

Bipolar Disorder

Bipolar Disorder研究会編

6

アルタ出版

双極性障害の神経心理・ 脳生理・分子遺伝学的研究

九州大学大学院医学研究院 精神病態医学

織部 直弥, 後藤 玲央,
高田 篤, 平野 昭吾,
平野 羊嗣, 前川 敏彦,
鬼塚 俊明, 川崎 弘詔,
神庭 重信

はじめに

双極性障害の有病率は1%前後といわれており、決して稀ではない疾患である。また、大うつ病性障害との鑑別が困難であることや、患者の結婚、育児、仕事などに与える心理・社会的問題、自殺のリスクなど、数多くの問題を抱えているが、疾患の経過、治療反応性などを検討すべく縦断的な研究が十分になされているとはいえないのが現状である。

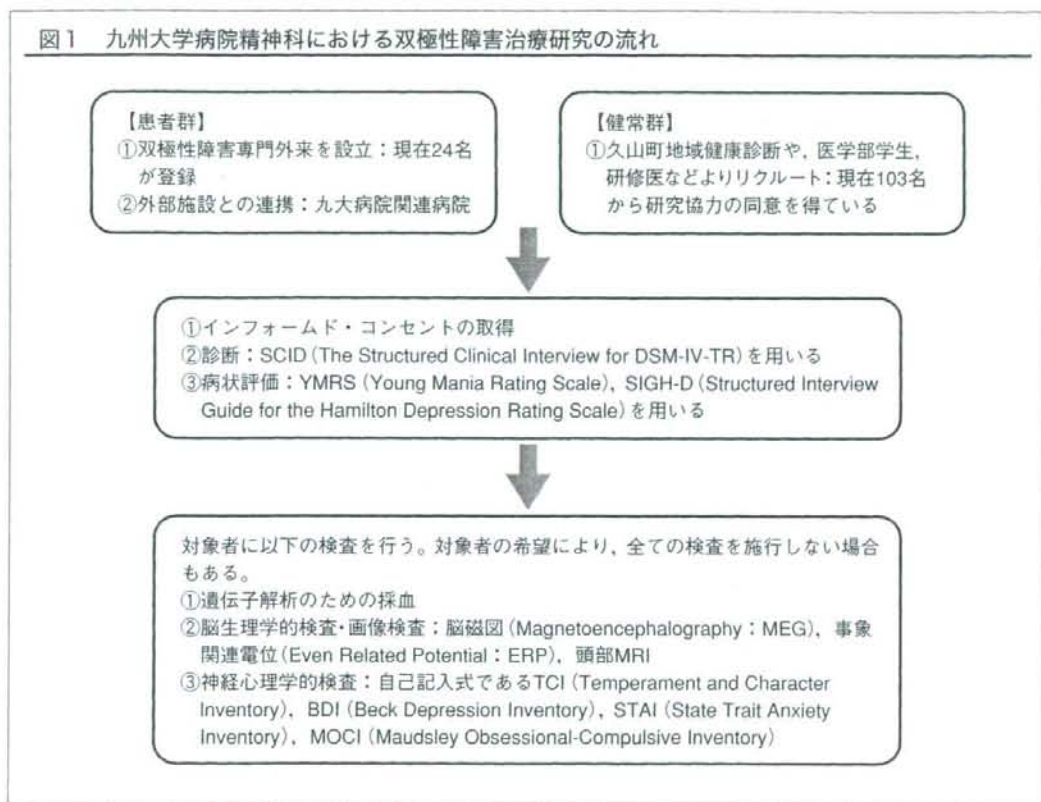
九州大学病院精神科では双極性障害専門外来を設置して、縦断的に厳密に症状を把握し、遺伝子多型、脳磁図、事象関連電位、頭部MRIなど多面的な生物学的データを収集するとともに、九州大学久山町グループとの共同研究のもと、質の高い健常対照群のデータを対象としてリクルートしている。このように、脳情報処理解析、脳機能画像解析、感受性遺伝子群の検索を一体として進めることで、双極性障害のマーカーを同定し、さらに疾患の原因解明に迫ることができると考えられる。

本稿では、九州大学病院精神科での双極性専門外来について紹介するとともに、現在までに得られている知見について簡単に紹介したい。

1 双極性障害治療研究のスキーム

九州大学病院精神科における双極性障害治療研究の大まかな流れを図1に示

図1 九州大学病院精神科における双極性障害治療研究の流れ



す。患者群は当科専門外来や、外部関連施設からの紹介によりリクルートしている。健常群は、九州大学久山町研究グループと協力してリクルートを行っているほか、学生や職員からもリクルートを行っている。

上記の対象者のうち、口頭および文書にて研究参加の同意が得られた方に対して、SCID (The Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR) を施行して診断を行い、健常群に対しても SCID を用いて精神疾患の除外を行っている。症状評価には YMRS (Young Mania Rating Scale), SIGH-D (Structured Interview Guide for Hamilton Depression Rating Scale) を用いている。このように参加の了承を得た対象者に対して、遺伝子解析のための採血、脳磁図、事象関連電位、頭部 MRI、心理検査などを施行している。

2 双極性障害の遺伝子研究

セロトニントランスポーター (5-HTT) は、抗うつ薬の作用部位の1つであり、気分障害の発病機序との関係が示唆されている。ヒトの 5-HTT 遺伝子は、

図2 5-HTT遺伝子多型のSERTPRとSERTin2

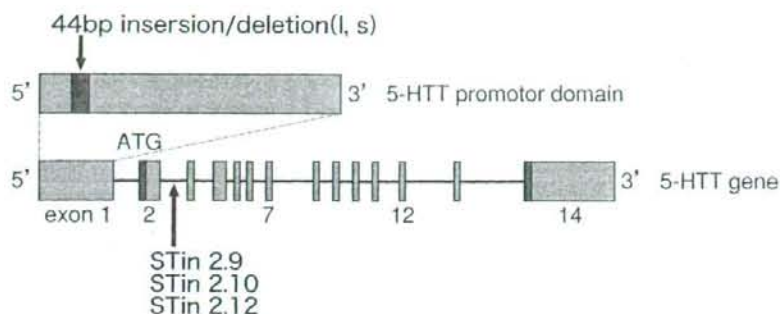


表1 SERTPRとSERTin2のgenotype frequencyについての解析結果

SERTPR		NC	BP	P
Major Homo	SS	68	14	χ^2 P-Value 0.0002
Hetero	SL	3	8	
Minor Homo	LL	6	1	
SERTin2		NC	BP	P
Major Homo	LL	67	18	χ^2 P-Value 0.2040
Hetero	SL	5	4	
Minor Homo	SS	1	1	

*P-Value was calculated by χ^2 test

Genotype frequency of SERTPR indicated statistically significant difference between two populations (chi square=17.286, d.f.=2, P=0.0002), whereas SERTin2 showed no differences (chi square=3.179, d.f.=2, P=0.2040).

