

第 106 回日本精神神経学会総会

教育講演

双極性障害の診断と治療

寺尾 岳，後藤 慎二郎，帆秋 伸彦，王 育梅，荒木 康夫，河野 健太郎

(大分大学医学部精神神経医学講座)

広く認められている操作的な診断基準に基づく双極性障害診断を振り返った上で、新しい考え方をすなわち双極スペクトラム診断の現状を説明した。特に、発揚気質を有する人にうつ病が生じた場合には Akiskal は双極Ⅳ型障害として扱うが、この発揚気質と関連する生物学的要因が双極性障害の生物学的基盤と関連するか、すなわち双極スペクトラムのひとつとして扱う根拠があるのか、我々の講座の帆秋が中心になって検討したのでその成果を紹介した。次に双極性障害の治療に関して、特に躁病急性期の治療に関してここ数年来、非定型抗精神病薬が気分安定薬を席巻している。欧米の治療ガイドラインを眺めることで、躁病はもちろん、双極性うつ病、維持期の薬物療法を整理した。気分安定薬の使い分けにも触れた上で、ラモトリギンについても効果や副作用を説明した。最後に、双極性障害の不安定仮説とそれに基づく対人関係・社会リズム療法を取り上げ、包括的な治療を紹介した。

＜索引用語：双極性障害，双極スペクトラム，発揚気質，気分安定薬，非定型抗精神病薬＞

1. はじめに

双極性障害の概念が広がるにつれて、うつ病の中にも躁的因子を有するものが存在することが注目されている。これらを双極スペクトラムとして診断・治療することの重要性が強調されているが、躁的因子をまったく持たず双極性障害ともっとも離れた位置に存在するはずの「正真正銘のうつ病」と双極スペクトラムの線引きをどこで行うかに関しては結論が出ていない。このような状況を考慮し、双極性障害の診断と治療に関して解説を試みたい。

2. 双極性障害の診断

双極性障害の診断に際しては、横断的のみならず縦断的な検討が要請される。その上で、気分エ

ピソードの組み合わせで疾患診断を考える。気分エピソードとは、ひとつひとつの病相のことであり、うつ病の病相であれば気分が落ち込み始めて底をつき、再び上がり始めて正常気分に戻るまでの一周期をうつ病エピソードと言う。DSM-IV-TRでは気分エピソードとして、躁病エピソード、混合エピソード、軽躁病エピソード、大うつ病エピソードなどが操作的に定義されている。

なお、躁病エピソードと軽躁病エピソードの違いは、それぞれの定義によるのであるが、以下のようになる。

- 1) 幻覚や妄想はしばしば躁病エピソードに生じるが、軽躁病エピソードには決して生じない。
- 2) 躁病エピソードは機能を大きく損なうが、

軽躁病エピソードは若干障害する程度で、むしろ機能が改善されることもある。特に創造性や芸術性が発揮されたり、仕事の能率が向上したり、対人関係が活性化されるなど、時によっては良い面もある。

- 3) 躁病エピソードはしばしば入院を必要とするが、軽躁病エピソードは必要としない。
- 4) 躁病エピソードは軽躁病エピソードよりも長く持続する。
- 5) 躁病エピソードでは観念奔逸を生じるが、軽躁病エピソードでは創造的な思考から、さらには観念奔逸に至るものまでさまざまである。
- 6) 軽躁病エピソードでは危険を伴う行為に手を出すことがあるがそれほど深刻ではなく、躁病エピソードでは深刻で危険な行為に進んでしまうことがある。

このように、違いを整理すると両者は区別可能であるが、問題は躁病エピソードと軽躁病エピソードの区別ではなく、正常気分に埋もれた軽躁病エピソードの抽出および正確な同定である。上記の2)や5)に示したように、軽躁病エピソードは患者本人にとっては必ずしも苦痛にはならず、むしろ活動性の上がる「良好な」状態であるために、病的な状態と把握されにくいのである。

