



メタカルグループ



発行年: 2455-5460

出典: <https://dx.doi.org/10.17352/ada>

## 研究論文

# 双極性障害の混合状態: DSM-5 のジレンマ

ミシェル・ブーラン\*

不安と気分障害の神経生物学、ナント大学、98, rue J oseph Blanchart, 44100  
ナント、フランス

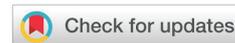
受け取った: 2024年1月22日 承  
認済み: 2024年1月31日 公開日:  
2024年2月1日

\* 対応する著者: ミシェル・ブーラン、不安と気分障害の神経生物学、ナント大学、98, rue J oseph Blanchart, 44100 ナント、フランス、メール: michel.bourin@univ-nantes.fr

キーワード: 双極性障害、うつ病、躁病、混合状態、DSM5、ICD11

著作権ライセンス: © 2024 Bourin M. これは、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスの条件に基づいて配布されるオープンアクセス記事です。クリエイティブ・コモンズ・ライセンスでは、元の著者と情報源を明記すれば、あらゆる媒体での無制限の使用、配布、複製が許可されます。

<https://www.peertechzpublications.org>



## 抽象的な

混合状態の臨床的記述は19世紀初頭から始まっているが、18世紀、混合状態という用語が初めて使用されたのは、1861年にフランスのファレが行った病理学的記述に遡ります。ファレは、この用語を「真の躁病を模倣する興奮状態の真只中に、しばしば悲しい性質の観念が優勢に現れる」と表現しましたが、「その逆の状態、つまり、動きの静けさと理性の出現が組み合わさった観念の極端な混乱」とも表現しました。混合状態が精神疾患の均質な概念に統合されるのはむしろドイツにおいてであり、これは現代の概念に似ています。クレペリンは、論文の第7版でこれをより完全に説明しています。クレペリンの弟子であるワイガントは、混合状態の記述に貢献し、この主題に関する論文を特に執筆しました。クレペリンの概念は、一方では移行形態 (混合状態は躁病と鬱病の両極間の通過形態) と自律形態 (予後が悪い) を区別することによって拡張されます。Akiskal は、混合状態におけるクレペリニアンとハンブルガーの興味深い補足情報を提供しています。そのために、彼は気質に関する研究を活用しています。したがって、このデータをさらに深く掘り下げる前に、気質、性格、人格の概念についていくらか説明する必要があるようです。McElroy らは決定的な統合作業を行っており、その目的は、混合状態の臨床的特徴、人口統計学的、進化的、生物学的、家族性、併存疾患、または反応療法に関する徹底的なレビューを確立することです。混合状態は現在、国際分類に登場しており、そこでは完全な躁病エピソードと大うつ病エピソードの合計として定義されています。これらの定義は制限が厳しすぎると考え、一部の著者はより広範で非常に可変的な他の基準を提案しています。

## 導入

双極性障害は、「高」相と「低」相が交互に現れるのが特徴ですが、「高」と「低」の要素が混在する「混合状態」と呼ばれる特徴もあります [1]。DSM-5 では、混合状態を、躁病またはうつ病エピソードのほとんどの日において、もう一方の極性の症状を少なくとも3つ伴う躁病またはうつ病エピソードと定義しており、それ自体がうつ病の症状であると考えられる焦燥、易怒性、注意散漫などの「非特異的症状」は除外しています [2]。実際には、これらの3つの症状は混合性うつ病に非常によく見られ、軽躁病による「汚染」を完全に示唆しています。これらを除外すると混乱が生じ、混合性うつ病を適切に識別できなくなります。

躁症状と鬱症状の共存は、さまざまな精神疾患を誘発する非常に多様な臨床像をもたらす。混合状態の診断はほとんど行われていない。

あるいは臨床医にはあまり知られておらず、焦点が不十分であったり、過剰であったりするようです [3]。診断レベルでのこの混乱を超えて、混合状態の治療上の特殊性についての不確実性は残っています。

混合状態の概念について、文献のデータは何を教えてくださいませんか? 実際に遭遇するこれらの困難を克服できるのでしょうか? 混合状態の性質について、文献のデータは何を教えてくださいませんか?

混合性うつ病は、軽躁病系の精神運動活性化の要素を伴ううつ病症候群に該当する。混合性うつ病の患者は、特に自殺行動、薬物乱用、そして特に治療抵抗のリスクが高い [4]。しかし、この病理学的状況は、その頻度が高いにもかかわらず、ほとんど特定されておらず、研究もほとんど行われていない。その認識の低さは、おそらく国際分類にこの概念が存在しないことに関係している。最近最終版が発表されたDSM-5は、

混合状態の定義を全面的に見直し、DSM-IV [5] の特に限定的な概念を超えました。「混合特徴」は、気分障害エピソード、うつ病または躁病の指定子として機能する場合があります。混合特性を持つうつ病は、興奮、注意散漫、または易怒性を除く、うつ病に関連する躁病システムの3つの症状の存在によって定義されます。この記事では、この概念の臨床的関連性について説明します。DSM-5の診断基準は臨床的に一貫性がなく、適用が難しく、混合うつ病の大部分を特定できないことが示されています。これらのリスクにより、混合うつ病の研究の進歩が遅れています。混合うつ病の治療戦略は体系的にほとんど研究されておらず、疫学とリスク要因はまだ部分的にしかわかっていません [6]。DSM-5の革新的なアプローチは最終的にささやかな進歩をもたらしましたが、その科学的根拠は依然として議論されています。この論文の目的は、概念の歴史を通じて混合状態の概念を明らかにすることです。

## 混合国家概念の歴史的進化

**古代:** 躁病と憂鬱病は、歴史上最も古くから記述されている疾患の1つです。これらの病的な抑うつ状態と高揚状態は、ヒポクラテス以前の時代の医師や専門の哲学者には知られていました。この時代の詩のいくつかは、ヒポクラテス (紀元前 460-337 年) を含む古代ギリシャの医師によって使用されています。ヒポクラテスは、憂鬱病、躁病、妄想症を含む精神疾患の最初の分類を確立しました [7]。これらの躁病と憂鬱病の概念は、今日のものよりはるかに広範で、特定のタイプの統合失調症、器質性疾患、および統合失調感情障害が含まれていました。

これらはカッパドキア教団 (紀元前1世紀) の記述であり、躁症状と鬱症状が共存する可能性の最初の痕跡が含まれています。彼は躁病と憂鬱を2つの異なる障害としてではなく、同じ病気の2つの異なる症状として考えていました。彼にとって躁病は最も重篤な段階であり、憂鬱は彼の本の次の抜粋によって証明されています: 「憂鬱は躁病の始まりであり、一部にすぎないと私は考えています」、そして「躁病の発症は、他のどの病気よりも憂鬱な病気の悪化を表しています」 [8]。この同じ本には、易怒性、不快、または激怒性の躁病という現代的な概念が書かれています: 「患者によっては、躁病が多幸感として現れることがあります...この形の躁病は、患者の愛する人たちに少なからず心配を引き起こします。しかし、他の患者は激怒し、衣服を引き裂き、世話をしてくれる人を進んで攻撃し、自殺にまで至る者もいる」。この著作には、クレペリンが後に興奮性うつ病と呼ぶものについての記述もある。「...憂鬱な人は悲しみだけを表現することが多い。しかし、激怒状態に入り、その結果、人生の大部分を狂気の中で過ごし、恐ろしく屈辱的な行為に駆り立てられる可能性がある」。混合状態を明確に区別して個別化することなく、これらの躁病と憂鬱の概念は19世紀まで存続した。19世紀。

**19世紀の科学の現状** 19世紀: クレペリン以前の著者のほとんどは、混合状態の形態を記述しています。18世紀初頭から、ボワシエ・ド・ソヴァージュとウィリアム・カレンは、多様性に結び付けられる特定の形の憂鬱を記述しています。「熱狂的憂鬱」、

