

haploview/haploview). A meta-analysis using the Mantel–Haenszel model and evaluation of sample heterogeneity were performed on Review Manager.<sup>23</sup> The  $I^2$  statistics<sup>24,25</sup> were used for the assessment of heterogeneity between the samples.

## RESULTS

The results of genotyping in the Japanese cohort are summarized in Table 1. Three SNP (rs35776153, rs35003670 and rs34058821) registered in dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) were not polymorphic in our samples. Genotype frequencies of each SNP were in HWE ( $P > 0.05$ ) except for rs16840892 in the BD group. No SNP displayed significant allelic association with BD. A nominally significant genotypic association was observed with rs10937823 of SORCS2. However, the over-represented allele in BD was opposite to the one that was reported in a previous GWAS (T in this study and C in Baum *et al.*). To investigate this locus more intensively, we selected four tag SNP in the region between rs4411993 and rs34058821 (physical chromosomal position spanning 7 517 366 to 7 717 060), using TAG SNP Selection,<sup>26</sup> <http://manticore.niehs.nih.gov/>, and genotyped them. However, no significant allelic or genotypic association between these four SNP and BD was found (Table 1, with †).

In LD structure analysis, two LD blocks in DGKH and one block in each of DFNB31 and SORCS2 were detected. In haplotype analysis, a total of 14 haplotypes whose frequencies were more than 1% were estimated, but no significant haplotypic associations with BD were detected (data not shown).

The results of the meta-analysis are shown in Table 2. We found a nominal association in rs9315897 ( $P = 0.039$ ), which was not significantly associated with BD in Zeng *et al.* No sample heterogeneity was observed in the four investigated SNP.

## DISCUSSION

In this study, we performed association analyses of DGKH, DFNB31 and SORCS2 with BD in Japanese case-control samples. We also conducted a meta-analysis of four SNP in DGKH using the data from the present Japanese cohort and previously reported Han-Chinese cohort.

The results of association analyses in the Japanese cohort were largely inconsistent with the initial study.<sup>2</sup> Among GWAS, while partly common associa-

tions of DFNB31 (in Sklar *et al.*<sup>4</sup> and WTCCC<sup>6</sup>, minimum  $P$ -value was  $8.8 \times 10^{-6}$ ) and SORCS2 (in Smith *et al.*,<sup>5</sup> minimum  $P$ -value was 0.009) were found, largely inconsistent results for these genes were also reported. From the results of GWAS for BD and other complex traits, the effect of a single common variant has been recognized to be relatively low (odds ratio [OR] less than 1.5, often 1.1–1.2<sup>27</sup>), with some exceptional genes containing common high-risk markers, such as APOE for Alzheimer's disease and CFH and ARMS2/HTRA1 for age-related macular degeneration. In this study, statistical powers of the Japanese cohort calculated with allele frequencies of our Japanese control samples and OR 1.3 for an alpha level of 0.05 or 0.002 (0.05 divided by the numbers of tested SNP) were 71.7 or 28.9% for DGKH, 61.3 or 19.9% for DFNB31, and 56.8 or 16.9% for SORCS2 (calculated with the Genetic Power Calculator,<sup>28</sup> <http://statgen.iop.kcl.ac.uk/gpc/>). Therefore, the sample number was not sufficient to detect risk-conferring markers with small effects. As a reason for inconsistent results, the adverse effect of population stratification should also be considered. In this study, all participants were recruited in the central area of Japan. Previous studies reported no substantial stratification in this population.<sup>17,29</sup> In particular, samples in Hattori *et al.*<sup>17</sup> were part of the samples used for this study, indicating that false positive results due to the effect of population stratification could be avoided.

In the meta-analysis, we found a nominal but significant association between rs9315897 in DGKH and BD. The total number of samples used for meta-analysis was larger than 3000. Thus, this result was more reliable than the result solely from the Japanese cohort. Although the association was not strong as was reported in Baum *et al.*, and did not overcome a correction for multiple testing, this result may indicate this SNP as a risk marker common across ethnicities.

In conclusion, we found a nominal association between a polymorphism in DGKH and BD in the meta-analysis using more than 3000 samples from East Asia. However, the association was not strong and further investigations are required to obtain a conclusive result. For polymorphisms in SORCS2 and DFNB31, the statistical power obtained solely from our Japanese samples was apparently insufficient to detect risk markers with weak effect. However, this data also have a particular meaning, because they could be utilized in future meta-analysis.

Table 1. Allele and genotype frequencies of SNP in DGKH, DFNB31 and SORCS2 in the case-control sample

Gene	SNP ID		HWE P-value	n	Allele		P-value (Fisher's exact test)	Genotype			P-value (Fisher's exact test)	MAF
DGKH	rs9315885	BD	0.5045	364	T	C	0.9166	T/T	T/C	C/C	0.9094	45.7%
		CT	0.9530	370	333	395		73	187	104		45.4%
	rs1012053	BD	0.4608	364	A	C	0.9169	A/A	A/C	C/C	0.8578	49.3%
		CT	0.9595	369	336	372		76	184	110		49.6%
	rs1170195	BD	0.2023	360	A	G	0.6011	A/A	A/G	G/G	0.6789	51.1%
		CT	0.7547	370	352	368		85	189	90		49.7%
	rs9525570	BD	0.7813	360	T	C	0.2201	T/T	T/C	C/C	0.4520	14.6%
		CT	0.7634	368	615	105		92	188	90		12.4%
	rs1170191	BD	0.2748	358	C	T	0.3190	C/C	C/T	T/T	0.4430	47.9%
		CT	0.9982	368	645	91		92	189	77		50.5%
	rs9315897	BD	0.8558	364	T	C	0.3211	T/T	T/C	C/C	0.5399	14.4%
		CT	0.6845	369	623	105		90	184	94		12.6%
	rs35776153 <sup>†</sup>	BD	N/A	365	C	T	1.0000	C/C	C/T	T/T	1.0000	0.0%
		CT	N/A	370	730	0		267	89	8		0.0%
	rs17646069 <sup>†</sup>	BD	0.5476	365	T	C	0.4508	T/T	T/C	C/C	0.2630	13.2%
		CT	0.0858	370	632	108		281	83	5		14.6%
DFNB31	rs2274158 <sup>†</sup>	BD	0.8790	362	T	G	0.3937	T/T	T/G	G/G	0.6525	39.1%
		CT	0.5230	369	283	441		66	173	130		41.3%
	rs2274159 <sup>†</sup>	BD	0.4654	364	A	G	0.7536	A/A	A/G	G/G	0.7906	46.2%
		CT	0.9039	369	347	391		81	174	109		47.0%
	rs942519 <sup>†</sup>	BD	0.5699	364	A	G	0.8747	A/A	A/G	G/G	0.8363	44.0%
		CT	0.8110	370	320	408		81	185	103		44.5%
	rs4978584 <sup>†</sup>	BD	0.9308	365	T	C	0.7097	T/T	T/C	C/C	0.8363	39.7%
		CT	0.4675	370	72	185		65	172	133		40.8%
	rs35003670 <sup>†</sup>	BD	N/A	362	C	G	1.0000	C/C	C/G	G/G	1.0000	0.0%
		CT	N/A	370	740	0		362	0	0		0.0%
SORCS2	rs4411993	BD	0.8482	360	A	G	0.5703	A/A	A/G	G/G	0.6969	31.5%
		CT	0.2895	367	222	119		210	141	19		30.1%
	rs11736984 <sup>†</sup>	BP	0.2064	364	G	C	0.5499	G/G	G/C	C/C	0.1457	26.4%
		CT	0.1696	369	192	536		30	132	202		24.9%
		BD	0.8482	360	T	C		T/T	T/C	C/C		
		CT	0.2895	367	227	493		35	157	168		

Table 1. (Continued)

