

令和元年6月26日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2018

課題番号：25380924

研究課題名(和文) 青年期うつ病に対する治療ガイドラインの確立に向けた研究

研究課題名(英文) Adolescent depression research for the future clinical guideline

研究代表者

鈴木 太 (Suzuki, Futoshi)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・准教授

研究者番号：30542683

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：青年期うつ病に関する臨床ガイドラインを作成するために、青年期うつ病のための対人関係療法のマニュアルを作成し、青年を対象として有効性を検証し、青年期うつ病に併存しやすい精神病理について9つの総説をまとめた。

対人関係療法を12週間受けた6例の青年で、ハミルトンうつ病評価尺度のメランコリア下位尺度、個人的社会的機能遂行尺度が評価された。中等度の抑うつを伴っていた2例の青年はいずれも反応して、症候学的・機能的に寛解した。重症の抑うつを伴っていた青年4例のうち、2例が反応した。対人関係療法は軽症または中等症の抑うつを伴う青年には有望かもしれない。有効性と安全性を検証するさらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

青年期うつ病はさまざまな併存症を伴い、重症度もさまざまである。本研究では、うつ病の併存症を診断するための尺度であるK-SADS-PLを部分的に翻訳し、HAM-D6による抑うつ症状の評価、PSPによる社会的機能の評価によって、青年期うつ病の重症度が抑うつ症状の反応率、抑うつ症状の寛解率、社会的機能の改善にどの程度影響するか示唆を得た。

青年が軽症から中等症の抑うつ症状、不登校などの社会的機能障害を伴っているとき、対人関係療法は選択肢となりうる。地域の臨床家が抑うつ症状の重症度をアセスメントに組み込むことは、その時点で適切な介入を判断するための指標になるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：In order to write the clinical guideline about adolescent depression, we translated the manual of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents (IPT-A), tested the efficacy of IPT-A in Japanese adolescents, conducted nine narrative reviews about various psychopathology frequently comorbid with adolescent depression.

Six depressed adolescents received IPT-A for 12 weeks. Subjects were assessed using Hamilton depression rating scale melancholia subscale (HAM-D6) and Personal and Social Performance scale (PSP). Two adolescents with moderate depression responded IPT-A (response rate: 100%) and achieved syndromal and functional remission. Two adolescents with severe depression responded IPT-A (response rate: 50%). IPT-A appears to be a promising therapy for adolescents with mild or moderate depression. Further study is needed to test efficacy and safety about psychotherapy for adolescent depression.

研究分野：児童青年精神医学

キーワード：うつ病 抑うつ障害 青年 小児 対人関係療法 不登校

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

12,13歳から17,18歳の時期は、青年期 adolescence と呼ばれ、子どもから成人に移行する過渡的な時期である。抑うつ障害が青年期に発症しうること、青年期に発症した抑うつ障害(以下「青年期うつ病」と略す)の経過がしばしば不良であることはよく知られているが、本邦では、青年期うつ病の診断及び治療に関する実証研究が乏しく、治療ガイドラインがまだ確立していない。

対人関係療法は、1960年代後半に米国の対人関係学派の理論を元に、成人期の抑うつ障害を対象とした期間限定の個人精神療法として開発された。対人関係療法では、抑うつ障害は対人的な文脈と相互作用すると仮定されており、対人的文脈がアセスメントや治療の焦点となる。対人関係療法には独自の技法はなく、対人関係療法は「対人的文脈に焦点づける治療戦略」とされている。対人関係療法は、成人期の心的外傷後ストレス障害 Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)、成人期の摂食障害、青年期の PTSD などに応用されており、あるメタアナリシスでは、青年期うつ病に対して、問題解決療法、プレイセラピー、統制群よりも短期的に有効で、統制群よりも長期的に有効な唯一の治療であるとされている(Zhou et al.,2015)。

青年を対象とした対人関係療法では、成人を対象とした原法の修正として、青年期の治療で考慮すべき諸問題に対する戦略が提示され、社会的スキルやコミュニケーションスキルが教示され、親の治療参加が促される。初期(セッション1から4)、中期(セッション5から9)、終期(セッション10から12)の3つのステージに治療は分かれている。

2. 研究の目的

本研究では、エビデンスに基づいた青年期うつ病治療ガイドラインを確立するための基礎的データを収集することを目的として、青年期うつ病に対して、対人関係療法の有効性を検討した。それと平行して、青年期うつ病に関連した精神障害について文献レビューを行った。

