HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	社交不安症とうつ病の予測因子 ： 大学生の自殺予防のための研究
Author(s)	渡辺, 晋也
Description	配架番号：2634
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14510号
Issue Date	2021-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14510
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/82919
Type	doctoral thesis
File Information	Shinya_Watanabe.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

社交不安症とうつ病の予測因子
～大学生の自殺予防のための研究～

(Predictors of social anxiety disorder with major depressive episode
～a study for suicide prevention in university students～)

2021 年 3 月

北海道大学

渡辺　晋也

学位論文

社交不安症とうつ病の予測因子
～大学生の自殺予防のための研究～

(Predictors of social anxiety disorder with major depressive episode
～a study for suicide prevention in university students～)

2021 年 3 月

北海道大学

渡辺　晋也

目次

発表論文目録及び学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 頁
要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 頁
略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5 頁
緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6 頁

第一章：社交不安とうつ病エピソードが自殺念慮に与える影響について
1.1 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・13 頁
1.2 方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・13 頁
1.3 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18 頁
1.4 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20 頁

第二章：社交不安症または社交不安症とうつ病の併存を予測する因子について

2.1 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・22 頁
2.2 方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・26 頁
2.3 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・29 頁
2.4 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・31 頁

総括及び結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・34 頁
謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35 頁
利益相反・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35 頁
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shinya Watanabe, Nobuyuki Mitsui, Satoshi Asakura, Kuniyoshi Toyoshima, Keisuke Takanobu, Yutaka Fujii, Yuki Kako, Ichiro Kusumi.
   Predictors of social anxiety disorder with or without major depressive episodes among Japanese university students.
   Psychiatry and Clinical Neurosciences (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 渡辺晋也, 三井信幸, 朝倉聡, 高信径介, 賀古勇輝, 久住一郎
   社交不安がうつ病エピソードに伴う自殺念慮に与える影響について
   第 11 回日本不安症学会学術大会, 平成 31 年 3 月 1 日, 2 日・岐阜

要旨

【背景と目的】

社交不安症(SAD: Social Anxiety Disorder)は不安症群に分類される精神疾患の一つである。好発年齢は十代前半であり、大学生に多い疾患と言われている。SAD は大うつ病エピソード(MDE: Major Depressive Episode) の併存症として最多の不安症であり、MDE は SAD の併存症として最多の精神疾患であると言われる。MDE は自殺と関連の深い疾患であり、SAD と MDE が併存することで各疾患単独で存在する以上に自殺のリスクが高まる事が知られており、大学生の自殺関連行動に影響を及ぼしていると考えられている。文化的な影響を受ける疾患とも言われているが、我が国では SAD と自殺の関連性についての調査報告はない。

また SAD の特徴をもつ者は医療機関受診を避ける傾向があり、フォローアップすることが難しいとされている。そのため SAD と MDE の併存を予測する因子を把握することは自殺予防において重要と考えられ、以前から SAD あるいは SAD と MDE の併存を予測する因子としてパーソナリティが注目されてきた。ただし、患者群を対象としてパーソナリティを調査する横断研究を行う場合、同時に存在する抑うつ症状や治療効果によってパーソナリティの評価尺度の点数が変動する State effect および Therapeutic effect が問題となる。しかし縦断的なデータによって SAD と MDE を予測するパーソナリティ特性を調査したとする研究は前例がない。本研究の目的は、我が国においても SAD は単独にあるいは MDE と併存することで大学生の自殺リスクを高めるのか、パーソナリティは両疾患の併存の予測因子であるのかという二つの臨床疑問を明らかにすることである。

【対象と方法】

北海道大学保健センター（以下、保健センター）は、以前から全学部の新入生を対象に、パーソナリティの 7 つの構成要素(ディメンジョン)を評価する Temperament and Character Inventory (TCI)と抑うつ症状を評価する Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)による質問紙調査を行い、その結果をもとに様々な自殺予防のための活動を行ってきた。また『精神衛生相談』として精神科医の診察を希望して来院した学生に対して、初診時にも PHQ-9 などの質問紙調査を行っており、本研究ではこれらのデータを利用することとした。

第一章では、SAD が単独にあるいは MDE と併存することで自殺念慮の頻度を高めるとの仮説を立て、その検証を行った。保健センターを初診した精神科的治療歴のない日本人大学生を対象として、初診時に Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0. DSM-IV current-screening questions (M.I.N.I. screen)、PHQ-9、Liebowitz social anxiety scale (LSAS)に対する回答を求めた。M.I.N.I.screen,

と LSAS の結果に基づき社交不安症の有無を、PHQ-9 アルゴリズム診断に基づいて MDE の有無を判定し、被検者を“Control”(n=74)、“MDE”(n=23)、“SAD”(n=35)、“SAD+MDE”(n=75)の 4 群に分けた。そして M.I.N.I.screen をもとに各被検者の自殺念慮の有無を判定し、その頻度を$\chi 2$ 検定と Cochran-Armitage 傾向検定によって比較検討した。

第二章では、入学時(ベースライン)の TCI のいずれかのディメンジョン得点が保健センター初診時の SAD と MDE の併存を予測する因子となり得るという仮説をたて、その検証を行った。第一章と同様に保健センターを初診した学生の中で、ベースラインの TCI と PHQ-9 のデータに欠損がなく、かつ研究利用に同意が得られた者について上記と同様の群分けを行い“Control”(n=41)、“SAD”(n=27)、“SAD+MDE”(n=61)の 3 群を分析対象とした。ベースラインの年齢、性別(比)、PHQ-9 合計得点に加えて、先行研究で健常者と SAD 患者で有意差が報告された TCI のディメンジョンである Novelty-seeking(NS)、Harm-Avoidance(HA)、Self-directedness(SD)、Cooperativeness(C)、Self-transcendence(ST)を独立変数に用いて二項ロジスティック回帰分析を行い、保健センター初診時に“SAD”あるいは“SAD+MDE”であることを予測するオッズ比(OR: odds ratio)と 95%信頼区間を計算した。いずれの研究も後ろ向き観察研究としてデザインされた。