混合状態を個別に分類した最初の分類法は、1818年にハインロートが著書『精神生活の障害または精神障害』で行ったもので、その中で彼は精神障害を3つのカテゴリー、すなわち高揚状態 (気分亢進)、抑うつ状態 (無力症)、および当時「高揚と抑うつの混合」と呼ばれていた混合状態の3つに分類しています [9]。この最後のカテゴリー自体は、「混合精神障害」、「混合気分障害」、「混合意志力障害」の3つの部分に細分化されています。

**19世紀のフランスの学校** 19世紀: 19年以降、19世紀が進むにつれて、気分障害の一部に見られるこの周期性に注目が集まるようになった。ヴィルヘルム・グリーゼンガーは1845年にこれを最初に記述した一人であり、彼の観察はフランス学派の循環的狂気の概念の発展に決定的な影響を与えることになる [10]。ジャクリン・デュビュイソンも1812年に『狂気に関する博士論文』の中で、2つの観察において多様性と周期性の間に密接な関係があることを証言している。「2日ごとに再発する躁発作を伴った憂鬱」と「毎晩再発する躁発作を伴った憂鬱」である。彼の「深い悲しみによって引き起こされる躁病」という記述は、憂鬱に関する注目すべき観察であり、症状の不安定性の可能性を強調している。「...顔は青白く悲しげで、表情は暗く不安げで、精神異常者は孤独を求める。彼は鈍く頑固な沈黙を保つか、さもなければ不平を言い、深くうめき、激しい呪いの言葉を吐き出す。私たちが彼を暗い考えや暗い空想から引き離そうとするのは無駄です。この点で、最も親しい人々によるすべての試みでさえ、この不幸な人を苦しめ、苛立たせ、しばしば嫌悪すべき非難と激しい苛立ちを引き起こします...」 [11]。

1851年、エスキロールの弟子ファレが「循環的狂気、または躁状態と憂鬱状態が規則的に交互に現れる精神疾患の一形態」と題する14行の作品を発表した。その後、彼は「循環的狂気」と呼ぶ精神障害について述べている。これは、鬱状態、躁状態、自由期間が連続的に繰り返されることを特徴とする。彼はその後3年間にわたり、「サルベトリエールホスピスにおける精神医学の臨床授業」 [12] と、医学アカデミーに提出した「循環的狂気に関する回想録。躁状態、憂鬱状態、および多かれ少なかれ長期にわたる正気期間が連続的に現れ、規則的なパターンを特徴とする精神疾患の一形態」というタイトルの回想録でその概念を完成させることになる。3年後にバイヤルジュが発表した「二重形態の狂気」という概念は、JR ジャクリンデュビュイソンの観察に大きく影響を受けたもので、自由間隔の重要性が低い点を除けば、非常に類似している [10]。双極性障害の概念のライバルであり「父」であるこの2人は、精神医学の分野における大きな進歩の原点である。これらの「循環的狂気」と「二重形態の狂気」という概念は、すでに混合状態に関するいくつかの疑問を提起している。したがって、それらは過渡期の気分障害の一形態にすぎないのだろうか?

## クレペリンとウェイガント

**コンセプトの誕生:** クレペリンは、混合状態の概念を創始した人物であり、

そして、弟子のウェイガントとともに、今日までこの分野における最大の進歩を確立するために、彼以前の著者のさまざまな研究を体系化した。この2人の役割は、彼らの出版物を分析する以外では区別が難しい[13]。

まず、クレペリンの精神生活の概念を明確にしておくのが適切です。彼は精神生活を気分、思考、意志（または活動）の3つの明確な部分に分けます。躁うつ病では、この3つの領域が2つの極端な状態の間を激しく揺れ動きます。気分は多幸感と抑うつ気分の間、思考は頻脈と徐脈の間、活動は精神運動興奮と精神運動の減速または抑制の間です。この3つの領域の進化は、両方の典型的な気分エピソードに向かって一貫して同期しています。うつ病は気分の抑うつ、精神緩慢、精神運動の減速として現れ、躁病は多幸感、頻脈、精神運動興奮として現れます。

3つの領域の振動が不調な混合状態では、状況はまったく異なります。クレペリンの理論の起源は、おそらく1893年の精神医学の本の第4版にあります。この著書では、彼は昏迷性躁病を「混合」と表現していますが、「混合状態」という用語はまだ使用していません[14]。彼は数年後、この昏迷性躁病を最も一般的な混合状態と見なしました。より「説得力のある」ものです。「混合状態」という用語は、1896年に彼の本の第5版で初めて言及されていますが、彼の分類の最初の進化は1899年の第6版にあります。彼は次に、それらを抑制を伴う躁状態と興奮を伴う抑うつ状態の2つのカテゴリに分けました。多くの現代の著者が、1世紀以上経った後も、この混合躁病と抑うつ二分法的な見方を自分の作品に保持していることは興味深いことです。これは、クレペリンの理論がまだ初期段階であったにもかかわらず、その当時の理論の先駆的な性質をすでに強調しています。

最初はクレペリンの弟子で、その後は同僚となったウェイガントは、混合状態の概念の発展にも貢献しました。彼は、クレペリンの本の第6版の出版後、同じ1899年に、混合状態に関する最初の精神医学の本（『病気の混合状態について躁うつ病』）を出版しました。

ウェイガントは特に、躁症状（多幸感、興奮性、観念の飛躍）と鬱症状（抑鬱気分、精神運動、観念抑制）の両方が決して均一に安定していないという事実によって、多様性が現れるのだと説明しています。彼にとって、気分、思考、精神運動技能の3つの領域のそれぞれが独立して不安定になる可能性があります。これら3つの領域の症状が混ざり合うことで、最も一般的な3つのタイプ、すなわち昏迷躁病、興奮性鬱病、非生産的躁病が個別化される混合状態が生じます。彼は本の3分の2を、彼によると「純粋な」エピソードよりも進行が慢性的であるが、予後は変わらないこれらの混合状態の説明に費やしています。

**クレペリンによる混合状態:**クレペリンによれば、精神生活の3つの領域、すなわち気分、思考、活動は、

躁うつ病の進行過程。このようにして現れる混合状態は、主に躁病とうつ病の中間の気分障害の過渡的形態である。これらの中間形態は、彼にとって躁病と憂鬱症の密接な関係の兆候であり、病理学的過程のおそらく独自性を示している[15]。しかし、彼は、頻度は低いが、安定した自律的な混合状態も指摘しており、これらは最も否定的な予後の躁うつ病の形態であると考えている。女性優位、これらの混合状態の予後不良、より長い進行、慢性化傾向などの特定のデータは、1世紀後にいくつかの研究によって確認される。クレペリンとウェイガントはまた、躁うつ病患者の3分の2に、または1つ以上の混合状態が見られ、そのほとんどは過渡的であると指摘しており、これは現在のデータ（5%から70%）とそれほど離れていない[13]。

**混合マニア:**1913年、クレペリンは著書の第8版で、6種類の混合状態について説明しました。最初の3つは、彼が1896年に発表した抑制躁病のカテゴリから個別化されたもので、混合躁病と考えることができます。すなわち、抑うつ躁病、抑制躁病、思考力低下躁病です。これら3つはすべて躁病の基本的な症状に基づいていますが、それぞれ精神生活の3つの領域の1つに反対極性の症状が存在するという特徴があります。抑うつ躁病では、多幸感が抑うつ気分置き換わり、思考力低下躁病では、観念の飛躍が思考の抑制に置き換わり、最後に、抑制躁病では、興奮性精神運動が抑制に置き換わります[16]。