第17染色体長腕q11.1-q12に存在し、14のエクソンからなる。5-HTT遺伝子にある多型には、転写調節部位のSERTPRと第2イントロンにあるSERTin2の2つが知られている。図2の上がexon1上に44キログラム塩基対の挿入がみられるSERTPRであり、下が第2イントロンにみられるVNTRであるSERTin2である。われわれは対照群77名、双極性障害患者23名について、上記2多型の解析を行った。末梢血から分離されたDNAサンプルを用いて、SERTPR、SERTin2の2つの多型をPCRで増幅し、Agilent2100を用いてアレルサイズを決定した。

表1にGenotype frequencyについての解析結果を示す。SERTPRのGenotype frequencyは2群間で有意な差が認められたが、SERTin2では有意差はみられなかった。また、表2はアレルfrequencyについて解析した結果で

表2 SERTPRとSERTin2のアリル frequencyについての解析結果

SERTPR		NC	BP	P
Major Allele	S	139	36	χ^2 P-Value 0.0308
Minor Allele	L	15	10	

SERTin2		NC	BP	P
Major Allele	L	139	40	χ^2 P-Value 0.0522
Minor Allele	S	7	6	

*P-Value was calculated by χ^2 test

Allele frequency of SERTPR indicated statistically significant difference between two populations (chi square=4.662, d.f.=1, P=0.0308), whereas SERTin2 showed no differences (chi square=3.771, d.f.=1, P=0.0522).

あるが、これも SERTPR について 2 群間での有意差が認められた。

このように現時点のわれわれのデータにおいては、双極性障害患者の SERTPR では、S アリルに対する L アリルの頻度が対照群に比べて高いという結果であった。一般に、白色人種では L アリルの頻度が高いのに対し、日本人では S アリルの頻度が高いといわれている¹⁾。また、S アリルは抗うつ薬による躁転に関連しているという報告²⁾や、S アリルをもつうつ病症例ではパロキセチンへの反応が悪いという報告³⁾がある。今回の結果が正しいとすれば、日本では双極性障害患者の L アリルの頻度は、健常群よりも高い可能性があり、このことは、日本における双極性障害の病態生理や、抗うつ薬の効果などが欧米と異なってくる可能性があると考えられる。いずれにしてもまだサンプル数が少ないため、今後サンプル数を増やし、さらなる研究が必要である。

2 双極性障害の脳磁図研究

1) フィルタリング機構の障害

事象関連電位の P50 をみると、2 連続の音刺激をした場合、健常群では 2 回目の音刺激では反応が抑制されるというフィルタリング機構が知られているが、統合失調症群ではこのようなフィルタリング機構が障害されることが報告されている^{4,5,6)}。双極性障害に関しては、精神病症状のある場合にこのフィルタリング機構が障害されるという報告がある⁷⁾。そこで、より再現性の高い所見を得るために、脳磁図を使用して双極性障害患者のフィルタリング機構について検討した。

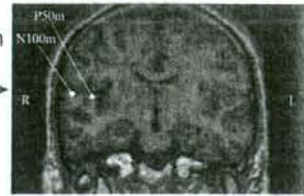
図 3 に脳磁図の解析結果を示す。左上から健常対照群、統合失調症群、精神病症状 (-) の双極性障害群、精神病症状 (+) の双極性障害群となっている。健

図3 双極性障害群, 統合失調症群, 健常群に対する音刺激に関する脳磁図の比較

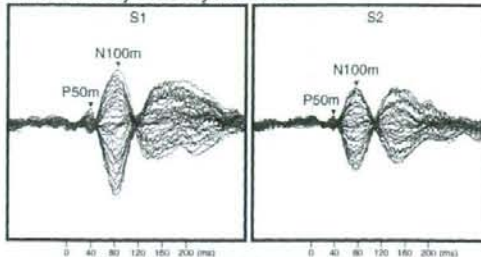
A verb "a" → evaluated response to "language"

MEG : better spatial sensitivity than EEG → detection of origin

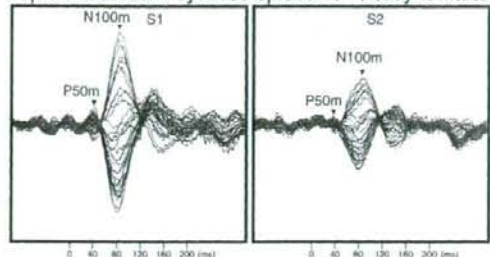
Subjects { Normal control 31
Schizophrenia 26
Bipolar disorder 10
[BDP(+):5, BDP(-):5]



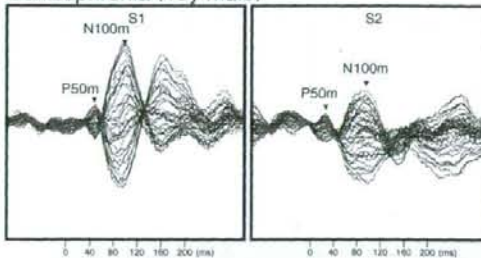
Normal subject (40y female)



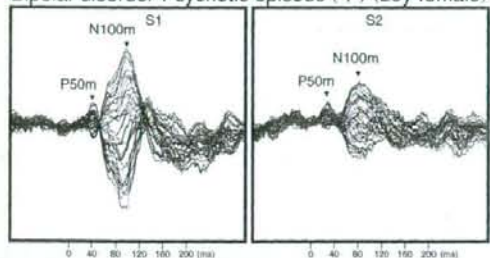
Bipolar disorder-Psychotic episode (-) (36y female)



Schizophrenia (19y male)



Bipolar disorder-Psychotic episode (+) (25y female)