【結果】

第一章では 4 群間で自殺念慮の出現頻度に有意差があることが示された(χ^2=34.646, p<0.001)。被検者を“Control”、“MDE or SAD”、“SAD+MDE”の 3 群に再分配し行った傾向検定では、SAD と MDE は単独で自殺念慮の出現頻度が高まるが、併存することでさらに頻度が上昇する傾向が示された。(Z=-5.853, p<0.001)。

第二章では、“Control”に対して“SAD”である場合の HA の OR=1.096 (95%信頼区間: 1.001-1.200, p=0.029)、“SAD+MDE”の場合では OR=1.070 (95%信頼区間: 1.005-1.139, p=0.026)と、HA は両方の場合でリスク上昇に寄与することが示された。また PHQ-9 の合計得点では“Control”に対して“SAD+MDE”である場合の OR=1.166 (95%信頼区間: 1.017-1.337, p=0.017)と、有意にリスクを上昇させることが示された。HA 以外の TCI の各ディメンジョンは、“SAD”、“SAD+MDE”のどちらの場合に対しても明らかな関係性を認めなかった。

【考察】

諸外国と同様に、我が国の大学生においても SAD は単独に、あるいは MDE と併存することで自殺のリスクを高めていることが明らかとなった。SAD は薬物療法の効果が期待できる疾患であり、大学生の自殺予防において注目すべき疾患であることが示された。また HA は MDE の有無に関わらず SAD の予測因子であり、ベースラインの抑うつ症状の重症度が SAD と MDE の合併の予測因子であることも明らか

となった。ベースラインの抑うつ症状が将来の MDE 発症を予測することは一般の大学生を対象とした先行研究で同様の報告はあるものの、今回の結果により SAD の特徴をもつ個人においても成立することが示された。これまで多くの先行研究によってパーソナリティは不安症の発症に深く関与していると考えられてきたが、本研究の結果はそれらの知見を支持するものとなった。

【結論】

SAD は日本人大学生における自殺リスクを高め、またパーソナリティのディメンジョンの一つである HA は、抑うつ症状の重症度とともに、SAD と MDE の併存という自殺リスクの高い状況を予測する因子である。

略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである

ANOVA	Analysis of variance
APD	Avoidant Personality Disorder
C	Cooperativeness
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fourth edition
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
EPQ	Eysenck Personality Questionnaire
HA	Harm Avoidance
IPTS	Interpersonal-Psychological Theory of Suicidal behavior
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale
LSAS-CA	Clinician-Administered version of Liebowitz Social Anxiety Scale
LSAS-SR	Self-Report version of Liebowitz Social Anxiety Scale
MDE	Major Depressive Episode
M.I.N.I.	Mini-International Neuropsychiatric Interview
M.I.N.I. screen	Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0. DSM-IV current-screening questions
NEO-PI	NEO Personality Inventory
NEO-PI-R	Revised NEO Personality Inventory
NS	Novelty-seeking
OR	Odds Ratio
P	Persistence
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
RD	Reward-dependence
SAD	Social Anxiety Disorder
SD	Self-directedness
ST	Self-transcendence
TCI	Temperament and Character Inventory
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire

緒言

【大学生・大学院生の自殺のリスク因子を評価する意義について】

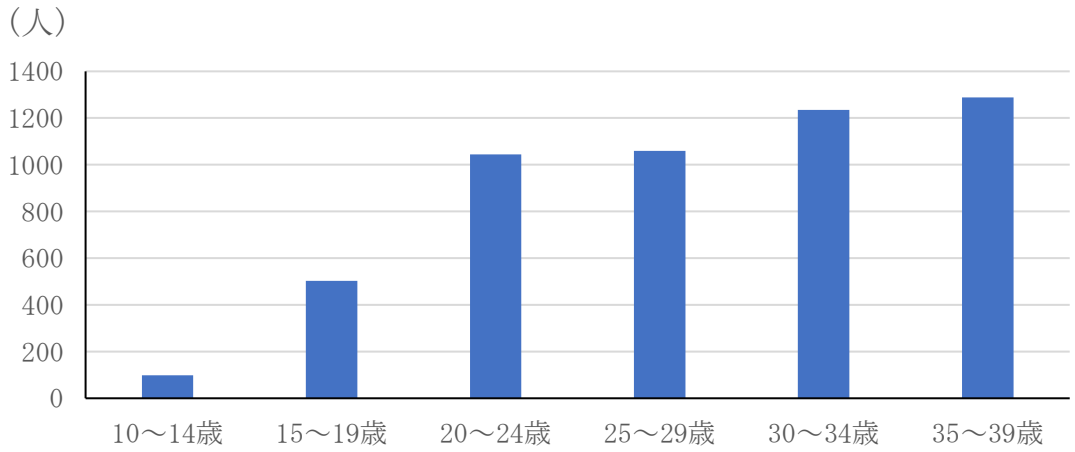


図 1 日本における 2018 年の世代別自殺者数(厚生労働省, 2019)

青年期の自殺の問題は、現代の日本における未解決で重要な社会的課題である。厚生労働省の自殺予防白書によると、日本における 10 歳から 39 歳までの死因第一位は自殺であると報告されている。日本以外の先進国(G7)においては同世代の死因第一位は事故死であり、これは国際的にみても深刻な問題である(厚生労働省, 2019)。図 1 は日本における 2018 年の世代別自殺者数を示しており(厚生労働省, 2019)、10 代後半から 20 代前半にかけて自殺関連行動が増加する傾向が認められる。このことは諸外国においても一般的に知られるところであり(Kessler et al., 1999a)、大学生を含む年代は自殺予防を行う上で重要な時期と考えられる。