Gene	SNP ID	HWE P-value	n	Allele		P-value (Fisher's exact test)	Genotype			P-value (Fisher's exact test)	MAF
				T	C		T/T	T/C	C/C		
	rs10937823	BD 0.0500	363	200	526		35	130	198		27.5%
		CT 0.0681	370	187	553	0.3432	17	153	200	0.0175*	25.3%
				G	C		G/G	G/C	C/C		
	rs13139074 <sup>†</sup>	BP 0.4360	366	206	526		32	142	192		28.1%
		CT 0.3993	367	188	546	0.2891	21	146	200	0.2929	25.6%
				A	G		A/A	A/G	G/G		
	rs11734984 <sup>†</sup>	BP 0.4737	363	206	520		32	142	189		28.4%
		CT 0.8256	370	203	537	0.7268	27	149	194	0.7501	27.4%
				T	C		T/T	T/C	C/C		
	rs12645507 <sup>†</sup>	BP 0.0801	365	449	281		146	157	62		38.5%
		CT 0.9372	368	472	264	0.3049	151	170	47	0.2682	35.9%
				G	A		G/G	G/A	A/A		
	rs34058821 <sup>†</sup>	BD N/A	366	732	0		366	0	0		0.0%
		CT N/A	369	738	0	1.0000	369	0	0	1.0000	0.0%
				T	C		T/T	T/C	C/C		
	rs16840892 <sup>†</sup>	BD 0.0254	364	254	474		54	146	164		34.9%
		CT 0.2437	370	255	485	0.8695	49	157	164	0.7480	34.5%

\*P &lt; 0.05.

<sup>†</sup>Non-synonymous SNP.<sup>‡</sup>Additionally examined SNP.

BD, bipolar disorder sample; CT, control sample; HWE, Hardy–Weinberg equilibrium; MAF, minor allele frequency; n, number of genotyped participants; SNP, single-nucleotide polymorphism.

Table 2. Result of the meta-analysis of four SNP in DGKH

SNP, minor allele <sup>†</sup>	Present study				Zeng <i>et al.</i> <sup>21</sup>				Meta-analysis	
	MAF <sup>‡</sup>				MAF <sup>‡</sup>					
	Cases (n = 366)	Controls (n = 370)	P	OR (95%CI)	Cases (n = 1139)	Controls (n = 1138)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)
rs9315885, T	0.457	0.454	0.9166	1.01 (0.83,1.24)	0.493	0.482	0.453	1.04 (0.93,1.17)	0.478 <sup>†</sup>	1.04 (0.94,1.15)
rs1012053, A	0.493	0.496	0.9169	0.99 (0.81,1.21)	0.527	0.507	0.191	1.08 (0.97,1.22)	0.258 <sup>†</sup>	1.06 (0.96,1.17)
rs1170191, C	0.521	0.495	0.3190	1.11 (0.90,1.37)	0.528	0.508	0.179	1.08 (0.97,1.22)	0.093 <sup>†</sup>	1.09 (0.99,1.21)
rs9315897, C	0.144	0.126	0.3211	1.17 (0.87,1.58)	0.111	0.095	0.089	1.19 (0.98,1.44)	0.039 <sup>†*</sup>	1.18 (1.01,1.39)

\*P &lt; 0.05.

<sup>†</sup>Minor alleles in the Japanese control samples.<sup>‡</sup>Test for heterogeneity: I<sup>2</sup> = 0%.

CI, confidence interval; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio; SNP, single-nucleotide polymorphism.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported in part by Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health [2006–012] Neurophysiology, neuroimaging, and molecular biology of bipolar disorders).

## REFERENCES

1. Taylor L, Faraone SV, Tsuang MT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disease. *Curr. Psychiatry Rep.* 2002; 4: 130–133.
2. Baum AE, Akula N, Cabanero M *et al.* A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 2008; 13: 197–207.
3. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA *et al.* Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat. Genet.* 2008; 40: 1056–1058.
4. Sklar P, Smoller JW, Fan J *et al.* Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 2008; 13: 558–569.
5. Smith EN, Bloss CS, Badner JA *et al.* Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals. *Mol. Psychiatry* 2009; 14: 755–763.
6. WTCCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–678.
7. Lee MT, Chen CH, Lee CS *et al.* Genome-wide association study of bipolar I disorder in the Han Chinese population. *Mol. Psychiatry* 2010 (in press).
8. McMahon FJ, Akula N, Schulze TG *et al.* Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat. Genet.* 2010; 42: 128–131.
9. Liu Y, Blackwood DH, Caesar S *et al.* Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol. Psychiatry* 2011; 16: 2–4.
10. Berridge MJ. The Albert Lasker Medical Awards. Inositol trisphosphate, calcium, lithium, and cell signaling. *JAMA* 1989; 262: 1834–1841.
11. Yap CC, Liang F, Yamazaki Y *et al.* CIP98, a novel PDZ domain protein, is expressed in the central nervous system and interacts with calmodulin-dependent serine kinase. *J. Neurochem.* 2003; 85: 123–134.
12. Mburu P, Mustapha M, Varela A *et al.* Defects in whirlin, a PDZ domain molecule involved in stereocilia elongation, cause deafness in the whirler mouse and families with DFNB31. *Nat. Genet.* 2003; 34: 421–428.
13. Tamayo ML, Maldonado C, Plaza SL *et al.* Neuroradiology and clinical aspects of Usher syndrome. *Clin. Genet.* 1996; 50: 126–132.
14. Hermey G, Plath N, Hubner CA, Kuhl D, Schaller HC, Hermans-Borgmeyer I. The three sorCS genes are differentially expressed and regulated by synaptic activity. *J. Neurochem.* 2004; 88: 1470–1476.
15. Hermey G. The Vps10p-domain receptor family. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009; 66: 2677–2689.
16. Scott LJ, Muglia P, Kong XQ *et al.* Genome-wide association and meta-analysis of bipolar disorder in individuals of European ancestry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 7501–7506.
17. Hattori E, Toyota T, Ishitsuka Y *et al.* Preliminary genome-wide association study of bipolar disorder in the Japanese population. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2009; 150B: 1110–1117.
18. Squassina A, Manchia M, Congiu D *et al.* The diacylglycerol kinase eta gene and bipolar disorder: a replication study in a Sardinian sample. *Mol. Psychiatry* 2009; 14: 350–351.
19. Tesli M, Kahler AK, Andreassen BK *et al.* No association between DGKH and bipolar disorder in a Scandinavian case-control sample. *Psychiatr. Genet.* 2009; 19: 269–272.
20. Ollila HM, Soronen P, Silander K *et al.* Findings from bipolar disorder genome-wide association studies replicate in a Finnish bipolar family-cohort. *Mol. Psychiatry* 2009; 14: 351–353.
21. Zeng Z, Wang T, Li T *et al.* Common SNPs and haplotypes in DGKH are associated with bipolar disorder and schizophrenia in the Chinese Han population. *Mol. Psychiatry* 2010 (in press).
22. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005; 21: 263–265.
23. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, 2008.
24. Higgins JP, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression. *Stat. Med.* 2004; 23: 1663–1682.
25. Trikalinos TA, Salanti G, Zintzaras E, Ioannidis JP. Meta-analysis methods. *Adv. Genet.* 2008; 60: 311–334.
26. Xu Z, Taylor JA. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37: W600–W605.
27. Spencer CC, Su Z, Donnelly P, Marchini J. Designing genome-wide association studies: sample size, power, imputation, and the choice of genotyping chip. *PLoS Genet.* 2009; 5: e1000477.
28. Purcell S, Cherny SS, Sham PC. Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 2003; 19: 149–150.
29. Yamaguchi-Kabata Y, Nakazono K, Takahashi A *et al.* Japanese population structure, based on SNP genotypes from 7003 individuals compared to other ethnic groups: effects on population-based association studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83: 445–456.

