

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07568

研究課題名(和文) 双極Ⅰ型障害とⅡ型障害の違いに着眼した、画像所見や薬物反応性の比較研究

研究課題名(英文) Comparison of brain imaging and drug responses between bipolar I and II disorders.

研究代表者

寺尾 岳 (Terao, Takeshi)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：80217413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：双極性障害の亜型や薬物反応性の経過に及ぼす影響を、退院時から再入院などのイベント発生までの観察期間を指標に検討した。診断や気分安定薬はいずれも経過と有意な相関を示さず、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンが経過と有意な相関を示した。このことはやはり、抗うつ薬が気分を上げる効果、抗精神病薬が気分を下げる効果しか持たないこと、そのために気分安定化には至らないことを示唆しているのかもしれない。しかし、個別の薬剤についての検討が必要であろう。ベンゾジアゼピンに関しては、依存性など種々の副作用が問題にされているが、双極性障害の経過にも悪影響を及ぼすために、その使用にはさらに慎重になる必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、双極性障害の亜型や気分安定薬の効果を適切に評価できなかったのは、指標が頑健でありながら精緻さに欠けていたためであったと考えられる。しかし、双極性障害の経過に対する抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンの悪影響を捕捉することができたことは、双極性障害患者において、これらの薬剤の使用が減ることで、双極性障害の経過が安定する方向(再入院が回避できる方向)に薬物療法が再構築されるという学術的意義が考えられる。特に、ベンゾジアゼピンに関してはいまだに依存性の問題が解決できておらず、特に双極性障害の患者においてベンゾジアゼピンを漸減・中止する契機の一つになれば社会的意義もある。

研究成果の概要(英文)：The effects of subtypes of bipolar disorders and responses to psychotropic drugs on the courses of bipolar disorders were investigated using observational period from discharge to event such as re-admission. Neither subtypes nor mood stabilizers were not associated with courses whereas antidepressants, antipsychotics, and benzodiazepines were significantly and badly associated with courses. These findings suggest that antidepressants only elevate mood while antipsychotics only lower mood with the result that mood cannot be euthymic. However, individual drugs should be further examined from this viewpoint. Also, benzodiazepines, which had been criticized due to various side effects such as dependency, may worsen courses of bipolar disorders and we should refrain from the use of benzodiazepines in bipolar patients.

研究分野：双極性障害

キーワード：双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、双極スペクトラム障害、生存曲線、気分安定薬、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

双極性障害は再発を繰り返す疾患であるため、その再発予防は重要な治療目標である。双極性障害と単極性障害では、経過も薬物反応性も違うと考えられるために、それらを明らかにすることで、再発予防に関する薬物療法をさらに精緻化することが期待されている。他方、発揚気質や循環気質など双極性障害の病前気質や要素(躁的因子)を有するうつ病が注目されており、これはうつ病として抗うつ薬を投与するよりも、広い意味での双極性障害(双極スペクトラム)とみなして気分安定薬を投与するのが望ましいという意見がある。このような背景をもとに、今回の研究は行われた。