しかし大学生・大学院生（以後『大学生』と総称する）の自殺予防を行う上で、彼らに特徴的ないくつかの問題が指摘されている。Uchida らは 21 年間、735 万人を対象とした大学生の自殺に関する疫学調査を行い、統計解析によって『男子学生』、『医学・歯学専攻』、『プログラム最終年度』、『留年した者』などの自殺のリスクファクターを特定するとともに、自殺既遂者のうち生前に精神医学的診断を受けた者は 20%未満であったことを報告した(Uchida, C., 2011)。また山科らは、大学生の行動範囲、活動時間、対人交流パターンの多様さが、彼らの行動を把握することや自殺リスクの評価を行うことを困難にしていると指摘している(山科ら, 2015)。

これらの報告から、学生が医療機関や保健センターなどの支援者側に自ら接触してくることを期待し、自殺の危険性が切迫してから介入を行うのではなく、危険因子の評価に基づいて支援者側が積極的に早期介入を行う必要性があ

るということが、自殺予防に関わる人々の間で徐々に認知されるようになった。

【北海道大学保健センターの自殺対策について】

1998 年に全国の自殺者数が年間 3 万人を超え、2006 年に施行された自殺対策基本法によって、国、自治体、教育機関、医療機関は連携して自殺予防に取り組むことが求められることとなった。さらに『大学生の自殺対策ガイドライン』が策定され(中村, 2011)、大学および各大学の保健センターは、自殺予防のための具体的な活動を行うこととなった。

上記ガイドラインでは自殺のリスク要因として、①引きこもりなどの大学生活不適応、②留年などの学業不振、③就職活動における挫折、④研究や論文執筆に伴う時間的拘束、⑤自殺関連行動（虚無的・厭世的思考、絶望感、希死念慮、自殺企図歴などを含む)、⑥うつ病などの精神疾患、⑦近親者や愛情対象との離別あるいは経済的な困窮などの喪失体験、⑧アルコールや薬物乱用、⑨いじめやハラスメントなどの対人交流上の問題などを挙げ、特に⑤～⑨に一つでも該当する者は『(自殺の）ハイリスク者』と定義し、精神科医などの専門家からの支援を積極的に行うように明記された。さらに大学は、学生に対する自殺予防に関する普及啓発を行うこと、医療機関との連携体制や相談業務に携わる部門を整えることが要請された。

また同ガイドラインでは大学の保健センターが行うべき自殺予防対策として、これまで行われてきた心理カウンセリングなどの業務に加え、上記『ハイリスク者』に対して診察を含めた積極的な関わりを持つことを推奨している。具体的には、自殺のリスクが切迫している学生が介入を拒否する場合は本人の了承のもと家族や警察への連絡を行うことや、自殺企図後の学生を医療機関へ搬送することについての記載も含まれており、踏み込んだ内容となっている。

全国の保健センターと同様に、北海道大学保健センター（以後、保健センター）も上記ガイドラインを踏襲し、自殺予防に関する知識の啓蒙や、精神症状に関する診察を希望する学生を対象として精神科医による診察を無償で行う『精神衛生相談』を積極的に勧めるなど、自殺予防のための様々な活動を行ってきた。また保健センターでは自殺リスク要因の評価を目的として、北海道大学（以後、本学）の全学部の学生を対象として入学時および進級時に行う質問紙調査、ならびに精神衛生相談を初診した学生に対する質問紙調査を独自に行ってきた。これらの調査によって得られたデータは、匿名化などの処理がなされた後に保健センター内で管理され、自殺予防に関する研究に用いられてきた。

【精神疾患と自殺との関係について】

Arsenault-Lapierre らは自殺既遂者に対する心理学的剖検研究のメタ解析を行い、3275 人の自殺既遂者のうち、87.3%が自殺直前あるいはそれ以前に精神障害に罹患したことを報告した。診断別では、アルコール関連障害が 345 人、アルコール以外の物質関連障害が 154 人、統合失調症を含めた psychotic disorders が 116 人、身体表現性障害および各種神経症が 116 人と報告されているのに対して、大うつ病エピソード(MDE: Major Depressive Episode) は単独で 467 人であり、MDE を含めた気分障害全体では 1193 人と最も多かった（Arsenault-Lapierre et al., 2004)。このような傾向は日本でも同様に報告されている(Hirokawa et al., 2012a)。

また疫学調査によると、MDE 患者は一般人口と比べて自殺死が生じる頻度が約 20 倍であると報告されており(Harris and Barraclough, 1997)、MDE 患者生涯自殺率は 5〜6%と見積もられている（Isometsä, 2014)。日本人の MDE の生涯有病率は 6.2%と高く（Bromet et al., 2011)、MDE と同様に統合失調症やアルコール依存症も自殺のリスクを高めると言われているが（Hor and Taylor, 2010; Darvishi et al., 2015)、我が国における両疾患の有病率は 1%あるいはそれ以下と報告されている(野中ら, 2013; 樋口, 2015)。青年期においては、アルコール使用は抑うつと組み合わさることで自殺の危険性を高めることも報告されており（Galaif et al., 2007)、MDE は様々な精神疾患の中で我が国の自殺予防において最も重要な疾患と考えられる。

【MDE と自殺に影響する要因について】

以上の点から、上述の通り保健センターでは全ての本学学生に対して入学時および進級時に抑うつ症状に対するスクリーニングを目的とした質問紙調査を行い、MDE 発症が強く疑われる学生に対しては、センターでの精神衛生相談や精神科医療機関の受診を促すなどの対応を行ってきた。しかし数年間という学生生活の中で、入学時・進級時は限られた時間であり、在学中に MDE を発症する学生のすべてを把握することは困難である。よって、MDE に対する早期介入をするためには、<u>①MDE の発症リスクを高める要因</u>を把握し、現在の抑うつ症状が軽症であっても今後 MDE を発症する危険にある学生を捉えることが望ましい。また、MDE が自殺のリスクを高める疾患であったとしても、実際に自殺が発生する頻度は高くない。MDE の状態にある学生全員の精神症状を大学や保健センターが絶え間なくフォローアップすることは人的資源の側面から不可能であり、どの学生に対してより積極的に介入を行うべきかを考える必要がある。そのため、<u>②MDE 患者における自殺リスクを高める要因</u>、を把握することも重要である。

