

## DSM-5の混合性の特徴と Benazzi の混合性うつ病： うつ状態における双極性障害と単極性うつ病の鑑別には いずれが有効か？

武島 稔<sup>1,2)</sup>, 岡 敬<sup>1,3)</sup>

Minoru Takeshima, Takashi Oka

【目的】閾値未満の躁・軽躁症状を伴う大うつ病エピソードは、混合性うつ病と呼ばれ、双極性を示唆する特徴として注目されている。DSM-5は、この概念を「混合性の特徴」という特定用語に採用した。混合性の特徴には易怒性、精神運動性の焦燥、注意散漫は躁・軽躁症状とみなさないという除外規定があるが、これには異論がある。今回、双極性障害と大うつ病性障害を鑑別するという目的での混合性の特徴の有用性を、これら3症状を含めて躁・軽躁症状を評価する Benazzi の提唱する混合性うつ病と比較した。【方法】217例の大うつ病エピソード患者（双極II型障害57例、特定不能の双極性障害35例、大うつ病性障害125例）を対象に、両者の頻度、双極性障害の診断能に関する操作特性を比較した。【結果】Benazziの混合性うつ病、DSM-5の混合性の特徴は、ともに大うつ病性障害に比較し、双極性障害で有意に多かった（前者：62.0%対12.8%， $p<0.0001$ ，後者：7.6%対0%， $p<0.0021$ ）。しかし、混合性の特徴の頻度は極めて低かった。上記3症状を含めた躁・軽躁症状の数による双極性障害の診断能の受信者動作特性曲線の曲線下面積は、上記3症状を除外した躁・軽躁症状の数によるそれと比較して大きかった（0.798，95%信頼区間0.736～0.859対0.722，95%信頼区間0.654～0.790）。双極性障害の診断感度/特異度は、DSM-5の混合性の特徴が5.1%/100%，Benazziの混合性うつ病が55.1%/87.2%だった。【結論】DSM-5の混合性の特徴の定義は、Benazziの混合性うつ病に比較して、双極性障害と大うつ病性障害を鑑別する目的には限定的にすぎる。この所見を確定するためには、双極I型障害を含んだ対象で大うつ病エピソード期間中の躁・軽躁症状を評価するツールを使用した研究が必要である。

<索引用語：混合状態，混合性うつ病，双極性障害，大うつ病性障害，混合性の特徴>

### はじめに

混合状態は、躁・うつ両症状が併存する状態像であり、初めてそれを体系的に記述したのはドイツの Kraepelin, E. である<sup>19)</sup>。彼は、精神活動の3領域（気分、思考、意欲）の減弱・興奮の2極の組み合わせから混合状態を説明した。3領域は必

ずしも同じ極に位置するとは限らず、1領域が他の2領域の対極にあれば、混合状態であるというのが彼の見解である。つまり、 $2^3=8$ 通り考えられる気分状態のうち、実に6通りが混合状態となる。実際、彼は、混合状態が躁うつ病の経過の大部分を占めると主張している<sup>17)</sup>。しかし、1930年

著者所属：1) Jクリニック 2) 厚生連高岡病院 3) 十全病院精神科

本論文は、PCN誌に掲載された最新の研究論文<sup>26)</sup>を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

代初頭から混合状態への関心は失われ<sup>19)</sup>、DSM-IV-TR<sup>2)</sup>などの主要な精神科診断基準には彼の混合状態概念は採用されなかった。DSM-IV-TRの混合性エピソードは、「双極Ⅰ型障害において躁病、大うつ病両エピソードの基準を1週間以上同時に満たすもの」と極めて狭く定義されている。1990年代から、一部の研究者の間で混合状態への関心が再興し、躁病優勢の混合状態（混合性躁病：大うつ病エピソードの閾値未満のうつ症状を伴う躁病エピソード）に関する研究が始まった<sup>1,10)</sup>。うつ病優勢の混合状態（混合性うつ病：躁・軽躁病エピソードの閾値未満の躁・軽躁症状を伴う大うつ病エピソード）の研究は、やや遅れて始まった<sup>8,16,22)</sup>。混合性うつ病は、研究者によって様々な定義されるが<sup>23,28)</sup>、大うつ病エピソード期間中に3個以上の躁・軽躁症状が1週間以上存在し、診察時まで持続しているという Benazzi, F. の定義が代表的である<sup>6,7)</sup>。双極性障害にのみ存在する混合性躁病とは異なり、混合性うつ病は単極性うつ病でもみられる。近年混合性うつ病は、大うつ病エピソードにおいて双極性を示唆する特徴として<sup>6,25)</sup>、将来の双極性障害への進展を予測する因子として<sup>12)</sup>、そして、気分障害患者における最も重要な自殺リスク因子として<sup>5,27)</sup>、注目されている。双極性障害、特に双極Ⅱ型障害の診断は難しく<sup>11,14)</sup>、その早期診断と適正治療のためには混合性うつ病を捉えることは重要である。

