

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10194

研究課題名(和文)うつ病発症機序の2-hitストレスモデルによる検証

研究課題名(英文)Verification of depression onset mechanism by 2-hit stress model

研究代表者

井上 猛 (INOUE, TAKESHI)

東京医科大学・医学部・主任教授

研究者番号：70250438

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：多数例の一般成人で、うつ症状、不安症状、主観的健康感、QOL、プレゼンティズムに対する、小児期体験、パーソナリティ特性、成人期ストレス、睡眠の影響を多変量解析により解析し、これらの因子の調整作用、媒介作用を明らかにした。小児期の虐待、親からの被養育体験(養護、過干渉)、いじめを受けた体験は自尊感情、特性不安、神経症的特質、感情気質、対人関係敏感性、主観的社会的地位への効果を介して不安症状、うつ症状、主観的健康感に影響を与えていた。小児期体験、レジリエンス、神経症傾向、クロノタイプは職業的ストレスに影響し、職業的ストレスは睡眠への影響を介してプレゼンティズムに影響していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、現在社会問題となっている小児期の虐待や育児放棄、いじめが将来の成人の精神保健や職業性ストレスに影響を与えることが明らかになった。したがって、小児期の育児・教育の支援が我が国の精神保健と産業衛生改善につながることを示唆される。さらに、この影響は様々なパーソナリティ特性を介した間接効果でもあることから、思春期・青年期におけるパーソナリティ特性の評価に基づいて介入を行うことが、事後に小児期虐待・育児放棄の影響を回復するきっかけになることも示唆される。

研究成果の概要(英文)：We collected data of psychosocial factors of a large number of general adults, and analyzed the effects of childhood experiences, personality traits, adult stress, and sleep on depressive symptoms, anxiety symptoms, subjective health, QOL, and presentism by multivariate analysis. Statistical analyses were conducted to clarify the moderator and mediator effects of these factors. Childhood abuse, childhood parenting (care and overprotection), and being bullied affected anxiety symptoms, depressive symptoms, and well-being through self-esteem, trait anxiety, neuroticism, affective temperament, and interpersonal sensitivity. It affected the sense of health. Moreover, subjective social status has influenced the mediating action of these personality traits. It also became clear that occupational stress is influenced by childhood experiences, resilience, neuroticism and clonotype, and that the effect of occupational stress on the presentism is mediated by the influence on sleep.

研究分野：医歯薬学

キーワード：小児期虐待 いじめ 反すう 睡眠 職業性ストレス プレゼンティズム うつ病 認知機能

1. 研究開始当初の背景

大うつ病性障害の発症に遺伝要因の占める割合は37%であるといわれており (Bienvenu, Psychol Med 2011) 大うつ病性障害の発症には遺伝要因以外の、人格要因、環境要因が大きな役割をはたしている。環境要因としては、成人になってからの発症前のライフイベントによるストレス (本研究では第2ストレスと呼ぶ) の他、小児期の虐待によるストレス (本研究では第1ストレスと呼ぶ) も発症要因として重要であることが多くの研究により明らかになってきた。しかも、成人期と小児期のストレス (環境要因 E) が遺伝 (G) と交互作用 (GxE 交互作用) し、また成人期のストレスが人格要因と交互作用し、大うつ病性障害がより発症しやすくなることが最近明らかになってきた (Caspi, Science 2003; Kendler, Am J Psychiatry 2004)。

これまで、一般成人のうつ・不安症状、well-being および大うつ病性障害発症に対する第1・第2ストレス両者の相互作用を検討した研究はなかった。これまで研究されなかった理由の1つは、第1ストレス、第2ストレスの定量的評価法が国内外を通じて普及していなかったためである。我々は、最近、第1ストレス、第2ストレスの質問紙による簡便な定量的評価法を一般成人294名で確立し、両者の相互作用をはじめ報告した (Nakai, J Affect Disord 2014, 2015)。第1ストレスが感情気質 (人格要因) の増強を介して間接的に、感情気質は直接的にと同時に第2ストレスを介して間接的に、一般成人の抑うつ症状を増強することを構造方程式モデリングにより明らかにした。さらに、大うつ病性障害、双極性障害において第1ストレス、第2ストレスが健常対照群に比べて強く経験されていること、さらに両疾患において、感情気質を媒介因子 (因子間の効果を媒介する因子) として第1ストレスが発症に関与することを最近明らかにした (Toda, Neuropsychiat Dis Treat 2015)。第1ストレス、第2ストレスの評価法確立により、1) 遺伝要因、第1ストレス、様々な心理傾向を含む人格要因、第2ストレスが一般成人のうつ・不安症状、well-being、うつ病発症に及ぼす媒介作用、調整 (交互) 作用、複雑な因果関係について解析することがはじめて可能となった。

