

特別講演



遺伝、パーソナリティ、
養育体験と成人期ストレスの相互関連
Interrelationship between gene, personality,
parental care in childhood,
and stress in adulthood

井上 猛
Takeshi INOUE

東京医科大学精神医学分野
Department of Psychiatry, Tokyo Medical University

【要旨】 精神疾患の発症因子は多因子であり、1因子だけで単純に発症機序を理解することはできない。生涯有病率の高いうつ病は今後世界全体に与える影響がさらに大きくなっていくことが予想されており、その発症予防対策は重要であるが、そのためには発症機序をまず解明する必要がある。従来の発症機序の解析方法では1因子の横断的な解析が多く、多変量解析もせいぜい重回帰分析が行われるのみであった。多数の発症因子の相互関係を解析するときには、調整効果、媒介効果などの複雑な解析方法を導入する必要がある。うつ病の発症因子としては、遺伝、パーソナリティ、養育体験と成人期のストレスが主な発症因子としてあげられているが、その他に身体疾患、女性、不眠なども発症因子となる。2003年以降海外の大規模なコホート研究により、遺伝と小児期虐待あるいは成人期ストレスが交互作用して、又、パーソナリティと成人期ストレスも交互作用して、相乗的とうつ病が発症しやすくなることが明らかになった。筆者らは、小児期の養育体験が、パーソナリティへの影響を介して、抑うつ、不安、well-beingに影響を与えることを、一般成人およびうつ病患者で明らかにしてきた。さらに、パーソナリティと養育体験、成人期ライフイベントが交互作用し、正あるいは負の相乗効果を引き起こすことも報告した。以上の最近の知見は、ある遺伝・パーソナリティ傾向を有する人は、小児期の養育体験の影響を受けることにより、さらに成人期ストレス（職業性ストレス、病气への罹患、障害を受けること、暴力を受けること、など）の影響を受けやすくなるということを示している。このような観点を持つことにより、何故ストレスの影響に個人差があるのかを理解する事ができる。今後、当分野では、複雑な多因子関連に対する解析法を応用して、精神障害の発症・経過、産業保健の分析を行ない、医療・社会への貢献を目指していきたい。

2016年6月4日 第177回東京医科大学医学会総会における特別講演

キーワード：パーソナリティ、小児期虐待、ストレス、うつ病、媒介作用、調整作用
(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿6丁目7-1 東京医科大学精神医学分野)
TEL：03-3342-6111 (内線5754) FAX：03-3340-4499 E-mail：tinoue@tokyo-med.ac.jp

1. はじめに

医療機関を受診する精神疾患総患者数（推計）は1999年204万人であったが、2014年には396万人となり、15年で約2倍近くまで増加している（厚生労働省患者調査）。とりわけ、うつ病・双極性障害などの気分障害はわが国での12ヶ月有病率も3%と高いが¹⁾、医療機関を受診する気分障害総患者数は1999年44万人から2014年112万人に2.5倍増加した。このような近年の精神疾患（特に気分障害）患者数の増加は諸外国でも同様に報告されており、台湾での地域住民調査でも1990年からの20年間で不安やうつを主症状とする精神疾患は約2倍に増加した。さらに、世界保健機構（WHO）の報告によると、障害調整生命年（DALY）を指標とした人類の健康に影響を与える病気の順位で、うつ病は2004年には3位であったが、2030年には1位になることが予想されている。このように精神疾患の中でも、特にうつ病患者数は近年増加し、今後もさらに社会全体への影響が大きくなることが予想されている。しかし、うつ病などの精神疾患患者数の増加の理由は実はほとんどわかっていない。

精神疾患の早期発見、早期治療は機能障害、様々な個人、家族、社会の損失を防ぐ上でも、また自殺予防の観点からも、きわめて重要な課題である。しかし、精神疾患の予防はもっと重要な課題である。もし精神疾患の発症の予防が可能なのであれば、多くの人々に福音となるにちがいない。疾患の予防と治療のためには、その疾患の発症原因、発症機序の解明が必要なことはいままでのことである。しかし、うつ病などの精神疾患の発症機序はほとんどわかっていないのが現状であり、このことが予防や治療を考える上で妨げになっている。

本稿では、精神疾患の中でもうつ病に焦点をあてて、その病因、発症機序がどこまで解明されているのか、また何がまだわかっていないのかを紹介し、今後病因解明に必要な研究の展望を論じたい。これらの研究の方向性を今後当分野は追究していきたいと考えている。

