定薬の催奇形作用を考慮すると, 妊娠の可能性のある女性患者とは避妊及び妊娠計画について話し合うべきである。

場合によっては, 空腹時の値よりも, 非空腹時の値の方が実用的と思われる。たとえば, 患者が空腹時血液検

査の指示に従う可能性が低い場合や, 血液検査のみを目的として来院する場合である。2回別々の検査で非空腹時又は随時血糖値が 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 超であった場合, 又は“明らかな高血糖の症状” [すなわち, 多尿 (大量の希釈尿), 多飲, 説明不能の体重減少など] を1回認めた場合, 糖尿病と診断する (24)。診断を目的として, ヘモグロビン A<sub>1c</sub> 値を定期的に測定することは推奨されないが (24), 非空腹時のヘモグロビン A<sub>1c</sub> 値が7%以上は糖尿病を強く示唆しており, また5.8%以上は更なる診断検査の適応である (25)。同様に, 非空腹時の総コレステロールが 200 mg/dL (5.2 mmol/L) 以上, 又は非空腹時の HDL コレステロールが 40 mg/dL



表 1. ISBD が推奨する全双極性障害患者の安全性モニタリングの基本的パラメータ

推奨	
病歴聴取	<ul style="list-style-type: none"> <li>・病歴</li> <li>・喫煙状態と飲酒</li> <li>・家族歴 (心血管疾患, 脳血管疾患, 高血圧, 脂質異常症, 糖尿病)</li> <li>・妊娠と避妊 (妊娠の可能性のある女性患者の場合)</li> </ul>
診察	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹囲及び / 又は BMI [体重 (kg) / 身長 (m) の二乗]</li> <li>・血圧</li> </ul>
検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全血球数</li> <li>・電解質, 尿素, クレアチニン</li> <li>・肝機能検査</li> <li>・空腹時血糖値</li> <li>・空腹時脂質プロファイル</li> <li>・妊娠検査 (臨床的に必要な場合)</li> </ul>

(1.0 mmol/L) 未満は、脂質異常症の可能性を示しているため、空腹時脂質プロファイルにて裏付けることが理想である (26)。トリグリセリドと LDL コレステロールの評価にあたって、非空腹時脂質プロファイルは適切ではない。その理由は、トリグリセリドは食後に上昇するからであり、LDL コレステロールはトリグリセリド値が 400 mg/dL (4.5 mmol/L) 超の場合に不正確となる計算から間接的に導き出されるからである。しかし、non-HDL コレステロール (すなわち、総コレステロールから HDL コレステロールを差し引いたもの) は、非空腹時の血液検体から算出してもよく、その目標値は冠動脈疾患患者では 130 mg/dL (3.4 mmol/L) 未満、2つ以上の冠動脈疾患の危険因子がある患者では 160 mg/dL (4.1 mmol/L) 未満、その他すべての患者では 190 mg/dL (4.9 mmol/L) 未満である (26)。

提唱した基本的パラメータは、迅速に検査でき、かつ比較的費用が安く、数多くの理由から適切である。これらのパラメータは、さまざまな投薬群にわたって、ベースライン評価項目として有用であり、心血管疾患、2型糖尿病、メタボリックシンドロームに罹患しやすい患者集団の臨床的スクリーニングとしても機能する。この臨床的スクリーニングによって、早期介入の機会が提供されると共に、これらの心血管系危険因子を考慮に入れた向精神薬の選択の機会も提供される。運動や食事に加えて、減煙・節酒及び / 又は禁煙・禁酒の忠告・動機付け強化は、安全性モニタリングの一環ではないが、持続的管理の一環としてベースライン評価に容易に組み入れられる治療介入法であると思われる。

これらのベースラインパラメータは、既存のガイドラ

インとは幾分異なっている。CANMAT ガイドラインは最も包括的な推奨ベースライン臨床検査一覧を提示しており、これには我々が推奨している基本的モニタリングパラメータに加えて、凝固検査、検尿、物質使用の尿毒性検査、TSH (甲状腺刺激ホルモン)、プロラクチン、心電図、一定条件下での 24 時間クレアチニンクリアランスが組み入れられている (13)。これらの検査は双極性障害のベースライン評価として有用ではあるが、必ずしもすべての双極性障害患者の安全性モニタリングの必要事項と関連していないため、我々の基本的安全性モニタリングの推奨には組み入れていない。ガイドラインの推奨に相違があることは、異常所見が生じる可能性の考慮、費用、複雑さ、及び首尾一貫したガイドライン遵守とのバランスを取りつつ、発現率と重症度がさまざまな広範囲に及ぶ有害作用を検出するにあたって、最適な閾値を決定することが困難であることを反映している。

### 副作用の追加モニタリング

双極性障害の治療に用いる薬物のうち、安全性モニタリングが必要な薬物は以下のように分類される：リチウム、抗けいれん薬 (バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン)、非定型抗精神病薬。

#### リチウム

双極性障害の急性期治療及び予防的治療を行う際、リチウムはファーストライン治療薬として選択される (27)。リチウムの使用は自殺既遂率がより低いことと関連している (28-30)。

#### 副作用

リチウムは体重増加を惹起する可能性があると共に、さまざまな有害作用 [消化器 (悪心、嘔吐、腹痛、食欲喪失、下痢など)、腎 (腎性尿崩症)、尿細管間質性腎疾患など)、神経 (振戦、認知障害、頭蓋内圧亢進など)、内分泌 (甲状腺機能障害、副甲状腺機能障害など)、心 (良性心電図変化、伝導異常など)、皮膚 (瘡瘍、乾癬、脱毛など)、血液 (良性白血球増加症など)] を惹起する可能性がある。以下にリチウム関連の重篤副作用について考察する。十分デザインされている研究が不足しているため、信頼できる発現率の推定値は入手できないことが多い。安全性モニタリングの観点に基づくと、リチウムの毒性、腎と内分泌の有害作用、及び薬物相互作用の可

能性が、何よりもまず懸念される。

### リチウム中毒

リチウムは治療有効域が狭いが、このことは血清中濃度変化が比較的小さくても、治療効果なし又は中毒が惹起される可能性があることを意味している。リチウム中毒の予防は極めて重要である。その理由は可逆的な臓器障害や死亡がもたらされる可能性があるからである (31, 32)。慢性的な中毒状況下では、リチウム中毒はより幅広い症状の出現と関連するかもしれない (33)。リチウム中毒の予防法としては、適切な投薬及び予防策に関する患者教育 (十分な水分摂取を確実に行うこと、相互作用する薬物を回避することなど) が一助になる。投薬量の調整に役立つ要素としては、リチウムの血清中濃度、症候性反応、副作用の発現・変化、患者の中毒に関する危険因子の認識が挙げられる。腎排泄減少はリチウム中毒の危険因子の1つであり、腎疾患 (リチウム誘発性の腎の変化を含む)、脱水、薬物相互作用によって惹起される可能性がある (34)。高齢患者の場合、器質性脳症候群患者と同様に (36)、身体合併症、多剤併用療法、年齢関連の臓器変化のために危険性が増大していると思われる (35)。疾患コントロールの余地がある時はいつでも、リチウムを治療範囲の下限値の用量で投与することによって、リチウム中毒の危険性は減少すると思われる。リチウム中毒が発現した場合、これをできる限り早期に検出して、更なる進行、非可逆的の合併症、死亡を防止することが重要である。患者・家族教育は、早期中毒症状の確認の一助になると思われる。早期中毒症状として多く認められるものは、神経 (粗大な振戦、眠気、嗜眠、脱力感、激越、筋攣縮、運動失調、構音障害など) の症状であるが、それと共に消化器 (嘔吐、下痢など)、心血管 (めまい、失神、不整脈など)、腎 (多尿、多飲など) の症状もよく認められる (37)。リチウム中毒は救急疾患として治療すべきである。リチウム中毒の症状はリチウム濃度と相関しておらず、またリチウム中毒は一般人口由来の治療基準範囲内の濃度で発現する可能性があるため (特に高齢患者)、安全性モニタリングはリチウムの血清中濃度ではなく、主に症状によって管理しなければならない (35, 38)。

### 腎の副作用

リチウム誘発性の腎の副作用としては、急性リチウム

中毒による腎への影響 (腎機能不全、急性腎不全等) (32, 39)、慢性尿細管間質性腎疾患、腎性尿崩症 (40, 41) などが挙げられる。本セクションでは、慢性尿細管間質性腎疾患と腎性尿崩症について考察する。その理由は一般にリチウム中毒の急性症状とは対照的に、これら2つの疾患は潜行性であり、安全性モニタリングとより大きく関連しているからである。リチウム中毒の危険性は腎機能障害存在下で増大するため、腎の安全性モニタリングは一層重要である。

リチウムは慢性腎疾患 (糸球体腎症、尿細管間質性腎症、ネフローゼ症候群、腎不全など) と関連しており (41, 42)、これらの疾患は臨床現場では過小評価されてしまう可能性がある (41-43)。たとえリチウムを中止したとしても、腎疾患は進行し続ける可能性があることは注目すべきである (41)。しかし、大半の患者はリチウム療法を長期間にわたって受けても、腎機能障害を発症しないと思われる。リチウム療法を15年間以上受けた患者142例を対象とした横断研究では、糸球体濾過率が低下していた患者は21%、最大尿濃縮能が低下していた患者は44%であった (43)。リチウム療法を4~30年間受けた患者114例を対象とした後方視的デザインの別の研究では、腎機能不全 [クレアチニンの血中濃度が1.5 mg/dL (132.6  $\mu$ mol/L) 以上と定義] に分類された患者は21%であった (44)。回復不能の腎損傷は、クレアチニン濃度がより高値の場合に発現する傾向にあり、腎機能低下は概して遅いため (“クリーピングクレアチニン現象”) (44)、進行性腎疾患を安全性モニタリングによって早期段階で検出することが可能である。リチウム誘発性慢性腎疾患の危険因子については議論されているが、リチウム療法の期間がより長いこと、リチウムの累積用量がより多いこと、高血圧、糖尿病、他の腎毒性薬の併用投与、リチウム中毒の既往歴、腎性尿崩症などが挙げられると思われる (42, 44)。これらの危険因子が認められる患者は、腎の安全性モニタリングをより注意深く行うことによって恩恵を被ると思われる。

腎性尿崩症はADH (抗利尿ホルモン) に対するネフロン遠位尿細管の不感受性による腎濃縮能障害が特徴的であり、主な症状は多尿と多飲である (45, 46)。リチウムは多数の尿濃縮機序 (集合管のアデニル酸シクラーゼ阻害、腎尿細管におけるアクアポリン-2、尿素輸送体、上皮ナトリウムチャネル、酸/塩基輸送体の調節障害など) を通じて、腎性尿崩症を惹起する (46, 47)。

リチウム誘発性腎性尿崩症の発現率と罹患率は十分立証されていないが、後天性腎性尿崩症の原因のうち、最も多い原因はリチウムと考えられている (45, 46)。Botonらの研究レビューでは (40)、リチウムの長期療法を受けていた患者のうち、腎濃縮能障害が認められた患者は54%、明らかな多尿が認められた患者は19%であることが示唆されている。リチウム療法を15年以上受けた患者142例の場合、腎性尿崩症は12%の患者に認められたことが、Benzらの研究で見いだされている (43)。より長期間にわたるリチウム療法、及び他の向精神薬の併用投与が、リチウム誘発性腎性尿崩症発現の危険因子と考えられる (45, 48, 49)。リチウム中止から最長1年間にわたる研究では、リチウム誘発性腎性尿崩症の腎濃縮能障害の著明な改善や正常化さえも報告されているが (48, 50, 51)、持続して認められることも立証されており (48, 52)、リチウム中止から長年にわたって持続して認められていることもある (53)。リチウム誘発性腎性尿崩症は口渴が持続するため概ね良性であるが、体液喪失に陥る危険があるため (54)、腎性尿崩症の存在と体液喪失の危険性の双方のモニタリングが必要である。リチウムの副作用を除くと、リチウム療法を行っている患者の多尿と腎の問題を評価する場合、心因性多飲症 (55) と身体疾患 (糖尿病、合併腎疾患など) を念頭に置くべきである。

### 甲状腺と副甲状腺の副作用

リチウムと甲状腺機能低下症との関連は十分立証されている。英国の一般集団を対象として20年間の縦断研究を行ったWhickham Surveyでは、特発性甲状腺機能低下症の推定年間発現率は、女性0.35%、男性0.06%であった (56)。一方、リチウム療法を行った患者を対象とした2報の縦断研究の報告によると、特発性甲状腺機能低下症の女性と男性の推定年間発現率は、それぞれ2.3%と0.4% (57)、2.27%と0.68% (58)であった。これらの研究では同じ甲状腺機能低下症の定義が採用されていないが、TSH上昇と甲状腺ホルモン補充療法が双方の研究で定義に含まれていた。更に、これらの研究では、女性と既存の甲状腺自己抗体が、リチウム誘発性甲状腺機能低下症発現の危険因子として裏付けられていた。しかし、双極性障害患者の場合、甲状腺自己抗体の保有率が高いことが報告されているが、甲状腺自己抗体は安全性モニタリングの候補として不十分である。その

理由は、甲状腺自己抗体はリチウム曝露と明確に関連しておらず (59)、リチウム誘発性甲状腺機能低下症発現の予測因子としての特異度があまりにも低いため、通常検査の費用を正当化できないからである。リチウムと甲状腺機能亢進症との関連は、裏付けする文献が症例報告に限定されており、また甲状腺機能亢進症の発現率があまりにも低いため、既存の縦断研究では因果関係を証明できないことからあまり明確ではない (60)。甲状腺機能低下症は多臓器に影響を及ぼすと共に、気分にも悪影響を及ぼすため、甲状腺機能のモニタリングは、リチウム療法を行っている患者に対して適応になる。急性感情エピソードが発現している最中、及びリチウム療法開始時点では、甲状腺機能検査結果の一過性の軽度変動が認められる可能性があることは注目に値する (61-63)。従って、甲状腺機能検査結果が異常の際は、数週間後に再検査を行って、甲状腺精査の紹介の適応となるか否かを判定することが望ましい。

リチウムは副甲状腺機能亢進症を惹起することが知られている。推測されている介在機序としては、副甲状腺過形成及び/又は腺腫の誘導 (64, 65)、及びカルシウム感受性受容体の閾値変化 (65, 66) とグリコゲン合成酵素キナーゼ3b阻害 (67) による副甲状腺ホルモン分泌のネガティブフィードバックループ阻害などが挙げられる。慢性腎不全患者の場合、二次性・三次性副甲状腺機能亢進症が認められることもあるが、これはリチウム又は他の原因によって惹起されたものと思われる (65)。原発性・三次性副甲状腺機能亢進症では、過剰な副甲状腺ホルモンが骨吸収増大と高カルシウム血症をもたらすが、この際に無症状のこともあれば、合併症 (腎結石、心不整脈、骨減少症/骨粗鬆症、精神変調など) が惹起されることもある (67)。リチウム誘発性副甲状腺機能亢進症の罹患率は十分立証されていないが、リチウム療法を15年以上行っていた患者の場合、点有病率は2.7% (一般集団よりも7.5%高値) と報告されている (65)。カルシウム濃度上昇を1回認めたからといって、それは副甲状腺機能亢進症の検査が必要であることを意味しておらず、ほとんどの場合、まず反復測定を行って、高カルシウム血症の診断の裏付けをした方が適切と思われる (68)。血液pHと蛋白濃度が変化している状態では、イオン化又は“遊離”カルシウムアッセイの方が正確と思われるが、幅広く行われている総カルシウム濃度測定の方が便利であり、副甲状腺機能亢進症のスクリーニン

グ及び診断目的に適しているとみなされている (68)。

### 体重増加

薬物による体重増加は治療継続の障壁になると共に、個人的懸念と健康上の懸念をもたらす。双極1型障害患者を対象とした2報の二重盲検プラセボ対照維持療法試験のデータを利用して、リチウム投与群166例、ラモトリギン投与群227例、プラセボ投与群66例の体重変化量を比較検討した(69)。0～52週的全データを分析した結果、体重変化量はリチウム投与群+2.2kg(+4.9ポンド)、ラモトリギン投与群-1.2kg(-2.7ポンド)、プラセボ投与群+0.2kg(+0.4ポンド)であった。52週時点で試験を継続していた患者についてみると、平均体重変化量は、リチウム投与群29例では+3.8kg(+8.4ポンド)、ラモトリギン投与群42例では-1.2kg(-2.6ポンド)、プラセボ投与群17例では+2.1kg(+4.6ポンド)であった。非肥満患者群と肥満患者群とを比較検討したところ、体重が有意に増加していたのは、リチウム投与群の肥満患者群のみであった(70)。この結果は、既に過体重であった患者群の方が、体重増加量が大きかったことを示している臨床試験の結果と一致している(71, 72)。

### 薬物相互作用

リチウム濃度は一部の薬物によって上昇する可能性があるため、リチウム中毒の危険性が高まる。リチウム濃度はNSAID(非ステロイド性抗炎症薬)(COX-2選択的阻害薬を含む)の併用投与によって上昇する可能性がある。これはNSAIDによる腎プロスタグランジン合成減少、及び他のいまだ明らかになっていない機序によってもたらされると思われる(73)。時間枠は他の臨床評価項目の影響を受けられると思われるが、リチウム濃度はサイアザイド系利尿薬やACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬によっても上昇する可能性があり、前者は数日以内に、後者は数週間以内にそれぞれ上昇するとされている(74, 75)。リチウム濃度は遅れて上昇することもあるため、リチウムをACE阻害薬と共に投与した場合は、綿密なモニタリングを2ヵ月間行うことが提唱される(74)。しかし、リチウムをサイアザイド系利尿薬と共に投与した場合も、同様に注意することがおそらく最善と思われる。ループ利尿薬とカリウム保持性利尿薬は、リチウム濃度を上昇させる可能性は低いと思われるが、それでもより一層のモニタリングが推奨される。

### 既刊ガイドラインの安全性モニタリングの推奨

リチウムの安全性モニタリングに関する一部の公表済みガイドラインの推奨を表2に要約した。一部の著者は、腎の問題の特定を目的として、特定の副作用に対するモニタリング(ベースラインでの検尿の組み入れ、多尿と夜間頻尿についての定期的問診、リチウム長期療法中の6ヵ月ごとのクレアチニン測定など)を推奨している(76)。さまざまな甲状腺精査(TSH、遊離甲状腺ホルモン、甲状腺抗体、超音波検査)をベースラインで行い、これらすべてを1年後に再度行って、以後は1年ごとにTSHを測定することも提唱されている(77)。

### ISBDのモニタリングの推奨

リチウム療法を計画した場合、ISBDはベースラインの総合検査に対して、TSHとカルシウムを追加することを推奨する。患者に既知の腎、心、又は甲状腺疾患が認められる場合、これらのベースラインスクリーニング以外の精査、及び適切な専門医による診察が必要と思われる。特別な臨床的根拠から、他の甲状腺・腎検査の組み入れも有用となりうるが、それらによる利益はあまりに小さく、通常検査に適さないと思われる。ベースラインで腎機能障害がある患者の場合、リチウム療法は再考しなければならないと思われる。リチウム濃度測定は、治療初期時点で定常状態(最後の用量増量から5日以上経過後)にて行うものとし、同じ投与量での2回連続測定値が治療範囲内になるまで反復測定するものとする。リチウム濃度測定時期は、臨床状況に合うように選択された用量漸増スケジュール(用量の緩徐増量又は迅速増量)に依ると思われる場合、用量変更後(治療初期中と漸増中は除く)に行うことが推奨される。リチウム濃度は最終投与から概ね約12時間後に測定し、測定値を標準化基準範囲と関連付けて解釈できるようにする。リチウム濃度と腎機能(尿素、クレアチニン)は、3～6ヵ月ごとに、及び臨床的に必要な場合(相互作用する可能性のある薬物の投与開始後、副作用発現、中毒症状発現など)に、治療期間中の長期にわたってモニタリングするものとする。血清中カルシウム濃度、TSH、体重は6ヵ月時に検査し、以後は1年ごとに測定することが推奨される。これらの推奨事項は表3に要約し、図1に示した。

高カルシウム血症が特定され、1回以上のカルシウム再測定値によって裏付けられた場合、副甲状腺機能亢進症の可能性を精査するものとする。副甲状腺ホルモン濃

表 2. リチウムに関する既刊ガイドラインの安全性モニタリングの推奨

ガイドライン	推奨
APA (米国精神医学会) の診療ガイドライン (10)	<p><b>ベースライン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・病歴聴取と理学的検査</li> <li>・尿素, クレアチニン</li> <li>・甲状腺機能検査</li> <li>・心電図 (40 歳超の場合)</li> <li>・妊娠検査 (妊娠の可能性のある女性の場合)</li> </ul> <p><b>血清中濃度</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・リチウム投与開始から 5 日後, 及び各用量調整から 5 日後</li> <li>・安定患者の場合, 最低限 6 ヶ月ごとに測定</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能は最初の 6 ヶ月間は 2～3 ヶ月ごと, 以後は 6～12 ヶ月ごとに測定</li> <li>・甲状腺機能は最初の 6 ヶ月間は 1 回又は 2 回, 以後は 6～12 ヶ月ごとに測定</li> </ul>
NICE (英国国立医療技術評価機構) のガイドライン (12)	<p><b>ベースライン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・身長, 体重</li> <li>・尿素, 電解質, クレアチニン</li> <li>・甲状腺機能検査</li> <li>・心電図 (心血管疾患又は危険因子がある場合)</li> <li>・全血球数 (臨床的に必要な場合)</li> </ul> <p><b>血清中濃度</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・リチウム投与開始から 1 週間後, 及び各用量調整から 1 週間後</li> <li>・安定患者の場合, 最低限 3 ヶ月ごとに測定</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎・甲状腺機能は 6 ヶ月ごと</li> <li>・体重と神経毒性徴候は継続してモニタリング</li> </ul>
CANMAT (気分・不安治療に関するカナダネットワーク) のガイドライン (13, 14)	<p><b>ベースライン<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全血球数, 血小板</li> <li>・電解質, クレアチニン</li> <li>・ビリルビンと肝酵素</li> <li>・空腹時血糖値・脂質</li> <li>・プロトロンビン時間と部分トロンボプラスチン時間</li> <li>・甲状腺刺激ホルモン</li> <li>・検尿</li> <li>・物質使用の尿毒性検査</li> <li>・24 時間クレアチンクリアランス (腎疾患の既往がある場合)</li> <li>・心電図 (40 歳超の場合又は必要な場合)</li> <li>・妊娠検査 (関連がある場合)</li> <li>・プロラクチン</li> </ul> <p><b>血清中濃度</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・用量漸増から 5 日後に測定すること。血清中濃度の 2 回連続測定値が治療範囲内にあることを立証すること</li> <li>・臨床的状况によって少なくとも確認されない限り, 以後は 3～6 ヶ月ごとに測定すること</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療開始から 4 週間後に血球数と肝機能を再検査し, 以後は 3～6 ヶ月ごとに検査すること</li> <li>・甲状腺・腎機能検査は 1 年ごと</li> </ul>

<sup>a</sup> これらのベースラインの検査は, すべての双極性障害患者に対して推奨されるものであり, 処方薬に特有のものではない。

度を測定するか, あるいは内科医又は内分泌専門医に紹介して, この種の検査を依頼する。副甲状腺機能亢進症の診断が下された場合, リチウム療法の再検討と内分泌専門医の診察が必要になる。チロキシン補充療法は, 顕性甲状腺機能低下症に必要なが, 反復検査にて持続して認められる無症候性甲状腺機能低下状態に対しても考慮するものとする (特に気分コントロールが不十分な場合)。多尿の発現についての問診は, 簡便であるが重要なモニタリング戦略である。多尿が発現した場合, 腎

濃縮能の精査 (対応する血清中・尿中ナトリウムと浸透圧, 24 時間蓄尿など) が必要である。問題を緩和するための戦略としては, 最小有効量への減量, 及び 1 日複数回投与から 1 日 1 回投与への切り替えが提唱される。多尿が持続する場合 (特に用量減量やリチウム中止が臨床的に望ましくない場合), 腎専門医との連携が推奨される。

治療範囲内と考えられる濃度でリチウム中毒が発現する例で説明したとおり, 臨床検査は有意義ではあるが,

表 3. リチウム療法患者に特有の ISBD 推奨ベースライン・縦断的安全性モニタリング (基本的モニタリング推奨への追加)

推奨 <sup>a</sup>	
ベースライン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺刺激ホルモン</li> <li>・血清カルシウム</li> </ul>
血清中濃度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療初期時点の定常状態 (5 日超経過後) のトランプ値を測定。同じ投与量での 2 回連続測定値が治療範囲内になるまで反復測定</li> <li>・用量変更後の定常状態で測定</li> <li>・治療期間中の一定用量投与時に 3～6 ヶ月ごと及び臨床的に必要な場合 (相互作用する可能性のある薬物投与開始後, 副作用発現, 中毒症状など) に測定</li> </ul>
縦断的モニタリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿素とクレアチニンは治療期間中に 3～6 ヶ月ごとに測定</li> <li>・血清カルシウム, 甲状腺刺激ホルモン, 体重は 6 ヶ月後に測定し, 以後は 1 年ごとに測定</li> </ul>

<sup>a</sup> 既知の腎, 心, 又は甲状腺疾患がある患者の場合, これらの推奨以外の検査, 及び適切な専門医による診察が必要と思われる。

有害作用の臨床モニタリングと共にに行った時に最も有用である。安全性モニタリングの過程において, また副作用を最小化するにあたって, 強力な治療連携と患者教育は極めて有益である。患者教育の有益性は, 体重増加の問題で判明しており, 高カロリー飲料を避けるよう具体的に忠告して, リチウム誘発性多尿関連の口渴増悪を軽減することが特に重要と思われる。