さらに、小児・思春期におけるいじめられた体験や職業性ストレスはいまや社会問題となっているが、それらのストレスのうつ病に対する影響と発症機序は十分に解明されたとはいえない。

2. 研究の目的

以上の研究背景から、本研究では、うつ病発症機序である遺伝要因、人格要因、小児期ストレス (虐待、養育、虐め) 成人期ストレス (職業性ストレスを含む)、睡眠の多因子がうつ病発症、一般成人のうつ・不安症状、well-being、QOL に及ぼす影響を媒介・調整作用の観点から多変量解析により検討した。特に小児期と成人期に2回ストレスをうけることがうつ病発症、うつ・不安症状増強、well-being に重要であるという仮説 (2-hit ストレスモデル) を立てて検証した。媒介因子としての人格要因の検討では神経症傾向の他、感情気質、自尊感情、対人関係敏感性、反すう傾向などを調査した。

3. 研究の方法

一般募集した一般成人の中から、閾値上の抑うつ症状、不安症状がある被験者、精神疾患の既往のある被験者を除外して、健常対照群とした。東京医科大学病院メンタルヘルス科に通院している20歳以上の大うつ病性障害患者から、器質性精神疾患、パーソナリティ障害の併存、強い自殺念慮、重篤な身体疾患を有する患者を除外し、大うつ病性障害群とした。研究計画は東京医科大学および東京医科大学病院の医学倫理委員会による承認を受け、健常対照群、大うつ病性障害群に対して文書を用いて研究について説明し、文書による同意を得た。

年齢、性、教育歴、職業、同居者の有無、婚姻歴、身体合併症、精神疾患家族歴 (第1度親族の気分障害家族歴)・既往歴、飲酒歴、喫煙歴、主観的階層帰属意識を健常対照群、大うつ病性障害群で調査した。以下の自記式質問紙を両群で実施する。

- 1) 小児期の虐待・ストレス (第1ストレス): Child and Abuse Trauma Scale (CATS)、Parental Bonding Instrument、いじめ質問紙
- 2) 成人期ライフイベント (第2ストレス): Life Experiences Survey (LES)、職業性ストレス簡易調査票 (BJSQ)
- 3) 人格要因: Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego auto-questionnaire (TEMPS-A)、NEO-Five Factor Inventory (NEO-FFI)、Interpersonal Sensitivity Measure (IPSM)、Behavioral Inhibition System (BIS)/Behavioral Activation System (BAS)、Rosenberg's Self-Esteem Scale (RSES)、Eysenck Personality Questionnaire-revised、Ruminative Responses Scale (RRS、反芻)
- 4) 抑うつ症状: Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)
- 5) 特性不安、状態不安: State-Trait Anxiety Inventory, Form Y (STAI-Y)
- 6) Well-being (個人の権利や自己実現が保障され、身体的、精神的、社会的に良好な状態): Subjective Well-being Inventory (SUBI)
- 7) QOL/プレゼンティズム: Sheehan Disability Scale、SF-8、Work Limitation Questionnaire (WLQ)
- 8) 認知機能: COBRA

9)睡眠：Athens Insomnia Scale (AIS-J)、Diurnal type scale (DTS)、Pittsburgh Sleep Quality Index(PSQI)

大うつ病性障害群ではさらに発症年齢、罹病期間、うつ病相回数、今回のうつ病相の期間、混合性特徴の有無、抗うつ薬による躁転歴、抗うつ薬への治療反応性・難治性の有無、Young Mania Rating Scale (YMRS)を調査した。