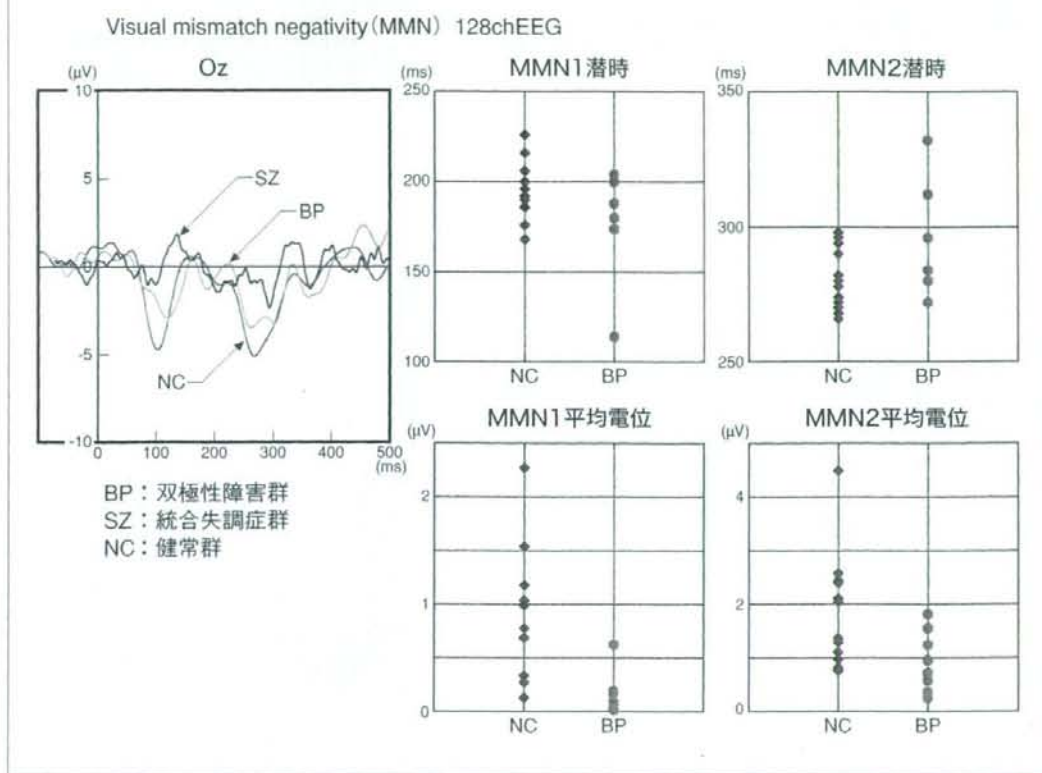
常群と精神病症状のない双極性障害群では、1回目の音刺激に対する反応に比べて2回目の刺激に対する反応は抑制されているが、統合失調症群と精神病症状のある双極性障害群では、2回目の刺激に対する抑制が障害されているという結果であった。

2) ミスマッチ陰性電位

低頻度で出現する deviant 刺激に対する事象関連電位から、高頻度で出現する standard 刺激に対する反応波形を引き算することで、ミスマッチ陰性電位が得られ、トポグラフィーで見ると、後頭葉を中心にミスマッチ陰性電位を確認することができる。双極性障害における視覚刺激を用いたミスマッチ陰性電位について検討した。

図4は健常対照群, 統合失調症群, 双極性障害群でミスマッチ陰性電位を比較

図4 双極性障害群, 統合失調症群, 健常群に対するミスマッチ陰性電位の比較



したものである。双極性障害群では統合失調症群ほどは障害されていないが、ちょうど健常群と統合失調症群の間ぐらいの電位であることがわかる。

おわりに

九州大学病院精神科の双極性障害治療研究チームによる遺伝子研究および脳磁図研究について紹介した。双極性障害の臨床研究としては、その他に、心理検査として、自己記入式である TCI (Temperament and Character Inventory), BDI (Beck Depression Inventory), STAI (State Trait Anxiety Inventory), MOCI (Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory) を施行しており、現在、罹患群: n = 20, 健常群: n = 53 より回答を得ている。また、3 テスラ頭部 MRI を用いた研究も開始しており、今後 Voxel Based Morphometry により健常群や統合失調症群と関心領域の体積比較を行っていく予定である。

【参考文献】

- 1) Kunugi H, Hattori M, Kato T, et al : Serotonin transporter gene polymorphisms : ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. Mol Psychiatry 2 : 457-462, 1997.
- 2) Masoliver E, Menoyo A, Pérez V, et al : Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder. Psychiatr Genet 16 : 25-29, 2006.
- 3) Bozina N, Peles AM, Sagud M, et al : Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder. World J Biol Psychiatry : 1-8, 2007.
- 4) Adler LE, Pachtman E, Franks RD, et al : Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry 17 : 639-654, 1982.
- 5) Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, et al : Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. Schizophr Bull 13 : 669-678, 1987.
- 6) Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, et al : Sensory gating in schizophrenics and normal controls : effects of changing stimulation interval. Biol Psychiatry 25 : 549-561, 1989.
- 7) Olincy A, L Martin : Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. Am J Psychiatry 162 : 43-49, 2005.

【質疑応答】

質疑者 非常に多くの検査をされているようですが、実際にはどれぐらいの期間で検査されるのでしょうか。期間を長くとると、その間に症状が変化してしまったりといろいろ難しい面もあるのではないかと思います。

織部（演者） 躁病相の場合には検査自体が難しくてなかなかできないため、症状が落ち着いたときに患者さんの了解を得て検査していることがほとんどです。できるだけ同じ病相において検査をするようにして、なるべく1週間以内にまとめて行っていますが、場合によっては期間があくこともあります。

単極性うつ病と双極性うつ病の鑑別

Differential diagnosis of bipolar and monopolar depression



川崎弘詔(写真) 織部直弥 神庭重信

Hiroaki KAWASAKI, Naoya ORIBE and Shigenobu KANBA

九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野

◎今日のうつ病の概念は多様化しており、うつ病における診断・治療における種々の問題点が明らかになってきている。そのなかでも、もっとも重要な問題は単極性うつ病と双極性うつ病の鑑別である。精神疾患の診断基準として採用されている操作的診断基準である Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: IVth Edition (DSM-IV-TR) においては、感情障害のなかに、双極性障害と単極性障害の2つのカテゴリーとして分類が行われている。しかし、初回エピソードがうつ病相の場合、その鑑別が非常に重要な問題となる。双極性障害と単極性障害では薬物療法やその他の治療法が異なり、最初の段階での誤診はその後の予後に大きく影響するからである。本稿では、双極性うつ病および単極性うつ病の鑑別およびそれらの疫学的データについて報告したい。

Key word : うつ病, 大うつ病性エピソード, 躁病性エピソード, 単極性うつ病, 双極性障害, Bipolarity, 感情障害

現在、精神疾患の診断基準として採用されている操作的診断基準である DSM-IV-TR のなかに記載されている診断カテゴリーにおいて、従来の躁うつ病、およびうつ病は感情障害のカテゴリーのなかで取り扱われている。そのなかに、双極性障害と単極性の大うつ病性障害の2つのサブカテゴリーが規定されている¹⁾。

本診断基準に厳密に従って診断を行えば、初回エピソードのうつ病相は単極性か双極性が明らかにならず、結果的に誤診という形に帰結してしまうことになる。両者それぞれに対する治療法も異なり、その治療効果にも当然影響があることから、患者自身の心理社会的機能が長期間損なわれることになってしまう。このため、単極性うつ病と双極性うつ病の鑑別診断は重要でありかつ必要なことであり、現在までに多くの報告がなされている。

今日のうつ病の概念は多様化しており、うつ病における診断・治療における問題点となっているが、今回著者らが記述する、“単極性うつ病と双極性うつ病の鑑別について”という問題もその大きな問題のひとつとしてとらえられると考えられ

る²⁾。

上記の DSM-IV に従えば、双極性障害と単極性の大うつ病を区別するのは躁病/軽躁病エピソードあるいは混合性エピソードの病歴上の有無である。したがって、その基準に素直に従うならば、うつ病エピソードを満たす患者に対して、その人に躁病エピソードあるいは混合性エピソードが出現するまでは単極性のうつ病と診断しなくてはいけないことになる。しかし、周知のように、双極性障害と単極性うつ病では症候学的違いのみならず、治療法や経過についても異なる点が非常に多いため、治療の初期で鑑別する必要性が出てくる³⁾。