2. うつ病は多因子の複合作用により発症する

これまでの臨床研究により、うつ病は1因子で発症するわけではなく、多数の因子が複合的に作用して発症することが示唆されている。最近では成人期に

うけるストレスがうつ病の原因であるにとらえられがちかもしれないが、成人期のストレスは多数ある発症危険因子の1つにすぎず、うつ病の約1/3では発症前のストレスは明らかではない²⁾。つまり、特に誘因なくうつ病を発症する症例も少なくないし、30年以上前の精神医学では心因の関与を排除した“内因性うつ病”をうつ病とよんでいた³⁾ので、うつ病における心因の関与は今よりも低く見積もられていた。1980年にアメリカ精神医学会がDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) という精神疾患の診断基準を発表した。DSMは、うつ病における心因の関与を不問とし、うつ病を大うつ病性障害と呼ぶことを提唱した。心因の有無はとわずに、一定の精神症状群をしめした症例を大うつ病性障害（うつ病）と診断することになったので、それ以降のうつ病研究ではストレスのうつ病発症に対する関与は以前よりも比重が大きくなった。このように、精神疾患概念の診断学上の変化が1980年に全世界的に起きたことは、うつ病の研究にも大きな影響を及ぼした。研究の対象が従来の「内因性うつ病」なのか、DSMの「大うつ病性障害」なのかを明確に意識する必要がある。本稿における「うつ病」とは、比較的最近の疾患概念である「大うつ病性障害」（DSM）のことを意味する。

うつ病の発症危険因子としては、遺伝素因、小児期のストレス・養育体験・虐待、パーソナリティ（気質、性格）、成人期のストレス・生活上の出来事（life event）、女性、不眠、糖尿病・がんなどの慢性あるいは重篤な身体疾患があげられている（表1）²⁻⁸⁾。それぞれの因子のうつ病発症への寄与は小さいために、臨床的には特異性が乏しく、精神科治療における重要性はあまり高くはなかった。しかし、2つの因子が存在するとうつ病発症の危険性が非常に大きくなるのが2003年以降の大規模な前方視的研究で明らかになり、臨床への応用が期待できるように

表1 うつ病の発症危険因子²⁻⁸⁾

・ 遺伝素因
・ パーソナリティ（気質、性格）
・ 小児期のストレス・虐待・養育体験
・ 成人期のストレス・生活上の出来事
・ 慢性あるいは重篤な身体疾患（糖尿病、がんなど）
・ 不眠
・ 女性

なった⁷⁾⁸⁾。

ストレスとうつ病の発症の関連については多くの疑問がある。同じようなストレスを経験しても、うつ病を発症する人と発症しない人がいるのは何故か？ 一見はっきりしたストレスがないのにうつ病を発症する人がいるのは何故か？ 第一の疑問は個体の脆弱性あるいはレジリエンス（抵抗力、回復力ともいわれる）が発症と関連していること、第2の疑問はストレス以外のまだ未知の原因が発症と関連していることによって説明が可能かもしれないが、これらの疑問はまだあまり解明されていないのが現状である。

3. 遺伝と小児期あるいは成人期ストレスの交互作用がうつ病を発症しやすくする

双生児研究の結果では、大うつ病性障害発症に遺伝が果たす役割は双極性障害や統合失調症に比べると低く、その遺伝率は37%であると報告されている（双極性障害 87%、統合失調症 81%）⁹⁾。したがって、うつ病発症を遺伝だけで説明することは明らかに不可能であり、実際、膨大な数の遺伝子研究がこれまで行われてきたが、うつ病の原因遺伝子はまだみつかっていない。しかし、うつ病と遺伝がまったく関係ないということではなく、一定の割合で遺伝はうつ病発症に関与していると思われるし、大うつ病性障害患者の第一度親族における大うつ病性障害の生涯有病率は20.5%である（健常者では7.3%）¹⁰⁾。したがって、うつ病発症に対する遺伝の関与にはなんらかの別の要因が影響していることが推定される。

図1は、ニュージーランドのダニーデン市で生まれた1,037名の子供を25歳まで追跡調査したコホート研究の結果を示している⁷⁾。この研究のもっとも重要な点は、ある遺伝傾向と虐待・ストレスが交互作用することを明らかにした点である。本研究では、セロトニン・トランスポーターのプロモーター領域の遺伝子変異が「短い繰り返しの型（s型）」であるか、または「長い繰り返しの型（l型）」であるかを調べた。その結果s型を持っている人に「3歳のときの虐待」が加わると、あるいは「最近5年間に重圧となる出来事」が加わると、20歳以降にうつ病をより発症しやすくなり、うつ症状が増強し、さらに自殺傾向が強くなりやすいという交互作用が生じるということが明らかになった。これに対して、