統計解析には多変量解析を用いて以下の解析を行った。

1)不安・抑うつ症状、well-being、QOLを目的因子とする重回帰分析により、遺伝要因、第1・第2ストレス、人格要因、睡眠、その他の人口統計学的あるいは臨床的因子の効果を健常対照群と大うつ病性障害群でそれぞれ検討した。

2)遺伝要因、第1・第2ストレス、人格要因、睡眠を説明因子として、健常対照群および大うつ病性障害群における抑うつ症状、不安症状、well-being、あるいは健常対照群と大うつ病性障害群の区別を目的因子とした重回帰分析あるいは多重ロジスティック回帰分析を行った。1)2)の解析では、複数の因子の積(例、因子A X 因子B)を説明因子に加えその有意性の有無により、因子間の正あるいは負の交互作用の有無を判定した。交互作用がある場合にはその因子は目的因子に対して調整因子(moderator)であるといえる。

4．研究成果

1) うつ病を含む一般成人を対象に実施した質問紙調査データを用いて、小児期の養育体験、虐待が神経症的特質への影響を介して、抑うつ症状とストレスの否定的評価を増強するという仮説を検証した。その結果、小児期の低養護、過保護、虐待(特にネグレクト)が神経症的特質を増強し、さらに間接的に抑うつ症状とストレスの否定的評価を増強することが明らかになった。このモデルでは小児期の低養護、過保護は直接抑うつ症状に影響を与えることはなかったが、小児期の虐待(特にネグレクト)は直接抑うつ症状に影響を与えていた。したがって、抑うつ症状に対する小児期の低養護、過保護の影響はほとんど神経症的特質によって媒介される経路が主であるといえる。一方、小児期の虐待(特にネグレクト)は神経症的特質以外の特性への影響も介して抑うつ症状に影響を与えている可能性があり、低養護・過保護と虐待のうつ症状に対する作用機序が異なることが示唆された。

2) 小児期の養育体験は自尊感情への影響を介して特性不安に影響することも明らかになった。さらに、小児期虐待の抑うつ症状に対する効果が循環、抑うつ、不安、焦燥などの感情気質により媒介されていることを我々は既に明らかにしてきたが、感情気質の効果はさらに対人関係感性によって媒介されていることも明らかになった。

3)うつ病を含む一般成人を対象に実施した質問紙調査データを用いて、小児期の養育体験、虐待が特性不安への影響を介して、抑うつ症状とストレスの否定的評価を増強するという仮説を検証した。その結果、小児期の低養護、過保護、虐待(特にネグレクト)が特性不安を増強し、間接的に抑うつ症状とストレスの否定的評価を増強することが明らかになった。このモデルでは小児期の低養護、過保護は直接抑うつ症状に影響を与えることはなかったが、小児期の虐待(特にネグレクト)は直接抑うつ症状に影響を与えていた。したがって、抑うつ症状に対する小児期の低養護、過保護の影響はほとんど特性不安によって媒介される経路が主であるといえる。一方、小児期の虐待(特にネグレクト)は特性不安以外のパーソナリティ特性への影響も介して抑うつ症状に影響を与えている可能性があり、低養護・過保護と虐待のうつ症状に対する作用機序が異なることが示唆された。

4) さらに、小児期ストレスが自尊感情や感情気質を介して一般成人の抑うつ症状に与える影響において、主観的社会的地位が媒介効果を示すことが明らかになった。近年、主観的社会的地位と精神疾患発症との関連が示唆されており、本研究結果は主観的社会的地位が抑うつ症状に影響する機序を示唆している。

5) 小児期体験が神経症傾向、レジリアンスに影響し、間接的に職業性ストレスに影響を与えていた。

6) 職業性ストレスは睡眠への影響を介してプレゼンティズムに影響すること、夜型朝型生活リズムが睡眠への影響を介して職業性ストレスに影響を与えることも明らかになった。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計11件)

Hayashida T, Higashiyama M, Sakuta K, Masuya J, Ichiki M, Kusumi I, Inoue T: Subjective social status via mediation of childhood parenting is associated with adulthood depression in non-clinical adult volunteers. *Psychiatry Research* 274:352-357, 2019. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.02.061. 査読有

Toda H, Inoue T, Tanichi M, Saito T, Nakagawa S, Masuya J, Tanabe H, Yoshino A, Kusumi I: Affective temperaments play an important role in the relationship between child abuse and the diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatry Research* 262:13-19, 2018.

doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.040 査読有

Shimura A, Hideo S, Takaesu Y, Nomura R, Komada Y, Inoue T: Comprehensive assessment of the impact of life habits on sleep disturbance, chronotype, and daytime sleepiness among high-school students. *Sleep Med* 44:12-18, 2018. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.10.011 査読有

Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, Inoue T: Circadian rhythm sleep-wake disorders predict shorter time to relapse of mood episodes in euthymic patients with bipolar disorder: a prospective 48-week study. *J Clin Psychiatry* 79(1):17m11565, 2018. [Epub ahead of print] DOI: 10.4088/JCP.17m11565. 査読有

Uchida Y, Takahashi T, Katayama S, Masuya J, Ichiki M, Tanabe H, Kusumi I, Inoue T: Influence of trait anxiety, child maltreatment, and adulthood life events on depressive symptoms. *Neuropsych. Dis. Treat.* 14: 3279-3287, 2018. DOI: 10.2147/NDT.S182783 査読有

Toyoshima K, Kako Y, Toyomaki A, Shimizu Y, Tanaka T, Nakagawa S, Inoue T, Martinez-Aran A, Vieta E, Kusumi I: Associations between cognitive impairment and quality of life in euthymic bipolar patients. *Psychiatry Research* 271:510-515, 2019. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.11.061. 査読有

Takaesu Y, Inoue Y, Ono K, Murakoshi A, Futenma K, Komada Y, Inoue T: Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *J Affect Disord* 220:57-61, 2017. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.041 査読有

Mitsui N, Nakai Y, Inoue T, Udo N, Kitagawa K, Wakatsuki Y, Kameyama R, Toyomaki A, Ito YM, Kitaichi Y, Nakagawa S, Kusumi I: Association between suicide-related ideations and affective temperaments in the Japanese general adult population. *PLoS One* 12(6):e0179952, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0179952 査読有

Okubo R, Inoue T, Hashimoto N, Suzukawa A, Tanabe H, Oka M, Narita H, Ito K, Kako Y, Kusumi I: The mediator effect of personality traits on the relationship between childhood abuse and depressive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 257:126-131, 2017. doi: 10.1016/j.psychres.2017.06.039 査読有

Matsuzaki H, Terao T, Inoue T, Takaesu Y, Ishii N, Takeshima M, Baba H, Honma H: Re-analysis of the association of temperature or sunshine with hyperthymic temperament using lithium levels of drinking water. *J Affect Disord* 223:126-129, 2017. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.039 査読有

Otsuka A, Takaesu Y, Sato M, Masuya J, Ichiki M, Kusumi I, Inoue T: Interpersonal sensitivity mediates the effects of child abuse and affective temperaments on depressive symptoms in the general adult population. *Neuropsych. Dis. Treat.* 13:2559-2568, 2017. doi: 10.2147/NDT.S144788 査読有

[学会発表](計 19 件)

井上 猛: 心理師のための精神科薬物療法の基礎知識: 不安と不眠の治療を中心に. 日本認知・行動療法学会第 44 回大会, 2018.10.27、明治学院大学白金キャンパス(東京)

龜山 梨絵、井上 猛、篠原 かほる、川村 邦彦、上村 恵一、仲唐 安哉、藤井 泰、橋本 直樹、北川 寛、中川 伸、久住 一郎: 双極性うつ病に対する olanzapine と escitalopram 併用療法の非対照試験. 第 15 回日本うつ病学会総会, 2018.7.28、京王プラザホテル(東京)

高崎 由衣、成瀬 麻夕、村越 晶子、榎屋 二郎、藤村 洋太、市来 真彦、井上 猛: 成人期うつ症状に及ぼす小児期虐待、気質性格、ライフイベントの影響: 構造方程式モデリングによる解析. 第 15 回日本うつ病学会総会, 2018.7.28、京王プラザホテル(東京)

館脩一郎、浅水美紀、黒川 達也、榎屋二郎、木内健二郎、片山成仁、井上 猛: 虐められた体験が、神経症的傾向を介して、うつ病患者のうつ症状に影響する. 第 15 回日本うつ病学会総会, 2018.7.28、京王プラザホテル(東京)