#### 抗けいれん薬

先に説明した理由から, 今回のガイドラインで考慮する抗けいれん薬は, バルプロ酸, カルバマゼピン, ラモトリギンとする。

#### 副作用

これらの薬物には, 安全性モニタリングと関連している副作用が数多く認められる。バルプロ酸とカルバマゼピンは共に, 血液疾患, 肝毒性, 催奇形性を惹起する可能性があり, 催奇形性については“特別な患者集団”の“妊婦及び授乳婦”のセクションで考察する。カルバマゼピンは低ナトリウム血症及び重篤な皮膚有害作用とも関連しており, またバルプロ酸は多嚢胞性卵巣症候群, 体重増加, 急性膵炎, 高アンモニア血症性脳症とも関連している。ラモトリギン関連の重度副作用は皮膚に関するものである。薬物相互作用 (ラモトリギンとバルプロ酸, カルバマゼピンとホルモン避妊薬など) についても, 安全性モニタリングの範囲内で簡単に考察する。

#### 血液の副作用

カルバマゼピンとバルプロ酸に関連して, さまざまな血液疾患が報告されているが (78), 最も注目すべき血液疾患は, カルバマゼピンでは白血球減少症, 無顆粒球症, 再生不良性貧血, バルプロ酸では血小板減少症である。

**カルバマゼピン:** カルバマゼピン関連の白血球減少症は, 治療開始から最初の 3 ヶ月以内に発現する傾向にあり (79, 80), この期間の推定発現率は 10～20% であり (79), 通常はカルバマゼピンの中止によって回復する (80)。カルバマゼピン療法を受けていた精神障害入院患者 977 例を対象とした後方視的研究では, 白血球減少症 (白血球数: 4,000/mL 未満) は 2.1% に認められたが, カルバマゼピン中止から平均 6.5 日 (範囲: 2～14 日) 以内に回復した (81)。一方, 無顆粒球症と再生不良性貧血がカルバマゼピン療法中に認められることは稀であるが, 極めて迅速に予測不能のパターンで発現することがある。無顆粒球症と再生不良性貧血の検出にあたって, 標準的臨床検査の有用性はこれらの特性によって制限されるため, 血液学的症状が発現した場合は, 臨床医と患者はこれらの副作用の可能性に留意しなければならない (80, 82, 83)。いくつかの症例対照研究では, 全薬物誘発性無顆粒球症の有病率推定値 (欧州: 約 1.6～9.2 人/100 万人, 米国: 2.4～15.4 人/100 万人) を背景として (82), カルバマゼピン関連の無顆粒球症のオッズ比は 5.9, 11.0, 16.9 と報告されている (84)。カルバマゼピン関連の無顆粒球症は, 治療開始から中央値 49 日後に発現し, カルバマゼピン中止から中央値 6 日後に回復したことも報告されている (84)。再生不良性貧血についてみると, 英国の症例対照研究の報告によると, オッズ比は 10.9 であり (85), 複数の大陸由来のデータを集計した別の研究の報告によると, 相対危険度は 13.0 であった (86)。これらの数値は再生不良性貧血の欧州の人口推定値 (1～2 人/100 万人) に匹敵しており, 東南アジアの人口推定値の 2～3 倍に相当している (83)。興味深いことに, 発疹と重度血液疾患 (白血球減少症, 血小板減少症) がカルバマゼピンに起因して同時発現したという症例報告が複数存在することから (87), 明確なカルバマゼピン誘発性発疹が極めて迅速に発現した場合 (87), 稀な薬物過敏症候群と共に (88), 重度血液疾患を考慮することが臨床的観点から見て賢明であることが示唆される。カルバマゼピン関連の血小板減少症は散

発的に報告されているのみである (81, 89)。

**バルプロ酸：**バルプロ酸の血液学的副作用として、最もよく立証されているものは血小板減少症（血小板数：150,000/mL 未満）である。臨床的に重大な出血は概ね重度血小板減少症（血小板数：50,000/mL 未満）と関連しているが、これがバルプロ酸療法時に認められることは稀である (90)。精神障害入院患者を対象とした後方視的コホート研究では、軽度～中等度の血小板減少症は12%に認められたが、臨床的合併症や重度血小板減少症（定義：血小板数が40,000/mL 未満）は認められていない (91)。別の研究では、バルプロ酸療法を行っていた精神障害入院患者1,251例のうち、血小板が100,000/mL 未満であった患者はいなかった (81)。神経学的障害患者集団の場合、バルプロ酸関連の血小板減少症の発現率は5～40%と報告されている (90)。血小板減少症は、バルプロ酸の用量が多い時や血中濃度が高い時に発現し (90, 91)、治療開始から数ヵ月間にわたって認められるが、用量減量によって回復すると思われる (90)。しかし、臨床的に重大な凝固障害（血小板減少症、血小板機能障害、低フィブリノゲン血症、二次性 von Willebrand 病、他の凝固因子異常のさまざまな組み合わせ）の症例報告が提出されているが、これらの異常も治療中止によって回復する傾向にある (92)。骨髄抑制 (90) と再生不良性貧血 (85) もバルプロ酸に関連して報告されているが稀である。

#### 肝の副作用

カルバマゼピンとバルプロ酸は共に、血清肝酵素上昇を惹起することが知られているが、それ自体が必ずしも重篤な肝損傷を示しているわけではない (93)。しかし、双方の薬物共に、特異体質性肝炎との関連は稀であることも知られているが、双方の薬物投与時の発症機序と臨床所見は異なっている。

**カルバマゼピン：**カルバマゼピンは、肝酵素誘導因子の一種であるため、 $\gamma$ -GTP ( $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ) と ALP (アルカリホスファターゼ) の良性の上昇を惹起する可能性がある (93)。カルバマゼピンは、肝酵素の無症候性（多くは一過性）上昇とも関連しているが (94)、肝損傷との関連は不明である。参考のために、肝機能障害の別の原因が存在しない場合、正常上限の2

～3倍超の ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) は、薬物誘発性肝炎の高感度であるが、非特異的な指標と考えられることが、他の著者によって提唱されている (95, 96)。生化学的肝の異常が身体症状及び他の肝機能障害（高ビリルビン血症、低アルブミン血症、凝固指標異常など）の生化学マーカーと共に認められた場合は、大いに懸念される (97)。しかし、薬物誘発性肝炎が急に発現すると、肝機能モニタリングの有用性が制限されてしまうため、その検出は主に肝炎症状（倦怠感、食欲不振、腹部不快感、痒疹、黄疸など）の認識に依って行わなければならない。カルバマゼピン誘発性肝炎は、一般に免疫介在性の過敏症候群であり、肝炎と胆汁うっ滞の特徴が混在しており、発熱、発疹、好酸球増加症が認められることが多い。カルバマゼピン誘発性肝炎は、治療早期（最初の8週間以内）に発現し、カルバマゼピン中止によって回復するが（ただし死亡例の報告あり）、再投与によって再発する傾向にある (95, 98, 99)。カルバマゼピン誘発性肝炎は稀ではあり、ある研究報告によると、患者標本160万人（5～75歳）の場合、発現率は21.9例/100,000例である (100)。

**バルプロ酸：**肝酵素の無症候性（多くは用量依存性）上昇は、バルプロ酸投与時によく認められるが (101, 102)、バルプロ酸誘発性肝障害は稀である。臨床試験19報のデータを集計した結果、アミノトランスフェラーゼ上昇が認められたのは、参加者1,197例のうち11%であった (101)。一方、一般診療データベース研究では、病院又は専門医紹介に至った肝障害の推定発現率は31.1例/100,000例である (100)。1987～1993年の6年間では、バルプロ酸を新規処方された患者のうち、致死性肝不全を発症したのは29例/100万例である (103)。カルバマゼピンとは対照的に、数年後の発現も報告されているが、バルプロ酸誘発性肝炎は免疫介在性ではなく (95)、治療の最初の3～6ヵ月間に発現する可能性が最も高いが、(102)。2歳未満の小児患者の場合（特に複数の抗けいれん薬投与を受けている患者、精神遅滞、発達遅延、代謝障害、先天異常、及び他の神経疾患が認められる患者）、バルプロ酸誘発性肝炎の発現リスクがより高いことが報告されているが (98, 103, 104)、これらの危険因子が認められない患者であっても、バルプロ酸誘発性肝炎を発症する可能性がある。この発現機序は過敏症とは関連しておらず、バルプロ酸及び/又はその代謝物のさまざ

まな特異体質性 / 肝毒性作用を反映していると考えられており、これらの作用は他の肝臓で活性化薬物の存在下に増強する可能性がある (98, 101)。バルプロ酸関連の致死肝毒性についての米国の後方視的研究では、最も多く認められた特徴は、注意力低下、黄疸、嘔吐、出血、食欲不振、浮腫などであった (103)。

### 皮膚の副作用

カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギンは、すべて皮膚粘膜症候群と関連している。これらの多くの症候群は境界があいまいであり、分類については依然として議論の最中である (105)。幅広く使用されている分類では、皮膚・粘膜病変の存在、形態、範囲に基づいて、以下の症候群が鑑別されている：EM (多形性紅斑)、SJS (スティーブンス・ジョンソン症候群)、TEN (中毒性表皮壊死症)・スポットあり (SJS 進展型)、TEN・スポットなし (びまん性紅斑進展型)、SJS/TEN オーバーラップ症候群 (106-108)。SJS と TEN は薬物 (抗けいれん薬など) によって、より多く惹起されるが、EM は主に感染によって惹起される (106)。簡単に要約すると、EM は末端に分布し、皮膚の典型的標的病変と隆起した非典型的標的病変が認められ、体表面積の 10% 未満が障害される。粘膜炎は 1 ヶ所又は稀に 2 ヶ所の部位に生じる可能性があり、最も多く認められるのは口腔粘膜であるが (紅斑、丘疹、小水疱、びらん、潰瘍として発現)、どの粘膜表面 (結膜、呼吸器、消化器、泌尿生殖器など) も障害される可能性がある。同様に SJS も体表面積の 10% 未満が障害されるが、以下の点で EM と異なっている：平坦な非典型的標的病変及び斑の存在、より広範な分布、インフルエンザ様の全身前駆症状。皮膚病変がより広範囲 (体表面積の 10 ~ 30%) に及ぶ症候群は、SJS/TEN オーバーラップ症候群と呼称されている。TEN・スポットありは、SJS の臨床的特徴に加えて、体表面積の 30% 超に及ぶ表皮剥離が特徴的であり、TEN・スポットなしは、表皮剥離が体表面積の 10% 超であるが、斑も標的病変認められない (106, 108)。報告によると、死亡率は SJS では 3% (109), 13% (110)、重症度が最も軽い TEN では 3.2%、重症度が最も重い場合では 90% とさまざまである (108)。

SJS と TEN は幸いなことに稀であり、ある研究において、ラモトリギン、カルバマゼピン、バルプロ酸の新規使用患者 10,000 例あたりの複合リスクは、それぞれ 2.5

例、1.4 例、0.4 例と推定されている。とりわけ、これらの症例の 90% 超が、治療開始から最初の 63 日以内に認められている (111)。ある症例対照研究の報告によると、SJS 又は TEN 発現の相対危険度は、カルバマゼピンでは 11、バルプロ酸では 12 であったが (112)、交絡因子を考慮に入れた結果、バルプロ酸との関連は有意ではなかった (113)。ラモトリギン投与の双極性障害患者と単極性うつ病患者を対象とした臨床試験 12 報由来のデータを集計して計算した結果、“重篤発疹” (入院及びラモトリギン中止を必要とする発疹、SJS、又は TEN と定義) リスクは 0.1% であった (114, 115)。これら 3 例はいずれも SJS 又は TEN と診断されず、ラモトリギン中止によって回復した (114)。一方、良性発疹ははるかに多く認められており、比較対照試験の標本の良性発疹の発現率は、ラモトリギン投与群 8.3%、プラセボ投与群 6.4% である (115)。成人の場合、SJS と TEN のリスクは 0.3% 高いことが既に報告されている (116)。この違いはラモトリギン投与時に注意深い漸増とモニタリング (特にラモトリギンの代謝を阻害するバルプロ酸などの薬物と併用投与する場合) が行われることに起因していると思われる (116)。良性皮膚反応と重篤皮膚反応とを鑑別することは難しいと思われるが、Calabrese らがフローチャートをこの鑑別に対する一助として考案している (115)。

### 骨密度減少

骨密度減少は、バルプロ酸及びカルバマゼピン投与時に報告されているが、この報告は抗けいれん薬を双極性障害患者に対してではなく、てんかん患者に対して投与したに基づいている (117)。骨密度低値が重要であるのは、最も多く認められる骨疾患である骨粗鬆症が惹起されるからであり、骨粗鬆症の診断が対象集団の個々の骨密度測定部位に基づいているからである (118)。抗けいれん薬と骨密度減少及び骨折との関連は十分認識されているが、個々の抗けいれん薬投与時の骨密度減少の定量化は、方法論的制約 [症例数が少ないこと、対照群を設定していないこと、骨密度測定法がさまざまであること、抗けいれん薬がさまざまであること、交絡因子 (発作による骨折など) が存在することなど] からできない (117)。抗けいれん薬が骨密度減少を惹起する機序は明確に理解されていないが、以下のような機序が提唱されている：ビタミン D 代謝の促進、腸のカリウム吸収減少、ホルモンの影響 (二次性副甲状腺機能亢進症、



性ホルモンの変化など)、高骨リモデリング状態の誘発、骨芽細胞様細胞の直接阻害 (117)。これらの機序については更なる検討が必要であり、個々の抗けいれん薬によって異なると思われる。骨への有害作用の病因、危険因子、経時的变化、程度の理解が不十分であることから、抗けいれん薬療法中の骨の安全性モニタリングに対する最適なアプローチ法についての統一見解は存在しない。骨密度、25-ヒドロキシビタミンD、副甲状腺ホルモン、血清カルシウム、リンの測定が提唱される (117-119)。予防的なアドバイス (食事、運動、適度な日光浴、禁煙、過度な飲酒の回避) もまた有用と思われる (117)。

### 低ナトリウム血症

低ナトリウム血症 (定義: ナトリウムの血清中濃度が 135 mmol/L 未満) は、カルバマゼピンに関連してよく報告されており、その発現率はある研究報告によると 13.5% であり (120)、別の研究報告によると 48 ~ 40% である (121)。軽度は 125 ~ 135 mmol/L、重度は 115 ~ 125 mmol/L、重篤は 115 mmol/L 未満と考えられる (122)。低ナトリウム血症の臨床的特徴は、重症度と発現の時間枠に依存している。重度の急性に発現する低ナトリウム血症 (概ね 48 時間未満にナトリウムの血清中濃度が 120 mmol/L 未満になった場合) は、医学的救急状態である。その理由は脳浮腫、回復不能な神経学的損傷、呼吸停止、脳幹ヘルニア、そして死亡さえも惹起される可能性があるからである (123)。一方、慢性発現 (48 時間超) 低ナトリウム血症は、恒常性の観点から見た調整が可能であり、軽度低ナトリウム血症は通常は無症状であるが (123)、一見したところ無症状の患者の場合、注意と歩行に障害をもたらす軽度神経認知障害の存在が強調されている (124)。120 mmol/L 未満では非特異的症状 (嗜眠、頭痛、悪心など) が発現する可能性があり、より低濃度では消化器症状、振戦、構音障害、片麻痺、精神病症状、けいれん発作に進行する可能性がある (123)。

カルバマゼピン関連の低ナトリウム血症は、通常は慢性かつ“無症候性”であり、死亡例は報告されていない (122)。一般に、低ナトリウム血症の危険因子としては以下のものが挙げられる: 高齢、出産年齢の女性、心因性多飲水、腎不全、術後、低ナトリウム血症を惹起する可能性のある薬物の併用投与 (122)。SIADH (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群) が主な原因としてみなされることが多いが、カルバマゼピン誘発性低ナトリウム

血症の根幹を成している機序は十分明らかにされておらず、血清浸透圧に対する視床下部浸透圧受容器の感度又は設定値の変化、ADH に対する腎尿細管の感度増大、SIADH が関与している可能性がある (121, 125, 126)。たとえ無症候性低ナトリウム血症が発現してもカルバマゼピンの継続投与が推奨されることが多いとはいっても (122)、低ナトリウム血症は無症候性から症候性に行きうる可能性があるため (特に多飲症、術後や多剤併用療法の状況下)、その検出とモニタリングは有用である (122, 126)。慢性低ナトリウム血症は緩徐に補正する必要がある。その理由は、急速な体液移動による浸透圧性脱髄症の危険性が、急速な補正治療によってもたらされるからである (123)。

### 体重増加

バルプロ酸、及び程度は少ないがカルバマゼピンは体重増加と関連している。一方、ラモトリギンは体重変化をもたらさないと考えられている (127)。ごく最近の文献のうち、てんかん患者を対象とした 24 週間の無作為化比較対照単剤療法試験では、バルプロ酸投与群の平均体重増加量は 3.8 kg であり、カルバマゼピンとラモトリギンは体重増加と関連していないことが見いだされているが、平均年齢に関して群間差が認められている (128)。同様に、他の試験でも、体重増加の発現率と規模は、バルプロ酸投与群の方がカルバマゼピン投与群 [体重増加の発現率: 12% vs. 2%, 平均体重変化量: + 2.0 kg (+ 2.8%) vs. - 0.1 kg (- 0.1%)] (129)、及びラモトリギン投与群 (体重が 10% 以上増加した患者の割合: 38% vs. 8%, 32 週間の平均体重増加量: 5.8 kg vs. 0.6 kg) (130) よりも大きいことが示されている。精神医学の文献についてみると、52 週間の試験の結果、体重増加はバルプロ酸投与群 (21%) の方が、リチウム投与群 (13%) 及びプラセボ投与群 (7%) よりも多く認められているが (131)、ラモトリギンは体重増加と関連していない (70)。短期間 (12 週間) の体重増加の発現率と程度は、バルプロ酸投与群 (10%, 2.5 kg) の方が、オランザピン投与群 (25%, 4.0 kg) よりも少ないことが示されており (132)、長期間 (47 週間) の体重増加の発現率と程度も、バルプロ酸投与群 (11.9%, 1.22 kg) の方が、オランザピン投与群 (24.8%, 2.79 kg) よりも少ないことが示されている (133)。しかし、維持療法試験の結果についてみると、ベースラインから 19 ~ 47 週ま

での体重増加量に関して、バルプロ酸投与群とオランザピン投与群との間に有意差はない (133)。体重増加はバルプロ酸の血清中濃度 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  超と関連していることが報告されている (131)。

### 多嚢胞性卵巣症候群

PCOS (多嚢胞性卵巣症候群) はバルプロ酸と関連している。過剰なアンドロゲン分泌又は活性を特徴とする内分泌疾患と考えられ、出産年齢の女性によく認められるが、その診断基準、分類、疫学については依然として議論されている (134)。PCOS は多様性のある疾患と考えられ、遺伝的原因因子と環境的原因因子が相互作用して、発症機序 (卵巣のステロイド産生障害、視床下部-下垂体軸異常、インスリン抵抗性など) に関与している可能性がある (135)。重要な臨床的特徴としては、アンドロゲン過剰症 (多毛症、痤瘡、アンドロゲン性脱毛症、生化学的高アンドロゲン血症)、慢性無排卵 (稀発月経、無月経、無排卵性周期)、超音波検査上の多嚢胞性卵巣が挙げられる (134)。しかし、PCOS と診断するには、これらの臨床徴候を示す別の原因 (高プロラクチン血症、甲状腺機能障害、クッシング症候群など) の除外が必要である (135)。PCOS の顕著な特徴は、美容面の懸念とそれに関連した心理的懸念のみならず、不妊症や代謝障害 (中心性肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病など) という合併症とも関連していることである (134, 135)。

女性の双極性障害患者 (18~45 歳) を対象としたある研究では、PCOS (定義: 稀発月経とアンドロゲン過剰症の新規発現) 発現率は、バルプロ酸投与群 86 例では 10.5%であったのに対し、他の抗けいれん薬又はリチウム投与群 144 例では 1.4%であり、相対危険度は 7.5 であった。更に、稀発月経はすべてバルプロ酸療法を開始してから最初の 12 ヶ月以内 (中央値: 3 ヶ月) に発現していることが判明した (136)。ある追跡調査研究では、PCOS はバルプロ酸療法を継続した女性患者 3 例では持続したが、バルプロ酸療法を中止した 4 例中 3 例では回復した (137)。バルプロ酸関連 PCOS の回復性を裏付けるためには、更なる前方視的研究が必要であるが (137)、他の研究者も同様に、バルプロ酸からラモトリギンに切り替えることによって、PCOS の臨床的特徴が改善したことを報告している (138)。なお、バルプロ酸療法を行った男性患者でも高インスリン血症、及び脂質と生殖ホルモンの異常の発現率増大が見いだされている (139-141)。

### 急性膵炎

過去 30 年間にわたって、バルプロ酸関連の急性膵炎の症例報告と症例集積検討は多数報告されている (142, 143)。急性膵炎は稀な特異体質性事象と考えられるが、報告に一貫性がないこと、症例報告のデータに依存していること、多くの場合に病因の交絡因子が存在することなどから、その発現率を立証することは困難である (144)。バルプロ酸療法を行った患者 3,007 例を組み入れている臨床試験 34 報のデータを利用したところ、推定発現率は 2/1,044 人-年と報告されている (144)。バルプロ酸関連の膵炎は小児患者からより多く報告されているが、これは無関係の因子の影響を受けている可能性があり、どの年齢でも発現する可能性がある (142)。性別、治療期間、バルプロ酸の血清中濃度、併用投与している抗けいれん薬との明確な関連は存在しない (142)。急性膵炎は死に至る可能性があるため、患者が腹痛、腹部膨満、嘔吐、発熱をバルプロ酸療法中に発症した場合は、必ず急性膵炎の発現の可能性を念頭に置くべきである (143)。

### 高アンモニア血症性脳症

VHE (バルプロ酸誘発性高アンモニア血症性脳症) は稀ではあるが、死に至る可能性がある、VHE の治療は診断及びバルプロ酸中止にかかっている (145)。発症機序は十分理解されていないが、高アンモニア血症が極めて重要と考えられており、脳内のグルタミン濃度上昇と脳浮腫を惹起する (145)。しかし、一部の症例では、高アンモニア血症が認められなかったことが報告されている (146)。VHE は一般にバルプロ酸療法を開始してから数日以内又は数週間以内に発現するが、数ヶ月~数年経過した後に発現することもある (146)。VHE の発現は、バルプロ酸の用量、バルプロ酸の血清中濃度、高アンモニア血症の重症度とは無関係である (145, 146)。臨床的観点から見ると、VHE の症状はさまざまであり、急性又は亜急性に発現し、錯乱、意識レベル低下、認知障害、神経学的徴候、易刺激性、激越、嘔吐、嗜眠、けいれん発作などが挙げられ (145, 146)、これらの一部は基盤を成している精神障害の症状と類似している場合もある。バルプロ酸療法を行っている患者が神経症状を発症した場合、アンモニアの血清中濃度を測定することを、別の著者は推奨している (145, 146)。

表 4. 抗けいれん薬の既刊ガイドラインの安全性モニタリングの推奨

ガイドライン	推奨
APA (米国精神医学会) の診療ガイドライン (10)	<p><b>ベースライン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸とカルバマゼピン：肝疾患と血液疾患（凝固異常を含む）の病歴聴取，全血球数，肝機能検査</li> <li>・カルバマゼピン：電解質，腎機能検査</li> </ul> <p><b>血清中濃度</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・カルバマゼピン：定常状態の値</li> <li>・バルプロ酸：臨床的に必要な場合</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・カルバマゼピン：全血球数と肝機能検査は最初の 2 ヶ月間は 2 週間ごと，以後は治療期間中にわたって 3 ヶ月ごと</li> <li>・バルプロ酸：全血球数と肝機能検査は 6 ヶ月ごと</li> </ul>
NICE (英国国立医療技術評価機構) のガイドライン (12)	<p><b>ベースライン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸とカルバマゼピン：身長，体重，全血球数，肝機能検査</li> </ul> <p><b>血清中濃度</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・カルバマゼピン：6 ヶ月ごと</li> <li>・バルプロ酸：定期的検査は推奨されない</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸とカルバマゼピン：全血球数と肝機能検査（6 ヶ月後）。体重モニタリング（体重が増加した患者に対して）</li> <li>・カルバマゼピン：電解質と尿素は 6 ヶ月ごと</li> </ul>
CANMAT (気分・不安治療に関するカナダネットワーク) のガイドライン (13, 14)	<p><b>ベースライン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・一般ベースライン検査は表 1 に記載</li> </ul> <p><b>血清中濃度</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸：2 回連続測定時に 400 ~ 700 mmol/L であることを立証し，以後は 3 ~ 6 ヶ月ごとにモニタリング（肝酵素誘導薬物を併用投与している患者の場合，より高頻度にモニタリングする）</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全血球数と肝機能検査を 4 週間後に行った後，3 ~ 6 ヶ月ごとにモニタリング。</li> <li>・以下の患者に対しては綿密なモニタリングが推奨される：10 歳未満の小児，高齢者，身体疾患合併患者，多剤併用患者</li> </ul>

