

## 記事

# 躁病と鬱病、どちらが先に発症したのか？双極性障害I型とII型の発症時の極性：気質と臨床経過

デルフィナ・ジャンリ<sup>a</sup>、アレッシオ・シモネッティ、ロレンツォ・モッチャ、ダニエレ・ヒルシュ、シルヴィア・モンタナリ、マリアンナ・マッツァ<sup>b</sup>、マルコ・ディ・ニコラ、<sup>c</sup>ゲオルギオス・D・コツァリディス、<sup>d</sup>ガブリエレ・サニ<sup>e</sup>

神経科学科、精神医学部門、アゴスティノー・ジェメッリ大学総合医学財団、IRCCS、大学からCattolica del Sacro Cuore、Largo Francesco Vito 1、00168 ローマ、イタリア; alessio.simonetti@policlinicogemelli.it (AS); lorenzo.moccia@unicatt.it (LM) までご連絡ください。danielehirsch.com@gmail.com (DH); silvia.montanari@yahoo.com (SM) までご連絡ください。marianna.mazza@policlinicogemelli.it (MM); marco.dinicola@policlinicogemelli.it (MDN); giorgio.kotzalidis@gmail.com (GDK) までご連絡ください。gabriele.sani@unicatt.it (GS)

\* 連絡先: delfina.janiri@unicatt.it

**抽象的な：** (1) 背景: 双極性障害 (BD) は、I 型 (BD-I) と II 型 (BD-II) に分けられます。発症極性 (PO) は、発症時の最初のエピソードのタイプ (うつ病 (D-PO) または躁病 (M-PO)) に基づいて、BD の臨床経過を特定する提案です。同時に、感情的気質は、感情障害のスペクトルの既存の変異体を表します。私たちの目的は、気質が PO に影響を及ぼし、この要因が障害の今後の経過の指標として機能し、重要な治療的意味を持つという仮説を調査することです。 (2) 方法: BD 患者 191 名を対象とし、臨床変数と気質を調査しました。後者は、メンフィス、ピサ、パリ、サンディエゴの気質評価 - 自動質問票 (TEMPS-A-39-SV) の短縮版を使用して評価しました。これらの変数と PO との関連性を、標準的な単変量/二変量法と多変量ロジスティック回帰モデルを用いて検証した。 (3) 結果: サンプルの 52.9% が D-PO、47.1% が M-PO であった。D-PO および M-PO 患者は、それぞれ気分変調症および高揚感の気質でより高いスコアを示した ( $p < 0.001$ )。また、BD のサブタイプ、最初の感情エピソードの年齢、病気の持続期間、うつ病エピソードの数、季節性、自殺リスク、薬物使用、リチウム、ベンゾジアゼピンの使用においても違いがありました ( $p < 0.05$ )。BD-II と最初のうつ病エピソードの年齢のみが D-PO の予測因子であったのに対し、BD-I、最初の躁病/軽躁病エピソードの年齢、および胸腺機能亢進性気質は M-PO の予測因子であった ( $p < 0.05$ )。 (4) 結論: 私たちの研究結果は、BD 患者の気質と PO を注意深く評価し、臨床経過をより正確に予測し、個々の患者のニーズに合わせて治療介入を調整することの重要性を指摘している。



**引用：** Janiri, D.; Simonetti, A.; Moccia, L.; Hirsch, D.; Montanari, S.; Mazza, M.; Di Nicola, M.; Kotzalidis, G.D.; Sani, G. 躁病と鬱病のどちらが先に起こったか? 双極性 I 型および II 型における発症時の極性: 気質と臨床経過. *脳科学*. 2024, 14, 17. <https://doi.org/10.3390/brainsci14010017>

学術編集者: ステファノ・バルラティ

受付日: 2023年11月14日 改訂

日: 2023年12月19日 受理日:

2023年12月20日 発行日: 2023

年12月23日



著作権: © 2023 著者。ライセンス MDPI、パーゼル、スイス。この記事は、クリエイティブ・コモンズ・アトリビュション (CC BY) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) 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。

**キーワード:** 双極性障害、発症時の極性、感情的気質、躁病/軽躁病の極性、うつ病の極性

## 1. はじめに

双極性障害 (BD) は非常に多様です。BD の多様さは臨床的にも実証されています [1] および生物学的レベル [2, 3]; あらゆるタイプの BD 患者において、個人差が強調されています。異質性を考慮することで、BD をより均質なサブタイプに分類し、特定の介入を実施し、個々の患者のニーズに合わせて治療戦略を適応させることができます [4]。

発症時の極性 (PO) は、BD の臨床的多様性の一部を支えると示唆されている。これは、病気の始まりにおける優勢な気分状態を指す。これは、障害の初期エピソードが躁病、軽躁病 (高揚した気分)、またはうつ病のいずれによって特徴づけられたかを示す経過指定子として機能する。これまでの研究では、発症時の極性を特定することは、BD の軌跡と臨床的表現を理解する上で有益であることが示された [5–8] 例えば、うつ病を発症した人は

躁病や軽躁病で発症した人と比較して、BDの経過や症状は異なります。したがって、BDの経過中に最初に起こるエピソードのタイプ（うつ病または躁病）によって、病気の臨床的転帰が異なる個人のグループを区別できる可能性があります[5-8]。さらに、発症時の極性はBDの家族性特徴であることも示されており、血縁者間で一致している[9]。507家族から971人の被験者を対象にした研究では、兄弟ペアを通じて「タイプI BD」と特定され、著者らは発症時に躁病の一致がみられたペアを観察しました。この一致は、偶然に予想されるよりも有意に頻繁に発生しました[9]。

これまでの研究のほとんどは、典型的には「I型BD」と診断された個人を対象としたサンプルにおいて、発症時の極性と臨床経過との関連性を調査してきた[5-7]。「I型BD」患者の間では、発症時に起こるエピソードの種類に応じて、生涯にわたるいくつかの臨床的特徴が異なっていました。今世紀の初めに、Perugiら[6]は、「タイプI BD」の大規模なサンプルで発症時の極性を調べた。彼らは、発症時のうつ病極性が最も一般的で、症例の50%を占めていることを発見した。全体的に、エピソード極性の経時的傾向は、病気の初期に観察された極性を反映していた。したがって、うつ病発症は、躁病エピソードや軽躁病エピソードよりもうつ病エピソードと関連していた。うつ病発症の人は、急速な循環と自殺未遂の割合も高かったが、精神病症状を発症する傾向は有意に低かった。著者らは、その調査結果に基づいて「タイプI BD」に特徴的な縦断的パターンが存在することを支持しており、これらのパターンは発症時に観察された極性と関連しているようであった。数年後、Perlisら[7]は、BDにおいて躁病エピソードではなくうつ病エピソードが最初に発生することは、その後の経過がうつ病症状の負担が大きいことを示唆しているという仮説を具体的に検討した。この研究では、「タイプI BD」を患う704人の初回気分エピソード極性に関するデータを遡及的に分析した。うつ病の発症は、女性と病気の発症が早い人間でより一般的であることが判明した。これは、生涯のうつ病エピソードの数が多いこと、および研究前の1年間にうつ病と不安を経験していた時間の割合が高いことと有意に関連していた。著者らは、初回気分エピソードの極性は、より慢性的な経過をたどるリスクのあるBD患者のサブセットを特定する上で貴重な要因となる可能性があるかと結論付けた。最後に、Fortyら[5]は、大規模で特徴がよくわかっている「I型BD」患者のサンプルで、病気の発症時の極性を調査しました。著者らは、病気の初期のうつ病エピソードと有意に関連する生涯の臨床的特徴は、発症年齢が若いこと、うつ病エピソードの頻度と重症度が高いこと、生涯の精神病的特点がそれほど顕著ではないことを確認しました。

