

## 研究

## オープンアクセス

## 双極性障害1型と2型の違いはDSMの2つの症候群の概念を裏付けている。

レオナルド・トンド<sup>1,2,3\*</sup>、アレッシンドロ・ミオラ<sup>1,4</sup>、マルコ・ピナ<sup>4,5</sup>、マルティナ・コントウ<sup>3</sup>ロス・J・バルデッサリーニ<sup>1,2</sup>

## 抽象的な

**客観的:** DSM-5タイプI (BD-1) とタイプII (BD-2) と診断された双極性障害患者の特徴を比較する。**方法:**我々は、二変量法とロジスティック多変量モデリングを用いて、専門クリニックの同意を得た成人BD患者1377名のサンプルを対象に、記述的、精神病理学的、治療的特徴を比較した。**結果:** BD-2 > BD-1症例で多く見られる要因には以下が含まれる: [a] 記述子 (家族性情動障害の増加、発症年齢、診断および初回治療年齢の高齢化、教育および雇用の増加、社会経済的地位の向上、結婚および出産の増加、肥満の減少) [b] 罹患率 (一般的な医学的診断がより多く、薬物乱用や喫煙がより少なく、初期のうつ病がより多く、[軽]躁病や精神病がより少なく、エピソードがより長く、うつ病や不安の評価がより多く、抗うつ薬による気分転換がより少なく、季節的な気分変化がより少なく、うつ病の割合がより長く、[軽]躁病がより少なく、入院がより少なく、うつ病優位の極性がより多く、DMI > MDIの経過パターン、暴力的な自殺行為がより少ない) ; [c] 特定のアイテムスコア初期HDRS付き<sup>21</sup> (うつ病、罪悪感、自殺傾向、不眠症、不安、興奮、胃腸症状、心気症、体重減少のスコアが高く、精神運動発達遅滞、離人症、妄想のスコアが低い) [d] 処理 (リチウムや抗精神病薬の使用が減り、抗うつ薬やベンゾジアゼピン治療が増える)。**結論:** BD-2 は、軽躁病や混合症状を伴う、より顕著で長期にわたるうつ病を特徴としますが、躁病や精神病はまれにしか見られません。BD-2 の被験者は、社会経済的および機能的ステータスが高かったものの、長期罹患率と自殺リスクも高かった。したがって、BD-2 は BD-1 とは異なりますが、必ずしも重症度が低いわけではなく、異なる症候群であることと一致しています。**キーワード:**感情、双極性障害、比較、DSM-5、タイプIおよびII

## 背景

クレペリンの提案は、躁鬱病の狂気この概念に続いて、1世紀以上にわたって、それを構成要素となる症候群に細分化しようとする論争的となる取り組みが行われました (Trede ら、2007)。2005ダナーと彼の同僚は1970年代に、躁病エピソードや精神病エピソードがないことで区別されると考えられる、双極性障害の2番目のタイプ (BD-2) を提唱しました (Dunner et al.1976その他の研究

遺伝的特徴、家族歴、病気の経過に基づくそのような差別化を支持した (デパウロとシンプソン1987; Endicott et al.1985)、BD-1だけでなくBD-2でもリチウムの予防効果があることが裏付けられました (Peselow et al.1982BD-2とBD-1の区別は、軽躁病1881年にエマヌエル・メンデル (1837-1907) によって、後にカール・グスタフ・ユング (1875-1961) によって導入された。これはBD-1とBD-2の両方で発生する可能性があるが、BD-2では躁病は発生しない (Shorter2005)。

DSM-IVにBD-2の診断を初めて含めるという決定は容易なものではなかった (フランスとジョーンズ2012)。争点は、[a] BD-2をDSM-III-Rと同様に単極性大うつ病性障害 (MDD) の範疇内の境界症例として残すか、[b] 指定子を追加するかであった。

\* 連絡先: [Ltondo@aol.com](mailto:Ltondo@aol.com)<sup>1</sup>国際気分障害・精神障害研究コンソーシアム、マククリーン病院、ベルモント、マサチューセッツ州、米国  
著者情報の完全なリストは記事の最後にあります。

「軽躁病エピソードを伴う」をMDDに追加するか、[c] BD-2を新しい診断として追加する双極性スペクトル BD-2を過剰診断してMDD患者におそらく不要な気分安定剤を処方するリスクと、BD-2を過小診断してタイプI BD (BD-1)患者に潜在的に効果がない、または有害な抗うつ剤を投与するリスクのバランスを取る必要があります。

BD-1とBD-2の区別は、DSM-5でもICD-11でも維持されました。どちらのシステムでも、BD-2は、気分や活動性の高揚を伴う大うつ病エピソードの再発であり、軽躁病より重度になることはなく、特に[軽]躁病段階では精神病を伴うことはまれであると考えられています。ただし、BD-2については、DSM-5は、BD-1に提供されている、最新のエピソードの極性、エピソードの重症度、混合/精神病的特点の存在、または寛解のレベルなどの指定子を認識しません。また、気分安定治療がBD-1だけでなくBD-2でも有益であることが明らかになっています (Fieveら、2011)。1976; ケインら1982)、一方、抗うつ薬は効果が低いことが多く、時には不安定化させることがわかっています (Kukopulos et al.1980; ガエミ2008)、抗精神病薬やその他の抗躁治療は、BD-2の軽躁病には通常必要ありません (バルデッサリーニ2013; シュワルツとサップス2019)。

これらの進展にもかかわらず、BD-2は、特にMDD (SwartzとSuppes)との臨床的な識別と区別が比較的「難しい」症候群であり続けています。2019; ヴィエタとスップス2008)。困難は主に、軽躁病を遡及的に特定することの難しさから生じ、特に多くのBD-2患者は、軽躁病の高揚した気分を病的なものとして、または臨床的援助を必要とするものとして認識していません。BD-2の新たな課題は、急性エピソードと長期予防に対する最適な治療法を定義するには十分な研究が必要であることである (SwartzとSuppes2019)さらに、BD-2がBD-1とは異なるという地位が最近疑問視されています。オーストラリア・ニュージーランド精神科医師会は最近、BD-2を認定しないことを決定しました (Malhi et al.2020)、BD-2の保持は、一部の双極性障害の専門家、特にパーカー (パーカー2021)だが、ギトリンとマルヒ (2020)は、BDの多次元単一実体モデルを支持しています。このモデルでは、BD-2は躁病のないうつ病を特徴とすると考えられていますが、それでもMDDとの臨床的鑑別と適切な治療が必要です。

これらの不確実性により、BD-1またはBD-2のDSM-5診断基準を一貫して満たし、広範囲かつ繰り返し評価された研究参加者の大規模なサンプルの記述的特徴と臨床的特徴を体系的に比較することになりました。

