

双極性障害におけるうつ病と躁病

レオナルド・トンドア、b,c,*、グスタボ・H・バスケサ、d、ロス・J・バルデツサリア、b

^a国際精神病および気分障害研究コンソーシアム、マククリーン病院、マサチューセッツ州ベルモント、

^b米国マサチューセッツ州ボストン、ハーバード大学医学部精神医学科;

^cルシオ・ビニ 気分障害

センター、イタリアのカリアリとローマ; ^dパレルモ大学神経科学部、プエノスアイレス、アルゼンチン

要約:背景:双極性障害 (BD) のエピソード持続期間、再発率、躁病期とうつ病期に費やした時間は、障害のサブタイプごとに明確に定義されていません。

方法:臨床治療を受けたさまざまなタイプの DSM-IV-TR BD 患者 1130 名における躁病およびうつ病エピソードの経過、時期、持続期間を検討し、リスクのある平均 16.7 年間におけるうつ病エピソードと躁病エピソードの持続期間、発生率、および合計時間の割合を比較しました。

記事の履歴

受付日: 2015年12月18日

改訂日: 2016年3月22日

受理日: 2016年5月24日

翻訳:

10.2174/1570159X14666160606210

811

結果:予想通り、うつ病のエピソードは躁病よりもはるかに長かったが、エピソード持続期間は

BD 診断タイプ (I 型、II 型、主に混合エピソード型 (BD-Mx)、または精神病的特徴を伴う型 (BD-P)) 間で差はありません。再発率 (エピソード数/年)、うつ病期間の割合、および躁病に対する比率は、BD-II 型および BD-Mx 型の被験者で最も高く、精神病および BD-I 型の被験者では躁病の年間発生回数が多くなっています。

精神病的特徴のある BD を除くほとんどの BD サブタイプでは、躁病的状態よりもうつ病状態の方が長く、これは主に躁病的状態よりもうつ病状態の方が長いからです。うつ病状態にある時間の割合は、主に DMI 経過をたどった患者で最も高く、一方、躁病状態にある合計時間は、精神病的特徴のある BD と BD-I および MDI 経過をたどった患者で最も長くなりました。

結論:双極性障害の患者は、そのサブタイプによってエピソード持続期間にほとんど差がなく、うつ病では一貫してエピソード持続期間が長かった。この知見は、利用可能な治療法では双極性うつ病のコントロールが限られていることを強調している。治療法。

キーワード:双極性障害、周期の長さ、うつ病、エピソードの持続期間、躁病、極性。

1. はじめに

1.1. 背景: 双極性障害の概念

現在双極性障害 (BD) として認識されている症状の初期の記述は、古代および中世の著述家、および18世紀までの他の著述家によって遡ります[1,2]。19世紀には、パリの精神科医ジュール・バイヤルジェ (1809-1890)が、サルベトリエール病院での臨床観察に基づき、1854年にアカデミー・ド・メディスンでの講義で、興奮期と抑うつ期が交互に現れる「二重形態の精神異常」という概念を初めて発表しました[1,3,4]。同じ施設で働き、バイヤルジェ同様ジャン＝エティエンヌ・ドミニク・エスキロール (1772-1840)の弟子であったジャン＝ピエール・ファルレ (1794-1870)は、数年前 (1851年)に同様の障害を発見したと主張し、躁状態と鬱状態、そしてその間に正気の期間や無病期間を繰り返す循環性精神異常と名付けた[1, 4]。バイヤルジェは、発作やエピソードを伴う症例を記述した。

躁状態と憂鬱状態は2日から1日

発作の持続期間は1年ですが、平均すると約6か月です。また、比較的短時間の気分状態間の遷移は、一晩の睡眠中であっても突然発生する可能性がありますが発作が長く続く場合は、遷移は通常より緩やかであると指摘しました[3]。

19世紀末、エミール・クレペリン (1856-

1926年、ハイデルベルク大学の精神医学教授

その後ミュンヘンには、現在の双極性障害を含む広範な症状である躁うつ病の概念を考案した。

双極性障害は、うつ病と双極性障害の2つのタイプに分類される[1, 2, 5]。

現在の双極性障害の概念は、20世紀半ばにMDIから生まれた。

21世紀にBDは、躁病または軽躁病相とうつ病を伴う疾患と、主に再発性大うつ病エピソードを特徴とする疾患を区別する理論に基づいて確立されました[1,6-8]。1970年代には、躁病ではなく軽躁病を伴う大うつ病エピソードの顕著な再発を特徴とするBD患者のサブグループ (BD-I)が記述され、タイプII (BD-II)と指定されました [9]。