①については、遺伝要因をはじめ貧困、離婚、死別体験、虐待歴、過重労働、不眠、飲酒や食習慣の問題、肥満、癌や循環器疾患などの身体疾患、ステ

ロイドやインターフェロンなどの薬剤がリスク因子として報告されているが、それに加えてTellenbachのメランコリー親和型性格など、MDEの病前性格としてのパーソナリティ特性は歴史的によく知られているものである(岡島, 2016)。②については自殺既遂あるいは企図歴のあるMDE患者に対する調査によって、いくつかの要因が特定されている。MDEの重症度や経過、自殺企図歴などに加え、物質関連障害やパーソナリティ障害の併存、衝動性や攻撃性、虐待歴、喪失体験などのネガティブなライフイベントなどが挙げられている(Isometsä, 2014)。

以上に挙げた①と②の要因について、すでに保健センターでは対策を講じている。①については学生全体に対するスクリーニング調査として、全学部の新入生に対して、入学時の健康診断の際に身体状態および既往歴の確認を行うとともに、パーソナリティ特性に関する質問紙調査を行っている。また②については、精神衛生相談を受診した学生に対して精神科医による診察により併存症の有無を含めた精神症状の評価と生活歴の把握を行い、加えて質問紙による最近のライフイベントの確認などを行っている。

【MDEと自殺に対する不安症の影響について】

様々な自殺リスク評価や自殺予防に関する研究や対策が行われている中で、自殺予防対策をさらに推進するため、保健センターでは以前より、上記の①と②との両方の条件を満たし得る要因である不安症の存在に関心を寄せていた。米国の操作的診断基準であるDiagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5)によると、不安症は過剰な恐怖および不安と関連する行動の障害特徴をもつ精神障害を含む疾患群であり、限局性恐怖症、社交不安症、パニック症、全般不安症などが代表的な疾患である。また分離不安症や選択性緘黙など、一般的には小児期に認められる疾患も含む広範な診断概念である。同診断基準では、不安症群がMDEに併存しやすいことについても言及されている。

4796人の地域住民を対象としてオランダで行われた3年間の前向き観察研究の結果によると、年齢などのデータやMDEを含めた他の精神疾患の影響について調整を行っても、社交不安症や全般不安症では自殺念慮の出現に対するオッズ比(OR: Odds Ratio)が健常対照群に比べて有意に高いことが示された。また、MDEを含めた気分障害では自殺企図に対するORが2.44であったが、恐怖症やパニック症を含めたすべての不安症をまとめたORは3.24であり、さらに不安症と気分障害が併存することでORは10.05に上昇すると報告されている(Sareen et al., 2005)。その後、1025人を対象としたニュージーランドの出生コホート研究でも同様の報告がなされ(Boden et al., 2007)、MDEと自殺との関連を説明する上で不安症の併存が重要な役割を担っていることが示唆された。

我が国においては、Hirokawa らが 49 人の自殺既遂者と年齢・性別・居住地などをマッチさせた健常コントロール群との比較を行い、自殺既遂者に全般不安症の既往を持つ者が 4 人、パニック症の既往を持つものが 1 人含まれていたことを報告しており(Hirokawa et al., 2012b)、音羽は不安症と自殺との関連性について総説的に論じている（音羽, 2012)。

【大学生の自殺に対する社交不安症の影響について】

不安症と自殺との関係性について様々な知見が集積する中で、本研究ではその中でも、大学生の自殺に強く影響を及ぼす疾患として社交不安症(SAD: Social Anxiety Disorder)に焦点を当てることとした。DSM-5 によると、SAD は他人の注目を浴びるかもしれない社会的状況または行為をする状況に対して、顕著で持続的な恐怖を抱き、自分が恥をかいたり、恥ずかしい思いをするように行動すること、または不安症状を露呈したりすることを恐れる状態であり、若年発症し慢性化する疾患とされる。また SAD に罹患したものは、その恐怖や不安のため、あるいはそのような状況を回避しようとすることで、精神的苦痛に加えて、社会的・職業的な機能障害を引き起こすことも同診断基準に明記されている。発症年齢の平均値は 15.1 歳、中央値は 12.5 歳、22 歳を越えると罹患率が急激に低下すると言われており、特に大学生によくみられる疾患と言われる(Grant et al., 2005)。すべての不安症の中でもっとも MDE に併存しやすい疾患であると報告されており(Adams et al. ,2016, Koyuncu et al., 2019)、一方で SAD 患者に最も併存しやすいと言われる精神疾患も MDE であり、SAD 患者の約 4 割が MDE を併存すると報告されている(Kessler et al., 1999b)。さらに SAD が併存することにより MDE 患者の自殺念慮および自殺企図のリスクが有意に上昇することも報告されている(Wu et al., 2018)。米国の SAD の 12 カ月有病率は 7.1%と報告されており(Stein et al., 2017)、うつ病を含めた気分障害、アルコールを含めた物質関連障害に次いで 3 番目に多い精神疾患とする報告もある(Kessler et al., 2012)。発症年齢、疾患の特徴や有病率からも、本邦の大学生の自殺関連行動に影響を及ぼす可能性は高いと考えた。

