

双極 II 型障害の診断・治療および臨床研究 —— I 型障害との比較も併せて——

車地 暁生

双極性障害は、Dunner, D. L. らの提唱 (1976 年) に始まり、1994 年の DSM-IV において、I 型と II 型に明確に区別され、今日この区別が定着しつつある。しかし、最近まで、この 2 つのタイプを区別した臨床研究はさほど行われておらず、脳形態学的研究や遺伝子解析研究においても同様であり、薬物療法に関する治療面でのエビデンスもいまだに不十分である。最近の研究によれば、II 型は I 型に比べて、精神病症状の有無、入院回数や認知機能障害などの臨床的な側面では重症度は低いものの、閾値以下のうつ状態、エピソード回数、ラピッドサイクラーや他の精神障害を合併する割合が比較的高いことなどの特徴がある可能性がある。双極性障害には多極性が存在し、その 1 つの指標として、発症年齢が挙げられる。両タイプの発症年齢にはあまり差はみられないものの、II 型のほうが若年発症の割合が高く、こういったことが臨床的な特徴に関連しているかもしれない。生物学的研究では、頭部 MRI 研究によって、皮質下では、コントロールと比較すると、I 型においてのみ、扁桃体と海馬の体積の減少がみられ、海馬領域を細区分した研究でも、I 型においてのみ顕著な変化が報告されている。ゲノムワイド関連解析研究では、一塩基多型に基づく遺伝性、遺伝相関や統合失調症の多遺伝子性スコア・プロファイルにおいて、この I 型と II 型は区別できることが示されている。一方、双極性障害の縦断的な経過も、統合失調症と同じように、脳病変の進展をふまえたステージ分類が提唱されているが、双極 II 型障害における妥当性に関しては、重要な検討課題である。したがって、I 型と II 型を区別しながら、臨床的および生物学的研究によって、双極性障害の全体像を明らかにする必要があるが、統合失調症など他の精神障害との比較照合も不可欠であるかもしれない。

<索引用語：双極 II 型障害，MRI，神経認知機能，発症年齢，ステージモデル>

はじめに

精神障害の分類は、精神症状という現象学を基盤としたものであり、生物学的なマーカーに関してはいまだに不十分ではあるが、薬物療法における特異的な治療薬の有効性は、統合失調症やうつ病などの主要な精神障害に関しては、この分類の確からしさを保証しているように思われる。この精神障害の分類は、精神疾患の診断と統計マニュアル (DSM) や国際疾病分類 (ICD) などの操作的な診断基準が歴史的な変遷を経ながら、重要な

ものとなっており、日本の精神医学および診療に大きな影響力を与えている。言うまでもなく、精神障害に関する生物学的な研究や薬物治験においても、こういった診断基準が用いられるが、いずれの精神障害にも存在する可能性がある多様性やそれぞれの障害の縦断的な経過や予後に関する分類は、今後の発展を期待されるテーマである。

双極性障害に関しては、1994 年に改訂された DSM-IV において、双極 I 型と II 型に分類されたものの、この両者の比較研究は、臨床的特徴に関

する研究だけでなく生物学的な研究においてもさほど多くなく、両者を双極性障害としてひとまとめにした研究も少なくなかった。こういった状況は、薬物療法においてもまったく同様であるため、双極Ⅱ型障害に関するエビデンスは極めて少なく、いろいろな薬物療法ガイドラインにおいてもほとんど言及されていない。一方、2000年頃から、操作的な診断基準における疾病分類を背景としているものの、双極スペクトラム障害の概念が広がり、この双極性障害とうつ病性障害全体を連続性のあるものとして捉える視点は、今日の一般臨床においても重要なものとなっている。初期診断だけでなく比較的臨床経過の長い患者においても、この双極スペクトラム障害の観点から吟味されることも少なくない。特に、Angst, J. のスペクトラム障害の総説²⁾では、横軸に「うつ」から「躁」の割合を、縦軸に重症度を表す二次元の展開で気分障害全体を捉えることが提唱されている。この重症度は、精神病症状の有無、気分エピソードの重症度、さらに、大うつ病から臨床診断閾値以下の小うつ病に連なり、パーソナリティ障害および気質へと連続しており、Kretschmer, E. によって提唱された cyclothymic temperament, cycloid psychopathy, そして躁うつ病へと連なるモデルを取り入れている。一方、双極性障害も、前駆期、発症期その後の気分エピソードの反復期および慢性期に至る縦断的展開や多種性を加味したより包括的な理解が求められている。