## 薬物相互作用

カルバマゼピン，バルプロ酸，及びラモトリギンに関連しているすべての薬物相互作用のうち，今回のガイドラインでは，ラモトリギンとバルプロ酸の相互作用，及びカルバマゼピンとホルモン避妊薬の相互作用を強調する。その理由は，これらの相互作用が重篤な転帰をもたらす可能性があるためであり，また双極性障害の治療現場において現時点で処方される可能性がある組み合わせだからである。バルプロ酸は，肝グルクロン酸抱合の阻害によって，ラモトリギン濃度を上昇させるため，SJS リスクが増大する (114, 116)。たとえ肝酵素誘導因子（カルバマゼピンなど）が存在していたとしても，バルプロ酸によって，ラモトリギンのクリアランスが減少し，半減期が延長することに注目すべきである (114)。バルプロ酸も処方する場合，ラモトリギンの投与開始時の用量を通常用量の半分にすることが推奨される (114)。カルバマゼピンとホルモン避妊薬の相互作用は，避妊の不成功に加えて，カルバマゼピンの既知の催奇形リスクによって事態が一層悪化するため重要視される (以下の“妊婦及び授乳婦”のセクションで説明)。これはカルバマ

ゼピンによる肝 P450 酵素誘導によって生じ，経口避妊薬，避妊パッチ，プロゲステゲンのみ含有しているピル，プロゲステゲインプラント，性交後避妊法（“モーニングアフターピル”）の効果はすべて少なくなる可能性がある。バリア避妊法に加えて，酢酸メドロキシプロゲステロンのデポ注射薬（Depo-Provera），ホルモン放出子宮内システム，及び銅含有子宮内避妊具は，カルバマゼピンの影響を受けない避妊法である。これらの方法は，酵素誘導抗けいれん薬を使用する際に選択される。しかし，これらの方法が適さない場合は，これらの戦略がカルバマゼピンとの併用投与時に有効であることは証明されていないが (148)，代替りの選択肢として，経口ホルモン避妊薬の増量，及び経口避妊薬を 3 サイクルレジメンで投与すること（ホルモン避妊薬を 3 連続サイクルで投与した後，投薬しない日を 4 日間設けること）が提唱される (147)。

## 既刊ガイドラインの安全性モニタリングの推奨

現時点の既存のモニタリングガイドラインでは，多岐にわたっているものの，重複している推奨が提供されて

表 5. バルプロ酸, カルバマゼピン, ラモトリギン投与患者に特有の ISBD 推奨ベースライン・縦断的安全性モニタリング (基本的モニタリングの推奨に対する追加)

推奨	
ベースライン	・バルプロ酸とカルバマゼピン: 血液疾患と肝疾患の病歴聴取
血清中濃度	・バルプロ酸とカルバマゼピン: 治療用量を確認するために2回測定 (カルバマゼピンの場合, 4週間の間をあけて測定)。以後は臨牀的に必要な場合に測定
縦断的モニタリング	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸<sup>a</sup>: 体重, 全血球数, 肝機能検査, 月経変化の間診 (出産年齢の女性) は最初の1年間は3ヵ月ごとに行い, 以後は1年ごとに行う</li> <li>・カルバマゼピン: 全血球数, 肝機能検査, 電解質, 尿素, クレアチニンは最初の3ヵ月間は毎月評価し, 以後は1年ごとに評価する経口避妊薬の有効性を調査</li> <li>・カルバマゼピンとラモトリギン: 皮疹発現が発現した場合, 即座に薬物を中止し, 24時間以内に治療を受けるよう患者に注意すること</li> <li>・バルプロ酸とカルバマゼピン: 骨の健康について忠告すること</li> </ul>

<sup>a</sup> 心血管系危険因子が存在する患者の場合, 血圧, 空腹時血糖値, 脂質プロフィールを非定型抗精神病薬における説明と同様にモニタリングするものとする。

おり, これらを表4に要約した。これらの安全性モニタリングの推奨に加えて, NICE ガイドラインでは, 18歳未満の女性患者に対するバルプロ酸使用の回避が主張されている。その理由は, 18歳未満の女性患者の場合, PCOS についての懸念があることと, 計画外妊娠の危険性が高まっているからである。これらのガイドラインは, 妊娠の可能性のある女性患者に対するバルプロ酸の定期的処方認めておらず, また妊娠中のバルプロ酸使用関連のリスク, 及び適切な避妊法の必要性を強調している(12)。催奇形性と妊孕性の考慮は重要ではあるが, これらの問題は, 効果的な薬物療法は限られている中で重篤副作用発現の可能性のない薬物は存在しないという事実と比較検討しなければならない。公式ガイドライン以外にも, それぞれの著者が安全性モニタリングの推奨を行っている。Harden (79) は抗けいれん薬の安全性モニタリングに関するレビューにおいて, 以下の事項を推奨している: (i) すべての抗けいれん薬投与時のベースラインに全血球数, 肝機能, 電解質, 腎機能を評価すること, (ii) 全血球数と肝機能はバルプロ酸療法開始から最初の6ヵ月以内に数回行うこと, (iii) 全血球数, 肝機能, 血清化学検査はカルバマゼピン療法開始後に1回以上行うこと, (iv) バルプロ酸とカルバマゼピンの投与時は全血球数を1年ごとに評価すること, (v) ラモトリギン療法開始から最初の2ヵ月間は皮疹に注意すること。更に, Harden は閉経前後の女性患者に対して, 骨密度モニタリングに対する慎重なアプローチ法を以下のように提唱している: カルシウム摂取と運動についての予防的忠告, 骨密度測定, 尿中 N-テロペプチド濃度測定 (骨代謝回転の評価尺度として)。

### ISBD のモニタリングの推奨

我々は双極性障害の治療におけるバルプロ酸, カルバマゼピン, ラモトリギンの使用に対して, 既刊ガイドラインの構成要素をまとめた一連のモニタリングの推奨を提唱する。既刊ガイドラインは, 費用と安全性の最適バランスがより厳密になるよう考慮して修正した (表5, 図1)。しかし, 気分安定抗けいれん薬関連の最重度副作用 (重篤な血液疾患, 肝炎, 皮膚粘膜症候群, 急性膵炎, VHE など) は稀かつ特異体質性であり, また発現時の病気の重篤さ, 及び発現の予測不能性を考慮すると, 臨床検査によってではなく, 臨牀的監視によってモニタリングすることが最適であることを十分理解しなければならない。

ベースラインでは, 体重, 腹囲, 全血球数, 肝機能, 電解質, 尿素, クレアチニンが既に組み入れられているため, 基本的総合検査以外の更なる検査は不要である。しかし, バルプロ酸又はカルバマゼピンの投与開始前には, 血液疾患及び肝疾患の病歴を問診にて特に聴取すべきであり, これらの疾患が存在した場合, バルプロ酸やカルバマゼピンの適合性, 及びより綿密なモニタリングの必要性を評価すべきである。

縦断的モニタリングの際, 体重, 全血球数, 肝機能の評価, 及び月経変化の間診 (出産年齢の女性) をバルプロ酸療法開始から最初の1年間は3ヵ月ごとに行い, 以後は1年ごとに行うことを我々は提唱する。女性患者が稀発月経又はアンドロゲン過剰症の特徴を報告した場合, 骨盤超音波検査が適応になると思われる。心血管系の危険因子がある患者の場合, 血圧, 空腹時血糖値, 脂質プロフィールをモニタリングするものとする (非定型

抗精神病薬のセクションにて説明)。カルバマゼピン療法を行う場合、全血球数、肝機能、電解質、尿素、クレアチニンを最初の3ヵ月間は毎月評価し、以後は1年ごとに評価することを、我々は推奨する。更に、患者は皮膚及び/又は粘膜の発疹（重篤な皮膚副作用の徴候の可能性あり）に気を配り、発現した場合（特に治療開始から最初の2～3ヵ月以内の発現）は即座に報告させる。バルプロ酸とカルバマゼピン共に、骨の健康維持についてアドバイス（食事でのカルシウム摂取、安全な日光浴、定期的運動など）することが賢明であり、骨密度測定はハイリスク患者（小児、閉経前後の女性、高齢者、日光浴をほとんどしていない患者など）に対して正当化されると思われる。ビタミンD濃度のモニタリングも有用と思われる。プロラクチン濃度を上昇させる非定型抗精神病薬（リスペリドンなど）を併用処方されている患者の場合、骨喪失リスクが高まっていると考えられる。

気分障害の治療時の抗けいれん薬の血清中濃度の意義は明らかではないものの、各患者の非毒性濃度と基準濃度を立証することを目的として、バルプロ酸又はカルバマゼピンによる治療初期には、薬物濃度測定を2回以上行うことを我々は推奨する。以後の薬物濃度の再測定は、治療アドヒアランスを評価する場合又は臨床的に必要な場合、通常用量調整時、相互作用する可能性のある薬物の追加投与時、毒性副作用の発現時のみ推奨される。カルバマゼピンは他の薬物（経口避妊薬、バルプロ酸、ラモトリギン、一部の抗うつ薬と抗精神病薬、プロテアーゼ阻害薬など）の代謝のみならず、自らの代謝も増大させるチトクロム P450 誘発因子の一種であるという特別な注意事項を念頭に置く。従って、カルバマゼピンをこれらの薬物と併用投与する場合、必ず臨床状態のモニタリングを行い、用量を調整する必要がある。特に、経口避妊薬、避妊パッチ、プロゲステゲンのみ含有しているピル、プロゲステゲインプラント、性交後避妊法の効果が低下する可能性があるため、避妊管理の検討が必要と思われる。カルバマゼピンは自らの代謝を自己誘導するため、約4週間後にカルバマゼピンの血清中濃度を再測定することが推奨される。

ラモトリギン投与時に特別な検査は不要であるが、患者はSJS及びTENの危険性に気を配るべきであり、また患者に定期的に注意すべきである。疑わしい症状が発現した場合、ラモトリギンを中止し、医学的評価を受けるよう、患者に忠告する。先述したとおり、皮膚の重篤副

作用の警告徴候としては、皮斑の発現、標的様外観を伴う特徴的病変の発現、結膜、口腔、呼吸器、消化器、泌尿生殖器に障害をもたらす可能性のある粘膜炎、インフルエンザ様全身症状などが挙げられる。粘膜病変及び/又は全身症状に関連した皮疹は、医学的評価を即時に行わなければならないが、他に随伴徴候が認められない皮疹であっても24時間以内に医学的評価を行うものとする。

#### 非定型抗精神病薬

今回のガイドラインで焦点を当てる非定型抗精神病薬は、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドンであり、これらの薬物はすべて双極性障害患者を対象とした無作為化比較試験において有効性が証明されている（149, 150）。双極性障害の治療にあたって、アミスルプリドとパリペリドン（リスペリドンの代謝物）の有効性についてのエビデンスはいまだ不十分である。クロザピンには特別なモニタリングガイドラインがあり、治療抵抗性統合失調症の主な適応になっている。副作用の観点から見ると、一連の非定型抗精神病薬に関する議論のうち、最も大きな懸念事項は代謝系の合併症リスクが高まっていることである（特にこれらの慢性疾患に既に罹患しやすくなっている患者集団に代謝系の合併症が併発した場合）。他の主要な副作用は心臓に対する影響と高プロラクチン血症である。今回のガイドラインの主要目的に従って、EPS（錐体外路の副作用）は、安全上の懸念の観点から簡単に考察するのみとする。

#### メタボリックシンドローム

非定型抗精神病薬は、体重増加、脂質異常症、糖尿病と関連していることが知られている。高血圧は稀な副作用であるが、体重増加を背景として発現する可能性がある（151）。代謝リスクは抗精神病薬の多剤併用療法によって一層高くなると思われる（152）。長期間の前方視的無作為化比較試験の実施が稀であるため、個々の非定型抗精神病薬の代謝系合併症に関するデータが限られており、また報告されている危険性は、方法論の厳格性のレベルがさまざまで、一貫性のない結果が得られている試験に由来している（153, 154）。

しかし、体重増加の危険性は、すべての非定型抗精神病薬の投与に伴って認められるということが、エビデンスによって示唆されている。クロザピンを除くと、体重

増加の可能性が最も高いのはオランザピンであり、中等度がリスペリドンとクエチアピン、最も低いのがアリピプラゾールとジプラシドンである (155)。短期間 (10 週間) の抗精神病薬療法時の体重増加についてのメタ解析では、体重増加量はオランザピン投与群 [10 週間で 4.15 kg (9.15 ポンド)] の方が、リスペリドン投与群 [2.10 kg (4.63 ポンド)] 及びジプラシドン投与群 [0.04 kg (0.09 ポンド)] よりも大きいことが推定されている。一方、これに相当する値は、クロザピン 4.45 kg (9.81 ポンド)、セルチンドール 2.92 kg (6.44 ポンド)、チオリダジン 3.19 kg (7.03 ポンド)、クロルプロマジン 2.58 kg (5.69 ポンド)、ハロペリドール 1.08 kg (2.38 ポンド)、フルフェナジン 0.43 kg (0.95 ポンド)、非薬物療法対照群 1.33 kg (2.93 ポンド) である (156)。統合失調症患者を対象とした CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) 試験では、治療 1 ヶ月間あたりの平均体重変化量は、オランザピン投与群 0.91 kg (2.0 ポンド)、クエチアピン投与群 0.23 kg (0.5 ポンド)、リスペリドン投与群 0.18 kg (0.4 ポンド)、ジプラシドン投与群 - 0.14 kg (- 0.3 ポンド) であり、試験経過中 (最長 18 ヶ月間) に体重がベースラインよりも 7% 超増加した患者の割合は、それぞれ 30%、16%、14%、7% であった (157)。

脂質異常症と糖尿病は体重増加とは無関係に発現し得るが、これらの代謝疾患に関する各非定型抗精神病薬の相対危険度プロフィールはある程度類似している (155, 158)。CATIE 試験由来のデータからは、オランザピン投与群では、糖化ヘモグロビン (曝露調整平均増加量: 0.40%)、コレステロール [曝露調整平均増加量: 9.4 mg/dL (0.24 mmol/L)], トリグリセリド [曝露調整平均増加量: 40.5 mg/dL (0.46 mmol/L)] が有意に増加しており、またクエチアピン投与群でもコレステロール [曝露調整平均増加量: 6.6 mg/dL (0.17 mmol/L)] とトリグリセリド [曝露調整平均増加量: 21.2 mg/dL (0.24 mmol/L)] が有意に増加していることが示されている。CATIE 試験では、ジプラシドンとリスペリドンは、これらの評価項目のベースラインからの増加と関連していなかった (157)。統合失調症患者と双極性障害患者を対象とした非盲検無作為化比較試験 (最長 12 ヶ月間) でも同様に、オランザピン投与群の方が、リスペリドン投与群よりも、ヘモグロビン A<sub>1c</sub> と脂質異常症が有意に高値であることが証明されている。更に、オランザピン投与群のヘモグロビン A<sub>1c</sub> と脂質の増加は、ベース

ラインの BMI や BMI の変化とは無関係に認められている (159)。抗精神病薬療法群と無治療群の治療中の高脂血症を比較検討する対症例対照解析による薬剤疫学研究では、オランザピン投与群とジプラシドン投与群では有意なオッズ比が得られたが (それぞれ 1.56, 1.40)、アリピプラゾール投与群では有意なオッズ比は得られなかった。クロザピン投与群と第一世代抗精神病薬投与群のオッズ比は、それぞれ 1.82, 1.26 であった (160)。糖尿病についてみると、後方視的研究 15 報をレビューした結果、定型抗精神病薬関連リスクと非定型抗精神病薬関連リスクとの比較検討結果は一貫性がないことが判明している (153)。そのほとんどが短期試験であり、異なる血糖値パラメータが評価されており、血糖値に関する抗精神病薬投与群間差を検出する検出力が不十分であった (161) もの、前方視的無作為化比較試験 22 報のレビューでも同様に、血糖値異常の発現率に関して、さまざまな非定型抗精神病薬投与群と対照薬 (実薬又はプラセボ) 投与群との間に一貫性のある差がないことが見いだされている。米国の医療保険金請求データベースを利用した地域住民に基づく 2 報の症例対照研究の報告によると、新規発現糖尿病のハザード比は、定型抗精神病薬投与群と比べて、クロザピン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン投与群の方が高かったが、ジプラシドンのハザード比は、いずれの研究においても有意ではなかった (162, 163)。非定型抗精神病薬療法は、糖尿病性ケトアシドーシス及び高血糖性高浸透圧状態とも関連しており (164)、以前に糖尿病と診断されたことのない患者における糖尿病性ケトアシドーシスの発現は、オランザピン (165)、アリピプラゾール (166, 167)、クエチアピン、リスペリドン (168) の各治療中に報告されている。非定型抗精神病薬療法中の糖尿病は、基本的素因の顕現化と関連している可能性があり、また必ずしもすべての症例ではないが、一部の症例では回復すると思われる (7)。

### 心臓の副作用

非定型抗精神病薬投与時の心臓の副作用は、心筋疾患関連の病態と、心再分極関連の病態に分類できると思われる。自律神経系の副作用 (起立性低血圧、頸脈/徐脈など) も発現し得る (169)。心筋炎と心筋症は稀ではあるが、死に至る可能性のある副作用であり、これはクロザピンと最も強く関連している (170-173)。

今回のガイドラインで考察している非定型抗精神病薬についてみると、最も重要な心副作用は心電図のQTc(心拍数補正QT)間隔延長である。QT間隔は心室脱分極・再分極のマーカーの一種であり、QT間隔が延長すると、心室性頻脈性不整脈の危険性が增大すると思われる[特にTdP(Torsades de pointes)]。TdPは通常は自然寛解するが、心室細動や心停止に進行することもある(169, 174, 175)。QTc間隔を延長させるほとんどの薬物は、 $I_{Kr}$ カリウムチャネルに対する作用(カリウム流出を遅延させ、遅延整流カリウム電流の速い成分に影響を及ぼす作用)を通じて、QTc間隔延長をもたらす(176)。QTc延長が催不整脈状態の可能性を示す唯一の間接マーカーであることについて、またQTc延長の程度がTdPの危険性と直接的に関連していないことについて、正当に評価する必要がある(169, 176, 177)。更に、健康成人の場合、QTc間隔は生物学的因子及び環境因子のためかなりばらついており(178, 179)、QTcの正常上限値については意見の一致をみていない。一般に採用されているQTc延長の上限閾値は、人口のQTc分布の99パーセンタイル値に基づいて、男性450ms、女性460msである(180, 181)。もう1つのアプローチ法では、QTcの範囲が採用されている[成人男性：正常<430ms、境界431~450ms、延長>450ms、成人女性：正常<450ms、境界451~470ms(注：原著の数値570は誤り)、延長>470ms](182)。催不整脈リスクがまったくないQTc延長の明確な下限値は存在しないが(178)、QTc間隔が500ms未満の場合、TdPは稀と考えられている(169)。

セルチンドールを除くと、非定型抗精神病薬のうち、QTc延長を惹起する可能性が最も高いのはジプラシドンと考えられている(174, 183)。ジプラシドンを用いた初期のプラセボ対照比較試験の報告によると、1日投与量が160mgの場合、QTc間隔延長量は約10msであった。ジプラシドン投与群においてQTc間隔が500msを超えた患者は2,988例中2例(0.6%)であったが、ジプラシドンはいずれの患者においても明確に関連していなかった(184)。ある前方視的無作為化比較試験では、ジプラシドンの血中濃度が最大値をとった時と定常状態の時にECG(心電図)を記録した結果、QTcの平均延長量は、ジプラシドン160mg/日投与群では15.9msであったのに比べ、クエチアピン750mg/日投与群5.7ms、リスペリドン6~8mg/日投与群3.9ms、リスベ

リドン16mg/日投与群3.6ms、オランザピン20mg/日投与群1.7msであった(183)。この同じ試験において、チトクロムP450阻害薬を追加投与して、薬物の血中濃度を上昇させた場合、QTcはいずれの投薬群でも有意に延長せず、QTc間隔が500msを超えた患者は誰もいなかった。アリピプラゾール投与群は本試験に組み入れられていなかったが、アリピプラゾールが有意なQTc延長を惹起することは、いずれの研究でも見いだされていない(185)。臨床評価項目としてのジプラシドン関連QTc延長の意義については、ZODIAC(Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes)試験で検討されており(186)、この試験では統合失調症患者18,154例がジプラシドン又はオランザピンの非盲検療法群に無作為に割り付けられた。他の面から見ている自然経過研究である本試験の主要評価項目は、治療を開始してから1年間の自殺以外の死亡率であったが、この値は2つの治療群で同程度であり(ジプラシドン投与群：0.91%、オランザピン投与群：0.90%)、相対危険度は共に1.01であった。6ヵ月目時点の入院率(原因不問)と治療脱落率は、ジプラシドン投与群の方が高値であったが(187)、死亡率(死因不問)と心血管系死亡率も、ジプラシドン投与群とオランザピン投与群で同程度であった。

通常、薬物誘発性TdPは他の危険因子と連動して発現する。心臓作用薬以外の薬物関連のTdP患者249例を対象とした研究では、実質的にすべての患者が他に1つの催不整脈危険因子を有し、また71%の患者が2つ以上の催不整脈危険因子を有しており、最も多く認められた因子は女性であった(188)。他の危険因子は、構造的疾患、徐脈と房室ブロック、ベースラインのQTc延長、先天性QT延長症候群の家族歴、薬物誘発性TdPの既往歴、電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症)、QTを延長させる薬物の多剤投与、催不整脈薬の濃度上昇をもたらす薬物の高用量投与と薬物相互作用、肝機能障害、カリウムチャネル及び薬物代謝に関与している遺伝多型(チトクロムP450酵素など)である(175, 176)。安全性モニタリングについて考察すると、重大な催不整脈危険因子が認められる患者の場合、QTc延長の危険性を評価することが望ましく、また可能であれば、QTを延長させる薬物を回避することが望ましい。一部の臨床医はさまざまな心臓作用薬以外のQTを延長させる薬物の投与開始前後に心電図を定期的に記録していると思われるが、別の臨床医は問題が稀

表 6. 非定型抗精神病薬の代謝への影響についての既刊ガイドラインのモニタリングの推奨

ガイドライン	推奨
米国糖尿病協会, 米国精神医学会, 米国臨床内分泌学会, 北米肥満研究協会 (7)	<p><b>ベースライン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・代謝疾患と心血管疾患の病歴と家族歴</li> <li>・BMI, 腹囲</li> <li>・血圧</li> <li>・空腹時血糖値</li> <li>・空腹時脂質プロファイル</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重: 治療開始から 4, 8, 12 週後に測定し, 以後 3 ヶ月ごとに測定</li> <li>・血圧と空腹時血糖値: 治療開始から 12 週後に測定し, 以後 1 年ごとに測定</li> <li>・空腹時脂質: 治療開始から 12 週後に測定し, 以後 5 年ごとに測定</li> <li>・体重が当初の値よりも 5% 超増加した場合, あるいは糖尿病又は脂質異常症が発現又は増悪した場合, 他剤への切り替えを考慮する</li> </ul>
英国専門家グループによる“統合失調症と糖尿病”の統一見解の要約 (8)	<p><b>ベースライン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血糖値 (随時又は空腹時)</li> <li>・糖化ヘモグロビン (HbA<sub>1c</sub>)</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗精神病薬療法開始から 4 ヶ月後に血糖値と HbA<sub>1c</sub> を再度測定 (随時又は空腹時)</li> <li>・正常であった場合, 血糖値を 1 年ごとに測定 (随時又は空腹時)</li> <li>・高血糖症状についての問診</li> </ul>
糖尿病, 精神障害, 及び抗精神病薬療法に関するオーストラリア統一見解作業部会意見書 (202); 2005 年度ベルギー統一見解作業部会 (200, 201)	<p>代謝系と心血管系の危険因子の詳細な病歴を各患者から聴取し, リスク増大が特定された場合, 以下のよう</p> <p>にモニタリングする:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BMI とウェスト-ヒップ比を来院ごとに又は 3 ヶ月ごとに測定</li> <li>・血糖値 (随時又は空腹時) はベースラインで測定し, 6 ヶ月間は毎月測定するのが理想であり, 以後は 3 ~ 6 ヶ月ごとに測定する</li> <li>・血圧と脂質プロファイルは 6 ヶ月ごとに評価</li> </ul> <p><b>ベースライン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・代謝系リスクの詳細な病歴聴取</li> <li>・BMI, 腹囲</li> <li>・血圧</li> <li>・綿密な理学的検査</li> <li>・空腹時血糖値と脂質プロファイル</li> </ul> <p><b>縦断的モニタリング</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重と腹囲: 毎月測定 (院内管理では毎週)</li> <li>・空腹時血糖値: 3 ヶ月ごとに測定 (糖尿病の危険因子がない患者の場合)</li> <li>・空腹時脂質プロファイル: 最初の 1 年間は 3 ヶ月ごとに評価し, 以後は 1 年ごとに評価</li> <li>・血圧: 3 ヶ月ごとに測定</li> </ul>

であること, 及び催不整脈危険因子の評価の方が重要であることをなどから, 心電図の定期的記録の有用性に疑問を投げかけており, 修正不能の危険因子がある患者に対して, QT を延長させる薬物の投与を開始する場合のみ心電図記録を推奨している (176, 178, 180)。しかしながら, 心毒性及び TdP の危険性の指標は QTc 間隔のみであるため, 他の臨床上の危険因子を見逃してはならない (174, 175)。

### 高プロラクチン血症

プロラクチンは, D<sub>2</sub> 受容体経路のドーパミン抑制コントロール下に, 下垂体前葉のプロラクチン産生細胞から分泌されるため, 高プロラクチン血症は D<sub>2</sub> 拮抗薬 (ほとんどの抗精神病薬) によって惹起される可能性がある。

高プロラクチン血症は, おそらく乳房組織に対する直接的影響及び/又は視床下部-下垂体-性腺 (HPA) 軸の抑制による症候性のものである可能性がある [女性: 乳房肥大, 乳汁漏出症, 月経不順 (無月経, 稀発月経など), 性機能障害 (リビドー喪失, オルガズム障害など), 男性: 女性化乳房, 性機能障害 (リビドー喪失, オルガズム障害, 勃起・射精障害など) (189, 190)。高プロラクチン血症が長期間持続することの影響については, いまだに立証されていないが, 長期間に及ぶ高プロラクチン血症は, 下垂体腫瘍と乳癌の危険因子の可能性があるという決定的ではないがエビデンスが存在する (189, 191, 192)。長期間に及ぶ高プロラクチン血症は, 主にプロラクチン産生腫瘍と関連して研究されているが, 性腺機能低下症を合併した時のみ骨減少症及び骨粗鬆症と関連している