HUMAN MIND SPECIAL ISSUE

こころの科学

2011年9月20日発行

樋口輝彦・野村総一郎・加藤忠史 — 編著



【座談会】

うつ病に罹ってから治るまで

樋口輝彦・野村総一郎・加藤忠史

まず、患者さんの悩み・苦しみに答える

樋口輝彦・野村総一郎・加藤忠史

PART I うつ病を理解する

加藤敏・尾崎紀夫・坂元薫・宮坂亜希子・白川治・切目栄司・辻井農亜  
佐藤晋爾・朝田隆ほか

PART II 双極性障害を理解する

寺尾岳・小澤寛樹・神庭重信・日域広昭・福本拓治・山脇成人ほか

PART III うつ病・双極性障害を治療する

加藤正樹・木下利彦・小山司・中島振一郎・船木桂・渡邊衡一郎  
西村良二・本橋伸高・内村直尚・中村純ほか

# うつ病の 事典

うつ病と双極性障害が  
わかる本

日本評論社

▼ 編者

樋口輝彦（ひぐち・てるひと） 国立精神・神経医療研究センター理事長・総長

野村総一郎（のむら・そういちろう） 防衛医科大学校精神科学教授

加藤忠史（かとう・ただし） 理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームリーダー

2章 加藤 敏（かとう・さとし） 自治医科大学精神医学教授

3章 尾崎紀夫（おさき・のりお） 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学教授

3章 足立康則（あだち・やすのり） 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学

3章 國本正子（くにもと・しょうこ） 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学

3章 中村由嘉子（なかむら・ゆかこ） 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学

3章 幸村州洋（こうむら・くにひろ） 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学

4章 坂元 薫（さかもと・かおる） 東京女子医科大学医学部精神医学教授

4章 宮坂亜希子（みやさか・あきこ） あきメンタルクリニック院長

5章 白川 治（しらかわ・おさむ） 近畿大学医学部精神神経科学教授

5章 切目栄司（きりめ・えいじ） 近畿大学医学部精神神経科学

5章 辻井農亜（つじい・のあ） 近畿大学医学部精神神経科学

6章 佐藤晋爾（さとう・しんじ） 筑波大学臨床医学系精神医学講師

6章 朝田 隆（あさだ・たかし） 筑波大学大学院人間総合科学研究科精神科学教授

7章 寺尾 岳（てらお・たけし） 大分大学医学部医学科精神神経医学教授

8章 小澤寛樹（おさわ・ひろき） 長崎大学大学院医学総合研究科展開医療科学講座精神神経科学教授

8章 田山達之（たやま・たつゆき） 長崎大学病院精神神経科

8章 中野 健（なかの・たけし） 長崎大学病院精神神経科

8章 黒滝直弘（くろたき・なおひろ） 長崎大学病院精神神経科

9章 神庭重信（かんばん・しげのぶ） 九州大学大学院医学研究科精神病態医学教授

9章 川崎弘詔（かわさき・ひろあき） 九州大学大学院医学研究科精神病態医学准教授

9章 光安博志（みつやす・ひろし） 九州大学病院精神神経科

9章 佐藤美那（さとう・みな） 九州大学大学院医学研究科精神病態医学

9章 本村啓介（もとむら・けいすけ） 九州大学病院精神神経科

9章 柳田 諭（やなぎた・さとる） 九州大学大学院医学研究科精神病態医学

9章 勝木聡美（かつき・さとみ） 九州大学大学院医学研究科精神病態医学

9章 織部直弥（おりべ・なおや） 九州大学大学院医学研究科精神病態医学

9章 山下 洋（やました・ひろし） 九州大学病院子どもこころの診療部特任講師

9章 三浦智史（みづら・ともふみ） 九州大学病院精神神経科

9章 臼杵理人（うすき・まさひと） 九州大学大学院医学研究科精神病態医学

9章 大橋綾子（おほし・あやこ） 九州大学大学院医学研究科精神病態医学

10章 日域広昭（じついき・ひろあき） 広島大学大学院医学総合研究科精神神経医学講師

10章 福本拓治（ふくもと・たくじ） 広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学

- 10章 山脇成人(やまわき・しげと) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学教授
- 11章 加藤正樹(かとう・まさき) 関西医科大学精神神経科学
- 11章 木下利彦(きのした・としひこ) 関西医科大学精神神経科学教授
- 12章 小山 司(こやま・つかさ) 北海道大学大学院医学研究科神経病態学精神医学教授
- 12章 亀山梨絵(かめやま・りえ) 北海道大学大学院医学研究科精神医学
- 12章 仲唐安哉(なかとう・やすや) 北海道大学大学院医学研究科精神医学
- 12章 伊藤侯輝(いとう・こうき) 北海道大学大学院医学研究科精神医学
- 12章 田中輝明(たなか・てるあき) 北海道大学大学院医学研究科精神医学
- 13章 中島振一郎(なかじま・しんいちろう) 慶應義塾大学医学部精神・神経科学、トロント大学精神科
- 13章 船木 桂(ふなき・けい) 東京医療センター精神科
- 13章 渡邊衛一郎(わたなべ・こういちろう) 慶應義塾大学医学部精神・神経科学講師
- 14章 西村良一(にしむら・りょうじ) 福岡大学医学部精神医学教授
- 15章 本橋伸高(もとほし・のぶたか) 山梨大学大学院医学工学総合研究部教授
- 16章 内村直尚(うちむら・なおひさ) 久留米大学医学部神経精神医学教授
- 17章 中村 純(なかむら・じゅん) 産業医科大学精神医学教授
- 17章 宇都宮健輔(うつみや・けんすけ) 産業医科大学精神医学
- 17章 後藤直樹(ごとう・なおき) 産業医科大学精神医学
- 17章 堀 輝(ほり・あき) 産業医科大学精神医学

- 17章 香月あすか(かつき・あすか) 産業医科大学精神医学
- 17章 杉田篤子(すぎた・あつこ) 産業医科大学精神医学
- 17章 中野和歌子(なかの・わかこ) 産業医科大学精神医学
- 17章 末永卓也(すえなが・たくや) 産業医科大学病院神経・精神科
- 17章 新開隆弘(しんかい・たかひろ) 産業医科大学精神医学講師
- 17章 山田健治(やまだ・けんじ) 産業医科大学精神医学
- 17章 吉村玲児(よしむら・れいじ) 産業医科大学若松病院臨床教授

\*この本で紹介している症例はいくつかの例を組み合わせたものです。

\*手記をお寄せいただいた患者さんと家族、そして協力いただいたノーチラス会、MDA-JAPAN(うつ・気分障害協会)、うつ病家族の会・みなとの皆様に心から感謝申し上げます。

## ●第9章

## 双極性障害のさまざまなタイプ

神庭重信 監修

**Q** 双極Ⅰ型障害と双極Ⅱ型障害の違いを教えてください。

## (1) 双極性障害と躁うつ病

「双極性障害」と「躁うつ病」は、精神医学の診断分類において、現在は、それよりも上位の概念である「気分障害」という分類の中の主要な分野をなすものです。

現在では、「躁うつ病」と「双極性障害」は、ほぼ同様の概念で使われていますが、厳密にいうと、明確な違いがあります。「双極性障害」の下位分類である「双極Ⅰ型障害」と「双極Ⅱ型障害」の違いを知るためには、「双極性障害」と「躁うつ病」の分類の変遷を歴史的な流れの中で見ていく必要があります。そして、そうす

ることと、「双極性障害」「躁うつ病」「うつ病」などの気分障害全般についての理解を深めることができます。

まず、「躁うつ病」という疾患概念は、近代の精神医学の祖といわれるクレペリンが1889年に改訂した教科書において、精神病を「早発性痴呆」（後に日本では統合失調症）と「躁うつ病」の2つの疾患概念で説明したことからはじまります。つまり今日いわれている気分障害は、当初クレペリンの時代には「躁うつ病」という概念で提唱されたのです。

クレペリンは「躁うつ病」を、現在の「双極性障害」の疾患概念とはほぼ同様のものとして説明していました。そしてクレペリンは、うつ病相のみ繰り返す「単極性うつ病」をも躁うつ病の中に含めていたのです。