1.2. 双極性障害のエピソードの持続期間

クレペリンは、躁状態の持続期間は数週間から数ヶ月まで大きく異なること、そして、激しい興奮と

*この著者への連絡先は、Mailman Research Center, McLean Hospital, Belmont, MA 02478-9106, USA です。電話: 1-617-855-3203, FAX: 1-617-855-3479, E メール: Ltondo@aol.com

精神病的特徴は比較的長いエピソードになる傾向がある。彼はまた、メランコリー（抑うつ）状態（現代の双極性障害と大うつ病の両方）は躁病発作よりも一般的に長く、時には何年も続くことがあり、高齢になると躁病よりも顕著になる傾向があると指摘した[2,5]。

双極性障害における気分および行動の障害の主要なエピソードの平均持続期間に関する最新の推定値は、主に継続治療に関するいくつかの長期追跡研究で提供されてきた [7, 8]。初期の報告で、Kukopulos と彼の同僚 [10] は、BD-I の被験者におけるうつ病の平均持続期間は 24 週間、躁病の平均持続期間は 30 週間であると報告した。5 年間にわたる米国の研究では、症状が回復するまでの時間、つまり主要な病気のエピソードの診断基準を満たさなくなるまでの時間は、躁病で平均 6 週間、うつ病で 11 週間、躁うつ病混合状態で 17 週間であった [11]。チューリッヒの研究では、躁病、うつ病、混合エピソードの持続期間に大きな違いはなく、平均 12 ~ 16 週間であった [12]。より最近の米国の研究では、主要な気分障害のエピソードの平均持続期間は 8 ~ 12 週間、うつ病の急性エピソードの方が躁病よりも長いことがわかった [13]。我々の以前の観察では、BD-I患者のうつ病エピソードは平均して20~25週間続くことがわかった[14]。混合状態を表す可能性のある興奮を伴ううつ病エピソードは、BD-I患者における非興奮性うつ病エピソードよりも平均して約3分の1長かった[15]。入手可能なこれらの数少ない報告に基づくと、エピソード持続時間の平均は、双極性うつ病が15.8 [CI: 7.17-24.4]週間、混合エピソードが15.5週間（2件のみの報告）、躁躁エピソードが13.3 [CI: 0-

30.7]週間。

1.3. 躁病およびうつ病エピソードの経過と順序

クレベリンが指摘した重要な現象は、躁病の興奮期の後にしばしば疲労期が続き、それが重篤な病気の結果であると考えられることがあるが、「これは明らかに、この病気に特有のうつ病への移行例にすぎない」というものである[5]。この観察は、躁病とうつ病の期間は、BDの病気の二相性サイクルのように関連している可能性があることを示している。

BDにおけるこの一対の病期の概念に従って、アタナシオス・コウコポロスと彼の同僚は、多くの（約半数）BD-IおよびBD-II患者が、うつ病-躁病（または軽躁病）-気分安定期（DM型）またはその逆（MDI型）として、主に一対の病状経過またはサイクルをたどるとする考えを提唱しました[16-21]。

1.4. 本研究の目的

DSM-IV基準で診断され、現在のコミュニティ基準で治療されているBD患者の躁病とうつ病のエピソードの時期と期間に関するさらなる情報を加えるために、気分障害センターで気分障害の専門家（LT）によって評価、治療、追跡されたタイプIIのBD患者の大規模なサンプルのライフチャートをレビューしました。躁病と大うつ病エピソードの平均期間、年間頻度、および1年間の感情疾患の合計割合を考慮しました。

BD-I および BD-II 患者だけでなく、顕著な精神病的特徴を伴う BD-I 患者や主に混合躁うつ病エピソードを伴う BD-I 患者についても長期追跡調査を実施しました。また、躁うつ病正常期(MDI) またはその逆 (DMI) の主要経過をたどる主要な再発を伴う BD 患者も評価しました。