成瀬 麻夕、青木 俊太郎、井上 猛: 批判的認識が社会生活の機能障害を介して抑うつ症状に与える影響. 第 15 回日本うつ病学会総会, 2018.7.28、京王プラザホテル(東京)

成瀬 麻夕、青木 俊太郎、市来 真彦、井上 猛: 小児期の虐待体験が抑うつ症状に与える影響の笑い媒介効果. 第 15 回日本うつ病学会総会, 2018.7.28、京王プラザホテル(東京)

志村 哲祥、杉浦 航、大野 大野、林田 泰斗、井上 猛: ストレスチェックにおいて生活習慣がストレス反応に与える影響. 第 15 回日本うつ病学会総会, 2018.7.28、京王プラザホテル(東京)

志村 哲祥、杉浦 航、大野 浩太郎、林田 泰斗、井上 猛: ストレスチェックとプレゼンティズムとの関連の分析. 第 15 回日本うつ病学会総会, 2018.7.28、京王プラザホテル(東京)

井上 猛: うつ病におけるパーソナリティとストレスの相互作用. 第 15 回日本うつ病学会総会、

2018.7.27、京王プラザホテル（東京）

井上 猛：不安症状における個体と環境の相互作用．第 114 回日本精神神経学会、2018.6.23、神戸国際会議場・神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル（神戸）

森下 千尋、成瀬 麻夕、亀山 梨絵、戸田 裕之、久住 一郎、井上 猛：大うつ病性障害、双極 I 型障害、双極 II 型障害の鑑別診断における TEMPS-A の有用性．第 114 回日本精神神経学会、2018.6.22、神戸国際会議場・神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル（神戸）

林田泰斗、東山 幹、内田由寛、大野浩太郎、村越晶子、市来真彦、井上 猛：小児期の被養育体験、特性不安、ライフイベントが抑うつ症状に与える複合的影響の検討．第 114 回日本精神神経学会、2018.6.22、神戸国際会議場・神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル（神戸）

井上 猛：不安症、強迫症の薬物療法に関する治療ガイドライン 第 114 回日本精神神経学会、2018.6.21、神戸国際会議場・神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル（神戸）

志村哲祥、杉浦航、林田泰斗、大野浩太郎、岬昇平、古井裕司、井上 猛：夜型のクロノタイプを持つ者の早すぎる起床時刻はプレゼンティーズムを招く．第 91 回日本産業衛生学会、2018.5.17、熊本市民会館（熊本）

岩尾 紅子、高江洲 義和、市来 真彦、榎屋二郎、引場 智、高橋 伸忠、井上 猛：成人の抑うつ症状に対する小児期の両親の養育態度、対人関係感性、ライフイベントの相互作用の検討．第 14 回日本うつ病学会総会/第 17 回日本認知療法・認知行動療法学会、2017.7.21、京王プラザホテル（東京）

東山 幹、高江洲義和、林田泰斗、井上 猛：小児期の虐待、感情気質、主観的社会的地位の抑うつ症状に与える複合的影響の検討．第 113 回日本精神神経学会、2017.6.24、名古屋国際会議場（名古屋）

林田泰斗、高江洲義和、東山 幹、井上 猛：主観的社会的地位が抑うつ症状に与える複合的影響の検討．第 113 回日本精神神経学会、2017.6.24、名古屋国際会議場（名古屋）

内田 由寛、高橋寿直、黒川達也、片山 成仁、井上 猛：一般成人におけるうつ症状に及ぼす、特性不安、小児期虐待、成人期ライフイベントの影響．第 113 回日本精神神経学会、2017.6.22、名古屋国際会議場（名古屋）

井上 猛：精神医学と心身医学におけるストレス脆弱性の臨床的意義．第 58 回日本心身医学会総会、2017.6.16、札幌コンベンションセンター（札幌）

〔図書〕（計 1 件）

井上 猛、小野泰之、大野浩太郎：うつ病とはどのような病気？ 医師と患者・家族をつなぐ うつ病の ABC～早期発見・早期治療のために～, pp10-16, 医薬ジャーナル社、東京、2018. 総 147 ページ

〔産業財産権〕出願・取得ともになし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし