

原 著

うつ病性障害における、うつ病相期間の 相違により分類した疾病群の病態の相違

— 慢性うつ病の定義と関連して —

昭和大学医学部精神医学講座

清水 勇人 高 塩 理 岡島 由佳
秋 田 亮 野口 賢吾 梅村 絵里
長谷川 澄 尾鷲登志美 加藤 進昌
岩 波 明

要約：今回われわれは、DSM-IV-TRによって診断したうつ病性障害は、うつ病相期間により病態が異なるという仮説について検証する。2010年2月15日から同年3月31日の期間に昭和大学病院附属東病院精神神経科外来に2年以上の継続受診歴がある、うつ病性障害患者463名を対象とし、後方視的に診療録調査を行った。また、慢性うつ病をCassanoらに準拠し、「うつ病相が2年以上間断なく継続しているもの」と定義し、慢性うつ病群90名と非慢性うつ病群373名に分け、統計学的に比較検討した。対象の調査時年齢を20～59歳と60歳以上の2群に分けた場合、ほぼ同数であった。女性は全体のおよそ6割であり、平均発症は40代後半であった。発症から受診までの期間は、平均して半年程度であり、うつ病相回数は、1回の者が6割程度を占めていた。非就労期間の平均は、およそ1年半程度であり、長期に就労できていない者も存在した。うつ病性障害患者のうち、慢性うつ病群は90例、非慢性うつ病群は373例であった。両群をt検定または χ^2 検定で比較した結果、慢性うつ病群では有意に、調査時年齢は低いこと、発症年齢は早いこと、発症から受診までの期間は長いこと、うつ病相回数は少ないこと、中退者が多いこと、非就労期間が長いこと、アルコール依存症の併存率が高いことが分かった。薬物療法については、慢性うつ病群では、三環系・四環系抗うつ薬、その他の抗うつ薬、増強療法としての気分安定薬や抗精神病薬の使用経験がある者の割合は有意に高かった。次に、ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析を行った結果、発症年齢、発症から受診までの期間、うつ病相回数、非就労期間において有意差が認められた。薬物療法では、その他の抗うつ薬の使用経験がある者においてのみ有意差が認められた。うつ病性障害は、うつ病相期間により病態が異なることが示唆された。

キーワード：うつ病性障害、うつ病相期間、慢性うつ病、非就労期間

うつ病は、あらゆる国で最もありふれた精神疾患の一つ^{1,2)}となっている。WHO（世界保健機関）の推計によれば、現在、全世界人口のおよそ5%である3億5000万人がうつ病に罹患しているとの報告がなされている。米国で行われたKesslerら³⁾によるうつ病の疫学調査では生涯有病率は16.2%であり、また、DSM-IV-TR⁴⁾によれば、男性で5～12%、女性で10～25%の生涯有病率とする報告がある。疫学的には、平均発症年齢は20代半ばで、半数は40歳までに発症し、未治療では6～13か月

間持続し、治療を施されればおよそ3か月程度で軽快する^{4,5)}。

しばしば問題となるうつ病の特徴は、再発を繰り返すこと、薬物療法による寛解率の低さ、そして慢性化ないし遷延化することである。Robinsら⁶⁾は、いくつかの研究から体系的に得られた結果をまとめたところ、うつ病の1～28%（平均12～15%）が慢性化すると結論を出している。

ところで、現在、うつ病の診断はDSM-IV-TR⁴⁾やICD-10⁷⁾等によってなされる場合が多い。これ

は、疾病を主に、症候の数や重症度によって横断的に分類し、診断を下すという方法であり、治療者による主観を排除し、画一性を担保できるという点からは利用価値は高い。しかし、横断的な診断では、一見、診断基準に当てはまれば同じうつ病として捉えることとなるが、縦断的側面である、うつ病相の期間が重視されていないため、うつ病の中でも、慢性化する傾向の有無の違いによる、本来であれば相違のある病態を同義に扱っている可能性がある。

そこで、今回われわれは、DSM-IV-TR⁴⁾によって診断した、気分障害カテゴリーにおけるうつ病性障害は、うつ病相期間により病態が異なるという仮説を立て、検証・考察を行うこととした。

研究方法

1. 対象

2010年2月15日から同年3月31日の期間において、昭和大学病院附属東病院精神神経科外来に通院している全患者の中で、当院に2年以上の継続受診歴がある、うつ病性障害に該当する患者を調査の対象とした。診断はDSM-IV-TR⁴⁾に基づき行った。