2. 方法

1130人の双極性障害研究対象者は、カリアリとローマのルシオ・ビニ気分障害センターで1990年から2015年まで平均6.53年（95% CI: 3.01-7.05）にわたり前向きに評価および追跡され、発症後の総曝露期間は16.7年（CI: 15.9-17.5）でした。地元のエ倫理委員会による審査と承認を受け、適用されるイタリアの法律に準拠して、研究参加者は、匿名で集計された分析と結果の報告について書面によるインフォームドコンセントを提供し、治療はコミュニティ基準によって決定され、研究目的で変更されないことが保証されました。データ管理は、米国連邦医療保険の携行性と説明責任に関する法律に準拠しました。

患者記録の機密性に関する (HIPAA) 規制。

参加者は、以前に報告されたように、同じ気分障害の専門家（LT）による初期診断評価、治療、フォローアップ評価を受けました。これは、半構造化面接とライフチャート、および広範囲で前向きなフォローアップ臨床評価に基づいており、通常、3か月間は2~4週間ごと、その後は2~3か月ごとに実施されます[14,22]。臨床診断とBD-IとBD-IIのサブタイプ分けは、2008年以降、DSM-IV-TR基準を満たすように更新されました。その他のサブタイプは、臨床的に定義された基準（いずれかの極性の重症度や期間に制限されない）に基づく、複数のエピソードで少なくとも2つの混合躁うつ病の特徴が存在すること（BD-Mx）、または少なくとも1つのエピソードで精神病の特徴（妄想または幻覚）が存在すること（BD-P）を含む臨床評価に基づいています。さらに、病気のサイクルの大部分をうつ病-躁病（または軽躁病）-

ライフチャートに基づいて、気分安定間隔（DMI型）またはその反対（MDI型）を分類します。これにより、エピソードのタイプ、期間、およびシーケンスの識別がサポートされます。

各症例の病気の経過を要約したコンピュータスプレッドシートに蓄積されたデータは、選択された病気のパラメータ（大うつ病および躁病または軽躁病エピソードの数と年間率、うつ病または躁病の危険時間の推定割合、およびエピソードの総数、エピソードの持続時間、うつ病および躁病エピソードの平均持続時間の計算を可能にする率）の関連性について標準的な二変量法によって分析されました。診断または経過タイプのサブグループも、すでに定義されているように評価されました。連続的な尺度は、ANOVA 法によって評価され、t スコアとp 値が示されています。平均値は、平均 ± 標準偏差 (SD) または 95% 信頼区間 (CI) として示されています。

統計分析は、Staview-5（スプレッドシート用、SAS Institute、ノースカロライナ州ケアリー）またはSTATA-13（StataCorp、テキサス州カレッジステーション）商用ソフトウェアを使用して実施されました。

3. 結果

3.1. エピソードの長さ

最初に、各 BD 診断およびサイクルパターンのサブタイプごとに、大うつ病および躁病（または軽躁病）エピソードの持続期間を推定しました（表1-A）。被験者の合計 56.8% が、各タイプで同様の割合で発生した DMI または MDI のいずれかの主要な経過パターンについて特徴付けられました。予想どおり、うつ病エピソードの平均期間は 5.2 か月で、3.5 か月続いた躁病エピソードよりも 50% 長くなりました（全体、 $t = 8.21$ 、 $p < 0.0001$ ）。さらに、うつ病エピソードは BD-II で最も長く、DMI および MDI では他の経過タイプよりも同様に長かったのに対し、躁病エピソードは MDI の場合の方が DMI の場合よりも有意に長くなりました（33%）。ただし、各極性のエピソード持続期間は、診断または経過タイプのサブグループ間で有意に変化しませんでした（表1-A）。

平均して、DMI コースを受けた BD 被験者では、うつ病の期間が躁病の期間よりも 81% 長く、MDI コースを受けた被験者では 41% 長くなりました（表1-B）。

3.2. エピソード再発率

また、うつ病および躁病の罹患率を平均再発率（エピソード/年）として考慮しました。うつ病および躁病の再発は、全体では平均して年間 1 エピソード未満（合計で年間約 2 エピソード）でした。年間の全エピソード率は、BD-P \geq BD-I \geq BD-II \geq BD-Mx の順でした。

顕著な精神病的特徴を有するBD被験者、BD-I被験者、および大多数のMDIコースに従った被験者は、うつ病エピソードよりも躁病エピソードが多かった（D/M比<1.0、表2）。