発症時の極性を用いて両BDサブタイプの臨床プロファイルを検討した研究は1件のみであった[8]と、この構成要素が臨床転帰を予測する上で臨床的に妥当であることを裏付けました。バルセロナのEduard Vietaのグループは、10年間の追跡調査を実施し、「タイプI BD」と「タイプII BD」と診断された300人の個人からデータを収集しました。サンプルは、発症エピソードの極性に基づいて2つのグループに分けられました。この研究では、患者の67%がうつ病発症であったことが明らかになりました。うつ病発症の患者は、躁発症の患者と比較して、より慢性的な経過を示し、エピソードの総数が多く、病気の期間が長かったことが示されました。さらに、うつ病発症の患者はうつ病エピソードの頻度が高く、躁発症の患者は躁エピソードが多かったです。うつ病発症の患者は、自殺未遂の発生率が高く、病気の発症が遅く、入院が少なく、精神病症状を発症する可能性が低かったです。興味深いことに、著者らは、うつ病の発症は「II型BD」と診断された患者の間でより一般的であることを発見した。

アゴップ・アキスカルが概念化した感情的気質は、個人の全体的な気分の傾向に影響を与える感情的反応と制御の永続的で安定したパターンを表します。アキスカルのモデルは、心理学のより広い気質の分野から派生したもので、気分障害に関連する感情的特性に特に焦点を当てています[10]。これらの気質は、高揚感、抑うつ感、循環性気分障害、易怒性、不安感などを含み、さまざまな感情状態への素因を理解するための枠組みを提供します。

例えば、高揚した気分の人は気分が持続的に高揚するのに対し、抑うつ気質の人は気分が落ち込む期間が続く傾向がある。アキスカルの研究は、気分障害の微妙な理解に大きく貢献し、個人が感情を経験し表現する多様な方法を明らかにし、最終的には気分関連疾患の特定、分類、治療に役立っています。感情的気質の概念は、生来の感情特性と気分障害の発症との相互作用の探究を深めます。[11]。

興味深いことに、病前の気質のタイプは、感情エピソードの方向性を含む気分エピソードの臨床的発達において重要な役割を果たしている可能性がある。1992年には早くも、アキスカルは、気質の極性が感情エピソードの現象を異なる形で形作っているようだと呼びかけた[12]他の調査でもこの当初の推測は裏付けられた[13、14]特に、ある研究は、気質と気分エピソードの精神病理学的特徴との関連に焦点を当てました。気質が感情エピソードと一致すると、気分エピソードの特徴が同じ感情的調子を示す可能性が高くなることを強調しました[15]例えば、多幸感性躁病は、優勢な高揚気質の人に多く見られるが、抑うつの特徴は、優勢な抑うつ気質の人に多く見られる可能性がある[15]結果は、異なる感情的気質の存在が感情エピソードの現象学に影響を及ぼす可能性があるという当初の仮説と一致しています。

発症時の極性と病前の感情的気質との関係を調査した研究は1件のみである。著者らは「I型BD」患者の大規模なサンプルにおいて、高胸腺気質と躁病発症との間に有意な関連性を発見した[16]。しかしながら、これまで、「I型BD」と「II型BD」の両方の患者を含むサンプルにおいて、病前の情緒的気質が疾患発症の極性に及ぼす影響（およびその逆）を調査した研究はない。情緒的気質は、BDの両サブタイプにおいて、疾患発症の異なる極性とさまざまな形で関連し、その後、病気の臨床経過に影響を与える可能性がある。

本研究の目的は、この知識のギャップを埋めるために、「I型BD」と「II型BD」の両方と診断された個人の大规模コホートで、病気の発症時の極性、気質、および病気の臨床的特徴との関係を調べることです。私たちは、病気の発症時に観察される極性が、その後のBDの経過の指標となると仮定しています。さらに、病気の発症時に観察される気分の極性は、BD患者の対応する発症前の感情的気質と一致すると予想しています。

## 2. 材料と方法

### 2.1. 参加者

DSM-5による「タイプI BD」（BD-I）および「タイプII BD」（BD-II）と診断された外来患者が、イタリアのローマにあるアゴスティーノ・ジェメッリ大学総合医療センター精神科で募集されました。診断は、DSM-5の構造化臨床面接を使用して確認されました[17]。診断面接は、訓練を受けた評価者によって実施され、評価者間信頼性が高いことが実証されています ( $k = 0.87$ )。厳格な包含基準と除外基準を実施することにより、この研究は調査のための代表的で信頼性の高いサンプルを確保することを目指しました。DSM-5によるBD診断に加えて、包含基準は次のとおりでした: (a) 年齢 18~65 歳、(b) 少なくとも 5 年間の教育、(c) イタリア語が堪能、(d) BD に対する少なくとも 6 か月間の安定した薬物療法。除外基準は次のとおりでした: (a) 主要な気分障害に関連しない精神病的病歴、(b) 意識喪失を伴う外傷性脳損傷、(c) 重大な医学的または神経学的状態、(d) Mini-Mental State Examination (MMSE) スコア [18] が 24 未満（このレベル未満のスコアは、イタリアの人口の標準データに基づく認知機能の低下を示しているため）; (e) 現在の物質使用障害。上記の包含/除外基準に基づいて、この研究には 191 人の患者を登録しました。サンプルサイズは、この分野の以前の研究に基づいて適切であると考えられました [19、20]。

この研究は、1964年6月にフィンランドのヘルシンキで開催された第18回世界医師会総会で世界医師会が採択し、その後2013年10月にブラジルのフォルタレザで開催された第64回世界医師会総会で修正された人権の原則に準拠しています。参加者全員は、研究の手順と目的について十分な説明を受けた後、研究に参加することについて書面によるインフォームドコンセントを与えました。患者はこの研究に対して金銭的な報酬を受け取っていません。世界医師会の原則の順守に反映されている倫理基準への取り組みは、研究プロセス全体を通じて参加者の権利と幸福を保護することの重要性を強調しています。診断手順と倫理的保護措置の徹底は、研究結果の堅牢性と信頼性に寄与し、研究努力の科学のおよび倫理的完全性を高めます。この研究は地元の倫理委員会によって承認されました。

## 2.2. 評価

先行研究で採用されている半構造化インタビュー[21]は、既往歴の特徴と臨床情報に関する包括的なデータ収集のために使用され、特に疾患発症時の極性(PO)に焦点を当てています。経験豊富な精神科医によって実施されたこの面接は、DSM基準と臨床評価に準拠しており、微妙な洞察を確実にするために単純な「はい/いいえ」の回答を避けています。質問の文意は明確さを考慮して調整可能であり、最終評価には患者だけでなく、家族/親しい友人(少なくとも1回の診察に常に同席した)や関連する医療記録からの情報も組み込まれています。