2. 方法

うつ病相期間により、対象を2群に分け、仮説の検証・考察を行った。前提としてわれわれは、Cassanoら⁸⁾に準拠し、慢性うつ病を「うつ病相が2年以上間断なく継続しているもの」と定義した。これは、慢性うつ病に関する知見や研究に業績のあるScottら⁹⁾にも用いられている。対象を、この定義により慢性うつ病群と非慢性うつ病群の2群に分け、診療録を用い調査を行った。調査項目として、調査時年齢、性別、発症年齢、発症から受診までの期間、うつ病相回数、入院回数、入院期間、就学年数、中退の既往、非就労期間、自殺企図の既往、併存精神障害（不安障害、アルコール依存症）、電気けいれん療法の治療歴、向精神薬の使用経歴を調査した。また、本研究は昭和大学医の倫理委員会の承認を得たものである。

3. 統計学的解析

統計学的検討の単変量解析はt検定と χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。多変量解析はロジスティック回帰モデルを用い、単変量解析で有意な差があった因子を強制投入法で解析した。統計学的検定は、SPSS ver.18 (SPSS INC, Tokyo,

Japan)を用いた。

結 果

1. 調査対象の概要

2年以上の継続受診歴がある患者は、全体で2968名（男性1278名、女性1690名、平均年齢53.3 ± 10歳、11歳～96歳）であり、うつ病性障害患者は463名であった。

Table 1に、うつ病性障害患者の概要・結果を示す。調査時の年齢は、20～59歳と60歳以上の患者ではほぼ同数であった。女性は全体のおよそ6割であり、平均発症は40代後半であった。発症から受診までの期間は、平均して半年程度であり、うつ病相回数は、1回の者が6割程度を占めていた。入院回数は、平均0.5回と少なく、入院期間も1か月程度の短期入院であった。非就労期間の平均は、およそ1年半程度であったが、長期に就労できていない者も存在した。自殺企図に関しては、全体の1割程度であった。不安障害やアルコール依存症などの併存疾患の割合は高くはなかった。薬物療法については、抗うつ薬は各々半数程度はその使用経歴がみられたが、気分安定薬と抗精神病薬はおよそ2割程度の使用率であった。

2. 慢性うつ病群と非慢性うつ病群の比較

うつ病性障害患者のうち、慢性うつ病群は90例、非慢性うつ病群は373例であり、両群をt検定または χ^2 検定を用いた単変量解析で比較した (Table 2)。

性差については、両群とも女性が多く有意差はなかった。慢性うつ病群では有意に、調査時年齢は低いこと、発症年齢は早いこと、発症から受診までの期間は長いこと、うつ病相回数は少ないこと、中退者が多いこと、非就労期間が長いこと、アルコール依存症の併存が高いことが分かった。薬物療法については、慢性うつ病群では、三環系・四環系抗うつ薬、その他の抗うつ薬、増強療法としての気分安定薬や抗精神病薬の使用経歴がある者の割合は有意に高かった。一方、新規抗うつ薬については、両群ともにおよそ8割近い患者に使用経歴があり、有意差はみられなかった。

次に、両群に多変量解析を行った結果をTable 3に示す。その結果、発症年齢、発症から受診までの期間、うつ病相回数、非就労期間において有意差が認められた。薬物療法では、その他の抗うつ薬の使

Table 1 Clinical and psychosocial characteristics of depressive disorders

Clinical and psychosocial characteristics	<i>n</i> (%)	Mean ± S.D.
対象者 (人)	463 (100.0)	
調査時年齢 (歳)		
20-59 歳	231 (49.9)	
60 歳以上	232 (50.1)	
性別		
男性	194 (41.9)	
女性	269 (58.1)	
発症年齢 (歳)		47.9 ± 15.5
発症から受診までの期間 (か月)		6.0 ± 11.6
うつ病相回数 (回)		1.8 ± 1.2
1 回	267 (57.7)	
2 回以上	196 (42.3)	
入院回数 (回)		0.5 ± 1.0
入院期間 (か月)		1.1 ± 2.2
就学年数 (年)		13.0 ± 2.8
中退の既往 (人)	28 (6.0)	
非就労期間 (か月)		17.5 ± 35.8
自殺企図の既往 (人)	63 (13.6)	
不安障害 (人)	28 (6.0)	
アルコール依存症 (人)	7 (1.5)	
電気けいれん療法 (人)	11 (2.4)	
新規抗うつ薬 ^{*1} の使用経験がある (人)	367 (79.3)	
三環系・四環系抗うつ薬 ^{*2} の使用経験がある (人)	209 (45.1)	
その他の抗うつ薬 ^{*3} の使用経験がある (人)	261 (56.4)	
気分安定薬 ^{*4} の使用経験がある (人)	89 (19.2)	
抗精神病薬 ^{*5} の使用経験がある (人)	100 (21.6)	