I. 歴史的経緯²⁰⁾

2013年に発表されたDSM-5では、「双極Ⅱ型障害は、1回以上の抑うつエピソードと、少なくとも1回の軽躁病エピソードからなる再発性の気分エピソードという臨床経過をとることで特徴づけられる」としている。この双極Ⅱ型障害が、1つの疾患単位として提唱されたのは、1970年代、Dunner, D. L. らによるものであり、うつ病性障害の入院患者のなかから、経過中に以下のような特徴を有する一群の患者が存在することに着目したものであった。すなわち、①うつ状態で入院し、

躁状態を呈したことはないが、入院中の一定期間、高揚気分と活動性の亢進を示す軽躁病、あるいはその既往がある。②軽躁病とは、2日間以上、多動、多弁、racing thought、誇大性、睡眠の減少と集中困難などの症状が2つ以上みられるものである。③この軽躁病は、社会的機能の障害をもたらす程度のものではなく、持続期間は短く、入院などには至らない。また、④三環系抗うつ薬服用中でも、軽躁病症状が3日間あった明確な既往があればこの軽躁病に含めるとしている⁸⁾。

1978年のResearch Diagnostic Criteria(RDC)²⁶⁾においては、bipolar depression with hypomania (bipolar 2) として、すぐに疾病分類に取り入れられたものの、1992年のICD-10では軽躁病エピソードの診断基準のみが作成され、Ⅰ型とⅡ型の明確な区別は見送られた。DSMでは、1994年のDSM-IVでこの区別が行われ、2013年のDSM-5では、(軽)躁病エピソードの診断基準が一部改訂されたがこの区別は継承された。ICDでは、2018年のICD-11でこのⅠ型とⅡ型が明確に区別されている²⁸⁾。

II. 双極Ⅱ型障害に関する研究

前述したように、精神障害は操作的な診断基準に準拠して診断され、その臨床的な特徴が調べられ、さらには他の障害と比較検討する研究が行われる。具体的には、双極性障害に関する研究において、双極Ⅰ型とⅡ型を区別して研究対象としたものが、ここ数年少しずつ増えてきている。その内容としては、臨床的な研究、認知機能や生物学的な研究が挙げられるが、このなかでは、しばしば双極性障害の多種性が議論される。また、近年の多数症例を用いた全ゲノム関連研究によって有力な候補遺伝子が報告されているが、その遺伝子解析情報を手がかりとして、各精神障害の遺伝子レベルでの類似性やその違いを調べる研究が発展している。

1. 臨床研究

1) 発症年齢

279名の双極II型障害患者の発症年齢に関して、イタリアで行われた研究では、双極II型障害は、early onsetとlate onsetの2群に分けて捉えることの妥当性が高く、それぞれの群の平均年齢は、20.9歳と38.2歳であった²⁴⁾。実際の診療においても、双極II型障害は、小児期あるいは思春期から65歳以降の老年期に広く分布して発症することを経験する¹⁸⁾。精神障害は、好発年齢や年齢依存性に関して議論されることが多く、この発症年齢を指標とすることによって2群に分けることができるのであれば、その病因や病態生理の異同に関して調べる研究戦略が立てられるかもしれない。発症年齢に関するManchia, M.らの論文²⁴⁾では、I型とII型の発症年齢の比較を行っており、いずれの型も同様にearly onsetとlate onsetの2つのタイプに分かれ、全体のプロファイルでは軽微ながら有意な違いがあることを報告しているが、この両型の発症年齢の違いに関する議論⁷⁾に決着をつけるまでには至っていない。

I型とII型の区別はしていないが、双極性障害の発症年齢を、13歳未満のchildhood、13~18歳までのadolescentと18歳以上のadulthoodの3群に分けると、発症年齢が若い群ほど、不安障害や薬物依存を合併する割合が高く、エピソード回数が10回以上ある患者やラピッドサイクラーを呈する患者の割合が高いことが報告されている¹⁴⁾。