収集されたすべてのデータは、家族歴、精神病歴、現在の精神状態など、事前に印刷された医療記録に細心の注意を払って入力されました。確立された慣例に従って[8]では、初回エピソードがうつ病であった場合、患者は「うつ病PO」(D-PO)に分類され、初回エピソードが躁病または軽躁病であった場合、「躁病/軽躁病PO」(M-PO)に分類されました。異種管理インタビューアプローチの利用と、さまざまな情報源からの付随情報の組み込みにより、収集されたデータの堅牢性と深さが増し、研究結果の妥当性が高まりました。

感情的気質(気分循環性、抑うつ性、易怒性、高揚性、不安性)は、メンフィス、ピサ、パリ、サンディエゴの検証済みイタリア気質評価自動質問票(TEMPS-A-SV)の短縮版39項目を使用して評価されました[22このツールは研究で広く使用されており、優れた心理測定特性と最適な因子構造を示しています[23]。オリジナルのTEMPS-Aスケールは合計110項目から成り、5つの気質の各次元はそれぞれ約20項目で表されます。私たちの研究では、イタリア語で検証された短縮版、TEMPS-A短縮版(TEMPS-A-SV)を使用しました。これには、フルスケールの項目のサブセットが含まれています[22TEMPS-A-SVは、個人の気質に関する重要な情報を取得しながら、より時間効率の高い評価を行うように設計されています。この短縮版は39項目で構成されており、5つの気質の側面を評価するための合理的かつ効果的なツールを提供します。TEMPS-A-SVの各側面にわたる項目の分布は、通常、完全版に比例しており、循環性、高揚性、抑うつ性、易怒性、不安性の特性を迅速かつ確実に分析できます。この短縮版は、より簡潔な評価が必要な環境でよく使用され、研究目的と臨床目的の両方で多目的に使用できます[22]。

TEMPS-Aの再テスト信頼性は、易怒性では0.58、気分循環性では0.68、気分変調性では0.69、そして卒業研究における高揚性気質では0.70であった[24]。この測定器は優れた内部一貫性を示し、同じ研究でクロンバックの $\alpha$ は気分変調症では0.76、気分循環性気質では0.88であった。短縮版を用いた別の研究では、クロンバックの $\alpha$ は気分循環性では0.72、抑うつ性では0.71、易怒性では0.69、気分亢進性では0.54、不安性気質では0.62であったが、構成全体では0.80であった[25TEMPS-A-SVでは、気分循環性の場合のクロンバックの $\alpha$ は0.79(95%信頼区間(CI)は0.76から0.82)、うつ病の場合のクロンバックの $\alpha$ は0.72(95%信頼区間は0.68から0.76)、

易怒性気質では0.68~0.76)、高胸腺性気質では0.75 (95%信頼区間0.71~0.78)、不安気質では0.71 (95%信頼区間0.66~0.75)であった[22]信頼性推定値は、気分循環性では0.93、易怒性および抑うつ性では0.92、高揚性では0.91、不安性気質では0.87であった[22]。

### 2.3. 統計分析

目的を達成するために、サンプルをD-PO患者とM-POを報告した患者の2つのグループに分けました。変数はパーセンテージまたは平均として報告されました。±適切なSD。我々は最初に、連続尺度の標準的な単変量/二変量比較 (ANOVA) とカテゴリ尺度 (分割表/ $\chi^2$ )。2つのグループ間の TEMPS-A-SV 平均値の差を評価するために、同じタイプの分析が使用されました。平均差は、効果サイズの尺度として Cohen の d を使用して報告されました。

さらに、二変量解析でD-POとM-POに有意に関連するすべての因子を、POを従属変数として年齢と性別とともに多変量ロジスティック回帰分析で回帰し、人口統計学的差異を考慮した[26]。

必要に応じて、線形回帰分析から得られた分散膨張係数 (VIF) 指標を使用して、関心のある変数間の多重共線性の可能性を調査しました。分析は、SPSS Statistics 24.0 for Windows (IBM Co., Armonk, NY, USA) の統計ルーチンを使用して実行されました。すべての統計テストでは、有意水準を使用しました。  $p < 0.05$ 。

### 3. 結果

患者全体のうち、101人 (52.9%) は発症時に抑うつ極性 (D-PO) を示し、90人 (47.1%) は発症時に躁/軽躁極性 (M-PO) を示しました。サンプルの社会人口学的および臨床的特徴は表1。

表1。極性発現に応じたサンプルの社会人口学的および臨床的特徴 (n=191)。

	うつ病の発症 (n=101)	躁病の発症 (n=90)	ふまたは $\chi^2$	df	p
社会人口学的およびライフスタイルの特徴					
年齢、y—平均 ±SD	45.54 ±13.21	42.42 ±11.52	2.99	1	0.085
性別、男性—n (%)	41 (40.6)	49 (54.4)	3.66	1	0.056
結婚相手—n (%)	50 (49.5)	39 (43.3)	0.73	1	0.393
子供たち—n (%)	56 (55.4)	40 (44.4)	2.30	1	0.129
喫煙は、はい。n (%)	46 (45.5)	46 (51.1)	0.59	1	0.442
生涯にわたる薬物使用—n (%)	23 (22.8)	33 (36.7)	4.43	1	<b>0.035*</b>
臨床変数					
診断ステータス—n (%)					
BD I	48 (47.5)	64 (71.1)	10.92	1	<b>0.001 **</b>
BD II	53 (52.5)	26 (28.9)			
初回うつ病エピソード年齢、y—平均 ±SD	27.20 ±11.86	30.77 ±10.60	4.37	1	<b>0.038 *</b>
初回躁病エピソードの年齢、y—平均 ±SD	34.87 ±13.56	29.74 ±10.97	7.81	1	<b>0.006 **</b>
病気の期間、y平均 ±SD	17.30 ±11.97	13.58 ±9.98	5.36	1	<b>0.022 *</b>
過去のうつ病エピソード—平均 ±SD	6.36 ±6.21	3.63 ±3.37	13.71	1	<b>&lt;0.001 ***</b>

表1。続き

	うつ病の発症 (n=101)	躁病の発症 (n=90)	ふまたは $\chi^2$	df	p
<i>臨床変数</i>					
過去の躁病/軽躁病エピソード (平均) $\pm$ SD	5.53 $\pm$ 6.70	4.74 $\pm$ 4.41	0.90	1	0.343
精神疾患の家族歴—n (%)	72 (71.3)	62 (68.9)	0.13	1	0.718
季節性—n (%)	33 (32.7)	44 (48.9)	5.20	1	<b>0.023 *</b>
スイッチ—n (%)	38 (37.6)	29 (32.2)	0.61	1	0.435
入院—n (%)	53 (52.5)	59 (65.6)	3.36	1	0.067
自殺傾向—n (%)	68 (67.3)	48 (53.3)	3.91	1	<b>0.048 *</b>
<i>薬の使用</i>					
抗精神病薬—n (%)	64 (63.4)	56 (62.2)	0.27	1	0.870
抗てんかん薬—n (%)	56 (55.4)	48 (53.3)	0.086	1	0.770
リチウム—n (%)	51 (50.5)	59 (65.6)	4.42	1	<b>0.036 *</b>
ベンゾジアゼピン—n (%)	53 (52.5)	26 (28.9)	10.92	1	<b>0.001 **</b>