表 7. 非定型抗精神病薬療法を受けている患者に特有の ISBD 推奨ベースライン・縦断的安全性モニタリング<sup>a</sup> (基本的モニタリングの推奨に対する追加)

	推奨
ベースライン	・ 心臓の問題 (先天性 QT 延長症候群など) の病歴又は家族歴の聴取
縦断的安全性モニタリング <sup>b</sup>	・ 体重: 最初の 3 ヶ月間は毎月測定し, 以後は治療期間にわたって 3 ヶ月ごとに測定 ・ 血圧と空腹時血糖値: 最初の 1 年間は 3 ヶ月ごとに測定し, 以後は 1 年ごとに測定 ・ 空腹時脂質プロフィール: 治療開始から 3 ヶ月後に評価し, 以後は 1 年ごとに評価 ・ 心電図とプロラクチン濃度: 臨床的に必要な場合に測定

<sup>a</sup> クロザピンを投与されている患者の場合, モニタリングの際には特別のガイドラインを遵守するものとする。

<sup>b</sup> 代謝危険因子又は心血管系危険因子がある患者の場合, より頻回かつより広範囲の検査が必要と思われる。

(189, 191)。今回のガイドラインで考察している非定型抗精神病薬のうち、高プロラクチン血症を惹起する傾向が最も強い薬物はリスペリドンであり、この傾向は定型抗精神病薬と比べて同程度以上と思われる。一般にオランザピンはプロラクチン濃度を上昇させないが、高用量投与時に重大ではない持続性高プロラクチン血症を惹起する可能性がある。ジプラシドンはプロラクチン濃度を上昇させる可能性があるが、概ね一過性にすぎず、またアリピプラゾールも、クエチアピンも、プロラクチン濃度上昇とは関連していない (189)。

#### 血液の副作用

クロザピンと無顆粒球症との関連が立証されていることを除くと (171)、その他の非定型抗精神病薬の血液学的プロフィールは良好であると概ね考えられている。好中球減少症と血小板減少症は、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン投与時に、また好中球減少症はジプラシドン投与時に、それぞれ散発的に報告されている (193)。入院患者を対象とした大規模前方視的試験では (194)、非定型抗精神病薬 (クロザピンを除く) によって、好中球減少症 (定義: 好中球数: < 1500/mL) が全患者の 0.03% (オランザピン投与群の 0.05%, 及びリスペリドン投与群の 0.01%) において、明らかに又はおそらく惹起と評価されていた。クロザピン以外の非定型抗精神病薬による血小板減少症は 1 例のみであり、リスペリドンによる血小板減少症であった。好中球減少症の発現が最も多く認められたのは (クロザピンによるものを除く)、治療開始から 20 ~ 30 日後であり、細胞数は投薬中止によって概ね迅速に改善し、完全回復が全例から報告された。

#### 錐体外路系副作用

EPS (錐体外路系症状) とは、パーキンソン病様振戦、

筋強剛、寡動、アカシジア、ジストニア、遅発性ジスキネジアのことを指している。たとえ定型抗精神病薬投与時よりも、非定型抗精神病薬投与時の方が、この種の EPS の問題が少ないと考えられていたとしても、EPS と非定型抗精神病薬との関連は稀ではない (195, 196)。EPS の傾向は、非定型抗精神病薬間で異なっており、危険性が最も高いのは高 D<sub>2</sub> 受容体結合親和性薬物 (リスペリドン、ジプラシドン、アリピプラゾール)、危険性が最も低いのは低 D<sub>2</sub> 受容体結合親和性薬物 (クロザピン、クエチアピン)、危険性が中等度であるのは中度 D<sub>2</sub> 受容体結合親和性薬物 (オランザピン) である (196)。EPS の危険性は、用量漸増速度、標的用量、個人の感受性因子にも依存している (197)。EPS は多く認められ、また遅発性ジスキネジアは臨床的に重要であるが、生命を脅かす EPS は気道を障害する重度急性ジストニアのみであり、これは稀な現象である (198)。ほとんどのジストニアは、抗精神病薬療法開始後、用量増量後、又は抗コリン作動薬の予防投与中止後から 24 ~ 48 時間以内に発現し、95% は 96 時間以内に発現する。治療法としては抗コリン作動薬投与が有効であり、生命を脅かすジストニアに対しては静注してもかまわない (198)。

#### 既刊ガイドラインの安全性モニタリングの推奨

抗精神病薬に関する最も確立された安全性モニタリングガイドラインは、クロザピンの血液学的リスクに関するものであるが、他の関連リスクについてのガイドラインも公表されている (9, 199)。抗精神病薬の幅広い副作用のモニタリングに対する包括的推奨は、統合失調症用に関連されており (6)、これは双極性障害にも関連している。非定型抗精神病薬による治療の代謝系合併症の問題に対処するため、統一見解ガイドラインがさまざまな国で開発されており (7, 8, 200-202)、これらの推奨を表 6 に要約した。QTc 延長の危険性に関連して、推

奨は概ね心臓リスクの注意深い評価、既存の異常を有している患者を特定するためのベースライン ECG、心臓危険因子を有している患者の ECG モニタリング（特にジプラシドン投与患者）から構成されている（6, 203）。現時点のガイドラインでは、プロラクチン濃度測定、及び抗精神病薬関連の高プロラクチン血症への介入（症状が認められる時のみ）が推奨されている（6, 12）。

## ISBD のモニタリングの推奨

非定型抗精神病薬の投与開始にあたって、我々が提唱している基本的パラメータに対して、ベースライン評価項目の追加は不要である（ただし、クロザピンを除く）。クロザピンが双極性障害の適応として使用されることは稀であるが、クロザピンが処方された場合は、必須である血液学的モニタリングに加えて、心臓・代謝系合併症を網羅している、より適用範囲の広いモニタリングガイドラインを遵守することを我々は推奨する。この種の包括的ガイドラインは、最近 2 報発表されている（9, 199）。

非定型抗精神病薬関連の代謝系副作用をモニタリングする場合、米国のガイドライン（7）が最低限の基準を具体的に示していると、我々は考えている。しかし、血中脂質のモニタリング間隔が 5 年間というのは、あまりに長すぎるという批判に我々は同意し（200）、また高血圧と糖尿病が通常潜行性であることを考慮すると、血圧と血糖値のモニタリングをより厳格にすることが示唆されると我々は考えている。

従って、我々は一連のモニタリング推奨を次のように提唱する：体重は最初の 3 ヶ月間は毎月測定し、以後の治療期間は 3 ヶ月ごとに測定すること；血圧と空腹時血糖値は最初の 1 年間は 3 ヶ月ごとに測定し、以後は 1 年ごとに測定すること；空腹時脂質プロファイルは非定型抗精神病薬療法を開始してから 3 ヶ月後に評価し、以後は 1 年ごとに評価すること（表 7, 図 1）。ヘモグロビン A<sub>1c</sub> は糖尿病患者のスクリーニングパラメータとしてではなく、モニタリングの一助としてが最適であると、我々は考えている。これらの提唱は最低限のモニタリング基準であるため、代謝系又は心血管系の危険因子が認められる患者に対しては、検査をより頻回に、かつより広範囲に行う必要があると思われる。

非定型抗精神病薬（クロザピンを除く）投与時に心臓検査（心電図、心エコー検査など）を定期的に行うことについての説得力のある論拠は現時点で存在しない。

我々は病歴（先天性 QT 延長症候群を示唆する病歴又は家族歴など）を利用して、心臓の状態と危険因子を評価すること、及び QTc 延長（男性：> 450 ms, 女性：> 460 ms）が認められた場合、ジプラシドンではなく、他の非定型抗精神病薬を優先して選択することを推奨する。催不整脈危険因子が存在した場合、心電図モニタリングと適切な心臓診察が推奨される。

同様に、プロラクチン濃度の定期的モニタリングの強い指示は存在しない。しかし、非定型抗精神病薬療法〔特にプロラクチン濃度上昇に関与している薬物（リスパリドンなど）投与〕を行っている患者の場合、高プロラクチン血症の症状（乳房圧痛、女性化乳房、乳汁漏出症、性機能障害、月経不順など）に用心するものとする。これらの症状が認められた場合、プロラクチンの血清中濃度を測定するものとする。用量減量及び/又は他剤への切り替えを行ったにもかかわらず、高プロラクチン血症が持続する場合、あるいは高プロラクチン血症と共に神経学的徴候（視野欠損、頭痛など）が認められる場合、詳細な検査を行って、別の原因（下垂体腫瘍など）を見つけ出すことが必要であり、また内分泌科医の意見も必要と思われる。高プロラクチン血症を誘発する薬物による長期治療の継続が必要な場合、骨密度モニタリングを考慮するものとし、女性患者の場合は集団乳癌スクリーニングプログラムを厳守させるものとする。

## 特別な患者集団

### 小児及び青年

小児及び青年に対する双極性障害の診断と薬物療法は、精神医学において話題になっているが、今回のガイドラインにおける考察の焦点は、小児の双極性障害とその治療アプローチ法の妥当性に対するコメントではなく、安全性モニタリングの考察に限定している。

小児患者に気分安定薬を使用する場合、薬物動態と薬力学の小児における相違について考慮することが必要である。その理由は、これらの相違が薬物の効果、用量、毒性、副作用に影響を及ぼすからである（204, 205）。薬力学の年齢依存性変化は、薬理遺伝学的・薬物動態にはあまり容易に考察できないが、薬物の作用が発達段階に伴って変化すると思われることは幅広く受け入れられている（204）。薬物動態の観点からみると、薬物吸収、分布、代謝、排泄の過程はすべて、年齢依存性変化を示す（206）。肝代謝薬物の血漿クリアランスは、10 歳未

満の小児群の方が、成人群よりも一貫して大きいことが認められていることから、小児患者に対しては、より高値の体重調整用量の投与が必要と思われる(204, 205)。この機序は不明であるが(204)、チトクロム P450 のより高活性、及び肝重量/体重比がより高値であることが関与している可能性がある(205)。更に、小児は体内総水分量も比較的多いが、このことによって水溶性薬物の分布容積が増大する。小児のリチウムの薬物動態は、成人と類似しているが、半減期は小児の方が短く(18時間)(207)、このことは体重調整糸球体濾過率(GFR)がより高値であることによるものと思われる。従って、小児の場合、定常状態のリチウムの血中濃度は約4日後に認められるが、このこと、あるいはより大きな分布容積とより低い脳/血清リチウム比も影響して、より高用量投与が必要になるとと思われる(205, 208)。単位体重あたりの用量を成人と比べて小児で多くしなければならないということは、アドヒアランス不良と誤解されるかもしれない、その逆もまたしかりである(206)。小児と青年の場合、副作用を最小限に抑えるために、開始用量を少なくし、用量を緩徐に漸増することが推奨される(209)。おおよその目安ではあるが、以下の推奨用量を考慮しなければならない：リチウム 10～30 mg/kg/日(血清中濃度 0.6～1.1 mmol/L)、バルプロ酸 15～60 mg/kg/日(血清中濃度 50～125 µg/L)、カルバマゼピン 10～20 mg/kg/日(血清中濃度 4～14 µg/L)、ラモトリギン 75～300 mg/日、リスペリドン 0.25～4 mg/日、オランザピン 2.5～10 mg/日、クエチアピン 100～600 mg/日、アリピプラゾール 5～40 mg/日、ジプラシドン 40～160 mg/日(208)。

小児及び青年に対する向精神薬投与に関する安全性データは限られているが(210)、副作用の危険性は、就学前児童の方が、小学生及び青年よりも高い(211)。リチウム、ラモトリギン、カルバマゼピン(208)、バルプロ酸(212)、非定型抗精神病薬(213)を投与した際の副作用は、小児及び青年群と成人群とで類似しているが、小児及び青年群では以下の事項に関連した特別な考慮が必要である：学業に影響を及ぼす可能性のある認知機能への有害作用と鎮静(206)、抗けいれん薬又は高プロラクチン血症による骨成長障害(213)、若年群における PCOS の長期後遺症とメタボリックシンドローム、これらの薬物の身体成長及び脳の発達に対する未知の潜在的影響(210, 214)など。リチウムについてみると、患

者 91 例(5～13歳)を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験では、小児に特有の副作用として、遺尿症が新規発現することが報告されており、それと共に疲労、運動失調、嘔吐、頭痛、胃痛が副作用としてよく認められていた(215)。バルプロ酸誘発性肝炎は幼児の方が多く認められているが(特に多剤併用療法の一環として、バルプロ酸を投与されていた2歳未満の患児)、発達遅延及び代謝障害併存もまた危険因子である(103)。ラモトリギン関連の皮疹及び SJS の危険性もまた、16歳未満の患者群の方が高いと思われる(116, 216)。しかし、この推定は臨床試験における SJS 又は TEN の可能性のある症例 14 例のみに基づいており、またその診断については皮膚科医の専門家集団の意見が一致していないため、このリスク増大は裏付けられていない。更に、併用したバルプロ酸の影響や、用量漸増を迅速に行ったことの影響は除外されていない(216)。非定型抗精神病薬を投与した場合、小児及び青年は EPS、高プロラクチン血症、鎮静、体重増加、代謝系副作用がより発現しやすくなる傾向にある(213)。しかし、成人とは異なり、通常の高プロラクチン血症の臨床的特徴は前思春期小児には認められず、検出が一層困難であるが、慢性高プロラクチン血症は、骨成長を障害する可能性があり、また骨粗鬆症、下垂体腫瘍、乳癌の危険性を増大させる可能性もある(213)。

小児及び青年における安全性モニタリングに関する提唱ガイドラインは、以下の事項に関連して公表されている：双極性障害の治療(209, 217)、非定型抗精神病薬(213)、気分安定薬の内分泌・代謝系副作用(214)、QTc 延長(218)。

### ISBD のモニタリングの推奨

ISBD は小児及び青年に対する気分安定薬の賢明なモニタリング下の使用を支持すると共に、心理社会的介入を非常に重視している。薬物を使用する場合、たとえ成人の文献から外挿したデータに基づく長期副作用プロフィールであったとしても、このプロフィールが比較的良好より望ましい薬物を優先的に選択するものとする。患者とその家族/保護者とのコミュニケーションにおいて、精神科適応と治療の有効性を説明しつつ、重篤な副作用について話し合うことが重要である。危険な可能性のある副作用の徴候、最重篤な副作用の予測不能な急性発現、定期的モニタリング法の限界などについての教育が特に

適切である。小児患者にバルプロ酸と非定型抗精神病薬による長期治療を行う場合、成人患者について先述したベースラインと1年目のモニタリング推奨に加えて、記載したパラメータを1年ごとではなく、6ヵ月ごとに継続モニタリングすることが賢明と思われる。バルプロ酸又はカルバマゼピンによる長期治療を小児患者に行う場合、骨密度の保護（定期的な運動、ビタミンDの摂取、食事によるカルシウム摂取など）についての予防的忠告を行うものとする。骨成長障害又は骨密度減少の更なる危険因子が認められた場合、内分泌科医による診察と骨密度測定が提唱される。非定型抗精神病薬投与時の高プロラクチン血症の可能性を念頭に置くものとし、青年患者に症状が認められた場合は、プロラクチンの血清中濃度を測定すべきである。ただ、高プロラクチン血症に関連した数多くの臨床徴候（乳房肥大、月経不順など）は、思春期の正常な発達においても認められるため、そうでない結果が多く出ることが予測される。前思春期の患者の場合、高プロラクチン血症の臨床的特徴は、通常は明確ではなく、プロラクチン濃度の定期的モニタリングについては議論があると思われる。しかし、無症候性高プロラクチン血症の長期的後遺症が依然として不明であることを考慮すると、ISBDはプロラクチン濃度の定期的モニタリングを推奨せず、その代わりに本副作用を惹起する可能性が低い薬物の選択を推奨する。

### 妊婦及び授乳婦

妊娠中の母体の双極性障害の治療に特有の臨床的ジレンマは、最適な疾病コントロールと、薬物の医原性リスクの可能性とのバランスをとることである。この医原性リスクとしては、催奇形性（形態異常、恐らく神経行動学的異常も含める）、新生児毒性、離脱症候群などが挙げられる。同様に、気分安定薬療法中の授乳婦にとって望ましい状況は、母体の双極性障害の因子、授乳の利点（栄養面、心理面、財政面）、人工栄養投与の実行可能性、児に副作用が発現する可能性などによって検討される。従って、これらの決定は状況に顕著に依存しており、また妊婦及び授乳婦の場合、ほとんどの薬物の安全性データにおいて結論が出ていないことによって、一層複雑化している。妊婦及び授乳婦を対象とした無作為化比較試験は実行不可能なこと、及び我々の推奨が科学的にあまり厳格ではない研究を参照し、またその結果に依存していることは、胎児と母乳栄養を受けている乳児の薬

物安全性プロファイルのより正確な特性解析を行うにあたって障害となっている。我々は以下に気分安定薬関連の特定の妊婦及び授乳婦における副作用を要約した後、ISBDの安全性モニタリングの推奨について考察する。

### リチウム

妊婦及び授乳婦の場合、安全性モニタリングの考慮が必要なリチウムの問題として考えられるものは、催奇形性と新生児に対するリチウムの有害作用（中毒症候群など）である。当初、Register of Lithium Babies (219)由来のデータに基づいて、リチウムは催奇形性（特に心奇形の一種であるエプスタイン奇形）が強いと考えられていた。しかし、Register of Lithium Babiesの医師報告は自発的なため、催奇形性が過大評価されていた可能性があり、以後のコホート研究と症例対照研究では、危険性はより軽度であることが示唆されている。エプスタイン奇形の修正リスク推定値は、1～2/1,000出生であり、この値は一般集団の値（1/20,000出生）よりも20～40倍高値である（220, 221）。神経行動学的催奇形性に関する研究はほとんど存在しないが、発達の観点から見て、リチウムの子宮内曝露を受けた小児群と受けなかった小児群の間に差がないことが、限られたデータではあるが示唆されている（222, 223）。

リチウム曝露関連の新生児合併症の症例報告はいくつか存在し、その内訳は神経学的状態の低下、授乳困難、心機能障害、徐脈、不整脈、腎性尿崩症、甲状腺機能低下症、呼吸窮迫、巨大児などである。これらのほとんどは一過性であり、リチウム排泄と共に2週間以内に回復した（224, 225）。母体と臍帯血のリチウム濃度は同程度と報告されているが（225）、新生児の腎は未成熟であるため、リチウムクリアランスが少なくなり、中毒症状が発現しやすくなると思われる（224）。この危険性を減少させる戦略としては、分娩開始時点、又は予定分娩の24～48時間前に、リチウムを中止することが提唱されている（225）。リチウムは、より低濃度でも母乳に移行する可能性がある。母乳経路のリチウム曝露による新生児合併症の症例報告は少数報告されている。ある研究では新生児のリチウム濃度は、母体濃度の約25%と推定されており、明らかな副作用が認められた乳児は10例中0例であったが、血中の尿素窒素、クレアチニン、TSHの一過性上昇が一部の症例に認められた（226）。母乳と乳児の血液中のリチウム濃度のモニタリングが提唱され

ている (227)。しかし、現段階では本アプローチ法の実行可能性と有用性は依然として不明である。

### バルプロ酸とカルバマゼピン

カルバマゼピンでは関連はあまり強くないが、バルプロ酸とカルバマゼピンは共に、重大な奇形の発現率増大と関連している (228)。バルプロ酸は神経管欠損症、顔面中央部低形成、心、四肢、泌尿生殖器の各欠損などの奇形と関連している (229)。バルプロ酸の単剤療法を行った場合、重大な奇形の発現率は、さまざまな国において 6.2～16.1%と推定されており、より高い発現率はおそらく高用量療法の影響を受けていると思われる (230)。バルプロ酸の単剤療法時の重大な奇形の発現についてのメタ解析では、健康対照群と比べた時の相対危険度は 3.77 [95% CI (95% 信頼区間) : 2.18～6.52]、他の抗けいれん薬投与群と比べた時の相対危険度は 2.59 (95% CI : 2.11～3.17) と報告されている (231)。神経管欠損症の発現率は、バルプロ酸療法を行った母体では 1～5.4%、一般人口集団では 0.02～0.33%とそれぞれ推定されており (232)、バルプロ酸の高用量投与と多剤併用療法は共に、特にリスク増大と関連している (228, 230)。更に、バルプロ酸は、児の神経行動学的後遺症 [認知障害 (233)、自閉症スペクトル行動 (234)] と関連している。一方、カルバマゼピン投与時の重大な奇形の発現率は、2.2～6.2%であり (228)、妊娠中投与時の神経管欠損症の発現率は約 0.5～1%と推定されている (235, 236)。研究結果に一貫性がないため、カルバマゼピンの子宮内曝露の認知への影響を明らかにするためには、更なる検討が必要である (237, 238)。神経管欠損症の危険性を減少させる方策としては、妊娠前後の薬酸摂取が推奨されているが、カルバマゼピン曝露の状況下では、予防の観点から見て有効性があるという予備的エビデンスが存在するものの、これは主にバルプロ酸又はカルバマゼピンを投与した女性由来のデータではなく、一般人口集団データに基づいている (239)。

分娩、出産、出産直後の期間では、バルプロ酸のリスクのうち、十分立証されているものはない (230)。カルバマゼピン曝露妊娠時の新生児出血の症例は報告されているが、これはカルバマゼピン誘発性胎児ビタミン K 欠乏症が原因と考えられている。カルバマゼピン療法を受けている妊婦に対しては、ビタミン K の出生前予防投与が提唱されているが (240)、この予防投与の

有用性を否定するエビデンスが存在する (241)。バルプロ酸及びカルバマゼピン療法中の授乳の安全性についてのデータは限られているが、バルプロ酸とカルバマゼピンは授乳中に投与できると、米国小児科学会はみなしている (242)。バルプロ酸療法を受けている授乳婦の乳児の副作用は報告されていない (243) [例外として血小板減少症の症例報告が 1 件存在するが (244)、これは後にバルプロ酸とは関連なしであることが示唆されている (245)]。母乳栄養を受けたカルバマゼピン曝露乳児からは、胆汁うっ滞性黄疸 2 例、肝機能障害 1 例が報告されているが、これらはすべて時間の経過と共に回復しており (246)、また授乳不良が 4 篇で報告されている (243)。

### ラモトリギン

前方視的登録研究によると、ラモトリギン関連の重大な奇形の発現率は、症例数 98 例, 414 例, 647 例で、それぞれ 1% (247), 2.9% (248), 3.2% (249) と報告された。症例数 647 例の研究では、用量-反応相関も見いだされている (249)。曝露妊娠時の口蓋裂の発現率は、北米登録では 0.89%であったのに対し、他の 5 つの登録では 0.25%、対照群では 0.037%であった (250)。しかし、製薬会社の登録データのごく最近の解析では、口蓋裂との関連性も、奇形に対する用量-反応関連(最大 1 日投与量: 400 mg) も認められていない (251)。抗けいれん薬 (ラモトリギンを含む) 曝露の神経発達への影響についての前方視的研究が、てんかん母体の児を対象として現時点で進行中である (252)。

妊娠が進むにつれてラモトリギンのクリアランスは肝のグルクロン酸抱合が誘導されるため、増大するが、分娩から数日以内に急速に正常に回復する。従って、妊娠中は用量を増量して有効性を確実に発揮させ、分娩後は用量を減量して中毒を防止することが必要と思われる (253)。我々の知る限りでは、ラモトリギンの子宮内曝露による新生児の副作用の症例報告は、孤発報告 1 例のみであり、これは  $\gamma$ -GTP 上昇であったが、数ヶ月で正常に回復した (254)。ラモトリギン療法中の授乳は複数報告されているが、乳児に対する短期間の有害作用は認められていない (255)。理論的にはスティーブンス・ジョンソン症候群が懸念されるが、現時点までに母乳栄養によるラモトリギン曝露乳児から、本症候群は報告されていない。

### 非定型抗精神病薬

妊婦に対する非定型抗精神病薬の使用についての系統的研究はほとんど存在せず、エビデンスは症例報告、症例集積検討 (256, 257)、種々の非定型抗精神病薬を組み合わせている研究 (258) に限定されている。しかし、児の有害な転帰における明確なパターンは既存のデータからは明らかになっていない。胎盤通過に関しては、さまざまな抗精神病薬間に違いがあることが証明されており (259)、通過率が最も高いのはオランザピンで、以下ハロペリドール、リスペリドン、クエチアピンの順であったが、いずれの薬物も完全に通過するわけではなかった。オランザピン投与群の場合、出生時体重が少なく、新生児 ICU に入院する傾向にあったが、症例数が少なかったため、因果関係は立証されなかった。

授乳によって非定型抗精神病薬の曝露を受けた乳児の転帰に関するデータも同様に限られている。非定型抗精神病薬は乳汁中に排泄されるが、これらの薬物によるものと考えられた有害事象は報告されていない (260)。その後のレビュー (261) では、授乳婦の非定型抗精神病薬の安全性プロファイルの評価は困難であることが強調されているが、クロザピン療法中は授乳を回避することが推奨されている。その理由は、クロザピンは生命を脅かす可能性のある有害作用を乳児にもたらす可能性があるからであり、またそれほどではないが、オランザピンもまた EPS の報告があるため授乳を回避することが推奨される。決定的データが存在しない場合は、注意深いアプローチ (乳児の副作用の臨床モニタリング、薬物代謝能の相対的未熟性を踏まえての未熟児への更なる注意、薬物曝露の最小限化、臨床検査パラメータのモニタリングなど) が推奨される (262)。

