

児童期双極性障害と神経発達症との併存・鑑別

岡田 俊¹⁾

キーワード：1. 児童期双極性障害 2. 注意欠如多動症
3. 易刺激性 4. 衝動性 5. 併存診断

Key words：1. pediatric bipolar disorder 2. attention-deficit hyperactivity disorder
3. irritability 4. impulsivity 5. comorbidity

抄 録

児童期のうつ病は、抑うつ気分よりも焦燥が前景にたち、自然軽快、再燃共に多いこと、抗うつ薬の投与により自殺関連事象が出現するなど、双極性要素を有することが指摘されている。他方、児童期双極性障害は、気分変動が急速であり、不機嫌が前景にたつことが指摘されている。児童期双極性障害への注目の一方、過剰診断の可能性も指摘され、追跡研究の結果を踏まえ、かんしゃくを前景とする一群は重篤気分調節症として抑うつ障害群に分類されるようになった。気分変動は行動上の障害を伴いやすく、神経発達症との類似性が指摘される。一方、神経発達症と双極性障害の併存も高率である。併存例では、衝動行為や自殺のリスクも高く、相乗的に日常生活機能を低下させる。そのため両者の併存の可能性を積極的に診断することは重要である。しかし、神経発達症としての治療と双極性障害としての治療は方針が異なることから、どちらの障害が前景にあるのかを正確に把握する必要がある。そのためには、家族歴、既往歴、病歴などの多様な臨床情報に基づく見方が重要である。

1. 児童期のうつ病の発見と内在する双極性要素

児童期の抑うつは、発達期において重要な役割を果たしたり(例えば、抑うつポジション)、養育者からの分離によって抑うつを呈したりするなど(例えば、依存抑うつ)、その重要性が認識されてきた。しかし、児童期のうつ病については、その発症には超自我の発達が不可欠であるとして、児童期の抑うつは本質的なうつ病ではないという考えが優勢であった。しかし、精神科診断は成因論、特に力動的な解釈を排して、客観的に観察可能な症状に基づく操作的診断へと移行していった。DSM-III以降、児童期のうつ病は、「年齢と発達段階を考慮すれば」成人と同様に診断可能と考えられ、その後の臨床エビデンスは、このような児童期の診断のもとに構築されてきた。

本論文の内容は第26回日本精神保健・予防学会学術集会で発表したものを中心にまとめた。

Comorbidity and Differential Diagnosis of pediatric bipolar disorder and Neurodevelopmental Disorders
Takashi Okada

1) 奈良県立医科大学精神医学講座, Department of Psychiatry, Nara Medical University

しかしながら、児童期のうつ病と成人期のうつ病を同一視するようになったと考えることは適切ではない。そもそも「年齢と発達段階を考慮」する範囲は、うつ病の根幹である抑うつ気分及んでおり、いらいら気分 (irritable mood) であっても良い、とされている。治療反応性にも相違がある。児童期のうつ病には成人期うつ病で最も効果が明確に実証されている三環系抗うつ薬が無効である、また、新規抗うつ薬は有効性を示す研究があるものの、児童ないし若年成人では投与開始、増量時に自殺関連事象を増加させる可能性があることが報告され、リスクベネフィットのバランスがポジティブであるか否かが議論となった。児童期のうつ病は、経過中に1年以内に症状が軽減する一方で、再発や再燃が非常に多く見られる (Emslie et al., 1997)。これらの知見は、児童期のうつ病が双極性要素を持ち合わせている可能性を示している。

児童思春期と成人期のうつ病の相違は、児童思春期のうつ病の非定型性というよりも包含する病態の相違である可能性がある。STAR-D試験に参加した4041人 (18~75歳) のうつ病患者を発症年齢によって5群に分け、重症度や併存障害のパターンを比較した研究では、児童期発症例と思春期発症例は他の年齢の発症例と比べて自殺リスクが高いことが報告された (Zisook et al., 2007)。また、成人期うつ病患者8053人 (女性5456人、男性2597人) を、児童期発症 (808人)、思春期発症 (1137人)、成人期発症 (6108人) にわけてその併存障害のパターンを比較した研究では、児童思春期発症例では自殺企図、気分変調症、双極症I型、物質使用症、不安症、心的外傷後ストレス症、摂食症、統合失調症、パーソナリティ症との関連が、児童期発症例と思春期発症例の両方で増加しており、児童期発症例と思春期発症例の間に相違は認められなかったと報告した (Jamet et al., 2024)。これらは、児童思春期発症例が、成人期うつ病のなかでも異なる一群を形成していると考えられることが妥当であることを示している。

2. 児童期の双極性障害の発見と診断の拡大

双極性障害の報告自体は古く、1884年にGrevesが、体重減少、身体愁訴、気力低下を伴ううつ病エピソードの後、3週間にわたる急性躁病エピソードを呈した5歳の女兒を報告したことに遡る (Greves, 1884)。1921年に発刊されたKraepelinの教科書では、15歳以下の発症は3%、10歳以前の発症は1%未満にみられると記されている。Kasaninは、児童期双極性障害の臨床症状が行動障害としての色彩を帯びることを指摘する一方で、注意欠如多動症 (ADHD) との鑑別がしばしば困難になることを指摘し、双極性障害の診断にあたっては行動面だけではなく、気分症状の存在に着目することの必要性を説いている (Kasanin, 1933)。気分症状の軽視がもたらす過剰診断の危険性は、今日では最も注目される話題であり、既に1930年代にこのような警鐘がならされていたことは特筆すべきであろう。

1976年にWeinbergとBrumbackは、児童期双極性障害の診断基準を作成し、躁うつ混合が多い、易刺激性が多いことを特徴に据えた (Weinberg and Brumback, 1976)。1979年にDavisは「情動の嵐」という巧みな表現を用いて、児童・思春期のうつ病の特異性を表現している (Davis, 1979)。児童・思春期の双極性障害は、当初は成人期との相違が強調されていたが、そのような特異性こそが児童・思春期の双極性障害の典型像であると考えられるようになり、診断が拡大する素地が作られた。

その後、1991年にBiedermanらは、ADHDと診断される児童の3分の1に双極性障害があることを報告した (Biederman et al., 1991)。2000年のLewinsohnらの報告では、子どもの双極性障害の有病率は1%、閾値下の障害を含めると4.3%の有病率と報告している (Lewinsohn et al., 2000)。そして、GoodmanとJamisonの教科書の2007年版では、双極性障害の4分の1は15歳以下で発症すると記載さ

れるに至ったのである。児童・思春期の双極性障害の薬物療法についてもさまざまな臨床試験が実施され、気分安定薬よりも新規抗精神病薬についてのエビデンスが集積され、児童期患者に対する新規抗精神病薬の処方が急増した。

3. 児童期双極性障害の過剰診断への懸念と検証

当初の追跡研究は、子どもの双極性障害が成人期の双極性障害と連続性が強調された。しかし、一方では、児童期双極性障害の過剰診断についても警鐘が鳴らされた。とりわけ、不機嫌など慢性のいらだちを前景とする気分の異常を双極性障害に含めて良いかの議論が行われた。そのために提出されたのが Severe Mood Dysregulation (SMD) の概念である。SMD は、一過性の躁状態が一日も持続せず、気分症状と過覚醒が12歳前に出現し慢性的に持続するという気分エピソードによって特徴付けられ、「気分の異常：慢性のいらだちがほぼ毎日半年以上続く。否定的な感情刺激に対する過剰反応が週に3回以上」、「関連症状：不眠、興奮、注意散漫、競い合う考え、観念奔逸、行為心迫などのうち3項目以上」、「機能障害：家、学校、友人関係の一つで重度、別の場所でも軽度見られる」によって診断される。そして、その有病率を調べた Brotman らの研究では、有病率が3.3%、うち1.8%が重度の機能障害を有していた (Brotman et al., 2006)。追跡調査によれば、SMD 患者が躁病、混合性エピソードを呈することはなく、小児期の慢性の易刺激性は成人の大うつ病性障害、全般性不安障害のリスク上昇と関連し、双極性障害、Ⅱ軸とは関連しなかった。このことは、子どもの双極性障害の妥当性に疑問を投げかけるものであり、むしろ児童期双極性障害と呼ばれてきた病像は児童期うつ病の特徴を示していることを示唆した。

DSM-5では、このような一連の動きを反映し、SMDにかわり、重篤気分調節症 Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD) の概念が採用され、うつ病性障害の一型に位置づけられた。しかし、その診断と治療における位置づけは曖昧なままである。児童期においては双極性障害としての疾患形成は未完成であり、うつ病との判別も不十分である。また、双極性障害も、双極症Ⅱ型障害の診断が広く受け入れられるにつれて、軽躁気分や気分変動を積極的に診断するようになった。DMDDは、診断基準に含まれる項目から見ると本来は行動障害であり、抑うつ障害と近縁であっても、癩癩を抑うつ気分の表現とは限らない。児童期において、それが抑うつであれ、躁気分であっても、行動上に表現されやすいことは確かであるが、そのことは即、行動障害が気分症状であることを意味しない。この混乱が、児童期双極性障害と神経発達症の症状の近接性をことさら強調することに繋がったと思われる。

4. 児童期双極性障害の神経発達症の併存

児童期双極性障害と神経発達症は、鑑別の対象であるとともに高率に併存することの多い障害でもある。気分変動の存在は、自己認知は揺さぶられ続ける体験であり、焦燥の存在は衝動行為や自傷、自殺企図のリスクファクターとなる。そのために児童期双極性障害を併存する神経発達症は、神経発達症よりも対応に苦慮し、医療度の高い一群を形成する。そのためには、積極的に気分変動の存在を評価すべきであるという臨床的なニーズも、双極性障害の診断拡大に一部寄与したように思われる。

自閉スペクトラム症があると、行動化の帰結について予測することができず、また家族や友人他者の視点に立つことができないことから、自殺企図に逡巡がなかったりする。恐慌状態になると視野狭窄して他の行動を選択できなくなったり、ファンタジーに没入して、現実との境界が曖昧になることも多い。また、いったん死ぬと決めると、それを確実に遂行することにのみ集中するために、既遂に至

りやすかったりする。また、その間に、だれかに助けを求めることも少なく、周囲の人々からもリスクが予見できないことも多い。実際、自閉スペクトラム症の児童の自殺行動、自殺企図のオッズ比は、それぞれ3.18と算出されている(Blanchard et al., 2021)。

また、ADHDの併存も、衝動性を昂進させるために自殺企図のリスクは飛躍的に高まる。メタ解析によれば、ADHDと自殺関連行動は有意に関連し、自殺企図のオッズ比2.37 (1.64-3.43)、自殺念慮のオッズ比3.53 (2.94-4.25)、自殺の計画のオッズ比 4.54 (2.46-8.37)、自殺既遂のオッズ比6.69 (3.24-17.39) となっている(Septier et al., 2019)。

双極性障害の精神病理を示す言葉に「易刺激性」があるが、近年は神経発達症に伴ういらだちに対しても「易刺激性/興奮性」という用語が用いられる。易刺激性は、“明確な言語的あるいは行動的な陰性感情刺激への著しく増大した反応”と定義される。“欲求不満となる無報酬”は、報酬の撤回や中止に対する反応として引き起こされる作用であり、易刺激性と関連し、このことは、児童が上手く社会的報酬(例：両親や仲間から褒められたり、叱責される)に順応できずにイライラを感じて(目的の達成を阻止された際の感情的反応)、易刺激性や攻撃性の症状を示すという仮説で説明される、とされる(Dickstein, 2015)。さらに、Mikitaらは、SMDの児童と自閉スペクトラム症の児童の感情爆発の類似性を指摘し、神経発達症の易刺激性の本態は、気分障害の併存であるという仮説に回帰している(Mikita et al., 2015)。

双極性障害をADHDと診断することの問題は、ADHD治療薬を受けることに伴う気分変動の悪化させること、思春期以降に出現した易刺激性を生得的な易刺激性とみなし、心理社会的治療の対象にしてしまうことである。ADHDを双極性障害と診断することの問題は、効果サイズの大きいADHD治療薬を受けられない、ADHDに対して実施されるべき環境調整や配慮を受けられないことである。このように考えると、両者の併存の重要性は肝に銘じつつも、発達歴や経過をもとに、両者を適切に鑑別する努力を惜しんではならないであろう。

ADHDと双極性障害の鑑別に必要なことは、第一に、気分障害あるいは発達障害の家族歴、生育歴の聴取である。思春期年齢からの受診では想起バイアスに注意が必要である。第二に、思春期以降に出現する感情変化/衝動性があるかを評価することである。いらだちの直接的誘因が明確にあるか、いらだちが先にあり、些細なことに反応するか、いらだちの発露に一貫性があるか、いらだちに正当性を訴えるかであり、正当性ばかりを理詰めで主張する場合には、自閉スペクトラム症特性の併存に留意すべきである。

5. おわりに

本稿では、児童期うつ病/双極性障害の診断を巡る歴史的議論を踏まえ、両者の表現型の分化が不十分なこと、その症状が行動面に現れやすいことから、行動障害としての神経発達症との症状の類似性や鑑別の難しさが注目されてきた経過を述べた。また、両者の併存は、衝動行為や自殺も含めた医療度の高い一群を形成することからも両者の評価が重要であるが、どちらが前景にたつと考えるかによって治療行為は異なることからその鑑別は常に重要であることを強調した。

利益相反

本論文に関する利益相反はない。

【参考文献】

- 1) Biederman J, Newcorn J, Sprich S: Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry* 148 (5): 564-77, 1991
- 2) Blanchard A, Chihuri S, DiGiuseppi CG, Li G: Risk of Self-harm in Children and Adults With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 4 (10): e2130272, 2021
- 3) Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, Egger HL, Angold A, Pine DS, Leibenluft E: Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry* 60 (9): 991-7, 2006
- 4) Davis RE: Manic-depressive variant syndrome of childhood: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 136 (5): 702-6, 1979
- 5) Dickstein DP: The Path to Somewhere: Moving Toward a Better Biological Understanding of Irritability. *Am J Psychiatry* 172 (7): 603-5, 2015
- 6) Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Gullion CM, Rintelmann J, Hughes CW: Recurrence of major depressive disorder in hospitalized children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36 (6): 785-92, 1997
- 7) Greves EH: Liverpool infirmary for children: Acute mania in a child of five years ; recovery; remarks. *Lancet* ii, 824-826, 1884
- 8) Jamet C, Dubertret C, Le Strat Y, Tebeka S: Age of onset of major depressive episode and association with lifetime psychiatric disorders, health-related quality of life and impact of gender: A cross sectional and retrospective cohort study. *J Affect Disord* 363: 300-9, 2024
- 9) Kasanin J: The acute schizo-affective psychoses. *Am J Psychiatry* 13:97-126, 1933
- 10) Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR: Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord* 2: 281-93, 2000
- 11) Mikita N, Hollocks MJ, Papadopoulos AS, Aslani A, Harrison S, Leibenluft E, Simonoff E, Stringaris A: Irritability in boys with autism spectrum disorders: an investigation of physiological reactivity. *J Child Psychol Psychiatry* 56 (10): 1118-26, 2015
- 12) Septier M, Stordeur C, Zhang J, Delorme R, Cortese S: Association between suicidal spectrum behaviors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 103: 109-118, 2019
- 13) Weinberg WA, Brumback RA: Mania in childhood: case studies and literature review. *Am J Dis Child* 130 (4): 380-5, 1976
- 14) Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M, Gilmer WS, Dresselhaus TR, Thase ME, Nierenberg AA, Trivedi MH, Rush AJ: Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 164 (10): 1539-46, 2007