

令和 4 年 4 月 21 日現在

機関番号：72696

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K14435

研究課題名(和文)メランコリア(内因性うつ病)の新たな診断基準開発を目的とする多施設共同研究

研究課題名(英文)Developing new diagnostic criteria for melancholia (endogenous depression): a multicenter study

研究代表者

玉田 有 (Tamada, Yu)

(財)沖中記念成人病研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：40813720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：制止や焦燥といった精神運動障害(PMD)は、従来メランコリア(内因性うつ病)の中核的特徴とされ、唯一定量可能な症候である。本研究では、106名の大うつ病性障害の症例を対象として、客観的に観察されたPMDと、伝統的にメランコリアの特徴とされてきた主観的症状との関連を多変量解析によって検討した。その結果、1)感情欠如感、2)抑うつ性妄想、3)当惑感、4)決断困難、5)他人への攻撃性がない、という5つの症状学的特徴が、DSM-5のメランコリア基準の項目よりも、PMDと相関することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で明らかになった、精神運動障害(PMD)と関連する5項目の主観的症状は、メランコリアを診断するための有用なクライテリアとなる可能性がある。また、PMDと電気けいれん療法の効果の関連は実証されているため、この5項目が電気けいれん療法の良好な反応を予測する指標になる可能性も示唆された。

研究成果の概要(英文)：Psychomotor disturbance (PMD) is one of the most important, as well as one of the only measurable symptoms of melancholia. Parker et al. developed the CORE measure, which assesses PMD as a behavioral characteristic. The aim of our study was to objectively identify the subjective symptoms of melancholia by analyzing the symptoms associated with PMD. A total of 106 participants with major depressive disorder were examined by psychiatrists. Multiple regression analysis was performed in which the total CORE score was the dependent variable, and items of the DSM-5 criteria for melancholia and historically suggested melancholic features were independent variables. The following five independent variables were able to predict the total CORE score: 1) feelings of having lost feeling, 2) depressive delusions, 3) perplexity, 4) indecisiveness, and 5) no aggression against others. These five symptoms may be clinically useful as diagnostic criteria for melancholia.

研究分野：精神病理学

キーワード：メランコリア 内因性うつ病 精神運動障害 主観的症状 CORE尺度

1. 研究開始当初の背景

現在もっとも普及しているうつ病の診断基準は、DSM-5による「大うつ病性障害」の基準である。しかし、大うつ病性障害は、正常な悲哀反応のほか、従来診断の心因性抑うつやメランコリア(内因性うつ病)などを含む不均質な病態の集合であり、臨床・研究の両面において不十分な診断基準であるという見解が広まっている。それに伴い、比較的均質な臨床単位であるメランコリアが再評価されつつある(Parker et al: *Am J Psychiatry*, 2010)。

たとえば、大うつ病性障害に対する新規抗うつ薬の反応率は、偽薬と大差ないことが明らかになったが(Williams et al: *Ann Intern Med*, 2000)、対象をメランコリアに限れば、偽薬反応は非メランコリアの約半分であるといわれている(Brown: *Acta Psychiatr Scand*, 2007)。メランコリアは、抗うつ薬と電気けいれん療法(ECT)に選択的に反応することが示唆されており、メランコリアの診断は治療効果予測に役立つといえる。また、REM潜時短縮などの生物学的特徴とメランコリアの関連も論じられており、臨床・研究の両面において、メランコリア診断の重要性が指摘されている(Taylor et al: *J Affect Disord*, 2008)。

しかしメランコリアの診断法は確立されていない。現在普及しているメランコリアの診断基準はDSM-5の基準だが、大うつ病性障害の基準項目との重複が多く、非メランコリアとの区別が難しいと批判されている。

一方、制止や焦燥といった精神運動障害(PMD)は、従来メランコリアの中核的な特徴とされており、唯一、定量的に測定可能なメランコリアの徴候であるため、実証研究の合理的なスタート地点となる可能性をもっている。Parkerらは、PMDを運動面の特徴として評価するためのCORE尺度を開発した(Parker et al: 1996)。近年、CORE尺度の得点が、電気けいれん療法の良好な効果と関連していることが示されている(van Diermen et al: *J Psychiatr Res*, 2019)。Parkerらは、従来の診断基準で診断されたメランコリア患者の多くをCORE尺度の得点のみで定義できると論じており(Parker et al: *Psychol Med*, 1995)、これは、メランコリアの主要症状が、PMDと関連していることを示唆している(Goodwin, Jamison: 2007)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、伝統的な精神病理学的知見を応用することによって、メランコリアに特徴的な症候を実証的に同定し、あらたな診断基準を作成することである。

3. 研究の方法

(1) 伝統的な精神病理学でメランコリアに特徴的とされた症候を、文献レビューや専門家へのインタビューによって抽出し、メランコリア症状リストを作成した。

(2) 5施設(虎の門病院本院・虎の門病院分院・防衛医科大学校病院・Jクリニック・ケイメンタルクリニック)における20歳以上70歳未満の外来・入院患者のうち、大うつ病性障害の診断基準を満たす症例を対象とした横断調査をおこなった。対象は文書同意を得た患者であり、器質性脳疾患、重篤な身体疾患、強い自殺念慮をもつ患者は除外した。また研究計画は、虎の門病院臨床倫理委員会の承認を受けた。

(3) 調査項目は、年齢、性、教育歴、職業、同居者の有無、婚姻歴、子の人数、身体合併症、精神障害家族歴(第1度親族の気分障害家族歴)、既往歴、大うつ病エピソードの発症年齢、これまでの大うつ病エピソード回数、自殺企図歴、精神科入院歴、重症度のほか、日本精神神経学会認定の専門医による症状評価(メランコリア症状リスト、DSM-5、CORE尺度)である。また、対象症例において以下の自記式質問紙を実施した。