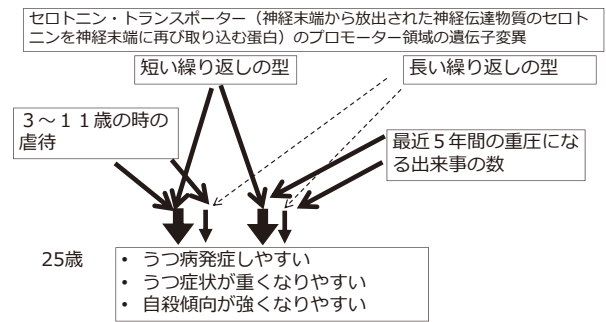


図1 ニュージーランドのダニーデン市で生まれた1,037名の子供を25歳まで追跡調査した研究（Caspiら Science 2003）
線の太さは効果の強さを示す。⁷⁾

l型を持っている人は、ストレスを受けてもうつ病にはなりづらい、つまりレジリエンスが強い、という興味深い結果が得られている。この研究結果は、うつ病発症および自殺傾向に対するストレスの影響の個体差が遺伝的背景に基づいていることを示しており、何故同じようなストレスをうけてもうつ病になる人とならない人がいるのかという疑問に答える画期的な成果であった。うつ病発症において環境要因と遺伝要因が交互作用することは遺伝子・環境交互作用（Gene-by-Environment interaction: GxE 交互作用）とよばれ、多くの研究により追試されてきた¹¹⁾。

Caspiらの研究で検討したセロトニン・トランスポーターのプロモーター領域の遺伝子変異はセロトニン・トランスポーターのアミノ酸配列には影響しない変異であった。この変異はセロトニン・トランスポーター mRNA への転写速度に影響を及ぼすことが示唆されており、セロトニン・トランスポーターの発現量がこのストレス反応性に関連している可能性があるが、この仮説はヒトでは実証されなかった¹²⁾。それではなぜこの遺伝子変異がストレス反応性に関係するのであろうか？ 間接的にこの関係を説明する所見は、この遺伝子多型が神経症的特質と関連するということである¹³⁾。神経症的特質はうつ病の発症危険因子であることが前方視的研究により報告されており¹⁴⁾、s型で神経症的特質が高いことがうつ病になりやすさを説明出来るかもしれない。もっとも、何故s型で神経症的特質が高いのかは未解明である。

4. 神経症的特質と成人期ストレス(ライフイベント)の交互作用がうつ病を発症しやすくする

うつ病の病前パーソナリティの候補として、執着気質、メランコリー親和型性格、神経症的特質(neuroticism)などがこれまであげられてきた¹⁵⁾。そのうち、発病前のパーソナリティを評価して前方視的にうつ病発症危険因子であることが証明されたのはEysenckの神経症的特質のみである。うつ病発症における神経症的特質とストレスとの関係を、Kendlerらの大規模な前方視的研究が明らかにした⁸⁾。彼らは、米国バージニア州の男女の双子7,500名を1年間追跡調査した。その結果、神経症的特質の高い人たちに重圧になるライフイベント(ストレス)が加わるとうつ病を非常に発症しやすくなるが、神経症的特質の低い人たちにストレスが加わってもうつ病発症頻度はそれほど高くないことを報告した(図2)。つまり、「パーソナリティ特性」(個人の人柄、性格、気質)はうつ病になりやすさと少し関係があるが、ストレスがかかることによりその脆弱性が明らかになる。特に、神経症的特質と成人期ストレスの両者が「交互作用」を起こして、うつ

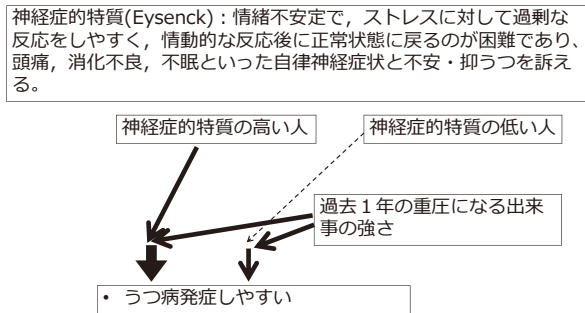


図2 米国バージニア州の男女の双子7,500名を1年間追跡調査した研究(Kendlerら Am J Psychiatry 2004)⁸⁾ 線の太さは効果の強さを示す。