3. 研究の方法

名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科を受診した12歳から18歳の患者を対象として、初診医が通常の診察を行った上で、保護者及び患児自身に対して本研究の趣旨について文書による説明を行い、同意が得られた患児を研究に登録した。研究協力は任意であり、研究協力を拒否しても、その後の診療において何ら不利益は生じないことを明確に説明した。倫理委員会の許可を得て、本研究は行われた。

米国精神医学会の診断基準であるDSM-5に基づいた診断が行えるよう、若干の変更を行った上で、半構造化面接のSchedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children/Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) DSM-IV版日本語版(Takahashi et al.,2007)を施行して精神障害を診断した。週1回・12セッションの対人関係療法と、同期間の通常治療に3:1の比率で無作為に割り付けた。通常治療に割り付けられた群は対人関係療法による遅延介入を受けることとした。

包含基準: 適格性評価及び割り付け前評価において、Personal and Social Performance scale (PSP)が65点以下であり、GRID-HAMDで測定されたHamilton Depression Rating Scale - Melancholia Subscale (HAM-D6)が6点以上であり、大うつ病性障害または気分変調症のDSM-5診断を受けている。

除外基準: 双極I型障害、双極II型障害、双極性アットリスク・グループ3(Bechdolf et al.,2010)、統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群、統合失調症性精神病の超ハイリスク症候群・遺伝的リスクと最近の退行症候群(Addington,2003)、精神病性うつ病、自閉スペクトラム症、知的能力障害、BMI14.0kg/m²未満の摂食障害、重篤な強迫症、重篤な身体疾患、最近3ヶ月以内の物質使用障害、最近4週間以内の自殺企図

抑うつ症状を測定するために、Hamilton depression rating scale (HAM-D) を構造化したGRID-HAMD日本語版を用いて、Hamilton depression rating scale melancholia subscale (HAM-D6) を測定した。HAM-D6では、HAM-Dの項目のうち、抑うつ気分 depressed mood が0から4点、仕事と活動 work and interest が0から4点、全身の身体症状 general somatics (fatigability) が0から2点、不安の精神症状 psychic anxiety が0から4点、罪責感 guilt feelings が0から4点、精神運動抑制 psychomotor retardation が0から4点で評価され、抑うつ症状が0から22点で評価される。HAM-D6では、5から6点が「わずか」、7から8点が「軽症」、9から11点が「中等症」、12点以上が「重症」とされ(Bech,2012)、点数が4点以下に低下することが抑うつ障害の寛解の指標とされている(Bech,2016;Lee et al.,2017)。HAM-D6の利点は、HAM-Dよりも短時間に施行が可能だが、抑うつ症状の変化に対して鋭敏であり、小さなサンプルサイズで、介入と対照の効果の差を検出できることとされている(Lecrubier et al.,2007;Bech et al.,2010;Bech et al.,2014;Ostergaard et al.,2014a;Ostergaard et al.,2014b)。現在、GRID-HAMD日本語版は、日本臨床精神薬理学会のウェブサイトで公開されており、<http://www.jscnp.org/scale/grid.pdf> からダウンロードして無償で利用することができる。

社会的機能を測定するためにPSPを用いた。HAM-D6及びPSPによる評価は、無作為割り付け前の初期評価(T0)、4週間後(T4)、8週間後(T8)、12週間後(T12)の計4回行われ、割り付けを

開示されていない独立した評価者によって行われた。評価者はトレーニングを受けた1名の臨床心理士が担当した。

本研究では、下記の手続きによって算出されたサンプルサイズを確保してから統計学的解析を行うと取り決めた(Everitt and Wessely,2008)。先行研究を参考に、上記の基準を満たす患者に対する対人関係療法の通常治療に対する standardized effect size を0.5程度と見積もり、対人関係療法群と通常治療群を3:1の比率で割り振ると、統計学的有意差を生じるために必要な症例数は約43例となる。対人関係療法における先行研究の脱落率12-17%を踏まえて(McCarthy and Weisz,2007)、脱落率を15%と見込むと、症例数は51例が目標となった。

4. 研究成果

1) 対人関係療法を施行された被験者の症状推移

本研究では、RCTとして解析するに足る例数がいまだ蓄積されていないため、対人関係療法12セッションに割り付けられた被験者のうち、研究登録時のHAM-D6が6点以上であった6例について、T0及びT12におけるHAM-D6及びPSPをそれぞれ示す。全例が女兒であり、年齢は13から17歳であった。