さて双極性障害の診断にあたっては、DSM-IV-TRに従うと、躁病エピソードもしくは混合エピソードが1回でもあれば双極Ⅰ型障害と診断される。軽躁病エピソードの場合には大うつ病エピソードが他の時期に確認された場合に双極Ⅱ型障害と診断される。というよりはむしろ、大うつ病性障害と診断されていた患者に軽躁病エピソードが確認された場合に、双極Ⅱ型障害という双極性障害へ診断変更されと言った方が適切かもしれない。つまりは、双極Ⅱ型障害という疾患概念に基づく診断操作は、単極性うつ病の中から双極性うつ病を抽出する営為であると考えられる。

次に、双極性うつ病の見つけ方を説明する。Stahl⁹⁾は、以下の3つの視点を提唱している。

1) 現在の症状に注目せよ

過眠、過食、不安症状の合併、精神運動制止、気分変動性、精神病症状、自殺念慮などは、単極性うつ病よりも双極性うつ病に生じやすい。

2) 過去に注目せよ

発症年齢が若いこと、うつ病エピソードの再発が多いこと、うつ病の罹病期間が長いこと、症状の急速悪化と急速改善、繰り返し離婚したり転職することなどは、単極性うつ病よりも双極性うつ病に生じやすい。

3) 抗うつ薬への反応に注目せよ

何種類もの抗うつ薬に反応しないこと、逆に抗うつ薬に急速に反応すること、抗うつ薬によって不眠、焦燥感、不安感など賦活症状が生じることは、単極性うつ病よりも双極性うつ病に生じやすい。

双極性うつ病を疑う要素としての躁的因子に関しては、抗うつ薬誘発性の(軽)躁病エピソード、頻回のうつ病エピソード、季節関連性(冬季うつ)、双極性障害の家族歴、若年発症、産後発症、過眠、不安感、焦燥感、混合状態、うつ病エピソードの遷延化、発揚気質、循環気質などがさまざまな研究者によって指摘されている。これらがさらに発展して双極スペクトラム概念が構築されつつある。たとえば、Akiskalによる双極1/4型障害、1/2型障害、Ⅰ1/2型障害、Ⅱ型障害、Ⅱ1/2型障害、Ⅲ型障害、Ⅲ1/2型障害、Ⅳ型障害、Ⅴ型障害、Ⅵ型障害などである^{1,9)}。これらはいまだ広く認められたものではないが、うつ病に潜む躁的因子を抽出するための有力な武器になると考えられる。

実際の臨床場面では、目の前の患者が双極Ⅰ型障害やⅡ型障害に該当しないか否かを考え、該当しない場合であっても躁的因子がないか目を配る必要がある。逆に「正真正銘のうつ病」がわかれば、それ以外が躁的因子を有するうつ病、すなわち双極スペクトラムではないかということになる。おそらく、それは心的エネルギーがきわめて乏しく、とても気分変動を起こしきれない「制止の強いうつ病」か、あるいは「弱力性、無力性のうつ病」に

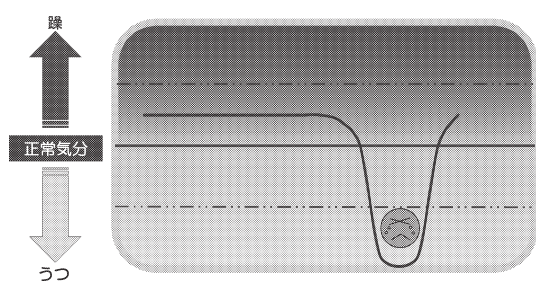


図1 発揚気質のうつ病（双極Ⅳ型障害）

双極Ⅳ型障害：発揚気質を有する人が大うつ病性エピソードを経験した場合の気分障害である。発揚気質を有するだけの段階では医療機関にかからないであろうから、大うつ病性エピソードを生じた段階で受診すると考えられる。（文献9）