対照的に、BD-II 症候群および BD-Mx 症候群の被験者は、躁病の被験者よりも年間のうつ病の発症率が高いことが分かりました（表2）。

表 1. 双極性障害の種類における躁病またはうつ病のエピソードの月数。

臨床サブグループ	科目 (名詞)	月/エピソード		
		不況	マニア	デイ/ミ
A. 診断				
BD-I	215	4.53 [4.11-4.95]	3.25 [2.70-3.80]	1.39
BD-II	464	5.46 [4.91-6.01]	3.63 [3.09-4.17]	1.50
BD-MX の	186	5.30 [4.60-6.00]	4.12 [3.40-4.84]	1.29
BD-P	265	5.07 [4.44-5.70]	2.98 [2.66-3.30]	1.70
合計	1130	5.18 [4.87-5.49]	3.46 [3.18-3.73]	1.50
p値[tスコア]	---	0.24 [1.19]	0.09 [1.47]	---
B. コースタイプ				
DMI の	313	4.53 [4.11-4.95]	2.50 [2.13-2.87]	1.81
MDI	329	4.70 [4.14-5.26]	3.33 [2.89-3.77]	1.41
p値[tスコア]	---	0.69 [0.40]	0.02 [2.41]	---

エピソード持続時間 = 病気の総時間 / エピソードの総数。略語: BD = 双極性障害、D = うつ病、DMI = うつ病-躁病-気分安定期、M = 躁病または軽躁病、MDI = 躁病-うつ病-期、Mx = 主に混合エピソード、PD-P、少なくとも 1 つのエピソードで顕著な精神病的特徴を伴う。全 1130 人の被験者のうち、21.8% が DMI の経過パターンをたどり、21.6% が MDI の経過パターンをたどった。注: うつ病エピソードは一貫して躁病よりも長かった (39%~81%) が、うつ病と躁病の両方において、エピソード持続時間は臨床サブグループ間で非常に類似していた。

3.3. 病気の時間の割合

また、平均 12 年間の長期曝露期間中の病気時間の割合として罹患率も考慮しました。

診断および経過タイプのサブグループ間では、病気の総時間の割合にほとんど差はありませんでしたが、うつ病と躁病に費やした時間には有意な差がありました（表2）。病気の総時間の割合が最も高く、全体的な再発率が最も高かったのは、BD-P の被験者でした。DMI、BD-II、および混合エピソードの被験者では、うつ病の時間が躁病の時間（D/M）よりも一貫して長かったのですが、精神病的特徴または MDI 経過の被験者では、躁病の時間がうつ病の時間よりも長かったのです（表2）。

4. 討議

主な発見は、各主要極性の再発率が同程度であるにもかかわらず、BD では躁病よりもうつ病の罹患期間が全体的に長いことが強く確認されたことです。

この違いは、うつ病エピソードの平均持続期間が躁病エピソードの平均持続期間よりも長いことを反映しており（表1）、1 世紀前のクレペリンの観察を裏付けています [2, 5, 23]。予想どおり、BD-II および BD-Mx の被験者では、躁病よりもうつ病の再発および経過時間の過剰が特に高かった（表2）[19, 20, 24-28]。注目すべきことに、本データでは、BD-II および BD-Mx の診断タイプはどちらも、MDI 経過よりも DMI 経過をたどる傾向が強かった（図示せず）。BD におけるうつ病および躁病の発生率および経過時間の分布とそれらのシーケンスパターンは、「優勢極性」の概念と関連しているが、区別する必要があり、うつ病または躁病のいずれかのエピソードが明らかに過剰（通常 $\geq 2:1$ ）であり、BD-I 患者の約半数に当てはまると言えます [25, 29]。