【日本人大学生における社交不安症と自殺について調査する意義について】

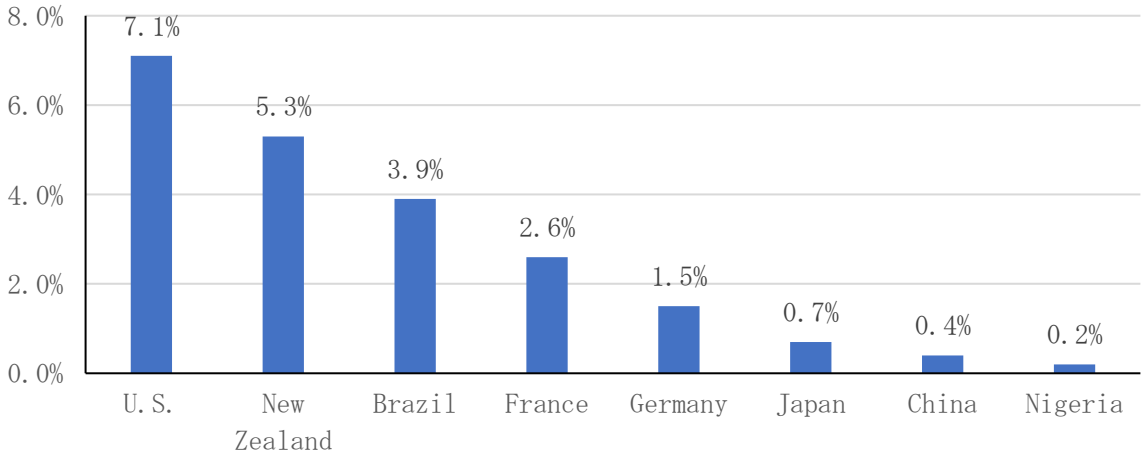


図 2 社交不安症の 12 カ月有病率(Stein et al., 2017 より抜粋)

我が国では 1930 年代より、SAD に類似の病態について対人恐怖あるいは対人恐怖症と呼ばれ研究が進んでいた。対人恐怖の概念は米国の診断基準である DSM の作成においても影響を及ぼすこととなり(朝倉ら, 2007)、DSM-5 には対人恐怖症(Taijin kyofusho)に関する記述が含まれている。現在では対人恐怖の重症例を除いて両者はほぼ共通の診断概念と考えられているが、そのような歴史的背景があるにも関わらず、我が国において SAD あるいは対人恐怖と自殺予防をテーマとした疫学的研究はこれまで報告されていない。図 2 は SAD の有病率を国際比較した結果を示しているが(Stein et al., 2017)、日本の有病率は 0.7%と欧米諸外国の有病率から大きな解離がある。Stein らは国ごとの有病率の差を教育・経済水準や人口の年齢構成の違いによる影響について考察しているが、Kawakami らは以前より SAD を含めた精神疾患全般について日本の有病率が欧米諸国よりも低いことを指摘し、日本の調査や治療的介入が不十分であると警鐘を鳴らしている(Kawakami et al., 2005)。

諸外国においても SAD が精神障害であることが医療者の間で十分認識されていないことが問題視されており(Weiller et al., 1996)、SAD 患者の約半数が医療機関の受診を希望しないとされていることも有病率の把握を難しくさせている要因として考えられている(Wang et al., 2005)。また我が国においては対人恐怖に関して研究者ごとに異なる定義づけを行ってきた歴史もあり(朝倉ら, 2007)、医療者に限らず社会全般において SAD に対する理解や認識が一致していないことも予想される。以上より、有病率が低いとされる我が国においては、医療機関の受診歴がなくても SAD の症状を自覚している若者が数多く存在する可能性があり、SAD が日本人大学生の自殺関連行動に及ぼす影響について調査を行う事は、SAD が自殺予防の観点から注目に値する疾患であることを理解する上で有意義であると考えた。

【本研究について】

以上の点から、SAD は潜在的に大学生の自殺関連行動に影響を及ぼしていると考えられた。本研究では、保健センターを初診した大学生を対象とした自記式評価尺度による調査を行い、二つの後方視的な研究を行った。第一章では、SAD と MDE の併存は我が国の大学生においても自殺リスクを高めると仮説を立て、その検証を行った。さらに第二章では、対象者の入学時のパーソナリティ調査の結果を利用し、縦断的なデータを用いた多変量解析によって、SAD と MDE の併存を予測し得るパーソナリティ特性について検討を行った。パーソナリティは上述の通り MDE 発症の予測因子としても知られており、SAD との関係性についても過去に指摘されてきたが、これまでは横断的な分析に限られ、予測因子としての評価は未だ不十分であった。

本研究の結果は、これまで蓄積された様々な知見と結合することにより、自殺のリスクが高い個人を特定するために有用な情報となることが期待される。そして最後に総括として、本研究の限界点を検討しながら今後取り組むべき課題と将来の展望についての考察を行った。

第一章：社交不安とうつ病エピソードが自殺念慮に与える影響について

1.1 緒言

Kessler らは、自殺念慮を抱いた者の 34%は自殺の計画を立てており、計画を立てた者の 72%は自殺企図に及んでいること、そして衝動的自殺企図に及んだ者の 90%および計画的自殺企図した者の 69%は、自殺念慮を抱いて 1 年以内に企図に及んでおり、自殺念慮は自殺企図の重要な予測因子であると報告した(Kessler et al., 1999a)。Sareen らは、SAD は MDE に合併することで、MDE 患者の自殺念慮の出現リスクを高め、MDE の影響を考慮してもなお SAD 単独でも自殺念慮の出現リスクを高め得ることを示した(Sareen et al., 2005)。

しかし SAD の有病率は国ごとに隔たりがあり、社交不安症状の現れ方が人種や文化などの影響を受けている可能性があることは前述の通りである。DSM-5 では SAD の鑑別診断の一番目は『正常な内気』と記載されており、疾患が社会機能に与える影響と診断を下すことの重要性について注意喚起している。海外の先行研究で示された通り、我が国においても SAD が本当に自殺念慮の出現頻度に対して『正常な内気』と一線を画すほどの影響を及ぼし得るか、実際に検証を行う必要があると考えられた。本章では本学保健センターを受診した日本人学生を対象として、自記式評価尺度を用いて MDE の有無を評価し、SAD が単独にあるいは MDE と併存することで自殺念慮の頻度を高め得ると仮説を立て、その検証を行った。