なるのかもしれないが、今後の検討が必要である。

3. 健常者における発揚気質と中枢セロトニン機能や睡眠覚醒リズムの検討

発揚気質の人がうつ病を発症した時には、双極Ⅳ型障害という双極スペクトラムに該当するという考えがある（図1）。ということは、発揚気質そのものに何らかの生物学要因が存在して、それがのちのち、双極性障害の発症を誘導する生物学的基盤を構成する可能性が示唆されるのである。この点に着目して帆秋らは、健常成人56名を対象に、「発揚気質は、その人の活動性や睡眠・覚醒リズム、中枢セロトニン機能と関連しており、その一部が気分障害へ発展する生物学的基盤を構成する」という仮説を設定した上で、この仮説を行動科学的手法や内分泌学的手法を用いて検証した。重回帰分析の結果、図2に示すように、発揚気質の傾向が高くなるほど、日光照射量が増加し、睡眠時間の変動が大きくなり、中枢セロトニン神経機能が低くなることが判明した。これらの所見は双極性障害で既に認められている所見とも共通しており、発揚気質から双極性障害へ発展する生物学的基盤を示していると考えられる。このことは、実は予防医学的にも重要なことであって、後述する双極性障害の不安定仮説を念頭に置くと、発揚気質者においてはたとえば睡眠時間をほぼ一

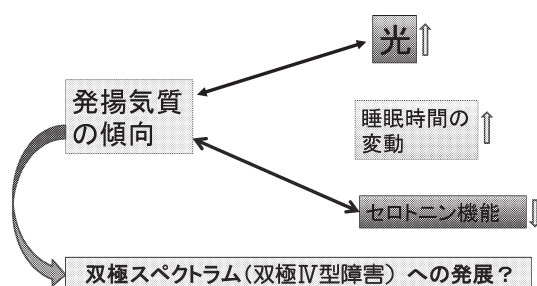


図2 発揚気質と関連する生物学的要因

定に保つことにより双極性障害の発症が防げるかもしれないのである。

4. 双極性障害の治療

双極性障害の治療薬として、まず挙げるべきは気分安定薬である^{7,9)}。気分安定薬は、気分が低い時には正常気分へ持ち上げてくれ、気分が高い時には正常気分へ抑えてくれ、気分が正常の時にはそれを長続きさせてくれる薬物と期待される。一言で言えば、「正常気分へ導く薬」と言える。抗うつ薬がもつばら気分を持ち上げる作用に終始するのは、大きく異なる。気分安定薬には、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンがあるが、欧米ではラモトリギンも使用されている。本邦ではバルプロ酸やカルバマゼピンはもともと抗てんかん薬として承認され、その後に気分安定薬として認められた。ラモトリギンも抗てんかん薬として承認されたが、本邦では現時点ではまだ気分安定薬として認められていない。

5. リチウム

リチウムは原子番号3番の元素であり、アルカリ金属に属する。リチウムは水道水や食物から微量摂取され、健常者における血中リチウム濃度はおよそ0.001 mEq/Lである。この値は他のアルカリ金属の血中濃度、たとえばカリウムが3.5～5.0 mEq/L、ナトリウムが135～155 mEq/Lであるのに比べて、極端に低い濃度である。リチウムはその血中濃度が0.4～1.0 mEq/Lに入るように投与量を調整するが、躁病エピソードの患

表1 リチウムの副作用

- ・手指の微細な振戦 (27 %)
- ・多尿 (30~35 %)
- ・甲状腺機能低下 (5~35 %)
- ・記憶障害 (28 %)
- ・体重増加 (19 %)
- ・鎮静 (12 %)
- ・消化器症状 (10 %)
- ・徐脈, まれに SSS
- ・皮膚症状
- ・催奇形性
- ・リチウム中毒 (慢性, 急性): NSAIDs
との併用は避けるべき
- ・セロトニン症候群 (SSRIs との併用)

頻度は長期使用によるもの

(Ehret and Levin, 2006 を改変)

表2 バルプロ酸の副作用

- ・吐き気 (7~34 %)
- ・過鎮静 (7~16 %)
- ・血小板減少 (27 %), 白血球減少
- ・頭痛 (10 %)
- ・歩行失調 (7 %)
- ・脱毛 (5~6 %)
- ・体重増加 (6 %)
- ・うつ (4~5 %)
- ・肝機能障害
- ・高アンモニア血症
- ・膀胱炎
- ・催奇形性
- ・併用薬の濃度を上げる

頻度は長期使用によるもの

(Ehret and Levin, 2006 を改変)