病になりやすくなることが証明された。つまり、それぞれの要因の単独での作用よりも、2つの要因が加わることで、うつ病発症の可能性は何倍にも高くなる。

このようなモデルは、当院で治療をうける患者さんの心理的ケアに適用することも可能である。例えば、がんを発症し、病気の説明をうけて、その後うつ病となった患者さんの場合、単にがんに罹患してショックを受けただけではなく、うつ病発症の背景には遺伝素因、性、小児期体験、パーソナリティ特性、病気以外のストレスなどが存在し、これらの要因が相互に複雑に関連してうつ病を発症すると考えられる。がんに罹患したことによってうつ病になりやすい人、いいかえると脆弱性が大きい人をこれらの危険因子により予測することができれば、よりの確かな患者さんに応じたテーラーメイドの心理的ケアが可能となる。現状では、すべてのがん患者さんに同等の対応をせざるをえないが、このような脆弱性予測スクリーニングを導入することにより、限られた人的資源をより効果的に集中させることができるかもしれない。このように精神科以外の臨床科に精神医学的評価を臨床応用することは精神医学研究にとって非常に重要なテーマであり、かつ重要な社会的貢献であるが、これまで国内外を通じてこのような科を超えた共同研究あるいは共同診療は精神科ではあまり行われてこなかった。本学、本院では是非このような未来型の心理的ケアを臨床導入できればと願っています。

5. 職場のストレスチェック制度

2015年12月より、従業員50名以上の職場では、ストレスチェックを毎年1回実施することが義務化された。このストレスチェック制度は、本学の故加藤正明名誉教授が公衆衛生学教室下光輝一先生、精

表2 職業性ストレス簡易調査票(57項目)

A. 仕事のストレス要因 (9尺度 17項目): 要求度(負担)とコントロール他
B. 心身のストレス反応 (6尺度 29項目)
C. 修飾要因: 上司、同僚、および配偶者・家族・友人からのサポート(支援) (9項目)
D. 仕事あるいは家庭生活に対する満足度 (2項目)

高ストレス者の判定例 (㊦か㊧のいずれか)

- ㊦ 「B 心身のストレス反応」が非常に高い
- ㊧ 「A 仕事のストレス要因」「C 周囲のサポート」が悪く、「B 心身のストレス反応」が高い

(東京医科大学公衆衛生学教室 下光輝一他 2005)

神医学教室飯森眞喜雄先生らとともに20年前から研究してきた成果が応用されたものであり、本学が達成した社会貢献である。厚生労働省推奨の職業性ストレス簡易調査票(表2)は、下光輝一先生らが作成したものである。この簡易調査票(計57項目)は、大きく分けると、A)仕事のストレス要因[要求度(負担)とコントロール]、B)心身のストレス反応(身体・気分の症状を反映するもの)、C)修飾要因(職場の人・家族等からのサポート)、D)仕事あるいは家庭生活に対する満足度からなり、このうち特に重要なのはA、B、Cである。「高ストレス者」の判定は、㊦「B)心身のストレス反応」が非常に高いこと、あるいは㊧「B)心身のストレス反応」が高く、さらに「A)仕事のストレス要因」と「C)周囲のサポート」が悪いこと、のいずれかが条件となる。

JohnsonとHallの職業性ストレスモデル(要求度—コントロール—社会的支援モデル)では、「仕事の要求度」「仕事のコントロール」「社会的支援」が、我々のストレスに大きな影響を及ぼすことを示している¹⁶⁾。「仕事の要求度」が高くなれば当然ストレスが強くなるが、仕事のある程度自分でコントロールできるようになれば、また、上司・同僚が支援・サポートしてくれるようになれば、ストレスは小さくなる。例えば、仕事の要求度が高く、コントロールできる程度が低いと、高ストレインとしてみなされ、うつ病/抑うつ症状の発症リスクは、1.2~2.4倍高くなる。職業性ストレス簡易調査票は、このような理論的背景を念頭に作成されている。

この職業性ストレス簡易調査票による評価は職場のストレスに関する質問紙としては非常にすぐれたものである。しかし、精神医学的観点からは、もし職場で従業員がうつ病などの精神疾患を発症したときには、この調査票に加えて表1のような発症危険因子の評価も必要になる。精神科医は多因子を総合して考慮した上で、仕事の影響が発症にどの程度影響したかを診断する。その際に、第3節、第4節で紹介したような遺伝、パーソナリティ、小児期ストレスと最近の職場内外の成人期ストレスとの相互関連を考慮しなくてはならない。このような職場と職場外の要因との関連がストレス、精神疾患に与える影響に関する研究を今後当分野の研究テーマとして推進していきたいと考えている。