抑うつ症状：抑うつ症状が「軽症」であった被験者はなく、2例が「中等症」、4例が「重症」であった。12セッション終了時点のHAM-D6は0点から11点であり、全例でスコアの低下が見られ、4例が50%以上の低下を得て、2例が4点以下となった。すなわち、全体としては、反応率は67%、寛解率は33%であった。中等症の2例における反応率は100%、寛解率は100%であり、重症の4例における反応率は50%、寛解率は0%であった。

社会的機能：研究登録時のPSPは30点から51点と低く、全例が不登校に相当する社会的機能障害であった。12セッション終了時点のPSPは31点から70点であった。PSPの悪化が認められた1例では、12セッション終了時点のHAM-D6が11点と最も高かった。

抑うつ症状が「中等症」である2例では、抑うつ症状に対する反応率と寛解率が高く、社会的機能が著明に改善し、登校などの社会参加が可能な状態となった。抑うつ症状が中等症またはそれ以下であることは、対人関係療法を開始する適切なタイミングと考えられる。HAM-D6で評価された抑うつ症状が「重症」である被験者では、反応率は50%に留まり、12セッションの対人関係療法が終了した時点で寛解を得られた被験者はいなかった。社会的機能が著明に改善した被験者もいなかった。抑うつ症状が重症であるとき、対人関係療法以外のアプローチを含めて検討することが適切と考えられる。

2) 抑うつ障害を診断する構造化面接の開発

本研究は2013年に開始されたが、2013年に米国精神医学会がDSM-5を発表し、2016年にDSM-5に対応した新たなK-SADS-PLが開発された。それに応じて、原著者の許可を得て、K-SADS-PL DSM-5版の邦訳を開始した。

3) 文献的検討

本研究の目的は、エビデンスに基づいた青年期うつ病治療ガイドラインを作成することであり、研究期間を通じて、青年期の抑うつ障害に関連した諸概念について文献的検討を繰り返した。

2013年のDSM-5発表に伴い、抑うつ障害の一型に位置づけられた重篤気分調節症については、4つの論考を発表した。まず、2015年に発表した「児童青年期の双極性障害と重篤気分調節症」では、双極性障害や重篤気分調節症 Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD) 概念やその妥当性、診断アセスメント、双極I型障害 Bipolar I Disorder (BP-I)などの双極性障害に関する薬物療法、DMDDに関する薬物療法、児童青年期双極性障害やDMDDの精神療法についてまとめた(鈴木,2015)。論考を発表した当時、これらの障害に対する精神療法の研究は、BP-Iだけではなく、双極II型障害 Bipolar II Disorder (BP-II)、他の特定される双極性障害および関連障害 Other Specified Bipolar Related Disorder (OSBRD)といったより軽症の双極性障害、DMDDに相当する病態を対象に含めていることが多かった。精神療法の一つであるFamily Focused Treatment for Adolescents (FFT-A)は、対人関係療法に類似したコミュニケーション強化訓練、問題解決スキル訓練を治療モジュールに含み、これらの病態における抑うつ症状に有効であった(Miklowitz et al.,2008)。精神療法により、青年期うつ病が双極性障害に移行するリスクが低下することを示唆する報告があった(Nadkarni and Fristad,2010)。同じく2015年に発表した「新たに抑うつ障害に位置付けられた重篤気分調節症に対する薬物療法」では、易怒性を伴う精神障害がDMDDに併存しやすいことに注目し、抑うつ障害、PTSD、不安症についてアセスメントして、その併存症に対する薬物療法として、無作為化試験によって実証されている向精神薬を処方するというアプローチを提唱した(鈴木,2015)。児童青年期PTSDについては有効な精神薬が存在せず、精神療法の一つである認知行動療法を選択肢として強調した。

2016年に発表した「重篤気分調節症」では「新たに抑うつ障害に位置付けられた重篤気分調節症に対する薬物療法」で提唱したアプローチを改訂して、精神病・BP-I・自閉スペクトラム症・摂食障害を伴わない青年で、(1)中等症または重症の素行症症状を伴っている場合は、素行症などの行動障害に焦点づけて治療を行い、(2)素行症症状がないか軽症であり、中等症または重症の抑うつ症状を伴っている場合は、抗うつ薬による薬物療法、認知行動療法、対人関係療法を行い、(3)素行症症状と抑うつ症状がないか軽症であり、PTSD症状を伴う場合は、認知行