**混合うつ病:**他の3種類の混合状態は、興奮性うつ病から生じます。これらは混合うつ病を構成します：興奮性うつ病、思考の飛躍を伴ううつ病、昏迷性躁病。基本的な症状はうつ病の症状ですが、各タイプは反対極性の領域の1つを呈します。興奮性うつ病は、抑制の代わりに精神運動興奮を特徴とし、思考の飛躍を伴ううつ病では、思考の抑制が思考の飛躍に置き換わり、最後に、昏迷性躁病は、抑うつ気分が多幸感に置き換わることを特徴とする[17]。

## ポスト・クレペリン理論

**ドイツの学校:**20世紀の第2四半期は、混合状態に関する関心が薄れた時期と考えられています。その主な理由は、ドイツおよび精神分析学のほとんどの学派が、躁うつ病に関するクレペリンの理論を全面的に否定したことです。カール・ウェルニッケが開始し主導したこの反対は、この概念の単一性に異議を唱えるものです。彼とその後継者は、躁うつ病を、ファルレットとバイヤルガーのやり方で、躁と憂鬱が交互に現れるエピソードの繰り返しとしてのみ考えました。再発性の躁と憂鬱は別々に考えられています。これらのドイツの概念の複雑さは、複数の分類と区別に論理的に反映されています。たとえば、ウェルニッケは1900年にすでに、情動性、抑うつ性、興奮性、心気症性、無気力性の5つのタイプの憂鬱を示唆していました[9]。これらの概念と分類は、クレペリンのそれに比べて複雑であるため、受け入れがたいものになります。

しかし、これらの研究は、ウェルニッケの弟子であり同僚であったカール・クライストによる単極性感情障害と双極性感情障害の区別など、極めて重要である[10]。

クレペリンの混合状態の概念は、この複雑さと当時の人類現象学的、精神力動的アプローチの中で徐々に埋もれていった。それらは、変化に富み予測不可能な進展を示す、さまざまな精神病の一種の交差点として徐々に再考され、明らかに概念の興味を減じている [18]。ウェルニッケによって始められ、その後継者によって引き継がれた当時のドイツの分類法には、それらを入れる余地はほとんどなかった。カール・レオンハルトによって完成された最新版では、「部分的状態」と「混合状態」を区別している。前者は非常に一般的であり、不完全な躁病または鬱病症候群の存在を特徴とする。これは、クレペリンの混合状態として提示される、はるかにまれな後者とは対照的である。

**メンツォと不安定な混合状態:**数十年にわたる激しい反対運動のさなか、混合国家の伝統を継承した唯一のドイツの学派はハンブルクの学派です。これは主に、20世紀初頭にそこに定住し、影響力を発揮したヴァイガントが到着したことによるものです。そのため、クレペリンの理論は深く探究されています。

**メンツォによれば、混合状態の3つのタイプは次のとおりです。**混合状態に関する2番目のモノグラフ (Mischzustaende und Mischbildhafte Phasische Psychosen, 1967年) は、ヴァイガント[19]の68年後に発表されました。これは、スタブロス・メンツォによるもので、3つの異なる形態の多様性を個別化しています。それは、安定混合状態 (「Mischzustaende」)、混合精神病 (「Mischpsychosen」)、および不安定混合状態 (「Mischbild」、英語では「混合像」と訳されます) です。最初のもは、クレペリンによって説明された形式で、気分と活動の解離による躁症状と抑うつ症状の重ね合わせです。後者は、今日私たちが統合失調感情障害と呼ぶものの大部分を占めています。最後のカテゴリーは、メンツォによって初めて個別化され、躁症状と抑うつ症状の急速で非同期的な交代として定義されました[20]。

**不安定な混合状態の概念:**躁うつ病は周期的な進化であり、精神生活のさまざまな領域 (気分、思考、意志) と多かれ少なかれ一致するものと考えられています。したがって、躁病エピソードや「純粋な」うつ病に向かって調和的かつ安定した方法で進行することもありますし、互いに同期しない方法で進化することもあります。この場合、気分、思考、意志が同じ速度で振動し続けると、混合クレペリニアン状態が現れます。メンツォスは、この同期した振動により、これらの混合状態を「安定」と見なしています。一方、特定の患者では、気分、思考、意志が完全に非同期で混沌とした状態で振動します。このタイプの混合状態では、症状が極めて急速に切り替わる可能性があり、数分または数時間以内に切り替わることもあります。メンツォスが「不安定」と呼ぶこれらの混合状態は、ウェイガントが以前にすでに観察した症状の頻繁な不安定性を考慮に入れる方がよいようです。安定型と比較すると、これらは若い女性に多く見られ、特定の生物学的要因と関連しているようで、

急速なサイクルの概念は、数年後の1974年に定義されることになる[21]。

**物議を醸す存在:**メンツォスは、妄想、幻覚、緊張病、混乱といった不安定な混合状態の間に症状が現れるのを頻りに観察しており、この不安定さがこれらの精神病症状を引き起こしているのではないかと疑っている。当時、彼は、安定と不安定は、同じ病理学的過程の異なる深刻度の現れであり、一方から他方への移行は完全に可能であると考えていた [22]。この観点は、メンツォスの同時代の著者らには実際には共有されていない。安定した混合状態が躁うつ病に属すると思われる場合、不安定な混合状態は、双極性障害と統合失調症の交差点に近づく可能性がある、彼ら [23]。この概念は、現在の精神医学の大部分では無視され続けている。北米の疾病分類学は、疾病分類を超えた考察をあまり好まず、DSMの最新版ではこの不安定な混合状態の概念を保持していない。したがって、今日では、これらの臨床症状から、統合失調感情障害、統合失調症様障害、短期精神病性障害、さらには精神病的特点が一致しない双極性障害など、さまざまな診断が下される可能性があります。

**ベルナーとウィーン学派:**安定状態と不安定状態の混合状態は、ウィーン学派にも採用され、15年後には気分のレベルに3つ目の障害となる不快気分が導入され、それが易怒性気分と同等であると考えられ、ウィーン学派はそれをさらに深めました [24]。ヤンザリックのモデルに触発されたベルナーは、不快気分を気分障害の3つ目の極とみなしました [25]。彼は最終的に、この考え方をメンツォスが概念化した混合状態に適用しました。安定した混合状態では、気分は抑うつ、多幸感、または易怒性の3つの極のいずれかに向かって進化する可能性があります。これにより、無快感症/活性化と多幸感/抑制との関連の顕在化につながる可能性があります。気分不快と躁病的活性化または抑うつ抑制との関連の顕在化にもつながる可能性があります [26]。

しかし、不安定な混合状態では、気分は急速に振動し、これら3つの気分の極の間で無秩序になりますが、活動の振動と比較すると非同期になります。不安定性がわずかである場合、その状況は不安障害、転換性障害、または演技型または境界性の人格障害を容易に呼び起こす可能性があります。一方、不安定性のレベルが高い場合、状況は異なり印象的であり、精神病症状の出現につながる可能性があります。この現実との接触の喪失は、さまざまな刺激に対する感情反応の閾値と知覚閾値の絶え間ない振動によって説明できます[21]。

その結果生じる視覚、共感覚、または聴覚の障害は、単なる違和感から幻覚、現実感喪失、離人症、緊張病まで多岐にわたる。したがって、この不安定な混合状態の概念は、精神疾患と同様に気分障害にも関係していると思われるが、その病理学を超えた性質を改めて強調する必要がある。クレペリンの混合状態理論の深化は、最終的には大きな影響を及ぼさない。それでもなお、その豊かさは存在するが、病理学を超えた概念への方向転換は、明らかに、この概念への関心を低下させている。