## 方法

### 対象と臨床評価

この研究には、サルデーニャ島カリアリのルシオ・ピニ精神科センター (情動障害の診断、治療、研究のための専門的かつ学術的な外来診療所)で平均18.5 [1-46]年間追跡された1377人の成人患者が含まれた。対象者は、BD-1またはBD-2の一次診断に対するDSM-5基準を一貫して満たす、同意を得た成人であった。すべての参加者は、クリニックで開発され1977年以来使用されている半構造化面接に基づいて、同じ臨床専門家 (LT)による体系的な初期診断評価と追跡期間中の反復診断評価を受けた。標準的な臨床評価尺度が入院時に使用され、いくつかは追跡評価で反復使用された。

取得した臨床データは体系的に記録され、デジタル形式に変換され、診断はDSM-5基準を満たすように更新されました。参加者は、イタリアの法律の要件に従い、研究目的で匿名で集計された形で提示されるデータの収集と分析について、クリニック入館時に書面による同意を与えました。

### 含まれる要因

私たちは検討した人口統計学および一般的な記述的要因年齢、性別、学歴、婚姻状況、雇用、社会経済的地位、体格指数 (BMI) など。臨床的要因これには、精神疾患、気分障害またはBDおよび自殺行動の家族歴、併発する薬物乱用 (喫煙を含む)、注意欠陥障害 (ADHD)、不安障害または医学的疾患、自殺念慮または自殺行動の存在、最初の自殺未遂の年齢、自殺行為の種類 (非暴力、暴力)、および [軽]躁病の最も頻繁な春/夏の季節性が含まれます。

のために心理測定学的特徴クリニック受診時には、39項目からなるメンフィス、ピサ、サンディエゴ気質評価尺度 (TEMPS-A) (Akiskal et al.) を使用して情緒的気質を評価しました。2005) ; 21項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HDRS) を用いたうつ病の評価<sup>21</sup> (ハミルトン1960) とモンゴメリー・オスバークうつ病評価尺度 (MADRS) (モンゴメリーとオスバーク1979) ; 気分障害質問票 (MDQ) によるBDの生涯存在の可能性 (Hirschfeld et al.2000); ヤング躁病評価尺度 (YMRS) による現在の [軽]躁状態 (Young et al.1978) 、および不安をハミルトン不安評価尺度 (HARS) で評価します (ハミルトン1959) 。HDRS<sub>21</sub>フォローアップ訪問では、HDRSとYMRSも実施された。うつ病の症状における可能性のある違いは、HDRSの各項目の値を比較することで評価された。<sup>21</sup>BD-1被験者とBD-2被験者を比較し、初期治療によるうつ病評価の改善を検討しました。

HDRS の項目 9 と YMRS の項目 5 の値が 1 より大きいため、混合機能の指定がサポートされました。

病気の経過に関連する変数には、最初の症状、最初の症候群エピソード、最初の診断、最初の治療の年齢、最初の生涯エピソードのタイプと期間（うつ病、精神病、混合、躁病、軽躁病のいずれか）が含まれます。気分変調症または興奮が存在する場合は、混合症状と診断されました。さらに、経過の順序（うつ病-[軽]躁病-気分安定間隔[DMI]または[軽]躁病-うつ病-間隔[MDI]）、および急速な循環の存在（ $\geq$ 年間4回のエピソード）；優勢な極性（ $\geq$ うつ病と軽躁病の50%の罹患率）および関連する要因罹患率1977年以来クリニックで使用されているライフチャートによる、観察された病気エピソードの頻度（エピソード/年、うつ病/年、[軽]躁病/年）と入院前および追跡期間中の[軽]躁病またはうつ病の平均時間の割合、および混合または精神病の特徴を伴うエピソードの存在、優勢（ $\geq$ 抗うつ薬による治療中、気分の急激な変化（追跡期間の50%）と、うつ病から[軽度]躁状態への急速な（1週間未満）移行が見られました。

追跡調査中に、特定の種類の処理リチウム塩、抗うつ薬、抗けいれん薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンなどの薬剤、および精神療法が、症状の発現と診断の臨床評価に基づいて行われます。

### 統計分析

データは95%信頼区間（CI）の平均値として提示されている。タイプ1とタイプ2のBD患者の特徴の初期の二変数比較には分割表（ $\chi^2$ ）カテゴリカル尺度と分散分析（連続尺度については、(a) 記述的社会人口統計、[b] 罹患率、[c] HDRS 項目スコア、[d] 治療として表にまとめた。被験者数が多いため、データ分布の正規性に関する特別な検定は不要であった。予備的な二変数解析は、多重比較の調整なしで検討され、因子の選択をガイドした。 $p < 0.10$ の多変数ロジスティックモデリングへの段階的導入により、BD-2とBD-1を有意かつ独立に区別する要因をテストするためのオッズ比（OR）とそのCIを生成しました。 $\geq 10\%$ の欠損値は含まれません。分析には市販のソフトウェアを使用しました。

統計ビュー.5（スプレッドシート用のSAS Institute

（ノースカロライナ州ケアリー）とスタタ.13（分析はStataCorp（テキサス州カレッジステーション）に委託しました。

### 結果

#### 記述的比較

1,377人の参加者のうち、47.7%がBD-1、52.3%がBD-2と診断されました（比率: 1.10）。

参加者の54.3%と59.4%が女性で、現在の平均年齢は43.2歳と48.4歳でした（表1BD-2の被験者は、第一親等内の家族に気分障害を含む精神疾患を持つ可能性が高かったが、BDの患者数が増える可能性は低かった（表1）や自殺行動は見られなかった。BD-2の被験者は、クリニック受診時、精神症状の初発報告時、最初の症候群の発現時、最初の診断と治療時において有意に高齢であったが、最初の症状から最初の精神科治療までの潜伏期間はBD-1とBD-2で同様であり、平均6.29年であった。また、病気に罹患した期間全体も同様であった（表1BD-2の被験者は、高校以上の教育を受けており、就労しており、中程度以上の社会経済的地位（SES）を持ち、結婚して子供がいる傾向がありましたが、離婚率は同程度でした（表1BD-1の被験者は平均BMIが高く、 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  気質の評価では、BD-2の被験者では気分循環性 気質の評価が有意に高かった（表1）。

多変数ロジスティックモデリングに基づく、BD-2の被験者は、BD-1の被験者よりも、最初の感情エピソードの時点で年齢が高く、SESが高く、肥満が少ない傾向が有意に独立して見られました（表6）。

#### 罹患率の比較

BD-2の被験者は併発する医学的疾患や不安障害を持つ可能性が高かったが、ADHD、違法薬物乱用、1日あたりの喫煙本数が少ない可能性は低かったが、アルコール乱用率は同程度であった（表2）。

BD-2患者では、初期エピソードはうつ病である可能性が高く、[軽]躁病、精神病、または混合症状である可能性は低く、生涯で最初の主要なエピソード（通常はうつ病）の推定持続期間はBD-2患者の方が長かった。入院時には、BD-2患者はBD-1患者よりうつ病と不安の標準化評価が高かったが、[軽]躁病のスコアは予想通り低く、BDの強度に関するMDQ評価も低かった（表2）。初期HDRSの改善<sup>21</sup>臨床治療を受けた被験者のスコアはBD-2被験者でより高かった（表2）、繰り返し評価してもYMRSまたはHARSスコアの変化に違いはありませんでした。