者には 1.0 mEq/L 近くの比較的高い濃度が必要となることが多い。したがって、初期投与量は 600~800 mg/日であっても、最終的には 1200~2000 mg/日に達することもある。このように、大量のリチウムを投与せざるをえない背景には、躁病患者には高濃度のリチウム濃度が必要となることが多い他に、彼らがしばしば過剰な水分摂取を行い、なかなか血中リチウム濃度が上がらないという事情もある。投与量の調整中は少なくとも毎週 1 回は血中濃度を測定し、リチウム中毒に至らないように注意すべきである。また、非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用はリチウム中毒に至る危険性があるために避けるべきである。

6. バルプロ酸やカルバマゼピン

バルプロ酸の抗てんかん薬としての有効血中濃度は 50~100 $\mu\text{g/mL}$ とされていたが、最近の研究では抗躁効果を発揮するための有効血中濃度は 70 $\mu\text{g/mL}$ を超える必要があることが明らかにされた。また、躁病エピソードにバルプロ酸を投与する場合に、最初から高用量を负荷して鎮静作用を発揮させようという方法がある。カルバマゼピンに関しては、抗てんかん薬としての有効血中濃度が 5~10 $\mu\text{g/mL}$ とされてきたが、抗躁効果を発揮するための有効血中濃度に関して十分な検討は行われていない。カルバマゼピンの方がバルプ

ロ酸よりも鎮静作用が強いという印象があるが、その分ふらつきや過鎮静なども生じやすいので注意が必要である。ラモトリギンに関しては、いまだ血中濃度測定はなされておらず、全身症状を伴う重篤な薬疹 (スティーブンス・ジョンソン症候群) に注意しながら少量から漸増することが必要である。なお、リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギンの副作用²⁾を表 1~4 に示した。

これら気分安定薬の使い分けに関して今までの知見を総合すると、再発が少なく古典的な躁病 (多幸感や爽快気分を前景としたもの) にリチウムは抗躁効果を発揮しやすい (図 3)。また、躁病エピソードからうつ病エピソードに転じ正常気分に回復する M-D-I 再発パターンをとり、再発が少なく古典的な躁病にリチウムは予防効果を発揮しやすい (図 4)。

さて、ここ数年来、非定型抗精神病薬が統合失調症のみならず双極性障害の治療に応用されている。本邦でも近い将来、オランザピンやアリピプラゾールが双極性障害にも保険適応を取得する予定である (校正時には既にオランザピンは双極性障害における躁症状に対する適応取得)。欧米における双極性障害の治療ガイドラインのいくつか³⁾を表 5~7 に示したが、ほぼ共通している対応としては以下の通りである。

表3 カルバマゼピンの副作用

- ・めまい (44 %)
- ・SIADH (5～40 %)
- ・傾眠 (32 %)
- ・吐き気 (29 %)
- ・嘔吐 (18 %)
- ・薬疹 (13 %)
- ・うつ (7 %)
- ・徐脈性不整脈 (7 %)
- ・血小板減少, 白血球減少
- ・併用薬の濃度を下げうる

頻度は長期使用によるもの
(Ehret and Levin, 2006 を改変)

表4 ラモトリギンの副作用

- ・めまい (38 %)
- ・頭痛 (29 %)
- ・吐き気 (19 %)
- ・傾眠 (14 %)
- ・薬疹 (10 %)
- ・不眠 (6 %)
- ・うつ (4 %)
- ・手指振戦 (4 %)
- ・Stevens-Johnson 症候群
(子供 0.8 % : 成人 0.3 %)

頻度は長期使用によるもの
(Ehret and Levin, 2006 を改変)

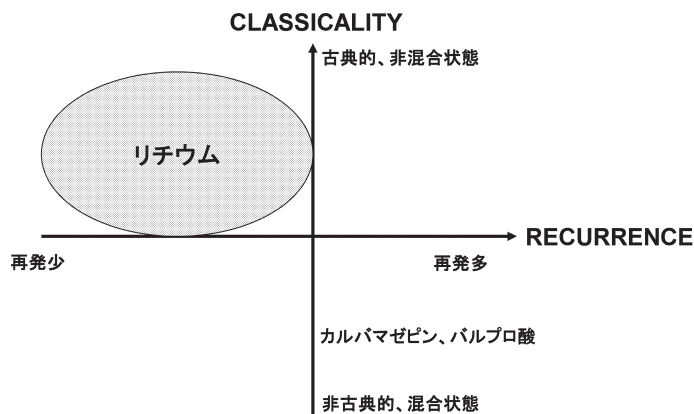


図3 抗躁効果(寺尾, 和田: 双極性障害の診断・治療と気分安定薬の作用機序, 2010)