6. うつ病の病因・抑うつ症状の予測因子： 調整作用と媒介作用

上述したように、うつ病の原因は多因子であるから、原因を調べる統計解析は複雑にならざるをえない。単純な相関関係、t検定などでは十分ではなく、重回帰分析・多重ロジスティック回帰分析の他に、図3のような調整作用、媒介作用も考慮する必要がある¹⁷⁾。この調整作用、媒介作用の考え方は、社会学、心理学など複雑な事象を取り扱う領域では古くから導入された解析概念であるが、医学領域への応用は比較的少なかった。これらの解析概念は、社会学、心理学などと同様に複雑な事象の相互関係を取り扱う精神医学の研究には適した解析概念である。例えば、小児期のストレス(虐待、養育、過保護)あるいは成人期のストレス(人生上の出来事。通常ストレスとして考えるときは否定的であるが、肯定的な出来事も考慮する必要がある)がうつ症状を惹起するときに(図3上、説明変数E)、ある遺伝素因やパーソナリティ特性(図3上、調整変数M)があると、ストレスの効果はより強くなる、あるいはより弱くなるという調整作用が生じる(図3上ではE×Mの変数が正あるいは負の効果として有意に認められる場合に調整作用があると考えられる)。第3節で紹介したCaspiらの報告における遺伝子環境交互作用は調整作用の好例である。

ただし、筆者の知る限りでは、「子供のときの体験」と「パーソナリティ特性」との間の交互作用、あるいは「子供のときの体験」と「大人になって受けるストレス」との間の交互作用は、意外にもこれまであまり検討されてこなかった。この交互作用を検討するために、我々は一般成人286名を対象に横断的研

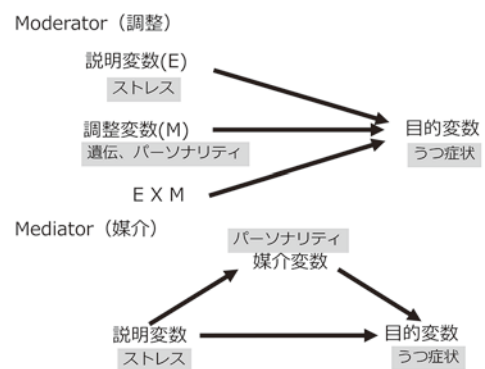


図3 遺伝、パーソナリティ(気質)とストレス・虐待の相互作用の考え方¹⁷⁾

究を実施した（図4）¹⁸⁾。TEMPS-A（Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego auto-questionnaire version）で測定した5つの感情気質のうち「抑うつ気質」と「小児期虐待」が強く認められる場合は、抑うつ症状がより相乗的に認められた。このほか、「焦燥気質」と「過去1年の否定的出来事」が強く認められる場合も、やはり抑うつ症状がより相乗的に認められた。さらに、「小児期虐待」と「過去1年の否定的出来事」の両者が加わると、相乗的に抑うつ症状が強く認められた。したがって、虐待歴のある人は否定的出来事に敏感であるといえる。一方、いつも元気な「発揚気質」の人は、小児期虐待、成人期ストレスには抵抗性があり、抑うつ症状を生じにくい。なお、小児期虐待に関しては、そのなかでも特に「ネグレクト体験」（子どものときに親から十分な養育をうけていなかった、親に無視されていた）がこれらの交互作用と関係していた。

