HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	月経前不快気分障害症状に対する心理社会学的因子の影響［全文の要約］
Author(s)	若槻, 百美
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2326 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12585号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66138
Type	doctoral thesis
File Information	Yumi_Wakatsuki_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

月経前不快気分障害症状に対する
心理社会学的因子の影響

(Influence of psychosocial factor on symptoms
of premenstrual dysphoric disorder)

2017 年 3 月

北海道大学

若槻　百美

学位論文（要約）

月経前不快気分障害症状に対する
心理社会学的因子の影響

(Influence of psychosocial factor on symptoms of premenstrual dysphoric disorder)

2017 年 3 月

北海道大学

若槻　百美

目次

発表論文目録及び学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1頁

緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2頁

略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5頁

第一章

緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6頁

研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7頁

結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9頁

考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13頁

第二章

緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 15頁

研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16頁

結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20頁

考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25頁

総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27頁

謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29頁

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30頁

発表論文目録および学会発表目次

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Yumi Wakatsuki, Takeshi Inoue, Yukiei Nakai, Niki Udo, Kan Kitagawa, Rie Kameyama, Nobuyuki Mitsui, Yasuya Nakato, Hajime Tanabe, Shin Nakagawa, Ichiro Kusumi

   Influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on Premenstrual Dysphoric Disorder symptoms in the non-clinical general adult population.

   Psychological Medicine 投稿中

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 若槻百美、井上　猛、仲唐安哉、林下善行、中川　伸、久住一郎

   精神外来通院患者における月経前不快気分障害の合併ならびに PMDD 評価尺度の妥当性に関する検討

   第 11 回日本うつ病学会総会、平成 26 年 7 月 18~19 日、広島国際会議場

2. 若槻　百美、中井　幸衛、井上　猛、北川　寛、仲唐　安哉、北市　雄士、中川伸、久住　一郎

   月経前不快気分障害と気質・ストレスの関連

   第 35 回日本精神科診断学会、平成 27 年 8 月 6~7 日、北海道大学学術交流会館

緒言

女性が大うつ病に罹患する生涯危険度は男性のおよそ 2 倍であり [1,2]、女性ホルモンと気分障害には密接な関連がある。月経前症候群 (premenstrual syndrome: PMS) は、身体症状および精神症状が月経前の黄体期にのみに発現し、月経発来と同時に消退もしくは消失するものとされている。軽症なものを含めると 30 歳代を中心とした成熟期女性の 50〜80%に認められるとの報告がある [3]。そのうち、月経前不快気分障害 (premenstrual dysphoric disorder: PMDD)は、精神症状が強く、日常生活が障害されるものを指し、成熟期女性の 2~5 %に認められるとされている [4]。日本人を対象としたアンケート調査では有病率は 1.2~4.2 %と報告されている [5-7]。

月経周期と関連する疾患であることからプロゲステロン、アロプレグナノロン、エストロゲンなどの性ホルモンとの関連が想定 [8,9] されているが、病態は明らかにされていない。また、遺伝や、ストレスなどの心理社会的因子の関わりも示唆されている [10]。月経前の数日から 2 週間にわたり大うつ病エピソードと同様の重篤な精神症状や身体症状が出現することで、仕事や学業の成果、日常生活の質や人間関係に大きな支障をきたす疾患であり [11,12]、女性の社会進出や妊娠出産の減少に伴い、社会的損失の大きい精神疾患のひとつとなり、注目されている。

PMDD は 2013 年に発表された Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) [13] で抑うつ障害群に分類され、独立した診断基準が設けられた。(1)感情の不安定性、(2)いらだたしさ・怒り、(3)抑うつ気分・絶望感・自己批判的思考、(4)不安・緊張・「高ぶっている」「いらだっている」という感覚、これらいずれかひとつ以上、気分にまつわる著しい症状が存在し、かつ、(1)興味の減退、(2)集中困難、(3)倦怠感・易疲労性・気力の欠如、(4)食欲の変化・過食・特定の食物への渇望、(5)過眠・不眠、(6)圧倒される・制御不能という感覚、(7)乳房の痛みや頭痛などの身体症状、これらいずれかひとつ以上が存在し、気分症状と合わせて 5 つ以上の症状があることが診断基準として定められている。

PMDD は気分障害との併存率が高く、30〜70 %で大うつ病の併存がある [14] と言われている。またマタニティブルーや産褥期うつ病 [15,16]、季節性うつ病 [17] との関連が示されており、気分障害と共通した病態を持つことが予想される。

気分障害の発症と経過には幼少期ストレスや成人期のライフイベント、気質が影響を与えることが指摘 [18,19] されており、PMDD を気分障害に関連する病態と考えると、発症と経過へこれらが同様に影響を及ぼしていることが予測される。これまでに PMS と性格傾向 [20,21] や、PMDD とストレス・コーピングとの関連 [22]、虐待との関連 [23,24] について報告されているが、PMDD と気質、性格傾向、ライフイベント、幼少期ス

トレスについて系統的に検討された報告はまだない。

また、PMDD の治療には抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)が有効であり[25]、日本で作成されたガイドラインでも第一選択薬となっている[26]。SSRI や他の抗うつ薬が無効な場合には経口避妊薬の内服[27,28]や光療法が有用である。

症状緩和が可能な疾患であるが、患者自らが症状を訴え受診することはまだ少なく、90 %の患者が診断を受けていないとの報告もあり[29]、スクリーニングが重要な疾患であると思われる。精神疾患患者においては薬物選択などの治療戦略に PMDD の合併が関与することから、なおのことスクリーニングが重要である。PMDD のスクリーニングツールとして本邦で使用可能なものには、武田らが開発した Premenstrual Symptoms Questionnaire (PSQ)[5,6]、宮岡らが開発した PMDD 評価尺度[30,31]がある。このうち PMDD 評価尺度については探索的因子分析ならびに抑うつ症状との相関による信頼性・依存的妥当性の検討が行われているが、面接による診断に基づく妥当性検討はなされていない。

そこで、PMDD と気分障害の関連、心理社会的因子の関連について明らかとする目的とし研究を立案した。第一段階として、精神科通院患者における PMDD 合併の調査と PMDD 評価尺度の妥当性検討を行い、スクリーニング法について検討し、第二段階として一般女性における PMDD と心理社会的因子の関連について PMDD 評価尺度を用いて検討した。それぞれについて、第一章、第二章で述べる。これらの研究は PMDD の病態解明に有用であるとともに、今後の PMDD 治療におけるスクリーニング、治療戦略に役立つ結果となると考えられる。

第一章の「精神科外来通院患者における PMDD の合併ならびに PMDD 評価尺度によるスクリーニング法の検討」では、北海道大学病院精神科神経科に通院中の 20~45 歳の女性を対象に、医師の面接による PMDD 診断と患者による PMDD 評価尺度の記載、背景項目の調査を行った。PMDD 群と非 PMDD 群の背景を Student の t 検定及び Pearson のカイ二乗検定を用いて比較した。PMDD 評価尺度の項目 I の総点を用い、DSM-5 による PMDD 診断の有無を基準とし、receiver operating characteristics (ROC)曲線を作成し、最適カットオフ値を求めた。

平均年齢は PMDD 群で 31.0 ± 6.3 歳、非 PMDD 群で 33.9 ± 6.7 歳であり、PMDD 群で有意に低かった。第一度親族における精神疾患ならびに気分障害の家族歴の有無は PMDD 群で有意に高かった。PMDD を合併するものは、統合失調症が 51 名中 12 名 (23.5 %)、気分障害が 72 名中 25 名 (34.7 %)、不安障害が 18 名中 6 名 (33.3 %)、てんかんが 35 名中 3 名 (8.6 %)、その他は 37 名中 9 名 (24.3 %)であった。PMDD