DSM-5は、混合性エピソードを廃止し、代わって3個以上の対極症状を伴う状態を、混合性の特徴という特定用語として採用した<sup>3)</sup>。これは、双極Ⅰ型障害の躁病エピソード、双極Ⅰ、Ⅱ型障害の軽躁病エピソード、双極Ⅰ、Ⅱ型と大うつ病性障害の大うつ病エピソードに適用される。この改訂は、近年の混合状態研究の成果を取り入れたものであり、歓迎される。しかしながら、DSM-5の混合性の特徴を伴う大うつ病エピソードには、大うつ病エピソード期間中の易怒性、精神運動性の焦燥、注意散漫の3症状は、躁・軽躁症状とみなさないという規定がある。これは、これらが躁うつ両者に重複する症状であるという理由による。

この3症状は混合状態の患者で極めて普遍的に観察されることが以前から報告されており、混合状態の中核症状であるとさえ強調されてきたので、この除外規定には懸念が表明されている<sup>18,20)</sup>。著者らは、2000年代半ばから混合性うつ病の意義に注目し、大うつ病エピソード期間中に併存する躁・軽躁症状を日常臨床で記録してきた。そして、易怒性、精神運動性の焦燥、注意散漫を含む全ての躁・軽躁症状を評価する Benazzi の定義した混合性うつ病が、双極性を示唆する強力な予測因子であることを報告した<sup>24,25)</sup>。本研究では、大うつ病エピソードを呈する患者が双極性障害か大うつ病性障害かを判別する上で、DSM-5の混合性の特徴と Benazzi の混合性うつ病の、いずれが有用なのかを比較検討した。

## I. 研究の方法および結果

### 1. 方法

DSM-IV-TRに定義される双極Ⅱ型障害、特定不能の双極性障害、大うつ病性障害のいずれかに起因する大うつ病エピソードの治療のために、総合病院無床精神科外来（厚生連高岡病院）ないし精神科クリニック（Jクリニック）を2010年9月から2013年3月までに受診し、4週間以上観察できた連続症例を対象とした。この診療設定には双極Ⅰ型障害患者はほとんど受診しないので除外した。重度知的障害、認知症、発達障害、統合失調症と類縁疾患、境界性パーソナリティ障害の併存例、重篤な身体疾患合併例も除外した。

診断は、2人の著者のうちいずれかがDSM-IV-TRに準拠して行った。抗うつ薬投与中のみ軽躁を呈した症例は、大うつ病性障害とした。4日未満の軽躁病のある症例を特定不能の双極性障害とした。

本研究では、患者の初回受診時（抗うつ薬内服の有無にかかわらず）、および、以後の観察期間のうち抗うつ薬が投与されていない期間の躁・軽躁症状を集計した。Benazziの混合性うつ病は、前述の定義に従った。混合性の特徴を伴う大うつ病エピソードの定義はDSM-5に従ったが、大うつ

病エピソードの大部分の期間に存在するという躁・軽躁症状の持続期間の基準は Benazzi の混合性うつ病と同じ1週間以上とした。DSM-5では、大うつ病・軽躁病両エピソードを同時に満たせば、その時点で双極Ⅱ型障害と診断される。ゆえに、この群は別に集計した。

データは通常臨床の過程で得られ、各評価は口頭での同意のもとに行われたので、各施設倫理審査委員会は文書による同意は不要と判断した。個人情報には厳正に保護され、厚生労働省臨床研究に関する倫理指針に従い、研究目的と方法に関する告知を各施設に掲示した。