一方、我々は「肯定的出来事」に注目した研究も行った¹⁸⁾。図5のように、「循環気質」や「不安気質」

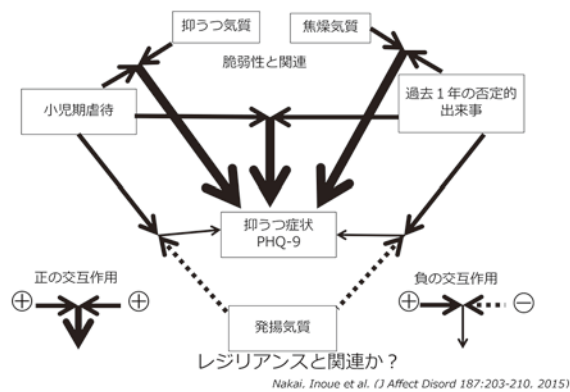


図4 感情気質（TEMPS-A）、小児期虐待、成人期ライフイベントの間の交互作用（一般成人286名における検討）¹⁸⁾

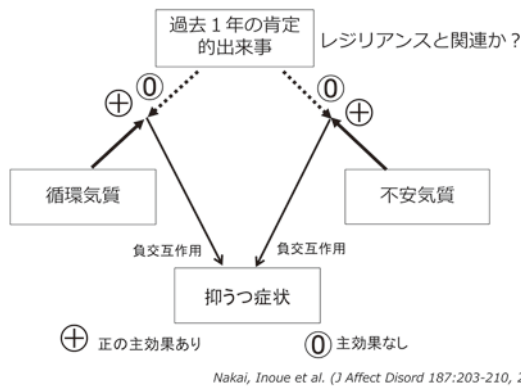


図5 感情気質（TEMPS-A）と成人期肯定的出来事との間の交互作用（一般成人286名における検討）¹⁸⁾

を持っている人ではうつ症状を呈しやすいが、「過去1年の肯定的出来事」があると、交互作用を起して抑うつ症状を生じにくくなる。つまり、このような気質を持っている人では、肯定的出来事を積極的にもつことが抑うつ症状軽減に特に有効であるということが示唆される。

7. 小児期の虐待・養育はパーソナリティ特性の変化を介して間接的に成人の精神症状に影響を与える：媒介作用

子供の時の体験の成人期うつ病・うつ症状に対する影響を考えるとときには、小児期と成人期の間の長い年月を通じて持続する何らかの因子の存在を想定する必要がある。このような因子が媒介変数であり（図3下）、小児期の虐待、養育体験はパーソナリティ特性を介してうつ病、うつ症状、心の健康度（well-being）に影響することを最近筆者らは報告した（図6）¹⁹⁻²²⁾。小児期にうけた虐待、養育体験は成人期のうつ症状、不安症状、うつ病発症に影響することが多くの疫学的調査で明らかになってきたが、このような心理学的影響は長い年月を経てからの効果のため、直接的な効果とは考えにくかった。我々の業績は、小児期の体験がパーソナリティ特性の変化を介して、間接的に成人期のうつ症状、不安症状、うつ病発症、心の健康度に影響を与えるという、よく考えると当たり前とも言える考えを数量的に実証したことである。現在、当分野では小児期の虐待に加えて低養育、過保護が神経症的特質、対人関係敏感性、自尊感情への影響を介して、間接的に一般成人の不安、うつ、well-beingに影響することを共分散構造分析により検証しており、まもなく論文として発表

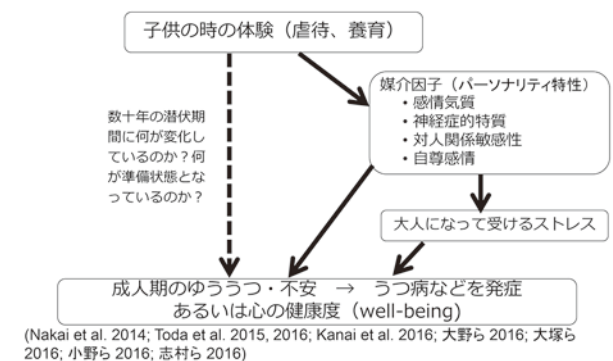


図6 子どもの時の体験は直接的にはなく、パーソナリティ特性の変化を介して間接的に成人期のうつうつ、不安などの負の感情に大きな影響を及ぼすとともに、ストレス感受性を高める¹⁹⁻²²⁾

していく予定である。

小児期の体験に関するその他の媒介変数として DNA メチル化などの epigenetics の変化がうつ病発症に関与している可能性を筆者は動物実験により示してきた²³⁾²⁴⁾。Epigenetics とは、DNA が後天的な刺激（虐待、養育体験を含む）により化学的に修飾され、その機能が変化する現象である。Epigenetics は小児期体験の成人期精神症状に対する影響を説明する生物学的機序となる可能性があり、精神疾患の発症機序として最近注目されている。動物実験においては、生後から 13 日間、毎日 3 時間子ラットを母ラットから離すだけで、成体になってからの海馬神経前駆細胞、扁桃体で顕著な DNA メチル化が生じて、神経分化、情動行動に影響を与えることを報告した²³⁾²⁴⁾。このような出生後の臨界期におけるストレスの海馬神経細胞と高次精神機能への持続的影響については、epigenetics 以外についても最近数多く報告されており、corticotropin-releasing hormone (CRH) のストレスによる過剰発現が原因の一つとして指摘されている²⁵⁾。もし動物実験の結果が人にもあてはまるのであれば、小児期の虐待、養育は単に心理的な影響を子どもに与えるだけでなく、子どもの脳神経細胞の遺伝子転写に長期的な影響を残すことになる。言語表現できず、後に想起できない乳児期におけるネグレクトなどの虐待は成人後に重大な精神的な問題を起こす可能性がある。