混合状態。しかし、メンツォスとバーナーの研究の特定の側面は、混合状態、双極性障害、統合失調症の関係の研究において現在でも重要であり続けている[27]。

## 今日の混合状態

**国際分類への参入:**混合状態の最初の診断基準は研究のための診断基準[28]から来ており、DSM (精神障害の診断と統計マニュアル) の最初のバージョンの開発に影響を与えた、病因となる先験的根拠から自由であることを望んでいます。この分類によると、混合状態の診断には躁病エピソードとうつ病エピソードの検証基準が必要です。

混合状態は、1987年のDSM改訂第3版(DSM III-R)で登場します。その定義は、ある種のためらいを反映しており、多数の観点の間で一種の合意を試みています[29]。したがって、これらの基準は、大うつ病エピソードの完全な基準であるため、関連するうつ病の程度に関して厳格です。一方、うつ病症状の最小持続期間の基準は1日に短縮され、躁症状は少なくとも2週間存在する必要があります。躁症状とうつ病の時間的關係に関しては、同時存在と急速な交替(数日の間隔)が認められており、不安定な形態と安定した形態を区別していません。したがって、混合状態は、安定性が必須ではない1回以上のうつ病の突発を伴う躁病のサブタイプと見なされるようです。また、躁状態の胸腺不安定性と、他方での急速なサイクルに関して、いくつかの鑑別診断上の問題がすでに示唆されています。

DSM-IVが定義を明確に制限しているのは、まさにこれらの問題を克服するためです。2つの障害の同時関連性のみが保持され、これは少なくとも1週間、実質的に毎日続きます。抗うつ薬によって引き起こされるエピソードは、現在では「混合特性を持つ物質によって引き起こされる気分障害」として別個に考えられていますが、躁状態の薬物治療中に発生する混合症状は排除されていません[30]。

また、軽躁病の混合や、躁病とうつ病の症状を借用しながらも両症候群の基準を満たさないエピソードなど、不完全な症状の形態を考慮せずに、アクセスの重症度にも重点が置かれています。しかし、この分類システムの最大の限界は、躁病とうつ病に共通する症状が考慮されていないことです。実際、大うつ病エピソードの診断を確定するために必要な9つの項目のうち5つが、躁病で発生する可能性があります。体重の変化、睡眠障害、精神運動障害、思考力や集中力の低下です。したがって、躁状態の患者が混合状態の基準を満たすには、大うつ病エピソードの特定の基準を1つまとめるだけで十分です。この定義は、DSMの最新の改訂版であるDSM-IV-TRでも保持されています。

国際疾病分類では、第10版で初めて混合状態が盛り込まれました。混合エピソードは、軽躁、躁、抑うつ症状が絡み合ったり急速に交互に現れたり(数時間以内に)することを特徴とし、これらの症状は少なくとも2週間持続します。そのため、ICD-10とDSM-IVは、持続期間(1週間対2週間)と疾患の併発の両方の点で異なります。ICD-10はDSM-III-Rの急速な変化を維持していますが、数時間というスケールのため、混合状態によく見られる気分の不安定さとの区別がさらに難しくなります。一方、DSM-IVと比較した利点は、混合軽躁病と強度の低い混合エピソードを考慮していることです[31]。

**科学的研究の貢献:**1970年代末以降、混合状態への関心が再び高まるきっかけとなった研究は2つある。急性気分エピソードにおける躁症状と抑うつ症状の関連性の頻度を示す記号学的研究と、抗うつ薬と気分安定薬の治療効果を評価し、これらの症例におけるそれらの限界を示した研究である[32]。

グッドウィンとジェイミソンは、70年間の研究を要約し、1990年に躁病患者では多幸感よりも抑うつと易怒性の方が一般的であると結論付けました[33]。これらの結果はブリーナー[34]の結果と一致しており、103人の躁病患者を対象とした一連の調査で、純粋に多幸感がある躁病はわずか33%で、残りはハミルトン尺度で多かれ少なかれ高い数の抑うつ症状を示す躁病でした。これらの研究はすべて、多様性の症例では治療が困難になること、特に純粋な躁病よりもリチウムの効果が低いことを強調しています。

約10年後、コウコプロスは軽躁症状を特徴とする特定の形態のうつ病エピソードに興味を持ちました。このエピソードに対して抗うつ薬を処方すると、臨床像が悪化して有害であることが判明しました[35]。こうして彼はうつ病に関するいくつかの記号学的研究への道を開いたのです。ベナツィは2001年に双極性II型および単極性うつ病患者のコホートで、症例の90%に少なくとも1つの軽躁症状が存在し、患者の48.7%に少なくとも3つの症状が存在することを指摘しました[36]。これらの結果は、同じ年にうつ病であった双極性I型患者の集団でペルージとアキスカルによって確認されています[37]。これらの気分エピソードの形態では、抗うつ薬による治療への反応が悪いこともよく見られ、症状は気分安定薬や電気けいれん療法によってむしろ改善されるようです[38]。

**アキスカルによる気質の役割:**Akiskal(1992)は、混合状態に関するクレペリニアンとハンバーガーの興味深い補足を提供している[39]。そのため、彼は感情的な気質に関する研究[40]を利用している。したがって、このデータをさらに深く掘り下げる前に、気質、性格、人格の概念についていくらか明確にする必要があると思われる。この生来の有機的性質に性格が移植され、それがその人の刻印となる。性格は、対象者が環境と行うすべての出来事ややり取りを指す[41]。気質と性格の継続的な相互作用は、遺伝子のこの自然な表現を逆に修正するように見える。対象者は、

したがって、彼の性格は、その後の発達段階で、彼の気質と獲得した性格特性の組み合わせによって二次的に詳細化される。

胸腺レベルでは、アキスカルは、1845年にグリーンガーが提唱し、1913年にクレペリンが採用した基本状態の概念を取り上げ、4つの感情的気質、すなわち、高揚性、循環性、気分変動性（または抑うつ性）、易怒性を特定しました。これらは、胸腺病変に対する脆弱性の要因として考えられ、前駆症状または病前状態として、また気分障害の緩和された形態として、その経過に影響を与える可能性があります[42]。

## 新たな定義の提案

**マックエルロイ氏によると、不快な躁病とは次のようなものである。**国際分類システムの臨床実践との関連性と妥当性については、一部の著者によって議論されています。実際、リチウムを用いた従来の治療に対する躁状態の誤った反応は、完全なうつ病候群の存在ではなく、うつ病症状の存在に関連しているようです。

McElroyらは、混合状態の臨床的特徴、人口統計学的、進化的、生物学的、家族性、併存疾患、または反応療法に関する徹底的なレビューを確立することを目的とした決定的な統合研究を実施しました。この一般的なレビューは、1969年から1992年の間に発表された17件の研究を対象としており、合計981人の躁病患者が対象となっています。これらの分析から、躁病患者の50%がリチウム治療に抵抗性であることがわかります。これらの患者は通常、うつ症状を呈し、特に自殺に陥りやすい傾向があります[43]。

双極性障害の経過は、最初の混合エピソードの場合、好ましくないようであり、混合エピソードの場合、アルコール依存症、薬物乱用、神経精神異常（片頭痛、てんかん、脳腫瘍、神経疾患）との関連は一般的である。最後に、これらの状態は抗うつ薬によって引き起こされることが多いようだ[44]。結論で、McElroyは混合状態と純粋な躁病の区別の妥当性に疑問を呈している[45]。確かに、いくつかのデータはそれらを区別しているようだが、他のデータは、特定の形態の躁病や、うつ病と躁病の間の過渡的状态などの混合状態を示唆している。一方、McElroyは、定義が多様すぎることで、それらが実践に適していないことを主張している。そのため、彼女が「不快躁病」と呼ぶこの診断カテゴリに含まれる患者のタイプを標準化するための新しい基準を提案している。この診断カテゴリの有病率は、全体の31%である。「状態」ではなく「躁病」という用語が使われているのは、著者が混合躁病状態を区別する必要性について曖昧な気持ちを抱いていることを反映している。しかし、この定義には、より強度の低い特定の形態を考慮に入れるなど、DSMの定義の欠点を解消するという利点がある[46]。実際、完全な躁病エピソードまたは大うつ病性障害の基準を満たす必要はもはやない。不快気分躁病の診断を確定するには、軽躁病エピソードの基準と少なくとも3つの抑うつ症状を合わせれば十分である[47]。さらに、これらの抑うつ症状には、躁病のみみられる症状（不眠、食欲減退、精神運動興奮、集中力低下）は含まれない。