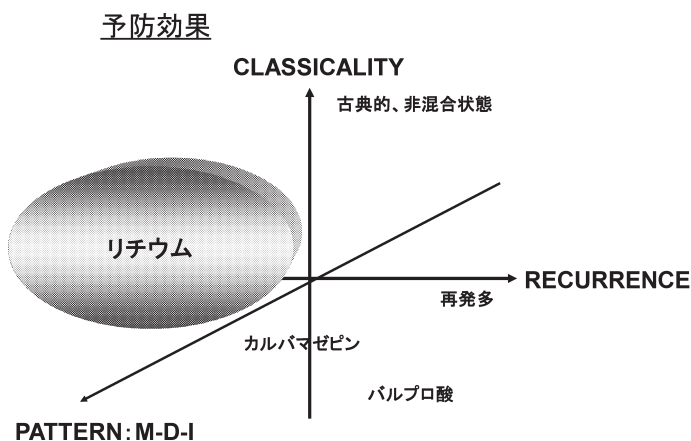


図4 予防効果(寺尾, 和田: 双極性障害の診断・治療と気分安定薬の作用機序, 2010)

表5 急性躁病

アルゴリズム	第一選択薬	第二選択薬	第三選択薬
TMAP(2007)	Li, Vp, Arp, Qtp, Ris, Zip, Olz/Cbz (忍容性に注意) 混合状態: Vp, Arp, Ris, Zip	第一選択薬2剤の併用 (AAP から2剤, Arp, Clozを除く)	Li, Vp, AAPs, Cbz, Ocbz, TAP から2剤の併用 (AAP 2剤, Clozを除く)
WFSBP(2009)	Arp, Ris, Vp (妊娠可能な女性を除く), Zip, Li (維持期を加味した場合)	他の第一選択薬への変更 重症: 第一選択薬の併用	
APA(2002, 2005)	重症: Li/Vp + 抗精神病薬 (Olz, Ris, Zip, Arp, Qtp) 軽症から中等症: Li, Vp, Olz	第一選択薬の併用や未使用の薬剤への変更: Vp > Li (混合状態), Olz, Ris, Cloz, Cbz, Ocbz, ECT	
CANMAT(2009)	Li, Vp, Olz, Ris, Qtp (XR), Arp, Zip, Li/Vp + Ris/Qtp/Olz/Arp	他の第一選択薬への変更または併用	他の第一選択薬への変更または併用, 又は Cbz, ECT, Li + Vp, Ase, Li/Vp + Ase, Pal
NICE(2006)	重症: Olz, Qtp, Ris, Li/Vp は反応者のみ 軽症: Li, Vp	Li/Vp + 非定型抗精神病薬	ECT

略語: Li, リチウム; Vp, バルプロ酸; Olz, オランザピン; Ris, リスペリドン; Cbz, カルバマゼピン; Qtp, クエチアピン; Arp, アリピプラゾール; Zip, ジプラシドン (本邦未発売); Ocbz, オクスカルバゼピン (本邦未発売); Hal, ハロペリドール; Ase, アセナピン (本邦未発売); Pal, パリペリドン (本邦未発売); Cloz, クロザピン; AAP, 非定型抗精神病薬; TAP, 定型抗精神病薬 (Fountoulakis and Vieta, 2008 を改変)

- 1) 急性躁病に対してはリチウムやバルプロ酸などの気分安定薬やオランザピンやリスペリドンなどの非定型抗精神病薬を投与し、重症の場合にはそれらの併用を行う。
- 2) 双極性うつ病に対しては、リチウムやラモトリギンなどの気分安定薬が気分安定薬と抗うつ薬の併用を行い、けっして抗うつ薬の単独投与はしない。
- 3) 維持療法に関しては、急性期治療で投与した薬物を継続する。