双極性障害群と大うつ病性障害群の各躁・軽躁症状、DSM-5の混合性の特徴、Benazziの混合性うつ病の頻度を $\chi^2$ 検定ないしFisherの正確確率検定で比較した。易怒性、精神運動性の焦燥、注意散漫の3症状の診断的重要性を検討するために、躁・軽躁症状数による双極性障害の診断能を表す2つの受信者動作特性曲線(receiver operating characteristic curve: ROC 曲線)、上記3症状を含めた躁・軽躁症状数によるROC 曲線と、上記3症状を除外した躁・軽躁症状数によるROC 曲線を作成し、曲線下面積(area under the curve: AUC)を比較した。グラフ左上隅から最短のROC 曲線上の点を最適カットオフ値(感度と特異度のバランスの最も優れた値)とした。Benazziの混合性うつ病、DSM-5の混合性の特徴の有無による双極性障害診断の感度・特異度は、各々前者および後者のROC 曲線上の3個以上の躁・軽躁症状の点をカットオフ値として計算した。大うつ病・軽躁病エピソードの両者を同時に満たす症例は、その時点で双極Ⅱ型障害と診断されるので、この解析から除外した。p値は両側で検定し、 $\alpha$ 水準は0.05とした。

## 2. 結果

217例〔双極Ⅱ型障害57例(26.3%)、特定不能の双極性障害35例(16.1%)、大うつ病性障害122例(56.2%)〕が本研究の対象になった。初診時年齢中央値(範囲)は40(16~88)歳、122例(56.2%)

が女性。初診時85例(39.2%)が抗うつ薬を処方されていた。

躁・軽躁症状、Benazziの混合性うつ病、DSM-5の混合性の特徴の頻度を表1に示す。全対象者の躁・軽躁症状は、精神運動性の焦燥、観念奔逸・思考競合、易怒性、注意散漫、多弁の順で多く(20%以上)みられ、他方、自尊心肥大、気分高揚は、各1例(0.5%)のみにみられた。観念奔逸・思考競合、易怒性、注意散漫、多弁、目標指向性の活動亢進、快楽的活動への熱中が、大うつ病性障害群に比べ、双極性障害群で有意に多くみられた。Benazziの混合性うつ病は、大うつ病性障害群に比べ、双極性障害群で有意に多かった(62.0%対12.8%,  $p<0.0001$ )。DSM-5の混合性の特徴も、大うつ病性障害群に比べ、双極性障害群で有意に多かった(7.6%対0%,  $p<0.0021$ )。数的には7例のみにしかみられなかった。14例が大うつ病・軽躁病両エピソードを同時に満たし、その躁・軽躁症状は、易怒性100%、注意散漫92.9%、精神運動性の焦燥85.7%、多弁71.4%、快楽的活動への熱中35.7%、目標指向性の活動亢進14.3%、睡眠欲求の低下7.1%、自尊心肥大0%、気分高揚0%だった。この群を除外しても、双極性障害群のBenazziの混合性うつ病とDSM-5の混合性の特徴は、大うつ病性障害群に比べて有意に多かった(Benazziの混合性うつ病:46.7%対12.8%,  $p<0.0001$ ; DSM-5の混合性の特徴:4.3%対0%,  $p<0.0208$ )。大うつ病・軽躁病両エピソードを同時に満たす14例は、定義上Benazziの混合性うつ病の基準も満たすが、DSM-5の混合性の特徴の基準は、除外規定のために3例しか満たさなかった。参考として全対象者中におけるBenazziの混合性うつ病、DSM-5の混合性の特徴の位置づけを図1に示す。

易怒性、精神運動性の焦燥、注意散漫を含めた躁・軽躁症状の数、およびこれら3症状を除外した躁・軽躁症状の数による双極性障害診断能のROC 曲線を図2に示す。前者のAUCは、後者より大きい傾向にあった〔0.798, 95%信頼区間(95%CI) 0.736~0.859対0.722, 95%CI 0.654~

表1 各躁・軽躁症状, Benazzi の混合性うつ病, DSM-5 の混合性の特徴の頻度 (文献 26 より引用)