したがって、発症年齢は、双極性障害患者の臨床的な特徴に深く関与しており、多種性を想定するうえでは、1つの重要な要素であるかもしれない。

2) その他の臨床研究

アメリカのStanford大学の双極性障害クリニックに2000年から2011年までの間に受診した患者を対象として、I型とII型の臨床的な特徴を比較した研究では、これまでの報告と同様に、精神症状出現の割合や入院歴などの重症度に関しては、I型のほうがその割合が際立って高いものの、不安障害の合併、閾値以下を含めたうつ状態やラピッドサイクラーの割合はII型のほうが有意

に高いことを見出している。また、エピソード回数が10回以上、家族歴、若年発症やパーソナリティ障害を合併する患者の割合も、II型で高かった。処方内容では、II型はI型に比べると、抗うつ薬投与中である割合が高く、リチウムやバルプロ酸などの気分安定薬や抗精神病薬の投与されている割合は低いことを報告している⁶⁾。

また、最近報告されたイタリアでの臨床研究では、I型とII型の初発エピソードを呈した年齢は、II型のほうが3~4歳遅いものの、双極性障害の診断を受けた年齢の差はこれよりも大きく、7~8年になっており、また、治療面、特に心理教育では、II型のほうがその適用が少なかった¹⁾。

薬物療法において、抗うつ薬の長期投与の効果をプラセボと比較すると、単剤あるいは気分安定薬との併用にかかわらず、新しいうつ病エピソードの出現を減少させたが(10報告:637症例)、新たな軽躁/躁病エピソードの危険性は増加させなかった(8報告:602症例)。この点、I型とII型との比較では、II型のほうがI型よりも予防効果が高く危険性も低かった。また、気分安定薬単剤投与と比較すると、抗うつ薬の単剤投与はうつ病エピソードの予防効果に違いはないが(5報告:227症例)、軽躁/躁状態へのスイッチの危険性は高かった(4報告:172症例)。しかしながら、この点に関するI型とII型の比較に関しては、十分な情報はみられなかった²³⁾。

2. 認知機能障害

近年、双極性障害の認知機能障害に関する研究が多く報告されている²⁷⁾。双極II型患者に関する研究では、この認知機能障害において多種性がある可能性を指摘している。すなわち、処理速度、ワーキングメモリー、言語記憶、視覚的記憶、遂行能力、注意力に関する神経心理検査を行ったところ、認知機能に低下がみられない群、処理速度、言語記憶や注意に関する選択的な認知機能に低下がみられる群、さらに全般的に認知機能が低下している群の3つに分けられたと報告している²⁵⁾。

認知機能を神経心理学的な検査結果でメタ解析

したⅠ型とⅡ型の比較では、Ⅰ型のほうが、処理速度、言語記憶および遂行機能において有意に低下しており、この両型には認知機能障害の重症度の違いがある可能性がある³⁾。

3. 生物学的研究——脳画像研究——

生物学的な研究は、これまでは、双極Ⅰ型障害を対象とするものがほとんどであったが、ここ数年、Ⅰ型とⅡ型の区別に注目し、Ⅱ型の特異性に関するものが少しずつ増えてきている^{15,16,19)}。

年齢が25歳以上の約2,000症例の双極性障害患者を対象とした国際的共同研究の報告では、Ⅰ型とⅡ型を合わせた双極性障害群と健常コントロール群とを比較し、左右合わせて68部位の脳皮質の厚さを調べている。この68部位中12部位、例えば、両側の楔前部などの視覚に関連した皮質、両側の海馬傍回、右側の中心後回などでは有意な変化はみられなかったが、その他の皮質では双極性障害群において有意な減少があり、特に左側の弁蓋部、中前頭皮質の吻側と側頭葉の下面に位置する紡錘状回の3ヵ所はいずれも顕著に減少していた。しかし、Ⅰ型患者群(1,270症例)とⅡ型患者群(345症例)との直接の比較では、有意な差がみられなかった¹³⁾。Lim, C. S. らによる主にⅠ型を対象とした研究では、前頭前野、前部帯状回や膝前部などは、こういった灰白質の萎縮が縦断的経過のなかで進行する可能性を指摘しており、情動のコントロールの障害と関連づけている²²⁾。