本邦ではまだ保険適応をとっていないが、ラモトリギンが双極性うつ病や維持療法において、単剤投与で第一選択薬のひとつに取り上げられていることが注目される。

7. 双極性障害の非薬物療法 (対人関係・社会リズム療法) と生活指導

Goodwin と Jamison が「睡眠・覚醒リズムを

含む日常生活のリズムの破たんが双極性障害の経過に影響を与える」という双極性障害の Instability Hypothesis (不安定仮説) を提唱し、他の研究者も Social Zeitgeber Theory of Mood Disorders として同様の仮説を提唱している。この仮説に若干の説明を加えると以下になる。

たとえば、大事な人との別れがあったとする。この日から夜が眠れなくなり、次第に落ち込んでうつ病エピソードを生じたという。従来の考え方では、「大事な人との別れ」という体験の内容に注目して、このようなつらいことがあったからうつ病エピソードの発現に結びついたと考える。しかし、不安定仮説では、体験の内容よりもその体験によって就寝時刻が遅くなったり、睡眠時間が短くなったり、あるいは起床時刻が早くなったり、すなわち睡眠・覚醒リズムの乱れが生じることこそがうつ病エピソードの発現に結びついたと考える。

表6 双極性うつ病

アルゴリズム	第一選択薬	第二選択薬	第三選択薬
TMAP(2007)	重症例や躁病エピソードの存在：antimanic+La それ以外：La	Qtp または OFC	Li, La, Qtp の併用 または OFC
WFSBP(2010)	抗うつ薬+気分安定薬, SSRI+Li/La/VP/Cbz	第一選択薬の併用, 増強療法, ECT	
APA(2002, 2005)	Li, La, OFC, Qtp, 重症例：Li+抗うつ薬, ECT (妊婦にも)	第一選択薬の併用, La, Bupr, Paroxetine の付加, ECT, pharmacotherapy, 抗うつ 薬+気分安定薬	
CANMAT(2009)	Li, La, Qtp, QtpXR, Li/ Vp+SSRI, Olz+SSRI, Li+ Vp, Li/Vp+Bupr	Qtp+SSRI, Vp, Li/Vp+ La, Mod の付加	Cbz, Olz, Vp, Li+Cbz, Li+Pramx, Li/Vp+Venf, Li+MAOI, ECT, Li/Vp/ AAP+TCA, Li/Vp/Cbz+ SSRI+La, EPA などの付加
NICE(2006)	SSRI+気分安定薬	SSRI+Li/Vp+Quet, Mrz/ Venf+気分安定薬	ECT

略語：La, ラモトリギン；Bupr, プロピオン；Mrz, ミルタザピン；Venf, ベンラファキシン（本邦未発売）；Pramx, プラミベキソール；OFC, オランザピンとフルオキサセチン（本邦未発売）の併用；Mod, モダフィニル（Fountoulakis and Vieta, 2008 を改変）

表7 維持療法

アルゴリズム	第一選択薬	第二選択薬	第三選択薬
TMAP(2007)	躁・軽躁・混合状態の後：Li, Vp, La, Olz, うつの後：抗うつ薬+La, La	躁・軽躁・混合状態の後：Arp うつの後：Li	躁・軽躁・混合状態の後：Cbz または Cloz うつの後：Antimanic+効果の あった抗うつ薬（OFC を含む）
WFSBP(2004)	Li, La, AAP, Li+Cbz/Vp 躁症状が中心：AAP（特に Olz), Li（急速交代型） うつ症状が中心：La 精神病症状：AAP	Vp, Cbz	
APA(2002, 2005)	急性期治療で効果のあった薬物 継続 Li, La, Vp, AAP	Cbz, Ocbz, ECT, psychotherapy	AAP や抗うつ薬の追加
CANMAT(2009)	Li, La, Vp, Olz, Qtp, Li/ Vp+Qtp, Ris LAI, Ris LAI の付加, Arp（躁に対して）, Zip の付加	Cbz, Li+Vp, Li+Cbz, Li/ Vp+Olz, Li+Ris, Li+La, OFC	Phenytoin の付加, Cloz の付 加, ECT の付加, Topiramate の付加, omega-3-脂肪酸の付 加, Ocbz や Gabapentin の付加
NICE(2006)	抗うつ薬の中止, Li/Olz/Vp の 継続	第一選択薬の併用	第一選択薬の併用+La/Cbz