評価尺度のアルゴリズム診断は感度 33 %, 特異度 92 %であった。DSM–5 の診断基準に基づいた医師の面接による PMDD 診断をゴールドスタンダードとし、症状重症度を評価する項目 I の総点を用いたカットオフ値を求めた。得られた ROC 曲線は area under the curve (AUC) = 0.8265 であった。最適カットオフ値は 28 点以上と求められた。このカットオフ値では、感度 78 %、特異度 76 %、陽性適中率 53 %、陰性適中率 91 %であり、感度と陰性適中率が高く、この結果を用いることで、より簡便にスクリーニングが可能になると考える。

第二章の「一般女性における PMDD 症状と心理社会的因子の検討」では 20~45 歳の 204 名の女性を解析対象とした。PMDD 評価尺度、PMDD 症状の Visual Analogue Scale (VAS)、Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)、Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego autoquestionnaire version (TEMPS-A)、Child Abuse and Trauma Scale (CATS)、Life Experiences Survey (LES)の 6 種の質問紙のほか、年齢、就労状況、婚姻状況などの背景項目を調査した。背景項目の PMDD 評価尺度項目 I の総点に対する影響を Wilcoxon の順位和検定ならびに Spearman の順位相関係数を用いて検討した。次に、PMDD 評価尺度の項目 I の総点を従属変数とし、背景項目、CATS の 3 つの下位項目、TEMPS-A の 5 気質、LES の肯定的ライフイベント、否定的ライフイベントの 20 項目を独立変数としてステップワイズ法による変数選択を行い、重回帰分析を行った。また、PMDD 症状を幼少期の虐待、気質、成人期のライフイベントが予測するかを、構造方程式モデリングを用いて Mplus を使用し解析した。

PMDD 評価尺度の項目 I の総点は年齢と負の相関を示し、PMDD 症状の VAS、CATS のネグレクトと性的虐待、TEMPS-A の抑うつ気質、循環気質、不安気質、焦燥気質、LES の否定的ライフイベントと正の相関を示した。ステップワイズ法による重回帰分析の結果、TEMPS-A の不安気質、循環気質、否定的ライフイベント、年齢が有意な変数であることが示された。構造方程式モデリングから、CATS のネグレクトは PMDD 症状の重症度を循環、不安、焦燥の 3 つの気質を介して間接的に媒介することが示された。また、PMDD 症状の重症度は、循環、不安、焦燥の 3 つの気質と LES の否定的ライフイベントで予測されることが示された。

本研究の結果から、(1)PMDD のスクリーニングに際して PMDD 評価尺度の項目 I の総点を用い、28 点以上をカットオフ値とすることで、簡便かつ適切なスクリーニングが可能であること、(2)一般女性において、幼少期のネグレクトが TEMPS-A で測定される感情気質を介して間接的に、感情気質が直接的に PMDD 症状の重症度を予測し、うつ病と共通した病態基盤が想定されることが示唆された。

略語表

AUC	area under the curve
CATS	Child Abuse and Trauma Scale
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition
LES	Life Experiences Survey
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PMDD	premenstrual dysphoric disorder
PMS	premenstrual syndrome
PSQ	Premenstrual Symptoms Questionnaire
PSST	Premenstrual Symptoms Screening Tool
QOL	quality of life
ROC	receiver operating characteristics
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TEMPS-A	Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego autoquestionnaire version
VAS	Visual Analogue Scale

第一章

精神科外来通院患者における PMDD の合併ならびに PMDD 評価尺度によるスクリーニング法の検討

緒言

PMDD は月経前の数日から 2 週間にわたり、大うつ病エピソードと同様の重篤な精神症状や身体症状が出現するものである。PMDD は 2013 年に発表された DSM-5[13] により、抑うつ障害群に分類された。大うつ病性障害との併存が多く、産後うつ病の重要なリスク因子[15,16]でもあることから、PMDD と大うつ病性障害には共通のリスク因子があることが想定される。また、大うつ病の他に双極性障害患者での合併も多く[32,33]、他の精神疾患との関連も多数報告[34]されている。

PMDD の治療として確立されているものには SSRI[25]や経口避妊薬の内服[27]があげられる。PMDD は適切な治療介入により症状軽減が可能な疾患であるが、患者自身が自ら症状を訴えることは少なく、医療者側からのスクリーニングも重要である。精神疾患患者においては薬剤選択などの治療戦略に PMDD の合併が影響するほか、精神疾患の悪化であるのか、PMDD であるのかの鑑別も重要であることから、さらにスクリーニングが必要と考える。

PMDD のスクリーニングツールとして本邦で使用可能なものには、武田らが開発した the premenstrual symptoms questionnaire (PSQ)[5,6]、宮岡らが開発した PMDD 評価尺度[30,31]がある。宮岡らは Steiner の開発した Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST)[35]を改変し、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR)[36]の診断基準に沿って PMDD 評価尺度を開発している。これまでに探索的因子分析ならびに抑うつ症状との相関による信頼性・依存的妥当性の検討がなされているが、面接による診断に基づく妥当性検討はされていない。また、アルゴリズム診断によって PMDD の診断がなされるが、臨床で使用するにはやや煩雑な計算が必要となるという問題点がある。

このことを受け、精神科外来患者における PMDD と他の精神疾患の合併に関して検討するとともに、DSM-5 の診断基準に基づいた面接での評価による PMDD 評価尺度の妥当性の検証を行い、精神疾患患者におけるスクリーニングについて検討する。

研究方法

1. 対象

北海道大学病院精神科神経科に外来通院中であり、2013 年 12 月 2 日から 27 日の間に外来受診した 20~45 歳の女性を対象とした。更年期障害の影響を除くために年齢は 45 歳までと設定した。除外基準は、(1)無月経のもの、(2)妊娠中のもの、(3)精神遅滞によりアンケートの理解が困難なもの、(4)病状により主治医が参加困難と判断したものとした。期間中に主治医が研究協力可能と判断した 351 名中 263 名から同意を得、このうち 229 名からアンケートを回収した。アンケート調査と同日に行われた面接により、DSM-5 の診断基準に基づく PMDD の診断、主診断、罹病期間、家族歴を調査した。患者には、PMDD 評価尺度、ならびに婚姻歴、同居人の有無、初経年齢、月経周期、子供の有無、産婦人科通院歴、経口避妊薬の内服の有無を調査した。得られた回答を確認した結果、年齢の合致しない 2 名、無月経であった 4 名、精神遅滞の合併のある 6 名、回答に不備のあった 4 名を除いた 213 名を統計解析した。

研究参加者からは口頭での研究参加の同意を得て、カルテにその旨を記載した。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行われた。

2. PMDD 評価尺度

宮岡らは 2009 年に Steiner の開発した PSST を改変し、DSM-IV-TR に基づいた PMDD 評価尺度を開発した。この質問紙は信頼性の検討がなされており、今回の研究では宮岡に許可を得、この質問紙を用いることとした。