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ; df、自由度; p、有意水準; SD、標準偏差; n、観測回数; y、年。

### 3.1. 単変量解析と二変量解析

単変量/二変量解析により、D-PO患者とM-PO患者は、以下の臨床的特徴において有意に異なることが明らかになりました: 双極性障害のサブタイプ、最初のうつ病エピソードの年齢、最初の躁病/軽躁病エピソードの年齢、罹病期間、過去のうつ病エピソードの数、季節性、生涯自殺リスク、生涯薬物使用、リチウムおよびベンゾジアゼピンの使用。また、気分変調性および気分亢進性気質の存在においても異なっていました (表2、形1)。

具体的には、D-PO患者は「タイプII BD」と診断される頻度が高く ( $d = 0.49$ )、最初のうつ病エピソードの年齢が若く ( $d = 0.32$ )、罹病期間が長く ( $d = 0.34$ )、過去のうつ病エピソードが多く ( $d = 0.54$ )、生涯自殺リスクが高く ( $d = 0.30$ )、ベンゾジアゼピンの使用が多く ( $d = 0.49$ )、気分変調性気質のスコアが高かった ( $d = 0.40$ )。

対照的に、M-PO患者は「I型 BD」と診断される頻度が高く ( $d = 0.49$ )、躁病/軽躁病エピソードの初回発症年齢が若く ( $d = 0.41$ )、季節性が高い ( $d = 0.34$ )、生涯の薬物使用が多い ( $d = 0.31$ )、リチウム使用量が多い ( $d = 0.31$ )、胸腺亢進気質のスコアが高い ( $d = 0.53$ ) ことが報告されました。

表2. TEMPS-A-SVスコアの差 (平均  $\pm$  開始時の極性に応じて SD を設定します)。

	うつ病の発症 (n=101)	躁病の発症 (n=90)	ふまたは $\chi^2$	df	p
気分循環性	5.19 $\pm$ 3.67	4.58 $\pm$ 3.41	1.41	1	0.237
気分変調症	3.60 $\pm$ 2.48	2.64 $\pm$ 2.37	7.43	1	<b>0.007 **</b>
過敏な	1.66 $\pm$ 1.78	1.65 $\pm$ 1.83	0.00	1	0.996
胸腺機能亢進症	2.92 $\pm$ 2.41	4.14 $\pm$ 2.14	13.65	1	<b>&lt;0.001 ***</b>
心配している	1.45 $\pm$ 1.21	1.27 $\pm$ 1.17	0.96	1	0.329

\*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ; df、自由度; p、有意水準; SD、標準偏差; TEMPS-A-SV、メンフィス、ピサ、パリ、サンディエゴの気質評価 - 自動質問票、39項目。

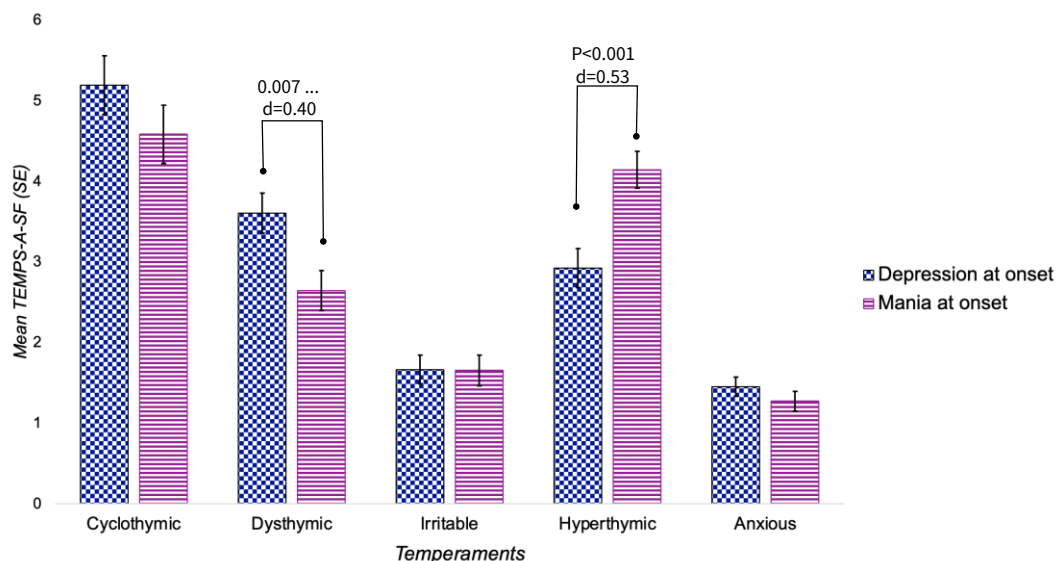


図1. TEMPS-A-SVスコアの差を示すヒストグラム (平均 ± 開始時の極性に応じて SE が異なります。p、有意水準; d、Cohen の d (効果サイズ))。

### 3.2. 多変量ロジスティック回帰

多変量ロジスティック回帰分析の結果、「タイプII BD」 (Wald = 5.60) であることが明らかになりました。p=0.01 OR: 3.39; 95% 信頼区間 [95%CI]: 1.23-9.35) および初回うつ病エピソード時の年齢 (Wald = 22.28; p<0.001、OR: 0.41、95%CI: 0.29-0.60) はD-POと関連していたのに対し、「タイプI BD」の初回躁病/軽躁病エピソード時の年齢 (Wald = 21.72、p<0.001、OR: 0.46、95%CI: 0.33-0.64)、および胸腺機能亢進性気質 (Wald = 8.12、p=0.004; OR: 1.41; 95%CI: 1.11-1.79) はM-POと関連していた (表3)。このモデルは69%を説明しました (Nagelkerke R<sup>2</sup>) はPOの分散の1/2未満でした。関心のある変数のVIFが2未満であったことから、有意な多重共線性はありませんでした。

表3. 多変量ロジスティック回帰分析。

	または	95%信頼区間	ヴァルド	p
D-PO				
タイプII BD	3.39	1.23-9.35	5.60	0.01 *
うつ病初回発症時の年齢	0.41	0.29~0.60	22.28	<0.001 ***
M-PO				
タイプI BD	3.39	1.23-9.35	5.60	0.01 *
最初の躁病/軽躁病エピソードの年齢	0.46	0.33~0.64	21.72	<0.001 ***
多動性気質	1.41	1.11~1.79	8.12	0.004 **

\* p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p<0.001; df、自由度; p、有意水準; SD、標準偏差; TEMPS-A-SV、メンフィス、ピサ、パリ、サンディエゴの気質評価 - 自動質問票、39項目。