8. 事例性を重んじた症例毎の記述的精神病理学と数量的な精神病理学の両立

精神疾患の診断、見立て、患者理解の基本は、言語的あるいは非言語的診察にもとづいて、個々の症例毎にその社会的背景、生活状況、パーソナリティ、考え方、感じ方、精神症状から総合的に患者を理解することであり、記述的精神病理学とよばれる（通常の病理学ではなく、精神の病理を言葉で記述することにより研究するという意味である）。このような人間理解はとても複雑であり、症例毎の多様性が大きく、事例性と呼ばれる。事例性はとても重要であり、事例性を無視して多くの患者を画一的な型にあてはめることは的外れな人間理解に陥るとともに、教条主義的でもあり、個々の患者さんにとってははなはだ迷惑なおしつけになる。一方、事例性だけを重んじると、パーソナリティや患者背景が症状や病気と本当に関連があるのかを実証することがで

きない。本稿でこれまで紹介した研究は、うつ症状、うつ病などの精神症状の出現と、小児期・成人期ストレスやパーソナリティを含めた様々な要因との関連を多数例の統計学的解析により証明しようとする試みであり、数量的な精神病理学と呼ぶこともできる。実はこのように精神病理学を数量的に解析し、理解するという考え方は、これまでの精神医学ではあまり取り入れられてこなかった。その意味では、本稿で紹介した数量的な精神病理学は精神病理学におけるパラダイム変換であり、新しい精神医学的思考法である。このような方法論によって、今後一般成人、精神科以外の診療科の患者さん、精神疾患を有する患者さんの調査を行い、臨床応用していくことが、精神医学の進歩につながると信じている。

例えば、大多数が健常者である一般成人における抑うつ症状の重症度は図 7 のような方程式（重回帰式）で予測することができる²²⁾。つまり、循環気質や不安気質というパーソナリティ特性と小児期のネグレクト体験、過去 1 年の成人期ストレスを、それぞれ自記式質問紙で数量化し、この方程式に代入すると、一般成人の抑うつ症状の重症度を約 38% まで予測することができるということである。38% という数字は決して十分とはいえないが、個々人の抑うつ症状はある程度までは予測できるということは重要である。この方程式からいえることは、抑うつ症状を減らすためには、子どもの時に親に温かく育てられること、成人になってからはストレスを多く受けないようにすること、最後に循環気質・不安気質を弱めることが必要であるということということである。ただし、気質を成人になってから変えることができるかどうかは現時点では不明である。抑うつ症状ののこり 62% には他の要因が関与していると思われるが、このような考え方で調査、解析する努力

$$\begin{aligned} \text{一般成人における抑うつ症状(PHQ-9総点)} = & \\ & + 5.8 \times \text{循環気質(標準化係数 0.29)} \\ & + 4 \times \text{不安気質(標準化係数 0.18)} \\ & + 1.3 \times \text{ネグレクト体験(標準化係数 0.22)} \\ & + 0.15 \times \text{成人期ストレス(標準化係数 0.15)} \\ & - 9.1 \end{aligned}$$

以上の重回帰式で一般成人の抑うつ症状の変動を 38%説明出来る

Nakai et al (J Affect Disord 158:101-107, 2014)

図 7 一般成人の抑うつ症状の重症度は数量的にある程度予測することができる²²⁾

を続けることにより、他に寄与する要因がさらに解明されることが期待される。このような統計解析を行うためには多数例における発症因子や症状の定量的測定が必須であり、これまでに数多く開発されてきた自記式質問紙の利用が有用である。

9. おわりに

以上をまとめると、ネグレクトなどの小児期体験（虐待、養育）はパーソナリティ特性を介して抑うつをもたらすと考えられる。そして、遺伝素因とパーソナリティ特性は、小児期体験と成人期ストレスのうつ病発症・抑うつ症状に対する影響を、増強または減弱する（ストレス脆弱性/レジリエンス）。本稿で紹介した数量的な精神病理学研究を進めることにより、包括的にしかも実証的に患者を理解し、研究成果を予防・治療に応用することができるようになるのではないかと考える。ていねいな診察に加えて、きちんとした統計学的エビデンスに基づいて選択された自記式質問紙をいくつか診療に利用することが、今後の精神医学の診断学・症候学・治療学の進歩につながるのではないかと期待する。