## (2) 極性について

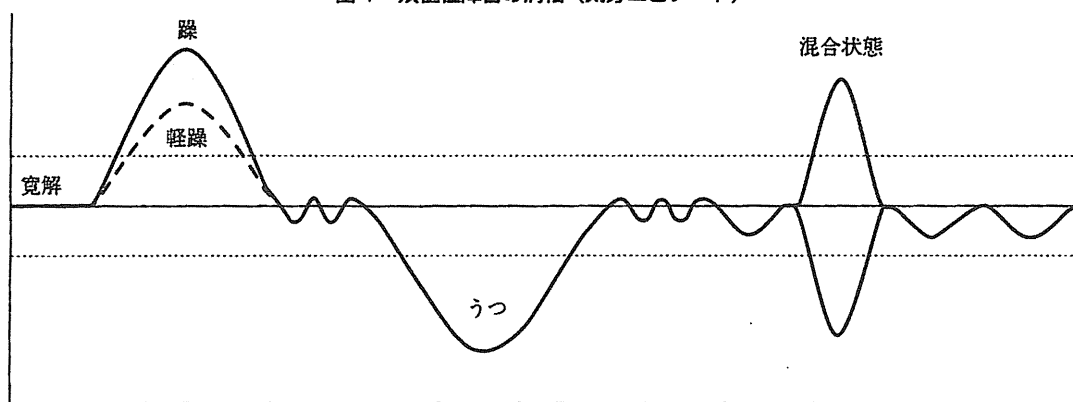
ここで、単極性、双極性という言葉が出てきましたが、「極性」とは、気分に関して「気分が高揚する（躁）」および「気分が抑うつとなつて落ち込む（うつ）」という2つの両極端な状態を指します。つまり、双極性障害というのは、「躁とうつ」の両極をある期間のあいだで繰り返す（時間的交代性）、あるいは特殊な場合には同時に持つ疾患ということになります。一方、「単極性うつ病」とは、躁状態を呈することなく、うつ病相のみを呈するという観点から、「単極性」と呼ばれています。

## (3) 米国精神医学会の診断基準（DSM-IV-TR）

現在、精神医学において最も多く用いられている診断基準のうちのひとつに米国精神医学会



図1 双極性障害の病相（気分エピソード）



双極性障害の躁病相、軽躁病相、うつ病相、混合状態の模式図を示した。  
出典) *Acta Psychiatr Scand*, 2009 : 119 (Suppl. 439) を改変。

(APA)の策定した診断基準(DSM-IV-TR)があります。「双極性障害」は、「気分障害」の中に分類され、さらに「双極性障害」はI型とII型に分類されています。この診断基準においては、気分エピソードを4種類に分類し、その組み合わせで、双極性障害のタイプを決定するという診断システムを採用しています。その4種類の気分エピソードは、①大うつ病エピソード、②躁病エピソード、③軽躁病エピソード、④混合性エピソード(躁病エピソードと大うつ病エピソードが同時に存在するもの)と規定されています。双極性障害は、その4種類の出現する組み合わせで診断しますが、まず双極I型障害は、(a)躁病エピソードと大うつ病エピソードが交代するもの、(b)混合性エピソードが認められるもの、(c)躁病エピソードのみが認められるものと定義されています。「混合性エピソード」とは、「躁病エピソード」と「大うつ病エピソード」の両方の基準を満たす状態と定義されています。つまり、極性の強いエピソードが時間的に交代するものと規定されています(図1参照)。

一方、双極II型障害は、「軽躁病エピソード」と「うつ病エピソード」が時間的に交代するものと定義されています。経過中に躁病と混合性の2つのエピソードが存在しないことが条件です。なぜならば、躁病エピソードも、混合性エピソードも、双極I型にのみ出現するエピソードと規定されているからです。

ここで、注意してよく見てみると、双極I型と双極II型の違いは、「躁病エピソード」が経過中に認められるか、「軽躁病エピソード」が認められるかという違いになるということがわかります(図1参照)。

(3)躁病エピソードと軽躁病エピソード

ここでそれぞれのエピソードの定義を振り返ってみますと、「躁病エピソード」は「高揚した、開放的な、または、易怒的な気分が1週間以上続くこと」であり、欲動の亢進があり、過活動となりますが、行動のまとまりや集中力に欠けており(合目的行動の欠如)、実りある結果につながることはなく、また、抑制を欠く乱費や社会的逸脱行動に及ぶことも多く、生活の継続が困難となり、状態としては入院を必要とします。これに対して、「軽躁病エピソード」は、合目的行動の質的および量的な増大が認められ、活動性の亢進がありますが、躁病ほど重篤ではなく、目的志向性があり、創造的かつまとまりよい行動となり、意義ある結果を伴うことも多いため、本人や周囲は「調子が良い」状態と見ていることがあり、生活への支障の程

度は重篤でなく、入院を必要とはしません。また、症状の持続期間は、4日以上と定義されています(図1参照)。

精神病症状(誇大妄想、被害関係妄想など)に關しては、躁病エピソードでは見られることがありますが、軽躁病エピソードでは見られません。

#### (4) 双極I型障害と双極II型障害の特徴

双極I型障害と双極II型障害は、疾患としては、生物学的に異なる背景を持った疾患であろうと考えられています。それは、遺伝学的特徴、病気の経過、薬剤反応性、症候学的な特性において違いが認められているからです。双極II型は双極I型の軽症型ではなく、I型と同様に治療が必要な重篤な精神疾患なのです。大うつ病エピソードの出現頻度は、双極II型のほうが双極I型よりも多いこと(双極I型で約32%、双極II型で約50%)が報告されています。双極II型障害においては、その人の生活史のなかで軽躁病エピソードが存在しているため、その認識が困難であり、見逃されやすいため、うつ病エピソードのみ存在すると判断されて、「大うつ病性障害(単極性うつ病)」と誤診されて、不適切な治療を受けてしまう危険を伴います。また、うつ病相が長い場合、自殺の危険も増加します。

また、双極II型障害では、他の精神疾患の合併が多く、パニック障害、物質依存・乱用、パーソナリティ障害の合併が報告されています。このため、確定診断が難しく、正確に診断が確定するまでに10年以上要するという報告もあります。

有病率については、日本における調査では、大うつ病性障害の生涯有病率は6.5%でしたが、双極I型障害の生涯有病率は0.4%、双極II型障害の生涯有病率は0.2%でした。

(川崎弘昭・光安博志)

### Q 気分循環症とはなんですか。

米国精神医学会の診断基準DSM-IVでは、気分循環症は、軽症の躁病症状の期間と大うつ病を満たさない抑うつ症状を伴う期間が多数現れることとされ、慢性(成人では2年間、小児・思春期では1年間、この間2カ月以上通常の期間を持たない)障害として規定されています。気分循環症の患者は、周囲からは性格の問題と受け止められることもあり、「爆発的」「気分屋」「敏感」などと表現されます。軽躁と軽うつの間を振幅する気分変動や軽躁状態を患者さ

ん自身が自覚して受診することは少なく、自ら受診するのは軽うつ状態の時か、対人関係上の問題やアルコールないしは物質乱用で困った時です。生活上の乱脈が出現する以前から気分の変動が存在していないか、過去の症状・経過を正しくとらえる必要がありますが、気分循環症の各病相の持続は数日ときわめて短く、混合病相が現れやすいことが診断を困難にしています。

気分障害の家族歴がないか、うつ病の病像に過食、過眠などの非定型の特徴がないか、病前の気質として循環気質や発揚性気質が認められないか、などが診断の助けとなります。臨床の現場ではしばしば双極性成分が見逃されたり、人格障害、とくに境界性パーソナリティ障害と誤診されることがあります。気分循環症は少なからず双極性障害に移行しうるとされており、そのような双極スペクトラムへの発展を予防するためにも、早期の診断と適切な治療が大切です。

#### ■気分循環症の症例

営業マンの卓也さん29歳。

14歳の時から、自分で「良い時と悪い時」と名づける時期が繰り返し反復することを経験していました。「悪い」時はふつ

う4〜7日間続き、この間は毎日10時間も眠り、気力もなく、自信もなく、何事にも興味を失う、それが突然、3〜4日続く自信過剰、社会的関心の高まり、思考の鋭敏化（物事が頭にひらめくようだ）へと移行します。このようなとき、この体験を強めるため、また眠りやすくするため、飲酒の頻度が増えるそうです。ときに「良い」時が7〜10日続くこともあるそうですが、苛立たしく、攻撃的な爆発に至り、それから次の「悪い」時へと移行します。営業マンとしての成績は同様に不安定で、「良い時」が「悪い時」で相殺されてしまいます。しかし、「良い時」にも、ときに客に対してけんか腰になり、まとまりそうな話をダメにすることがあったそうです。魅力的な男性と思われる反面、苛立たしく攻撃的になっているときには友人たちを遠ざけてしまいます。精神科の看護師である妻が気分障害ではないかと疑い、精神科受診となりました。