2. 研究の目的

双極性障害(BP I)、単極性障害(BP II)、双極スペクトラム(BPS)の経過とそれに及ぼす薬物の影響の違いを検討することにあつた。

3. 研究の方法

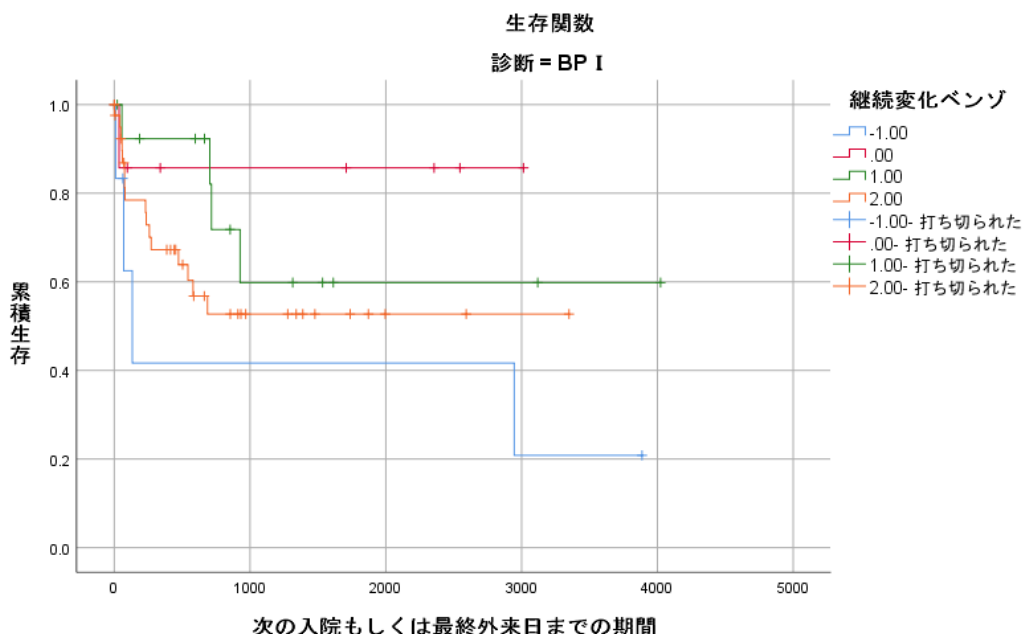
大分大学医学部附属病院精神科を2009年4月1日から2019年11月30日までの期間に初診した患者のうち、当科への入院歴のある双極性障害に該当する患者218名を対象に後方視的に解析を行った。患者背景は、退院時年齢51.3歳(17~89歳)、女性121名、男性97名、単極性障害69名、双極性障害97名、双極スペクトラム障害(循環気質や発揚気質を有するうつ病など躁的因子を有するうつ病)52名であった。なお、同一患者が複数回入院した時には、それぞれの退院時から次回入院までの経過をひとつの経過として扱った。薬物に関しては、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンを、退院時に服用していたか否か、最終調査時点で服用していたか否かによって、退院時も最終服薬時にも服用していた群、退院時は服用していたが最終服薬時は服用していなかった群、退院時は服用していなかったが最終服薬時には服用していた群、退院時も最終服薬時にも服用していなかった群の4群のパターンに分けて、経過との関連を検討した。解析は、 Kaplan-Meierの生存曲線とCoxの比例ハザードモデルを用いて、退院から最終観察終了時まで外来継続できた患者をイベントなし、再入院や再発のための他院紹介あるいは死亡した患者をイベントあり、として扱った。共変量には、年齢、性、診断(単極性、双極性、双極スペクトラム)、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンの服用状況(上記4群のパターン)とした。

4. 研究成果

(1) Kaplan-Meierの生存曲線での解析

リチウム、バルプロ酸、ラモトリギン、抗うつ薬のいずれも服薬パターンは双極性障害の経過とは有意に相関しなかった。カルバマゼピンは服用者が1割に満たないために解析しなかった。抗精神病薬とベンゾジアゼピンは、双極性障害の経過と有意に相関し、服用しない方が経過が良かった。

以下に、例として、単極性障害の経過とベンゾジアゼピンの服薬パターンの図を示す。



なお、薬物名の前の「継続変化」というのは、服薬パターンの意味で用いており、青色（ 1 ）は、退院時に服用せず、最終調査時に服用していたパターン、赤色（ 0 ）は、退院時にも、最終調査時にも、服用していなかったパターン、緑色（ 1 ）は、退院時に服用していたが、最終調査時に服用していなかったパターン、オレンジ色（ 2 ）は、退院時にも最終調査時にも服用していたパターンである。

(2) コックスの比例ハザードモデルによる解析

この解析においても、退院から最終観察終了時まで外来継続できた患者をイベントなし、再入院や再発のための他院紹介あるいは死亡した患者をイベントあり、として扱った。そして、退院時からイベントありまでの期間あるいはイベントなしの場合には退院時から最終観察時までの期間を従属変数とした。共変量には、年齢、性、診断（双極型、型、双極スペクトラム）、リチウム、バルプロ酸、ラモトリギン、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンの服用状況（上記4群のパターン）を投入した。カルバマゼピンは服用者が10%に達せず、適切な評価が出来ないと考えられたため投入しなかった。

解析結果を表1 - 3に示すが、モデルは有意であった（表1）が、表2に示すように、診断や気分安定薬はいずれも経過と有意な相関を示さず、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンが経過と有意な相関を示した。特に、抗うつ薬は退院後も観察終了時も服用したパターンと比較して、退院時は服用せず観察終了時に服用したパターンの経過が有意に良く、抗精神病薬は退院後も観察終了時も服用したパターンと比較して、退院時も観察終了時も服用しなかったパターンや退院時は服用して観察終了時は服用しなかったパターンが有意に良い経過であった。

表 1

モデル係数のオムニバス検定^a

-2 対数尤度	全体（得点）			前のステップからの変化			前のブロックからの変化		
	カイ 2乗	自由度	有意確率	カイ 2乗	自由度	有意確率	カイ 2乗	自由度	有意確率
797.362	49.480	22	.001	49.333	22	.001	49.333	22	.001

a. 開始ブロック番号 1。方法 = 強制投入法

表 2

方程式中の変数

	B	標準誤差	Wald	自由度	有意確率	Exp(B)	Exp(B) の 95.0% CI	
							下限	上限
性別	.046	.232	.040	1	.841	1.048	.665	1.651
退院時年齢	-.012	.009	1.886	1	.170	.988	.970	1.005
診断			.081	2	.960			
診断(1)	-.034	.328	.011	1	.917	.966	.508	1.839
診断(2)	-.078	.284	.076	1	.783	.925	.530	1.614
継続変化リチウム			3.330	3	.344			
継続変化リチウム(1)	-.072	.482	.022	1	.881	.931	.362	2.394
継続変化リチウム(2)	.446	.323	1.909	1	.167	1.562	.830	2.938
継続変化リチウム(3)	.472	.460	1.052	1	.305	1.603	.651	3.948
継続変化バルプロ酸			6.629	3	.085			
継続変化バルプロ酸(1)	1.176	.469	6.278	1	.012	3.240	1.292	8.127
継続変化バルプロ酸(2)	.430	.332	1.678	1	.195	1.538	.802	2.949