また注目すべきは、BD-2の被験者は抗うつ薬治療中に気分がうつ状態から軽躁状態に切り替わる可能性が高かったことです。定義上、BD-2の被験者は躁状態に切り替わることはなく、精神病を呈することはまれで、BD-1の被験者よりも少ないことが予想されました（表2季節的な気分の変化、特に春や夏の[軽]躁病は、秋冬うつ病のリスクがやや高いが、BD-1の被験者では急速または継続的なサイクルの経過をたどる可能性も高かった（表2）。



表1 双極性障害 1 型と 2 型の患者の特徴

測定	測定値またはパーセンテージ [95%CI]		RR (BD-1/BD-2)	p-値 [ <i>t</i> または $\chi^2$ ]
	BD-1	BD-2		
主題 (n)	657	720	1/1.10	-
セックス (%)				0.06 [3.66]
女性	54.3 [50.4–58.2]	59.4 [55.8–63.1]	1/1.09	
男性	45.7 [41.8–49.6]	40.6 [36.9–44.2]	1.13	
家族の歴史 (%)				
気分障害	60.2 [55.8–64.4]	68.4 [64.4–72.2]	1/1.14	0.005 [8.04]
双極性障害	32.6 [28.6–36.8]	30.8 [27.1–34.9]	1.06	0.54 [0.38]
自殺	9.12 [6.85–11.9]	8.81 [6.69–11.3]	1.04	0.85 [0.04]
年齢または期間 (最初の症状)				
の症状	22.4 [21.0–23.8]	27.6 [25.7–29.4]	1/1.23	< 0.0001 [4.24]
症候群の発症	25.6 [24.8–26.4]	30.3 [29.3–31.4]	1/1.18	< 0.0001 [7.03]
最初の診断	27.4 [26.0–28.8]	33.7 [31.8–35.6]	1/1.23	< 0.0001 [5.04]
最初の治療	27.9 [26.6–29.2]	33.5 [32.0–35.1]	1/1.20	< 0.0001 [5.09]
症状から治療まで	5.72 [4.50–6.95]	6.86 [5.67–8.04]	1/1.20	0.19 [1.30]
最初の自殺未遂	33.2 [31.0–35.4]	36.9 [34.1–39.7]	1/1.11	0.04 [2.07]
病気の持続期間	17.1 [15.9–18.1]	18.1 [17.1–19.1]	1/1.06	0.17 [1.38]
現在の年齢	43.2 [42.0–44.4]	48.4 [47.2–49.6]	1/1.12	< 0.0001 [6.09]
社会経済的地位 (%)				
学歴 > 高校卒業 無職 <sup>1</sup>	19.7 [16.5–23.1]	28.3 [24.8–32.0]	1/1.44	0.0004 [12.4]
の	16.5 [13.7–19.7]	9.01 [6.96–11.4]	1.83	< 0.0001 [16.7]
低SESランキング <sup>b</sup>	17.9 [13.7–22.8]	5.32 [3.23–8.19]	3.36	< 0.0001 [18.8]
結婚歴				
結婚歴 (%) <sup>c</sup>	38.8 [35.0–42.6]	53.2 [49.4–57.0]	1/1.37	< 0.0001 [28.5]
別居経験あり (%)	17.9 [13.9–22.6]	14.7 [11.6–18.4]	1.22	0.24 [1.41]
子供 (人)	0.80 [0.70–0.90]	1.10 [1.00–1.21]	1/1.38	< 0.0001 [4.11]
気質スコア				
心配している	1.14 [0.95–1.33]	1.36 [1.21–1.51]	1/1.19	0.07 [1.80]
気分循環性	5.21 [4.69–5.73]	6.06 [5.64–6.48]	1/1.16	0.01 [2.49]
気分変調症	3.15 [2.81–3.49]	3.49 [3.21–3.77]	1/1.11	0.13 [1.51]
胸腺機能亢進症	3.55 [3.20–3.90]	3.65 [2.78–4.52]	1/1.03	0.66 [0.44]
過敏な	1.84 [1.55–2.13]	1.85 [1.59–2.11]	1/1.01	0.98 [0.03]
体重				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.0 [24.5–25.5]	24.3 [23.8–24.7]	1.03	0.04 [2.06]
肥満 (%) <sup>d</sup>	21.7 [15.9–28.4]	10.7 [6.35–16.6]	2.03	0.007 [7.37]

1つの就業形態：就業者、学生、主婦、退職者。b4人家族の場合、月額約1,000ユーロの給与未済。c結婚、離婚、死別。d. BMI ≥ 30

罹患率の具体的な違いとしては、うつ病の%時間の増加と長期にわたるうつ病優位性 (≥BD-2 では、軽躁状態の時間が 50% 短縮し、躁状態の時間が短くなり、精神科入院のリスクが大幅に低下しました。BD-2 の被験者は、MDI のコースパターンよりも DMI のコースパターンに従う傾向が強かったです。自殺や自殺未遂のリスクは、BD-1 と BD-2 の被験者でほとんど違いはありませんでしたが、BD-1 では暴力的な自殺行為が 2 倍近く高かったのに対し、BD-2 の被験者は自殺念慮を報告する傾向が強く、自殺行為はなかったのです。また、自殺未遂/

自殺 (A/S) はどちらの診断でも同程度であり、一般人口よりも低い (致死率が高い) (表2)、A/Sの平均は 30~40 (トンドとバルデッサリーニ2022)。

多変量ロジスティック回帰モデルに基づくと、BD-2 の被験者はDMIコースに従う可能性が有意に高く、入院する可能性が低く、発症年齢が高く、病気にかかった年数が少なく、入院時のうつ病の評価 (HDRS) が高かった (表7)。