気分循環症の治療の基本は薬物療法です。とくに気分安定薬が主として使われます。気分安定薬のみでコントロールできない場合は抗精神病薬の付加が試みられます。エピソード出現頻

度と出現時の苦痛を減らすだけでなく、間歇期の機能を高めるためにも、心理社会的治療が必須であるとされています。心理教育を含む家族療法（治療が長期に及ぶことを本人・家族に教育し、心理的負担に対する支持的介入や服薬コンプライアンスの維持をはかる）により、家族機能の改善や再入院率の低下が期待できます。また、生活行動を自己モニターし、規則正しい日常生活パターン（睡眠、摂食、身体活動、感情的刺激など）を保つことにより、気分の変動を抑えることも維持期には有用です。さらに、飲酒が気分の変動に影響することがあるので、飲酒のコントロールも重要です。（佐藤美那）

## Q 双極スペクトラムとはなんですか。

英語の（スペクトラム（spectrum））は、フランス語の（スペクトル spectre）と同様、ラテン語の（spectrum（見えるもの、像））からきています。光をプリズムなどの分光器にかけたときにできる、波長順に並んだ虹色の帯が基本型ですが、一般的には、複雑な対象群を単純な成分に分解し、各成分の大小に従って配列したものを意味します。

近年の精神医学では、ある疾患を「あるかないか」ではなく、「どの程度あるか」によって評価する場合が増えていますが、その際には、その疾患のさまざまな程度の現れが、ひとつの（スペクトラム）と見なされます。（双極スペクトラム）とは、従来の基準では多くの種類に分けられる気分障害（うつ病や双極性障害など）を、ひとつの連続体と見なす概念であり、二種の連続性に主眼を置いています。すなわち①双極性障害と単極性うつ病との連続性、および②気分障害と気質との連続性です。

①の場合、躁病とうつ病とを繰り返す双極I型障害を連続体の左端に置き、躁病の要素が見られない単極性うつ病をその右端に置くとしてます。そうすると、気分高揚がより軽度で、社会的に問題とならない程度にとどまる症例（双極II型障害）は、左端よりも少しだけ右に置くことができます。さらにその右には、気分高揚がもっと軽い症例や、抗うつ薬服用時のみ気分が高揚する症例、躁とうつが混合する傾向のある症例などが置かれ、右端の単極性うつ病までつながります。

②の場合、双極性障害の軽症版として気分循環症が定義されていますが、さらに症状が軽度になると、（感情的気質）のレベルに至ります。感情的気質とは、気分障害と共通する要素を含

## 今日の移植

2011 Vol.24 No.2  
Japanese Journal of Medicine  
隔月刊(1・3・5・7・9・11各月)通巻141号  
Transplant Now ISSN 0916-0094

2

連載・人間模様 春木繁一  
エッセイ・「最近の仲間事情 梅木恵理」ほか

### feature articles

#### 特集1 第46回日本移植学会ワークショップ “生体ドナーの意思決定にどのようにかわるか”

編集 西村勝治・春木繁一

1. 生体臓器ドナーの意思決定をめぐる課題 ..... 西村勝治
2. 院内における中立性を担保する第三者としての精神科医は、  
いかにドナー候補の同意能力および自発意思を評価するのか ..... 川 壽 弘 詔
3. 生体腎移植ドナーの意思決定支援における臨床心理士のかかわり ..... 小 林 清 香
4. ドナーの意思確認に対するレシピエント移植コーディネーターのかかわり ..... 梅 谷 由 美 ・ 他
5. 生体ドナーの意思決定にどのようにかわるか  
——“自発的意思”をめぐって移植医の立場から ..... 菅 原 寧 彦 ・ 他

#### 特集2 腎移植維持期の治療を考える 編集 高原史郎

1. 腎移植維持期におけるプログラフからグラセプターへの変更症例 ..... 矢 澤 浩 治
2. グラセプター使用症例における腎移植の維持期治療戦略  
—— グラセプター血中濃度(トラフ濃度)と投与量の関係からの考察 ..... 土 田 昌 弘
3. 神戸大学における腎移植維持期の治療戦略  
—— カルシニューリンインヒビターについて ..... 竹 田 雅 ・ 他
4. 腎移植維持期の治療戦略——維持期におけるグラセプター使用 ..... 内 田 潤 次

○ 座談会：腎移植維持期の治療を考える

..... 高原史郎(司会)・内田潤次・竹田 雅・土田昌弘・矢澤浩治

■ *opinion* 改正臓器移植法などからさまざまに思うこと ..... 有 賀 徹

■ *special reports* ABO 血液型不適合・抗ドナー抗体陽性腎移植の治療戦略

—— 第22回新潟移植再生研究会シンポジウム

JAPANESE JOURNAL OF MEDICINE  
**Transplantation Now**

VOL.24 NO.2 MARCH 2011 ISSUE

**今日の移植**

*opinion*

- 改正臓器移植法などからさまざまに思うこと ..... 125 有 賀 徹

*essays*

- 最近の仲間事情 ..... 127 梅 木 恵 理
- ロマリンダ大学での異種心臓移植実験 ..... 128 川 内 基 裕
- 世界に誇る“自治医科大学小児肝移植チーム” ..... 129 眞 田 幸 弘
- “肝移植の夜明け”的一幕——私と肝移植との出会い ..... 130 田 邊 稔 透
- 英国留学の思い出 ..... 131 玉 置 透
- 移植看護との出会い ..... 132 萩 原 邦 子
- 小児末期腎不全診療の歩み ..... 133 服 部 元 史
- 移植医療について思うこと ..... 134 福 寫 教 偉
- 偶然が織りなす人生——私たちと HLA 研究の出発点 ..... 135 吉 田 孝 人

(五十音順)

*feature articles*

特集 1 第 46 回日本移植学会ワークショップ

“生体ドナーの意思決定にどのようにかわるか” 編集 西村勝治・春木繁一

1. 生体臓器ドナーの意思決定をめぐる課題 ..... 138 西 村 勝 治
2. 院内における中立性を担保する第三者としての精神科医は、  
いかにドナー候補の同意能力および自発意思を評価するのか ..... 141 川 壽 弘 詔
3. 生体腎移植ドナーの意思決定支援における  
臨床心理士のかかわり ..... 147 小 林 清 香
4. ドナーの意思確認に対するレシピエント移植コーディネーター  
のかかわり ..... 152 梅 谷 山 美・他
5. 生体ドナーの意思決定にどのようにかわるか  
“自発的意思”をめぐって移植医の立場から ..... 158 菅 原 寧 彦・他
- 討 論 ..... 161

# 院内における中立性を担保する第三者としての精神科医は、 いかにドナー候補の同意能力および自発意思を評価するのか

川 崎 弘 詔\*

## 特集 生体ドナーの意思決定にどのようにかわるのか

*How do psychiatrists evaluate spontaneous will of living donors for organ transplantation properly and neutrally as third parties in the hospital?*

Hiroaki Kawasaki\*

key words : 生体臓器移植, 肝移植,  
腎移植, ドナー, 精神科医

生体臓器移植医療の現場において、われわれ精神科医は、生体臓器移植の臓器提供者(ドナー)の同意能力の評価の役割を要請されています。そのような臨床現場のなかで、「精神科医はどのような役割を果たすべきか」あるいは「精神科医がそのことについてどのようなことを考えているのか」ということについて、本ワークショップではお話しさせていただきます。

### 精神科医に求められている役割とその問題点

2007年11月24日に改正された日本移植学会倫理指針において、生体臓器移植医療の現場におけるドナーあるいはレシピエントの同意能力および精神機能についての評価を、院内の医療専門家であり、かつ中立性を担保できる第三者として、われわれ精神科医が行うこととして、明文化されました。このことは、生体臓器移植の医療現場において、精神科医が参加し、役割を果たすように、という正式な要請であると考えられます(表1)。