### ISBD のモニタリングの推奨

リスクの考察に限界があり、またその複雑さを考慮すると、妊婦及び授乳婦の投薬関連の決定は、有益性と危険性のバランスに基づいて、患者及びその家族と連携して下すことが必要である。危険性 - 有益性比の評価、及び患者との話し合いにあたっては、相対危険度と絶対危険度の違いに注目することが有用である。先天奇形の発現率は低いため、たとえ催奇形性の相対危険度が上昇していたとしても、催奇形性の絶対危険度は通常は低いままである。たとえば、ラモトリギン投与時の口蓋裂の予備推定相対危険度が約 32.8 で再現されるとしても、ラ

モトリギンに曝露した乳児の 99.5% は口蓋裂を発症しないと考えられる (263)。一方、治療中止関連の母体の双極性障害の再燃の絶対危険度は、たとえ一見したところ相対危険度が低くとも、かなり高い。双極性障害に罹患している妊婦 89 例を対象とした前方視的観察研究では、70.8% が妊娠中に再燃したが、気分安定薬継続投与群と比べて、気分安定薬中止群の危険度は 2.3 倍高値であり、再燃率は気分安定薬中止群で 85.5%、気分安定薬継続投与群で 37.0% であったことが見いだされている (264)。この研究では、気分安定薬中止群の方が、気分安定薬継続投与群よりも、妊娠中の気分エピソードを伴う期間が長く (中止群：妊娠週数の 43.3%、継続投与群：妊娠週数の 8.8%)、また早期に再燃 (受胎から再燃までの経過週数の中央値は中止群が 9 週間、継続投与群が 41 週間超) していたことも示されている。この精神症状を認める期間の長さは、児にも同様に短期・長期危険性をもたらしている。

妊娠計画を立てることによって、母体の双極性障害の不安定化と児の薬物曝露の双方の危険性の最小限化が容易になると思われるため、妊娠の可能性のあるすべての女性患者に対して、臨床医が妊娠計画を立てることが推奨される。妊娠を望まない場合、効果的な避妊法が推奨される。妊娠計画の話し合いには以下の事項を組み入れるものとする：(i) 精神安定時に妊娠することを試みることの忠告、(ii) 児への薬物の催奇形性リスク及び副作用に対する維持療法の予防に関する有益性の評価、(iii) 妊娠中と分娩後にモニタリングを強化することの必要性。計画外妊娠の場合、妊娠に気づく前に胎児に対して不用意な薬物曝露が起きていることから、危険性 - 有益性の考察が変わってしまうと思われる。母体の精神状態に対する用心深いモニタリングは、薬物を中止する場合に不可欠であるが、投薬を継続する場合であっても必要である。女性患者にバルプロ酸及び (それほどではないが) カルバマゼピンを投与する場合、神経管欠損症の危険性についての受胎前カウンセリングが必要とされる。神経管欠損症は受胎してから最初の 28 日以内に発現するが (265)、これは妊娠診断前のことが多いため、妊娠前後の薬酸摂取が推奨される。バルプロ酸による催奇形性リスクを最小限に抑える更なる戦略としては、最小有効量投与、1,000 mg/日以下の投与が望ましいこと (230)、多剤併用療法を回避することなどが挙げられる。神経管欠損症の出生前診断は、産科医と連携して行うべきであ

る。一般に、産科医と早期連携して、妊娠経過の綿密なモニタリング、及び奇形の早期検出の一助となる検査を適切に実施することが推奨される。このことはリチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンを投与している女性患者にとって特に重要である。その理由は、重篤な奇形の危険性が增大しているからである。

気分安定薬（特にリチウム）を投与する場合、妊娠中の生理学的変化（腎クリアランス増加など）によって、薬物動態が変わり、薬物の血清中濃度が低下して、治療の安定が損なわれてしまう可能性がある。妊娠中の母体のリチウム濃度は、より頻回（少なくとも3ヵ月ごと）にモニタリングすることが勧められ、また状況に応じて用量を調整し、適切な治療を確実に行うこととする。より高用量のリチウム投与が必要と思われる場合であっても、疾病コントロールに必要な最小用量（急性期又は維持期の基準範囲の下限値を目標）を投与して、胎児のリチウム濃度及び副作用／中毒の危険性を最小限に抑えるものとする。新生児と母体のリチウム中毒の危険性を一層低くすることを目的として、分娩開始時点又は予定分娩の24～48時間前にリチウムを中止することが勧められる。母体の腎クリアランスは分娩後に急速に正常に回復するため、リチウムの用量を受胎前の用量に戻して、母体のリチウム中毒を回避する必要がある（219, 225）。

たとえ乳児の母乳からの薬物曝露レベルが、子宮内の薬物曝露レベルより低いと考えられていても、母体に気分安定薬療法を行っている最中の授乳は、授乳の有益性と乳児の薬物曝露の危険性を考慮して決定する必要がある。この危険性は状況によって変化すると考えられる。たとえば、発展途上国の場合、授乳しないリスクは、薬物曝露の理論上のリスクを上回ると考えられる。乳児に対しては、副作用と発達のモニタリングが推奨される。有害作用が発現した場合、授乳又は投薬を中止するものとする。

### 高齢者

高齢者の安全性モニタリングの実施にあたっては、高齢者に特有の数多くの因子を考慮する必要がある。副作用の危険性は、高齢者の薬物動態と薬力学の違い、器官の老化、身体合併症の可能性、及び多剤併用療法が組み合わせることによって高まる（266）。高齢者の場合、薬物の消失半減期は、主に分布容積と薬物クリアランスの変化によって変動する。消化管吸収は概ね老化によって

変化しない。その理由は、吸収を減少させる因子（消化管灌流と膜吸収の減少など）が、吸収を増大させる因子（通過時間の延長など）によって相殺されるからである（267）。高齢者の場合、除脂肪体重と体内総水分量が減少すると、親水性薬物（リチウムなど）の分布容積は減少し、脂溶性薬物（抗けいれん薬など）の分布容積は増大する（267, 268）。クリアランスは、肝・腎血流、肝容積、肝代謝が減少するため、一層遅くなると思われる。酸化と還元によって構成される第I相代謝は、加齢とともに減少することがよく知られており（267）、第II相の抱合代謝さえも、ある程度年齢に関連して減少することが示唆されている（266）。高齢者の場合、一部の薬物（バルプロ酸など）は蛋白結合能が変化して、遊離薬物／結合薬物比が増大する可能性がある（269）。加齢によって薬学的変化が生じると、低用量でも副作用が発現する可能性が高くなると思われるが、これはおそらくニューロンと受容体が少なくなることに起因していると思われる（268）。従って、高齢者に対して抗コリン作用を有する薬物を投与すると、便秘、尿閉、せん妄、認知障害などの副作用が、抗ヒスタミン作用を有する薬物を投与すると鎮静が、 $\alpha$ -アドレナリン遮断作用を有する薬物を投与すると起立性低血圧が、それぞれより発現しやすくなると考えられる（270）。

### リチウム

同じ血中濃度の確保にあたり、高齢者は若年者よりも低用量投与でよいことが示されているが、これは主に分布容積と腎クリアランスの減少によるものである（271, 272）。高血圧、うっ血性心不全、腎疾患、脱水が認められる場合、及び／又はNSAID（非ステロイド性抗炎症薬）、ACE阻害薬、又はサイアザイド系利尿薬の併用投与を行っている場合（高齢者にこれらの疾患を認めたり、これらの薬物を投与したりすることは稀ではない）、腎クリアランスは一層障害されていると思われるため、リチウム中毒の危険性は増大していると考えられる（273）。リチウム中毒の危険性は、高齢者の脱水に反応する生理学的能力の低下によって一層高くなると思われる。高齢者の場合、筋肉量が落ちているため、腎機能を血清クレアチニン値によって正確に推定できないことから（274）、コッククロフト・ゴールの式 [クレアチニンクリアランス (mL/分) = (140 - 年齢) × 体重 (kg) × 0.85 (女性の場合) / 72 × 血漿クレアチニン濃度 (mg/100 mL)]

などの式を用いた方が、正確に推定できると思われる。この式は、予測因子（年齢、体重、性別）を織り込むことで、年齢関連の筋肉量変化を考慮に入れている（275）。リチウムの消失半減期は、高齢者では28～36時間程度であるのに対し、若年成人では24時間であるため（273）、高齢者は定常状態の濃度到達が遅い。1日投与量は、65～75歳の患者の場合、300～600 mg（900 mgを超えないこと）、75歳超の患者及びより虚弱高齢者の場合、150～300 mg（450 mgを超えないこと）とすることが提唱されている（272）。

血清リチウム濃度を上昇させたり、中毒の危険性をもたらしたりする薬物動態因子以外にも、用量調整に状況に応じて行わないと、治療有効域内の同じ血清中濃度でも、高齢者の方が若年成人よりも、副作用を発症しやすく、中毒作用を受けやすいと思われる（272）。より低値の治療域を目標とすることが高齢者に対して提唱されているが（272）、高齢者の場合、有効性と危険性のバランスの取れた最適な治療域はいまだに立証されていない（273）。高齢者によく認められるリチウムの副作用としては、鎮静、疲労、神経学的作用（認知障害、振戦）、多尿、腎機能障害、消化器症状などが挙げられる（272, 273）。心臓の副作用は高齢者で発現しやすい傾向にあるが、もっともよく認識されている事象は徐脈性不整脈を惹起する洞結節機能不全である（276, 277）。この洞結節機能不全の原因は、個々の患者の心臓素因とリチウムの直接作用の組み合わせと考えられており、おそらくはナトリウムチャンネル阻害を経由して発現するものと思われる（278）。ある研究では、重度ではなく、中等度の洞結節機能不全の徴候（心拍数50拍/分未満、洞停止1.5秒超）は、リチウム長期療法群45例の方で、年齢で層別化した対照群よりも多く認められた（279）。従って、高齢患者及び心疾患患者の場合、脈拍数と心電図のモニタリングが提唱されている（276, 277）。

### 抗けいれん薬

抗けいれん薬（カルバマゼピン、バルプロ酸、ラモトリギン）のクリアランスは、年齢に関連して減少する傾向にあり（266）、用量依存性副作用と薬物特異性副作用は共に高齢者でよく認められ、若年成人よりも低い血中濃度で発現する可能性がある（280）。高齢者に対するカルバマゼピン投与時に特に問題となる副作用は、転倒と錯乱の危険性を考慮すると、眠気、めまい、運動失調、

認知障害などである（273）。高齢者の場合、カルバマゼピン又はバルプロ酸の長期療法に関連した骨減少症及び骨粗鬆症の可能性は、非定型抗精神病薬療法時のプロラクチン濃度上昇と同様に、考慮することが特に重要である（280）。カルバマゼピンと徐脈性不整脈及び房室伝導遅延との関連は、主に高齢女性に認められることが報告されている（血清中濃度が治療範囲内又はわずかに上昇している場合）（281）。このことはカルバマゼピンのクラスI抗不整脈作用（282）と関連しているか、あるいは潜在性の伝導異常が顕在化したことを表していると考えられる（281）。従って、高齢者の場合、カルバマゼピン療法開始前と治療濃度確定後に心電図を記録することが提唱される（281）。また、注意深く治療を開始することと用量を漸増することが推奨される。たとえば、100～200 mg/日で治療を開始し、3～5日ごとに100 mg/日ずつ増量して、目標血漿中濃度を概ね4～12 µg/Lの低値にする。一般的な1日投与量は、健康高齢者の場合、400～800 mg、虚弱高齢者の場合、100～200 mgである。カルバマゼピンには自己酵素誘導作用があるため、治療の最初の2～3週間かけて増量することが必要と思われる（273）。

高齢者の場合、バルプロ酸の忍容性は概ね良好と考えられているが、よく認められる副作用としては、振戦、鎮静、消化器症状が挙げられる（283）。バルプロ酸をアスピリン及び抗凝固薬と共に処方する場合、凝固能をモニタリングするものとする。その理由は、血小板減少症が発現して、出血傾向が悪化する可能性があるということのみならず（266）、バルプロ酸とアスピリン（血清バルプロ酸の遊離分画の増加）及びワルファリン（ワルファリンの非結合分画の増加）との相互作用が発現する可能性もあるからである（273）。高齢者の場合、クリアランスの減少と共に、バルプロ酸の遊離分画が増加するため、血清中濃度を利用すると、活性バルプロ酸濃度を過小評価してしまう可能性がある。特に高齢者の場合、投与量は血清中濃度のみで決定しないものとし、臨床状態こそが忍容性を表すと考えられる（273）。

ラモトリギンの副作用プロファイルは、特に認知機能に対する副作用の観点から見て比較的望ましい（284）。高齢者集団を対象とした臨床試験において、成人に対して推奨されている一般的投与方法と同じ投与をしたところ、ラモトリギン投与群の方がカルバマゼピン投与群よりも、副作用、発疹、治療中止が少なく（285）、またラ



モトリギン投与群の方がリチウム投与群よりも、治療中止が少なく、発疹は同程度であった (284)。

### 非定型抗精神病薬

先述したとおり、高齢者は若年成人よりも副作用を発症しやすく、オランザピン投与時には鎮静、抗コリン性副作用が、リスベリドン投与時には起立性低血圧、EPS が、クエチアピン投与時には鎮静、めまい、起立性低血圧が、それぞれ発現しやすい傾向にあると思われる (273)。QTc 延長の危険因子は高齢者でより多く認められるため、ジプラシドンを処方している高齢患者の場合、QTc 延長に対して警戒することが必要とされる。

その関連や因果関係に関してまだ確証は得られていないが、認知症の高齢患者の場合、脳血管系有害事象のリスク増大を示唆する報告がある (リスベリドン及びオランザピン投与時の脳卒中、一過性脳虚血発作など) (286, 287)。リスベリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾールのプラセボ対照無作為化比較試験 15 報のメタ解析では、死亡率は非定型抗精神病薬投与群の方が高値 (3.5% vs. 2.3%, オッズ比 1.54) であることも示されている (288)。認知症患者の場合、この死亡率高値は決して非定型抗精神病薬に限ったことではなく、定型抗精神病薬投与群でも見いだされている (289)。そこで、米国食品医薬品局は、認知症の行動障害に対する非定型抗精神病薬の使用に対して警告を発した (290)。これらの脳血管系リスクと死亡リスクは、認知症のない高齢患者では立証されておらず、双極性障害の代替療法における危険性又はコントロール不能の症状という観点から考慮する必要がある。

### ISBD のモニタリングの推奨

高齢者に対しては、我々は以下の事項を考慮に入れた薬物療法を熟慮して選択することを推奨する：患者の病態及び選択薬物の副作用プロフィール、投薬開始時と用量漸増時に“低用量から治療を開始して、徐々に漸増”ということを守ること、副作用と薬物相互作用の可能性の臨床的に警戒すること。血清中濃度は有用ではあるが、若年成人と比べると、副作用は低濃度でも発現する可能性があるため、投与の目安としては、臨床状態の方が血清中濃度よりも優れている。

リチウム投与時には、処方内容と適切な水分摂取の遵守、中毒症状を認識できること、腎機能障害、高血圧、

心不全、併用投与 (NSAID, サイアザイド系利尿薬, ACE 阻害薬) などの毒性の危険因子の評価に対して特別の注意を払うものとする。高齢者の場合、中毒症状は保険適応量の範囲内でも発現する可能性があるため、血清中濃度の定期的モニタリングは重要ではあるが、リチウム中毒は臨床的に判断されるべきであり、中毒の出現の閾値は比較的低いはずである。リチウム療法中の高齢患者が失神を発症した場合、洞結節機能不全の可能性を考慮する。同様に、カルバマゼピン投与時にも、洞結節機能不全と房室ブロックが発現する可能性があるため、症状がある患者は精査が必要となる。バルプロ酸及びカルバマゼピン投与の長期療法を受けている患者の場合、骨の健康を促進するための忠告 (食事, ライフスタイル) が推奨され、また骨密度測定とビタミン D のスクリーニング検査を考慮する。たとえ閉経後の女性患者及びより高齢の男性患者の骨密度に対する慢性高プロラクチン血症の影響が依然として不明であったとしても、プロラクチン濃度を上昇させる非定型抗精神病薬を投与されている患者に対しても、これらの評価を考慮するものとする。

### 実施上の配慮

安全性モニタリングの推奨を実行するためには、患者の安全に対するケアシステムが必要であるが、必要とされるケアレベル、ヘルスケアモデル、地域の医療資源などの因子を考慮に入れると、この種のシステムの構成要素は医療現場によって変わるとと思われる。臨床医は治療の論理的根拠と危険性を患者に知らせる責任があり、また個々の患者に合わせてモニタリングを推奨する責任があるが、精神科医が安全性モニタリングを調整することは、おそらく非効率的かつ非実用的なことが多いと思われる。精神医療現場における効果的な安全性モニタリングの調整役としては、若い医療スタッフ、ケースマネージャー、又は一般開業医などが挙げられると思われるが、一般開業医又は個人精神科医は、それぞれの精神医療現場において、安全性モニタリングの推奨を実行することになると思われる。リマインダー付きの電子カルテもまた、糖尿病や高血圧などの疾患の治療時にも同様に採用されているため、安全性モニタリングの調整の一助になるとと思われる (291)。(292) \*急を要する副作用が発現

※訳注：ガイドラインとして実用性を重んじる上で、重要度が低いと判断し、文章を削除した

した場合、臨床医は治療の危険性-有益性バランスを評価し、適切な治療変更を行って、専門医に紹介するものとする。たとえば、リスクの防止と危害の最小限化の原則に基づいた、非定型抗精神病薬の副作用の管理に対する段階的アプローチ法が、階層的段階（離脱、予測、減少、治療）と共に提案される（293）。

実際の問題として、治療と安全性のモニタリングは、治療している患者がアドヒアランス不良、約束することが困難、思考が解体している、あるいは移動労働といった状況であった場合、妨げられる可能性がある。安全性モニタリングの障害に遭遇した場合、可能であれば、医原性リスクが比較的低く、モニタリングが最小限で済むような薬剤を選択することが望ましいと思われる。モニタリング困難が主として修正可能因子（思考の解体、受動的で病識欠如など）に由来している状況では、外部構造（ケースマネジメント、非自発的治療の指示、家族と介護担当者の関与など）が、これらの安全性モニタリングの障害の克服にあたって、一助になると思われる（294-296）。しかし、障害を克服できない場合、治療の危険性・有益性の実際の観点が、臨床医の一助になると思われる。しかし、状況が許す限り、最低限の安全性モニタリングを試みるべきである。

最も安全な薬物の選択は複雑なことが多く、選択薬物のさまざまな有効性、多種多様な副作用を比較できないこと、及び以前の治療の反応不良又はアドヒアランス不良による選択の限界が関与している。副作用が存在しない薬物はないことが臨床的現実であり、精神薬理学、患者の精神疾患、患者の病歴を十分理解することが、薬物を選択するにあたって一助になると思われる。

## ISBD ガイドラインの限界

ガイドラインは実践的な臨床手段であり、既存のデータに由来しているが、これらのデータは裏付けや専門的作業部会の統一見解が得られた意見がまだであることが多い。今回の安全性モニタリングに関するガイドライン推奨の目的は、適切な標準的治療を具体的に表現することであり、臨床状況や社会文化的背景に応じた修正が必要かもしれない（特に提唱したモニタリング戦略の費用対効果比についての実証的データが存在しない場合）。従って、個々の患者用にガイドラインを修正するためには、種々の因子（合併症、多剤併用療法、モニタリング処置に対する遵守能力、地域の医療資源など）を考慮に

入れて、臨床医の医学的知識と洞察力に依存する必要がある。今回のガイドラインは、医療訴訟において、絶対的な必要最小限の標準的治療を表しているものではない。

臨床現場で双極性障害の治療を行う場合、併用療法はよく行われる（297）。明確化かつ簡略化するため、今回のガイドラインは個々の薬物に焦点を当てており、双極性障害患者に行う可能性のある併用療法の推奨は意図的に避けた。臨床医には薬物相互作用に精通しておくこと、及び併用療法に応じて、各薬物のモニタリング推奨を調整することが推奨される。

提唱した安全性モニタリング検査の利点に関するデータは、現時点ではほんのわずかしがなく、先述したとおり、今回のガイドラインの特定の推奨はいまだに実証的研究によって立証されていない。我々の知る限りでは、双極性障害患者を対象として、定期的安全性モニタリングの利点を検討している研究は、パイロット研究1報のみであり、この種の検査を数多く行っても、利点は比較的少ないことが、この研究で見いだされている（298）。今回のISBD推奨は、安全性に関する内容が多すぎるが、ガイドラインの実践的有用性に関する研究と費用対効果分析による実証と改善により恩恵を被ることになると思われる。

今回のISBD安全性モニタリングガイドラインの長所は、すべての定期的モニタリングの際、比較的潜在性ではあるが、臨床的に重大な副作用（メタボリックシンドロームなど）を早期検出・早期治療する可能性を高める能力にあることを強調すべきである。稀な特異体質性副作用の検出にあたって、今回のガイドラインの有用性は限られている。その理由は、これらの副作用は急性に発現し、予測不能なことが多く、モニタリングの利点が少ないことが他の医療現場で判明しているからである（102）。

## 結 論

今回のISBD安全性モニタリングガイドラインは、双極性障害患者の治療にあたって、有益な方策と思われる推奨を臨床医に提供することを目的として、専門家の統一見解に基づいて作成した。このガイドラインは、さまざまな臨床現場、医療構造、資源環境を背景として、柔軟に適用する必要がある、また双極性障害の治療と安全性モニタリングに関する研究と共に発展していくと思

われる。双極性障害を安全に治療するためには、臨床的監視と明確なモニタリングシステムが不可欠な要素である。学問としての精神医学は、あいまいな問題を管理しており、個人と社会の双方を背景として概念化することが習慣になっている。安全性モニタリングの問題は、これらの技能を利用するケアの単なる1つの側面にすぎない。

## 謝 辞

われわれは、本論文の草稿の校閲を担当した精神科医、老年科医、薬剤師、薬剤疫学者達が、ガイドライン策定のために惜しみなく貴重な時間と労力を提供してくださったことに謝意を表する。

## 所 属

<sup>a</sup>Discipline of Psychiatry, School of Medicine, University of Adelaide, <sup>b</sup>Central Northern Adelaide Health Service, Adelaide, SA, <sup>c</sup>Department of Clinical and Biomedical Sciences, Barwon Health, University of Melbourne, <sup>d</sup>Barwon Health and The Geelong Clinic, Geelong, VIC, Australia, <sup>e</sup>Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA, <sup>f</sup>Department of Clinical Pharmacy, University Medical Center Utrecht, <sup>g</sup>Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, <sup>h</sup>Massachusetts General Hospital, <sup>i</sup>Department of Psychiatry, Harvard University, Boston, MA, USA, <sup>j</sup>School of Neurology, Neurobiology and Psychiatry (Psychiatry), University of Newcastle upon Tyne, Newcastle upon Tyne, UK, <sup>k</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA, <sup>l</sup>Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, <sup>m</sup>Douglas Mental Health University Institute, Verdun, QC, <sup>n</sup>Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, <sup>o</sup>Orygen Research Centre and <sup>p</sup>Mental Health Research Institute of Victoria, Melbourne, VIC, Australia

## 情報開示

FNは製薬企業主催の地域会合に参加したが、その他には開示すべき利益相反の可能性はない。GSSは以下の各社より研究支援を受け、及び／又は講演を行うか顧問を

務めた：Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly & Co, GlaxoSmithKline, Janssen, Memory, Merck, NIMH, Novartis, Schering Plough, Pfizer, Repligen, Sanofi-aventis, Sepacor, Shire, Solvay, Wyeth；また Concordant Rater Systemsに出資している。INFは以下の機関／各社より助成金／研究の支援を受けた：the Stanley Medical Research Foundation, MRC, Wolfson Foundation, MHRN UK, Eli Lilly & Co., Organon, Sanofi-aventis, AstraZeneca；以下の各社の講演を行った：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Sanofi Synthelabo, Servier, Wyeth；また、以下の各社の顧問を務めた：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Servier。FCは以下の各社／機関より助成金／研究の支援を受けた：Pfizer, Organon, Corcept, NARSAD；Shireの顧問を務めた；過去にPfizerの講演を行ったことがある；またPfizerの株式を保有している。SBは以下の各社／機関の講演を行い、顧問を務めているか、もしくは研究助成金の提供を受けた：AstraZeneca, Biovail, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Lundbeck, Organon, Oryx, Wyeth-Ayerst, Pfizer, CIHR, FRSQ, NARSAD, RSMQ, the Stanley Foundation；また以下の各社より研究支援を受け、契約を結んでいる：AstraZeneca, Biovail, Eli Lilly & Co., Janssen-Ortho, Lundbeck, Merck-Frosst, Novartis, Pfizer, Servier。LNYは以下の各社／機関の講演を行い、顧問をつとめているか、もしくは研究助成金を受領した：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Canadian Institutes of Health Research, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen, Michael Smith Foundation for Health Research, Novartis, Pfizer, Ranbaxy, Servier, the Stanley Foundation。MBは以下の機関／各社より助成金／研究の支援を受けた：the Stanley Medical Research Foundation, MBF, NHMRC, Beyond Blue, Geelong Medical Research Foundation, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Organon, Novartis, Mayne Pharma, Servier；以下の各社の講演を行った：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Sanofi Synthelabo, Servier, Solvay, Wyeth；また以下の各社の顧問を務めた：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen Cilag,

Lundbeck, Servier。OKM 及び IW は開示すべき利益相反はない。

監訳：渡邊 衡一郎

(杏林大学医学部 精神神経科学教室 准教授)

## 参考文献

1. Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 2005; 293: 2528–2530.
2. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv* 2006; 57: 1140–1144.
3. Kilbourne AM, Post EP, Bauer MS et al. Therapeutic drug and cardiovascular disease risk monitoring in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 102: 145–151.
4. Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458–1465.
5. Kilbourne AM. The burden of general medical conditions in patients with bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7: 471–477.
6. Marder SR, Essock SM, Miller AL et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1334–1349.
7. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists and North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 596–601.
8. Expert Group. 'Schizophrenia and Diabetes 2003' Expert Consensus Meeting, Dublin, 3–4 October 2003: consensus summary. *Br J Psychiatry Suppl* 2004; 47: S112–S114.
9. Berk M, Fitzsimons J, Lambert T et al. Monitoring the safe use of clozapine: a consensus view from Victoria, Australia. *CNS Drugs* 2007; 21: 117–127.
10. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1–50.
11. Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M. Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 213–235.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline 38 2006 (cited 2008 December 14); available from: <http://www.nice.org.uk/CG038>.
13. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; 7(Suppl. 3): 5–69.
14. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006; 8: 721–739.
15. Masand PS, Culpepper L, Henderson D et al. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders: a multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotic utilization. *CNS Spectr* 2005; 10(Suppl. 14): 1–15.
16. Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 917–923.
17. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005; 7: 424–430.
18. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 368–373.
19. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 844–850.
20. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
21. Fagiolini A, Chengappa KNR. Weight gain and metabolic issues of medicines used for bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9: 521–528.
22. Wu RR, Zhao JP, Jin H et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 185–193.
23. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *J Affect Disord* 2002; 68: 167–181.
24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2007. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 1): S4–S41.
25. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999 2004 NHANES population. *Diabetes Care* 2007; 30: 2233–2235.
26. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
27. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10: 59–75.
28. Carney SM, Goodwin GM. Lithium – a continuing story in the treatment of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005; 426: 7–12.
29. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. 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* 2005; 162: 1805–1819.
30. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003; 290: 1467–1473.
31. Bartha L, Marksteiner J, Bauer G, Benke T. Persistent cognitive deficits associated with lithium intoxication: a neuropsychological case description. *Cortex* 2002; 38: 743–752.
32. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q J Med* 1978; 47: 123–144.