一方、皮質下の脳部位を調べた研究では、Ⅰ型(862症例)とⅡ型(317症例)との比較では有意な差はなかったものの、コントロールとの比較では、Ⅰ型では扁桃体と海馬の体積の減少と脳室の拡大がみられたが、Ⅱ型では有意な差は見出せなかったと報告しており、この脳部位の体積の減少は、Ⅰ型のほうがⅡ型よりも顕著であった¹²⁾。この海馬領域をさらに8つのsubfieldに区分けして、その体積を調べたところ、コントロールとの比較では、Ⅰ型は左側優位に体積が減少していたが、Ⅱ型やうつ病では有意な変化はみられず²⁴⁾、海馬などの皮質下の脳部位では、Ⅰ型に比べてⅡ型の

ほうがその変化が少ない可能性がある。

4. 遺伝および遺伝子研究

双極性障害の病因には遺伝が関与しているが、効果の小さい遺伝子が多数関与する多因子遺伝病であると考えられている。家族集積性に関するこれまでの疫学的な研究では、Ⅰ型とⅡ型が遺伝的に区別されうるものであるかどうかは、はっきりしていない^{9,21)}。

一方、近年のゲノムワイド関連解析研究においては、これまでその対象のほとんどは双極Ⅰ型であり、少数例のⅡ型を含んでいる場合でも、明確にⅠ型とⅡ型を区別されたものは極めて少ない¹⁶⁾。Charney, A. W. ら⁵⁾は、コントロール(12,369症例)、双極Ⅰ型障害(3,888症例)とⅡ型障害(1,457症例)のゲノムワイド関連解析研究を行い、そのデータを用いて、このⅠ型とⅡ型について、一塩基多型に基づく遺伝性(SNP-based heritability)と遺伝相関(genetic correlation)を解析したところ、この両者は統計学的に有意に区別されうることを見出している。また、統合失調症の多遺伝子性スコア・プロファイル(polygenic score profile)によっても、同様にこの両型は区別されたが、大うつ病性障害の多遺伝子性スコア・プロファイルでは、この区別ははっきりしなかった。今後、このゲノムワイド関連解析研究は、精神障害における有力な候補遺伝子に関する情報だけでなく、いろいろな精神障害の類似性や連続性に関する重要な情報をもたらすことが期待される。

Ⅲ. 双極性障害の縦断的経過に関する提案

——stage分類——

双極性障害に関する包括的な新しい仮説として、2006年頃から、双極性障害も統合失調症と同様に、縦断的な経過(ステージ)を区分して捉える提案が始まっている。双極性障害でも、at-risk phase, prodromal phaseがあり、気分障害エピソードの発症期、このエピソードを繰り返す反復期、そして慢性期を想定している。この縦断的な

経過モデルでは、全般的な機能は、prodromal phase から低下し始め、発症後、エピソードを反復していく過程で、“allostatic load”が高まることによって、脳の形態学的な変化、気分の調節機能や認知機能の低下に伴って、全般的な機能低下が顕在した慢性期に至るとしている。この仮説では、さらに、各ステージに特異的な治療的な介入、例えば、薬物療法、心理教育や認知行動療法を試案的に盛り込んで展開している。しかしながら、この仮説は、すべての双極性障害患者ではなく、おおよそ40~50%にその妥当性を求めている¹¹⁾。

なお、前述の“allostatic load”とはストレスの研究者が提案した概念的なもので、さまざまなストレスに対応してホメオスタシスを維持しようとするために、生体が支払う代価のようなもので、これらは加算されて二次的な障害をもたらすことを想定している¹⁷⁾。双極性障害のように、比較的長い縦断的な経過を示す精神障害では、気分エピソード中の脳機能の失調そのものだけでなく、社会生活や人間関係、さらに健康管理面への悪影響がさまざまな生物学的な変化をもたらすことを視野に入れる必要があるかもしれない。また、脳MRI研究では、躁病エピソードの反復回数と脳萎縮との関連を示唆するもの¹⁰⁾もあり、双極性障害の病態を縦断的な経過のなかで捉えていくうえで、このstage分類は重要であろう。