継続変化バルプロ酸(3)	.141	.478	.086	1	.769	1.151	.451	2.936
継続変化ラモトリギン			.196	3	.978			
継続変化ラモトリギン (1)	-.082	.453	.033	1	.857	.921	.379	2.239
継続変化ラモトリギン (2)	-.129	.295	.192	1	.662	.879	.494	1.566
継続変化ラモトリギン (3)	-.115	.549	.044	1	.834	.891	.304	2.614
継続変化抗うつ薬			9.269	3	.026			
継続変化抗うつ薬(1)	-1.000	.428	5.445	1	.020	.368	.159	.852
継続変化抗うつ薬(2)	-.538	.281	3.648	1	.056	.584	.336	1.014
継続変化抗うつ薬(3)	.309	.412	.562	1	.453	1.362	.607	3.057
継続変化抗精神病薬			10.869	3	.012			
継続変化抗精神病薬(1)	-.341	.354	.926	1	.336	.711	.355	1.424
継続変化抗精神病薬(2)	-.918	.369	6.179	1	.013	.399	.194	.823
継続変化抗精神病薬(3)	-1.052	.445	5.592	1	.018	.349	.146	.835
継続変化ベンゾ			11.062	3	.011			
継続変化ベンゾ(1)	.686	.366	3.520	1	.061	1.986	.970	4.069
継続変化ベンゾ(2)	-.951	.541	3.089	1	.079	.386	.134	1.116
継続変化ベンゾ(3)	-.696	.407	2.919	1	.088	.499	.224	1.108

注：退院時にも観察終了時にも服用したパターンと比較し、退院時には服用せず終了時に服用したパターンを継続投与〇〇(1)、退院時にも終了時にも服用していなかったパターンを継続投与〇〇(2)、退院時には服用したが終了時に服用していなかったパターンを継続投与〇〇(3)と表した。

考察

今回の研究においては、診断や気分安定薬はいずれも経過と有意な相関を示さず、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンが経過と有意な相関を示した。まず、診断や気分安定薬が経過と有意な相関を示さなかったというのは意外な結果であるが、多くの先行研究の結果を考慮すると、今回使用した経過すなわち再入院や他院への紹介や死亡というイベントでは測定できない状態像の変化に診断の違いや気分安定薬の効果がより大きく反映されるのかもしれない。次に、抗うつ薬や抗精神病薬、ベンゾジアゼピンがいずれも経過に有意に影響していた。特に、抗うつ薬や抗精神病薬を服用していないパターンの方が良い経過であった。このことはやはり、抗うつ薬が気分を上げる効果、抗精神病薬が気分を下げる効果しか持たないこと、そのために気分安定化には至らないことを示唆しているのかもしれないが、個別の薬剤についての検討が必要であろう。ベンゾジアゼピンに関しても経過と有意な相関があったが、個別の服用パターンでは有意傾向にとどまった。しかし、ベンゾジアゼピンを退院時にも最終観察時にも服用していたパターンと比較して、退院時には服用せず最終観察時に服用していたパターンが悪い経過に近づき、退院時には服薬せず最終観察時にも服薬しなかったパターンや退院時には服薬していたが最終観察時には服薬しなかったパターンが良い経過に近づいているのは、やはりベンゾジアゼピンが経過に悪影響を及ぼすということであろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 寺尾 岳	4. 巻 22
2. 論文標題 専攻医として身に着けるべき双極性障害の薬物療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 465-470
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺尾 岳	4. 巻 35
2. 論文標題 気分障害 総論（概念と分類）	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 78-83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺尾 岳	4. 巻 13
2. 論文標題 極性分類と薬物療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科診断学	6. 最初と最後の頁 122-125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺尾 岳	4. 巻 47増刊号
2. 論文標題 日本うつ病学会の双極性障害ガイドラインの使い方	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 58-63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 寺尾 岳	4. 巻 62
2. 論文標題 日本うつ病学会治療ガイドライン . 双極性障害2017	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神医学	6. 最初と最後の頁 560-566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	塩月 一平 (Shiotsuki Ippei) (00444886)	大分大学・医学部・客員研究員 (17501)	
研究分担者	石井 啓義 (Ishii Nobuyoshi) (00555063)	大分大学・医学部・准教授 (17501)	
研究分担者	秦野 浩司 (Hatano Koji) (30516092)	大分大学・医学部・講師 (17501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------