マケロイの基準は、実際に観察される表をよりよく表しているように思われる。一方、躁症状と抑うつ症状が少なくとも24時間同時に現れる必要があるにもかかわらず、数分で交互に現れることが認められているため、時間性の問題は解決されていない。ここでも、躁状態の気分の能力との区別は明らかではない。「不快躁病」という用語は、異なる学派によって「不快気分」という用語の意味が変化するという問題を抱えている[30]。シンシナティ大学のこれらの診断基準は、混合状態の定義を進展させる上で依然として重要な進歩である。

**混合性うつ病：**しかし、マケロイの基準はまだ、臨床で観察されるすべての混合状態を考慮に入れていないわけではない。実際、当時の研究のほとんどは、躁状態における抑うつ症状の存在に関心がある[48]。しかし、観察とコウコボロスの研究から、抑うつ状態における躁症状（または軽躁症状）の問題は、徐々にますます関心を集めることになる。1992年から、いくつかの症例に基づいて、彼は混合であると考えられる状態を説明し、1995年に「興奮不安うつ病」と名付けた。彼にとって、それは、精神運動の減速を伴わない興奮の兆候と、DSMの混合状態の診断を満たさない高い感情表現の存在を伴う大うつ病エピソードである[49]。これらの症例は、抗うつ薬治療中に悪化し、神経遮断薬、リチウム、抗けいれん薬、またはベンゾジアゼピンだけでなく、電気けいれん療法で改善した大うつ病を呈する被験者について説明されている。コウコボロスによれば、これらの対象者はしばしば「ヒステリー性」または二次的うつ病を伴う別の人格障害を呈しているとみなされる[50]。関連する自殺リスクは高く、一般的な状況は次の通りである：女性のうつ病の30%、男性のうつ病の16%。その後、いくつかの研究が続き、うつ病における躁症状と軽躁症状の頻度が高く、躁病における抑うつ症状の頻度と同等であることが明らかになった。しかし、躁病または軽躁症候群はめったに完全ではなく、したがってDSMの多様性基準を検証していない。しかし、これらの状態を認識することは、抗うつ薬の処方避けるために重要なように思われる。ペナッツィは2001年と2003年に何度か、少なくとも3つの軽躁症状を伴う重度のうつ病状態として混合うつ病の定義を提案した[51,52]。このように定義されたこの混合うつ病は、マックエルロイによって定義された混合躁病と一種の鏡像となる[53]。しかし、この概念は今日でも、これらの症状を興奮の所在と見なすことの難しさと衝突している。実際のところ、不安症や躁病の原因については不確かな点が残っており、不安性うつ病の診断鑑別は困難な場合が多い。

**ペルージによれば、混合状態は次の通りである。**混合状態は、優勢な極性に応じて混合躁病と混合鬱病に分けられる傾向があり、ペルージら（1997）は混合状態の新しい統一定義の妥当性をテストする目的で研究を行った。これらの基準は、鬱病と躁病の症状が同時に、または交互に現れる感情の不安定な状態を特に強調している。この感情の不安定さが少なくとも2週間続くこと、

混合状態は、症状の変動、不安定さ、易怒性、日内変動につながり、双極性障害の根底にある神経生理学的調節不全の臨床的表現であろう。混合状態は、この調節不全の最も雄弁な表現であると考えられる。この研究[54]では、ペルージによる混合状態の基準を満たす143人の患者を118人の躁病患者と比較した。143人の混合患者のうち、DSM-IVによる混合状態の基準を満たすのは54%のみで、残りは大うつ病エピソード（17%）と躁病エピソード（26%）に分布していた。これら3つのサブグループは、進化的または気質的な特徴に違いはない。一方、143人の患者と118人の躁病患者の間には違いが見られた。この新しい定義による混合患者は、躁病患者よりもエピソードは長いより少ない回数を呈し、周期的な経過が少なく、発作間欠期の質が悪い。また、混合エピソードで病気が始まることもよくあります。気質は、躁病患者グループでは特に高胸腺性であるのに対し、混合患者グループでは、抑うつ気質と高胸腺性気質が同程度の割合で含まれることとなります。これらのデータは、気分エピソードと気質が反対極性である場合に混合状態が発生するという、5年前に策定されたアキスカルの理論の方向に向かっているようです。提案されたこれらの新しい基準は、明らかにクレベリンの混合状態の見方に触発されています。基準Aでは、100年前に個別化された精神生活の3つの領域（気分、思考、活動）が実際に見られ、症状はこれら3つの領域の2つの極端な状態の間を交互に繰り返す必要があります。基準Bには、易怒性と衝動性の概念が含まれていますが、実用的でも説得力もないカタログ現象から逃れられず、胸腺不安定性に直面している症状の交互性の問題は依然として解決されていません[55]。全体として、この定義は、クレベリンからメンツォス、マッケルロイ、アキスカル[56]に至るまでの混合状態に関するさまざまな潮流や意見をうまく統合したものです。

**Dayer** によれば、混合状態は次のようになります。Dayer は Berner の理論に触発され、2000年に当初は診断において躁病やうつ病と同様に重要な症候群として不快気分を組み込んだ定義を提案しました [57]。この不快気分症候群は、まずドイツ的に定義され、つまり、うつ病の要素を一切排除し、易怒性の概念のみで表現されました。次に、3種類の混合状態が提案されています (図)。最初の状態は、DSM-IV で定義されている混合状態、つまり完全な躁病およびうつ病症候群の存在に対応します。タイプ II-M では、完全な躁病症候群、少なくとも3つのうつ病症状 (精神運動性焦燥を除く)、不快気分症候群の存在が必要であり、これらがすべて24時間以上存在する必要があります。タイプ II-D は、少なくとも1つの軽躁症状 (精神運動性興奮と易刺激性を除く) と不快症候群を伴う重度のうつ病状態を表し、これらすべてが少なくとも24時間同時に起こります。数分単位で症状が交互に現れることは今でも認められています。この定義は、生理学的というより症候群的であり、スワン [58] が強調した概念の理解レベルにほとんど貢献していないことは明らかです。しかし、易刺激性と躁病およびうつ病の個別化は、混合状態で頻繁に現れることを考えると、興味深いパターンを提供します。

## 議論

国際的な分類から特定の著者によって提案された基準まで、目的は何よりもデータの標準化にあり、理論的前提に頼ることなく研究を相互に比較できるようにすることです [59,60]。しかし、特定の診断基準が存在せず、さまざまな症候群や症状を体系的にまとめるという制限があり、これはその名前からもわかります。したがって、混合状態の概念はまだ明確にされておらず、生物学と遺伝学の貢献だけではおそらく不可能でしょう。現時点では、多様性は矛盾、疑問、混乱の原因となっています [61]。

混合状態の診断に関する問題に直面して、2009年に評価尺度が開発されました。この新しい尺度は、混合状態の主要な特徴を捉えているようです。2因子ソリューションは、双極性障害の以前のモデルとよく適合し、混合状態は各部分の合計以上のものである可能性があるという見解と一致しています [62]。

もう一つの自己管理評価尺度「GT MSRS」は、混合状態の早期の「一般的な」診断を可能にすることで、臨床精神科医の臨床効果を向上させるために設計されました。混合エピソードは診断が難しく、個人にとって非常に苦痛です [63]。この11項目の尺度は以下のとおりです。

- 1) 多動 (多幸福感) と、  
.....  
精神運動遅滞 (無関心) ?  
はいの場合、何日/何週間ですか? .....
- 2) イライラや...などを伴う憂鬱な気分。  
内部の緊張?  
はいの場合、何日/何週間ですか? .....
- 3) 薬物乱用 (アルコールや薬物) ? .....
- はいの場合、何日/何週間ですか? .....
- 4) 食欲障害? .....
- はいの場合、何日/何週間ですか? .....
- 5) 絶望感と自殺願望? .....
- 6) 快楽不感症と広範囲にわたる無関心? .....
- 7) 妄想や幻覚はありますか? .....
- 8) 性欲過剰か性欲減退か? .....
- はいの場合、何日/何週間ですか? .....
- 9) 不眠症 (または睡眠の断片化) か過眠症か? .....
- はいの場合、何日間/何週間ですか? ...