	全例 (N=217)	大うつ病性 障害 (N=125)	双極 II 型・特定不能 の双極性障害 (N=92)	統計差 <sup>†</sup> (大うつ病性障害対双極 II 型・特定不能の双極性障害) (p 値)
N (%)				
躁・軽躁症状				
精神運動性の焦燥	116 (53.5)	61 (48.8)	55 (59.8)	0.1090
観念奔逸・思考競合	79 (36.4)	25 (20.0)	54 (58.7)	<0.0001
易怒性	78 (35.9)	19 (15.2)	59 (64.1)	<0.0001
注意散漫	55 (25.3)	18 (14.4)	37 (40.2)	<0.001
多弁	48 (22.1)	19 (15.2)	29 (31.5)	0.0042
目標指向性の活動亢進	25 (11.5)	9 (7.2)	16 (17.9)	0.0201
快楽的活動への熱中	18 (8.3)	2 (1.6)	16 (17.4)	0.0001
睡眠欲求の低下	11 (5.1)	3 (2.4)	8 (8.7)	0.0570
自尊心肥大	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0.4240
気分高揚	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	1.0000
Benazzi の混合性うつ病	73 (33.6)	16 (12.8)	57 (62.0)	<0.0001
大うつ病エピソードと軽躁 病エピソードの併存を除外	59 (27.2)	16 (12.8)	43 (46.7)	<0.0001
DSM-5 の混合性の特徴	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (7.6)	0.0021
大うつ病エピソードと軽躁 病エピソードの併存を除外	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (4.3)	0.0208
大うつ病エピソードと軽躁病 エピソードの併存例	14 (6.5)		14 (15.2)	

<sup>†</sup>  $\chi^2$ 検定ないし Fisher の正確確率法で計算

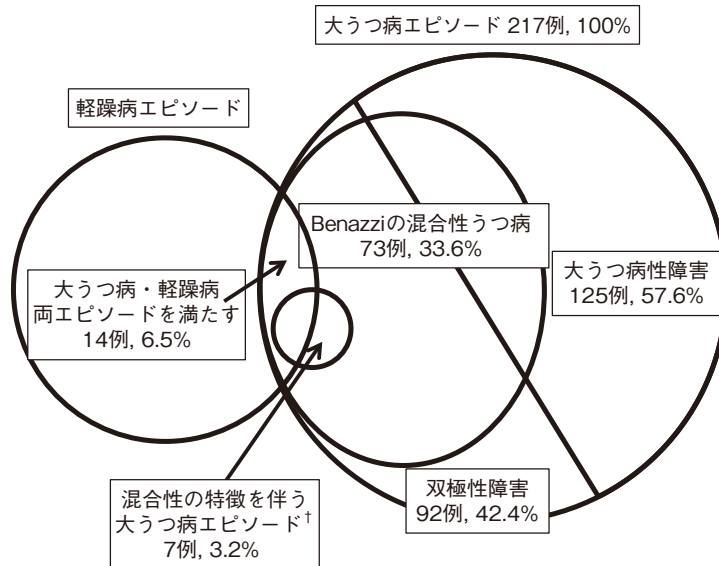


図1 全対象者における Benazzi の混合性うつ病, DSM-5 の混合性うつ病の位置づけ (文献 26 より引用)

<sup>†</sup> 混合性の特徴を伴う大うつ病エピソードの基準を満たす症例のうち, 3 例のみが大うつ病エピソードと軽躁病エピソードの両者を同時に満たしていた.