本稿では双極性うつ病と単極性うつ病の見分け方について、現在までに報告されている知見ならびに考え方について紹介していきたい。

上述したように、双極性障害のうつ病相の患者はしばしば大うつ病障害患者と誤診される可能性が高い。その理由としては、双極性障害の初発の感情障害エピソードがしばしばうつ病エピソードであり、また双極性障害の患者群のなかに最初の

躁病エピソードを発現する以前に、多数のうつ病エピソードを経験する群がいるからであると推測されている³⁾。

双極性障害Ⅰ型あるいはⅡ型の患者群を長期間観察すると、躁病あるいは軽躁病エピソードよりもうつ病エピソードのほうがより頻回に出現することもその理由になりうると考えられる。また、躁病の症状は患者によってなかなか誇張して表現されず、躁病相の病歴上の存在を見逃してしまう場合が多いことも指摘されている。このような理由で、臨床家が双極性障害に関して正しい診断をするのに、最初のエピソードから10年以上かかってしまうことも珍しくないという報告もある⁴⁾。

現在における双極性障害と単極性障害の治療

双極性障害のうつ病患者が単極性うつ病と誤って診断されると、抗うつ剤のみでの単剤治療という不適切な治療を受けることになってしまう。その結果として、このような患者は不良な予後、より重篤な症状や慢性的な感情障害エピソード、閾値下の症状を頻回に呈し、より多くの感情障害エピソードを発現し、より重篤な心理社会的機能障害を呈するようになってしまうことであろう³⁾。治療や予後の観点から双極性大うつ病と単極性大うつ病の症状プロファイルを比較し、一貫した相違点を同定することによって両者の相違を明確にする研究についていくつかの報告がなされている。Ghaemiらはこれらの研究のいくつかをレビューし単極性大うつ病と比較し、双極性大うつ病は、①より少ない身体的活動性、②少ない体重減少、③より長い睡眠時間、④より多くの精神運動性抑制症状がみられるとした⁵⁾。それらに加えて双極性大うつ病は、⑤不安症状や怒りの症状の合併が少なく、⑥身体的な訴えが少ないことと相関していると報告している⁵⁾。最近の報告では双極性大うつ病は、①より精神病像を伴いやすい、②より高い頻度で精神運動抑制症状を伴う、③持続した変化がない気分症状、④無快感、⑤無価値感、⑥過眠、⑦鉛管状麻痺を伴いやすいと報告している⁶⁾。

単極性うつ病と双極性うつ病の疫学的な研究

National Depressive and Manic-Depressive Associationが2000年に行った調査によると、双極性障害の有病率は3.4%であった⁷⁾。しかし、正しい診断に至るまでに10年近くを要することもまれではなく、2/3以上は他の精神疾患と誤診されているといわれている。なかでも単極性うつ病と診断されているケースがもっとも多く、双極性障害患者の1/3に上ると報告されている⁷⁾。

また、Akiskalらの1995年における論文によると、入院例が大部分を占める単極性うつ病患者559名を最長11年間経過観察したところ、そのうち22名(3.9%)が双極Ⅰ型障害へ、48名(8.6%)が双極Ⅱ型障害へ移行していると報告している⁸⁾。

Goldbergらによる2001年の報告によると、74名の若年性の単極性うつ病の入院例を対象にした研究において、15年間観察した後、躁病相が約19%に認められ、加えて軽躁病エピソードが27%に出現したことを報告している⁹⁾。

また、DSM-IV-TRにおいても大うつ病シングルエピソードのうち、将来的に約5~10%の頻度で躁病エピソードが出現し、双極Ⅰ型障害となることが記述されている¹⁾。

このように、双極性障害の患者が単極性のうつ病と誤診される理由としては以下の理由が考えられている。すなわち、双極性障害はうつ病エピソードでの発症が多いこと¹⁰⁾、最初の躁病エピソードに先んじて多くのうつ病エピソードを経験していることが多いこと、双極性障害の経過を通じて、うつ病エピソードのほうが躁病エピソードよりも数が多いこと¹¹⁻¹³⁾、さらには患者は躁病エピソードについてはしばしば過小に報告しがちだということなどである¹⁴⁾。

両者に対する治療法の違いと、誤診をした場合の問題点

APA(American Psychiatry Association)のガイドラインによると、単極性うつ病に対する薬物療法では軽症、中等度、重症によらず抗うつ薬の使用が推奨されている¹⁵⁾。一方、双極性うつ病に対してはlithiumまたはlamotrigineの単剤療法が第一

選択薬とされており、抗うつ薬による単剤療法はすべきではないとされている。SSRIなどの抗うつ薬は単極性うつ病に対しては有効であるが、双極性うつ病に対して用いる場合は lithium などの気分安定薬への“add-ons”として用いるべきであるとされている。同様に、TMAP(Texas Medical Algorithms Project)による双極性障害の治療指針でも第1段階は lamotrigine による単剤療法が推奨されており、2000年版では第2段階で加えるとされていた抗うつ薬が¹⁶⁾、2005年版では第4段階に格下げされている¹⁷⁾。精神療法に関しては、対人関係療法、認知行動療法は単極性うつ病に対する効果が認められており、双極性うつ病に対する有効性も期待されている¹⁷⁾。

双極性障害の患者を単極性のうつ病と診断して治療した場合には、症状の重症化や慢性化、再発の増加を招き、最終的には患者の社会的機能が一段と障害されてしまう。また、双極性障害に対する安易な抗うつ薬の使用によりラピッドサイクラー化が促進されるおそれもある。逆に、単極性うつ病の患者を双極性障害と診断し、気分安定薬による治療を行うことも副作用や抗うつ効果が不十分なことにより予後を悪化させることが予測できる。このように、双極性、単極性の区別は非常に重要であり、うつ病エピソードで来院した患者に対しても、つねに双極性障害との鑑別を念頭においておかなければならない。

どのように鑑別するのか

単極性うつ病と双極性うつ病を区別する特徴に関しては、現在までにいくつかの報告がある。たとえば、Mitchell らによると、単極性うつ病と比較して双極性うつ病では精神病症状(psychotic features)、焦燥感(restlessness)、アンヘドニア(anhedonia)、無価値感(worthlessness)、過眠(hypersomnia)、鉛管麻痺(leaden paralysis)などの訴えが多いという¹⁸⁾。

しかし、各研究の間で統一した見解が得られているわけではなく、ときには矛盾する報告がされている場合もある。たとえば、Ghaemi らによると、双極性うつ病では気分の変動が大きいとされているが⁵⁾、Mitchell らは双極性うつ病では一貫して単