この質問紙は過去 1 年間のほとんどの月経周期において、それぞれの質問項目が月経の始まる 1~2 週間前から始まり、月経が始まると 2、3 日で消失することに当てはまるかを、「なかった (1 点)」「少しあった (2 点)」「あった (3 点)」「とても強くあった (4 点)」の 4 件法で答えるものである。質問項目は症状に関する 12 項目からなる項目 I と、仕事、家事、学校における支障に関する 5 項目からなる項目 II の合計 17 項目から構成されている。項目 I のいずれかひとつにでも「少しあった (2 点)」以上をつけた場合は、項目 II に回答する。(1) 項目 I の気分症状を尋ねる項目 1～4 のうち、4 点が少なくとも 1 つ以上、(2) (1)に加え、項目 I のうち 3 点以上の項目が少なくとも 4 つ以上、(3) 項目 II のうち 4 点以上が少なくとも 1 つ以上、の全てを満たす場合に PMDD と診断される。

3. 解析方法

統計学的解析にはJMP10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。PMDD群と非PMDD群の背景の比較にはStudentのt検定及びPearsonのカイ二乗検定を用いた。p値は0.05以下を統計学的有意とした。

PMDD評価尺度の総点と、項目Ⅰならびに項目Ⅱの総点について、Spearmanの順位相関係数を求め、相関を確認した。より簡便なスクリーニング方法として、PMDD症状の重症度をあらわす項目Ⅰの総点を用いることとした。DSM-5によるPMDD診断の有無を基準とし、カットオフ値による感度、特異度、陽性的中率、陰性適中率を求めた。ROC曲線を作成し、Youden Indexを用いて、最適カットオフ値を求めた。

結果

213 名の背景項目について述べる。平均年齢は 33.1 ± 6.7 歳であり、罹病期間の平均は 12.8 ± 8.8 年であった。初経年齢は平均 12.2 ± 1.4 歳で、月経周期は約 6 割が整であった。婦人科の受診歴のあるものは 84 名で、子宮内膜症 15 名、月経不順 12 名、卵巣嚢腫 6 名が主なものであった。経口避妊薬を内服しているものは 13 名であった。

次に、DSM-5 の診断基準に基づき PMDD と診断された PMDD 群 55 名と、非 PMDD 群 158 名の背景を比較した。平均年齢は PMDD 群で 31.0 ± 6.3 歳、非 PMDD 群で 33.9 ± 6.7 歳であり、PMDD 群で有意に低かった。PMDD 群での PMDD の平均発症年齢は 18.7 ± 5.3 歳であった。第一度親族における精神疾患ならびに気分障害の家族歴の有無は PMDD 群で有意に高かった。初経年齢、月経周期、婦人科受診歴は両群に差を認めなかったが、経口避妊薬を内服しているものの数は PMDD 群で有意に高かった。PMDD 評価尺度によるアルゴリズム診断で PMDD と診断されたものは、PMDD 群で 20 名 (36 %)、非 PMDD 群で 15 名 (9 %)であった。PMDD 群では PMDD 評価尺度の総点、項目Ⅰ及び項目Ⅱの総点はそれぞれ非 PMDD 群に比して高かった。

PMDD と精神疾患の合併について、主診断を統合失調症、気分障害（大うつ病性障害、双極性障害、気分変調症、気分循環症を含む）、不安障害（パニック障害、社交不安障害、強迫性障害、全般性不安障害を含む）、てんかん、その他（器質性精神疾患、発達障害、摂食障害、パーソナリティ障害など）の 5 群に分類し検討した。PMDD のあるものは、統合失調症が 51 名中 12 名 (23.5 %)、気分障害が 72 名中 25 名 (34.7 %)、不安障害が 18 名中 6 名 (33.3 %)、てんかんが 35 名中 3 名 (8.6 %)、その他は 37 名中 9 名 (24.3 %)であった。PMDD の発症が精神科主診断の疾患に先行したものは、統合失調症では 12 名中 4 名 (33.3 %)、気分障害では 25 名中 10 名 (44.0 %)、不安障害が 6 名中 2 名 (33.3 %)、てんかんが 3 名中 0 名 (0.0 %)、その他は 9 名中 2 名 (22.2 %)であった。

PMDD 評価尺度の総点、項目Ⅰ及び項目Ⅱの総点の相関について解析した結果、総点と項目Ⅰの総点（ρ =0.97, p <0.0001)、総点と項目Ⅱの総点（ρ =0.82, p <0.0001)、項目Ⅰの総点と項目Ⅱの総点（ρ =0.75, p <0.0001)であり、それぞれ強い正の相関を認めた。

DSM5 の診断基準に基づいた PMDD 診断をゴールドスタンダードとし、症状重症度を評価する項目Ⅰの総点を用いたカットオフ値を求めた。ROC 曲線の AUC =0.8265 であり、PMDD の診断有無を中等度精度で判別しうる。PMDD の診断有無

を判別する最適カットオフ値を求めるため、Youden Index により感度−(1−特異度)が最大となる値を解析した結果、28 点以上が最適カットオフ値であった。

考察

1. 精神疾患患者での PMDD の合併

本研究では、てんかん患者の PMDD 合併率が 8.6 %であるのに対し、統合失調症で 23.5 %、気分障害で 34.7 %、不安障害 で 33 .3 %という結果であった。先行研究では気分障害や不安障害と PMDD の合併は多数報告されており [14,34]、本研究の結果も矛盾のないものである。うつ病の既往のある女性では、月経前症状のリスクが高いことも報告されており [37]、PMDD と気分障害の関連は大きいことが予測される。しかし、精神疾患患者においては、月経前の精神症状の悪化であるのか、PMDD の合併であるのかの鑑別が診断の問題点となる。少なくとも、PMDD の発症時期が精神科主診断の疾患に先行したものは PMDD を真に合併していると考え検討すると、統合失調症で 7.8 %、気分障害で 13.8 %、不安障害で 11.1 %、てんかんで 0.0 %であった。この場合でも、一般の PMDD の有病率が 2~5 %[4] であるのに対し、気分障害または不安障害の患者では PMDD の合併が多い傾向が示された。てんかん患者は発症年齢が若く、月経に関連する症状の出現より前にてんかんを発症しているものと推測される。

2. PMDD 群と非 PMDD 群の背景の比較

PMDD 群では非 PMDD 群と比し、平均年齢が若く、精神疾患及び気分障害の家族歴を持つものが多く、経口避妊薬を内服しているものが多かった。本研究において PMDD 群でより年齢が若かったことは、年齢と月経関連症状の相関を認めないとする先行研究 [38] と異なる結果であった。一方で、学生や思春期を対象とした研究では若年者で PMS の報告が多いことが示されている [39,40]。また、若年者の特徴として月経関連痛の訴えが多いことがあげられる [41]。一般的に PMDD の症状はストレスとともに悪化し、家庭や仕事でのストレスが増える 30 代に症状悪化が見られることが多いとされている。精神疾患患者においてストレス因は一様ではないことや、若年者でより疼痛を中心とした身体症状が強く表出されている可能性も示唆される。PMDD 群で精神疾患及び気分障害の家族歴が多かったことは、気分障害患者の内訳が多いことによる影響がまずあげられる。一方で、気分障害の家族歴そのものが PMDD のリスク因子であることも関連すると考察される。また、経口避妊薬の内服率が PMDD 群で高かったことは、月経困難症の治療に経口避妊薬が用いられることから、PMDD 群では月経前の症状に対し、すでに対症療法を求めているものが含まれていることが予想される。