表 2. 双極性障害の種類における躁病と鬱病: 罹病時間の割合と再発率。

臨床サブグループ	事例 (n)	エピソード時間の割合 [95% CI]				年間エピソード数 [95% CI]			
		合計	うつ	[軽度躁病]	デイ/ミ	エピソード	不況	[ハイボ/マニアス D/M]	
A. 診断									
BD-I	215	33.8 [24.5-38.1]	17.9 [14.9-20.9]	15.9 [12.7-19.1]	1.13	2.00 [1.43-2.57]	0.90 [0.48-1.32]	1.11 [0.74-1.48]	0.81
BD-II	464	36.3 [33.5-39.1]	26.7 [24.4-29.0]	9.55 [8.14-11.0]	2.80	1.65 [1.42-1.90]	1.08 [0.91-1.25]	0.57 [0.46-0.68]	1.89
BD-Mx*	186	36.5 [31.9-41.1]	24.5 [20.9-28.1]	12.6 [9.91-15.3]	1.94	1.58 [1.06-2.10]	0.97 [0.68-1.26]	0.61 [0.36-0.86]	1.59
BD-P	265	41.9 [37.8-46.0]	20.8 [17.9-23.7]	21.6 [18.4-24.8]	0.96	2.47 [1.85-3.09]	0.81 [0.58-1.04]	1.66 [1.12-2.20]	0.49
合計	1130	37.2 [35.3-39.1]	23.3 [21.9-24.7]	14.1 [12.9-15.3]	1.65	1.90 [1.68-2.12]	0.96 [0.83-1.10]	0.94 [0.78-1.10]	1.02
p値 [tスコア]	---	0.03 [1.70]	<0.0001 [4.45]	<0.0001 [2.75]	---	0.03 [1.75]	0.41 [0.98]	<0.0001 [3.21]	---
B. コースタイプ									
DMMI の	313	35.6 [32.1-39.1]	28.9 [25.9-31.9]	6.97 [5.64-8.30]	4.15	1.45 [1.11-1.81]	1.06 [0.77-1.35]	0.40 [0.29-0.52]	2.65
MDI	329	38.9 [35.3-42.5]	18.7 [16.4-21.0]	20.4 [17.5-23.3]	0.92	1.98 [1.55-2.41]	0.69 [0.55-0.83]	1.29 [0.91-1.67]	0.53
p値 [tスコア]	---	0.20 [1.29]	<0.0001 [5.43]	<0.0001 [8.04]	---	0.06 [1.87]	0.02 [2.29]	<0.0001 [4.35]	---

診断サブグループは、病気の時間の総割合によってランク付けされており、非常に有意に異なっています。略語: BD = 双極性障害、D = うつ病、DMI = うつ病-躁病-気分安定期、M = 躁病または軽躁病、MDI = 躁病-うつ病期、[*] Mx = 反復性混合エピソード (一部は主にMまたは主にD)、BD-P、少なくとも1つのエピソードで顕著な精神病的特徴を伴う。注: BD-IIの被験者は、軽躁病よりもうつ病の時間が約3倍長かったが、全体としてはBD-Iの症例よりもわずかに長かった。また、DMIの被験者は、MDIの症例よりもうつ病の時間がはるかに長く、躁病の時間がはるかに短かった。

一般的に、今回の研究結果は、BD-II、DMI、および主に混合型のBD患者は「うつ病になりやすい」傾向があるという見解と一致している。今回の研究結果から導かれる重要な一般的な結論は、BDの現在の診断基準を満たす患者は、診断サブタイプに基づいて、特定のタイプの病気に対する素因が著しく異なるということである。注目すべきことに、BD-IIおよびBD-Mxの被験者のうつ病傾向に加えて、BD-PおよびBD-Iサブタイプの患者は、再発率と躁状態の時間の割合がうつ病よりも高く、精神病的特徴を有する患者は全体的な病気時間の割合が高かった (表2)。BDにおける精神病的特徴の臨床的意味合いは、特に再発率、病的状態の時間、およびその重症度に関して十分に評価されていない[7]。

主に混合エピソードであったと考えられる被験者は、そのような症例が完全な大うつ病エピソードと躁病エピソードを同時に満たす基準を一貫して満たすことを要求しないという点で、DSM-IV-TR診断基準に従ったという規則の注目すべき例外である。実際、本被験者にみられる混合エピソードの大部分は、以前にBDの混合状態を表すために提案されたように、興奮性うつ病として最もよく説明される。BDの混合状態の概念のこのような拡大は、DSM-5に示された現在の見解と一致している[6]。BD-Mx被験者においてうつ病が躁病を上回っていることに寄与する可能性のあるもう1つの要因は、躁病に対する既存の治療法の有効性が双極性うつ病よりも優れていることである可能性がある[27,31,32]。

また、うつ病と躁病の罹患率の相対的分布にも顕著な相違が見られました。

DMI と MDI の経過シーケンスが優勢な被験者を比較しました。病中期間の総割合と平均エピソード持続時間は両者で差はありませんでしたが、DMI 被験者は躁病よりもうつ病の再発と病中期間が多く、MDI 被験者はその逆でした (表2)。