おわりに

双極II型障害はI型と比較すると、精神病症状、入院回数、海馬の萎縮や認知機能障害の観点からは軽症であるが、軽躁病エピソードの評価に関する煩雑さも関与して確定診断が遅れがちとなり、その他の精神障害の併存も多いという特徴がある。また、双極II型障害はエピソード回数やラビッドサイクラーの割合も高いが、薬物療法のガイドラインはほとんど確立しておらず、この遅れがこういった特徴を形成する一因となっている可能性があり、心理教育の応用にも課題を残している(表)。したがって、双極II型障害に関する全般的な治療面での発展は今後の急務であり、このな

表 双極II型障害の臨床的な特徴
— I型障害との比較 —

精神病症状を伴う割合	低い
入院回数	少ない
エピソード回数	多い
ラビッドサイクラーの割合	高い
閾値下のうつ状態	多い
Comorbidity (不安障害, 物質依存) の割合	高い
若年発症の割合	高い
確定診断までの期間	遅れる
認知機能障害	軽い
薬物治療のエビデンス	少ない
心理教育の導入	少ない

かでは、双極性障害の縦断経過に即した医療的な関与や機能評価などの充実も求められる。

また、生物学的な研究においては、双極性障害のI型とII型の区別だけではなく、他の精神障害との異同にも関心をもちながら、これら精神障害の病態の本質の解明をめざして、さまざまなテクノロジーを駆使した丹念な研究を継続することが求められる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Altamura, A. C., Buoli, M., Cesana, B., et al. : Socio-demographic and clinical characterization of patients with bipolar disorder I vs II : a nationwide Italian study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 268 (2) ; 169-177, 2018
- 2) Angst, J. : The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry*, 190 ; 189-191, 2007
- 3) Bora, E. : Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder : a meta-analysis. *J Affect Disord*, 229 ; 125-134, 2018
- 4) Cao, B., Passos, I. C., Mwangi, B., et al. : Hippocampal subfield volumes in mood disorders. *Mol Psychiatry*, 22 (9) ; 1352-1358, 2017
- 5) Charney, A. W., Ruderfer, D. M., Stahl, E. A., et al. : Evidence for genetic heterogeneity between clinical subtypes of bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 7 (1), e993, 2017

- 6) Dell'Osso, B., Holtzman, J. N., Goffin, K. C., et al. : American tertiary clinic-referred bipolar II disorder compared to bipolar I disorder : More severe in multiple ways, but less severe in a few other ways. *J Affect Disord*, 188 ; 257-262, 2015
- 7) Dell'Osso, B., Grancini, B., Vismara, M., et al. : Age at onset in patients with bipolar I and II disorder : a comparison of large sample studies. *J Affect Disord*, 201 ; 57-63, 2016
- 8) Dunner, D. L., Gershon, E. S., Goodwin, F. K. : Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry*, 11 (1) ; 31-42, 1976
- 9) Edvardsen, J., Torgersen, S., Røysamb, E., et al. : Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity? *J Affect Disord*, 106 (3) ; 229-240, 2008
- 10) Ekman, C. J., Lind, J., Rydén, E., et al. : Manic episodes are associated with grey matter volume reduction : a voxel-based morphometry brain analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 122 (6) ; 507-515, 2010
- 11) Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., et al. : Bipolar disorder. *Lancet*, 387 (10027) ; 1561-1572, 2016
- 12) Hibar, D. P., Westlye, L. T., van Erp, T. G., et al. : Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 21 (12) ; 1710-1716, 2016
- 13) Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., et al. : Cortical abnormalities in bipolar disorder : an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*, 23 (4) ; 932-942, 2018
- 14) Holtzman, J. N., Miller, S., Hooshmand, F., et al. : Childhood-compared to adolescent-onset bipolar disorder has more statistically significant clinical correlates. *J Affect Disord*, 179 ; 114-120, 2015
- 15) Hozer, F., Houenou, J. : Can neuroimaging disentangle bipolar disorder? *J Affect Disord*, 195 ; 199-214, 2016
- 16) Kao, C. F., Chen, H. W., Chen, H. C., et al. : Identification of susceptible loci and enriched pathways for bipolar II disorder using genome-wide association studies. *Int J Neuropsychopharmacol*, 19 (12) ; 1-11, 2016
- 17) Kapczynski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., et al. : Allostatic load in bipolar disorder : implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*, 32 (4) ; 675-692, 2008
- 18) Kurumaji, A., Narushima, K., Ooshima, K., et al. : Clinical course of the bipolar II disorder in a Japanese sample. *J Affect Disord*, 168 ; 363-366, 2014
- 19) Kurumaji, A., Itasaka, M., Uezato, A., et al. : A distinctive abnormality of diffusion tensor imaging parameters in the fornix of patients with bipolar II disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 266 ; 66-72, 2017
- 20) 車地暁生：生物学や治療反応性から見た双極I型障害とII型障害の相違点. *精神科治療学*, 32 (10) ; 1347-1353, 2017
- 21) Lichtenstein, P., Yip, B. H., Björk, C., et al. : Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families : a population-based study. *Lancet*, 373 (9659) ; 234-239, 2009
- 22) Lim, C. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., et al. : Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients : review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev*, 37 (3) ; 418-435, 2013
- 23) Liu, B., Zhang, Y., Fang, H., et al. : Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*, 223 ; 41-48, 2017
- 24) Manchia, M., Maina, G., Carpiniello, B., et al. : Clinical correlates of age at onset distribution in bipolar disorder : a comparison between diagnostic subgroups. *Int J Bipolar Disord*, 5 (1) ; 28, 2017
- 25) Solé, B., Jiménez, E., Torrent, C., et al. : Cognitive variability in bipolar II disorder : who is cognitively impaired and who is preserved. *Bipolar Disord*, 18 (3) ; 288-299, 2016
- 26) Spitzer, R. L., Endicott, J., Robins, E. : Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Selected Group of Functional Disorders, 3rd ed. New York State Psychiatric Institute, New York, 1978
- 27) Tsitsipa, E., Fountoulakis, K. N. : The neurocognitive functioning in bipolar disorder : a systematic review of data. *Ann Gen Psychiatry*, 14 ; 42, 2015
- 28) World Health Organization : WHO releases new International Classification of Diseases (ICD-11). [[http://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](http://www.who.int/news-room/detail/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11))] (参照 2018-11-20)