調な気分がみられるとしている¹⁸⁾。他にも、Ghaemi らは双極性うつ病においては不安症状は少ないと報告したが¹⁹⁾、Simon らは双極性うつ病では全般性不安障害やパニック障害の併発が多いという報告をした²⁰⁾。多くの研究では双極性うつ病では非定型な特徴、あるいは過眠、過食といった“reverse neurovegetative”な特徴がみられると報告しているが、これもすべての研究で一致しているわけではない。同様に、いくつかの研究では双極性うつ病においてメランコリック症状が多くみられることを報告しているが、これもすべての研究でみられるわけではない。

このような不一致の理由としては、双極性うつ病の比較対照となる単極性うつ病群が均一でないことや、サンプル数が少ないことなどが考えられる。

Perlis らは、アメリカで実施された3つの大規模な多施設共同研究に参加した精神病症状のない外来患者のデータを用い、双極性障害患者と大うつ病性障害の患者を比較した²¹⁾。これは双極性うつ病と単極性うつ病の比較研究としてはいままでで最大規模のものである。

大うつ病性障害患者のデータは1999～2001年の間にアメリカで行われた多施設共同、ダブルブラインド、ランダム化、placebo-controlledである2つの臨床研究から用いた。これらの臨床研究の採用基準は、①Mini-international Neuropsychiatric Interview(M.I.N.I.)により大うつ病性障害と診断されたもの、②Clinical Global Impression(CGI)が4点以上、Hamilton Depression Rating Scale(HAM-D)の総得点が15点以上でのものであった²¹⁾。

双極性障害患者のデータは13カ国で実施された多施設共同、ダブルブラインド、ランダム化、placebo-controlledである臨床研究からのものを用いている。この臨床研究の採用基準は、①Structured Clinical Interview for DSM-IVで双極性障害I型と診断されたもの、②Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)の総得点が20点以上のものであった²¹⁾。

上記のいずれにおいても、18歳以下のもの、自殺のリスクが高いと判断されたもの、物質依存の

表 1 双極性うつ病と単極性うつ病の症候学的相違

	単極性うつ病	双極性うつ病
臨床症状	身体化症状が多い(とくに筋肉、呼吸器、泌尿生殖器に関する) 不眠、認知障害、悲哀感が多くみられる 精神病症状の合併は少ない	精神運動抑制症状が強い 恐怖感が強い 精神病症状の合併が多い 少ない体重減少 焦燥感、無快感、無価値観が強い
大うつ病、躁病の家族歴	少ない	家族歴の存在が多い
発症年齢	遅い	若年発症例が多い
過去のエピソード数	少ない	うつ病エピソードが多い
結婚歴	有意差なし	有意差なし

あるもの、妊娠または授乳中のものは除外されている。

さらに、今回の双極性うつ病と単極性うつ病の比較研究を行うにあたっては、入院患者と精神病症状を伴う患者は除外された。また、上記の大うつ病性障害の臨床研究はアメリカのみで行われていたため、双極性障害の臨床研究に参加した患者のうち、アメリカ以外のもののデータは除外されている。

以上より、477人の双極性障害患者と1,074人の大うつ病性障害の患者のデータが抽出され、比較された。その結果、双極性うつ病では単極性うつ病と比べて発症年齢が低いこと、双極性障害の家族歴が多いこと、うつ病エピソードの数が多いことが示された。また、Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)と Hamilton Depression Rating Scale(HAM-D)の結果からは恐怖は双極性うつ病により多くみられるが、悲哀感、不眠、認知障害、身体化症状は単極性うつ病により多くみられることが指摘された²¹⁾。以上の結果をまとめると表1のようになる。

こうした特徴を把握しておくことで、初診時に双極性障害に発展するおそれのある抑うつ患者を特定し、より慎重な経過観察を行うことができると考えられる。

SAD-P

最後に、Solomonらが、双極性うつ病と単極性うつ病を区別するために考案したスクリーニングテストである、Screening Assessment of Depression-Polarity(SAD-P)について紹介したい¹⁹⁾。

SAD-Pに用いる項目を決定するために、調べられたサンプルは、1978～1981年の間にうつ病エピソードを主訴として National Institute of Mental Health-Collaborative Program on the Psychobiology of Depression-Clinical Studiesに参加したものであり、双極I型障害が91人、双極II型障害が52人、単極性うつ病が338人であった。これらのサンプルは以後20年にわたってフォローされている。これらのサンプルから得られたデータをもとにスクリーニングテストを作成し、交差検定するため、サンプルを3つのグループに振り分けて(the bipolar I index sample, the bipolar I cross-validation sample, the bipolar II cross-validation sample)、統計学的解析を行っている¹⁹⁾。

その結果、双極I型障害と単極性うつ病の間にもっとも相違がみられた3つの特徴をSAD-Pの項目として使用している。その3つの特徴とは、①現在のうつ病エピソード中に幻覚が存在したこと、②現在のエピソード以前に、うつ病エピソードがひとつ以上存在していること、③第一度親族に大うつ病あるいは躁病エピソードの家族歴があること、である。各項目に該当すればそれを1点とし、合計が2点か3点であった場合、現在のうつ病エピソードは双極性障害の一部である可能性が高いとしている。著者らの評価によると、このSAD-Pは、the bipolar I index sampleでは0.82、the bipolar I cross-validation sampleでは0.72、the bipolar II cross-validation sampleでは0.58の感度で双極性障害を特定できたと報告されている。また、the bipolar I index sampleでは0.36、the bipolar I cross-validation sampleでは0.29、the bipolar II

cross-validation sample では 0.27 の陽性適中率であったとされている¹⁹⁾。

このテストは項目が3つと非常に簡便であり、かつ初診時に判断できるものばかりであるため、双極性うつ病と単極性うつ病の区別をするツールとして期待でき、さらなる妥当性の検討が望まれる。

おわりに

以上、双極性うつ病と単極性うつ病における問題点について文献をもとに考察を行った。両者を区別することは治療方法の違い、また、その後の予後経過に大きく影響する。両者を区別する方法について現在までの知見をまとめたが、やはり経過を詳細に観察し、わが国においても大規模な prospective な臨床研究が必要であろう。外国の研究の結果がわれわれにあてはまらないことは常々起こることである。とくに、双極性障害、単極性うつ病においては、わが国固有の文化的背景や社会状況などもあり、重要な問題であると思われる。

両者の治療についても海外からは新しい薬も含めて多くの報告があるが、それらは日本では治験中あるいは適応取得の予定がなく、関係諸機関の協力で、治療薬が増えてほしいと考える。いったん診断が正確に行われると、感情安定化薬という比較的効果が認められる薬剤の使用、およびあらたな感情調整薬および非定型抗精神病薬の発売と適応拡大も海外では行われているということで、わが国でも今後、これらの流れに沿って治療効果の大幅な改善が期待できると考えられる。

今後はこれらの特徴をもって、うつ病をみたときに、双極性か単極性を念頭におき、双極性障害の鑑別診断をつねに考慮するべきであろうと考える。

上記にも記載したが、わが国においては諸外国同様、大規模な疫学的調査が必要であり、また双極性うつ病と単極性うつ病の判別を簡便に行えるスケールの作成など、よりいっそうの臨床研究の結果の蓄積およびその検討が必要であると思われる。