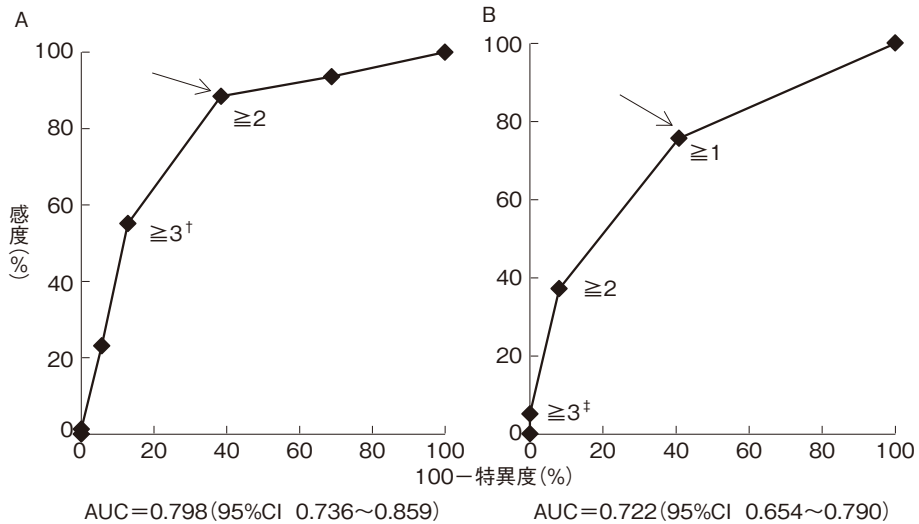


図2 易怒性、注意散漫、精神運動性の焦燥の3症状を含む躁・軽躁症状数による双極性障害診断能の受診者動作特性曲線 (A) と、3症状を含まない躁・軽躁症状数による双極性障害診断能の受診者動作特性曲線 (B) (文献 26 より引用)

記号に付記した数値は、躁・軽躁症状数、矢印は最適カットオフ値、 $^\dagger$  Benazzi の混合性うつ病の定義によるカットオフ値、 $^\ddagger$  DSM-5 の混合性の特徴の定義によるカットオフ値、略語：AUC：area under the curve, CI：confidence interval

0.790]. 前者の最適カットオフ値は躁・軽躁症状 2 個以上、後者は 1 個以上だった。これらのカットオフ値による双極性障害の診断感度と特異度は、各々、前者 88.5% と 61.6%、後者 75.6% と 59.2% だった。Benazzi の混合性うつ病、DSM-5 の混合性の特徴の各基準による双極性障害の診断感度と特異度は、前者 55.1% と 87.2%、後者 5.1% と 100% だった。

## II. 考 察

Benazzi の混合性うつ病、DSM-5 の混合性の特徴は、ともに大うつ病性障害より双極性障害で有意に多くみられたが、DSM-5 の混合性の特徴は極めて少数例にしか適合しなかった。しかも、混合性の特徴は、大うつ病・軽躁病両エピソードを同時に満たす症例よりも少なかった。この群は、定義が狭すぎると批判されてきた<sup>13,28)</sup> DSM-IV-TR の混合性エピソードに相当する。混合性の特徴は、混合性エピソードよりも広い混合状態を捕捉するために定義されたはずなので、この結果は

奇妙である。一方、Benazzi の混合性うつ病は、双極性障害の 62.0% にみられ、大うつ病・軽躁病両エピソードを満たす症例は全て Benazzi の混合性うつ病にも適合する。これは、混合状態内のスペクトラム (抑うつ寄り、両者を満たす、躁病寄り) を考慮すると自然に受容される結果である。ROC 解析では、易怒性、精神運動性の焦燥、注意散漫の 3 症状を除外せずに躁・軽躁症状を評価する方が双極性障害の診断能が優れている傾向を示した。双極性障害の診断に関して、DSM-5 の混合性の特徴は極めて高い特異度を示したが、感度は非常に低かった。一方、Benazzi の混合性うつ病は、良好な特異度を維持しつつ、DSM-5 の混合性の特徴より感度が 10 倍高かった。これらの結果は、うつ状態の患者で大うつ病性障害と双極性障害を鑑別するという目的では、Benazzi の混合性うつ病が、DSM-5 の混合性の特徴より優れていることを示唆する。今回の解析で得られた最適カットオフ値は、オリジナルの Benazzi の混合性うつ病および DSM-5 の混合性の特徴の定義に比