33. Dawson AH, Whyte IM. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 278–283.
34. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666–674.
35. Oakley PW, Whyte IM, Carter GL. Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 833–840.
36. Himmelhoch JM, Neil JF, May SJ, Fuchs CZ, Licata SM. Age, dementia, dyskinesias, and lithium response. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 941–945.
37. Delva NJ, Hawken ER. Preventing lithium intoxication. Guide for physicians. *Can Fam Physician* 2001; 47: 1595–1600.
38. Bell AJ, Cole A, Eccleston D, Ferrier IN. Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 689–692.
39. Fenves AZ, Emmett M, White MG. Lithium intoxication associated with acute renal failure. *South Med J* 1984; 77: 1472–1474.
40. Boton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 329–345.
41. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439–1448.
42. Presne C, Fakhouri F, Noel LH et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585–592.
43. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe AA, Sjodin I. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1250–1254.
44. Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 850–856.
45. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 626–637.
46. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 2006; 144: 186–194.
47. Nielsen J, Kwon TH, Christensen BM, Frokiaer J, Nielsen S. Dysregulation of renal aquaporins and epithelial sodium channel in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2008; 28: 227–244.
48. Bucht G, Wahlin A. Renal concentrating capacity in long-term lithium treatment and after withdrawal of lithium. *Acta Med Scand* 1980; 207: 309–314.
49. Movig KL, Baumgarten R, Leufkens HG, van Laarhoven JH, Egberts AC. Risk factors for the development of lithium-induced polyuria. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 319–323.
50. Bendz H. Kidney function in a selected lithium population. A prospective, controlled, lithium-withdrawal study. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 451–463.
51. Vestergaard P, Amdisen A. Lithium treatment and kidney function. A follow-up study of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63: 333–345.
52. Bendz H, Sjodin I, Aurell M. Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more. A controlled, prospective lithium-withdrawal study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 457–460.
53. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scott Med J* 1997; 42: 16–17.
54. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 449–456.
55. Crammer JL. Drinking, thirst and water intoxication. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 83–89.
56. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55–68.
57. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 594–598.
58. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 336–339.
59. Kupka RW, Nolen WA, Post RM et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 305–311.
60. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord* 2005; 87: 313–317.
61. Chopra IJ, Solomon DH, Huang TS. Serum thyrotropin in hospitalized psychiatric patients: evidence for hyperthyrotropinemia as measured by an ultrasensitive thyrotropin assay. *Metabolism* 1990; 39: 538–543.
62. Maarbjerg K, Vestergaard P, Schou M. Changes in serum thyroxine (T4) and serum thyroid stimulating hormone (TSH) during prolonged lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75: 217–221.
63. Spratt DI, Pont A, Miller MB, McDougall IR, Bayer MF, McLaughlin WT. Hyperthyroxinemia in patients with acute psychiatric disorders. *Am J Med* 1982; 73: 41–48.
64. Awad SS, Miskulin J, Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg* 2003; 27: 486–488.
65. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy—a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240: 357–365.
66. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan GH. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2844–2848.
67. Lienert D, Rege S. Moans, stones, groans, bones and psychiatric overtones: lithium-induced hyperparathyroidism. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42: 171–173.
68. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta* 2005; 353: 1–12.
69. Sachs G, Bowden C, Calabrese JR et al. Effects of lamotrigine and lithium on body weight during maintenance treatment of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 175–181.
70. Bowden CL, Calabrese JR, Ketter TA, Sachs GS, White RL, Thompson TR. Impact of lamotrigine and lithium on weight in obese and nonobese patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1199–1201.
71. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 53: 139–147.
72. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 434–441.

73. Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1328–1334.
74. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 172–191.
75. Meyer JM, Dollarhide A, Tuan IL. Lithium toxicity after switch from fosinopril to lisinopril. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 115–118.
76. Johnson G. Lithium–early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 200–205.
77. Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2: 23.
78. Cho H-S, Krystal J, D’Souza DC. Blood dyscrasias. In: Haddad PM, Dursun S, Deakin B, ed. *Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs: A Clinical Guide*. Oxford, UK: Oxford University Press, 2004: 221–238.
79. Harden CL. Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 8): S37–S44.
80. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL. A review of carbamazepine’s hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP* 1990; 24: 1214–1219.
81. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C Jr, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 413–418.
82. Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008; 15: 15–21.
83. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005; 365: 1647–1656.
84. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657–665.
85. Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP et al. Risk of aplastic anemia in patients using antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1232–1236.
86. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl* 1996; 60: 23–30.
87. Cates M, Powers R. Concomitant rash and blood dyscrasias in geriatric psychiatry patients treated with carbamazepine. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 884–887.
88. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol* 2008; 47: 853–860.
89. Blackburn SC, Oliart AD, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1277–1283.
90. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 62–65.
91. Conley EL, Coley KC, Pollock BG, Dapos SV, Maxwell R, Branch RA. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1325–1330.
92. Gerstner T, Teich M, Bell N et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. *Epilepsia* 2006; 47: 1136–1143.
93. Callaghan N, Majeed T, O’Connell A, Oliveira DB. A comparative study of serum F protein and other liver function tests as an index of hepatocellular damage in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 237–241.
94. Pellock JM. Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia* 1987; 28(Suppl. 3): S64–S70.
95. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf* 2007; 30: 277–294.
96. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272–276.
97. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354: 731–739.
98. Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1987; 28(Suppl. 2): S23–S29.
99. Pirmohamed M, Leeder SJ. Anticonvulsant agents. In: Kaplowitz N, DeLeve LD, ed. *Drug-Induced Liver Disease*. New York: Informa Health Care, 2007: 485–506.
100. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case–control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 71–80.
101. Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: a review. *Gut* 1984; 25: 673–681.
102. Wyllie E, Wyllie R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl. 5): S74–S79.
103. Bryant AE III, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46: 465–469.
104. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379–385.
105. Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 2005; 23: 311–314.
106. Al-Johani KA, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 642–654.
107. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92–96.
108. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 181–200.
109. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019–1024.
110. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 33–40.
111. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005; 64: 1134–1138.
112. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600–1607.
113. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epider-

- mal necrosis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999; 353: 2190-2194.
114. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD, Bentley B, Leadbetter R, White R. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 2004; 27: 173-184.
  115. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1012-1019.
  116. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40: 985-991.
  117. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007; 18: 129-142.
  118. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 662-672.
  119. Trevathan E. Epilepsy-associated bone mineral density loss should be prevented. *Neurology* 2008; 70: 166-167.
  120. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 1976-1978.
  121. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35: 181-188.
  122. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002; 22: 27-39.
  123. Adrogue HJ. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol* 2005; 25: 240-249.
  124. Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med* 2006; 119: S79-S82.
  125. Gandelman MS. Review of carbamazepine-induced hyponatremia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18: 211-233.
  126. Siegel AJ. Hyponatremia in psychiatric patients: update on evaluation and management. *Harv Rev Psychiatry* 2008; 16: 13-24.
  127. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003; 17: 781-791.
  128. Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H, Kurlemann G, Schmitz B, Bergmann L. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure* 2005; 14: 597-605.
  129. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-175.
  130. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 172-177.
  131. 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* 2000; 57: 481-489.
  132. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1148-1155.
  133. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1263-1271.
  134. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685-697.
  135. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med* 2007; 120: 128-132.
  136. Joffe H, Cohen LS, Suppes T et al. Valproate is associated with new-onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1078-1086.
  137. Joffe H, Cohen LS, Suppes T et al. Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1378-1381.
  138. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446-451.
  139. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen AJ et al. Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 571-574.
  140. Roste LS, Tauboll E, Morkrid L et al. Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy. *Eur J Neurol* 2005; 12: 118-124.
  141. Stephen LJ, Kwan P, Shapiro D, Dominiczak M, Brodie MJ. Hormone profiles in young adults with epilepsy treated with sodium valproate or lamotrigine monotherapy. *Epilepsia* 2001; 42: 1002-1006.
  142. Gerstner T, Busing D, Bell N et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; 42: 39-48.
  143. Werlin SL, Fish DL. The spectrum of valproic acid-associated pancreatitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1660-1663.
  144. Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, Sommerville KW. Acute pancreatitis coincident with valproate use: a critical review. *Epilepsia* 2002; 43: 1421-1424.
  145. Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7.
  146. Gomceli YB, Kutlu G, Cavdar L, Sanivar F, Inan LE. Different clinical manifestations of hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 583-587.
  147. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1419-1422.
  148. Teal SB, Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34: 113-126. ix.
  149. Jarema M. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 23-29.
  150. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 442-455.
  151. Feinstein RE. Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. *Heart Dis* 2002; 4: 184-190.
  152. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007; 89: 91-100.
  153. Citrome LL, Holt RI, Zachry WM et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1593-1603.
  154. Gianfrancesco F, Wang RH, Nasrallah HA. The influence of study design on the results of pharmacoepidemiologic studies of diabetes risk with antipsychotic therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2006; 18: 9-17.

155. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(Suppl. 1): 20–27.
156. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686–1696.
157. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
158. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(Suppl. 4): 8–13.
159. Meltzer HY. Focus on the metabolic consequences of long-term treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone: are there differences? *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 153–156.
160. Olfson M, Marcus SC, Corey-Lisle P, Tuomari AV, Hines P, L'Italien GJ. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1821–1825.
161. Bushe CJ, Leonard BE. Blood glucose and schizophrenia: a systematic review of prospective randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1682–1690.
162. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1055–1061.
163. Guo JJ, Keck PE Jr, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among Medicaid patients with bipolar disorder: a nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 27–35.
164. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM et al. Elevated hemoglobin A1c as a possible indicator of diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis in schizophrenia patients receiving atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 533–541.
165. Varma MK, Connolly K, Fulton B. Life-threatening hyperglycemia and acidosis related to olanzapine: a case report and review of the literature. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 52–55.
166. Church CO, Stevens DL, Fugate SE. Diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *Diabet Med* 2005; 22: 1440–1443.
167. Reddymasu S, Bahta E, Levine S, Manas K, Slay LE. Elevated lipase and diabetic ketoacidosis associated with aripiprazole. *JOP* 2006; 7: 303–305.
168. Dibben CR, Kalavalapalli SS, Linnington HE et al. Diabetes associated with atypical antipsychotic treatment may be severe but reversible: case report. *Int J Psychiatry Med* 2005; 35: 307–311.
169. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(Suppl. 1): 3–14.
170. Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, Edwards IR. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001; 322: 1207–1209.
171. Fitzsimons J, Berk M, Lambert T, Bourin M, Dodd S. A review of clozapine safety. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 731–744.
172. Haas SJ, Hill R, Krum H et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993–2003. *Drug Saf* 2007; 30: 47–57.
173. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841–1845.
174. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774–1782.
175. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007; 153: 891–899.
176. Shah RR. Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: potential tool for improving clinical drug development and prescribing. *Drug Saf* 2004; 27: 145–172.
177. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 58–77.
178. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289: 2120–2127.
179. Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 76–83.
180. Liu BA, Juurlink DN. Drugs and the QT interval – caveat doctor. *N Engl J Med* 2004; 351: 1053–1056.
181. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041–2044.
182. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005 (cited 2008 June 9); available from: <http://www.fda.gov/cder/Guidance/6922fnl.pdf>.
183. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 62–69.
184. Pfizer. 2007 (cited 2008 December 8); available from: [http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi\\_geodon.pdf](http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_geodon.pdf).
185. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64: 1715–1736.
186. Strom BL, Faich GA, Reynolds RF et al. The Ziprasidone Observational Study of Cardiac Outcomes (ZODIAC): design and baseline subject characteristics. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 114–121.
187. Strom B, Faich G, Eng S et al. Comparative mortality associated with ziprasidone vs. olanzapine in real-world use: the ziprasidone observational study of cardiac outcomes (ZODIAC). *Schizophr Res* 2008; 98(Suppl.): 160–161.
188. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 282–290.
189. Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 639–661.
190. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 67–99. viii.
191. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1607–1618.



192. Szarfman A, Tønning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 748–758.
193. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(Suppl. 1): 27–41.
194. Stubner S, Grohmann R, Engel R et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(Suppl. 1): S70–S78.
195. Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2005; 28: 191–208.
196. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14: 152–164.
197. Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J Psychiatr Pract* 2007; 13: 13–24.
198. van Harten PN, Hoek HW, Kahn RS. Acute dystonia induced by drug treatment. *BMJ* 1999; 319: 623–626.
199. Castle D, Lambert T, Melbourne S et al. A clinical monitoring system for clozapine. *Australas Psychiatry* 2006; 14: 156–168.
200. De Hert M, van Eyck D, De Nayer A. Metabolic abnormalities associated with second generation antipsychotics: fact or fiction? Development of guidelines for screening and monitoring. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21(Suppl. 2): S11–S15.
201. De Nayer A, De Hert M, Scheen A, Van Gaal L, Peuskens J, on behalf of the Consensus Group. Belgian consensus on metabolic problems associated with atypical antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005; 9: 130–137.
202. Lambert TJ, Chapman LH. Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *Med J Aust* 2004; 181: 544–548.
203. Masand PS, Fazal FS, Patkar AA. Safety considerations in pharmacotherapy of bipolar disorder. *CNS Spectr* 2004; 9: 16–26.
204. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology–drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–1167.
205. Martin A, Shader R, Oesterheld J. Clinical practice and pharmacokinetic principles. in: Martin A, Volkmar FR, ed. *Lewis' Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 742–754.
206. Gilman JT, Duchowny M, Campo AE. Pharmacokinetic considerations in the treatment of childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 267–277.
207. Vitiello B, Behar D, Malone R, Delaney MA, Ryan PJ, Simpson GM. Pharmacokinetics of lithium carbonate in children. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 355–359.
208. Scahill L, Martin A. Specific drug treatments. in: Martin A, Volkmar FR, ed. *Lewis' Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 754–789.
209. Birmaher B, Axelson D. Bipolar disorder. In: Martin A, Volkmar FR, ed. *Lewis' Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 513–526.
210. Greenhill LL, Vitiello B, Riddle MA et al. Review of safety assessment methods used in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 627–633.
211. Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ et al. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1532–1572.
212. Azorin JM, Findling RL. Valproate use in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Drugs* 2007; 21: 1019–1033.
213. Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(Suppl. 4): 26–36.
214. Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 771–791.
215. Silva RR, Campbell M, Golden RR, Small AM, Pataki CS, Rosenberg CR. Side effects associated with lithium and placebo administration in aggressive children. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 319–326.
216. Culy CR, Goa KL. Lamotrigine. A review of its use in childhood epilepsy. *Paediatr Drugs* 2000; 2: 299–330.
217. McClellan J, Kowatch R, Findling RL. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 107–125.
218. Labellarte MJ, Crosson JE, Riddle MA. The relevance of prolonged QTc measurement to pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 642–650.
219. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J* 1973; 2: 135–136.
220. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271: 146–150.
221. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608–620.
222. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530–533.
223. Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54: 193–197.
224. Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005; 132: 441–444.
225. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2162–2170.
226. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 342–345.
227. Moretti ME, Koren G, Verjee Z, Ito S. Monitoring lithium in breast milk: an individualized approach for breastfeeding mothers. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 364–366.
228. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005; 4: 781–786.
229. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 961–965.
230. Genton P, Semah F, Trinkka E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. *Drug Saf* 2006; 29: 1–21.
231. Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R, Nulman I. Major malformations with valproic acid. *Can Fam Physician* 2006; 52: 441–442. 444, 447.

232. Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology* 2003; 61(Suppl. 2): S23–S26.
233. Meador KJ, Baker G, Cohen MJ, Gaily E, Westerveld M. Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 292–302.
234. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 551–555.
235. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 575–579.
236. Lindhout D, Omtzigt JG. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35(Suppl. 4): S19–S28.
237. Adams JM, Janulewicz PA, Gavin JA. The structural and functional teratology of antiepileptic medications. in: Bellinger D, ed. *Human Developmental Neurotoxicology*. New York: Taylor and Francis, 2006: 103–131.
238. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62: 28–32.
239. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 961–968.
240. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl. 9): 117–124.
241. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; 58: 549–553.
242. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776–789.
243. Chaudron LH, Jefferson JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 79–90.
244. Stahl MM, Neiderud J, Vinge E. Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr* 1997; 130: 1001–1003.
245. Piontek CM, Baab S, Peindl KS, Wisner KL. Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 170–172.
246. Frey B, Braegger CP, Ghelfi D. Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 644–647.
247. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006; 67: 407–412.
248. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005; 64: 955–960.
249. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–198.
250. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 318.
251. GlaxoSmithKline. The Lamotrigine Pregnancy Registry. Interim report 1 September 1992 through 31 March 2008. 2008 (cited 2008 December 15); available from: [http://www.pregnancyregistry.gsk.com/documents/lam\\_report\\_spring2008.doc](http://www.pregnancyregistry.gsk.com/documents/lam_report_spring2008.doc).
252. Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study. (cited 2008 December 15); available from: <http://www.web.emmes.com/study/nead/index.htm>.
253. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62: 292–295.
254. Dubnov-Raz G, Shapiro R, Merlob P. Maternal lamotrigine treatment and elevated neonatal gamma-glutamyl transpeptidase. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 220–222.
255. Rubin ET, Lee A, Ito S. When breastfeeding mothers need CNS-acting drugs. *Can J Clin Pharmacol* 2004; 11: e257–e266.
256. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007; 30: 247–264.
257. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 399–403.
258. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444–449.
259. Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1214–1220.
260. Wisner KL, Sit DK, Moses EL. Antipsychotic treatment during pregnancy: a model for decision making. *Adv Schizophrenia Clin Psych* 2007; 3: 48–55.
261. Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 666–673.
262. Stowe ZN. The use of mood stabilizers during breastfeeding. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(Suppl. 9): 22–28.
263. Shor S, Koren G, Nulman I. Teratogenicity of lamotrigine. *Can Fam Physician* 2007; 53: 1007–1009.
264. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1817–1824.
265. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006; 46: 55–67.
266. Perucca E. Age-related changes in pharmacokinetics: predictability and assessment methods. *Int Rev Neurobiol* 2007; 81: 183–199.
267. Kaiser RM, Cohen HJ. Physiological and clinical considerations of geriatric patient care. in: Blazer DG, Steffens DC, Busse EW, ed. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Geriatric Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2004: 37–51.
268. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843–853.
269. Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 297–321.
270. Mulsant BH, Pollock BG. Psychopharmacology. In: Blazer DG, Steffens DC, Busse EW, ed. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Geriatric Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2004: 387–411.
271. Hardy BG, Shulman KI, Mackenzie SE, Kutcher SP, Silverberg JD. Pharmacokinetics of lithium in the elderly. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 153–158.

272. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 165–177.
273. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconcea N. Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents. *Drugs Aging* 2005; 22: 39–54.
274. Nicoll SR, Sainsbury R, Bailey RR et al. Assessment of creatinine clearance in healthy subjects over 65 years of age. *Nephron* 1991; 59: 621–625.
275. Berman N, Hostetter TH. Comparing the Cockcroft-Gault and MDRD equations for calculation of GFR and drug doses in the elderly. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 644–645.
276. Mitchell JE, Mackenzie TB. Cardiac effects of lithium therapy in man: a review. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 47–51.
277. Roose SP, Nurnberger JI, Dunner DL, Blood DK, Fieve RR. Cardiac sinus node dysfunction during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 804–806.
278. Oudit GY, Korley V, Backx PH, Dorian P. Lithium-induced sinus node disease at therapeutic concentrations: linking lithium-induced blockade of sodium channels to impaired pacemaker activity. *Can J Cardiol* 2007; 23: 229–232.
279. Rosenqvist M, Bergfeldt L, Aili H, Mathe AA. Sinus node dysfunction during long-term lithium treatment. *Br Heart J* 1993; 70: 371–375.
280. Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62(Suppl. 2): S24–S29.
281. Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Arch Intern Med* 1992; 152: 186–191.
282. Kenneback G, Bergfeldt L, Vallin H, Tomson T, Edhag O. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J* 1991; 121: 1421–1429.
283. Perucca E, Aldenkamp A, Tallis R, Kramer G. Role of valproate across the ages. *Treatment of epilepsy in the elderly. Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 184: 28–37.
284. Sajatovic M, Ramsay E, Nanry K, Thompson T. Lamotrigine therapy in elderly patients with epilepsy, bipolar disorder or dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 945–950.
285. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48: 1292–1302.
286. Kryzhanovskaya LA, Jeste DV, Young CA et al. A review of treatment-emergent adverse events during olanzapine clinical trials in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 933–945.
287. Woollorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269–1270.
288. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934–1943.
289. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335–2341.
290. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory. Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioural disturbances. 2005 (cited 2008 December 30); available from: <http://www.fda.gov/CDER/drug/advisory/antipsychotics.htm>.
291. O'Connor PJ, Crain AL, Rush WA, Sperl-Hillen JM, Gutenkauf JJ, Duncan JE. Impact of an electronic medical record on diabetes quality of care. *Ann Fam Med* 2005; 3: 300–306.
292. West E. Organisational sources of safety and danger: sociological contributions to the study of adverse events. *Qual Health Care* 2000; 9: 120–126.
293. Kennedy A, Tapp A, Kelly WS, Kilzieh N, Wood AE. Abstinence, anticipation, reduction, and treatment (AART): a stepwise approach to the management of atypical antipsychotic side effects. *Essent Psychopharmacol* 2006; 7: 1–14.
294. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880–2883.
295. Mueser KT, Bond GR, Drake RE, Resnick SG. Models of community care for severe mental illness: a review of research on case management. *Schizophr Bull* 1998; 24: 37–74.
296. Swartz MS, Swanson JW, Wagner HR, Burns BJ, Hiday VA, Borum R. Can involuntary outpatient commitment reduce hospital recidivism? Findings from a randomized trial with severely mentally ill individuals. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1968–1975.
297. Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2006; 20: 29–42.
298. Borrelli D, Armistead M, Calkins A et al. The value of routine laboratory monitoring in a bipolar specialty clinic. In Program and abstracts of the 159th Annual Conference for the American Psychiatric Association; May 20–25, 2006. Toronto, Canada. Poster NR 181.