3. PMDD 評価尺度の妥当性ならびに PMDD のスクリーニング方法の検討

DSM5 の診断基準による PMDD 診断をゴールドスタンダードとすると、宮岡らが提唱する PMDD 評価尺度のアルゴリズム診断は感度 33 %, 特異度 92 %であった。特異度は十分に高いものの、感度が低いため、臨床現場でのスクリーニングとして使用するのには適さないと考えられる。よりスクリーニングに適した方法として、PMDD 評価尺度の点数からカットオフ値を求めることを検討した。PMDD 評価尺度は項目Ⅰのいずれの症状もなかったと答えた場合は項目Ⅱには回答しない。全体の総点と項目Ⅰの総点は強い相関を示しており、より簡便にスクリーニングし、症状の重症度を判別する目的で、症状の程度について尋ねる項目Ⅰの総点を本研究では用いた。ROC 曲線を作成し、至適カットオフ値を 28 点以上と求めた。このカットオフ値では、感度 78 %、特異度 76 %、陽性適中率 53 %、陰性適中率 91 %であった。感度と陰性適中率が高く、この結果を用いることで、より簡便にスクリーニングが可能になると考える。

4. 本研究の問題点

本研究にはいくつかの問題点がある。まず、PMDD の診断にあたり DSM–5 の診断基準に設けられている 2 ヶ月間の前方視的な症状評価を実施していないことである。後方視的な研究では過去の最も症状の重いときに焦点が当たりやすいと予想され、PMDD の診断が過剰となっている可能性が考えられる。次に、精神科外来通院患者を対象とした研究であり一般女性への汎化が困難であること、対象とする人数が少ないことである。このため、今後は一般女性を対象とした大規模調査により、PMDD 評価尺度のスクリーニング法について検討を要すると考えられる。

第二章

一般女性における PMDD 症状と心理社会的因子の検討

緒言

PMS は生殖年齢の女性に多く見られる疾患であり、PMDD はその重症型と考えられる。月経に関連した症状は女性の生活や生産能力に悪影響を及ぼし、PMDD は仕事の欠勤を増加させ生産性を減少し[11]、女性の quality of life (QOL)を減少[12]させると報告されている。黄体期の最終週に大うつ病性障害と共通する気分症状や身体症状が出現し、月経開始後すぐに解消されることが PMDD の特徴である。PMDD は DSM-5 で抑うつ障害群に分類され、共通した病理を持つことが予想される。

ここまで第一章では、精神疾患患者における調査から、先行研究と同様に気分障害と PMDD の合併が多いこと、PMDD 群では気分障害の家族歴を持つものが多いことが示された。この結果は PMDD と気分障害に共通する病態が存在するという仮説を支持するものであると考える。また、精神疾患患者においての限定的な検討ではあるが、PMDD 評価尺度の有用性が示された。第二章では、PMDD の気分障害と共通した心理社会的背景について PMDD 評価尺度を用いて検討する。

気分障害の発症と経過には環境要因、気質が影響を与えることが明らかとなっていること[18,19]は、これまでにも述べてきた。

環境要因は、幼少期ストレスと成人期のストレスフルなライフイベントの大きく二つに分けられ、いずれも大うつ病性障害や大うつ病エピソードの抑うつ症状の主な予測因子となる[42-45]。特に幼少期の虐待は大うつ病性障害の経過や治療反応性を悪化させることが知られている[46]。同様に、幼少期の虐待は PMS・PMDD のリスクを増加させること[24,47-49]も明らかとなっている。

これまでに構造方程式モデリングを用い、TEMPS-A[50]を用いて測定される感情気質が一般成人における抑うつ症状と幼少期の虐待の強力な媒介因子となること[51]や、感情気質は一般成人において well-being (満足できる生活状態) と幼少期の虐待の媒介因子であること[52]が報告されている。これらの結果は、感情気質が抑うつ症状と幼少期の虐待の媒介因子として重要な役割を果たしていることを示唆する。

我々の知る限り、これまで PMDD 症状と感情気質、幼少期の虐待、成人期ライフイベントの関係について、構造方程式モデリングを用いて解析した報告はない。この研究の目的は、一般成人において、PMDD 症状の重症度に対する感情気質、幼少期の虐待、成人期ライフイベントを含む多因子の影響を明らかにすることである。

研究方法

1. 対象

本研究は、2014 年 1 月から 2015 年 1 月に一般成人の男女を対象とした大規模研究の一部として行われた。ポスター、口頭で協力者を募集し、1020 名に質問紙を配布した。このうち、(1)女性、(2)20~45 歳、(3)月経のあるものを本研究の対象者とし、月経及び PMDD に関連する質問紙への返答を依頼した。更年期障害の影響を除外する目的で対象年齢は45歳までとした。583名 (57.2 %)が回答を返送し、このうち 263 名 (45.1 %)が女性であった。年齢の合致しない 17 名、妊娠中の 2 名、無月経である 7 名を除く、241 名が研究の対象者となり、このうち質問項目全てに回答が得られた 204 名を解析対象とした。

以下に示す 6 種の質問紙のほか、年齢、最終学歴、就労状況、婚姻状況、子供の有無、婦人科疾患の合併、初経年齢、月経の規則性について背景を調査した。

回答された質問紙は無記名で研究チームあてに返送され、同時に研究参加への同意を得たものとした。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行われた。

2. 質問紙

① PMDD 評価尺度

宮岡ら[30]が開発した PMDD スクリーニングのための質問紙である。詳細を第一章で述べた。

② PMDD 症状の Visual Analogue Scale (VAS)

VAS は紙面上に置かれた 10cm の直線の左端を「まったくない」、右端を「これ以上ないくらい強い」とし、質問項目に対する回答者の状態を線上の適当な位置を指し示すことで測定するものである。本研究では、PMDD 症状の重症度を測定する目的で DSM-5 の診断基準[13]に基づき、(1)気分の落ち込み、絶望感、(2)不安、緊張、(3)気分が不安定、突然悲しくなる、涙もろい、(4)怒りっぽい、イライラする、人にあたる、(5)仕事・学校・趣味・友人関係などに興味がない、(6)集中力がない、(7)疲れやすい、気力がない、(8)食欲の変化、特定の食べ物（甘いものなど）が欲しくなる、(9)眠すぎる、または眠れない、(10)自分をコントロールできない感じがする、(11)乳房の痛みや頭痛などの身体症

状の 11 項目について尋ねる VAS を作成した。回答者は、PMDD 症状のない月経終了後 1 週間と、症状が最も強い月経前 1 週間の 2 期間それぞれについて、一番状態の悪い時の各症状が直線上でどの位置にあたるかを記入する。統計学的解析には、月経終了後 1 週間に比した月経前 1 週間における 11 項目の平均値の%変化量を用いた。

③ Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

PHQ-9 日本語版[53,54]は抑うつ症状について尋ねる自記式質問紙であり、統計学的解析には 9 項目の総点を用いた。

④ Child Abuse and Trauma Scale (CATS)

CATS[55]は 38 項目からなる自記式質問紙であり、回答者は幼少期・思春期にどの程度の頻度で特定の虐待を受けた経験があるかを「0 =なし」から「4 =いつも」までの 5 件法で答える。質問項目はネグレクト・否定的家庭環境、身体的・精神的虐待、性的虐待の 3 つの下位項目に分類され、各下位項目の得点は平均値で表現される。本研究では田辺らによる日本語版を使用した。

⑤ Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, San Diego autoquestionnaire version (TEMPS-A)

TEMPS-A は Akiskal ら[50]によって開発された自記式質問紙であり、抑うつ、循環、発揚、焦燥、不安の 5 つの気質を同定する。男性は 109 項目、女性は 110 項目の質問から構成される。日本語版[56]ではそれぞれの質問に対して「2= はい」「1= いいえ」で答える。5 つの気質毎に点数の合計を質問項目数で割った平均値を統計解析に用いた。

⑥ Life Experiences Survey (LES)