べ、特異度がかなり低いので、オリジナルの定義を用いる方がよいだろう。

DSM-5の混合性の特徴の頻度の低さは、大うつ病エピソード期間中の易怒性、精神運動性の焦燥、注意散漫は躁・軽躁症状とみなさないという規定に明白に由来する。本研究が示したように、この3症状は、観念奔逸・思考競合とともに、大うつ病エピソードに高頻度に併存する躁・軽躁症状であると以前から報告されてきた<sup>7,13)</sup>。Juddらは、易怒性を伴う大うつ病性障害患者には双極性障害の家族歴が多いことを報告しており<sup>15)</sup>、易怒性は単独でも双極性の特徴になるのかもしれない。精神運動性の焦燥は、双極性障害、大うつ病性障害の両群で最も多く観察された躁・軽躁症状だったが、群間に有意差は認めなかった。精神運動性の焦燥は、単独では必ずしも双極性を示唆しないのかもしれない<sup>4)</sup>。混合状態は躁うつ両症状の併存であると理解されるので、気分高揚、自尊心肥大など中核的躁症状と、抑うつ気分、興味喪失、罪責感や希死念慮など中核的うつ症状が併存する状態を混合状態の理念型と考える見解はあるだろう。だが、本研究が示すように、実臨床では大うつ病エピソード期間中に気分高揚や自尊心肥大が併存することは稀である。Bertschyらは、純粋なうつ状態、純粋な躁状態、そして全ての混合状態の亜型(抑うつ寄り、躁うつ両基準を満たす、躁病寄り)を含む気分障害の全局面でみられる症候について主成分分析を行った<sup>9)</sup>。彼らは、典型的な抑うつ症状を一極とし、多幸的で活動的な典型的躁症状を他方の極とする「躁/うつ成分」、易怒性に強い因子負荷量を示し、注意散漫や精神運動性の焦燥にも関連する「不快成分」、そして「睡眠障害」の3つの成分を得た。不快成分は躁病・大うつ病両エピソードを満たす混合状態患者で最も高く、純粋なうつ病、純粋な躁病を示す患者では低かった。混合状態は、中核的うつ症状から中核的躁症状までの症候のスペクトラムを背景に、易怒性、精神運動性の焦燥、注意散漫、観念奔逸・思考競合など、目標指向性のない気分・思考・意欲の興奮が前景に立つ状態像だと理解した

方がよいかもかもしれない。

なお、Benazziの混合性うつ病は双極性を示唆するものではあるが、その患者が双極性障害に罹患していることを直ちに意味するものではない。大うつ病性障害患者の多くも本研究でBenazziの混合性うつ病を呈していた。双極性障害の過剰診断を避けるために、過去および通院中の躁・軽躁病エピソードの厳密な評価が必須である。

本研究の限界は、第一に、典型的な臨床設定を反映して躁・軽躁症状を評価するための特別なツールを使用しなかったことである。躁・軽躁症状は経験ある精神科医が評価し、その頻度は既存の報告とほぼ同等だったが、ごく軽い症状を見逃した可能性はある。適切なツールの使用は、研究の信頼度をより高めたであろう。第二に、本研究では双極I型障害を対象にしなかった。混合状態の全体像を把握するには双極I型障害を含んだ研究が必要である。

結論として、DSM-5の混合性の特徴の定義は、Benazziの混合性うつ病に比べて、うつ状態患者で双極性障害と単極性うつ病を鑑別するには限定的にすぎることが示された。この所見を確定するには、双極I型障害を対象に含み、躁・軽躁症状を評価する適切なツールを用いた研究が必要である。

## おわりに —展 望—

DSMは、精神病理学的な洞察に欠けると忌避すべき対象でもないし、墨守すべき聖典でもない。DSMは、新規研究知見を集積して改訂を行う作業を反復することで、精神疾患の病態解明と、より有効な治療方策を導くための物差しとしての意義があると著者らは思う。うつ病は極めてheterogeneousな病態である。その生物学的原因の解明が期待されるが、予後と結びついた精緻な精神症候学的分類ができなければ、生物学的研究の対象もheterogeneousな集団になり、再現性のある成果は得難いであろう。DSM-5が混合状態概念を取り入れた意義はその点で大きいだが、その定義

は、なお不完全であると著者らは考える。本研究の上梓後も、混合性の特徴の問題点を指摘した論文が発表されている<sup>21)</sup>。将来、適正な改訂が行われることを期待したい。