*1 fluvoxamine, paroxetine, sertraline, milnacipran, mirtazapine

*2 imipramine, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline, amoxapine, maprotiline, mianserin, setipiline

*3 trazodone, sulphiride

*4 lithium, sodium valproate, carbamazepine, clonazepam, lamotrigine, topiramate

*5 risperidone, olanzapine, quetiapine, perospirone, aripiprazole, blonanserin

用経験がある者において有意差が認められた。

考 察

今回われわれは、うつ病性障害を、うつ病相期間を用いた縦断的診断により分類し、その病態が異なるとの仮説を立て、検証・考察を行った。DSM-IV-

TR⁴⁾で診断されたうつ病性障害の患者を、Cassanoら⁸⁾に準拠し慢性うつ病を定義し、慢性うつ病群と非慢性うつ病群に分類した結果、両群の病態に相違があることが示された。

慢性うつ病群の発症年齢は、非慢性うつ病群と比較し有意に低く、10歳以上の開きがあった。Scott

病相期間で分類したうつ病性障害の比較検討

Table 2 Comparison of characteristics and use of psychotropic agent between chronic depression group and non-chronic depression group by univariate analysis

	Chronic depression group (n = 90)		Non-chronic depression group (n = 373)		p value
	n (%)	Mean ± S.D.	n (%)	Mean ± S.D.	
調査時年齢 (歳)					
20-59 歳	63 (70.0)		168 (45.0)		
60 歳以上	27 (30.0)		205 (55.0)		0.000
性別					
男性	37 (41.1)		157 (42.1)		
女性	53 (58.9)		216 (57.9)		0.866
発症年齢 (歳)		38.2 ± 13.8		50.3 ± 15.0	0.000
発症から受診までの期間 (か月)		10.3 ± 16.9		4.9 ± 9.6	0.004
うつ病相回数 (回)		1.4 ± 0.9		1.8 ± 1.2	0.001
1 回	65 (72.2)		202 (54.2)		
2 回以上	25 (27.7)		171 (45.8)		
入院回数 (回)		0.5 ± 1.0		0.5 ± 1.0	0.953
入院期間 (か月)		0.8 ± 1.7		1.2 ± 2.3	0.109
就学年数 (年)		13.1 ± 2.8		12.9 ± 2.8	0.606
中退の既往 (人)	13 (14.4)		15 (4.0)		0.000
非就労期間 (か月)		41.1 ± 50.0		11.8 ± 28.7	0.000
自殺企図の既往 (人)	12 (13.3)		51 (13.7)		0.933
不安障害 (人)	5 (5.6)		23 (6.2)		0.827
アルコール依存症 (人)	4 (4.4)		3 (0.8)		0.011
電気けいれん療法 (人)	2 (2.2)		9 (2.4)		0.915
新規抗うつ薬 ^{*1} の使用経験がある (人)	71 (78.9)		296 (79.4)		0.922
三環系・四環系抗うつ薬 ^{*2} の使用経験がある (人)	49 (54.4)		160 (42.9)		0.048
その他の抗うつ薬 ^{*3} の使用経験がある (人)	62 (68.9)		209 (56.0)		0.000
気分安定薬 ^{*4} の使用経験がある (人)	30 (33.3)		59 (15.8)		0.000
抗精神病薬 ^{*5} の使用経験がある (人)	36 (40.0)		64 (17.2)		0.000

*1 fluvoxamine, paroxetine, sertraline, milnacipran, mirtazapine

*2 imipramine, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline, amoxapine, maprotiline, mianserin, setiptiline

*3 trazodone, sulpiride

*4 lithium, sodium valproate, carbamazepine, clonazepam, lamotrigine, topiramate

*5 risperidone, olanzapine, quetiapine, perospirone, aripiprazole, blonanserin

ら⁹⁾の研究においても、慢性うつ病群の平均発症年齢は非慢性うつ病群に比べ低かったとする報告があり、本研究においても、両群間の発症年齢に差があ

ることは、発症した年齢と慢性化することに何らかの生物学的背景の違いがあることが推察された。

本研究では、慢性うつ病群が発症から受診までの

Table 3 Comparison between chronic depression group and non-chronic depression group by multivariate regression analysis