## 統一見解論文

# 国際双極性障害学会の神経認知評価バッテリー (ISBD-BANC)

The International Society for Bipolar Disorders–Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC)

Bipolar Disord 2010; 12: 351–363. ©2010 著者

雑誌編集 ©2010 John Wiley & Sons A/S

**目的:** 認知障害は双極性障害の重要な臨床的特徴として認識されているが、双極性障害の研究に使用するために開発された標準的認知バッテリーは存在しない。本論文の目的は、(i) 双極性障害の認知障害を最もよく反映する認知評価尺度を文献から特定すること、(ii) これらの情報を利用して、統合失調症に対して使用するために開発された、MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia; 統合失調症における認知機能改善のための測定と治療研究) 統一見解認知機能評価バッテリー (MCCB) が双極性障害の研究に適応可能かを検討すること、(iii) 双極性障害の研究に使用するための予備的認知検査バッテリーを提唱すること、である。

**方法:** 本プロジェクトは、国際双極性障害学会の主導のもと、双極性障害の認知的側面について専門知識を有する研究者からなる国際的委員会で実施された。双極性障害の認知障害を最もよく反映する認知評価課題を特定するために、双極性障害の認知機能 (社会認知を含む) を評価している研究についての文献的レビューを行った。更に、統合失調症と双極性障害の間で共通する認知障害について簡単なレビューを行い、MCCB (又は他の特定された課題) に組み入れられている課題が、どの程度まで双極性障害に対する使用に適しているかを評価した。

**結果:** 双極性障害の認知障害は、統合失調症と比べて、その障害されている様式は類似しているが、重症度は軽いというエビデンスに基づくと、MCCBを構成しているほとんどの下位評価項目が、双極性障害に対する使用に適していると判断された。MCCBに加えて、より複雑な言語学習 (カリフォルニア言語学習検査など) や、実行機能 (ストループテスト、トレイルメイキングテスト-パートB、ウィスコンシンカードソーティングテスト) に関する特定の評価尺度においても、双極性障害で著明な障害が認められた。

**結論:** 我々の解析の結果、双極性障害の臨床研究における認知障害の評価にあたって、MCCBは優れた出発点であることが判明したが、双極性障害の認知障害を評価するには、より複雑な言語学習評価尺度や実行機能検査などの他の課題も考慮すべきである。双極性障害についての更なる研究が必要ないくつかの有望な認知課題も示された。

Lakshmi N Yatham<sup>a</sup>, Ivan J Torres<sup>a,b</sup>,  
Gin S Malhi<sup>c</sup>, Sophia Frangou<sup>d</sup>, David  
C Glahn<sup>e</sup>, Carrie E Bearden<sup>f</sup>, Katherine  
E Burdick<sup>g</sup>, Anabel Martinez-Arán<sup>h</sup>,  
Sandra Dittmann<sup>i</sup>, Joseph F Goldberg<sup>j</sup>,  
Aysegul Ozerdem<sup>k</sup>, Omer Aydemir<sup>l</sup>  
and K N Roy Chengappa<sup>m</sup>

doi: 10.1111/j. 1399-5618.2010.00830.x

キーワード: バッテリー (総合テスト), 双極性, 認知, 実行機能, 躁病, 記憶, 神経認知, 神経心理学

Received 10 November 2008, revised and accepted for publication 14 April 2010

Corresponding author:  
Lakshmi N. Yatham, MBBS, FRCPC,  
MRCPsych  
Division of Mood Disorders, Department  
of Psychiatry, The University of British  
Columbia UBC Hospital  
2255 Wesbrook Mall, Detwiler Pavilion,  
Vancouver, BC, V6T 2A1, Canada  
Fax: 604-822-7922  
E-mail: yatham@interchange.ubc.ca

## 緒言

認知障害は双極性障害の中核的特徴として認識されてきており (1), 急性期の症状が存在する時期, 及び寛解期の双方で認められる。認知障害の程度は, 薬剤や残存気分症状などの影響を受けると思われるが, 寛解患者に認められる神経心理学的障害を, これらの要因では十分説明できないことから, 認知障害は双極性障害の状態 (State) と特質 (Trait) の双方の特徴を反映していると考えられている (2)。患者に認められる認知障害は, 疾病に罹患していない第一度近親者にも存在することから, 認知障害は少なくとも部分的に, 双極性障害の遺伝的素因を反映している可能性が示唆されている (3, 4)。また, 認知障害は心理社会的転帰と機能的転帰にも影響を及ぼすことから (5-7), 双極性障害患者の治療及びリハビリテーションの重要な標的として認識されてきている。

双極性障害の罹病率及び, 認知機能障害が及ぼす心理社会的な有害な影響を考慮すると, 双極性障害の認知障害の性質, 重症度, 相関因子に関する理解を深め, そして認知障害を標的とした効果的な治療戦略の開発をするために適切な認知評価尺度が不可欠である。理想的には, 双極性障害患者において有用性が確認されている認知評価尺度を使用すべきである。しかし, 双極性障害の認知を評価し, 治療介入後の認知の変化を評価する標準的研究バッテリーは存在しない。このことは, 他の精神障害でこれらの評価尺度が開発されていることとは対照的であり, たとえば統合失調症の場合, 臨床試験での使用を目的として, 認知の研究者が MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) イニシアティブ (以下で説明) を通じて, MATRICS 統一見解認知機能評価バッテリー (MCCB) (8) という共通バッテリーを開発している。双極性障害の研究に使用すべき認知評価項目, 又は評価項目セットについての統一見解が存在しないことは, 双極性障害の分野が比較的揺籃期にあることに, ある程度端を発していると思われる。更に, 現代の双極性障害における認知の研究は様々であり, 個々の研究者の必要性によって, 特殊な目的のためにデザインされた様々な課題が用いられることが多い。それにもかかわらず, 双極性障害の認知障害を検出できることが明らかな評価尺度を利用して, 認知機能の包括的な指標を得ることを目的としてい

と思われる研究が数多く行われている。このような研究では, 双極性障害用の標準化共通バッテリーを使用することが有用であり, 必要であると思われる。

神経心理学的標準化バッテリーを開発することは, 双極性障害の研究を行う上で, いくつかの理由から有益と思われる。第一に, 認知評価に共通の評価尺度を採用すれば, 研究施設間で結果を容易に解釈できるようになると思われる。現時点では, 様々な研究者が様々な評価尺度を利用しているために, 各研究から得られる異なる結果を解釈することが難しい。研究間で共通の評価尺度を使用することにより, 多様な評価尺度を使用していたことにより生じていた差異を少なくすることができ, 研究を通じて, 結果の統合や解釈が容易になると思われる。もう1つの利点としては, 研究施設間でデータをより集計しやすくできるため, 症例数を増やすことができ, また, 重要な結果や評価項目間の関連を検出する能力が向上することが挙げられる (たとえばメタ解析)。最後に, 共通バッテリーは, 以下のような幅広い重要な研究分野で, 役に立つ可能性がある。すなわち, 双極性障害の認知機能と, その基盤になる脳構造・機能との関連, 心理社会的予後との関連, 臨床症状や表現型との関連, 遺伝的要因との関連, 治療による好ましい効果や好ましくない効果との関連などである。

双極性障害研究に使用する認知バッテリーの妥当性の検討が必要であることを受けて, ISBD (国際双極性障害学会) は専門家委員会 (委員長: Lakshmi Yatham) を設立して, 本委員会に, 双極性障害の認知に関する文献を要約することを委ねた。そして, その内容に基づいて, 双極性障害の研究に使用するための予備的バッテリーを提唱した。双極性障害と統合失調症の間で, 神経心理学的機能が重なっていること, 及び MCCB が既に統合失調症の臨床試験用に確立されていることを考慮して, 主な目的は, MCCB 及びその下位評価項目が, 双極性障害に対しても適応し得るかを評価することとした。本論文の具体的目的は以下の3つである: (i) 双極性障害の認知機能に関する文献に基づいて, 双極性障害の認知障害を最もよく反映する認知機能評価法を特定すること, (ii) MCCB の下位評価項目に, これら特定された認知機能評価法に相当する検査方法が, どの程度組み入れられているかを評価すること, (iii) 双極性障害用の予備的バッテリーを提唱すること。

## 過程

今回の課題の性質、及びその影響する範囲を考慮して、ISBD 幹部と委員長は、認知機能のみでなく、双極性障害の幅広い専門知識を有している研究者を委員として組み入れることにした。従って、委員会のメンバーは、双極性障害の認知機能の特徴について論文発表を行っている研究者から任命された。ISBD の委託によって、最終的には、世界各地の精神科医及び神経心理学者がリストに組み入れられた。

双極性障害の認知障害を最もよく反映する認知課題は、既存のメタ解析のうち、認知機能に関して患者群と対照群の効果量の差を算出している研究のレビューに基づいて特定した。メタ解析は、複数の研究結果を統合するものであるため、各課題が、どの程度の認知機能障害を評価できるかを判断する、最も有効な方法と考えられている。メタ解析では、双極性障害とある程度関連していると考えられていても、あまり頻繁に使用されていない認知評価尺度は除外されてしまうことがある。そこで、メタ解析に含まれない、別の2つの認知ドメインについても、有望と思われる課題（実行機能、感情処理/社会認知）を特定した。その他、双極性障害と関連している可能性が示されている課題もいくつか特定したが、これらは更なる研究が必要である。

加えて、双極性障害と統合失調症で神経心理学的機能を比較検討している文献を、公表されているメタ解析研究を中心に、簡単に要約した。また、MCCB（統合失調症の臨床試験用に最近デザインされた統一見解認知機能評価バッテリー）についても簡潔に記載した。双極性障害と統合失調症では、神経生物学的因子、遺伝的因子、危険因子、臨床的特徴（神経心理学的機能など）に共通性があることが認識されていることを踏まえ（9-11）、MCCB をどの程度まで双極性障害に適用し得るかについても評価した。

双極性障害に対する MCCB の有用性については、双極性障害についての文献レビューから特定された課題と、MCCB に組み入れられている評価尺度とを比較検討することによって評価した。双極性障害バッテリーへの組み入れにあたって、双極性障害で障害されている認知機能を評価する MCCB 評価尺度は、エビデンスのない MCCB 評価尺度よりも有力な候補と判定した。更に、MCCB に組み入れられていない認知ドメイン、又は評

価尺度が、双極性障害に対して使用できる可能性についても考慮した。最後に、最終的な課題の選択に際して、心理的特性、文化的バイアス、（内容の）容易さ、施行の簡便さについても考慮した。

## 双極性障害における認知障害：メタ解析の結果

それぞれ別の研究グループから、双極性障害の寛解期患者群と健康対照群とを比較した神経心理学的障害についてのメタ解析が、最近4つ報告されている（4, 12-14）。これらの研究により、双極性障害患者では、注意、処理速度、顕在記憶、実行機能の一部が、中等度～重度障害されていることが示されている。全文献を通じて、患者群と対照群の効果量の差が最大となる神経心理学的評価尺度を表1に要約した。これらの評価尺度が、双極性障害の認知バッテリーに組み入れる有力な候補である。

## メタ解析以外の結果

実行機能は、多くの機能的側面を持っており、双極性障害との関連が指摘されてきた。その測定には、様々な評価課題が使用されているが、標準的な検査方法は存在していない。実行機能の一部を評価する評価尺度で、中等度～重度の効果量が認められているが（特に反応抑制課題、セットシフティング課題）（表1参照）、双極性障害患者の場合、必ずしもすべての“実行機能”が等しく障害されているわけではない。このことは、多様な高次認知過程の集合体として、実行機能をとらえることの重要性を示している。これらの重要な認知過程の関連を解き明かすには、実行機能の中ではっきりと区別可能な機能を評価する認知課題、あるいは、詳しくわかっている神経回路と関連した認知課題が必要である。たとえば、HSCT（ヘイリング文章完成法検査）（15）は抑制制御の評価方法であり、VPFC（腹側前頭前皮質）の機能が一部関連していることが知られている。被験者は、不完全な文章を、文脈から明らかな単語によって（パートA）、又は文脈から明らかでない単語によって（パートB）完成することが要求される。寛解状態にある双極性障害患者の場合、本課題に関する認知機能が著明に障害されており〔健康対照群と比べて、1 SD（標準偏差）以上大きな効果〕（16, 17）、抑制制御障害がVPFC機能障害と関連している可能性があることが指摘されている。この結果と同様に、McKirdyらは、CANTAB（ケンブリッジ神経心理学的検査の自動化バッテリー）のIDED（次

表 1. 双極性障害のバッテリーに組み入れる認知検査の候補一覧表（既存のメタ解析データに基づく）

認知ドメイン	MCCB との比較	神経心理学的検査	評価尺度を組み入れているメタ解析の数	効果量の範囲
注意 / 覚醒	組み入れ	連続遂行課題		
		的中 / 脱落	3	0.58~0.83
処理速度	組み入れ	反応時間	2	0.60~0.62
		トレイルメイキングテスト-パート A	4	0.52~0.71
		WAIS- 数字記号	4	0.59~0.84
実行 / 作業記憶	組み入れ	カテゴリー流暢性	2	0.87~1.09
		トレイルメイキングテスト-パート B	4	0.55~0.99
		ストループテスト	4	0.63~0.76
		ウィスコンシンカードソーティングテスト		
		カテゴリー	4	0.52~0.69
		固執的誤り	3	0.70~0.88
		COWA (文字の流暢性)	4	0.34~0.60
言語の学習と記憶	WAIS 語音整列 ホプキンス言語学習検査 - 改訂版 (HVLIT-R)	数唱 (逆唱)	4	0.54~1.02
		CVLT 又は RAVLT		
		学習	3	0.81~0.90
視覚の学習と記憶	簡易視空間記憶検査 - 改訂版 (BVMIT-R)	即時想起	4	0.73~0.82
		遅延想起	4	0.71~0.85
		レイ-オステライト複雑図形検査と WMS	2	0.59~0.62
		視覚再生遅延想起検査		

これらの評価尺度の効果量は、4 報の既存のメタ解析を通じて報告されている値の範囲を表している。0.5 以上の効果量を含む範囲が記載されていた評価尺度のみ表記してある。MCCB の欄は、ある検査が MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) の統一見解認知機能評価バッテリー (MCCB) に組み入れられているか否かを示している。

BACS = 統合失調症認知機能簡易評価尺度, WAIS = ウェクスラー成人知能検査, COWA = 統制発語連合検査, CVLT = カリフォルニア言語学習検査, RAVLT = レイの聴覚言語学習検査, WMS = ウェクスラー記憶検査。

元内 / 次元外) セットシフティング課題を用いて、気分正常の双極性障害患者と統合失調症患者で、VPFC の機能と関連した認知機能である次元外セットシフティングと逆転学習が、同程度に障害されていることを見出した (18)。戦略と計画の検査 (ロンドン塔テストなど) は、複雑ではあるが、抑制制御の要素を含んでおり、対照群と比べて、双極性障害患者群では中等度の効果が示されている (11)。この種の評価尺度は、研究数自体が少なく、まったく同じ課題を採用している研究がほとんど存在しないために、一般に双極性障害患者の認知機能のメタ解析から除外されてきた。更に、コンピュータ化 BART (バルーンアナログリスク課題) は、リスクを負う傾向の評価尺度であり (19)、双極性障害の誤りやすい意思決定に関連する、重要な表現型の違いを捉えられると考えられている。しかし、双極性障害患者を対象として、この課題を利用している研究は現時点までに 1 つのみである (20)。アルコール乱用を合併している双極性障害患者は、この課題で特徴的な障害を示していた。そして、特筆すべきことに、風船を破裂させた後に自分の行動の調整ができなかった。(訳注: BART では、被験者は風船に、破裂させないように、しかし最大限の空気を入れるように要求される。成功するとある金額が与えられるが、風

表 2. 双極性障害に関連している可能性のある有望な認知検査

検査	関連している主要認知能力
ヘイリング文章完成法検査 (HSCT)	抑制制御
CANTAB IDED	精神のセットシフティング、 逆転学習
ロンドン塔テスト (及び改良版)	計画, 抑制, 作業記憶
バルーンアナログリスク課題 (BART)	意思決定 / リスクを負うこと
心の理論の高次テスト	心の理論

CANTAB IDED = ケンブリッジ神経心理学的検査の自動化バッテリーの次元内 / 次元外セットシフティング課題。

船を破裂させてしまうと、すべてのお金を失うルールとなっている。) まとめると、意思決定と反応抑制は、おそらく VPFC 機能障害と関連した、共通の生物学的基盤に基づく行動の表出であると思われる (21)。表 2 に双極性障害に対して将来利用できる可能性のある有望な課題の概要をいくつか示したが、それと同時にこれらの課題は、双極性障害において更なる研究が必要である。

### 感情処理と社会認知

感情処理と社会認知は、複合的かつ多次元からなる心理学的ドメインであり、双極性障害との関連がますます指摘されるようになってきている (22)。しかし、この



広範囲に及ぶ分野は、確固たる結論を導き出すことができるほどには、十分に検討されていない。そして、双極性障害で、この領域の研究のメタ解析も存在しない。感情処理のパラダイムには、他者の感情状態の評価能力を調べる課題（顔の感情の認識や識別のパラダイムなど）が組み入れられている。“社会認知”という用語は、適応的な社会交流に役立つ一連の複雑な過程を指しており、内的な身体状態、自己と他者に関する知識、人間関係の動機付け、が含まれている(23)。伝統的な社会認知についての検査では、被験者のメンタライジング能力（他者の心理を理解する能力）（心の理論テスト）や、社会的価値に対する態度が評価される(23)。もう1つのパラダイムでは、認知と感情の相互作用が調べられ、主に感情意思決定の検査が組み入れられている。これらの検査では、被験者は、戦略構築にあたって、報酬と罰の随伴性についての情報を活用することが要求される。感情処理と社会認知を評価している双極性障害の研究について、以下に簡単にレビューする。

#### 感情処理（表情認知処理）

双極性障害の表情認知処理について検討している研究では、被験者は、表示されている表情と同じ表情を同定する（マッチングパラダイム）、あるいは表示されている表情に対応する名前を挙げる（ラベリングパラダイム）ように要求される。双極性障害患者の場合、顔の識別についての認知課題は、寛解状態にある患者でも(24-26)、エピソード中の患者でも(27-29)、損なわれていないことがわかっている（効果量はすべての研究で一貫して0.18未満）。表情認知も、気分正常の双極性障害患者では、損なわれていないと考えられており(25, 26, 30, 31)、効果量は無視できる程度、もしくはわずかであった。同様の結果は、その他の様々な基本的感情でみられる、様々な異なった障害に対しても当てはまる。Harmerらの報告によると(30)、嫌悪感の認識が双極性障害患者で促進されていたが、この結果は気分正常の患者(25, 31)、もしくは気分症状がある患者で(28, 32)再現されなかった。

#### 心の理論

双極性障害に特に焦点を当てて、社会認知（心の理論）を検討している研究は現時点で6報存在し、最近ではBoraら(33)がレビューしている。これらの研究には、双極性障害患者計206例が含まれていたが、症状の状態

が多岐にわたっており、可能性のある社会人口統計学的交絡因子について、対照群と十分に一致させた症例ではなかった(33)。寛解状態にある患者群についてみると、3報中2報において、有意差をもって患者群よりも対照群が良いことが示された。しかしながら、すべての研究を通して、完全に同じ種類、もしくは版の社会認知課題を使用していなかった。個々の研究の効果量は、わずか又は中程度(0.7未満)であった。例外的にSarfatiらの研究(34)では効果量が1.2と報告された。しかし、症例数が少なく(10例)、試験を行った時点で躁病エピソードの急性期であり、対照群よりも一般知的能力が劣っていたことを考慮すると、この結果は信頼性が低いと思われる。現時点での最も大規模な研究は、Laheraらが行った研究であり(35)、この研究では気分正常の双極性障害患者75例と人口統計学的特性を一致させた対照群48例が検討されている。Laheraらは心の理論の高次テスト(36)を採用しており、このテストでは、被験者は、偽の信念/ごまかし、及び隠された/不適切な意味を色々と推測するよう要求される。双極性障害患者では、本課題の実行能力は劣っていたが(Cohenの $d = 0.55$ )、その効果は注意の持続によって減少した。これらの結果は、今後の研究課題という観点から見ると有望であるが、現在利用可能なさまざまな課題で測定される、双極性障害で認められる社会認知障害の効果量と、一般知的能力や注意などの社会認知以外の認知機能との関連を明らかにする必要があることを示している。

#### 感情の意思決定

感情の意思決定を評価するために開発された検査は、行動の選択に対する、報酬と罰の影響に焦点を当てている。最も普及しているパラダイムは、IGT（アイオワギャンプリング課題）(37)、及びCGT（ケンブリッジギャンブル課題）(38)であり、いずれも“ギャンブル”をシミュレーションしており、最適な行動は、長期間の損失の可能性と、短期間の利益とを比較検討する被験者の能力に基づいている。IGTとCGTの主な違いは、それぞれの試みの勝ち又は負けのオッズについての明確な情報がCGTでは被験者に与えられるが、IGTでは与えられないことである。

IGTを使用して躁病患者(39, 40)と寛解状態にある患者(21, 40)の感情の意思決定を検討している研究は3報存在し、患者数は合計63例であった。Clarkら

の研究 (39) と Yechiam らの研究 (40) は共に、躁病患者群の方が対照群よりも劣っていることを報告している。そして、この差の効果量は Clark らの研究では 0.8、Yechiam らの研究では 0.11 であった。更に、双極性障害患者群の方が、対照群よりも系統的にリスクの高い選択を好んでいるというエビデンスを報告した研究はなかった。急性躁病患者と寛解状態の患者、双方において (21, 40)、これらの差の原因は、行動がより不安定であることにあった。CGT を使用して双極性障害の躁状態の患者 18 例 (41) 又はうつ状態の患者 (41-44) と対照群とを比較検討している研究は 5 報存在し、患者数は合計 112 例であった。極性とは無関係に、患者には“リスク調整障害”が認められることが全研究で一貫して報告されており (ただし効果量は 0.5 未満)、このことは勝ちのオッズがより好ましくなるにつれて、患者群の方が対照群よりも、賭け金を増やすことが遅くなることを意味している。

以上をまとめると、双極性障害の中心的な障害は気分調節障害であるものの、双極性障害の感情処理と社会認知との関連についてのエビデンスの基盤が大きく不足している。関連研究数とその症例数が共に少ないため、頑健な統一見解を出すことはできない。心の理論の高次テストは例外となる可能性があると思われるが (表 2)、双極性障害患者群 (特に寛解状態ある患者や気分正常の患者) と対照群とを確実に鑑別することができる検査は、レビューした検査の中に見当たらないため、本分野では新規パラダイムを開発する必要があることが示唆された。

### 双極性障害用の認知バッテリーの候補入手に向けて

双極性障害は均一な疾患ではないと認識されており、臨床徴候の多様性は認知ドメインにまで及んでいる。結論付けるにはほど遠いが、双極 I 型障害と診断された患者 (45, 46)、精神病の症状の既往歴のある患者 (47-50)、又は疾病負担が増大している患者 (たとえば、過去の入院回数が多い患者、過去の気分エピソード回数が多い患者、罹病期間が長い患者) (51) では、より重度の認知障害が認められるとする予備的エビデンスが存在する。このように、認知に関する不均一性が意味するところは、双極性障害に認められる様々な認知障害を検出し得る適切な双極性障害用認知バッテリーが必要ということである。表 1 及び表 2 に認知課題をまとめた。表 1 には幅広

く双極性障害患者において障害されていることが示されている認知機能に関する課題を、表 2 には双極性障害と関連している可能性が高い認知課題を示した。これらの課題を念頭に置いて、統合失調症と双極性障害の認知機能に関する共通性を考察した後に、MATRICS プロジェクトについて考察する。

### 統合失調症と双極性障害における認知機能

最近の 2 報のメタ解析で、双極性障害患者及び統合失調症患者の認知機能と、健康被験者の認知機能 (11)、もしくは、それぞれが比較検討されている (52)。これらのレビュー及び他の既報の研究からは、3 つの結論を導き出すことができる。第一に、統合失調症患者の場合、幅広い評価尺度において認知機能が著明に障害されていることがわかっている (53, 54)。これらの認知障害の重症度は、初回エピソード患者と疾患が進行した患者とで同程度であることから (55)、認知障害が疾患の早期から存在していることが示唆される (56)。このように認知機能は全般的に障害されているが、言語記憶、実行機能、処理速度については、これらとは別に、特に障害されている。第二に、双極性障害患者の場合、気分エピソード急性期には、広範囲の認知ドメインが障害され (2)、寛解期にも、陳述記憶、注意のコントロール、反応開始、抑制の各障害が持続している (表 1 参照)。最近の研究では双極性障害の早期の段階で著明な認知障害が認められることが示唆されているが (58)、双極性障害の認知障害は、疾患そのものの脆弱性を表しているものなのか、あるいは双極性障害の経過中に進行するものであるのかについては不明である (57)。第三に、メタ解析によると、双極性障害患者の方が、統合失調症患者と比較して認知機能が概ね優れていることが示されている (11, 52)。しかし、患者の臨床特性と人口統計学的特性を一致させて、より均一な集団の比較検討を行った場合、その効果量の群間差はいくぶん小さくなるだろう (52)。Stefanopoulou らの研究 (11) に基づき、図 1 に、いくつかの一般的な神経心理学的検査の、健康対照被験者に対する双極性障害患者の標準化平均差、及び統合失調症患者の標準化平均差を示す。図からは、双極性障害患者と統合失調症患者との間に、明らかに IQ (知能指数) の差があることがわかる。IQ の低下は双極性障害患者では軽度～中等度であるが、統合失調症患者では重度である。その他の点では、認知に関する統合失調症患者と

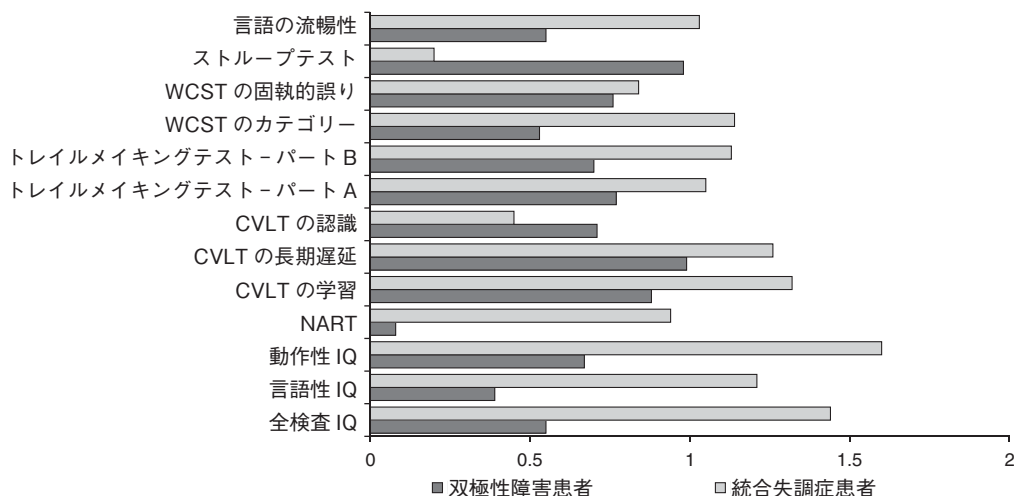


図 1. 認知機能に関する効果量の差（双極性障害患者群又は統合失調症患者群と健康対照群との比較）[Stefanopoulou らの研究 (11) に基づく]。WCST = ウィスコンシンカードソーティングテスト, CVLT = カリフォルニア言語学習検査, NART = National Adult Reading Test (全国成人読語検査)。