An Overview of the Diagnosis, Treatment and Clinical Studies of the Bipolar II Disorder with a Comparison to the Bipolar I Disorder

Akeo KURUMAJI

Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

The bipolar II disorder (BP-II) was initially diagnosed by Dunner et al.(1976) from the bipolar I disorder, and the distinction of the two types was then officially standardized by DSM-IV(1994), which have now become established entities. However, only a few clinical studies paying attention to the classification were carried out until recently. The brain morphological study as well as the gene analysis shows a similar tendency to the clinical investigation, and medical evidence for the pharmacotherapy of BP-II is still lacking. The recent data suggest that BP-II may be more prominent than BP-I in the subclinical depressive state, number of mood episodes, ratio of rapid-cyclers and co-morbidity of other psychiatric disorders, in spite of the low degree of the severity indicated by a lower incidence of psychotic symptoms, number of admissions and impairments of cognition. Bipolar disorders may consist of heterogeneous subtypes discriminated by various elements such as age at onset of the diseases. Without any conclusive result regarding the difference between the two types based on the age at onset, the ratio of the early onset may be higher in BP-II than in BP-I, which may influence the general features of each type.

In the biological approach to bipolar disorders, the MRI technology demonstrated that there was a significant decrease in the brain volume in the subcortical regions, i. e., the hippocampus and amygdala, only in patients with BP-I, and that the prominently reduced volume in the subfields of the hippocampus was also observed only in the BP-I patients. In addition, a genome-wide analysis study found a significant change in the heritability, the genetic correlation and the polygenetic scoring of schizophrenia risk alleles between the types of bipolar disorders.

On the other hand, the longitudinal clinical course of bipolar disorders can be hypothetically divided into several stages developing a neuroprogressive process similar to that of schizophrenia. It is an important issue to verify the validity of the hypothetical concept during the course of BP-II. Consequently, further studies are required to clarify the overall characteristics of the bipolar disorders by clinical and biological strategies keeping the diagnostic discrimination of the two types, and it may be indispensable to expand the comparison with other psychiatric disorders such as schizophrenia.

< Author's abstract >

< **Keywords** : bipolar II disorder, MRI, neurocognition, age at onset, staging model >