表2 双極性障害 1 型と 2 型: 罹患率

測定	測定値またはパーセンテージ [95%CI]		RR (BD-1BD-2)	p-値 [またはχ <sup>2</sup> ]
	BD-1	BD-2		
主題 (n)	657	720	1/1.10	-
共起 (%)				
病気	26.2 [22.9-29.7]	35.9 [32.3-39.5]	1/1.37	< 0.0001 [112]
<small>注意欠陥多動性障害</small>	28.7 [23.9-33.8]	21.5 [17.7-25.7]	1.33	0.02 [5.19]
不安障害	49.5 [42.7-56.4]	60.3 [54.3-66.0]	1/1.22	0.02 [5.72]
薬物使用				
薬物乱用 (%)	20.6 [18.5-24.8]	14.4 [11.9-17.2]	1.43	0.0006 [11.9]
アルコールの乱用 (%)	18.7 [14.2-24.0]	13.4 [9.81-17.6]	1.4	0.08 [3.05]
タバコ/日	12.3 [10.8-13.7]	9.96 [8.87-11.1]	1.23	0.01 [2.57]
最初のエピソードタイプ				
(%) うつ病	50.0 [31.9-68.1]	86.5 [71.2-95.5]	1/1.73	< 0.0001 [69.9]
[軽度]躁状態	25.0 [11.5-43.4]	10.8 [3.03-25.4]	2.31	< 0.0001 [39.0]
混合	9.38 [1.98-25.0]	2.70 [0.07-14.2]	3.47	0.36 [0.85]
精神病	15.6 [5.28-32.8]	0.00 [0.00-0.00]	> 15.6	< 0.0001 [136]
期間 (月)	3.16 [2.81-3.52]	5.40 [4.37-6.43]	1/1.71	< 0.0001 [5.17]
摂食量評価				
HDRS	14.6 [13.9-15.3]	17.5 [16.9-18.0]	1/1.20	< 0.0001 [6.18]
ハース	7.86 [6.39-9.33]	10.1 [9.00-11.2]	1/1.29	< 0.0001 [5.57]
マドリッド	13.6 [11.7-15.5]	17.5 [15.9-19.1]	1/1.29	0.002 [3.15]
MDQ	11.6 [10.8-12.3]	9.56 [8.99-10.1]	1.21	< 0.0001 [4.24]
YMRS	2.40 [1.83-2.97]	1.42 [1.13-1.71]	1.69	0.001 [3.26]
HDRS改善率 (%)	46.2 [29.9-62.4]	63.1 [59.7-66.5]	1/1.37	0.02 [2.36]
スイッチリスク (%)				
全体	34.2 [22.4-29.2]	49.0 [33.0-40.3]	1/1.43	< 0.0001 [30.8]
マニア	9.13 [7.04-11.6]	0.00 [0.00-0.00]	1/1.74	< 0.0001 [68.8]
軽躁病	7.91 [5.97-10.2]	29.6 [26.3-33.1]	1/3.74	< 0.0001 [104]
混合	3.96 [98-25.0]	6.26 [0.07-14.2]	1/1.58	0.002 [10.1]
精神病	3.65 [2.35-5.39]	0.14 [0.00-0.77]	26.1	< 0.0001 [23.0]
季節性 (%)				
秋冬うつ病	22.0 [15.5-29.7]	12.4 [7.81-18.3]	1.77	0.02 [5.14]
春夏の[軽]躁病 罹患率	12.8 [7.74-19.4]	1.76 [0.37-5.07]	7.27	0.0001 [14.8]
エピソード数/年	2.20 [1.82-2.58]	2.00 [1.23-2.77]	1.1	0.65 [0.45]
不況/年	0.84 [0.45-0.82]	1.22 [0.83-1.62]	1/1.45	0.09 [1.70]
[軽]躁病/年	1.16 [0.80-1.52]	0.89 [0.30-1.49]	1.3	0.46 [0.73]
%-病気の時間	39.9 [36.0-43.8]	36.4 [34.0-38.9]	1.1	0.68 [0.42]
%-落ち込んでいる時間	19.9 [18.0-21.8]	26.4 [24.4-28.4]	1/1.33	< 0.0001 [5.17]
%-時間[軽度]躁状態	14.9 [16.4-23.6]	9.53 [8.78-11.3]	248	< 0.0001 [11.1]
入院 (%/年)	8.60 [8.17-9.03]	1.61 [0.74-2.48]	5.34	< 0.0001 [4.27]
DMIコース	30.7 [24.3-34.3]	63.3 [58.1-68.0]	1/2.06	< 0.0001 [526]
主なうつ病 (%) 急速または	58.5 [51.7-65.2]	83.4 [77.4-88.4]	1/1.43	< 0.0001 [30.3]
継続的な循環 (%) 自殺歴	6.76 [4.87-9.09]	21.4 [18-24.8.2]	1/3.17	< 0.0001 [53.2]
アイデア創出のみ (%)	25.8 [22.4-29.4]	35.2 [31.6-38.9]	1/1.36	< 0.0001 [21.2]
試み (%)	20.5 [17.5-23.8]	17.1 [14.4-20.0]	1.2	0.10 [2.71]
自殺 (%)	2.59 [1.51-4.11]	1.53 [0.76-2.72]	1.69	0.16 [1.94]
暴力行為 (%)	8.37 [6.37-10.8]	4.86 [3.41-6.70]	1.72	0.008 [6.93]
致死率 (自殺未遂)	7.94 [5.15-13.3]	11.2 [6.48-22.0]	1/1.41	0.35 [0.89]

表2 (続き)

測定	測定値またはパーセンテージ [95%CI]		RR (BD-1BD-2)	p-値 [または $\chi^2$ ]
	BD-1	BD-2		
初回の試みの年齢	33.2 [31.1-35.4]	36.6 [34.0-39.2]	1/1.10	0.05 [1.97]

## HDRS うつ病項目評価

HDRSに基づく<sup>21</sup>研究センターでの入院直前に得られた評価では、BD-1とBD-2の被験者は非常に有意に異なっていた ( $p \leq 0.01$ ) 合計スコア (BD-2では20.0%高い) および16/21項目スコア (表3うつ病のスコアはBD-2の13項目で有意に高かったが、HDRSの3項目のスコアは、現在うつ病のBD-1被験者で有意に高かった (表3) )。

多変量ロジスティック回帰モデルでは、BD-2がBD-1よりも有意に独立して大きいままであった要因は、精神的不安の増加、精神運動遅延の減少、妄想の減少、身体的不安の増加、自殺傾向の増加、早期覚醒の増加、心気症の増加であった (付録:表8)。

## 治療の比較

BD-2の被験者にはリチウムの長期治療は少なく処方され、リチウム塩の平均1日投与量はBD-2の方が低かったが、リチウムの平均 (個別化) 1日最小血清濃度は両診断群で同様であり、リチウムと他の向精神薬の使用も同様であった (表4その他の向精神薬の中では、抗うつ薬とベンゾジアゼピンはBD-2の被験者に多く使用され、抗精神病薬はBD-1の被験者に多く投与された (表4) )。気分安定剤/イレン薬の使用と心理療法への参加は診断によって差がなかった (表4)。

多変量ロジスティック回帰モデルでは、BD-2の被験者に有利な有意かつ独立した差として、抗うつ薬による治療の増加と、抗精神病薬またはリチウムによる治療の減少が挙げられた (付録:表9)。