文献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IVth ed. Text Version (DSM-IV-TR), 2000.
- 2) 広瀬徹也 : うつ状態(抑うつ症候群)という「状態像診断」の今日的意義. 臨床精神医学, **34**(5) : 537-542, 2005.
- 3) Benazzi, F. : Symptoms of depression as possible markers of bipolar II disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **30**(3) : 471-477, 2006.
- 4) Berk, M. et al. : Diagnosing bipolar disorder : how can we do it better? *Med. J. Aust.*, **184**(9) : 459-462, 2006.
- 5) Ghaemi, S. N. et al. : Antidepressants in bipolar disorder : the case for caution. *Bipolar Disord.*, **5**(6) : 421-433, 2003.
- 6) 大森哲郎 : 双極性障害は誤診されやすい. 臨床精神医学, **35**(10) : 1395-1398, 2006.
- 7) Hirschfeld, R. M. et al. : Screening for bipolar disorder in the community. *J. Clin. Psychiatry*, **64**(1) : 53-59, 2003.
- 8) Akiskal, H. S. et al. : Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, **52**(2) : 114-123, 1995.
- 9) Goldberg, J. F. et al. : Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am. J. Psychiatry*, **158**(8) : 1265-1270, 2001.
- 10) Lewinsohn, P. M. et al. : Bipolar disorders in a community sample of older adolescents : prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **34**(4) : 454-463, 1995.
- 11) Judd, L. L. and Akiskal, H. S. : The clinical and public health relevance of current research on subthreshold depressive symptoms to elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **10**(3) : 233-238, 2002.
- 12) Judd, L. L. and Akiskal, H. S. : Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Curr. Psychiatry Rep.*, **5**(6) : 417-418, 2003.
- 13) Judd, L. L. and Akiskal, H. S. : The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population : re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J. Affect Disord.*, **73**(1-2) : 123-131, 2003.
- 14) Hirschfeld, R. M. et al. : Perceptions and impact of bipolar disorder : how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*, **64**(2) : 161-174, 2003.
- 15) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association. *Am. J. Psychiatry*, **151**(12 Suppl) : 1-36, 1994.
- 16) Toprac, M. G. et al. : The Texas Medication Algorithm Project Patient and Family Education Pro-

- gram : a consumer-guided initiative. *J. Clin. Psychiatry*, **61**(7) : 477-486, 2000.
- 17) Suppes, T. et al. : The Texas implementation of medication algorithms : update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry*, **66**(7) : 870-886, 2005.
- 18) Mitchell, P.B. et al. : Major advances in bipolar disorder. *Med. J. Aust.*, **181**(4) : 207-210, 2004.
- 19) Solomon, D. A. et al. : Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P). *J. Clin. Psychiatry*, **67**(3) : 434-442, 2006.
- 20) Simon, N.M. et al. : Comparing anxiety disorders and anxiety-related traits in bipolar disorder and unipolar depression. *J. Psychiat. Res.*, **37**(3) : 187-192, 2003.
- 21) Perlis, R.H. et al. : Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am. J. Psychiatry*, **163**(2) : 225-231, 2006.

* * *

特集***

双極性障害

双極性障害の脳画像

鬼塚 俊明 神庭 重信

Key Words

双極性障害, MRI, 関心領域, voxel-based morphometry

1 はじめに

1980年代より統合失調症者において側脳室拡大があることが繰り返し報告されてきたが¹⁴⁾, 1990年代に入ると高解像度Magnetic Resonance Imaging (MRI)を使用した研究が盛んになり, さまざまな精神疾患において, 正常者との微細な脳構造の違いが報告されてきた^{18,25,31)}。特に統合失調症者に関する研究が精力的になされてきたが²⁵⁾, 近年では, 双極性障害においても脳構造研究にてさまざまな知見が得られている¹⁸⁾。

脳画像研究には, 主に頭部CTやMRIを使った脳構造研究, および機能的MRI, PET, SPECT, NIRS, 脳波, 事象関連電位などをツールとした脳機能研究があるが, 本稿ではMRIを使った脳構造研究に焦点を当ててレビューを行うこととする。MRIによる脳構造研究には主にVoxel-Based Morphometry (VBM)を用いて検索する方法と, 手書きにより関心領域体積を測定する方法とがある。しかし, 関心領域体積測定法で検出された脳体積の違いが, VBM法で

は検出されないということもあり, Giuliania¹⁷⁾は, 概してVBM法は脳構造の違いがどこにみられるかという仮説生成に役立つ方法であると述べている。

本稿では最近の双極性障害のMRI研究に焦点を当てて述べるが, 上記のような違いがあるので, 関心領域法とVBM法とを分けてレビューを行う。また, 研究報告にはpositive studyが多く公表されやすいというバイアスがあるので, その裏で多くのnegative studyがあるであろうということに留意していただきたい。

2 双極性障害のMRI研究

Hajek¹⁸⁾の最近の双極性障害のMRI研究のレビューによれば, 辺縁系-視床-皮質, 辺縁系-線条体-淡蒼球-視床など情動に関連した回路, 前帯状回に関する報告が多くみられるという。

1. 関心領域法

手書きにより関心領域体積を測定する方法は, 熟練した験者が行う必要があり, かつ計測に多くの時間がかかるという欠点がある。しかし, VBM法に比べ単純な方法であり, 今日でもスタンダードな方法の1つであるといえる。ここでは主だった関心領域ごとに得られた所見

のレビューを試みることにする。

1) 扁桃核

双極性障害における扁桃核体積に関する報告は比較的多い。特に青年期の双極性障害者で扁桃核体積が減少しているという報告がいくつかみられる^{6,11,13}。一方で、成人の双極性障害者で扁桃核体積が増加しているという報告も認められる^{7,32}。最近のBlumbergら⁵による青年期の双極性障害者を対象とした2年間のフォローアップ研究では、扁桃核体積が減少しており、その体積に変化はなかったとされている。これらの結果を考慮して、青年期までは正常者に比べ双極性障害者で扁桃核体積が減少しており、その後体積は増加していくのではないかという説が提唱されている¹⁸。双極性障害者でのみ左扁桃核体積と年齢に有意な正の相関が認められたという報告¹²や、manic episodeの回数と扁桃核体積に有意な正の相関が認められたという報告²¹がその説を支持していると考えられている。筆者の経験では扁桃核体積は全脳体積に比べ非常に小さく、T1強調画像では境界が不鮮明であるように思われる。信頼性を高めるためには、その雑音を超える大きなサンプルサイズの研究や、上記の説を裏づける基礎的研究の蓄積が望まれる。