全体として、今回の研究結果は、BD-II 症候群および BD-Mx 症候群の患者や、主に DMI の経過をたどる患者など、一部のタイプの BD 患者が「うつ病になりやすい」ことを認識することの重要性を強調しています。

このような症例は、クレベリンの時代から知られている BD では躁病よりもうつ病の傾向が一般的に見られることや、うつ病よりも躁病に対してより効果的である現在利用可能な BD 治療の異なる有効性によって説明されるよりも、さらにうつ病になりやすい。

制限事項

ほぼすべての現代の臨床観察研究と同様に、本研究の結果は、未治療の疾患の自然史を歪曲するリスクがある。BDの現代の治療法はうつ病よりも躁病の治療と予防にはるかに効果的であるという強い印象[27, 31, 32]を考えると、うつ病の罹患率が研究結果でいくらか過剰に表されている可能性がある。さらに、研究施設への登録よりかなり前の期間については、正確な履歴情報の信頼性が低い可能性があるが、誤差は検討対象のサブグループ間で多かれ少なかれランダムに分布するはずである。最後に、混合特徴のエピソードが大多数を占める被験者において、エピソードを主に躁病または主にうつ病として識別する努力がなされた。

結論

今回の調査結果は長年の印象を強めるものである。BDのうつ病要素は、病気の躁病または軽躁病段階よりも顕著である。この罹患率分布パターンは、現代の抗躁薬、抗うつ薬、および気分安定薬の導入よりかなり前に観察されていたため、現代の治療法の産物であるとは考えにくい。明らかにあまり知られていないその他の知見には、BD-II 障害、および混合躁うつ病エピソードの割合が高い患者、および通常 DMI 経過パターンに従う患者におけるうつ病の大幅な過剰が含まれる。全体的に、顕著な精神病的特徴の存在は、BD 疾患エピソードの最も高い割合と最も高い再発率と関連していた。

利益相反

著者またはその近親者は、本レポートに記載されている資料と利益相反となる可能性のある営利組織との金銭的関係を持っていません。

謝辞

ローマのアレテウス財団 (LT 宛)、ブルース J アンダーソン財団およびマククリーン プライベート ドナー リサーチ ファンド (RJB 宛) の支援を受けています。すべての著者は、報告された調査結果の設計、分析、およびプレゼンテーションのあらゆる側面に貢献しました。アタナシオス コウコプロスは、初期の出版物では姓を Kukopulos と表記していたことに注意してください。