表3双極性障害1型と2型患者におけるHDRS項目スコアの比較

番号	アイテム	平均スコア[95%CI]		RR	tスコア	p-値
		双極性障害1型	双極性障害2型			
1	落ち込んだ気分	1.98 [1.87-2.10]	2.28 [2.19-2.36]	0.860	4.23	<0.0001
2	罪悪感	0.985 [0.889-1.08]	1.27 [1.19-1.35]	0.774	4.55	<0.0001
3	自殺願望	0.579 [0.490-0.658]	0.771 [0.696-0.846]	0.754	3.38	0.0008
4	早期の不眠症	0.458 [0.386-0.530]	0.660 [0.594-0.726]	0.691	4.01	<0.0001
5	中期不眠症	0.435 [0.369-0.501]	0.568 [0.509-0.628]	0.764	2.92	0.004
6	早起き	0.432 [0.362-0.503]	0.635 [0.571-0.699]	0.677	4.15	<0.0001
7	仕事と活動	2.16 [2.03-2.29]	2.19 [2.09-2.29]	0.986	0.36	0.72
8	精神運動遅滞興奮	0.662 [0.587-0.740]	0.490 [0.435-0.546]	1.35	3.67	0.0003
9		0.277 [0.221-0.333]	0.414 [0.363-0.465]	0.669	3.45	0.0006
10	精神的な不安	1.35 [1.24-1.46]	1.91 [1.83-1.99]	0.702	8.44	<0.0001
11	身体的不安	0.405 [0.328-0.472]	0.811 [0.730-0.891]	0.493	7.01	<0.0001
12	食欲減少	0.366 [0.312-0.420]	0.475 [0.428-0.522]	0.771	2.98	0.003
13	倦怠感	1.21 [1.13-1.28]	1.31 [1.25-1.37]	0.924	2.04	0.05
14	無快感症/性器症状 心気症	0.884 [0.763-1.01]	0.970 [0.900-1.04]	0.907	1.28	0.18
15		0.163 [0.113-0.212]	0.323 [0.266-0.380]	0.499	3.96	<0.0001
16	減量	0.310 [0.256-0.364]	0.409 [0.357-0.461]	0.758	2.55	0.01
17	洞察力	0.090 [0.054-0.127]	0.120 [0.088-0.153]	0.750	1.19	0.23
18	概日気分変動 離人症/現実感消	0.767 [0.689-0.845]	0.987 [0.919-1.05]	0.777	4.14	<0.0001
19	失 妄想性	0.077 [0.044-0.110]	0.056 [0.035-0.076]	1.38	1.14	0.26
20		0.597 [0.506-0.688]	0.364 [0.307-0.421]	1.64	4.49	<0.0001
21	強迫	0.071 [0.039-0.102]	0.102 [0.073-0.131]	0.689	1.43	0.15
1~21	合計スコア	14.5 [13.7-15.2]	17.4 [16.8-17.9]	0.833	6.42	<0.0001

表4双極性障害1型と2型の患者：治療

測定	平均またはパーセンテージ[95%CI]		RR (BD-1/BD-2)	p-値 ( <i>t</i> または $\chi^2$ )
	BD-1	BD-2		
主題 (n)	657	720	1/1.10	-
リチウムの使用				
治療済み (%)	65.0 [61.2–68.6]	49.6 [45.9–53.3]	1.27	< 0.0001 [33.3]
投与量 (mg/日)	828 [796–860]	609 [577–641]	1.36	< 0.0001 [9.46]
平均レベル (mEq/L)	0.61 [0.58–0.65]	0.56 [0.51–0.61]	1.09	0.11 [1.62]
リチウム+その他の薬剤 (%)	20.6 [16.4–25.3]	18.0 [13.2–23.6]	1.14	0.44 [0.59]
その他の治療法 (%)				
抗うつ薬	41.7 [37.3–46.2]	71.0 [67.0–74.8]	1/1.70	< 0.0001 [90.2]
抗けいれん薬	39.1 [35.4–42.9]	34.3 [30.9–37.8]	1.14	0.06 [3.62]
抗精神病薬	19.9 [16.9–23.0]	8.20 [6.33–10.4]	2.43	< 0.0001 [40.8]
ベンゾジアゼピン	8.76 [6.75–11.1]	15.7 [13.2–18.5]	1/1.79	< 0.0001 [16.0]
心理療法	40.1 [34.4–50.8]	45.4 [40.4–50.8]	1/1.13	0.17 [1.88]

### 概要比較

非常に有意であると判明した要因 ( $p \leq$  BD-2とBD-1の被験者間では、多重比較の影響を制限するために0.01の差が認められた (表1、2、3、4) は表にまとめられている。5。

### 議論

専門外来クリニックの双極性障害患者の大規模コホートでは、BD-2とBD-1の間に大きな違いが見られました。まず、

最近の報告では、臨床サンプル中のBD-1症例がBD-2症例より平均1.48倍 [1.45–1.50] 多いのに対し、BD-2診断は平均10%多くなっています (Bega et al. 2012; Dell'Osso et al. 2017; Karanti et al. 2020; Guzman-Parra et al. 2021; Clemente et al. 2015)、そして一般集団におけるBD-1/BD-2の生涯有病率は0.6%/0.4% (比率 = 1.50)であることを示す国際疫学データがあります (Merikangas et al. 2011) 有病率の変動は、対象者が入院中であるか、または過去に入院していたか (BD-1に偏る)、あるいは外来患者であったかどうかによって異なる可能性があります。

表5BD-2とBD-1の被験者間には大きな差がある

BD-2の詳細	BD-1の詳細
家族性気分障害	肥満
年齢：最初の症状、症候群、診断、治療 学歴：高校卒業以上	薬物およびアルコール乱用、1日あたりのタバコ本数 初回エピソード[軽]躁状態
雇用された	初回エピソード精神病 高摂取スコア: YMRS、MDQ 春夏季節性[軽]躁病
結婚歴	%-時間[軽]躁病
子供たち	
より高いSES評価	
気分循環性 気質	精神科入院件数/年 暴力的自殺行為
併発する一般的な医学的疾患と不安障害 生涯最初のエピソード：うつ病と長期	リチウムの使用とmg/日の投与量
うつ病 (HDRS、MADRS) と不安 (HARS) の摂取	HDRS項目: 精神運動遅滞、妄想
HDRS項目: 抑うつ気分、罪悪感、自殺願望、不眠症、興奮、精神的および身体的不安、心気症、体重減少、概日気分変動、合計スコア	
%-落ち込んでいる時間	
うつ病が優勢	
DMIコースパターン	
急速または連続サイクリング	
処方された抗うつ薬とベンゾジアゼピン	

すべての対策は異なる  $p \leq 0.01$

本研究の対象者では、BD-1 または BD-2 のリスクにおいて女性と男性に差はありませんでしたが、気分障害患者の臨床サンプルでよく見られるように、対象者全体に占める女性の割合が男性より高くなりました (Viguera et al.2001) BD-2患者では一般的に気分障害の家族歴の割合が高いことがわかったが、BDに特有の家族歴や自殺行動の家族歴の割合は高くなかった (表1)、これは BD-2 患者の親族における誤分類を示している可能性がある。感情的気質の評価のうち、気分循環性 気質スコアのみが診断間で異なり、BD-2 に有利であった。

当然のことながら、BD-2 患者では BD-1 患者よりも診断と初期治療が遅れましたが、初期症状から最終的な診断と治療開始までの間隔は両グループで同様でした。これは、発症が遅く、入院時の年齢が遅いため、BD-2 では BD-1 よりも早期の罹患が臨床的に緊急性が低いことを反映しています (表1注目すべきは、発症から初回治療までの期間 (BD-1 では 2.3 年、BD-2 では 3.2 年) が、イタリアの別の大規模 BD 患者コホート全体で報告された 2.6 年と似ていることです (Dell'Osso ら、2011) 。2017) 。これらの比較的短い潜伏期間は、おそらく BD の早期認識の向上を反映していると考えられます。