1.2 方法

【対象】

本研究は後ろ向き観察研究としてデザインされた。2017 年 4 月 1 日～2018 年 9 月 30 日の期間中に、北海道大学保健センターの精神衛生相談を初診した日本国籍をもつ大学生および大学院生 502 名を対象として、初診時に Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0. DSM-IV current-screening questions(M.I.N.I.screen)、Patient Health Questionnaire 9(PHQ-9)、Liebowitz social anxiety scale (LSAS)の各質問紙に対する回答を求めた。全ての質問紙に完全回答が得られなかった又はデータの研究使用を拒否した者は 51 名であった。さらに特定の精神疾患の既往をもつ者あるいは発症を

強く疑われる者 13 名を分析から除外した（統合失調症 3 名、双極性障害 8 名、器質性精神障害 1 名、アルコール依存症 1 名)。なお対象となった学生の中に死別反応に伴う精神症状が疑われる者はいなかった。

残った 438 人については、研究参加と三つの質問紙に対する回答に対する協力を得られた。まず被検者は、LSAS の合計得点が 30 点未満かつ M.I.N.I.screen の社交不安に関する項目 9 に該当しない場合を“SAD なし”、LSAS の合計点数が 60 点以上かつ M.I.N.I.screen の項目 9 に該当する場合を“SAD あり”,と定義づけられた。さらに各被検者は PHQ-9 アルゴリズム診断に基づいて MDE の有無を評価され、最終的に “Control”、“MDE”、“SAD”、“SAD+MDE”の 4 群に分けられた。

なお質問紙調査の実施にあたっては、初診前に看護師の資格をもつスタッフが、初診者の精神症状に十分に配慮した上で、既往歴の確認と下記の自記式評価尺度を含む質問紙の配布を行った。回答および研究参加の同意はその場では取得せず、対象者は評価尺度の回答およびデータの研究利用について、いつでもオプトアウトすることが可能であること、そして調査の目的や方法に関する説明は保健センターのホームページに記載されていることを同時に説明した。得られたデータの管理については、特定の管理者を定め、保健センター外に個人情報を含むデータが持ち出されないよう配慮した。本研究は一貫してヘルシンキ宣言(2013 年 10 月修正)に基づき、「国立大学法人北海道大学における人を対象とする医学系研究に関する規程」に従って行われており、上記の方法で調査を行うことに関しては事前に北海道大学大学院医学研究院医の倫理委員会による審査を受けている(医 12-002)。

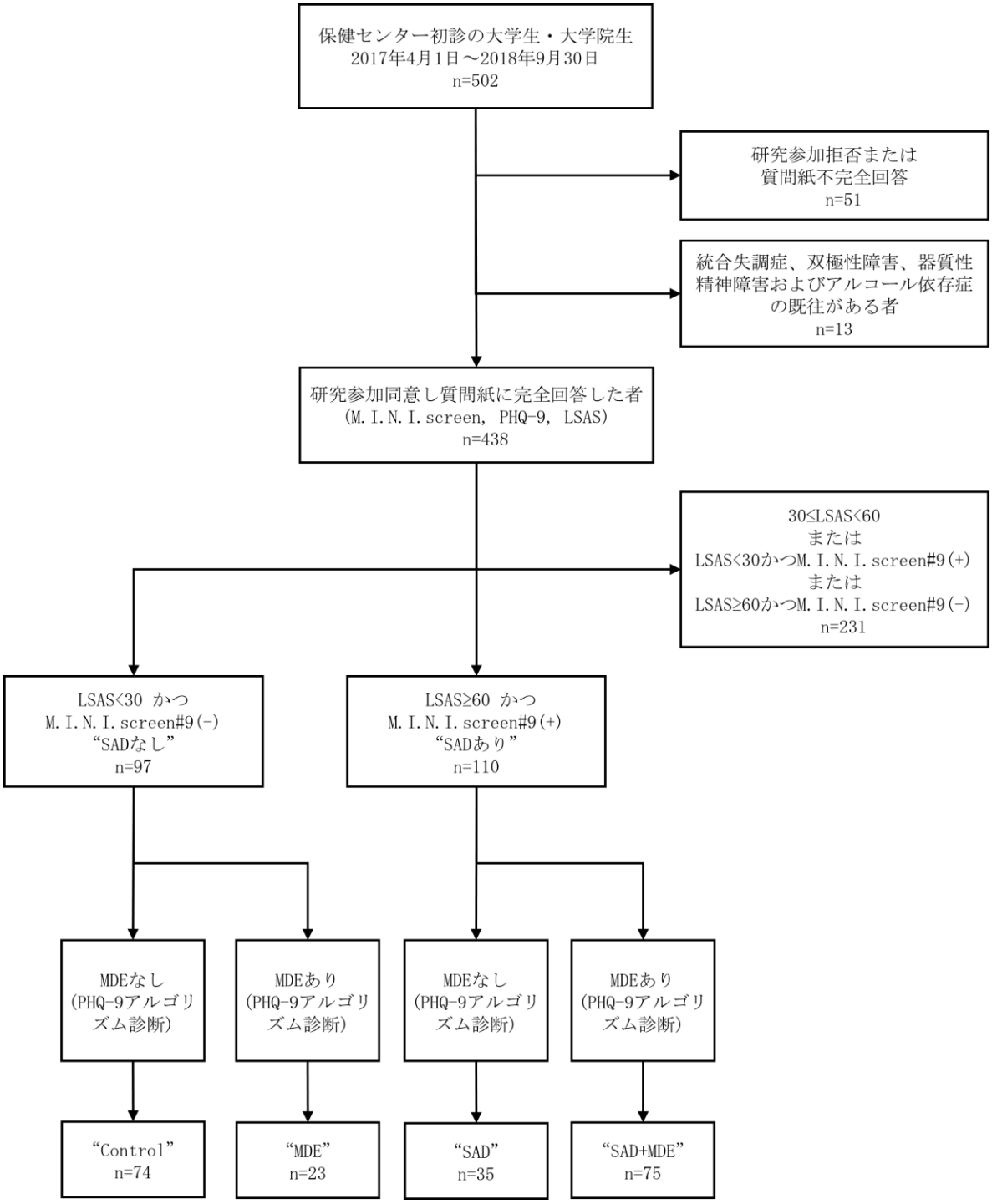


図 1 被検者および群分けの手順

M.I.N.I.screen#9(+)：M.I.N.I.screen 項目 9 に「はい」と答えた場合

M.I.N.I.screen#9(-)：M.I.N.I.screen 項目 9 に「いいえ」と答えた場合

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; LSAS, Liebowitz Social Anxiety Scale; SAD, social anxiety disorder; MDE, major depressive episode.