2) 海馬

Frazierら¹⁶は43人の若年双極性障害者(平均11歳)、20人の正常対照者(平均11歳)の海馬体積を比較し、双極性障害者での体積減少を報告した。またStasserら³³は、23人の精神病症状を伴う双極性障害者、15人の精神病症状を伴わない双極性障害者、44人の正常対照者の海馬体積を測定し、精神病症状を伴う双極性障害者において左側海馬体積減少の傾向を認めたと報告した。Hirayasuら¹⁹は精神病症状を伴う初発感情障害者(主に躁状態の双極性障害者)において、左海馬体積の減少が認められたと報告している。一方、Beyerらの比較的高齢の双極性障害者を対象とした研究⁴では、36人の双極性障害者(平均58歳)と29人の正常対照者(平均61

歳)の海馬体積測定が行われ、双極性障害者の左側海馬体積が有意に大きいという結果が得られている。彼らは海馬体積増大をリチウムによる治療の結果ではないかと解釈した。双極性障害者の海馬に関するMRI所見を解釈する際には、精神病症状の有無、投与されている薬物の影響を考慮するべきであろう。

3) 帯状回

Sassiら³⁰は11人の未服薬双極性障害者(平均38歳)、16人のリチウム単剤服薬中双極性障害者(平均33歳)、39人の正常対照者(平均37歳)の帯状回体積を比較し、未服薬双極性障害者にのみ左前帯状回体積減少が認められたと報告した。また、同じ研究グループからの報告であるが、Kaurら²¹は16人の若年双極性障害者(平均16歳)と正常対照者(平均17歳)の帯状回体積を比較し、左前帯状回、両側後帯状回の体積減少を報告した。しかしながら、27人(平均24歳)の双極性障害者と22人の正常対照者(平均24歳)を対象とした最近の研究³⁶では、帯状回体積に有意差は認められなかったという。帯状回に関する所見を解釈する際には、薬物の影響を考慮する必要があるかもしれない。

4) 線条体

Bayerら³は36人の比較的高齢の双極性障害者(平均58歳)、35人の正常対照者(平均62歳)の尾状核体積を比較し、右側尾状核体積減少を報告した。しかし、Sanchezら²⁹の15名の比較的高齢の双極性障害者(平均16歳)、21人の正常対照者(平均17歳)の尾状核・被殻体積を比較した研究では、体積に有意差は認められなかったという。彼らの研究では、双極性障害者群のみに年齢と両側尾状核体積、年齢と左被殻体積に有意な負の相関が認められた。この結果から、彼らは線条体の発達に双極性障害の病態に関連があると述べている。一方でDelBelloら¹³は、23人の双極性障害者(平均16歳)と20人の正常対照者(平均17歳)の被殻体積を比較し、双極性障害者の被殻体積が有意に大きかったと報告した。また統合失調症者に関する研

究であるが、尾状核体積は非定型抗精神病薬の投与にて増大するということが報告されている¹⁰⁾。以上から、線条体に関する研究では、双極性障害者の年齢、薬物の影響を考慮するべきであろう。

5) その他の部位

前述以外にもMRI研究では、さまざまな部位における双極性障害者と正常者との脳構造の違いが報告されている。例えば、Brambillaら⁸⁾は16人の双極性障害者と27人の正常対照者の脳梁面積を比較し、双極性障害者は脳梁面積が小さいと報告している。また、Millisら²⁷⁾は小脳虫部体積が双極性障害者で減少していたと報告

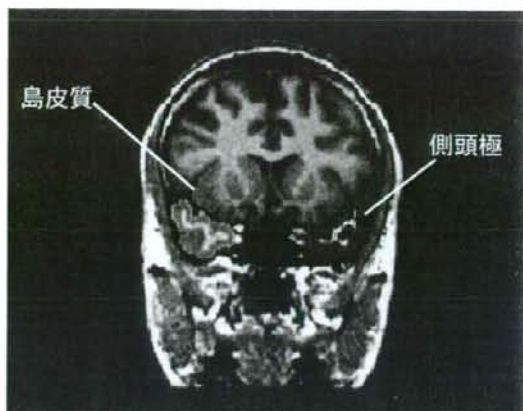


図1 冠状断における側頭極・島皮質

(文献20より改変)

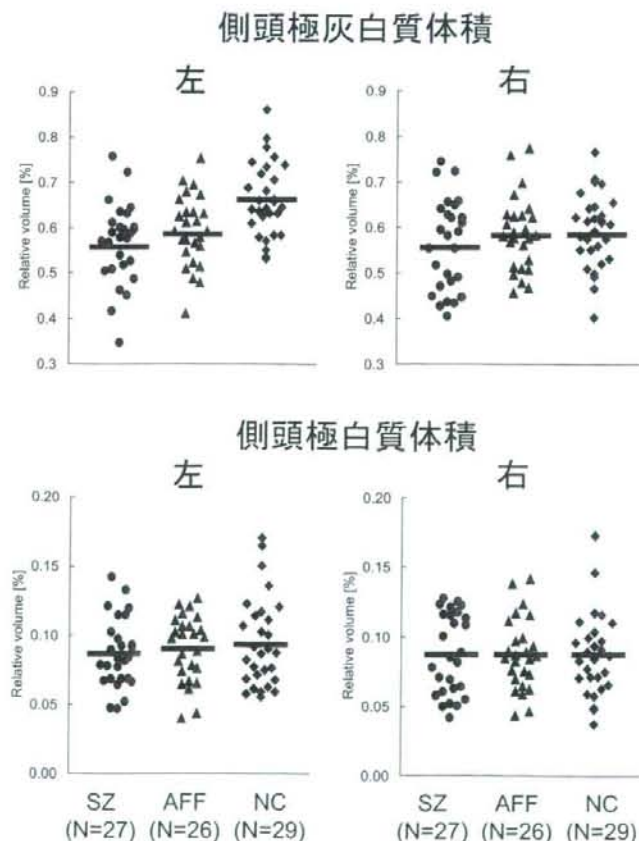


図2 統合失調症者(SZ), 精神病的症状を伴う感情障害者(AFF), 正常対照者(NC)の側頭極灰白質・白質体積を示した散布図

縦軸は、関心領域体積÷頭蓋内体積の値(%)であり、散布図中の横線は平均値を示している。感情障害者と統合失調症者の両方に有意な左側頭極灰白質体積減少が認められるが、白質体積に有意差はない。

(文献20より改変)