他の観察結果と一致しています (Buoli et al.2021) 、生涯最初のエピソードは、軽躁病や混合性よりもうつ病である可能性が高く、BD-2 の被験者と BD-1 の被験者ではその期間が長かった (表2) 。最初の自殺未遂は両群とも発症後約 7 年で起こったが、BD-2 群では BD-1 群よりも 3 年遅かった。BD-2 群ではうつ病が主な極性であり、長期の DMI コースをたどる可能性も高かった (表2) 、これは私たちが以前に発見した通りです

(Kukopulos et al. 1980; Baldessarini et al.2012) さらに、BD-2 被験者は抗うつ薬治療に関連して抑うつ気分から高揚気分へ移行する傾向が強く、これは DMI コースに従う傾向と気分安定剤を投与される可能性が低いことと一致しています。BD-2 被験者は、BD-1 被験者よりも季節変動の影響を受けにくいことが、最近の小規模な研究 (Yeom et al.2021) 循環性気質や急速な循環過程を示す可能性が高く、季節変化が少ないことから、BD-2 患者では BD-1 患者よりも気分の変動がより混沌としていることが示唆される。入院時のうつ病と不安の心理測定スコアは BD-2 患者の方が高かったが、生涯評価 (MDQ) と現在の [軽] 躁症状 (YMRS) は BD-1 患者の方が高く、すべて予想通りであった (表2) 。

注目すべき調査結果は、BD-2 の被験者は教育、雇用、社会経済的地位がより有利であり、結婚して子供を持つ可能性が高いという結論を裏付けている (表1) これらの違いは、BD-2 患者は BD-1 患者よりも機能的悪影響が少ないことを示唆している。

BD-2 被験者における精神科入院のリスク (表2) は予想されていた。なぜなら、BD 患者は主に躁病または精神病エピソード、あるいは自殺リスクのために入院を必要とするからである。しかし、両症候群タイプは、エピソード/年および病気時間全体の割合で測定すると、同様の病気の強度と関連していた。BD-2 被験者は、うつ病エピソードの持続期間は BD-2 および BD-1 被験者と同様であり、うつ病では平均 5.28 [4.99– 5.58] か月、[軽]躁病では平均 3.39 [3.11–3.66] か月 (図示せず) であったにもかかわらず、全体的にうつ病でより多くの時間を過ごしており、これは BD-2 でのうつ病エピソードの数が多く一致している (表2) 自殺や自殺未遂のリスクは両診断で同様であったが、BD-2 の被験者は自殺念慮がより多く、BD-1 は暴力的な自殺行為との関連がより高かった (表2) 。

一般的な健康状態も BD のタイプによって異なる可能性があります。肥満は BD-1 でより起こりやすいです (表1) 、最近報告したとおりです (Miola et al.2021) 体重増加は、BD-1 患者に典型的に見られる複雑な治療レジメンから生じる可能性があり、食欲増進薬 (Tondo と Baldessarini) が含まれることが多い。2022 対照的に、BD-2 の被験者は、一般的な医学的疾患と不安障害を併発する可能性が高いが、ADHD や薬物乱用を経験する可能性は低い (表2) ですが、アルコール乱用のリスクはどちらの診断でも同様でした。

予想通り、最近の報告 (Shinozaki et al.) を裏付けています (2022) 、BD-1 患者の約 85% がリチウム単独または他の気分を変える薬との併用による長期治療を受けたのに対し、BD-2 患者では 68% でした。リチウム治療を受けた患者の割合が高いのは、研究センターがそのような治療を専門としているためです。BD-1 患者は、BD-2 患者と同様の血漿リチウム濃度を提供するために、より高い用量のリチウムを投与されました。投与量の違いは、BD-1 患者の年齢が若いことを反映している可能性があります。また、予想どおり、抗精神病薬は BD-1 患者に BD-2 患者よりも頻繁に処方されましたが、抗うつ薬とベンゾジアゼピンは BD-2 患者でより一般的でした (表4) 。

今回の調査結果から、主要な DSM-5 BD サブタイプは、横断的または経過に関連した多くの人口統計学的、社会経済的、その他の臨床的尺度で異なり、治療も異なっていたことがわかった。BD-2 の被験者は、教育、雇用、社会経済的指標、結婚、子育てなどに基づいて機能的に比較的良好であったが、これはおそらく BD-1 と MDD の中間の遅い発症と関連している。代わりに、2 つの BD 症候群は精神病理学および機能的パターンが異なり、BD-2 ではうつ病が支配的な要素であり、気分の高揚はそれほど顕著ではない。



BD-1 では、特徴的な躁病とは対照的に、軽躁病では行動に変化が見られ、精神病的特点を伴うこともあります。また、うつ病も見られます。これらすべての特徴を考慮すると、BD-2 を BD の軽症型と見なすのは正確ではないようです。

この研究で強調されたBD-2とBD-1の違いは、単なる病理学や精神病理学の学術的な研究以上のものであり、両症候群、特に未だ満たされていない大きなニーズであると考えられているうつ病性障害に対する最適な治療法の探求を支援することを目的としています (Baldessarini2013)。2つの症候群の顕著な違いは、BD-1では気分の高揚が著しく、機能的転帰があまり良好ではないことです。BD-2では、発症が遅く、気分の高揚が少なく、精神病がまれであることは、優れた機能と両立します。逆に、抑うつ極性はBD-1よりもBD-2で顕著でした。これらの違いだけでも、2つの症候群の概念が正当化されます。これは、DSM-5によるMDDの診断には、[軽]躁病のエピソードを伴わない抑うつエピソードが必要であるのと同じです。BDで大きく無視されている特徴は、経過の順序です。具体的には、BD-1では、うつ病は躁病エピソード (現在のBD-1症例の70%に見られるMDI経過) に続くことが多く、抗躁薬または抗精神病薬を減らすか中止するか、必要に応じて一時的に抗うつ薬を追加するだけで治療できます。一方、BD-2は通常、DMIの経過をたどります (現在のBD-2症例の63%)。抗うつ薬は[軽]躁病エピソードを引き起こしたり、病気の経過を急速循環まで加速させたりする可能性があるため、抗うつ薬の使用には特別な注意が必要です (Kukopulosら、2010)。1980これらすべての異なる要因とそれらの予後への影響は、BD患者と、あるいは場合によってはさらに重要なこととして、その家族と話し合うことが重要です。

現在の研究結果に基づくと、2つの主要なBD症候群を区別することが正当化されると思われます。Juddと同僚 (Judd et al.2003) では、BDのサブタイプにいくつかの次元的特点が認められたものの、十分に評価されたBD患者の比較的小規模なコホートでは、2つの診断サブタイプを区別するのに十分な特徴が見つかり、これはDSM-IV診断基準と国家登録データベース (Karanti et al.) に基づく、スウェーデンの研究者によるより大規模な横断的研究によって確認されました。2020BDにおける2つの病態の区別は、精神医学を含む医学全体を通じて、より正確で個別化された治療法の開発に対する現在の関心と一致しています (Alda2013現時点では、BD-2とMDD患者の区別と、最適な短期および長期治療を実証するために、さらに多くの研究が必要です (SwartzとSuppes2019; ヴィエタとスッペス 2008)。