## 10) 集中力の低下と精神的な過活動？

……。

はいの場合、何日間/何週間ですか？…

## 11) 胃腸障害 (大腸炎、胃炎)、頭痛、

さまざまな身体症状 (筋肉の緊張、頻脈) ?……………

はいの場合、何日間/何週間ですか？また、その症状は何ですか？…

これは混合状態の診断を正確にするのに有用である可能性がある。現在、ロシア語、英語、イタリア語の3つの言語で利用可能であり、検証されている[64]。この尺度は過渡的にも使用された[65]。残念ながら、このような尺度の使用はあまり一般的ではなく、実際多くの精神科医は依然として混合状態の診断に消極的である。「単極性うつ病」は、混合状態によって中断されることは多いが、消滅したわけではない[66]。

混合状態は現在、国際分類に登場し、そこでは完全な躁病エピソードと大うつ病エピソードの合計として定義されています。これらの定義は制限が厳しすぎると考え、一部の著者はより広範で非常に多様な他の基準を提案しています。最近のデータは主に、躁病エピソードの基準を満たす混合状態に関するものです。さまざまな研究による疫学的、臨床的、治療的、および進化的データは、躁病の明確なカテゴリーを支持していません。このサブタイプの躁病の特殊性は、女性が多いこと、自殺リスクが高いこと、およびリチウムに対する反応が低いことに限られているようです。これらの混合状態の性質について提起された特定の仮説、つまり、過渡的な兆候、2つの胸腺エピソードの重ね合わせ、2つの胸腺極の超急速な交代、または非常に重篤な形式または後期の気分エピソードであるという仮説は検証されていません。

混合状態に関する現在の定義は数多くあり、あまり具体的ではありません。そのため、臨床医に提供される支援は、同じ治療アプローチを生み出さない多数の鑑別診断に対処するには不十分です。混合状態のカテゴリ定義に関する合意の必要性は、現在、その性質と発生に関する説明データが不十分であることに直面しています。遺伝学、生物学、および画像研究により、将来的に何らかの答えが得られる可能性があります。それまでの間、臨床医は、混合状態の次元のおよびカテゴリ的考察を組み合わせた、混合状態のクレペリニアン視覚を参照することが望ましいと思われる。

## 結論

おそらく最も不安なエピソードは、躁病と鬱病の両方の症状が同時に現れたり、日中に急速に交互に現れたりするエピソードです。躁病のように興奮したり動揺したりしますが、いらいらしたり落ち込んだりもします。診断が難しい場合が多いです。高エネルギーと鬱病の組み合わせにより、混合エピソードは自殺の最大の危険をもたらします。特定の人の場合、1つのタイプのエピソードは、睡眠時間の減少や疲労など、前駆症状と呼ばれる同じタイプの症状から始まるのがよくあります。適切な対応をとるためには、自分の前駆症状を知ることが重要です。

テーブルが完成する前に、できるだけ早くエピソードを充電してください。

混合性うつ病は、臨床的および治療的意味合いが重要であるため、臨床医が知っておく価値のある臨床概念です。これは、古典的な双極性障害にまたがる図に対応し、双極性スペクトラムの境界上に形成されます。DSM-5では、混合性の要素の概念が導入され、混合状態に対する大幅な変更が提案され、混合性うつ病の考慮が可能になっています。これらの変更は一見興味深いように思われますが、残念ながら、これらの基準の妥当性は、さらに検討しても十分ではありません。DSM-5の作成者は、混合状態の臨床的重要性を考慮するために、DSM-IVの不十分さを補うことにおそらく関心があったのででしょう。提案された基準は、これらの目的を部分的に満たしています。しかし、私たちの意見では、特に詳細な記号的分析を避けることによって、その考察は最後まで押し進められませんでした。最後に、診断基準は臨床的にあまり重要ではなく、混合性うつ病の疫学的および治療的知識の進歩の観点から、DSM-5の変更は無駄な一歩となる可能性があります。厳密な科学的観点から診断を下す可能性は低く、基準があまり適切ではないため、結果としてこの種の研究の発展が停止する可能性がある。

## 参考文献

- Perrotta G. 双極性障害：定義、鑑別診断、臨床状況および治療アプローチ。J. Neuroscience and Neurological Surgery. 2019; 5:1-6.
- Malhi GS, Byrow Y, Outhred T, Fritz K. DSM-5混合特徴指定子における重複症状の除外：ヒューリスティック診断および治療への影響。CNS Spectr. 2017年4月;22(2):126-133. doi: 10.1017/S1092852916000614. Epub 2016年11月21日。 PMID: 27869049.
- Berk M, Dodd S, Malhi GS. 「双極性障害の見逃された状態」：双極性混合状態の診断と臨床的重要性。Aust NZJ Psychiatry. 2005年4月;39(4):215-21. doi: 10.1080/j.1440-1614.2004.01557.x. PMID: 15777356.
- Pae CU, Vöhringer PA, Holtzman NS, Thommi SB, Patkar A, Gilmer W, Ghaemi SN. 混合性うつ病：その現象学と治療反応との関係に関する研究。J Affect Disord. 2012年2月;136(3):1059-61. doi: 10.1016/j.jad.2011.11.024. Epub 2011年12月14日。 PMID: 22173265.
- Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. DSM-5：分類と基準の変更。世界精神医学。2013年6月;12(2):92-8. doi: 10.1002/wps.20050. PMID: 23737408; PMCID: PMC3683251.
- Betzler F, Stöver LA, Sterzer P, Köhler S. 双極性障害の混合状態 - DSM-5の変更点と現在の治療推奨事項。Int J Psychiatry Clin Pract. 2017年11月;21(4):244-258. doi: 10.1080/13651501.2017.1311921. Epub 2017年4月18日。 PMID: 28417647.
- Thomas J, Grey I から Black Bile まで：双極性感情障害の概念に関する歴史的レビュー。Arch Depress Anxiety 2016; 2(1): 010-015.
- Koukopoulos A, Koukopoulos A. 混合状態としての興奮性うつ病とメランコリーの問題。Psychiatr Clin North Am. 1999年9月;22(3):547-64. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70095-2. PMID: 10550855.
- Marneros A. 双極性混合状態の概念の起源と発展。J Affect Disord. 2001年12月;67(1-3):229-40. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00437-2. PMID: 11869773.