動療法、眼球運動による脱感作と再処理法を行うというアプローチを提唱した(鈴木,2016)。これらの改訂は、素行症が併存した青年期うつ病では定型的な認知行動療法が有効であるという証拠が乏しいということ、青年期うつ病では抗うつ薬や認知行動療法が易怒性や不安を軽減するという証拠があること、重度の抑うつ症状を伴う PTSD では曝露を主たるコンポーネントとした PTSD 治療の有効性が乏しいことなどを背景としている。

抑うつ障害と併存しやすいその他の併存症について、5つの論考を発表した。2017年に発表した「易怒性を伴う児童や青年の診断と治療」では、前述の「重篤気分調節症」の内容を要約し、双極性障害に対する対人関係社会リズム療法、強迫症に対する行動療法、神経性やせ症に対する行動療法的な家族療法である family based treatment for adolescent anorexia nervosa (FBT) について紹介した。神経性やせ症については、前述の FBT について、英語版マニュアル及び FBT に関する介入研究を元に詳述した(鈴木ら,2018)。不安症については、薬物療法に関する既報を詳細に分析し、児童青年期の患者で、抗うつ薬が効果を示しやすい特徴を抽出した(鈴木と牧野,2017)。複雑性 PTSD については、本邦における研究史を概観し(牧野と鈴木,2017)、世界保健機関が開発している診断基準である ICD-11 について解説した(鈴木,2019)。注意欠如・多動症 Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) については、青年期または成人期に発症する ADHD 様の病態について、3つの疫学研究を紹介した(鈴木と牧野,2018)。

対人関係療法については、英語版マニュアルである「Interpersonal Psychotherapy for Depressed Adolescents, 2nd edition」を邦訳して、2016年に日本語版マニュアルとして発表した(永田,2016)。また、対人関係療法について解説する論考として、2018年に「青年期の抑うつ障害に対する対人関係療法」を発表した(鈴木ら,2018)。

文献

1. Addington J. The prodromal stage of psychotic illness: Observation, detection or intervention? *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28(2):93-97.
2. Bech P. *Clinical Psychometrics*. John Wiley & Sons, New York, 2012.
3. Bech P. *Measurement-Based Care in Mental Disorders*. Springer, New York, 2016.
4. Bech P, Allerp P, Larsen ER, Csillag C, Licht RW. The Hamilton Depression Scale (HAM-D) and the Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS). A psychometric re-analysis of the European genome-based therapeutic drugs for depression study using Rasch analysis. *Psychiatry Res*. 2014 Jul 30;217(3):226-32.
5. Bech P, Boyer P, Germain JM, Padmanabhan K, Haudiquet V, Pitrosky B, Tourian KA. HAM-D17 and HAM-D6 sensitivity to change in relation to desvenlafaxine dose and baseline depression severity in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2010 Nov;43(7):271-6.
6. Bech P, Nelson B, Cotton SM, Channen A, Thompson A, Kettle J, Conus P, Amminger GP, Yung AR, Berk M, McGorry PD. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1-3):316-20.
7. Everitt BS, Wessely S. *Clinical trials in psychiatry second edition*. Chichester, Wiley, 2008. [樋口輝彦,山田光彦(監訳). ロンドン大学精神医学研究所に学ぶ精神科臨床試験の実践. 医学書院, 東京, 2011.]
8. Lecrubier Y, Bech P. The Ham D(6) is more homogenous and as sensitive as the Ham D(17). *Eur Psychiatry*. 2007 May;22(4):252-5.
9. Lee CP, Liu CY, Hung CI. Psychometric evaluation of a 6-item Chinese version of the Hamilton Depression Rating Scale: Mokken scaling and item analysis. *Asia Pac Psychiatry*. 2017 Sep;9(3).
10. McCarty CA, Weisz JR. Effects of Psychotherapy for Depression in Children and Adolescents: What We Can (and Can't) Learn from Meta-Analysis and Component Profiling. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):879-886.
11. Miklowitz DJ, Axelson DA, Birmaher B et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder: results of a 2-year randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Sep;65(9):1053-61.
12. Nadkarni RB, Fristad MA. Clinical course of children with a depressive spectrum disorder and transient manic symptoms. *Bipolar Disord*. 2010 Aug;12(5):494-503.
13. Ostergaard SD, Bech P, Miskowiak KW. Fewer study participants needed to demonstrate superior antidepressant efficacy when using the Hamilton melancholia subscale (HAM-D6) as outcome measure. *J Affect Disord*. 2016 Jan 15;190:842-845.
14. Ostergaard SD, Bech P, Trivedi MH, Wisniewski SR, Rush AJ, Fava M. Brief, unidimensional melancholia rating scales are highly sensitive to the effect

of citalopram and may have biological validity: implications for the research domain criteria (RDoC). J Affect Disord. 2014 Jul;163:18-24.