Variables	β	Odds ratio	95% Confidence Interval	p value
発症年齢 (歳)	-0.60	0.94	0.92-0.96	< 0.001
発症から受診までの期間 (か月)	0.03	1.03	1.01-1.05	< 0.005
うつ病相回数 (回)	-0.80	0.45	0.31-0.64	< 0.001
非就労期間 (か月)	0.01	1.01	1.01-1.02	< 0.001
その他の抗うつ薬*の使用経験がある (人)	0.95	2.59	1.44-4.65	< 0.001

* trazodone, sulpiride

期間が有意に長く、非慢性うつ病群の2倍程度の期間を要していた。この理由として、慢性うつ病群は、その発症が急激でなくむしろ緩徐に生ずるため、患者自身が症状を軽視し、受診機会を逸している可能性が考えられる。また、Kellerら¹⁰⁾は、発症から加療までの疾病期間が長ければ長いほど病気が慢性化しやすいことを報告している。そのため、やはり発症から受診までの期間を短縮するべく、慢性うつ病の一般人への啓蒙や家族を主とした周囲の注意などが必要であろう。

慢性うつ病群のうつ病相回数は、非慢性うつ病群に比較し有意に少なかった。これは、病状の程度によらず、寛解や回復をみるのが少なく、漫然と症状が存在していることを示す。一方、非慢性うつ病群は、うつ病相を呈するが、後に一定の寛解や回復が得られることを考慮すれば、生物学的な相違が存在することを窺わせる。

本研究で、慢性うつ病群は非慢性うつ病群に比較し、非就労期間は有意に長かった。非就労期間の長期化の原因については、抑うつが長期に渡って漫然と生じ、回復することが困難で、日常生活や就労に多大な影響を与えていたことが推測される。Melvilleら¹¹⁾はうつ病が失業に繋がることを示し、Scott¹²⁾は、男性の慢性うつ病患者の57%が失業を経験することを報告した。このように、慢性うつ病は病期が長引くことの結果、社会的・経済的な損失は甚大である。そのため、適切な加療と社会的なサポートが欠かせないと考える。

Scott¹²⁾は最もよくみられる併存性障害の一つにアルコール依存症を挙げており、また、Banki¹³⁾は、アルコール嗜癖は慢性化の要因の一つであると報告

しているが、われわれの研究では、両群間においてアルコール依存症の併存に関する有意差はみられなかった。これは、症例数が少なく、後方視的調査の限界でもあるが、臨床的にはうつ病とアルコール依存症の併存はしばしばみられるため、実際の診療場面では、慎重に対処していくべきであると考えられる。

Garveyら¹⁴⁾は、うつ病の患者を慢性と非慢性の群に分け、Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)を用い、抗うつ薬に対する反応性を検証したところ、前者の群の改善率が明らかに低かったことを報告している。本研究においては、われわれは両群間の病態の違いによる、薬剤使用経験の差異が生ずることを推測していたが、その他の抗うつ薬のみでしか有意差はみられなかった。今回の結果は残念ながら予測していたものと異なったが、慢性うつ病に対する薬物療法はやはり重要と考えられ、今後は薬剤に関する前方視的研究等を行っていく必要がある。

ここまで種々の調査項目を、Cassanoら⁸⁾の定義に準拠し、うつ病性障害を慢性うつ病群と非慢性うつ病群に分類し比較検討してきた。その結果、多くの主要な項目で差異が認められ、はじめに仮説を立てたように、うつ病性障害は、うつ病相期間によりおよそ病態が異なることが示された。また、慢性うつ病の病像についてもあわせて示すことができたと考えられる。

現在、うつ病の診断は横断的になされているが、気分や感情等を基礎とする症候については、一定せず変化することも多く、一時点での評価によった診断の場合、病態の本質を誤ることがある。個人の環境に対する適応能力だけでなく、社会状況の変化の

著しい昨今においては、症候の変化も同様に生ずることがあると考えられる。また、実際の臨床現場においても、短期間で寛解に至る場合もあれば、長期の加療にもかかわらず状態の改善が少ない場合にもしばしば遭遇する。予後の相違は、これらの病態を同様に扱うことに対する困難性があることを示唆する。