参考文献

- [1] Baldessarini, RJ; Pérez, J.; Salvatore, P.; Trede, K.; Maggini, C. 双極性躁うつ病の歴史。The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment. Yildiz, A., Ruiz, P., Nemeroff, CB, York, N., 編。オックスフォード大学出版局、ニューヨーク、2015年、pp. 3-20。[http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199300532.003.0001]
- [2] Trede, K.; Salvatore, P.; Baethge, C.; Gerhard, A.; Maggini, C.; Baldessarini, RJ 躁うつ病 :Kraepelin Textbook における進化。18831926。Harv. Rev. Psychiatry、2005.13 (3).155-178。[http://dx.doi.org/10.1080/10673220500174833] [PMID: 16020028]
- [3] バイヤルジェ、J. [発作が2つの規則的な期間、すなわち抑うつ期と興奮期によって特徴付けられる精神異常のタイプに関するメモ (フランス語)] :アカデミー・ド・メディスン、1854年1月30日。Acad. Med. Bull. (パリ)、1854、19、340-352.
- [4] カズン、FR。ジュール・バイヤルジェ (1809-1890)。フランス語テキストのアンソロジー。カズン、F.-R.; ガッラベ J.; モロゾフ、D.、編; ル・プレシ・ロバンソン :パリ、1999年。[http://dx.doi.org/10.1002/9780470986738]
- [5] クレベリン、E. 躁鬱病と妄想。エディンバラ :E. & S; リヴィングストン :エディンバラ、1921年。
- [6] 精神疾患の診断と統計マニュアル、2013年。
- [7] グッドウィン、FK; ジェイミソン、KR 『躁うつ病』第2版; オックスフォード大学出版局: ニューヨーク、2007年。
- [8] Yildiz, A.; Ruiz, P.; Nemeroff, CB, 編著; The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment; Oxford University Press: New York, 2015. [http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199300532.001.0001]
- [9] ダナー、DL; スタローン、F.; フィーブ、RR 炭酸リチウムと情動障害。V :双極性障害におけるうつ病予防の二重盲検試験。Arch. Gen. Psychiatry、1976.33 (1).117-120. [http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770010073014] [PMID: 1108832]
- [10] Kukopulos, A.; Reginaldi, D.; Girardi, P.; Tondo, L. リチウム投与下での躁うつ病再発の経過。Compr. Psychiatry、
- 1975年、16(6).517-524. [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-440X(75)80014-9] [PMID: 1192716]
- [11] Coryell, W.; Endicott, J.; Keller, M. 慢性情動障害患者の転帰 :5年間の追跡調査。Am. J. Psychiatry、1990、147(12)、1627-1633. [http://dx.doi.org/10.1176/ajp.147.12.1627] [PMID: 2244640]
- [12] Angst, J.; Preisig, M. 単極性・双極性・統合失調感情障害患者の臨床コホートの経過。1959年から1985年までの前向き研究の結果。Schweiz Arch. Neurol. Psychiatr., 1995、146(1)、5-16. [PMID: 7792568]
- [13] Eaton, WW; Anthony, JC; Gallo, J.; Cai, G.; Tien, A.; Romanoski, A.; Lyketsos, C.; Chen, LS 診断面接スケジュール/DSM-IV 大うつ病の自然史。ボルチモア疫学集水域フォローアップ。Arch. Gen. Psychiatry、1997年、54(11).993-999。[http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830230023003] [PMID: 9366655]
- [14] トンド L.; ハルデッサリニ R.; バスケス G.; レプリ B.; ヴィンオリ C. 急性うつ病患者1036人における抗うつ薬に対する臨床反応。双極性または単極性の主要感情障害の患者。Acta Psychiatr. Scand., 2013、127(5)、355-364. [http://dx.doi.org/10.1111/acps.12023] [PMID: 23121222]
- [15] Maj, M.; Pirozzi, R.; Magliano, L.; Bartoli, L. 双極性型障害における興奮性うつ病 :有病率・現象学。および結果。Am. J. Psychiatry、2003、160(12)、2134-2140. [http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.160.12.2134] [PMID: 14638583]
- [16] Faedda, GL; Baldessarini, RJ; Tohen, M.; Strakowski, SM; Waternaux, C. 双極性障害におけるエピソードシーケンスとリチウム治療への反応。Am. J. Psychiatry、1991、148(9)、1237-1239. [http://dx.doi.org/10.1176/ajp.148.9.1237] [PMID: 1883005]
- [17] Grof, P.; Haag, M.; Grof, P.; Haag, H. リチウム反応とエピソード極性の順序: Hamilton サンプルに関する予備報告。Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry、1987、11(2-3)、199-203. [http://dx.doi.org/10.1016/0278-5846(87)90060-1]
- [18] Haag, H.; Heidorn, A.; Haag, M.; Greil, W. 感情極性の順序とリチウム反応: ミュンヘンサンプルに関する予備報告。Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry、1987.11 (2-3)、205-208. [http://dx.doi.org/10.1016/0278-5846(87)90061-3]
- [19] Kukopulos, A.; Reginaldi, D.; Laddomada, P.; Floris, G.; Serra, G.; Tondo, L. 躁うつ病サイクルの経過と治療による変化。Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmacol., 1980、13(4)、156-167. [PMID: 6108577]
- [20] Koukopoulos, A.; Reginaldi, D.; Tondo, L.; Visioli, C.; Baldessarini, RJ 双極性障害における経過シーケンス :躁病または軽躁病の前後に起こるうつ病。J. Affect. Disord., 2013、151(1)、105-110. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.059] [PMID: 23827534]
- [21] Maj, M.; Pirozzi, R.; Starace, F. 双極性障害患者におけるリチウム予防法への反応の予測因子としての病気の経過の過去のパターン。J. Affect. Disord., 1989、17(3)、237-241. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-0327(89)90005-0] [PMID: 2529291]
- [22] Tondo, L.; Lepri, B.; Baldessarini, RJ サルデーニャの主要感情障害患者 789 名における抗うつ薬治療中の自殺傾向。Acta Psychiatr. Scand., 2008、118(2)、106-115. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01178.x] [PMID: 18397362]
- [23] Snook, E.; Moseley-Dendy, K.; Hirschfeld, RM 双極性障害の症状・臨床経過・診断評価。The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment; Yildiz, A.; Ruiz, P.; Nemeroff, CB; York, N., Ed.; Oxford University Press: New York, 2015; pp. 35-47. [http://dx.doi.org/10.1093/med/9780199300532.003.0003]
- [24] Baldessarini, RJ; Salvatore, P.; Khalsa, HM.; Tohen, M. 双極性障害型における初期躁病と混合状態後の異なる罹患率。J. Affect. Disord., 2010、126(1-2)、299-302. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.014] [PMID: 20427091]
- [25] Baldessarini, RJ; Undurraga, J.; Vázquez, GH; Tondo, L.; Salvatore, P.; Ha, K.; Khalsa, HM.; Lepri, B.; Ha, TH; Chang, JS; Tohen, M.; Vieta, E. 928 人の成人国際双極性障害 I 型患者における主な再発性。Acta Psychiatr. Scand., 2012、125(4)、293-302. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01818.x] [PMID: 22188017]
- [26] Baldessarini, RJ; Tondo, L.; Visioli, C. 双極性障害の初回エピソードのタイプ :その後の病気との予測的関連性。Acta Psychiatr. Scand., 2014、129(5)、383-392. [http://dx.doi.org/10.1111/acps.12204] [PMID: 24152091]