15. Takahashi K, Miyawaki D, Suzuki F et al. Hyperactivity and comorbidity in Japanese children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2007 Jun;61(3):255-62.
16. Zhou X, Hetrick SE, Cuijpers P et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. World Psychiatry. 2015 Jun;14(2):207-22.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計10件）

1. 鈴木太. ICD-11における複雑性PTSD. 小児の精神と神経 2019;59:25-30. (査読なし)
https://doi.org/10.24782/jsppn.59.1_25
2. 鈴木太, 牧野拓也, 上村拓. 青年期神経性やせ症に対する家族療法 -family based treatment (FBT)の実際. 精神科治療学 2018;33:1405-1411. (査読なし)
3. 鈴木太, 牧野拓也, 永田利彦. 青年期の抑うつ障害に対する対人関係療法. 精神科治療学 2018;33:481-487. (査読なし) <https://ci.nii.ac.jp/naid/40021560302>
4. 鈴木太. 易怒性を伴う児童や青年の診断と治療. 精神科治療学 2017;32:123-128. (査読なし) <https://ci.nii.ac.jp/naid/40021117411>
5. 鈴木太, 牧野拓也. おとなのADHD - 児童期ADHDと成人期ADHDの非連続性について. 臨床精神薬理 2018;21:321-327. (査読なし) <https://ci.nii.ac.jp/naid/40021495266>
6. 鈴木太, 牧野拓也. 児童青年期の不安症治療における薬物療法 -抗うつ薬を中心に-. 臨床精神薬理 2017;20:797-806. (査読なし) <https://ci.nii.ac.jp/naid/40021255680>
7. 牧野拓也, 鈴木太. わが国における複雑性PTSDの研究史 - 主に児童と青年について. そだちの科学 2017;29:44-48. (査読なし) <https://ci.nii.ac.jp/naid/40021357643>
8. 鈴木太. 児童青年期の双極性障害と重篤気分調節症. 児童青年精神医学とその近接領域 2015;56:360-365. (査読なし) <https://ci.nii.ac.jp/naid/40020584908>
9. 鈴木太. 新たに抑うつ障害に位置付けられた重篤気分調節症に対する薬物療法. 臨床精神薬理 2015;18:1119-1128. (査読なし)
10. 鈴木太, 尾崎紀夫. 重篤気分調節症. 臨床精神医学 2016;45:161-170. (査読なし)
<https://ci.nii.ac.jp/naid/40020731414>

〔図書〕（計1件）

永田利彦(監訳), 鈴木太(訳). 思春期うつ病の対人関係療法. 創元社, 2016.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：岡田 俊

ローマ字氏名：Okada Takashi

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学部附属病院

職名：准教授

研究者番号（8桁）：80335249

研究分担者氏名：野邑 健二

ローマ字氏名：Nomura Kenji

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：心の発達支援研究実践センター

職名：特任教授

研究者番号（8桁）：50345899

研究分担者氏名：金子 一史
ローマ字氏名：Kaneko Hitoshi
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：心の発達支援研究実践センター
職名：教授
研究者番号（8桁）：80345876

研究分担者氏名：森川 真子
ローマ字氏名：Morikawa Mako
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：医学系研究科
職名：寄附講座助教
研究者番号（8桁）：60783305

研究分担者氏名：本城 秀次
ローマ字氏名：Honjo Shuji
所属研究機関名：名古屋大学
部局名：発達心理精神科学教育研究センター
職名：教授
研究者番号（8桁）：90181544

(2)研究協力者

研究協力者氏名：牧野 拓也
ローマ字氏名：Makino Takuya

研究協力者氏名：上村 拓
ローマ字氏名：Uemura Taku

研究協力者氏名：永田 利彦
ローマ字氏名：Nagata Toshihiko