【評価尺度】

①Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0. DSM-IV current-screening questions (M.I.N.I. screen)

国際的な操作的診断基準に準拠した簡易型構造化面接法である Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)とともに、プライマリケア場面で使用されることを念頭に開発された自記式質問紙が M.I.N.I. screen である(Sheehan et al., 1998)。SAD、MDE に加え、双極性障害、パニック症、社交不安症、強迫症、全般不安症、アルコールを含む物質関連障害など DSM-IV に定められている各疾患について、診断に最も重要といわれる症状である“core symptoms”を確認するための 19 の質問によって構成されている。M.I.N.I. 5.0.0. English version の日本語版は大坪らによって作成され、信頼性と妥当性が検証されている(Otsubo et al., 2005)。今回はそれに基づいて作成された M.I.N.I. screen を使用した。本章では被検者の自殺念慮の有無を、M.I.N.I. screen の項目 4「この 1 か月間に、あなたは、死んだ方がよい、死んでいればよかったのに、と考えましたか？」に対して「はい」あるいは「いいえ」のどちらで回答するかによって評価した。また項目 9「この 1 か月間に、人から見られたり、注目を浴びたりすることに恐怖や戸惑いを感じたり、恥をかきそうな状況を恐れたりしましたか？　これは人前で話したり、人前で食事をしたり、他人と食事をしたり、誰かに見られているところで字を書いたりといったことなどの、社会的状況に対する恐怖を指しています」に対して「いいえ」と答えることを“SAD なし”、「はい」と答えることを“SAD あり”と評価する必要条件の一つとした。

②Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

1999 年、プライマリケア医を対象に、様々な精神疾患を診断するための補助システムの一環として Spitzer らによって自記式質問紙が開発された(Spitzer et al., 1999)。その質問紙の中から MDE に関する 9 個の項目を抽出したものが PHQ-9 である。彼らの研究グループによって信頼性と妥当性の検証が行われており(Kroenke et al., 2001)、日本語版は村松らによって作成され、その妥当性が示されている(Muramatsu et al., 2007)。各項目に記されている抑うつ症状が、最近の 2 週間で「全くない＝0 点」「数日＝1 点」「半分以上＝2 点」「ほとんど毎日＝3 点」で回答。重症度評価が可能であり、合計点が 0～4 で「なし」、5～9 で「軽度」、10～14 で「中等度」、15～19 が「中等度から重度」、20～27 が「重度」の症状レベルであると評価される。

Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition text revision (DSM-Ⅳ-TR)の Research Criteria においては、PHQ-9 のアルゴリズム診断として“抑うつ気分”あるいは“興味又は喜びの消失”の片方ある

いは両方が 2 点以上であり、合計 5 項目が 2 点以上で MDE と判定される。ただし 9 番目の質問「死んだ方がましだ、あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある」についてのみ「数日＝1 点」と回答しても 2 点以上と捉えることや、死別反応、躁病エピソードの既往、器質性あるいは症候性の抑うつ症状、物質関連障害の影響を除外することが診断の条件とされている。本研究においては、アルゴリズム診断による MDE の有無を評価するために使用した。

③Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)

社交不安の臨床症状評価尺度であり、社交不安を呈しやすい行為状況に関する 13 項目の質問と社交状況に関する 11 項目の質問との計 24 項目からなる自記式質問紙である(Liebowitz 1987)。各項目は特定の社会的場面で生じる恐怖あるいは不安感と、恐怖あるいは不安に伴う社会的場面の回避を示しており、各項目の程度を 0～3 点の 4 件法で評価する。LSAS には 2 つのタイプがある。インタビューによる評価による clinician-administered version of LSAS (LSAS-CA)と、自記式の self-report version of LSAS (LSAS-SR)である。後者の妥当性は Baker らによって報告された(Baker et al. 2002)。Rytwinski らは LSAS-SR を医療場面におけるスクリーニングツールとして有用であることを報告しており(Rytwinski et al. 2009)、本研究では被検者の社交不安を評価するために LSAS-SR Japanese version を用いた。これは朝倉らによって妥当性と信頼性が報告されている(朝倉ら 2002)。本研究では Mennin らの報告を参考に 30 点と 60 点をカットオフ値として用い(Mennin et al. 2002)、LSAS-SR の総得点が 30 点未満を“SAD なし”、60 点以上を“SAD あり”と定義するためのもう一つの必要条件とした

【統計解析】

各群の平均年齢を分散分析(ANOVA: Analysis of variance)を用いて、また各群の性比と M.I.N.I.screen の項目 4 に基づいて評価された自殺念慮については、χ^2検定によって 4 群間の出現頻度を比較・検定した。さらに自殺念慮の出現頻度が 4 群間で有意差がついた場合は、Cochran-Armitage 傾向検定による分析を追加する方針とした。有意水準は両側 $p < .05$ に設定し、すべての分析は JMP®Pro バージョン 14.0.0 を使用して実行した。

1.3 結果

表 1 は各群の保健センター初診時の年齢、性比、自殺念慮の出現頻度を示している。群間で年齢および性比に有意差はみられなかったが、自殺念慮の出現頻度については統計学的に 4 群間で有意差があることが示された(χ^2=34.646, p<0.001)。頻度としては“Control”が 21.6%、 “MDE”が 52.2%、“SAD”が 42.9%、“SAD+MDE”が 69.3%となった。

表 1 保健センター初診時のデータの群間比較

	“Control” (n=74)		“MDE” (n=23)		“SAD” (n=35)		“SAD+MDE” (n=75)		4 群間比較	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Statistics	*P*
年齢†	22.51	3.89	21.61	3.12	21.31	0.88	21.66	2.24	F=1.583	0.554
女性/男性‡	24/50	-	5/18	-	13/22	-	29/46	-	χ^2=2.485	0.966
自殺念慮(+/-)‡	16/58	-	12/11	-	15/20	-	52/23	-	χ^2=34.646	<0.001

†: ANOVA による 4 群間比較
‡: χ^2検定による 4 群間比較
MDE, Major Depressive Episode; SAD, Social Anxiety Disorder.