## 4. 討議

これは、双極性障害の臨床経過を規定する因子として、気質と発症時の極性 (PO) の関係を調べた初めての研究です。結果は当初の仮説を裏付け、POが双極性障害の臨床経過に影響を及ぼし、発症前の感情的気質に影響されることを示しました。具体的には、気質は双極性障害で最初に起こるエピソードのタイプと一致しているようです。一貫して、気分変調性気質の患者ではうつ病発症 (D-PO) の頻度が高く、高揚性気質の患者では躁病/軽躁病発症 (M-PO) の頻度が高いことが観察されました。特に、多変量解析では、高揚性気質がM-POの重要な危険因子であることを強調しています。

これらの結果は、BDにおける躁病エピソードの数と高胸腺性気質との間に正の相関関係があり、一方、うつ病エピソードは気分変調性気質と関連していることを示した初期の観察結果と一致している[25]。この関係は、特にエドゥアルド・ヴィエタのグループが開発した「優勢な極性」概念の枠組みの中で、さらなる研究によって実証されている[27]。この構成は、個人の病歴全体を通じて気分エピソードの優勢な方向性を描写し、躁病エピソードまたは軽躁病エピソード、またはうつ病エピソードのいずれかが優勢であることを示します。異なる優勢極性は、異なる臨床的特徴と相関しています。気質特性に関しては、アゾリンと同僚は、主に躁病の再発を伴う患者は、うつ病が優勢な患者と比較して、より強い高胸腺気質を示すことを指摘しました[28]。並行して、以前の研究では、優勢な極性とPOの構成の間に特定の関連性が確立されており、病気の最初のエピソードの方向は、より頻繁に発生するエピソードの方向と一致することが多いことを示唆しています[29、30]。私たちの研究では、これらの観察に基づいて、気質、PO、および差し迫った病気の主な極性の間に潜在的な関連性があることを示唆しています。これは、気質特性からBDの臨床経過までのリスク連続性を強調しています。

私たちのデータは、BDに関する最近の生物学的知見とも一致するかもしれない。最近のレビューでは、発症時の極性は、BD患者の世代を超えて観察される家族的特徴の1つであることが強調されている[31]。この研究では、BD患者は発症時に、罹患した親族と同じ気分エピソード（うつ、躁、または混合）の極性を示す可能性が高いことが特定されました。同時に、これまでの証拠は、すべての気質理論が個人差の生物学的根拠を前提としていることを強調しており、双子研究や養子縁組研究で中程度の遺伝的影響が実証されています[32]。気質が「特性」として永続的であり、生涯にわたって安定していることを考えると、私たちが実証したBD患者の発症時の極性との関連性は、表現型の表現と遺伝的脆弱性を結び付けるものとして役立つ可能性があります。ただし、この最初の観察を解明し、確認するには、さらなる縦断的研究が不可欠です。

我々のデータは、POがBDの臨床経過に影響を及ぼし、この疾患の2つの異なる「表現型」の存在を示唆していることを確認しました。1つはD-PO、気分変調性（抑うつ）気質、「タイプII BD」診断、初回うつ病エピソードの年齢が若く、病気の期間が長く、自殺リスクが高いものです。もう1つはM-PO、高胸腺気質、「タイプI BD」診断、初回躁病/軽躁病エピソードの年齢が若く、季節性が高く、リチウムによる治療頻度が高いものです。これらの結果は、BD患者の特徴に関する最近の大規模な研究から明らかになったことと一致しており、この研究では、疾患発症表現型の臨床的関連性が確認されました[33]。

私たちのサンプルでは、うつ病の発症が最も一般的な表現型として現れ、最初の症状の少なくとも50%を占めており、これは以前の研究と一致するパターンである[5-8]。うつ病発症（D-PO）に関連する臨床的特徴は、既存の文献と一致しており、うつ病エピソードの頻度が高く、病気の期間が長いことが挙げられる[同上]。これらの知見は、躁病/軽躁病を主に経験する患者は、うつ病を主に経験する患者と比較して、双極性障害（BD）の臨床経過が重症度が低く、再発性である傾向があることを強調した以前の研究を反映している[21、31]。彼らは、うつ病の症状を呈する患者に対する早期予防戦略の重要性を強調している[32、34]。

これまでの報告と一致して[29、33、35]、私たちの研究では、D-PO患者の自殺リスクの上昇も確認されました。この観察結果は、気分変調性（抑うつ性）気質が自殺の危険因子として特定され、一方で、気分亢進性気質は保護的であるとみなされた他の研究と間接的に相関している可能性があります[36]。D-PO群におけるベンゾジアゼピン使用率の高さは気質との関連で説明できるかもしれないが、これは抗不安薬の使用が、以前に提案されたように、患者がうつ病や不安の気質特性を管理しようとする試みである可能性があることを示唆している[37]。

この研究で特定された2番目の臨床表現型は、躁病/軽躁病を最初に呈した患者に関するものである。結果は、躁病/軽躁病発症（M-PO）の患者は生涯の薬物使用とリチウム使用量が多いことを明らかにした。前者は



躁病/軽躁病エピソード中に薬物使用がよく起こることを考えると、これは驚くべきことではない[30]、これはリチウムの処方とも一致しています。さらに、リチウムに対する長期的な反応は、高胸腺気質と正の関連があり、他の気質タイプと負の関連があります[34]さらに、私たちの調査結果では、M-PO患者はうつ病発症（D-PO）患者よりも季節性が高いことが示されました。これは、うつ病発症患者は季節の変化の影響を受けやすいことを示唆する以前の研究とは対照的です[38]。しかし、私たちの結果は、BD-IIの患者はBD-Iの患者よりも季節性が低いことを示す最近のデータと一致しています[1]。私たちのサンプルでは、BD-Iの患者は主にM-POであり、BD-IIの患者はD-POであった[39]であり、我々の結果の一貫性を裏付けている。この点をさらに解明するには、さらなる研究が必要である。

私たちの研究では、POとBDのサブタイプの間に関係が示され、D-POは「タイプII BD」に関連し、M-POは「タイプI BD」に関連していました。これは、POを使用して「タイプI BD」と「タイプII BD」の両方の臨床プロファイルを定義することを特に目的としたDabanと同僚の研究と一致しています[8]、そしてブランカティとその同僚による最近のデータ[36]。私たちの調査結果は、BP-Iでは躁病エピソードが多くなる傾向があるのに対し、BP-IIでは慢性化しやすく、うつ病エピソードが優勢になる傾向があることを示した著者らの調査結果と一致しています[29]。多変量解析では、D-PO患者は最初のうつ病エピソードが比較的若く、M-PO患者は最初の躁病/軽躁病エピソードが比較的若くなっていることも示されました。このことは、最初のうつ病の再発がBD-IIでより早く起こるのに対し、最初の（軽）躁病の再発がBD-Iでより早く起こるという発見によってさらに裏付けられています[40]；したがって、BDの経過は、その極性の方向によって予測でき、年齢が経過の調整因子となるようです。さらに、BDの開始時の低年齢でのエピソードは、BD-IまたはBD-II診断グループに属することから予想されるのと同じ兆候を示しています。興味深いことに、私たちのサンプルでは、D-POグループは平均7.67で最初の躁病エピソードを報告しました。±最初のうつ病エピソードから1.7年後に躁病/軽躁病が発症する。これらの結果は、患者がうつ病エピソードを呈した直後に躁病/軽躁病が続かなかった場合でも、BD診断を考慮しなければならないことを裏付けている。これまでの研究では、最初のうつ病エピソードと躁病/軽躁病の間隔は非常に長く、患者ごとに大きく異なることが示されている[41、42]。このばらつきは、躁病/軽躁病をうつ病に比べて認識するのが難しいことと、その結果抗うつ薬で治療することによる、BD診断の遅れによって説明できます。それぞれの病状を診断する特定の医師の能力ではなく、患者が医療制度に相談する傾向があることが、この困難さの原因であると考えられます。実際、落ち込んでいる患者は医師に相談する可能性が高いですが、気分が高揚している患者はそうする可能性は低いです。したがって、患者の最初のエピソードから正しいBD診断までには平均8年かかります[8]一方、M-PO群では、最初のうつ病エピソードは平均1.03±最初の躁病エピソードから0.37年後。これは、うつ病は躁病の結果であるというアタナシオス・コウコプロスが提唱した躁病優位性の仮説を裏付けるものと思われる[43-45]。「躁病は火であり、鬱病はその灰である」と彼はよく言っていた。コウコプロスの躁病優位性仮説は生物学的な裏付けを得た[45]であり、BDのうつ段階における抗うつ薬の使用に関する重要な意味合いを持つ[46]。実際、現在の傾向としては、双極性うつ病に対して抗うつ薬を追加する前に気分安定の基礎を提供することです[47、48]。