LES 日本語版[51,57]は過去 1 年に経験した出来事それぞれに対する反応について記す自記式質問紙であり、57 項目からなる。過去 1 年にあった出来事を選び、回答者はその出来事が生活にどれくらい良いまたは悪い影響を及ぼしたかを、「−3 =とてもわるい悪い影響」から「3 =とてもいい影響」までの 7 件法で答える。解析には良い影響、悪い影響それぞれの合計点を「肯定的ライフイベント」「否定的ライフイベント」として用いた。

3. 解析方法

まず、Wilcoxon の順位和検定、Spearman の順位相関係数を用い、背景項目による PMDD 評価尺度項目 I の総点の比較を行った。次に、PMDD 評価尺度の項目 I の総点を従属変数とし、年齢、教育歴、就労状況、婚姻状況、子供の有無、精神疾患の既往歴、身体疾患の併存、婦人科疾患の併存、初経年齢、月経の規則性、CATS の下位項目（ネグレクト、罰、性的虐待）の平均点、TEMPS-A の各気質（抑うつ気質、循環気質、発揚気質、不安気質、焦燥気質）の平均点、LES の肯定的ライフイベント、否定的ライフイベントの 20 項目を独立変数としてステップワイズ法による変数選択を行い、重回帰分析を行った。続いて、CATS の下位項目と TEMPS-A の各気質について Spearman の順位相関係数を用い相関を検討した。

次に、仮説に基づき、PMDD 症状を幼少期の虐待、気質、成人期のライフイベントが予測するかを、構造方程式モデリングを用いて解析した。潜在変数である TEMPS-A は、下位項目より循環気質、不安気質、焦燥気質を抜き出し観察変数とした。Mplus version 7.4 (Muthén & Muthén, Los Angeles, CA, USA)を用いて直接効果・間接効果を含むパス解析を、最尤法を用いて行った。構造方程式モデリングの適合度指標として Comparative Fit Index (CFI)、the Tucker-Lewis Index (TLI)、Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)を計算し、Schermelleh-Engel ら[58]にならい、CFI >0.95、TLI >0.95、RMSEA <0.08 を acceptable fit、CFI >0.97、TLI >0.97、RMSEA <0.05 を good fit と設定した。分析には-1 から 1 で表現される標準化係数を用いた。

統計学的解析には、構造方程式モデリングには Mplus version 7.4 を用い、その他の解析には、R 3.2.3. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いた。p 値は 0.05 以下を統計学的有意とした。

結果

1. 対象の背景項目、PMDD 評価尺度、VAS、PHQ-9、CATS、TEPMS、LES

204 名の背景項目、PMDD 評価尺度、PHQ-9、CATS、TEMPS、LES の点数について述べる。PMDD 評価尺度の項目Ⅰの総点は年齢と負の相関を示し、PMDD 症状の VAS11 項目の平均%変化量、CATS のネグレクトと性的虐待、TEMPS-A の抑うつ気質、循環気質、不安気質、焦燥気質、LES の否定的ライフイベントの点数と正の相関を示した。また、PMDD 評価尺度の総点、項目Ⅱの点数とも強い相関を示した。

また、PMDD 評価尺度のアルゴリズム診断で PMDD と評価されるものは 10 名(4.9 %)であった。

2. PMDD 評価尺度項目Ⅰの総点のステップワイズ法による重回帰分析

PMDD 評価尺度の項目Ⅰの総点を従属変数とし、年齢、教育歴、就労状況、婚姻状況、子供の有無、精神疾患の既往歴、身体疾患の既往歴、婦人科疾患の併存、初経年齢、月経の規則性、CATS の下位項目の平均点、TEMPS-A の各気質の平均点を独立変数としてステップワイズ法による変数選択を行い、重回帰分析を行った。PHQ-9 の点数、PMDD 症状の VAS11 項目の平均%変化量は PMDD の症状と共通する症状について尋ねる項目であるため、変数から除いた。教育歴 (中学校 =1, 高校 =2, 専門学校 =3, 短大 =4、大学 =5, 修士課程 =6, 博士課程 =7)、就労状況 (就労 =1、主婦 =0)、婚姻歴 (既婚 =1, 未婚 =0)、子供の有無 (あり =1, なし =0)、精神疾患の既往歴 (あり =1, なし =0)、身体疾患の併存 (あり =1, なし =0)、婦人科疾患の併存 (あり =1, なし =0)、月経の規則性 (整 =1、不整 =0) と表した。ステップワイズ法により、TEMPS-A の不安気質、循環気質、発揚気質、CATS の性的虐待、LES の否定的ライフイベント、年齢が変数として選択された。標準化偏回帰係数ならびに p 値より、不安気質、循環気質、否定的ライフイベント、年齢の順に有意な変数であることがわかった。性的虐待、発揚気質は統計的に有意ではなく影響を与えているとは言えなかった。自由度調整済決定係数は 0. 27 であり高くなかった。

3. CATS の下位項目と TEMPS-A の各気質の点数の相関

発揚気質を除く、抑うつ、循環、不安、焦燥の 4 気質は中等度にネグレクトと正の相関を示す。また弱いながらも罰とも正の相関を示す。性的虐待は有意ながら弱い正の相関を抑うつ、不安、焦燥気質に示す。

4. 構造方程式モデリング

CATS、TEMPS-A、LES と PMDD 評価尺度項目 I の総点の関係を解明するため、仮説、重回帰分析、相関分析の結果に基づき、検証的にモデル化を試みた。いくつかのモデルを試み、最終的に理論的整合性と適合度のよいモデルが得られた。パスの係数は Mplus で計算した。発揚気質は PMDD 症状の重症度に対し相関せず、CATS の下位項目のいずれとも相関しないことから、TEMPS-A の因子から除いた。また、抑うつ気質を含めたモデル、LES の肯定的ライフイベントを含めたモデルは適合度が悪いため採用しなかった。

採用したモデルの適合度は RMSEA =0.037, CFI =0.993, TLI =0.982 と good fit であった。PMDD 症状の重症度は、循環、不安、焦燥の 3 つの気質と LES の否定的ライフイベントで予測される。CATS のネグレクトは PMDD 症状の重症度を循環、不安、焦燥の 3 つの気質を介して間接的に媒介する（間接効果の標準化係数 =0.337、p<0.001)。CATS の性的虐待は LES の否定的ライフイベント、LES の否定的ライフイベントは PMDD 症状の重症度を予測するが、CATS の性的虐待の PMDD 評価尺度に対する直接・間接の効果は有意ではなかった(間接効果の標準化係数 =0.026、p=0.09)。

考察

1. PMDD 症状に対する幼少期虐待の影響

本研究では一般成人において、CATS で測定されるネグレクトと性的虐待が PMDD 症状と有意に相関することが単相関解析で示された。しかしながら、重回帰分析では幼少期の虐待のどの下位項目も PMDD 症状の重症度を予測しなかった。一方構造方程式モデリングでは CATS のネグレクトが間接的に PMDD 症状の重症度を予測した。この結果は幼少期の虐待が PMDD の病理に関係するという先行研究や我々の仮説と一致する。Soydas ら[24]は PMDD 患者が Child Trauma Questionnaire：CTQ の点数が高く、感情的虐待、ネグレクト、身体的虐待、性的虐待が健常者より点数が高いことを報告している。また Bertone-Jhonson ら[49]は幼少期の虐待、なかでも感情的虐待と身体的虐待が中等度から重度の PMS のリスクとなることを示唆している。本研究でなぜネグレクトのみが PMDD 症状に関連したのかは明らかではないが、この結果はこれまでに報告されている一般成人の抑うつ症状やうつ病での結果と一致するものである。先行研究では、CATS のネグレクトの点数が一般成人での抑うつ症状の重症度[51]や、うつ病患者[18]においてうつ病の診断を有意に予測することが示されている。最近のメタアナリシスの結果からは心理的虐待やネグレクト、身体的虐待がうつ病の予後と関連し、性的虐待は関連が少ないことが示唆されている[59]。これらの結果から、幼少期の虐待において身体的虐待や性的虐待よりも「目立たない」虐待である心理的虐待やネグレクトがよりうつ病の発症に関連していることが推測される。