- [27] Forte, A.; Baldessarini, RJ; Tondo, L.; Vázquez, GH; Pompili, M.; Girardi, P. 双極性型、双極性II型、および単極性大うつ病性障害の長期罹患率。J. Affect. Disord., 2015, 178, 71-78. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011] [PMID: 25797049]
- [28] Vieta, E.; Suppes, T. 双極性 II 障害: 明確な診断単位の賛否両論。双極性障害、2008年、10(1-2)、163-178. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00561.x]
- [29] Colom, F.; Vieta, E.; Daban, C.; Pacchiarotti, I.; Sánchez-Moreno, J. 双極性障害における優位極性の臨床的および治療的意味合い。J. Affect. Disord., 2006, 93(1-3), 13-17. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2006.01.032] [PMID: 16650901]
- [30] Koukopoulos, A.; Koukopoulos, A. 混合状態としての興奮性うつ病とメラニコリーの問題。Psychiatr. Clin. North Am., 1999, 22(3), 547-564. [http://dx.doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70095-2] [PMID: 10550855]
- [31] Baldessarini, R. 精神医学における化学療法、第3版; Springer Press: ニューヨーク、2013年。[http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-3710-9]
- [32] Pacchiarotti, I.; Bond, DJ; Baldessarini, RJ; Nolen, WA; Grunze, H.; Licht, RW; Post, RM; Berk, M.; Goodwin, GM; Sachs, GS; Tondo, L.; Findling, RL; Youngstrom, EA; Tohen, M.; Undurraga, J.; González-Pinto, A.; Goldberg, JF; Yildiz, A.; Altshuler, LL; Calabrese, JR; Mitchell, PB; Thase, ME; Koukopoulos, A.; Colom, F.; Frye, MA; Malhi, GS; Fountoulakis, KN; Vázquez, G.; Perlis, RH; Ketter, TA; Cassidy, F.; Akiskal, H.; Azorin, JM; Valentí, M.; Mazzei, DH; Lafer, B.; Kato, T.; Mazarini, L.; Martínez-Arán, A.; Parker, G.; Souery, D.; Ozerdem, A.; McElroy, SL; Girardi, P.; Bauer, M.; Yatham, LN; Zarate, CA; Nierenberg, AA; Birmaher, B.; Kanba, S.; El-Mallakh, RS; Serretti, A.; Rihmer, Z.; Young, AH; Kotzalidis, GD; MacQueen, GM; Bowden, CL; Ghaemi, SN; Lopez-Jaramillo, C.; Rybakowski, J.; Ha, K.; Perugi, G.; Kasper, S.; Amsterdam, JD; Hirschfeld, RM; Kapczinski, F.; Vieta, E.
- 国際双極性障害学会 (ISBD)双極性障害における抗うつ薬の使用に関するタスクフォース報告書。Am. J. Psychiatry, 2013,170 (11) ,1249-1262。[http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020185] [PMID: 24030475]