治療上の意味合いに関しては、抑うつ極性の発症と、抑うつ、イライラ、気分循環性、不安の気質が組み合わせると、抗うつ薬を投与された患者は逆極性に切り替わる可能性があること、また抗うつ薬は常に気分安定剤と併用する必要があることを念頭に置く必要がある[48] 逆に、躁病の発症を経験した患者では、病気の初期段階に存在する症状に効果的に対処するために、抗精神病薬と気分安定薬の併用がしばしば必要となる[49]。

結論を述べる前に、私たちの研究結果の一般化を制限する可能性のあるいくつかの問題を指摘する必要があります。私たちの研究は横断的な性質を持っているため、

我々の予測を裏付けるものではなかった。当初の推測を拡張するには、さらに縦断的な研究が必要である。さらに、研究の回顧的性質は、制御されていない想起バイアスにつながった可能性がある。想起バイアスのリスクを最小限に抑えるために、患者の報告だけでなく、家族や親しい友人（少なくとも1回の診察に立ち会った）からの情報と、入手可能なすべての医療記録に基づいた詳細な半構造化面接を採用した。最後に、我々のアプローチの欠陥の1つは、初期のエピソードをうつ病または躁病/軽躁病に分類し、混合特徴のエピソードを混合として分類せず、むしろ躁病エピソードと一緒にまとめたことである。これは、元の構成概念[8]。

## 5. 結論

私たちの証拠をまとめると、気質素質、特に高揚した胸腺感情気質特性の違いが、BDの初回発症エピソードの極性に影響を及ぼすことが示されました。「タイプI BD」または「タイプII BD」のいずれかの患者の大規模なサンプルを使用して、POはそれぞれの発症前の感情気質と一致するという当初の仮説を確認しました。したがって、発症前の感情気質の体系的な評価は、障害の初回エピソードが躁病、軽躁病（気分の高揚）、またはうつ病のいずれによって特徴付けられたかを確認する上で重要な役割を果たす可能性があります。これらの知見は、初回エピソードの極性に基づくBDのサブタイプを検証する可能性を秘めており、特定の予防および治療戦略を調整することに大きく貢献できます。今後の研究では、発症時の極性と感情気質の両方を採用し、縦断的な研究デザインになる可能性があります。

さらに、経口摂取がBDの臨床経過に及ぼす影響に関する我々の知見は、予防および治療システムの改善の必要性を指摘している。うつ病発症の患者は自殺リスクが高いことが多いため、季節性や薬物使用がより顕著な躁病/軽躁病発症の患者とは異なる薬物治療が考慮される可能性がある。これらの明確な臨床特性に基づいて治療を調整することで、薬物介入の有効性と安全性を高め、各患者サブグループの特定のニーズに対応し、起こり得る副作用を回避することができる。さらに、我々の研究は、「タイプI BD」と「タイプII BD」の両方を同時に考慮することの重要性を強調している。我々は、これらのサブタイプが疾患発症時の極性に基づいて明確なクラスターリングパターンを示し、それに応じてさまざまな臨床特性を示すことを強調している。

神経生物学的研究は、早期介入戦略を改善し、BDの異質性をより適切に特徴付けることを目標として、POに応じて患者のサブタイプをさらに詳細に描写するのも役立つ可能性があります。

**著者の貢献:**概念化、DJおよびAS、形式分析、DJ、ASおよびLM、方法論、DJおよびLM、監督、MM、MDNおよびGS、執筆 - 原案、DHおよびSM、執筆 - レビューおよび編集、DJ、SMおよびGDKすべての著者は、原稿の公開バージョンを読んで同意しました。

**資金提供:**この研究は外部からの資金提供を受けていません。

**機関審査委員会の声明:**この研究はヘルシンキ宣言に従って実施され、Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” IRCCSの倫理委員会によって承認されました。（プロトコルコード5016、承認日：2023年1月23日）。

**インフォームドコンセント声明:**研究に参加したすべての被験者からインフォームドコンセントを得ました。

**データ利用可能性に関する声明:**この研究で提示されたデータは、責任著者からのリクエストに応じて入手可能です。データの可用性のため、データは公開されていませんが、使用されたすべてのデータは、当機関の保護されたデータセットに保存されているため、著者にリクエストすれば入手可能です。