10. Angst J, Marneros A. 古代から現代までの双極性：受胎、誕生、再生。J Affect Disord. 2001年12月;67(1-3):3-19. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00429-3. PMID: 11869749.
11. 躁病に関する論文 JR ジャックラン=デュビュイソン 1812 年。
12. ファルレ JP. サルベトリエールホスピスにおける精神医学の臨床講義 [第 1 部。精神疾患の一般的な症状]、パリ、J.-B. Baillière、1870 年。
13. Salvatore P, Baldessarini RJ, Centorrino F, Egli S, Albert M, Gerhard A, Maggini C. Weygandt の「躁鬱病の混合状態について：双極性障害の概念の進化におけるその重要性に関する翻訳と解説」Harv Rev Psychiatry. 2002 年 9 月 - 10 月;10(5):255-75. doi: 10.1080/10673220216283. PMID: 12202452.
14. クレペリン E. 躁鬱病と妄想。E. & S. リヴィングストン。1921 年。
15. Trede K, Salvatore P, Baethge C, Gerhard A, Maggini C, Baldessarini RJ. 躁うつ病：クレペリンの教科書における進化、1883-1926年。Harv Rev Psychiatry. 2005年5月-6月;13(3):155-78. doi: 10.1080/10673220500174833. PMID: 16020028.
16. Maina G, Bertetto N, Domene F, Boccolini, Di Salvo G, Rosso G, Bogetto F. 双極性障害における混合状態の概念：クレペリンから DSM-5 まで Journal of Psychopathology. 2013; 19: 287-295.
17. Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller GF. 双極性障害患者における抑うつ状態と躁状態の連続性：定量的測定と臨床的特徴。World Psychiatry. 2009年10月;8(3):166-72. doi: 10.1002/j.2051-5545.2009.tb00245.x. PMID: 19812754; PMID: PMC2758583.
18. ホフ P. クレペリンの伝統。臨床神経科学対話。2015年3月;17(1):31-41. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.1/phoff. PMID: 25987861; PMID: PMC4421898.
19. Akiskal HS, Benazzi F. クレペリンの 2 種類の混合抑うつ状態を検証：「観念飛躍を伴う抑うつ」と「興奮性抑うつ」。World J Biol Psychiatry. 2004 年 4 月;5(2):107-13. doi: 10.1080/15622970410029919. PMID: 15179670.
20. Ebert A, Bär KJ. エミール・クレペリン：精神医学と精神薬理学の科学的理解の先駆者。Indian J Psychiatry. 2010年4月;52(2):191-2. doi: 10.4103/0019-5545.64591. PMID: 20838510; PMID: PMC2927892.
21. Maggini C, Salvatore P, Gerhard A, Migone P. 安定および不安定混合状態の精神病理学：歴史的視点。Compr Psychiatry. 2000年3月-4月;41(2):77-82. doi: 10.1016/s0010-440x(00)90136-6. PMID: 10741882.
22. Bröcker AL, von Haebler D, Lempa G, Montag C. メンタライジングとメンタゾスのジレンマ：非情動性精神病の治療における暗黙の作業の使用について。Front Psychiatry. 2023年7月17日;14:1229113. doi: 10.3389/fpsy.2023.1229113. PMID: 37529074; PMID: PMC10389263.
23. Henry C, Etain B. 双極性障害を分類する新しい方法：カテゴリグループから症状クラスターまたは次元へ。Curr Psychiatry Rep. 2010年12月;12(6):505-11. doi: 10.1007/s11920-010-0156-0. PMID: 20878275; PMID: PMC3072563.
24. Bertschy G, Gervasoni N, Favre S, Liberek C, Ragama-Pardos E, Aubry JM, Gex-Fabry M, Dayer A. 不快気分と混合状態の頻度。精神病理学。2008;41(3):187-93. doi: 10.1159/000120987. Epub 2008年3月13日。 PMID: 18337629.
25. Berner P, Musalek M, Walter H. 不快気分障害の精神病理学的概念。精神病理学。1987; 20: 120-127.
26. Fountoulakis KN. 気分障害の新たな現代的側面：データと定義を詳細に提示した教訓的な論説。Ann Gen Psychiatry. 2010; 12: 9-14.
27. Craddock N, Owen MJ. 「クレペリニアン二分法 - 消えてはいるが、消えてはいない」。Br J Psychiatry. 2010 年 2 月;196(2):92-5. doi: 10.1192/bjp.bp.109.073429. PMID: 20118450; PMID: PMC2815936.
28. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. 機能性障害の特定のグループに対する研究診断基準 (RDC) (第 3 版) ニューヨーク: ニューヨーク州精神医学研究所、1978 年。
29. Surís A, Holliday R, North CS. 精神障害の分類の進化。Behav Sci (Basel). 2016年1月18日;6(1):5. doi: 10.3390/bs6010005. PMID: 26797641; PMID: PMC4810039.
30. Mason BL, Brown ES, Croarkin PE. 双極性障害の診断基準の歴史的根拠。Behav Sci (バーゼル)。2016年7月15日;6(3):14. doi: 10.3390/bs6030014. PMID: 27429010; PMID: PMC5039514.
31. Hiller W, Dichtl G, Hecht H, Hundt W, von Zerssen D. ICD-10とDSM-III-Rにおける診断と信頼性の実証的比較。Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1993;242(4):209-17. doi: 10.1007/BF02189965. PMID: 8461347.
32. Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL. 双極性うつ病と抗うつ薬誘発性躁病：自然研究。J Clin Psychiatry. 1998年7月;59(7):374-9. doi: 10.4088/jcp.v59n0706. PMID: 9714266.
33. グッドウィン FK, ジェイミソン KR. 躁うつ病。ニューヨーク、オックスフォード：オックスフォード大学出版局、1990 年
34. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. 混合性躁病の治療。J 感情障害。1988 年; 15:9-15.
35. Faedda GL, Marangoni C, Reginaldi D. 抑うつ混合状態：Koukopoulosの基準の再評価。J Affect Disord. 2015年5月1日;176:18-23. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.053. Epub 2015年2月4日。 PMID: 25687279.
36. Benazzi F. 軽躁症状を伴う大うつ病エピソードはうつ病外来患者によく見られる。Compr Psychiatry. 2001年3月-4月;42(2):139-43. doi: 10.1053/comp.2001.21216. PMID: 11244150.
37. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. 双極性障害I型患者におけるうつ病混合状態の臨床的特徴：ピサ-サンディエゴ共同研究。J Affect Disord. 2001年12月;67(1-3):105-14. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00443-8. PMID: 11869757.
38. Bourin M. 抗うつ薬は双極性障害に有効か？ Arch Depress Anxiety. 2017; 3(2): 058-059.
39. Akiskal HS. 双極性障害I、II、IIIの特徴的な混合状態。Clin Neuropharmacol. 1992;15 Suppl 1 Pt A:632A-633A. doi: 10.1097/00002826-199201001-00327. PMID: 1498979.
40. Akiskal HS, Mallya G. 「ソフト」双極性スペクトラムの基準：治療への影響」Psychopharmacol Bull. 1987; 23: 68-73.
41. Rovai L, Maremmani AG, Rugani F, Bacciardi S, Pacini M, Dell'Osso L, Akiskal HS, Maremmani I. AkiskalとMallyaの感情的気質は病理の領域に属するのか、それとも正常の領域に属するのか? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(15):2065-79. PMID: 23884828.
42. Akiskal HS, Placidi GF, Maremmani I, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, Mallya G, Puzantian VR. TEMPS-I：非患者集団における循環性気分障害、抑うつ性、亢進性および易怒性気質の最も判別性の高い特性の描写。J Affect Disord. 1998年10月;51(1):7-19. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00152-9. PMID: 9879799.
43. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JL, Faedda GL, Swann AC. 不快または混合性躁病または軽躁病の診断の臨床的および研究的意味。Am J Psychiatry. 1992年12月;149(12):1633-44. doi: 10.1176/ajp.149.12.1633. PMID: 1359799.
44. グッドウィン GM, ハダッド PM, フェリエ IN, アロンソン JK, バーンズ T, チブリアーニ A, コギル DR, ファゼル S, ゲデス JR, グルンゼ H, ホームズ EA, ハウス O, ハドソン S, ハント N, ジョーンズ I, マクミラン IC, マカリスター ウィリアムズ H, ミクロウィッツ DR, モリス R, ムナフォ M, バトン C, サハルキアン BJ, サンダース K, シンクレア J, テイラー D, ヴィエタ