略語：LAI, long acting injection
(Fountoulakis and Vieta, 2008 を改変)

この仮説が正しければ、常日頃から何があるかと寝る時刻や起きる時刻を一定の時刻に保つ努力をしていれば、うつ病エピソードや躁病エピソードが再発する危険性が減ることになる。実際に双極性障害の患者で治療に抵抗性もしくは病状が遷延する方には、昼まで寝て深夜すぎまで寝ない方が多い。

このようなことから、欧米では対人関係・社会リズム療法 (Interpersonal and Social Rhythm Therapy: IPSRT) が双極性障害に用いられ、薬物療法と併用することで双極性障害の治療に貢献できると考えられている^{4,6)}。

IPSRT は対人関係療法 (Interpersonal Psychotherapy: IPT) と社会リズム療法 (Social Rhythm Therapy: SRT) の2つの治療から構成される。まず、IPT は、うつ病の精神療法のひとつとして 1970 年代に開発されたもので、患者の現在の対人関係と抑うつ症状の關係に焦点をあてた「今ここで (here and now)」の治療であり、幼児期の体験に遡ることはない。もしも、IPT によって対人関係における葛藤が軽減されるならば睡眠・覚醒リズムも改善され、生活リズムがより安定し、ひいては双極性障害の再発が予防できると期待される。このため、IPT を双極性障害の患者に対しても適用しようとするわけである。

次に、SRT は、睡眠・覚醒リズムや生活リズムの乱れを自覚ないし指摘してそれを矯正しようとする。リズムの乱れを自覚させる方法は、患者に 3, 4 週間の期間 Social Rhythm Metric (SRM) をつけてもらう。これは毎日の活動記録表のようなもので、起床時刻、最初に他人と会った時刻、食事の時刻、就寝時刻などを記入する。記入された表を利用して、まずは短期目標 (たとえば、朝は 7 時に起きることを 1 週間続けること) を達成し、次に中期目標 (たとえば、規則正しい睡眠・覚醒リズムを 1 カ月維持すること) をクリアし、最後に長期目標 (たとえば、仕事に就くこと) へたどりつくようにするものである。

8. おわりに

双極性障害の診断に関して、まずは DSM-IV-TR に基づく診断と、最近注目されている双極スペクトラム概念に言及した。次に、発揚気質などの気質へ目を向け、これらが双極スペクトラムへ発展する過程における生物学的な基盤を考察した。双極性障害の治療に関しては、まずはリチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンなど広く認められた気分安定薬を取り上げ、ラモトリギンにも言及した。最後に、このような薬物療法に加え、双極性障害の不安定仮説に則った生活リズム療法も取り上げた。我々は生活習慣とメンタルヘルスに関して、拙著⁸⁾をまとめているので興味のある方は参考にしていただきたい。

文 献

- 1) Akiskal, H.S., Pinto, O.: The evolving bipolar spectrum. *Psychiatr Clin North Am*, 22; 517-534, 1999
- 2) Ehret, M.J., Levin, G.M.: Long-term use of atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Pharmacotherapy*, 26; 1134-1147, 2006
- 3) Fountoulakis, K.N., Vieta, E.: Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11; 999-1029, 2008
- 4) Frank, E., Swartz, H.A., Kupfer, D.J.: Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 48; 593-604, 2000
- 5) Stahl, S.M.: Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications, 3rd ed. Cambridge University Press, New York, 2008
- 6) Sylvia, L.G., Alloy, L.B., Hafner, J.A., et al.: Life events and social rhythms in bipolar spectrum disorders: a prospective study. *Behav Therapy*, 40; 131-141, 2009
- 7) 寺尾 岳: 21 世紀のリチウム療法. 新興医学出版社, 東京, 2006
- 8) 寺尾 岳, 寺尾未知: 生活習慣とメンタルヘルス. 新興医学出版社, 東京, 2007
- 9) 寺尾 岳, 和田明彦: 双極性障害の診断・治療と気分安定薬の作用機序. 新興医学出版社, 東京, 2010