**利益相反:**著者らは利益相反がないことを宣言する。

## 参考文献

1. Tondo, L.; Miola, A.; Pinna, M.; Contu, M.; Baldessarini, RJ 双極性障害のタイプ1とタイプ2の違いは、DSMの2つの症候群の概念を裏付けています。 *Int. J. 双極性障害*。2022、10、21。[[クロスレフ](#)]
2. Doucet, GE; Glahn, DC; Frangou, S. 双極性障害における脳構造と機能的連結性における個人ベースの類似性。 *J. 情動障害*2020、276、38-44。 [[クロスレフ](#)]
3. Wolfers, T.; Doan, NT; Kaufmann, T.; Alnæs, D.; Moberget, T.; Agartz, I.; Buitelaar, JK; Ueland, T.; Melle, I.; Franke, B.; et al. 規範モデルを用いた統合失調症および双極性障害の異なる表現型のマッピング。 *JAMA精神医学*2018、75、1146-1155。 [[クロスレフ](#)]
4. Vieta, E.; Salagre, E.; Grande, I.; Carvalho, AF; Fernandes, BS; Berk, M.; Birmaher, B.; Tohen, M.; Suppes, T. 双極性障害における早期介入。 *アメリカンジャーナル精神医学*2018、175、411-426。 [[クロスレフ](#)]
5. Forty, L.; Jones, L.; Jones, I.; Smith, DJ; Caesar, S.; Fraser, C.; Gordon-Smith, K.; Hyde, S.; Craddock, N. 双極性I型障害における発症時の極性と病気の臨床経過。 *双極性障害*。2009、11、82-88。 [[クロスレフ](#)]
6. Perugi, G.; Micheli, C.; Akiskal, HS; Madaro, D.; Socci, C.; Quilici, C.; Musetti, L. 躁うつ病の初回エピソードの極性、臨床的特徴、経過：双極性I型障害患者320名を対象とした系統的遡及調査。 *精神医学の総合*2000、41、13-18。 [[クロスレフ](#)]
7. Perlis, RH; Delbello, MP; Miyahara, S.; Wisniewski, SR; Sachs, GS; Nierenberg, AA うつ病傾向のある双極性障害の再検討：双極性I型障害患者における初期気分エピソードの極性と病気の経過 双極性障害参加者に対する体系的治療強化プログラム。 *生物学、精神医学*2005、58、549-553。 [[クロスレフ](#)]
8. ダバン, C.; コロン, F.; サンチェス・モレノ, J.; ガルク私a-Amador, M.; Vieta, E. 双極性障害における初回エピソードの極性の臨床的相関。 *精神医学の総合*2006、47、433-437。 [[クロスレフ](#)]
9. Kassem, L. 双極性感情障害の発症における極性の家族性。 *アメリカンジャーナル精神医学*2006、163、1754-1759年。 [[クロスレフ](#)]
10. Akiskal, HS 気質と気分障害。 *ハーブ・メンタル・ヘルス・レター*2000、16、5-6。
11. Zerssen, DV; Akiskal, HS 「情動障害における性格要因：気質と性格の概念に特に言及した歴史的発展と現在の問題」 *J. 情動障害*1998、51、1-5。
12. Akiskal, HS 双極性障害I型、II型、III型の特有の混合状態。 *臨床神経薬理学*。1992、15ポイントA (補遺S1)、632A-633A。 [[クロスレフ](#)]
13. Dell'Osso, L.; Placidi, GF; Nassi, R.; Freer, P.; Cassano, GB; Akiskal, HS 躁うつ病混合状態：女性入院患者108名における家族性、気質的および精神病理学的特徴。 *ヨーロッパ精神医学臨床神経科学会誌*1991、240、234-239。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
14. アキスカル, HS; ハンタッチ, EG; ブルジョワ, ML; アゾリン, JM; セクター, D.; アリレア, JF; ランクレノン, S.; 詐欺, JP; チãネット・ダッチêne, L. 性別、気質、および不快混合性躁病の臨床像：フランス全国調査 (EPIMAN) の結果。 *J. 情動障害*1998、50、175-186。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
15. Perugi, G.; Marenmani, I.; Toni, C.; Madaro, D.; Mata, B.; Akiskal, HS 心理測定学的に導き出された躁病サブタイプに対する抑うつ性亢進気質の対照的な影響。 *精神医学研究*2001、101、249-258。 [[クロスレフ](#)]
16. Azorin, JM; Kaladjian, A.; Adida, M.; Fakra, E.; Hantouche, E.; Lancrenon, S. フランス人コホートにおける1089人の双極性I型障害患者の初回エピソード極性の相関：気質と誘発イベントの役割。 *J. 情動障害*2011、129、39-46。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
17. ファースト, MB; ウィリアムズ, JBW; カーク, RS; スピッツァー, RL DSM-5 障害の構造化臨床面接、臨床医版 (SCID-5-CV); アメリカ精神医学会：ワシントンDC、米国、2016年。
18. Folstein, MF; Folstein, SE; McHugh, PR 「ミニメンタルステート」。臨床医のための患者の認知状態を評価するための実用的な方法。 *ジャーナル オブ Psychiatr. Res.*1975、12、189-198。 [[クロスレフ](#)]
19. Menculini, G.; Steardo, L.; Verdolini, N.; Cirimbilli, F.; Moretti, P.; Tortorella, A. 双極性障害における物質使用障害：臨床的関連性および気分安定剤に対する治療反応。 *J. 情動障害*2022、300、326-333。 [[クロスレフ](#)]
20. Di Vincenzo, M.; Sampogna, G.; Della Rocca, B.; Brandi, C.; Mancuso, E.; Landolfi, L.; Volpicelli, A.; Di Cerbo, A.; Fiorillo, A.; Luciano, M. 気分障害患者の心理機能に影響を与えるものは何か？自然主義的研究における臨床的、社会人口統計学的、および気質的特徴の役割。 *精神医学一般*2022、21、51。 [[クロスレフ](#)]
21. ジャニリ, D.; シモネッティ, A.; ピラス, F.; シウロ, V.; スパレッタ, G.; Sani, G. 双極性障害における優位極性と海馬サブフィールドの容積。 *双極性障害*。2020、22、490-497。 [[クロスレフ](#)]
22. Preti, A.; Vellante, M.; Zucca, G.; Tondo, L.; Akiskal, K.; Akiskal, H. 検証済み短縮版 TEMPS-A のイタリア語版：メンフィス、ピサ、パリ、サンディエゴの気質評価。 *J. 情動障害*2010、120、207-212。 [[クロスレフ](#)]
23. Elias, LR; Köhler, CA; Stubbs, B.; Maciel, BR; Cavalcante, LM; Vale, A.; Gonda, X.; Quevedo, J.; Hyphantis, TN; Soares, JC; et al. 感情的気質の測定：メンフィス、ピサ、サンディエゴにおける気質評価 (TEMPS) 機器の検証研究の系統的レビュー。 *J. 情動障害*2017、212、25-37。 [[クロスレフ](#)]
24. Akiskal, HS; Akiskal, KK; Haykal, RF; Manning, JS; Connor, PD TEMPS-A: メンフィス、ピサ、パリ、サンディエゴの自動質問票による気質評価の自己評価型臨床版の検証に向けた進捗状況。 *J. 情動障害*2005、85、3-16。 [[クロスレフ](#)]
25. Nabizadehchianeh, G.; Kazemitabar, M.; Walker, DI; Wind, S. メンフィス、ピサ、パリ、サンディエゴの気質評価自己質問票短縮版 (TEMPS-A): ペルシア語版の心理測定特性。 *J. 情動障害報告*2023、12、100501。 [[クロスレフ](#)]