2. PMDD 症状に対する気質の影響

我々の知る限りでは、これまでに PMDD 症状に対する気質の影響について述べた研究は一つのみであり、Affective and Emotional Composite Temperament: AFECTS で測定される循環気質が PMDD と関連することが示されている[60]。本研究では、重回帰分析において循環気質と不安気質が PMDD 症状重症度の予測因子として有意であることが示されており、一部はこの研究と一致する結果であった。循環気質は気分障害においては大うつ病性障害と比較し、双極性障害に特徴的な気質であるとされる[61]が、大うつ病性障害でも健常者と比較し点数の高い気質であり、難治性うつ病との関連も認められている気質である[62]。循環気質は気分の突如とした変動によって特徴づけられる気質であり、PMDD の症状の本質を表していることは興味深い結果である。また、TEMPS-A で測定される 5 つの気質のうち、抑うつ気質、循環気質、不安気質、焦燥気質は PMDD 症状と単相関分析において相関が示されたが、発揚気質は相関を認めなかった。先行研究で抑うつ症状においても同様の結果が示されている。Rovai ら[63]は発揚気質と、他の 4 気質（抑うつ、循環、不安、焦燥）は機能や価値に差があることを述べており、気分障害に共通し、抑うつ気質、循環気質、不安気質、焦燥気質は抑うつ症状に対し促進的に関わり、発揚気質は防御的に働く可能性が考えられる。

3. 気質と幼少期虐待の関連

本研究では、抑うつ気質、循環気質、焦燥気質、不安気質はCATSのネグレクトと中等度に相関し、発揚気質はCATSの下位項目のいずれとも有意に相関を示さなかった。これまでの研究では、一般成人、うつ病患者では、罰や性的虐待ではなく、ネグレクトの点数が抑うつ気質、循環気質、焦燥気質、不安気質の予測因子であることが示されている。Pompliら[64]は幼少期に虐待を受けた精神科入院患者は焦燥気質を持つものが多いことを示している。先行研究と同様に、今回の研究では一般女性においても幼少期のネグレクトが抑うつ気質、循環気質、焦燥気質、不安気質と関連することが示された。

4. ライフイベントと幼少期虐待の関連

本研究の構造方程式モデリングではCATSの性的虐待はLESの否定的ライフイベントへ影響し、否定的ライフイベントはPMDD症状の重症度に影響したが、否定的ライフイベントを介した性的虐待のPMDD症状への影響は認めなかった。PMDD症状への成人期のストレスの影響を支持するものとして、これまでに外傷体験がPMDDの発症に重要な役割を持つことが示されている[65,66]ことがあげられる。今回の結果は、LESの過去1年の否定的ライフイベントは媒介因子ではなく、ライフイベントに対する否定的評価そのものがPMDD症状の重症度に影響することを示している。興味深いことに、Gondaら[67]は卵胞期後期から黄体期後期にかけて著明な症状増加がある女性はネガティブなライフイベントに気付きやすく、ポジティブなライフイベントには気付きにくいことを報告している。よって、これまでに抑うつ症状や不安症状で示されているように[57]、ストレスの強さそのもののみならず、ストレスに対する主観的な見方がPMDD症状に関連するのではないかと考えられる。

5. 本研究の問題点

本研究の問題点のひとつは構造方程式モデリング解析において、モデルの自由度調整済決定係数が0.29と高くなかったことである。このことはPMDD症状の重症度に関連する性ホルモンや遺伝、性格傾向などの他の項目が存在することを示唆する。今回我々は性周期と関連したホルモンの測定など生物学的影響について検討していない。二つ目の問題点は幼少期の虐待やPMDD症状について後方視的に調査しているため、評価にバイアスが生じることが考えられる。三つ目の問題点として、調査を一般女性で行っていることがあげられる。結果をPMDD患者に一般化はできないため、今後、PMDD患者を対象とし同様の検討を行うことが必要である。

総括および結論

1. 本研究から得られた新知見

第一章では以下の主要かつ新たな知見が得られた。

(1) 精神科患者における PMDD のスクリーニングに際しては、PMDD 評価尺度の項目 I の総点を用い、28 点以上をカットオフ値とすることで、簡便かつ適切なスクリーニングを行うことができる。

第二章は、構造方程式モデリングを使用し、一般成人女性において、PMDD 症状に幼少期虐待、気質、ライフイベントがどのように影響するかを検討した検討した初の研究である。以下の主要かつ新たな知見が得られた。

(1) 幼少期のネグレクトの既往は TEMPS-A で測定される感情気質を介して、間接的に PMDD 症状の重症度を予測する。

(2) 循環気質、焦燥気質、不安気質の 3 つの気質は直接的に PMDD 症状の重症度を予測する。

2. 新知見の意義

我々が想定したように、PMDD 症状は気質を介し間接的に幼少期の虐待の影響を受け、直接的に気質の影響を受けることが示された。この結果はこれまでに抑うつ症状で示されてきた研究結果と一致するものであり、PMDD と気分障害が共通した病態基盤を持つことを裏付ける。PMDD の病態については明らかにされておらず、本研究の知見は病態解明の一助となるものである。

また、PMDD は女性の社会進出に伴い注目される一方で、いまだに認識や、患者の help-seeking 行動の不足している疾患でもある。簡便なスクリーニング法の考案は PMDD 患者をすくい上げ、治療介入を可能にするものであり、臨床的意義が大きいと考える。

3. 本研究から今後どのような研究が展開されうるか

今回の知見から PMDD の病態の一端が明らかになった一方で、構造方程式モデリングからは心理社会的因子以外の要因が存在するであろうことが推測された。これまでの知見と合わせ、PMDD の病態には生物学的要因の関与も大きいことが示唆される。本研究で PMDD 症状への影響が明らかとなった虐待、気質に関しては、視床下部–下垂体–副腎系や認知機能への影響、セロトニントランスポーター遺伝子多型との関わりが指摘されている。今後は健常者と PMDD 患者の比較に研究を拡げ、虐待や気質とともに、性ホルモンや遺伝子、認知機能検査等の行動指標、脳機能画像などを用いた多角的研究を展開することを考える。

4. 今後の課題

PMDD の病態には不明な部分が多く残されているが、気分障害との関連や共通

する基盤の存在が病態の一部を担っていることが明らかとなりつつある。PMDD の生物学的基盤と心理社会的基盤をつなぐ研究を行うことが今後の課題であり、PMDD のみならず、女性のうつ病や、気分障害全体の病態解明の一翼となると思われる。また、治療介入の可能な病態であることから、PMDD の啓蒙やスクリーニングを行うことが、PMDD の障害による社会的損失の減少につながることが期待される。一方で、幼少期の虐待の関連が明らかとなっていることからは、虐待経験を持つ患者群には SSRI などの効果が限定的であることも推察され、精神療法やストレス・コーピングなどの薬物療法以外の治療法についても模索していくことが必要であろう。

謝辞

本研究の研究計画作成、研究手法習得および遂行にあたり、ご指導頂いた東京医科大学精神医学分野の井上猛教授、並びに北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野の中川伸准教授をはじめ、精神医学分野の教員の皆様に厚く御礼申し上げます。また PMDD 評価尺度の使用をご快諾いただきました跡見学園女子大学文学部臨床心理学科の宮岡佳子教授、並びに CATS の使用をご快諾いただき、論文作成にご助言を下さりました静岡大学学術院人文社会科学領域人間・社会系列の田辺肇教授に深く感謝申し上げます。

最後に、大学院生としての研究を支えて下さり、論文作成についても示唆に富んだご助言を下さり、ご指導いただきました北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野の久住一郎教授に厚く御礼申し上げます。

引用文献

1 Weissman, M. M., Bland, R., Joyce, P. R., Newman, S., Wells, J. E. & Wittchen, H.-U. Sex diffecnces in rates of depression: cross-national perspectives. *J. Affect. Disord.* **29**, 77-84 (1993).