文 献

- 1) Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, Uda H, Hata Y, Nakane Y, Nakane H, Iwata N, Furukawa TA, Kikkawa T: Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: preliminary finding from the World Mental Health Japan Survey 2002-2003. *Psychiatry Clin Neurosci* **59**: 441-452, 2005
- 2) Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA: Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* **156**: 837-841, 1999
- 3) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C., American Psychiatric Publication Inc., 2013
- 4) Irwin MR: Depression and insomnia in cancer: prevalence, risk factors, and effects on cancer outcomes. *Curr Psychiatry Rep* **15**: 404, 2013
- 5) 峯山智佳、野田光彦: 糖尿病とうつ。診断と治療 **99**: 1903-1910, 2011
- 6) Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U, Lombardo C, Riemann D: Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord* **135**: 10-19, 2011
- 7) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* **301**: 386-389, 2003
- 8) Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA: The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry* **161**: 631-636, 2004
- 9) Bienvenu OJ, Davydow DS, Kendler KS: Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med* **41**: 33-40, 2011
- 10) Goodwin FK, Jamison KR: *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2007
- 11) Karg K: The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited. *Arch Gen Psychiatry* **68**: 444, 2011
- 12) Shioe K, Ichimiya T, Suhara T, Takano A, Sudo Y, Yasuno F, Hirano M, Shinohara M, Kagami M, Okubo Y, Nankai M, Kanba S: No association between genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse* **48**: 184-188, 2003
- 13) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* **274**: 1527-1531, 1996
- 14) Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ: A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Arch Gen Psychiatry* **50**: 853-862, 1993
- 15) 前田雅也、佐藤 新: パーソナリティ論。気分障害（上島国利、樋口輝彦、野村総一郎、et al., eds.）。医学書院、東京、pp. 317-327, 2008
- 16) Johnson JV, Hall EM: Job strain, work place social support, and cardiovascular disease: a cross-sectional study of a random sample of the Swedish working population. *Am J Public Health* **78**: 1336-1342, 1988
- 17) Baron RM, Kenny DA: The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of personality and social psychology* **51**: 1173-1182, 1986
- 18) Nakai Y, Inoue T, Chen C, Toda H, Toyomaki A, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Wakatsuki Y, Kitagawa K, Tanabe H, Kusumi I: The moderator effects of affective temperaments, childhood abuse and adult stressful life events on depressive symptoms in the nonclinical general adult population. *J Affect Disord* **187**: 203-210, 2015
- 19) Kanai Y, Takaesu Y, Nakai Y, Ichiki M, Sato M, Matsumoto Y, Ishikawa J, Ono Y, Murakoshi A,

- Tanabe H, Kusumi I, Inoue T: The influence of childhood abuse, adult life events, and affective temperaments on the well-being of the general, non-clinical adult population. *Neuropsychiatr Dis Treat* **12**: 823-832, 2016
- 20) Toda H, Inoue T, Tsunoda T, Nakai Y, Tanichi M, Tanaka T, Hashimoto N, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Mitsui N, Boku S, Tanabe H, Nibuya M, Yoshino A, Kusumi I: The structural equation analysis of childhood abuse, adult stressful life events, and temperaments in major depressive disorders and their influence on refractoriness. *Neuropsychiatr Dis Treat* **11**: 2079-2090, 2015
- 21) Toda H, Inoue T, Tsunoda T, Nakai Y, Tanichi M, Tanaka T, Hashimoto N, Takaesu Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Boku S, Tanabe H, Nibuya M, Yoshino A, Kusumi I: Affective temperaments play an important role in the relationship between childhood abuse and depressive symptoms in major depressive disorder. *Psychiatry Res* **236**: 142-147, 2016
- 22) Nakai Y, Inoue T, Toda H, Toyomaki A, Nakato Y, Nakagawa S, Kitaichi Y, Kameyama R, Hayashishita Y, Wakatsuki Y, Oba K, Tanabe H, Kusumi I: The influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on depressive symptoms in the nonclinical general adult population. *J Affect Disord* **158**: 101-107, 2014
- 23) Toda H, Boku S, Nakagawa S, Inoue T, Kato A, Takamura N, Song N, Nibuya M, Koyama T, Kusumi I: Maternal separation enhances conditioned fear and decreases the mRNA levels of the neurotensin receptor 1 gene with hypermethylation of this gene in the rat amygdala. *PLoS One* **9**: e97421, 2014
- 24) Boku S, Toda H, Nakagawa S, Kato A, Inoue T, Koyama T, Hiroi N, Kusumi I: Neonatal maternal separation alters the capacity of adult neural precursor cells to differentiate into neurons via methylation of retinoic Acid receptor gene promoter. *Biol Psychiatry* **77**: 335-344, 2015
- 25) Ivy AS, Rex CS, Chen Y, Dube C, Maras PM, Grigoriadis DE, Gall CM, Lynch G, Baram TZ: Hippocampal Dysfunction and Cognitive Impairments Provoked by Chronic Early-Life Stress Involve Excessive Activation of CRH Receptors. *J Neurosci* **30**: 13005-13015, 2010