#### 利益相反

武島は、グラクソ・スミスクライン株式会社から講演料を受けた。岡には開示すべき利益相反はない。

謝辞 Jクリニック職員である永栄香苗、山岸由香両氏のデータ収集へのご協力に感謝します。

#### 文 献

- 1) Akiskal, H. S., Hantouche, E. G., Bourgeois, M. L., et al. : Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania : findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord*, 50 ; 175-186, 1998
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, text revision. American Psychiatric Association, Washington, D. C., 2000
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Arlington, 2013
- 4) Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., et al. : Does psychomotor agitation in major depressive episodes indicate bipolarity? Evidence from the Zurich Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259 ; 55-63, 2009
- 5) Balazs, J., Benazzi, F., Rihmer, Z., et al. : The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression : implications for suicide prevention. *J Affect Disord*, 91 ; 133-138, 2006
- 6) Benazzi, F. : Which could be a clinically useful definition of depressive mixed state? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26 ; 1105-1111, 2002
- 7) Benazzi, F. : Defining mixed depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 932-939, 2008
- 8) Benazzi, F., Akiskal, H. S. : Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study : the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord*, 67 ; 115-122, 2001
- 9) Bertschy, G., Gervasoni, N., Favre, S., et al. : Phenomenology of mixed states : a principal component analysis study. *Bipolar Disord*, 9 ; 907-912, 2007
- 10) Cassidy, F., Murry, E., Forest, K., et al. : Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *J Affect Disord*, 50 ; 187-201, 1998
- 11) Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., et al. : Duration of untreated bipolar disorder : missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 127 ; 136-144, 2013
- 12) Fiedorowicz, J. G., Endicott, J., Leon, A. C., et al. : Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 168 ; 40-48, 2011
- 13) Goldberg, J. F., Perlis, R. H., Bowden, C. L., et al. : Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder : findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*, 166 ; 173-181, 2009
- 14) Hirschfeld, R. M., Lewis, L., Vornik, L. A. : 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 ; 161-174, 2003
- 15) Judd, L. L., Schettler, P. J., Coryell, W., et al. : Overt irritability/anger in unipolar major depressive episodes : past and current characteristics and implications for long-term course. *JAMA Psychiatry*, 70 ; 1171-1180, 2013
- 16) Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A. E., et al. : Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* ; 50-57, 2007
- 17) Kraepelin, E. : *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. III. Bd. Klinische Psychiatrie. II. Teil (8. Vollständig umgearbeitete Auflage)*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1913
- 18) Malhi, G. S. : Diagnosis of bipolar disorder : who is in a mixed state? *Lancet*, 381 ; 1599-1600, 2013
- 19) Marneros, A. : Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord*, 67 ; 229-240, 2001
- 20) Pae, C. U., Vohringer, P. A., Holtzman, N. S., et al. : Mixed depression : a study of its phenomenology and relation to treatment response. *J Affect Disord*, 136 ; 1059-1061, 2012

21) Perugi, G., Angst, J., Azorin, J. M., et al. : Mixed features in patients with a major depressive episode : the BRIDGE-II-MIX study. *J Clin Psychiatry*, 76 ; e351-358, 2015

22) Sato, T., Bottlender, R., Kleindienst, N., et al. : Irritable psychomotor elation in depressed inpatients : a factor validation of mixed depression. *J Affect Disord*, 84 ; 187-196, 2005

23) Swann, A. C., Lafer, B., Perugi, G., et al. : Bipolar mixed states : an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *Am J Psychiatry*, 170 ; 31-42, 2013

24) Takeshima, M., Kitamura, T., Kitamura, M., et al. : Impact of depressive mixed state in an emergency psychiatry setting : a marker of bipolar disorder and a possible risk factor for emergency hospitalization. *J Affect Disord*, 111 ; 52-60, 2008

25) Takeshima, M., Oka, T. : A comprehensive analysis of features that suggest bipolarity in patients with a major depressive episode : Which is the best combination to predict soft bipolarity diagnosis? *J Affect Disord*, 147 ; 150-155, 2013

26) Takeshima, M., Oka, T. : DSM-5-defined 'mixed features' and Benazzi's mixed depression : Which is practically useful to discriminate bipolar disorder from unipolar depression in patients with depression? *Psychiatry Clin Neurosci*, 69 ; 109-116, 2015

27) Valtonen, H. M., Suominen, K., Haukka, J., et al. : Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord*, 10 ; 588-596, 2008

28) Vieta, E., Valenti, M. : Mixed states in DSM-5 : Implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord*, 148 ; 28-36, 2013

---