我々は、BD障害のサブタイプは、話し言葉と対応し、DSM版がアラビア数字に移行したことに合わせ、ローマ数字I (第1) とII (第2) の代わりにアラビア数字1と2を使用すべきだと提案する。DSMの将来の改訂版には、現在BD-1で提供されているように、現在または最後のエピソードのタイプ、病気の重症度、寛解状態を示すBD-2のコードが含まれるべきであり、ICD-11 (コード6A61.x) にも含まれており、BD-2 (ICD-11 2022) 罹患率と心理測定スコアの差は、BD-2患者がBD-1患者と異なることを示している可能性があるが、これは単一の疾患の軽度の症状としてではなく、多くの人口統計学的、記述的、評価的、および治療的差異によって裏付けられた明確な症候群としてである (表1、2、3、4、5) (Karanti et al.2020)、また、大規模なゲノムワイド関連研究による新たな知見により、BD-1と統合失調症の遺伝的相関性は高いものの、BD-2とMDDの関係の方が強いことが判明しました (Mullins et al.2021)。

BDの次元モデル (Malhi et al.) には同意します。2020; ギトリンとマルヒ2020) は、クラーマン (1981) ですが、疫学やゲノム研究、日常的な臨床使用、科学的コミュニケーションにはカテゴリモデルの使用がより直接的であり、体系的な分類にも役立ちます。

#### 制限事項

BD-2とBD-1の症例で見つかったいくつかの違いは、これらの症候群の一般的な定義を反映しており、BD-2で躁病や精神病が見られないことは、実質的に機能が低いことを保証します。遡及的に確認された違いは、回想バイアスの影響を受けますが、両方の症候群で同様に発生する可能性があります。ただし、BD-2患者を含むすべての研究と同様に、遡及的な軽躁病エピソードを特定する努力にもかかわらず、最終的にMDDと診断された患者の中には、軽度の軽躁病が検知されないうまま経過した可能性があります。治療は臨床的に割り当てられ、標準的な現地の診療パターンを表している可能性があります。

#### 結論

BD-2の症例は、軽躁病や混合症状を伴う、より顕著で長期にわたる鬱病を特徴としているが、躁病や精神病はまれである。また、社会経済的および機能的地位は高いが、長期罹患率や自殺リスクも高い。したがって、BD-2はBD-1とは似ていないが、必ずしも重症度が低いわけではない。BD-1とBD-2の間にあるいくつかの顕著な相違点は、両者が類似しているという仮説を裏付けている。

個別的な治療を必要とする明確な症候群を表します。

## 付録

表を参照6、7、8、9。

表6BD-2 > BD-1に関連する特性のロジスティック多変量モデル

要素	または [95% CI]	$\chi^2$	p-値
発症年齢が遅い	1.04 [1.02-1.06]	15.1	0.0001
高所得者層	4.25 [1.90-9.54]	12.3	0.0004
肥満の可能性が低い	2.60 [1.27-5.33]	6.83	0.009

表7BD-2 > BD-1に関連する罹患率のロジスティック多変量モデル

要素	または [95% CI]	$\chi^2$	p-値
DMIコース	3.64 [2.25-5.86]	33.5	<0.0001
年間入院回数の減少 発症	38.0 [6.78-213]	21.1	<0.0001
年齢の上昇	1.03 [1.02-1.05]	9.73	0.002
総罹病年数の減少	1.02 [1.01-1.04]	5.31	0.02
入院HDRSスコア	1.04 [1.01-1.07]	4.91	0.03

表8BD-2 > BD-1 に関連する HDRS 項目スコアのロジスティック多変量モデル

要素	または [95% CI]	$\chi^2$	p-値
精神的な不安	1.43 [1.27-1.62]	33.2	<0.0001
遅延が少ない	1.58 [1.32-1.87]	25.1	<0.0001
パノニアが減る	1.41 [1.21-1.64]	19.6	<0.0001
身体的不安	1.40 [1.20-1.62]	19.0	<0.0001
自殺願望	1.22 [1.05-1.42]	6.41	0.01
早起き	1.18 [1.01-1.39]	4.15	0.04
心気症	1.23 [1.00-1.53]	3.70	0.05

表9治療のための多変量ロジスティック回帰モデル：BD-2 > BD-1と関連

要素	または [95% CI]	$\chi^2$	p-値
抗うつ薬の使用	6.77 [5.22-8.79]	207	<0.0001
抗精神病薬なし	5.91 [4.10-8.53]	90.3	<0.0001
リチウムなし	2.01 [1.57-2.57]	31.2	<0.0001

## 謝辞

なし。

## 著者の貢献

LTは、すべての研究対象者を評価し、治療した精神科医です。LTとRJBがデータを分析しました。著者全員が、データの構想、設計、解釈に貢献しました。著者全員が、このレポートの草稿作成に貢献しました。著者全員が、最終原稿を読んで承認しました。

## 資金調達

ローマのアレテウス財団 (LT) (123456)、ブルース J. アンダーソン財団 (123456)、およびマクレーン個人寄付者精神医学研究基金 (RJB) からの助成金によりサポートされています。

## データと資料の入手可能性

現在の研究中に生成または分析されたデータセットは、研究参加者との守秘義務契約により公開されていませんが、守秘義務の制限付きで、合理的な要求に応じて対応する著者から入手できます。

## 宣言

倫理承認、参加同意、出版同意 参加者は、イタリアの法律の要件に従い、研究目的で匿名で集計された形で提示されるデータの収集と分析について、クリニック入場時に書面による同意を与えました。

## 競合する利益

著者またはその近親者は、提示された情報と潜在的な利益相反を示す可能性のある商業団体と金銭的な関係を持っていません。

## 著者詳細

<sup>1</sup>国際気分障害・精神障害研究コンソーシアム、マクレーン病院、マサチューセッツ州ベルモント、米国。<sup>2</sup>ハーバード大学医学部精神医学科、マサチューセッツ州ボストン、米国。<sup>3</sup>Lucio Bini 気分障害センター、Via Cavalcanti 28、カリアリ、イタリア。<sup>4</sup>イタリア、パドヴァ、パドヴァ大学、パドヴァ神経科学センター、神経科学部門。<sup>5</sup>イタリア、カリアリ、カリアリ大学、医学・公衆衛生学部、精神医学部門。

受付日: 2022年3月6日 受諾日: 2022年6月17日

Published online: 03 August 2022

## 参考文献

Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: 進捗状況メンフィス、ピザ、パリ、サンディエゴの自己評価式臨床気質評価質問票の検証に向けて。J Affect Disord. 2005;85(1-2):3-16。

アルダ M. パersonナライズされた精神医学：多くの疑問、より少ない答え。J Psychiatry 神経科学. 2013;38(6):363-5。

Baldessarini RJ. 精神医学における化学療法。第3版。ニューヨーク：Springer Press; 2013年。

Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. 他発症年齢と家族歴および1,665人の国際的な双極性I型障害患者の臨床転帰。世界精神医学。2012;11(1):40-6。

Bega S, Schaffer A, Goldstein B, Levitt A. 双極性障害の鑑別タイプIIのうつ病。J Affect Disord. 2012;138(1-2):46-53。