- E, Young AH. 双極性障害の治療に関するエビデンスに基づくガイドライン：英国精神薬理学会による改訂第3版の推奨事項。J Psychopharmacol. 2016年6月;30(6):495-553. doi: 10.1177/0269881116636545. Epub 2016年3月15日. PMID: 26979387; PMCID: PMC4922419.
45. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE Jr, Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. 混合躁病と純粋躁病の相違点と類似点。Compr Psychiatry. 1995年5月-6月;36(3):187-94. doi: 10.1016/0010-440x(95)90080-f. PMID: 7648841.
46. Lobban F, Taylor K, Murray C, Jones S. 双極性障害は両刃の剣：ポジティブな側面を理解するための質的研究。J Affect Disord. 2012年12月10日;141(2-3):204-12. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.001. Epub 2012年4月1日. PMID: 22472729.
47. Hergueta T, Weiller E. 構造化診断ツールを用いた軽躁病および躁病エピソードにおける抑うつ症状の評価：DSM-5「混合症状あり」指定子に対する新しいMini International Neuropsychiatric Interview (MINI) モジュールの検証。Int J Bipolar Disord. 2013年10月17日;1:21. doi: 10.1186/2194-7511-1-21. PMID: 25505685; PMCID: PMC4230688.
48. Ghaemi SN. 双極性スペクトラム：概念のレビューと将来のビジョン。Psychiatry Investig. 2013年9月;10(3):218-24. doi: 10.4306/pi.2013.10.3.218. Epub 2013年9月16日. PMID: 24302943; PMCID: PMC3843012.
49. Ghaemi SN, Vohringer PA. アタナシオス・コウコポロスの精神医学：躁病の優位性と抗うつ薬の限界。Curr Neuropharmacol. 2017年4月;15(3):402-408. doi: 10.2174/1570159X14666160621113432. PMID: 28503112; PMCID: PMC5405615.
50. Maj M, Stein DJ, Parker G, Zimmerman M, Fava GA, De Hert M, Demyttenaere K, McIntyre RS, Wittchen HU. 管理の個別化を目的としたうつ病の成人患者の臨床的特徴付け。世界精神医学。2020年10月;19(3):269-293. doi: 10.1002/wps.20771. PMID: 32931110; PMCID: PMC7491646.
51. Benazzi F. 軽躁症状を伴う非定型うつ病。J Affect Disord. 2001年7月;65(2):179-83. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00266-4. PMID: 11356242.
52. Benazzi F. 大うつ病中のエピソード内軽躁症状とその相関関係。Psychiatry Clin Neurosci. 2004年6月;58(3):289-94. doi: 10.1111/j.1440-1819.2004.01234.x. PMID: 15149296.
53. McElroy SL. 双極性障害の診断基準の拡大：なぜ軽躁病から始めないのか？世界精神医学。2011; 10: 189-191.
54. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, Rossi L, Cassano GB. 双極性混合状態の臨床的サブタイプ：143症例におけるより広範な欧州定義の検証。J Affect Disord. 1997年5月;43(3):169-80. doi: 10.1016/s0165-0327(97)01446-8. PMID: 9186787.
55. Koukopoulos A, Sani G. 混合性うつ病のDSM-5基準：混合性うつ病への別れ Acta Psychiatr Scand. 2014年1月;129(1):4-16. doi: 10.1111/acps.12140. Epub 2013年4月19日. PMID: 23600771.
56. Perugi G, Medda P, Swann AC, Reis J, Rizzato S, Mauri M. 重度の双極性混合状態の現象学的サブタイプ：因子分析研究。Compr Psychiatry. 2014年5月;55(4):799-806. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.01.012. Epub 2014年1月29日. PMID: 24582325.
57. Dayer A, Aubry JM, Roth L, Ducrey S, Bertschy G. 混合状態の理論的再評価：第三の次元としての不快気分。双極性障害。2000年12月;2(4):316-24. doi: 10.1034/j.1399-5618.2000.020404.x. PMID: 11252643.
58. Swann AC. うつ病、躁病、気分不良：混合状態における不快気分の役割。双極性障害。2000年12月;2(4):325-7. doi: 10.1034/j.1399-5618.2000.020405.x. PMID: 11252644.
59. de Dios C, Goikolea JM, Colom F, Moreno C, Vieta E. 新しいDSM-5およびICD-11分類における双極性障害。Rev Psiquiatr Salud Ment. 2014年10月-12月;7(4):179-85. 英語、スペイン語。doi: 10.1016/j.rpsm.2014.07.005. PMID: 25450512.
60. Cerbo AD. 編集者への手紙：気分障害のICD-11分類とDSM-5分類の収束と相違点。Turk Psikiyatri Derg. 2021;32(4):293-295. 英語、トルコ語。doi: 10.5080/u26899. PMID: 34964106.
61. Brancati GE, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G; BRIDGE-II-Mix 研究グループ. 大うつ病における重複する興奮性症状の役割：それらは混合状態の診断に関連しているのでしょうか？ J Psychiatr Res. 2019年8月;115:151-157. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.014. Epub 2019年5月14日. PMID: 31132693.
62. Cavanagh J, Schwannauer M, Power M, Goodwin GM. 双極性障害の混合状態を測定するための新しい尺度。Clin Psychol Psychother. 2009年11月-12月;16(6):497-509. doi: 10.1002/cpp.633. PMID: 19658123.
63. Tavormina G. 混合状態の評価尺度「GT MSRS」の臨床利用：35症例報告。Psychiatr Danub. 2015年9月;27 Suppl 1:S155-9. PMID: 26417753.
64. スミルノワ D, ヴラソフ A, ヤシヒナ A, アスタフェヴァ D, パヴリチェンコ A, シュニャコフ T, Tavormina GGT MSRSオンライン計算機 混合感情状態の早期診断を目標とする：評価尺度の3つの言語バージョンの承認と妥当性に関する多施設研究プロジェクトデザイン。Psychiatr Danub. 2023年10月;35(Suppl 2):86-93. PMID : 37800208.
65. Cervone A, Cimmino G, D'Ostuni FP, Esposito G, Russo M, Tavormina G. 精神科入院患者ユニットにおける混合状態評価尺度 (GT-MSRS) の臨床利用：回顧的研究。Psychiatr Danub. 2019年9月;31(Suppl 3):486-489. PMID: 31488777.
66. O'Donovan C, Alda M. 双極性障害の診断に先立つうつ病。Front Psychiatry. 2020年6月11日;11:500. doi: 10.3389/fpsy.2020.00500. PMID: 32595530; PMCID: PMC7300293.

Discover a bigger Impact and Visibility of your article publication with Peertechz Publications

#### Highlights

- ❖ Signatory publisher of ORCID
- ❖ Signatory Publisher of DORA (San Francisco Declaration on Research Assessment)
- ❖ Articles archived in worlds' renowned service providers such as Portico, CNKI, AGRIS, TDNet, Base (Bielefeld University Library), CrossRef, Scilit, J-Gate etc.
- ❖ Journals indexed in ICMJE, SHERPA/ROME0, Google Scholar etc.
- ❖ OAI-PMH (Open Archives Initiative Protocol for Metadata Harvesting)
- ❖ Dedicated Editorial Board for every journal
- ❖ Accurate and rapid peer-review process
- ❖ Increased citations of published articles through promotions
- ❖ Reduced timeline for article publication

Submit your articles and experience a new surge in publication services

<https://www.peertechzpublications.org/submission>

Peertechz journals wishes everlasting success in your every endeavours.