(a) 抑うつ症状: Patients Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

(b) 神経症的傾向: Neuroticism score on the shortened Eysenck Personality Questionnaire-Revised (EPQ-R)

(c) 感情気質: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire version (TEMPS-A)

(4) PMDがメランコリアの中核的特徴であり、PMDと関連する症状がメランコリアの主要な症状である、という仮説のもとで、CORE尺度の得点を従属変数、メランコリア症状リストの項目を独立変数とした重回帰分析を行い、メランコリアに特徴的な症状を抽出した。

(5) メランコリア群と非メランコリア群の2群において、感情気質、神経症的傾向との関連を解析し、2群の特性を解析した。

4. 研究成果

(1) CORE尺度の総得点と相関するメランコリアの症状を重回帰分析によって解析したところ、①感情欠如感、②抑うつ性妄想、③当惑感、④決断困難、⑤他人への攻撃性がない、という5つ

の症状学的特徴が、DSM-5 のメランコリア基準の項目よりも、CORE 総得点と相関することが示された。この 5 項目は、客観的に観察可能な PMD と相関するメランコリアの主観的症状であり、メランコリアの診断基準として用いることができる可能性が示唆された。また、電気けいれん療法の良い効果予測する症状学的特徴である可能性も示唆された。

(2)メランコリア群(DSM-5)は、非メランコリア群に比べて、抑うつ気質、不安気質をもつ患者が有意に少なかった。PHQ-9 を用いた重症度評価は、両群に差を認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 玉田 有	4. 巻 123
2. 論文標題 内因性うつ病を「実証的に」考える	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 816-823
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tamada Yu, Inoue Takeshi, Sekine Atsushi, Toda Hiroyuki, Takeshima Minoru, Sasaki Masaaki, Shindome Keisuke, Morita Wataru, Kuyama Nagisa, Ohmae Susumu	4. 巻 Volume 17
2. 論文標題 Identifying Subjective Symptoms Associated with Psychomotor Disturbance in Melancholia: A Multiple Regression Analysis Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 1105-1114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S300233	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 玉田 有	4. 巻 41
2. 論文標題 米国精神医学における「統合失調症」概念（Bleuler, E.）の盛衰	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床精神病理	6. 最初と最後の頁 129-139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 玉田 有	4. 巻 20
2. 論文標題 うつ病の軽症化問題とは何か 執着性格論の変遷を中心に	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 こころと文化	6. 最初と最後の頁 60-68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 玉田 有	4. 巻 7
2. 論文標題 Demoralizationとはどのような概念ですか？	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Depression Journal	6. 最初と最後の頁 22-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 玉田 有, 井上 猛, 大前 晋	4. 巻 61
2. 論文標題 精神運動障害によるメランコリア (内因性うつ病) の鑑別 日本語版CORE尺度の紹介	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神医学	6. 最初と最後の頁 971-981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 玉田 有	4. 巻 34
2. 論文標題 悪性カタルニア	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科治療学(増刊号)	6. 最初と最後の頁 11-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 玉田 有
2. 発表標題 「精神病理の階層的分類 (HiTOP)」を批判的に検討する
3. 学会等名 第44回日本精神病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉田 有
2. 発表標題 軽症の内因性うつ病をどのように見分けるか
3. 学会等名 大塚製薬学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉田 有
2. 発表標題 内因性うつ病を「実証的に」考える
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yu Tamada, Takeshi Inoue, Atsushi Sekine, Hiroyuki Toda, Minoru Takeshima, Masaaki Sasaki, Susumu Ohmae
2. 発表標題 Identifying subjective symptoms related to psychomotor disturbance in melancholia: a multiple regression analysis study
3. 学会等名 20th WPA World Congress of Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaaki Sasaki, Yu Tamada, Susumu Ohmae, Nagisa Kuyama, Chiho Yamamoto, Mihoko Ichikawa, Yasuyoshi Ouchi, Yukifusa Igeta
2. 発表標題 Low-level activity in the elderly is associated with prolonged hospitalization: a multiple regression analysis
3. 学会等名 20th WPA World Congress of Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉田 有, 井上 猛, 関根 篤, 戸田裕之, 武島 稔, 佐々木雅明, 森田 亘, 新留圭将, 大前 晋
2. 発表標題 メランコリア (内因性うつ病) の症状学的特徴に関する多施設共同研究 尺度開発と信頼性・妥当性の検討
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会 (新潟)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉田 有, 井上 猛, 関根 篤, 戸田 裕之, 武島 稔, 佐々木雅明, 大前 晋
2. 発表標題 日本語版CORE尺度の作成と信頼性および妥当性の検討
3. 学会等名 第16回日本うつ病学会総会 (徳島)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉田 有
2. 発表標題 米国精神医学における「統合失調症」概念 (Bleuler, E) の盛衰
3. 学会等名 第42回日本精神病理学会大会 シンポジウム (東京) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Tamada, Takeshi Inoue, Atsushi Sekine, Hiroyuki Toda, Minoru Takeshima, Masaaki Sasaki, Susumu Ohmae
2. 発表標題 Characteristics of affective temperaments and neuroticism in melancholic depression: a case-control study
3. 学会等名 10th Conference of the International Society for Affective Disorders (London) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉田 有
2. 発表標題 うつ病の軽症化 執着性格論の変遷から考える
3. 学会等名 第26回多文化間精神医学会学術総会 シンポジウム（京都）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉田 有
2. 発表標題 うつ病を知る
3. 学会等名 渋谷区保健所 精神保健講演会（東京）（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 玉田 有（分担執筆）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 200（96-97, 118-119, 162-163, 174-175）
3. 書名 精神科シンプトマトロジー	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関