このような要請に応えるためには、精神機能評価の方法や、同意能力の評価の方針などについて、各精神科医が一定の基準を満たして行動できるよ

表1 生体臓器移植ガイドラインから精神科医に求められている役割

1. 移植を進める医療関係者とは直接的な医療上の利害関係を持たないが、職業的な専門性を持つと同時に、独立し中立的な判断が可能な院内の“第三者”の立場で、ドナーによる臓器提供の自発意思、強制力の有無、自発的意思を発動する背景としての全般的な同意能力の有無を確認すること
2. 生体臓器移植のドナーとしての権利保護の立場に立つこと
3. 精神障害者はドナーの資格要件を満たさないことから、精神障害に罹患していないことの証明をすること
4. 未成年者(16歳以上20歳未満の者)を含め臓器提供を行ううえで成人に匹敵する判断能力があることを証明すること

うに、コンセンサスを得て、その内容を標準化しなければならないと考えます。しかしながら、精神科医側においても、移植医療に関連する医療者側においても、いまだ正式に上記の領域に関する議論もなされておらず、内容も確立されていません。

なぜ精神科医にこういった役割が期待されているのかということを考えてみると、三つの大きな理由が考えられます。

第1には、精神科医は、精神保健指定医という精神保健福祉法で定められた国家資格によって、日常業務のなかでその法に基づいて精神障害者の同意能力の評価を常に行っており、同意能力の評価の専門家とみなされ、その役割が与えられたのではないかと推測します。

第2には、精神科は、レシピエントに対する移植医療を含む医療行為においては、身体科におけ

\*Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University 九州大学大学院医学研究院精神神経医学

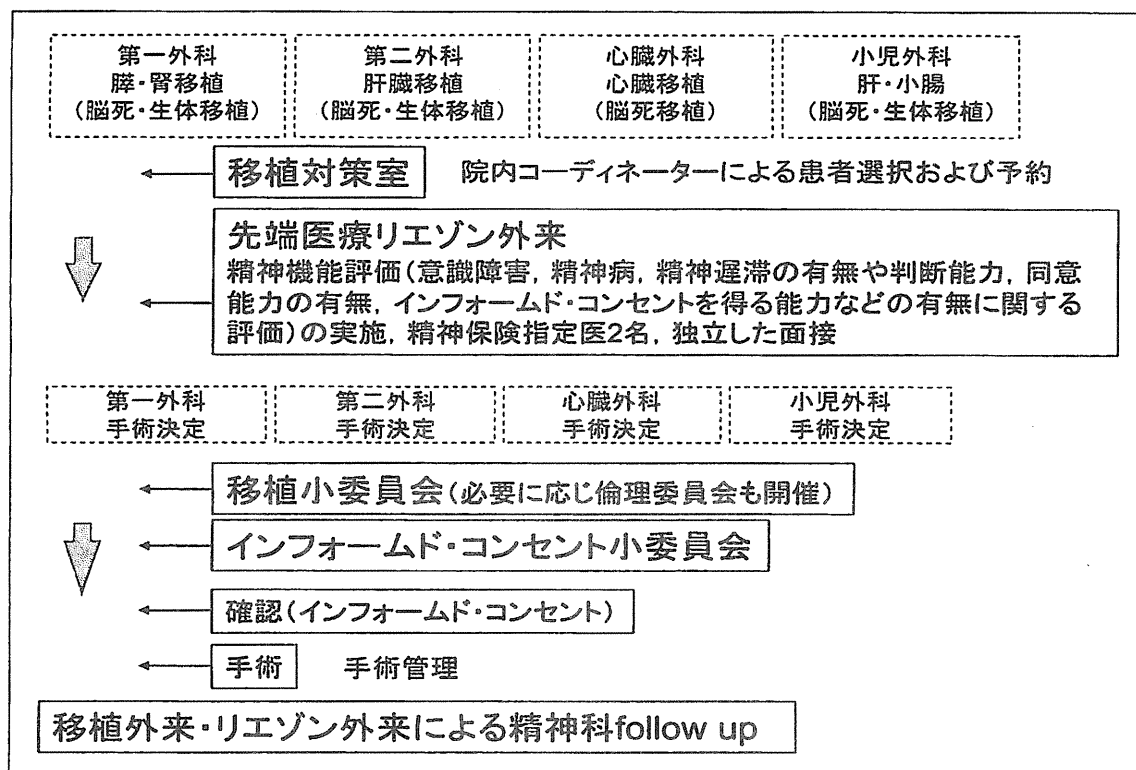


図1 九州大学病院精神科・神経科における先端医療リエゾン外来

目的：第一外科・第二外科・心臓外科・小児外科など各外科からの移植症例に関するリエゾン診察依頼に適切にかつ円滑に対応するため

る専門分野との重なりがなく独立しており、レシピエントにとっての利益と不利益に直接的に関与する立場にいないという点が考えられます。つまり、医療専門家として院内におり、上述のように身体的治療に関しては医療上の利害関係がなく、中立性を担保できるという利点があります。

第3には、日本移植学会の生体間臓器移植の倫理指針において精神障害の除外基準が記載されています。本基準が妥当かどうかは今後議論されていくことと思いますが、精神障害、あるいはその既往の有無、あるいは精神障害によって同意能力が低減しているか否か、という評価も日常業務として行っています。

この3点が、精神科医が院内の中立性を担保する第三者として適切だろうと考えられた大きな理由ではないかと推察されます。

しかし、ドナーの同意能力については、臓器提供についての意思の自発性や任意性、あるいは強

制力の有無、金銭授受の有無に関しての評価も同時に行われなければなりません。これらの評価は、精神障害者の医療の分野とは異なり、生体間臓器移植に特有の分野であり、精神科医が特に得意としている分野ではありません。それらの種々の評価を統合して、総合的に同意能力の有無を総括するという行為は、精神科医の医療的な専門性を持つてのみ対処できる問題ではなく、困難な部分であろうと考えられます。

### 中立性を担保するシステムの問題

実際に、精神科医として、院内において中立性を担保しながら精神科医が身体科から独立してドナーあるいはレシピエントの精神機能評価を行うことについては、困難な面もあります。

たとえば、精神機能評価を行い、移植には適切でないという判断を精神科医が行った場合に、院

表2 ドナー候補の同意能力に関する精神機能評価

<p>生体臓器移植におけるドナー候補の精神機能評価によって評価する項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 意識障害の有無</li> <li>2. 同意能力に関連する知的障害や人格障害の有無</li> <li>3. その他の精神障害の有無</li> <li>4. 状況認知能力</li> <li>5. 社会適応能力</li> <li>6. 対人接触能力</li> <li>7. 葛藤処理能力</li> <li>8. 自立した生活能力の評価</li> <li>9. 家族間葛藤の存在の評価</li> <li>10. 上記をもとにした総合的な評価</li> </ol>
<p>同意能力の判断に関して収集する情報</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 家族関係、血族、姻族、親族の成員とその関係性(臓器提供者との関係、同居、幼少時からの関係)に関する情報</li> <li>2. 家族歴(それら成員の病歴を主とした情報およびその他の情報)</li> <li>3. 学歴、最終学歴、職歴、およびそれらのパフォーマンスの内容、程度、社会適応度</li> <li>4. レシピエントの移植医療に至るまでの対象疾患の病歴</li> <li>5. 移植医療についての知識をどのようにして取得したか、その経緯、誰から詳細な説明を受けたか</li> <li>6. 移植医療を行う決定のプロセスはどうだったのか(誰が判断したのか、家族全員で話し合ったのか、レシピエント本人主導で決定されたのか)</li> <li>7. 臓器提供者の選定のプロセス、誰が、考慮されたのか、強制ではなく、自発意思によるものであったか、選定のプロセスについて、家族およびその関係者のコンセンサスが得られているか</li> <li>8. 移植医療後の医療に関するアドヒアランスについても評価する。移植医療について正確な知識が備わっているか、医療の必要性を認識しているか、十分に移植後の医療を理解して行えるか</li> <li>9. 疾患の予後および手術の危険性および利益についても理解しているか</li> <li>10. 移植医療によって、引き起こされる、最悪の状況(たとえば、レシピエントあるいはドナーの死亡、そのことによる関係者の心的ストレスなど)についての理解があるか</li> <li>11. ストレスが過大となり、社会適応が障害された場合、精神科受診が可能であるか</li> </ol>
<p>面接の導入時</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本面接が、通常の精神科の医療面接とは異なり、移植医療の精神機能に関する面接であること、つまり、面接の対象者が精神疾患に罹患しているなど、精神的なその他の特別な理由で、本外来を受診することが必要になっているということではないこと、移植医療に関わる対象者であることで、全員が受診することが求められていること</li> <li>2. われわれ精神機能の評価者は、移植医療の是非を決定する役割にはないこと、面接者は、評価を求められているのであって、移植の適応の適否を求められているのではないこと</li> <li>3. 本面接で話すことは、守秘義務があり、本人との関わりがある他の医療者にも、本人からの許可がなければと明らかにしないこと</li> <li>4. われわれ面接者の立場は、身体科の医療関係者とは、利害関係がなく、中立であること、また、臓器提供者およびその関係者の権利や意見、立場を保護するポジションにいないこと</li> <li>5. よって、現在受けている医療においての不満、不安、その他の葛藤については、われわれに話が出来ること、また、その解決に助力が出来ること</li> <li>6. 身体科の移植手術および麻酔のインフォームド・コンセント取得時には、身体的な利益および不利益については、説明を受けるが、精神的なストレス、うつ病の罹患、適応障害の罹患の可能性などの精神的な不利益についての説明はされないこと、よって、予測される、精神的な不利益についての内容の説明を行うこと</li> <li>7. 精神科治療導入</li> </ol>
<p>精神科医による治療と精神機能評価</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 精神機能評価の面接の対象者が精神科にすでに受診している場合、主治医は、精神機能評価面接には、参加しない</li> <li>2. 精神機能評価を行う予定の精神保健指定医は、その対象者の治療を行わない</li> </ol>



内において判定した精神科医は移植に反対しているという形になります。そうすると、院内での精神機能評価の責任、あるいは移植を中止する意見に圧力がかかる可能性があります。ですから私の所属する九州大学では、精神科医が移植についての精神機能評価を1人で担当せず、必ず2人の合議制によって行うようにしています。厳密に中立性を担保するには、院内における精神機能評価のシステム、あるいは2人の精神科医が独立して判断し、その結果、合議のうえ返事を出す、ということを行う必要があるという結論になります(図1)。

精神科医がまず評価しなければならないのは、通常の精神科医療と同様に、意識障害および知的障害の有無です。意識障害および知的障害があると同意能力が低減している状態と判断されますから、たとえば、意識障害の場合は、意識障害が本当にないのかどうか、あるいは身体疾患を持っていて意識障害がそれによって起こっているのではないか、等を評価します。知的障害の場合は、知能指数が非常に低い中等度・重度の精神発達者の見分けはつきませんが、知能指数が70~80の境界域の場合は判断が難しくなります。

そして、人格障害、その他の精神障害の既往あるいは有無、またインフォームド・コンセントの際に状況を理解できているかどうかの状況の認知能力、移植治療によって社会適応が獲得できるのか、対人接触能力がどうなのか、移植治療自体が心的葛藤を引き起こすものですので、葛藤処理能力がどれだけあるのか、また、自立した生活能力がどれだけあるのか。これは非常に重要な問題ですが、生体間移植のドナーとレシピエントの関係が存在する家族間葛藤がいかなるものなのか。こういったことを判断して総合的な評価を下すことになります(表2)。

### 精神科医に要請されているポジションと役割のなかでの問題点

精神科医はドナー候補に対して精神機能評価をどのように行うのか、評価を行うことによって

表3 インフォームド・コンセントを取得する法的根拠

• 精神保健福祉法	同意能力、代諾者について
• 成年後見制度	代諾者について
• 民法	危急の場合について
• 医師法	医師の裁量権について

どのような効力をどこに発揮できるかといった明確な法的根拠および規定がありません。精神科医が、「移植を進めてはまずいだろう」と判断した場合に、どこにどのような介入をするのかははっきりしていません。「移植は先に進まないほうがいいようです」という意見を述べるにとどまることになりますが、あまりに精神科医が保守的でありすぎると、レシピエントは身体的治療を行えない状況になります。どこでその線引きをするかを精神科医自身が決めなければいけません、そこが一番難しいのではないかと思います。

移植の現場は、基本的にはレシピエントを救うということで、冷静さを欠いている場合も多々あります。たとえば、移植医とレシピエントから強い移植についての希望があり、「こんなに前から移植の準備をしてきたのに、こんなに助けたいのに、それを阻止するわけですか」という抵抗に、精神科医がどれだけ倫理性を持って対処することができるのか。そういう立場になることもありますから、中立性が重要です。巻き込まれないようにするためには、精神科医は、そのポジショニングの問題を常に考えておく必要があります。

精神障害の有無や症状評価に関しては、精神科医は通常、精神保健福祉法に基づいて行っており、ドナー候補者の移植治療に対する同意能力や状況認知能力、理解力、社会適応能力などの評価も日常診療で行っているのが専門家であるといえます。ですが、精神保健福祉法を直接適用することはできませんので、精神保健福祉法で行っている日常の臨床から移植の事前精神機能評価を類推的に汎用することになります。

表4 肝臓移植の適応基準(九州大学)

<b>移植医療の原則</b>	
1.	移植でしか治療しない末期的病状である。
2.	その臓器さえ代替すれば健康を回復しうる全身状態で、かつ全身性あるいは他臓器に致死的もしくは再発しうる病状を有さない。
3.	本人ならびに家族が移植の必要性、手術の危険性、手術成績、経済的負担等、移植術にまつわる諸問題を十分に理解し、術後の免疫療法や生活制限を遵守するだけの積極性と精神的な安定性を有している。
<b>レシピエントの適応基準(脳死/生体)(九州大学基準)</b>	
以下の条件をすべて満足する患者を肝臓移植の適応とする。	
1.	不可逆的、進行性、かつ致死的な肝疾患を有する(ただし、遺伝性代謝性疾患については、個々の病態を考慮する)。
2.	肝臓移植以外に有効な治療法が現存しない。ただし、肝臓移植後の長期予後が他の治療法より明らかに上回ると予想される場合に、個々の症例につき検討し適応を判断する。
3.	肝臓移植の除外条件がない。
4.	患者(小児の場合はその親権者)、提供者およびその家族が自ら希望している(肝性脳症による意識障害がある場合は、家族の総意によるものとする)。
5.	除外条件 <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓以外の悪性腫瘍</li> <li>・胆道系以外の活動性感染症(特発性細菌性腹膜炎:SBPを除く)</li> <li>・肝臓以外の主要臓器の高度に進行した不可逆的障害(肝腎症候群および肝肺症候群を除く)</li> <li>・精神病など術後療養に際し理解・協力が望めない場合</li> <li>・アルコールを含む薬物依存症(ただしアルコールの場合、最低6カ月以上の禁酒期間があれば除外しない)</li> </ul>
<b>生体肝移植ドナー適応基準</b>	
1.	原則として3親等以内(親子、兄弟、夫婦、祖父母、孫、曾祖父母、叔父、叔母、甥、姪、曾孫)、ただし、それ以外の親族に関しては、個々の症例で判断。
2.	原則として年齢20歳以上65歳以下。 ただし、未成年者に関しては、第三者(コーディネーター or 精神科・神経科医師)により判断能力を有すると認められた場合、親権者の承認があれば可。また、65歳以上であっても、医学的に全身状態が良好な者は個々の症例で判断。
3.	ABO式血液型:一致あるいは適合(小児、緊急の場合、あるいは他にドナーがない場合で、家族の了承があれば不適合も考慮)。
4.	全身状態が良好であること。
5.	肝機能正常あるいは、器質的肝疾患のない軽度の異常。
6.	HCV抗体陽性に関しては慎重に適応を決定する。
7.	除外条件 HBs抗原陽性、HIV陽性、高度の脂肪肝