Buoli M, Cesana BM, Fagiolini A, et al. 治療を遅らせる要因は何か 双極性障害？未治療の病気の期間に焦点を当てた全国調査。Early Interv Psychiatry. 2021;15(5):1136-45。

Clemente AS, Diniz BS, Nicolano R. 他 双極性障害の有病率：システムテーマ別レビューと文献のメタ分析。Rev Bras Psiquiatria. 2015;37(2):155-66。

Dell'Osso B, Dobrea C, Cremaschi L. 他イタリアの双極性障害II型患者とI型患者は全体的な病気の重症度は同様であるにもかかわらず、個人の機能はより優れている。CNS Spectr. 2017;22(4):325-32。

- DePaulo JR, Simpson SG. 非定型性疾患の治療と遺伝学的展望  
情動障害。J Clin Psychopharmacol. 1987;7(6 Suppl):50S-54S。
- Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. 情動障害の重症度の遺伝要因  
臨床的疾患。Biol Psychiatry. 1976;11(1):31-42。
- Endicott J, Nee J, Andreasen N, Clayton P, Keller M, Coryell W. 双極性障害 II 型： com-  
結合するか分離するか? J Affect Disord. 1985;8(1):17-28。
- Fieve RR, Kumbaraci T, Dunner DL. 双極性障害におけるうつ病のリチウム予防  
I 型、双極性 II 型、単極性の患者。Am J Psychiatry. 1976;133(8):925-9。
- Frances A, Jones KD. 双極性障害 II 型の再考。双極性障害。  
2012;14(5):474-7。
- Ghaemi SN. 急速循環型双極性障害の治療：抗うつ薬は  
気分不安定化薬? Am J Psychiatry. 2008;165(3):300-2。
- Gitlin M, Malhi GS. 双極性障害 II 型の存在的危機。Int J Bipolar  
Disorders. 2020;8(1):5。
- Guzman-Parra J, Streit F, Forstner AJ, et al. 臨床的および遺伝的差異  
多重家族における双極性障害 I 型と II 型の比較。Transl Psychiatry.  
2021;11(1):31-40。
- ハミルトン M. 評価による不安状態の評価。Br J Med Psychol.  
1959;32(1):50-5。
- ハミルトン M. うつ病の評価尺度。J Neurol Neurosurg Psychiatry.  
1960;23(1):56-62。
- Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, et al. の開発と検証  
双極性スペクトラム障害のスクリーニングツール：気分障害質問  
票。Am J Psychiatry. 2000;157(11):1873-5。
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. 比較臨床表現型と  
双極性障害 I 型および II 型の長期縦断エピソード経過：臨床的スペクトラムか、  
それとも異なる障害か? J Affect Disord. 2003;73(1-2):19-32。
- Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium 氏  
単極性障害および双極性 II 型障害の予防における炭酸塩とイミプラミ  
ン：前向きプラセボ対照比較。Arch Gen Psychiatry.  
1982;39(9):1065-9。
- Karanti A, Kardell M, Joas E, Runeson B, Palsson E, Landén M. 特性  
双極性 I 型および II 型障害：8766 人を対象とした研究。双極性障害。  
2020;22(4):392-400。
- クレルマン GL. 躁病のスペクトル。精神医学の理解。1981;22(1):11-20。
- Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. 経過  
躁うつ病サイクルと治療による変化。Pharmakopsychiatr  
Neuropsychopharmakol. 1980;13(4):156-67。
- Malhi GS, Bell E, Boyce P, 他 2020 年オーストラリア・ニュージーランド大学  
精神科医による気分障害の臨床実践ガイドライン：双極性障害の  
概要。双極性障害。2020;22(8):805-21。
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. 双極性障害の有病率と相関関係  
世界精神保健調査イニシアチブにおけるトラウマ障害。Arch Gen  
Psychiatry. 2011;68(3):241-51。
- Miola A, Pinna M, Manchia M, Tondo L, Baldessarini RJ. 気分的に太りすぎ  
障害：罹患率と治療反応への影響。J Affect Disord.  
2021;297(10):169-75。
- Montgomery S, Åsberg M. うつ病の症状を敏感に察知する新しい尺度  
変化。Br J Psychiatry. 1979;134(4):382-9。
- Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS, et al. ゲノムワイド関連研究  
40,000 件を超える双極性障害の症例から、その根底にある生物学への新たな知  
見が得られる。Nat Genet. 2021;53(6):817-29。
- パーカー・G. 双極性障害に関する二極化した見解：  
2020 年双極性障害に関する大学ガイドライン。Austr NZ J Psychiatry.  
2021;55(6):548-52。
- Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Lautin A. うつ病のリチウム予防  
単極性障害、双極性 II 型障害、気分循環性 障害患者における精神療法 Am J Psychiatry.  
1982;139(6):747-52。
- 篠崎 正之, 安井 古郡 暢, 安達 暢, 他 処方パターンの違い  
MUSUBI 調査における双極性 I 型障害と II 型障害の実際の外来患者間の相関関  
係。アジア精神医学誌。2022;67(1):102935。
- ショーター E. 精神医学の歴史辞典。オックスフォード、イギリス：オックスフォード大学  
プレス; 2005 年、p.132。
- Swartz HA, Suppes T, 編著。双極性障害 II 型：認識、理解  
および治療。ワシントン DC: APA 出版、2019 年。
- トンド L, バルデッサリーニ RJ. 向精神薬：食欲増進ではなく  
体重増加よりも。Lancet. 2022;9: e8。
- Trede K, Salvatore P, Baethge C, Gerhard A, Maggini C, Baldessarini RJ. 躁病-  
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;13(3):155-78。
- Vieta E, Suppes T. 双極性障害 II 型：明確な定義の賛否両論  
診断実体。双極性障害。2008;10(1 Pt 2):163-78。
- Viguera AC, Tondo L, Baldessarini RJ. 女性と男性の比較  
双極性障害。双極性障害。2001;3:245-52。
- Yeom JW, Cho CH, Jeon S, 他 双極性障害 II 型は最も有病率が高く、  
早期発症型気分障害における季節性情動障害の重要性：前向き観察  
コホート研究の結果。うつ病と不安。2021;38(6):661-70。
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. 躁病の評価尺度：信頼性、  
妥当性と感度。Br J Psychiatry. 1978;133(11):429-35。
- ICD-11. 死亡率と罹患率の統計：双極性 II 型障害。 [https://  
icd.who.int/browse11/lm/en#/http://id.who.int/icd/entity/199053300](https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http://id.who.int/icd/entity/199053300) 2022  
年 2 月 28 日にアクセス。

## 出版社からの注記

Springer Nature は、公開された地図や所属機関における管轄権の主張に関  
しては中立の立場を維持しています。

Submit your manuscript to a SpringerOpen<sup>®</sup>  
journal and benefit from:

- ▶ Convenient online submission
- ▶ Rigorous peer review
- ▶ Open access: articles freely available online
- ▶ High visibility within the field
- ▶ Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ▶ [springeropen.com](https://www.springeropen.com)