表 3. MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) バッテリーに組み入れられている認知評価尺度, 及びこれらの認知評価尺度が双極性障害に有用である可能性

認知ドメイン	神経心理学的検査	双極性障害に対する有用性
処理速度	統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS): 記号コード化 カテゴリー流暢性: 動物の呼称 トレイルメイキングテスト-パート A	高 高 高
注意 / 覚醒	連続遂行課題 - 同一ペア (CPT-IP)	高
作業記憶	ウェクスラー記憶検査 - 第 3 版 語音整理 ウェクスラー記憶検査 - 第 3 版 空間スパン	可能性あり 可能性あり
言語学習	ホプキンス言語学習検査 - 改訂版	可能性あり
視覚学習	簡易視空間記憶検査 - 改訂版	高
推論と問題解決	神経心理学的評価バッテリー (NAB): 迷路	不明
社会認知	マイヤー-サロヴェイ-カルーソー感情知能検査 (MSCEIT): 感情管理	不明

双極性障害患者の差は、定性的なものではなく、定量的なものとして最もよく示されている。

## MATRICES プロジェクト

MATRICES 委員会は、米国国立精神衛生研究所から資金提供を受けて、また米国食品医薬品局から追加指導を受けて設立され、統合失調症患者の認知障害の治療薬の開発を支援している (59)。包括的文献レビューの結果、統合失調症患者において確実に障害されていることが示されている 7 領域の認知ドメインが特定された (60)。次いで、委員会は会合を開き、心理測定の特徴が優れている幅広い標準化認知評価尺度の中から特定の課題を選択して、MCCB の  $\beta$  版を作成した (61)。一般標本を対象として  $\beta$  版を検証し、様々な特性 (テスト-再テスト信頼度、反復評価尺度としての有用性、実行可能性、許容性など) について各テストを評価した後 (62)、委

員会は最終的な統一見解バッテリーを承諾した (表 3)。その後、米国の 5 カ所の施設で、一般ボランティア 300 例を対象として、MCCB 最終版を実施し、共通基準化と標準化を行った (63)。

## MCCB は双極性障害に対する使用に適しているか？

MCCB は、現時点で統合失調症患者を対象としたいくつかの進行中の試験で使用されているが、双極性障害に対する本バッテリー使用については、データが公表されていない。本バッテリーを開発するために広範かつ厳密な過程を経てきたが、それに加えて、双極性障害患者に対して MCCB を使用することには、更にいくつかの利点が存在する可能性がある。MCCB が統合失調症患者を対象とした大規模試験で幅広く使用されることが見込まれることより、双極性障害患者に MCCB を採用すれば、認知機能に対する治療効果について、統合失調症

患者と双極性障害患者との比較検討が大いに促進されると思われる。加えて、MATRICS イニシアティブは、現時点で MCCB を、8 ヶ国語 [ドイツ語、スペイン語 (スペイン)、スペイン語 (中南米)、中国語、ロシア語、ヒンディー語、ノルウェー語、日本語] への翻訳を完了しており、更に、他のいくつかの言語にも翻訳している最中であるため、本バッテリーは国際共同研究の際に利用可能であると思われる (<http://www.matrics.ucla.edu/matrics-ct/home.html>)。最後に、既存の MCCB に相当するか、もしくは補完する様な、神経科学に基づく、前臨床的な認知機能バッテリーが開発されている最中であるが (64)、MCCB 下位検査項目を、現在集めているデータに組み入れることによって、将来的にそれらのデータの解釈が、より容易になることが考えられる。

双極性障害患者を対象とした研究に MCCB を使用することには、いくつか懸念される不利な点もある。MCCB は統合失調症患者を念頭に置いてデザインされているため、双極性障害患者のより軽い認知障害の検出にあたって、MCCB が十分な感度を持つか否かは明らかでない。更に、MCCB は主に臨床試験で使用するために開発されているため、広範囲にわたる双極性障害の研究に適用できるか否かも不明である。最後に、実行機能障害が双極性障害に数多く報告されているにもかかわらず、MCCB には実行機能評価尺度がほとんど組み入れられておらず、組み入れられている実行機能評価尺度 (Neuropsychological Assessment Battery Maze : NAB Maze) は双極性障害を対象として一般的に検討されて

いない。

では、双極性障害の研究で認知を評価する際、MCCB はどの程度その要求にこたえられるのであろうか。処理速度と注意 / 覚醒のドメインを構成している MCCB のすべての下位検査項目は、双極性障害への使用に十分適していることを、十分な経験に基づき示すことができる。[これらのテスト (又はほぼ同じ版) については表 1 参照]。作業記憶と学習 / 記憶のドメインは双極性障害との関連が高いことが示されている (これについても表 1 参照) が (49, 65)、これらの機能を反映する MCCB の下位検査項目 [文字数スパン、空間スパン、HVLT-R (ホプキンス言語学習検査 - 改訂版)、BVRT-R (簡易視空間記憶検査 - 改訂版)] は、双極性障害患者を対象として詳しく検討されていない。従って、これらの MCCB 下位検査項目は、その有用性が今後の研究によって裏付けられるまでは、双極性障害のバッテリーの候補の可能性のあるものとみなすべきである。1つの懸念として、MCCB に組み入れられている学習 / 記憶の評価尺度 (HVLT-R, BVRT-R) は、双極性障害の学習 / 記憶障害を評価するために一般的に使用されている検査よりも、複雑でなく、また難易度も低いと思われることが挙げられる。たとえば、ほとんどの双極性障害患者の言語学習に関する研究では、CVLT (カリフォルニア言語学習検査) (66) が採用されているが (46, 67-73)、一部の条件下、特に障害が軽度の患者の場合には、学習障害の検出力は CVLT の方が HVLT-R よりも優れている可能性がある (74, 75)。MCCB に含まれる 2つの学

表 4. 双極性障害患者に対して最終的に提唱される認知バッテリー

認知ドメイン	神経心理学的検査	MCCB 下位検査項目	下位検査 項目の種類	実施時間 (分)
処理速度	統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS) : 記号コード化	Yes	主要	3
	カテゴリー流暢性 : 動物の呼称	Yes	主要	2
	トレイルメイキングテスト - パート A	Yes	主要	2
注意 / 覚醒	連続遂行課題 - 同一ペア (CPT-IP)	Yes	主要	13
作業記憶	ウェクスラー記憶検査 - 第 3 版 語音整理	Yes	主要	6
	ウェクスラー記憶検査 - 第 3 版 空間スパン	Yes	主要	5
言語学習 / 記憶	ホプキンス言語学習検査 - 改訂版	Yes	代替	5
言語学習 / 記憶	カリフォルニア言語学習検査	No	代替	10
視覚学習	簡易視空間記憶検査 - 改訂版	Yes	主要	5
実行機能	ストループテスト	No	主要	5
	トレイルメイキングテスト - パート B	No	主要	5
	ウィスコンシンカードソーティングテスト	No	選択	20

MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) の統一見解認知機能評価バッテリー (MCCB) の残りの下位検査項目 [NAB (神経心理学的評価バッテリー) : 迷路, MSCEIT (マイヤー - サロヴェイ - カルソー感情知能検査)] もまた、選択可能な評価尺度と考慮してもよく、これらの利用は双極性障害について更なるデータ収集を行うことを目的として推奨される。

習/記憶検査 (HVLTR, BVMT-R) を用いて、双極性障害患者群と健康対照群とを比較検討している数少ない既報の研究のうち、Schretlen らが報告している研究によると (76)、HVLTR の学習スコアと遅延想起スコアの対照群に対する患者群の効果量は、それぞれ約 0.42, 0.67 であった。これらの値は、より複雑な単語リスト学習評価尺度のメタ解析で一般的に報告されている値の範囲よりも小さい (表 1 参照)。更に、この研究では、BVMT-R の即時想起スコアと遅延想起スコアの対照群に対する患者群の効果量は、それぞれ約 0.59, 0.67 であり、これらの値は双極性障害患者を対象とした他の非言語記憶検査で認められる値の範囲内であった (表 1 参照)。この大まかな解析からは、学習/記憶困難の検出にあたって、BVMT-R ではなく、HVLTR の方が他の検査よりも感度が低いことが示唆される。最後の締めくくりとして、残りの MCCB テストの双極性障害への使用を評価してみると、迷路と MSCEIT (マイヤー-サロヴェイ-カールソー感情知能検査) の下位評価項目の有用性は、あまり明確ではないと思われる。その理由は、推論/問題解決及び社会認知についてのこれらの評価尺度は、現時点までに双極性障害を対象として十分検討されていないからである。

以上より、MCCB を構成している 10 個の主要下位検査項目のうち、双極性障害患者への使用にあたって有用性が高い検査項目は 5 個と考えられる。残りの 5 個の検査項目のうち、3 個は有用な可能性ありと推定され、2 個は有用性不明と考えられる (表 3)。

### 双極性障害患者に対して提唱される予備的バッテリー

現在利用可能なデータから、MCCB のほとんどの下位検査が、双極性障害の認知障害の検出にあたって、少なくとも有用な可能性があることが示唆されることより、MCCB は双極性障害を研究するための認知バッテリーの出発点として有望であるというのが、我々の正式な結論である。双極性障害に対して提唱される予備的認知バッテリーへの組み入れにあたって、最も強く推奨される MCCB 下位検査を表 4 に示した。双極性障害に対して提唱されるバッテリーへの組み入れにあたっては、対照群に対する患者群の効果量が大きいいくつかの MCCB 以外の検査についても積極的に考慮すべきであることが、双極性障害の認知に関する既存の研究 (表 1) から示唆されている。とりわけ、ストループテスト (77)

と TMT-B [トレイルメイキングテスト-パート B] (78) は、表現の簡潔さ、実施しやすさ、十分な信頼性と再現性、実行機能を網羅していること、そして国際的に利用可能であると思われることより (79, 80)、主要な下位検査項目として組み入れることを我々は提唱する。同様に、WCST (ウィスコンシンカードソーティングテスト) (81) もまた、有用性が確立された実行機能評価尺度であり、国際的に利用可能であることが、ある程度証明されている (80, 82)。しかしながら、実施時間が比較的長いこと、信頼性が十分とはいえないこと、テスト-再テスト条件下での実用性に限界があることを踏まえて (79)、WCST は研究者の特殊な必要性に基づいて使用する、選択テスト又は補助テストとして提唱する。

個々の研究者が考慮しなければならないもう 1 つの問題としては、双極性障害に対して提唱されるバッテリー内で、HVLTR 又は CVLT などの検査を主要な言語学習評価尺度として使用すべきか否かということが挙げられる。HVLTR は統合失調症と双極性障害とを直接比較検討する研究を行う場合、もしくは 6 種類の代替版が存在するため、2 つ以上の期間にわたって、学習を反復評価する必要がある場合に、妥当な選択肢になると思われる。HVLTR を使用することのもう 1 つの利点としては、BVMT-R と HVLTR は、MCCB 開発過程の中に一緒に標準化されており、言語学習と視覚学習をより直接的に比較検討できることが挙げられる。更に、CVLT の使用は、他言語への翻訳状況、及び国際的な使用の可能性の観点から見て限界がある。

一方、CVLT の代わりに HVLTR を使用することは、双極性障害の言語学習/記憶の問題を検出する感度の低下、及びその後の反復評価における認知機能変化の検出能の低下が懸念される。CVLT の利点としては、信頼性が高いこと、及び反復検査用の代替版が存在することが挙げられる (66, 83)。HVLTR の代わりに CVLT を使用することは、以下の 3 つの場合に有用であると思われる: 1) 統合失調症との比較を行わない場合、2) 試験の目的として、言語学習/記憶障害に対する感度を最大にしたい場合、3) 2 つの時点のみで言語学習/記憶の変化を検出することを研究の重点とする場合。最後に、CVLT-2 (CVLT の改訂版) (84, 85) も、原版と同程度に双極性障害に対して適切に使用できると推定されるが、改訂版を利用した双極性障害患者の新規研究によって、同程度の障害が裏付けられるまで、この結論は暫定

的なものとするべきである。

最終的に提唱されるバッテリー、及び各下位検査項目の推定実施時間を表4に示した。以上より、提唱されるバッテリーには、MCCBに含まれる下位検査項目、ストループテスト、TMT-Bは常に含まれ、状況によりHVLT-R又はCVLTのいずれかを利用し、WCSTを適宜使用する。

## 結論と将来の方向性

ISBDの認知委員会の課題は、双極性障害の認知機能に関する既存の文献を要約すること、双極性障害における認知障害を最も反映する認知評価尺度を特定すること、双極性障害に対してMCCBが使用可能であるかを評価すること、及び双極性障害の研究の際に国際的適用が可能な予備的認知バッテリーを提唱することであった。提唱されたISBD-BANC(神経認知評価バッテリー)は、予備的認知バッテリーの1つであり、双極性障害の多くの幅広い神経心理学的研究に対して、有用であることが期待される。BANCは幅広い研究用途[認知機能のスクリーニングが必要な場合、反復評価が必要な場合(治療効果、臨床試験など)]での使用に適していると思われる。

提唱されたバッテリーは、主として過去10年間に判明した双極性障害についての膨大な神経心理学的知識に基づいて選択されたが、それでも明らかになっていない事項が相当量存在する。現時点で提唱されているバッテリーは、実証的研究の要約、及び自らの研究/臨床に根差した委員会委員の専門知識に基づいているが、双極性障害患者集団に対して、その使用の妥当性が実際に検証されたわけではない。むしろ、委員会が双極性障害の研究に使用するのに適切と判断した、個々に確立された検査を集めたものである。従って、MATRICSとは異なり、我々の興味の対象となっている臨床患者集団を対象として、心理測定的な実証がなされている前方視的研究は行わなかった。従って、今回の成果は、双極性障害と関連していると思われる認知課題の主要な組み合わせを明らかにするための予備段階とみなすべきである。これらの課題と各機能ドメインは、予想どおりに複雑かつ多面的であり、更なる研究、統合、分割を行う必要があると思われる。場合によっては、提唱された評価尺度は、治療・リハビリなどの臨床的な治療目標と深く関連していることが判明する可能性があり、適切な予後評価項目と考え

られるようになるかもしれない。また、組み入れられた課題の中には、あまり有用でないことが判明するものがあるかもしれない。今後、提唱されたバッテリーを利用して、双極性障害に関する前方視的研究を行うことに加えて、今後の研究では種々の言語と様々な文化的背景を考慮して、これらの評価尺度の妥当性を更に検証することを目指すべきである。

感情処理と社会認知に関する幅広い領域は、双極性障害に関連する心理学的機能の特徴を表していると思われるが、双極性障害で顕著な障害を検出するような特定の検査は、いまだにこれらの分野では認められないことが、我々のレビューから示唆された。今回のレビューでは、これらの広範囲に及ぶドメインを構成している、有望な課題をいくつか特定した(表2)。将来の研究では、これらの課題の異なる版について、双極性障害に使用可能かどうかを検討することを提案する。将来的には、今回提唱されたバッテリー、又は双極性障害に対する他の認知バッテリーの来たるべき版に組み入れる特定の評価尺度を割り出すことが期待される。

結局のところ、標準化された共通の手法を幅広く採用することにより、世界に散らばる様々な研究グループ間で比較検討が行えるようになると思われるが、このことは双極性障害の認知障害に関する研究を促進すると共に、知識の習得に拍車をかけると考えられる。

## 所属

<sup>a</sup>Department of Psychiatry, University of British Columbia, <sup>b</sup>British Columbia Mental Health and Addictions Services, Vancouver, British Columbia, Canada, <sup>c</sup>CADE Clinic, Discipline of Psychological Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia, <sup>d</sup>Section of Neurobiology of Psychosis, Institute of Psychiatry, Kings College London, and the Biomedical Research Centre for Mental Health at the Institute of Psychiatry, Kings College London and The South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK, <sup>e</sup>Olin Neuropsychiatry Research Center, Institute of Living & Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, <sup>f</sup>Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences and Department of Psychology, University of California, Los Angeles, CA, <sup>g</sup>Department of Psychiatry, Albert Einstein College of Medicine; The Feinstein Institute

for Medical Research-North Shore-Long Island Jewish Health System, Glen Oaks, NY, USA, <sup>b</sup>Bipolar Disorders Program, University of Barcelona Hospital Clinic, Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi Sunyer, CIBERSAM, Barcelona, Spain, <sup>c</sup>Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, <sup>d</sup>Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA, <sup>e</sup>Department of Psychiatry and Department of Neurosciences, Dokuz Eylul University Medical School, Izmir, <sup>f</sup>Department of Psychiatry, Celal Bayar University Medical School, Manisa, Turkey, <sup>g</sup>Department of Psychiatry, Western Psychiatric Institute and Clinic, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, USA.

## 情報開示

過去2年間にわたり、LNYは以下の各社より研究助成金・資金の提供を受けた：AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Servier；また以下の各社の講演を行い、及び/又は顧問を務め謝礼金を受領した：Merck, Sanofi, AstraZeneca, Servier, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co., Janssen。GSMは以下の各社より研究資金の提供を受け、国内外の複数の製薬企業で顧問を務め、世界各国で製薬企業主催の講演を行い謝礼金を受領した：AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Janssen-Cilag, Lundbeck, Organon, Pfizer, Ranbaxy, Servier, Wyeth。AM-Aはthe Spanish Ministry of Science and Innovationより研究資金の提供を受けた。JFGは以下の各社の講演を行うか、又は講義の謝礼金を受領した：AstraZeneca, Eli Lilly & Co., GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck, Pfizer；またEli Lilly & Co.の顧問を務めた。IJT, SF, DCG, CEB, KEB, SD, AO, OA, 及びKNRCは開示すべき利益相反はない。

KNRCは、*Bipolar Disorders*の共編者として、本論文の採否に関する編集上の決定又は査読者の選定には関与しておらず、それらは論文の裁定について利益相反のない上級編集者によって監督された。

監訳：三浦 智史（九州大学病院 精神科神経科 診療講師）

## 参考文献

- Goldberg JF, Burdick KE, editors. *Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder: A Guide for Clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2008.
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72: 209–226.
- Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA, Escamilla MA. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 171–182.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008; 38: 771–785.
- Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord* 2004; 6: 224–232.
- Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P. Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9: 114–125.
- Torres IJ, deFreitas CM, Yatham LN. Cognition and functional outcome in bipolar disorder. In: Goldberg JF, Burdick KE eds. *Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder: A Guide for Clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2008: 217–234.
- Nuechterlein KH, Green MF. MCCB: Matrices Consensus Cognitive Battery. Los Angeles: MATRICS Assessment, 2006.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 2006; 32: 9–16.
- Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004; 71: 405–416.
- Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S, Geddes R, Goodwin G, Frangou S. Cognitive Functioning in Patients with Affective Disorders and Schizophrenia: A meta-analysis. *International Review of Psychiatry* 2009; 21: 1–21.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 105–115.
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; 116 (Suppl. 434) 17–26.
- Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 113: 1–20.
- Burgess PW, Shallice T. *The Hayling and Brixton Tests*. Bury St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Co., 1997.
- Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med* 2004; 34: 811–821.
- Frangou S, Haldane M, Roddy D, Kumari V. Evidence for deficit in tasks of ventral, but not dorsal, prefrontal executive function as an endophenotypic marker for bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 838–839.

18. McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Set shifting and reversal learning in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Psychol Med* 2009; 39: 1289–1293.
19. Lejuez CW, Read JP, Kahler CW et al. Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl* 2002; 8: 75–84.
20. Holmes MK, Bearden CE, Barguil M et al. Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disord* 2009; 11: 33–40.
21. Christodoulou T, Lewis M, Ploubidis GB, Frangou S. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 270–273.
22. Green MJ, Cahill CM, Malhi GS. The cognitive and neurophysiological basis of emotion dysregulation in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 103: 29–42.
23. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 268–277.
24. Addington J, Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1998; 32: 171–181.
25. Bora E, Vahip S, Gonul AS et al. Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 110–116.
26. Bozikas VP, Tonia T, Fokas K, Karavatos A, Kosmidis MH. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 91: 53–56.
27. Getz GE, Shear PK, Strakowski SM. Facial affect recognition deficits in bipolar disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 623–632.
28. Gray J, Venn H, Montagne B et al. Bipolar patients show mood-congruent biases in sensitivity to facial expressions of emotion when exhibiting depressed symptoms, but not when exhibiting manic symptoms. *Cogn Neuropsychiatry* 2006; 11: 505–520.
29. Lennox BR, Jacob R, Calder AJ, Lupson V, Bullmore ET. Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated in patients with mania. *Psychol Med* 2004; 34: 795–802.
30. Harmer CJ, Grayson L, Goodwin GM. Enhanced recognition of disgust in bipolar illness. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 298–304.
31. Venn HR, Gray JM, Montagne B et al. Perception of facial expressions of emotion in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 286–293.
32. Lembke A, Ketter TA. Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 302–304.
33. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 253–264.
34. Sarfati Y, Hardy-Bayle MC. How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol Med* 1999; 29: 613–620.
35. Lahera G, Montes JM, Benito A et al. Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry Res* 2008; 161: 309–317.
36. Happe FG. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 129–154.
37. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50: 7–15.
38. Rogers RD, Owen AM, Middleton HC et al. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 1999; 19: 9029–9038.
39. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1605–1611.
40. Yechiam E, Hayden EP, Bodkins M, O'Donnell BF, Hetrick WP. Decision making in bipolar disorder: a cognitive modeling approach. *Psychiatry Res* 2008; 161: 142–152.
41. Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A et al. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med* 2001; 31: 679–693.
42. Roiser JP, Cannon DM, Gandhi SK et al. Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2009; 11: 178–189.
43. Rubinsztein JS, Michael A, Underwood BR, Tempest M, Sahakian BJ. Impaired cognition and decision-making in bipolar depression but no 'affective bias' evident. *Psychol Med* 2006; 36: 629–639.
44. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 917–924.
45. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008; 10: 245–255.
46. Torrent C, Martinez-Aran A, Daban C et al. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 254–259.
47. de Almeida Rocca CC, de Macedo-Soares MB, Gorenstein C et al. Verbal fluency dysfunction in euthymic bipolar patients: a controlled study. *J Affect Disord* 2008; 107: 187–192.
48. Daban C, Martinez-Aran A, Torrent C et al. Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychother Psychosom* 2006; 75: 72–84.
49. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M et al. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 910–916.
50. Savitz J, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 243–251.
51. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; 8: 103–116.
52. Krabbendam L, Arts B, van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005; 80: 137–149.
53. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2005; 15: 73–95.
54. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998; 12: 426–445.
55. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; 23: 315–336.



56. Weinberger DR. On the plausibility of “the neurodevelopmental hypothesis” of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 1S–11S.
57. Goodwin GM, Martínez-Arán A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 787–793.
58. Torres IJ, Defreitas VG, Defreitas CM et al. Neurocognitive functioning in Bipolar I patients recently recovered from a first manic episode. *J Clin Psychiatry* 2010; doi 10.4088/JCP.08m04997yel.
59. Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res* 2004; 72: 1–3.
60. Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72: 29–39.
61. Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 301–307.
62. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 203–213.
63. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: conorming and standardization. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 214–220.
64. Young JW, Powell SB, Risbrough V, Marston HM, Geyer MA. Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacol Ther* 2009; 122: 150–202.
65. Thompson JM, Hamilton CJ, Gray JM et al. Executive and visuospatial sketchpad resources in euthymic bipolar disorder: Implications for visuospatial working memory architecture. *Memory* 2006; 14: 437–451.
66. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E et al. *California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.
67. Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 560–569.
68. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 320–326.
69. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 313–319.
70. Deckersbach T, Savage CR, Reilly-Harrington N, Clark L, Sachs G, Rauch SL. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. *Bipolar Disord* 2004; 6: 233–244.
71. Fleck DE, Shear PK, Zimmerman ME et al. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. *Bipolar Disord* 2003; 5: 375–380.
72. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 262–270.
73. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 41–46.
74. Lacritz LH, Cullum CM. The Hopkins Verbal Learning Test and CVLT: a preliminary comparison. *Arch Clin Neuropsychol* 1998; 13: 623–628.
75. Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF, Rosenberg RN. Comparison of the hopkins verbal learning test-revised to the California verbal learning test in Alzheimer’s disease. *Appl Neuropsychol* 2001; 8: 180–184.
76. Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM et al. Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 179–186.
77. Golden CJ, Freshwater SM, Golden Z. *Stroop Color and Word Test (Adult and Children’s Versions, revised)*. Chicago: Stoelting, 1978.
78. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson: Neuropsychology Press, 1985.
79. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary (3rd ed)*. New York: Oxford University Press, 2006.
80. Artiola I Fortuny L, Hermsillo Romo D, Heaton RK, Pardee RE. *Manual De Normas y Procedimientos Para La Bateria Neuropsicologia En Espanol*. The Netherlands: Swets & Zeitlinger, 1999.
81. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test, Revised and Expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1993.
82. Rey GJ, Feldman E, Rivas-Vazquez R, Levin BE, Benton A. Neuropsychological test development and normative data on Hispanics. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14: 593–601.
83. Delis DC, McKee R, Massman PJ, Kramer JH. Alternate form of the California Verbal Learning Test: Development and reliability. *Clin Neuropsychol* 1991; 5: 154–162.
84. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E et al. *California Verbal Learning Test. Second Edition, Adult Version*. San Antonio: The Psychological Corporation, 2000.
85. Woods SP, Delis DC, Scott JC, Kramer JH, Holdnack JA. The California Verbal Learning Test—second edition: test-retest reliability, practice effects, and reliable change indices for the standard and alternate forms. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21: 413–420.