## 法における問題点

これは倫理とも関係する問題ですが、常にわれわれ精神科医が注意しなければいけないのが、医師の裁量権と緊急避難の問題です。その境界線をどのように引いて、第三者として判断するかが問題になります。

精神保健福祉法は同意能力についての規定があります。成年後見制度は代諾者についての規定が

あります。民法については危急の場合の規定があります。医師法は医師の裁量権についての規定があります(表3)。医師の裁量権と緊急の場合(緊急避難の問題)は難しい問題で、どう線引きをするのか、基本的なマニュアル・指針をつくることができるかは難しいところです。それらについて生体肝移植と生体腎移植を例に説明します。

生体肝移植に関しては代替医療がなく、レシピエント候補の喫緊な救命のために、緊急避難など

の一般法理から医師の裁量権の行使は容認されることとなります(表4)。たとえば、レシピエントはすぐに肝移植を行わないと救命できなくて、劇症肝炎で亡くなるといった場合、医師が家族にそのように伝えること自体が「ドナーを探してください」という強制力になる可能性もあります。特に、ドナー候補に対しては、とても心理的な圧力が強くかかり、「私がドナーにならないければこの人を救えない」というような、全か無かという状態になりえます。

こういった強制力に対して、どのように判断するのか、緊急的な場合にも、ドナー候補は提供することに本当は非常に抵抗があることもあり、精神科医はそういったドナー候補を守るのかということがあるかもしれません。

一方、生体腎移植に関しては、肝移植と根底的に違うのは透析治療という代替医療があることです。これは代替医療があるために緊急避難などの一般法理が認められる可能性、命を救わなければいけないという部分が出てきません。ところが逆に、移植治療を行うに当たり、根拠とか論理、どうしてそれを行わなければいけないかといった理由の明確化が求められます。しかしながら、理由が一見こじつけであったりすることも多く、この辺の評価が難しくなります。

身体科の医師あるいは移植医療の医師が、どのように生体間移植という治療を提示するのかという問題から、強制力の問題が微妙に発展してきています。

外科医による移植治療の提示そのものによって、ドナーとレシピエントの力関係が露呈してきて、肝移植のように唯一絶対の治療の場合、ドナーの自発性の担保が難しくなる。ドナーの本音は家族内の力動に抑圧されたまま表面に出ずに、精神科医にもすくいとられない可能性があるかもしれません。代替治療がある場合は、ドナーの本音がすくいとられないと、さらに痛ましいものになる。絶対的に命を救わなければいけないということではなくなるので、ドナーが精神的にも身体的にも

非常に損なわれる可能性があります。たとえば、代替治療があるにもかかわらず、腎移植のほうがいいですよという医師からのすすめは、すでに強制力になってしまうかもしれません。

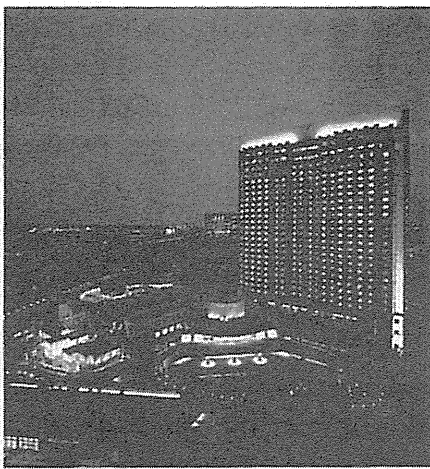
九州大学では、そういった医師の裁量権あるいは移植医療の提示が難しいケースを何度か経験しています。

こういったことを深く突き詰めていくと、さまざまな意見もあり、倫理の問題も入り込んできて、生体移植よりも脳死下や心停止下の移植を普及すべきなのではないかということも考えられます。移植の倫理性の壁が出てくるのです。

九州大学では、第一外科、第二外科、心臓外科、小児外科の四つの科が移植医療を主に行っています。移植対策室がコーディネーターを担当し、われわれ精神科ではセンター医療、リエゾン外来という専門外来をつくって、精神機能評価等を行っています。その際、精神保健指定医2名が独立した面接を行って、面接後それぞれの意見をディスカッションしてコンセンサスを得たものを、院内の電子カルテにて返事をするようになっていました。その返事をもとに、移植小委員会で移植適応の有無を決定します。また、インフォームド・コンセントの確認のための小委員会があり、ドナーとレシピエントのインフォームド・コンセントを確認し、麻酔科の術前診察があって、移植手術が行われる、という流れになっています(図1)。

## 参考文献

- 1) 川寄弘詔, 中尾理恵, 神庭重信: 総合病院精神医学での移植医療への新たな取り組み—九州大学病院における経験. 精神科 5(4): 268-277, 2004.
- 2) 川寄弘詔: 臓器移植に伴う精神医学的諸問題 (第6章 その他の療法および周辺領域). 今日の精神科治療指針 2006 (臨床精神医学第35巻増刊号). 「臨床精神医学」編集委員会, アークメディア, 東京, 2006, p580-587.
- 3) 川寄弘詔: 移植医療および先進医療を取り巻く精神医学的諸問題について. TEXT 精神医学 改定3版, 南山堂, 東京, 2007, p128-129.
- 4) 川寄弘詔: 院内における中立性を担保する第三者としての精神科医は、いかにドナー候補の同意能力および自発意思を評価するのか. 移植 46(1): 2011.



第107回日本精神神経学会学術総会は、ホテル グランパシフィック LE DAIBAの国内最大級のグランドボールルーム『パレロワイヤル』などを会場として盛大に開催された

ているDSM-IVの改定案ではI型とII型のほかに、II-1/2型(循環気質者にみられる障害)、III型(諸治療により引き起された躁状態、軽躁状態を包括)、IV型(発揚者の記述)などに分類されるといふ。双極性障害の概念の拡張が主張され、再分類が計られることになりそうだと。双極スペクトラムの診断や治療は、非常に複雑で困難である。さまざまな問題点が残されており、さらに検討が進められることが期待されている。

## 質疑応答のまとめ

シンポジウムの最後に、シンポジストが会場参加者からの質問に答える機会があった。その内容を簡単にまとめておく。

——双極スペクトラムの概念はあったほうがいいか？

仙波「要素や成分を診断の中に入れ込むか、臨床医が留意しながら診断するのならよいと思う」

川崎「今の診断基準ではI型II型では捉えきれないものもあり、何らかの形で名前をつけてもよいだろう。その有益性は治療に結び付けられるべきで、抗うつ剤や気分安定薬の使用、薬物の是非などは今後考えていくべきだ」

津田「あつてよいと思う。目の前の患者に、その可能性は考えなければならぬ」

井原「躁うつ病だけ知っていればよい」

——臨床の現場において、診療や薬物療法に關して注意していることは？

仙波「一目で双極性だという患者はほとんどいない。単極性うつ病と思われる人たちの中に双極性障害が含まれている可能性があるため、患者の症状や病歴、家族歴を詳しく聞いている。すでに薬を多く処方されていて、減らし始めるケースのほうがいいが、未治療の

場合、いきなり投薬はせず、薬を使うなら気分安定薬だろう」

川崎「大うつ病に見える人にも、3回を超えざる反復性の大うつエピソード、25歳未満での発症、周産期障害、家族歴など双極性の特徴がないかを確認する。そのような傾向があれば、抗うつ薬の単独使用は避けるようにしている。抗うつ薬を使わざるを得ないときはコンビネーションで使う方策をとる。双極性とみなして第二世代抗精神病薬だけ、または気分安定薬だけで治療するのは安易ではないか」

津田「うつ病相を薬で抑えるべきか、精神療法や生活指導でいくべきか、治療環境や患者の体質にもよる。I型はほぼ使わなくてよいが、II型は底期のときだけ短期間弱い薬を使うことはある。焦燥感の強いうつ病相を向精神薬だけで治すこともある。神経症領域の患者では精神療法を中心に行うが、SSRIに反復を抑制する効果がある気はしている」

井原「気分の不安定さを見るよりも、その人の睡眠相を概日リズムから見直したほうが安定した見方ができる。エビデンスが少ないが、不安があるなら、よく眠れるタイプの薬は使つてよいと思う」