表 最近のVBM法によるMRI研究の所見

報告	対象者	年齢	所見
Adlerら ¹¹⁾	32BD 27NC	31.2 ± 9.4 30.5 ± 9.7	灰白質 BDにて前帯状回, 前頭前野腹側, 紡錘状回, 一次運動野および補足運動野の一部増加 BDにて上頭頂葉の減少
Brunoら ¹⁹⁾	39BD 35NC	39.1* 34.8*	灰白質および白質のどちらにおいてもBDと正常者の差はみられず
Dicksteinら ¹⁵⁾	20BD 20NC	13.4 ± 2.5 13.3 ± 2.3	灰白質 (Optimized VBM) BDにて左前頭前野背外側部の減少 海馬, 眼窩前頭皮質においては差はみられず
Lochheadら ²³⁾	11BD 31NC	38.2 ± 10.8 36.0 ± 14.0	灰白質 (Optimized VBM) BDにて左側頭葉腹内側部, 両側帯状回の減少 BDにて左島皮質, 左紡錘状回皮質の増加 (Standard VBM) BDにて左側頭葉腹内側部の減少 BDにて左島皮質の前頭頭頂弁蓋, 両側視床の増加
Lyoora ²⁴⁾	39BD 43NC	38.3 ± 11.6 35.7 ± 10.1	灰白質 BDにて正常者に比べ左前部帯状回, 左内側前頭回隣接部, 右下前頭回, 右中心前回の減少
McIntoshら ²⁶⁾	26BD† 49NC	40.5 ± 12.1 35.3 ± 11.1	白質 BDにて左内包前脚の減少
Nugentら ²⁸⁾	36BD 65NC	39.0 ± 8.1 38.0 ± 11.8	灰白質 BDにて後帯状回の減少 未治療BDにて治療中BDに比べ上側頭回の減少 治療中BDで正常者に比べ眼窩前頭皮質外側部の減少 白質 BDにて眼窩部と後帯状回の増加
Wilkeら ³⁰⁾	10BD 52NC	14.5 ± 1.8 14.5 ± 1.3	灰白質 BDにて両側基底核の増大 BDにて前部帯状回, 両側側頭葉内側部, 眼窩前頭皮質の減少

BD=bipolar disorder, NC=normal control

* 論文中に標準偏差の記載なし

† BD with family history of BD

している。Kasaiら²⁰⁾は精神病症状を伴う初発感情障害者(主に躁状態の双極性障害者), 初発統合失調症者, 正常対照者の側頭極・島皮質灰白質体積を測定し, 感情障害者と統合失調症者の両方に左側頭極灰白質体積減少が認められ, 統合失調症者のみに島皮質灰白質体積減少が認められたと報告した(図1, 図2)。このように双極性障害のMRI研究では, 統合失調症を含む他の精神疾患との共通性・異種性を検索していくことが今後重要となるであろう。

2. VBM法での所見

VBM法は, 各個人のMRI画像データを脳座標上に変換し, 空間正規化をすることによって動的に全脳の形態解析を行う方法である。サイズによる関心領域法に比べ, 広範な部位が自動的に解析され, 測定者の違いに左右されないという特徴がある。最近のいくつかのVBM法を使ったMRI研究の所見を表にまとめた。よくしてみると必ずしも一致した所見が得られているわけではないが, 帯状回に関する所見

いようである。関心領域法の項で述べたように、VBM研究においても結果を解釈する場合には、対象者の年齢、治療歴を考慮するべきであろう。またVBM法でも、standard VBMは、欧米の健常者のデータから作成したテンプレートや解剖学的部位がその位置に存在している確率情報を用いて空間正規化するのに対して、optimized VBMは、研究対象からなるサンプルを基に作成したテンプレートや位置の確率情報による画像処理を導入して空間正規化や組織の解剖学的部位の分類の精度を高めた方法といわれている³⁵⁾。今後はLochheadら²⁸⁾のように、standard VBM, optimized VBMを同時に行い検討するという研究も必要であろう。さらに、一部の研究でなされているように^{22,34)}、手書きによる関心領域法とVBM法の両方を行い正常者との比較を行うことも必要であろう。本稿では触れなかったが、表に示されるように、白質の異常も双極性障害患者にて繰り返し報告されており、Hajekら¹⁸⁾は双極性障害における白質異常の重要性も指摘している。

3 おわりに

最近の双極性障害のMRI研究に焦点を当て、手書きによる関心領域法とVBM法での研究の所見を紹介した。MRI研究では扁桃核、帯状回、線条体に関する報告が多いが、十分に一致した所見は得られていないようである。つまり、双極性障害者に認められる正常者との脳構造の違いは現在のMRIで検出できる閾値付近にあるため、研究対象者の偏りに大きく結果が左右されるのではないかと考えられる。今後は、より大きなサンプルサイズの研究、より強い磁場でのMRI研究が必要であろう。

文献

- Adler CM, Levine AD, DelBello MP et al : Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 58 : 151-157, 2005
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T et al : An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48 : 147-162, 2000
- Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne M et al : Caudate volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 19 : 109-114, 2004
- Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne ME et al : Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 12 : 613-620, 2004
- Blumberg HP, Fredericks C, Wang F et al : Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volume in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 : 570-576, 2005
- Blumberg HP, Kaufman J, Martin A et al : Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 1201-1208, 2003
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M et al : MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 37 : 287-295, 2003
- Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB et al : Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 54 : 1294-1297, 2003
- Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M et al : A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain* 127 : 2433-2440, 2004
- Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM et al : Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 151 : 1430-1436, 1994
- Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N et al : Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44 : 565-573, 2005
- Chen BK, Sassi R, Axelson D et al : Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56 : 399-405, 2004
- DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP et al : Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6 : 43-52, 2004
- Dennert JW, Andreasen NC : CT scanning and

- schizophrenia: a review. *Psychiatr Dev* 1 : 105-122, 1983
- 15) Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC et al : Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 734-741, 2005
 - 16) Frazier JA, Chiu S, Breeze JL et al : Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162 : 1256-1265, 2005
 - 17) Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD et al : Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 74 : 135-147, 2005
 - 18) Hajek T, Carrey N, Alda M : Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 7 : 393-403, 2005
 - 19) Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF et al : Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 155 : 1384-1391, 1998
 - 20) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al : Insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenic and affective psychosis: differences and similarities. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 1069-1077, 2003
 - 21) Kaur S, Sassi RB, Axelson D et al : Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162 : 1637-1643, 2005
 - 22) Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF et al : Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *NeuroImage* 17 : 1711-1719, 2002
 - 23) Lochhead RA, Parsey RV, Oquendo MA et al : Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry* 55 : 1154-1162, 2004
 - 24) Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL et al : Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 55 : 648-651, 2004
 - 25) McCarley RW, Wible CG, Frumin M et al : MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45 : 1099-1119, 1999
 - 26) McIntosh AM, Job DE, Moorhead TW et al : Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 56 : 544-552, 2004
 - 27) Millis NP, DelBello MP, Adler CM et al : MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162 : 1530-1532, 2005
 - 28) Nugent AC, Milham MP, Bain EE et al : Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *NeuroImage* 30 : 485-497, 2006
 - 29) Sanches M, Roberts RL, Sassi RB et al : Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disord* 7 : 153-158, 2005
 - 30) Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP et al : Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry* 56 : 467-475, 2004
 - 31) Seidman LJ, Valera EM, Makris N et al : Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57 : 1263-1277, 2005
 - 32) Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW et al : Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56 : 254-260, 1999
 - 33) Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER et al : Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry* 57 : 633-639, 2005
 - 34) Wilke M, Kowatch RA, DelBello MP et al : Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res* 30 : 57-69, 2004
 - 35) 山末英典, 笠井清登 : Voxel-based morphometryによる精神疾患の検討. *臨床脳波* 47 : 735-741, 2005
 - 36) Zimmerman ME, DelBello MP, Getz GE et al : Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 8 : 281-288, 2006