26. マツツァ、M.;カロッパ、E.;ベラルディス、DD;マラーノ、G.;アヴァロン、C.;コツァリディス、GD;ジャンリ、D.;モッチャ、L.;シモネッティ、A.;コンテ、E.;等女性の精神病：個別化治療の時代。 *ジャーナル・オブ・ペルス・メド* **2021**、 *11*、 1279年。 [[クロスレフ](#)]
27. Sentissi, O.; Popovic, D.; Moeglin, C.; Stukalin, YB; Mosheva, M.; Vieta, E.; Serretti, A.; Souery, D. 双極性障害患者における優位な極性：COPE双極性サンプル。 *J. 情動障害* **2019**、 *250*、 43-50。 [[クロスレフ](#)]
28. Azorin, JM; Adida, M.; Belzeaux, R. 双極性障害における優位な極性：感情的気質の役割に関するさらなる証拠。 *J. 情動障害* **2015**、 *182*、 57-63。 [[クロスレフ](#)]
29. コロン、F.;ヴィエタ、E.;ダバン、C.;パッキアロツィ、I.; Sánchez-Moreno、J. 双極性障害における優勢な極性の臨床的および治療的意味。 *J. 情動障害* **2006**、 *93*、 13-17。 [[クロスレフ](#)]
30. Henry, C.; Lacoste, J.; Bellivier, F.; Verdoux, H.; Bourgeois, ML; Leboyer, M. 双極性障害における気質：予後への影響。 *J. 情動障害* **1999**、 *56*、 54。 [[クロスレフ](#)]
31. Scott, K.; Nunes, A.; Pavlova, B.; Meier, S.; Alda, M. 双極性障害の家族特性：系統的レビューとメタ分析。 *精神科スキャンダル* **2023**、 *148*、 133-141。 [[クロスレフ](#)]
32. サウディーノ、KJ 行動遺伝学と子どもの気質。 *J. Dev. 行動. 小児科* **2005**、 *26*、 214-223。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
33. カルマン、JL;オルデ・ルーハウス、LM;ヴリーカー、A.;マクィリン、A.;スタール、EA;ルダーファー、D.;グリゴロイウ・セルバネスク、M.;パナギオタロブロウ、G.;リブケ、S.;ビグデリ、TB;等双極性障害の発症年齢と極性の特徴。 *Br. J. 精神医学* **2021**、 *219*、 659-669。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
34. Moccia, L.; Janiri, D.; Giuseppin, G.; Agrifoglio, B.; Monti, L.; Mazza, M.; Caroppo, E.; Fiorillo, A.; Sani, G.; Nicola, MD; et al. COVID-19の流行中の快楽調子の低下と感情調節障害はうつ症状の重症度を予測する：イタリアの一般住民を対象とした観察研究。 *国際環境研究公衆衛生* **2021**、 *18*、 255。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
35. ポボヴィッチ、D.;トレント、C.;ゴイコレア、JM;クルーズ、N.; Sánchez-Moreno、J.; González-Pinto、A.; Vieta, E. 双極性障害における優勢極性と極性指数の臨床的意味:自然主義的研究。 *精神科スキャンダル* **2014**、 *129*、 366-374。 [[クロスレフ](#)]
36. Brancati, GE; Nunes, A.; Scott, K.; O'Donovan, C.; Cervantes, P.; Grof, P.; Alda, M. 双極性I型障害とII型障害の差異的特徴：臨床的特徴、病気の経過、治療に対する反応に関する回顧的、横断的評価。 *Int. J. 双極性障害*。 **2023**、 *11*、 25。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
37. 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。 *薬理精神医学. 神経精神薬理学*。 **1980**、 *13*、 156-167。 [[クロスレフ](#)]
38. Cremaschi, L.; Dell'Osso, B.; Vismara, M.; Dobrea, C.; Buoli, M.; Ketter, TA; Altamura, 双極性障害におけるAC発症極性：初回うつ病エピソードと自殺企図の強い関連性。 *J. 情動障害* **2017**、 *209*、 182-187。 [[クロスレフ](#)]
39. ジャンリ、D.;ロッシ、PD;コツァリディス、GD;ジラルディ、P.;コウコポロス、AE;レジナルディ、D.;ドット、F.;マンフレディ、G.;ジョラント、F.;ゴウウッド、P.; et al. 精神病理学的特徴と幼少期の有害な出来事は、気分障害における自殺念慮および自殺行為と異なる関連性がある。 *ヨーロッパ精神医学* **2018**、 *53*、 31-36。 [[クロスレフ](#)]
40. エティン、B.;ベリヴィエ、F.;オリエ、E.;Aouizerate, B.; Aubin, V.; Belzeaux, R.; Courtet, P.; Dubertret, C.; Schwan, R.; Roux, P.; et al. 双極性障害タイプ1および2における再発の臨床予測因子: FACE-BD 縦断的研究。 *ジャーナル オブ Psychiatr. Res.* **2021**、 *134*、 129-137。 [[クロスレフ](#)]
41. Mesman, E.; Nolen, WA; Reichart, CG; Wals, M.; Hillegers, MHJ オランダの双極性障害の子孫の研究：12年間の追跡調査。 *午前. 精神医学ジャーナル* **2013**、 *170*、 542-549。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
42. Berk, M.; Dodd, S.; Callaly, P.; Berk, L.; Fitzgerald, P.; de Castella, AR; Filia, S.; Filia, K.; Tahtalian, S.; Biffin, F.; et al. 双極性障害または統合失調感情障害の診断前の病歴。 *J. 情動障害* **2007**、 *103*、 181-186。 [[クロスレフ](#)]
43. Koukopoulos, A.; Ghaemi, SN 躁病の優位性：気分障害の再考。 *ヨーロッパ精神医学* **2009**、 *24*、 125-134。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
44. Koukopoulos, A.; Sani, G.; Koukopoulos, AE; Albert, MJ; Girardi, P.; Tatarelli, R. 双極性障害における内因性および外因性の周期性と気質：レビュー、新しいデータと仮説。 *J. 情動障害* **2006**、 *96*、 165-175。 [[クロスレフ](#)]
45. コツァリディス、G.;ラピネシ、C.;サヴォヤ、V.;クオモ、I.;シモネッティ、A.;アンブロシ、E.;パナチオーネ、I.;グッピニ、S.;ロッシ、P.;キアラ、L.;等躁病の優位性仮説を裏付ける神経生物学的証拠。 *Curr. 神経薬理学*。 **2016**、 *15*、 339-352。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
46. Ghaemi, SN; Vohringer, PA Athanasios Koukopoulos の精神医学: 躁病の優位性と抗うつ薬の限界。 *Curr. 神経薬理学*。 **2017**、 *15*、 402-408。 [[クロスレフ](#)] [[出版元](#)]
47. Simonetti, A.; Koukopoulos, AE; Kotzalidis, GD; Janiri, D.; Chiara, LD; Janiri, L.; Sani, G. 気分を超えた安定化：人生のさまざまな段階での双極性障害患者の安定化。 *正面. 精神医学* **2020**、 *11*、 247。 [[クロスレフ](#)]
48. Nierenberg, AA; Agustini, B.; Köhler-Forsberg, O.; Cusin, C.; Katz, D.; Sylvia, LG; Peters, A.; Berk, M. 双極性障害の診断と治療：レビュー。 *JAMA* **2023**、 *330*、 1370-1380年。 [[クロスレフ](#)]
49. デ・フィリッピス、S.;クオモ、I.;リオネット、L.;ジャンリ、D.;シマコ、M.;カロロ、M.;デ・パーシス、S.;ピアッツィ、G.;シモネッティ、A.;テレスフォロ、CL;等精神運動性興奮の急性期管理におけるアリピプラゾールの筋肉内投与。 *薬物療法* **2013**、 *33*、 603-614。 [[クロスレフ](#)]

**免責事項/発行者からの注記:**すべての出版物に含まれる声明、意見、データは、MDPI および/または編集者のものではなく、個々の著者および寄稿者のものです。MDPI および/または編集者は、コンテンツで言及されているアイデア、方法、指示、または製品に起因する人的または財産的損害について責任を負いません。