うつ病は本来、病気の態様が、その発症から寛解や回復まで短期で終わるものから比較的長期に渡るものまで様々あり、一時点で病気を判断する類のものではない。症候の数や重症度だけでなく、経過としてのうつ病相を考慮することが診断の本来趣旨に適い、治療や予後の改善にも役立つと考えられる。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, *et al.* Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;420:21-27.
- 2) Kessler RC, Berglund P, Demler O, *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:593-602.
- 3) Kessler RC, Berglund P, Demler O, *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289:3095-3105.
- 4) American Psychiatric Association. うつ病性障害. 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸訳. DSM-IV-TR/精神疾患の診断・統計マニュアル. 新訂版. 東京: 医学書院; 2003. pp357-365.
- 5) 大前 晋, 内海 健. 大うつ病性障害. 上島国利, 樋口輝彦, 野村総一郎, ほか編. 気分障害. 東京: 医学書院; 2008. pp358-401.
- 6) Robins E, Guze S. Classification of affective disorders/the primary-secondary, the endogenous-reactive and the neurotic-psychotic dichotomies. In *Williams TA, Katz MM, Shields JA, eds. Recent advances in the psychobiology of the depressive illnesses.* Washington DC: U.S. GPO; 1972. pp283-293.
- 7) World Health Organization. 気分(感情)障害. 融 道男, 中根充文, 小見山実, ほか監訳. ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン. 新訂版. 東京: 医学書院; 2005. pp119-141.
- 8) Cassano GB, Maggini C, Akiskal HS. Short-term, subchronic, and chronic sequelae of affective disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1983;6:55-67.
- 9) Scott J, Barker WA, Eccleston D. The Newcastle chronic depression study. Patient characteristics and factors associated with chronicity. *Br J Psychiatry.* 1988;152:28-33.
- 10) Keller MB, Lavori PW, Rice J, *et al.* The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up. *Am J Psychiatry.* 1986;143:24-28.
- 11) Melville DI, Hope D, Bennison D, *et al.* Depression among men made involuntarily redundant. *Psychol Med.* 1985;15:789-793.
- 12) Scott J. Chronic depression. *Br J Psychiatry.* 1988;153:287-297.
- 13) Banki CM. Some clinical and biochemical predictors of outcome in depression. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1984;39:147-151.
- 14) Garvey MJ, Cook BL, Tollefson GD, *et al.* Antidepressant response in chronic major depression. *Compr Psychiatry.* 1989;30:214-217.

DIFFERENCES IN THE PATHOLOGY OF DEPRESSIVE DISORDERS
ACCORDING TO THE LENGTH OF DEPRESSIVE PHASE:
WITH REFERENCE TO THE DEFINITION OF CHRONIC DEPRESSION

Hayato SHIMIZU, Osamu TAKASHIO, Yuka OKAJIMA,
Ryou AKITA, Kengo NOGUCHI, Eri UMEMURA,
Sayaka HASEGAWA, Toshimi OWASHI, Nobumasa KATOU
and Akira IWANAMI

Department of Psychiatry, Showa University School of Medicine

Abstract — The purpose of this study was to examine the pathological differences based on the length of the depressive phase in depressive disorders diagnosed according to DSM-IV-TR. This study was a retrospective analysis of information abstracted in February and March 2010 from the medical records of 463 outpatients, who had visited for two years or more at the Department of Psychiatry at Showa University East Hospital. Patient data were sorted into two groups - chronic depression (n = 90) and non-chronic depression (n = 373) - based on the chronic depression definition by Cassano, “depressive phase continuing without intermission for two years or more.” Multivariate logistic regression model was used to calculate adjusted odds ratios. Patient characteristics are as follows: As for age, at time of the survey, the numbers of subjects aged 20 to 59 years and aged 60 years or older were similar. Females accounted for about 60% of subjects, and the mean age of onset was the late 40s. The mean period of time from onset to medical examination was approximately six months, and 60% of subjects experienced only one depressive phase. The mean non-working period was approximately 18 months. Multivariate logistic regression analysis revealed that the age at onset, period from onset to medical examination, frequency of depressive phase, and non-working period were significantly different between the two groups (chronic depression and non-chronic depression). For pharmacotherapy, a significant difference was only observed in the experience of using trazodone and sulpiride. The results of this study suggest that there are differences in the pathology of depressive disorders based on the length of the depressive phase.

Key words: depressive disorders, length of depressive phase, chronic depression, non-working period

[受付：1月7日，受理：5月29日，2013]