2 Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Swartz, M., Blazer, D. G. & Nelson, C. B. Sex and depression in the National Comorbidity Survey I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J. Affect. Disord.* **29**, 85-96 (1993).

3 Ryu, A. & Kim, T. H. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas* **82**, 436-440 (2015).

4 Epperson, C. N., Steiner, M., Hartlage, S. A., Eriksson, E., Schmidt, P. J., Jones, I. & Yonkers, K. A. Premenstrual dysphoric disorder: evidence for a new category for DSM-5. *Am. J. Psychiatry* **169**, 465-475 (2012).

5 Takeda, T., Imoto, Y., Nagasawa, H., Takeshita, A. & Shiina, M. Stress fracture and premenstrual syndrome in Japanese adolescent athletes: a cross-sectional study. *BMJ open* **6**, e013103 (2016).

6 Takeda, T., Tasaka, K., Sakata, M. & Murata, Y. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Archives of women's mental health* **9**, 209-212 (2006).

7 大坪天平 & 尾鷲登志美. 月経前不快気分障害(PMDD)とうつ病ー看護師 861 人を対象としたアンケート調査よりー. *日本女性心身医学会雑誌* **12**, 268-272 (2007).

8 Smith, S. S., Ruderman, Y., Frye, C., Homanics, G. & Yuan, M. Steroid withdrawal in the mouse results in anxiogenic effects of 3alpha,5beta-THP: a possible model of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacology (Berl.)* **186**, 323-333 (2006).

9 Schule, C., Nothdurfter, C. & Rupprecht, R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog. Neurobiol.* **113**, 79-87 (2014).

10 Hantsoo, L. & Epperson, C. N. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr. Psychiatry Rep.* **17**, 87 (2015).

11 Heinemann, L. A., Minh, T. D., Filonenko, A. & Uhl-Hochgraber, K. Explorative evaluation of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity. *Womens Health Issues* **20**, 58-65 (2010).

12 Heinemann, L. A., Do Minh, T., Filonenko, A. & Uhl-Hochgraber, K. Explorative evaluation of the impact of premenstrual disorder on daily

functioning and quality of life. *Patient* **3**, 125-132 (2010).

13 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition.* American Psychiatric Association, Arlington 2013.

14 Endicott, J. Differential diagnosis and comorbidity. In *Premenstrual Dysphoria: Myths and Reality* (Gold, J.H. & Severino, S.K., eds.), American Psychiatric Press 1994, pp3–17.

15 Buttner, M. M., Mott, S. L., Pearlstein, T., Stuart, S., Zlotnick, C. & O'Hara, M. W. Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. *Archives of women's mental health* **16**, 219-225 (2013).

16 Chung, S. H., Kim, T. H., Lee, H. H., Lee, A., Jeon, D. S., Park, J. & Kim, Y. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in perimenopausal women. *J. Menopausal Med.* **20**, 69-74 (2014).

17 Praschak-Rieder, N., Willeit, M., Neumeister, A., Hilger, E., Stastny, J., Thierry, N., Lenzinger, E. & Kasper, S. Prevalence of premenstrual dysphoric disorder in female patients with seasonal affective disorder. *J. Affect. Disord.* **63**, 239-242 (2001).

18 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).

19 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).

20 Gingnell, M., Comasco, E., Oreland, L., Fredrikson, M. & Sundstrom-Poromaa, I. Neuroticism-related personality traits are related to symptom severity in patients with premenstrual dysphoric disorder and to the serotonin transporter gene-linked polymorphism 5-HTTPLPR. *Archives of women's mental health* **13**, 417-423 (2010).

21 Telek, T., Gonda, X., Lazary, J., Benko, A., Pap, D., Vargha, A. & Bagdy, G. The possible protective role of personality dimensions against premenstrual syndrome. *Psychiatry Res.* **179**, 81-85 (2010).

22 秋元世志枝, 宮岡佳子 & 加茂登志子. 月経前症候群、月経前不快気分障害の女性の臨床的特徴とストレス・コーピングについて. *跡見学園女子大学文学部紀要* **43** (2009).

23 Girdler, S. S., Sherwood, A., Hinderliter, A. L., Leserman, J., Costello, N. L., Straneva, P. A., Pedersen, C. A. & Light, K. C. Biological Correlates of Abuse in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder and Healthy Controls. *Psychosom. Med.* **65**, 849-856 (2003).

24 Soydas, E. A., Albayrak, Y. & Sahin, B. Increased childhood abuse in patients with premenstrual dysphoric disorder in a Turkish sample: a cross-sectional study. *Prim. Care Companion CNS Disord.* **16** (2014).

25 Shah, N. R., Jones, J. B., Aperi, J., Shemtov, R., Karne, A. & Borenstein, J. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* **111**, 1175-1182 (2008).

26 山田和夫 & 神庭重信. エビデンスに基づいた月経前不快気分障害(PMDD)の薬物治療ガイドライン. *臨床精神医学* **40**, 217-226 (2011).

27 Lopez, L. M., Kaptein, A. A. & Helmerhorst, F. M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD006586 (2009).

28 Marr, J., Heinemann, K., Kunz, M. & Rapkin, A. Ethinyl estradiol 20mug/drospirenone 3mg 24/4 oral contraceptive for the treatment of functional impairment in women with premenstrual dysphoric disorder. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **113**, 103-107 (2011).

29 Halbreich, U., Borenstein, J., Pearlstein, T. & Kahn, L. S. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* **28**, 1-23 (2003).

30 Miyaoka, Y., Akimoto, Y., Ueda, K. & Kamo, T. The reliability and validity of the newly developed PMDD scale. *J. Jp. Soc. Psychosom. Obset. Gynecol.* **14**, 194-201 (2009).

31 Miyaoka, Y., Akimoto, Y., Ueda, K., Ujiie, Y., Kametani, M., Uchiide, Y. & Kamo, T. Fulfillment of the premenstrual dysphoric disorder criteria confirmed using a self-rating questionnaire among Japanese women with

depressive disorders. *Biopsychosoc. Med.* **5**, 5 (2011).

32 Cirillo, P. C., Passos, R. B. F., Bevilaqua, M. C. d. N., López, J. R. R. A. & Nardi, A. E. Bipolar Disorder and Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder Comorbidity: A Systematic Review. *Revista Brasileira de Psiquiatria* **34**, 467-479 (2012).

33 Fornaro, M. & Perugi, G. The impact of premenstrual dysphoric disorder among 92 bipolar patients. *Eur. Psychiatry* **25**, 450-454 (2010).

34 Kim, D. R., Gyulai, L., Freeman, E. W., Morrison, M. F., Baldassano, C. & Dube, B. Premenstrual dysphoric disorder and psychiatric co-morbidity. *Archives of women's mental health* **7**, 37-47 (2004).

35 Steiner, M., Macdougall, M. & Brown, E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Archives of women's mental health* **6**, 203-209 (2003).

36 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision*. American Psychiatric Association, Washington DC 2000.

37 Accortt, E. E., Kogan, A. V. & Allen, J. J. Personal history of major depression may put women at risk for premenstrual dysphoric symptomatology. *J. Affect. Disord.* **150**, 1234-1237 (2013).

38 Woods, N. F., Most, A. & Dery, G. K. Prevalene of perimenstrual symptoms. *Am. J. Public Health* **72**, 1257-1264 (1982).

39 Deligeoroglou, E., Tsimaris, P., Deliveliotou, A., Christopoulos, P. & Creatsas, G. Menstrual disorders during adolescence. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* **3 Suppl 1**, 150-159 (2006).

40 Derman, O., Kanbur, N. O., Tokur, T. E. & Kutluk, T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **116**, 201-206 (2004).

41 Steiner, M., Peer, M., Palova, E., Freeman, E. W., Macdougall, M. & Soares, C. N. The Premenstrual Symptoms Screening Tool revised for adolescents (PSST-A): prevalence of severe PMS and premenstrual dysphoric disorder in adolescents. *Archives of women's mental health* **14**, 77-81 (2011).

42 Kessler, R. C. & Magee, W. J. Childhood adversities and adult depression: basic patterns of association in a US national survey. *Psychol. Med.* **23**, 679-690 (1993).

43 Kendler, K. S., Kessler, R. C., Walters, E. E., MacLean, C., Neale, M. C.,

Heath, A. C. & Eaves, L. J. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am. J. Psychiatry* **152**, 833-842 (1995).

44 Kendler, K. S., Karkowski, L. M. & Prescott, C. A. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am. J. Psychiatry* **156**, 837-841 (1999).

45 Wise, L. A., Zierler, S., Krieger, N. & Harlow, B. L. Adult onset of major depressive disorder in relation to early life violent victimisation: a case-control study. *The Lancet* **358**, 881-887 (2001).

46 Nanni, V., Uher, R. & Danese, A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **169**, 141-151 (2012).

47 Girdler, S. S., Sherwood, A., Hinderliter, A. L., Leserman, J., Costello, N. L., Straneva, P. A., Pedersen, C. A. & Light, K. C. Biological correlates of abuse in women with premenstrual dysphoric disorder and healthy controls. *Psychosom. Med.* **65**, 849-856 (2003).

48 Girdler, S. S., Leserman, J., Bunevicius, R., Klatzkin, R., Pedersen, C. A. & Light, K. C. Persistent alterations in biological profiles in women with abuse histories: influence of premenstrual dysphoric disorder. *Health Psychol.* **26**, 201-213 (2007).

49 Bertone-Johnson, E. R., Whitcomb, B. W., Missmer, S. A., Manson, J. E., Hankinson, S. E. & Rich-Edwards, J. W. Early life emotional, physical, and sexual abuse and the development of premenstrual syndrome: a longitudinal study. *J. Womens Health (Larchmt)* **23**, 729-739 (2014).

50 Akiskal, H. S., Akiskal, K. K., Haykal, R. F., Manning, J. S. & Connor, P. D. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J. Affect. Disord.* **85**, 3-16 (2005).

51 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).

52 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, nonclinical adult population. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **12**, 823-832 (2016).

53 Spitzer, R. L., Kroenke, K. & Williams, J. B. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* **282**, 1737-1744 (1999).

54 Muramatsu, K., Miyaoka, H., Kamijima, K., Muramatsu, Y., Yoshida, M., Otsubo, T. & Gejyo, F. The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol. Rep.* **101**, 952-960 (2007).

55 Sanders, B. & Becker-Lausen, E. The measurement of psychological maltreatment: early data on the Child Abuse and Trauma Scale. *Child Abuse Negl.* **19**, 315-323 (1995).

56 Matsumoto, S., Akiyama, T., Tsuda, H., Miyake, Y., Kawamura, Y., Noda, T., Akiskal, K. K. & Akiskal, H. S. Reliability and validity of TEMPS-A in a Japanese non-clinical population: application to unipolar and bipolar depressives. *J. Affect. Disord.* **85**, 85-92 (2005).

57 Sarason, I. G., Johnson, J. H. & Siegel, J. M. Assessing the impact of life changes: development of the Life Experiences Survey. *J. Consult. Clin. Psychol.* **46**, 932-946 (1978).

58 Schermelleh-Engel, K., Moosbrugger, H. & Müller, H. Evaluating the fit of structural equation models: tests of significance and descriptive goodness-of-fit measures. . *Methods of Psychological Research Online* **8**, 23-74 (2003).

59 Infurna, M. R., Reichl, C., Parzer, P., Schimmenti, A., Bifulco, A. & Kaess, M. Associations between depression and specific childhood experiences of abuse and neglect: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **190**, 47-55 (2016).

60 Camara, R. A., Kohler, C. A., Maes, M., Nunes-Neto, P. R., Brunoni, A. R., Quevedo, J., Fernandes, B. S., Perugi, G., Hyphantis, T. N. & Carvalho, A. F. Affective temperaments and emotional traits are associated with a positive screening for premenstrual dysphoric disorder. *Compr. Psychiatry* **71**, 33-38 (2016).

61 Mendlowicz, M. V., Akiskal, H. S., Kelsoe, J. R., Rapaport, M. H., Jean-Louis, G. & Gillin, J. C. Temperament in the clinical differentiation of

depressed bipolar and unipolar major depressive patients. *J. Affect. Disord.* **84**, 219-223 (2005).

62 Takeshima, M. & Oka, T. Comparative analysis of affective temperament in patients with difficult-to-treat and easy-to-treat major depression and bipolar disorder: Possible application in clinical settings. *Compr. Psychiatry* **66**, 71-78 (2016).

63 Rovai, L., Maremmani, A. G., Rugani, F., Bacciardi, S., Pacini, M., Dell'Osso, L., Akiskal, H. S. & Maremmani, I. Do Akiskal & Mallya's affective temperaments belong to the domain of pathology or to that of normality? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **17**, 2065-2079 (2013).

64 Pompili, M., Innamorati, M., Gonda, X., Serafini, G., Sarno, S., Erbuto, D., Palermo, M., Elena Seretti, M., Stefani, H., Lester, D., Perugi, G., Akiskal, H., Siracusano, A., Rihmer, Z., Tatarelli, R., Amore, M. & Girardi, P. Affective temperaments and hopelessness as predictors of health and social functioning in mood disorder patients: A prospective follow-up study. *J. Affect. Disord.* **150**, 216-222 (2013).

65 Perkonigg, A., Yonkers, K. A., Pfister, H., Lieb, R. & Wittchen, H. U. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry* **65**, 1314-1322 (2004).

66 Pilver, C. E., Levy, B. R., Libby, D. J. & Desai, R. A. Posttraumatic stress disorder and trauma characteristics are correlates of premenstrual dysphoric disorder. *Archives of women's mental health* **14**, 383-393 (2011).

67 Gonda, X., Fountoulakis, K., Csukly, G., Telek, T., Pap, D., Rihmer, Z. & Bagdy, G. Increased attention for negative life events is associated with an elevated risk for premenstrual symptoms. *Annals of General Psychiatry* **9**, S188 (2010).