図 2 は、SAD と MDE が併存することで両疾患が単独で存在する場合よりも自殺念慮の出現頻度が高まるかどうかを検証するために、上記の 4 群を“Control”と“SAD or MDE”および“SAD+MDE”の 3 群に再分配し、Cochran-Armitage 傾向検定による分析を追加した結果を示している。その結果から、自殺念慮の出現頻度が“Control”、“SAD or MDE”、“SAD+MDE”の順に高まる傾向があることが示された(Z=-5.853, p<0.001)。

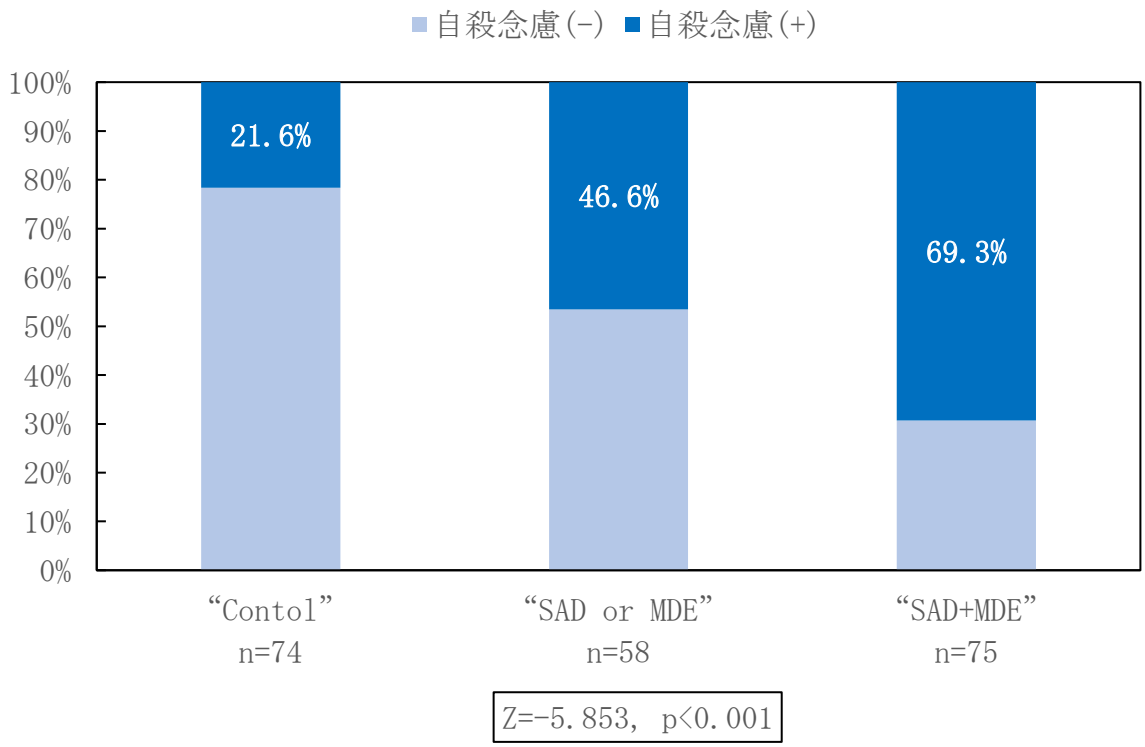


図 2　Cochran-Armitage 傾向検定による SAD あるいは MDE 単独と両疾患併存との自殺念慮(+)/(-)の出現頻度比較

MDE, Major Depressive Episode; SAD, Social Anxiety Disorder.

1.4 考察

分析結果から、SAD および MDE は各疾患単独でも自殺念慮を自覚する頻度が高まるが、併存することでさらに頻度が上昇することが示された。これらの結果は、いずれも海外の先行研究の報告と同様の結果である。また SAD の特徴を有する被検者は合計で 98 名であり、これは 1 年半の研究期間中に保健センター精神衛生相談を初診したすべての学生の 5 分の 1 にあたる。そして SAD の特徴をもって初診した学生の 4 分の 3 は MDE の基準を満たしており、半数以上は自殺念慮を自覚しているという結果であった。このことからも、SAD は大学生の自殺予防において注目すべき疾患であることが読み取れる。

なお Mitsui らの報告によると、一般大学生 2194 名に対する PHQ-9 を用いた疫学調査では、アルゴリズム診断上、抑うつ状態にないと評価された者は 2058 名であり、PHQ-9 の項目 9（自傷あるいは自殺に関する質問）に Yes と回答した被検者はそのうちの 4.0%とされている(Mitsui et al., 2018)。評価方法が異なるものの、本研究の“Control”の 21.6%はそれと比べて高い比率である。これは、あくまで SAD および MDE の本研究の基準には当てはまらないものの、保健センター精神衛生相談の初診者であるためと考えられる。保健センター精神衛生相談の受診動機としては、対人交流や成績、進路の悩み、不眠などが多く、“Control”に含まれる被検者も診断上は適応障害や不眠症に分類される者が多いことが予想される。また、このことは“SAD”、“MDE”、“SAD+MDE”についても当てはまる。つまり精神疾患そのものの精神症状に加えて、何らかのネガティブなライフイベントを契機に保健センターを初診している可能性があるため、今回の数値が SAD あるいは MDE の特徴をもつ大学生の自殺念慮の頻度として一般化できないことには注意が必要である。

SAD が大学生における自殺念慮の出現頻度を高める理由について考察を行う。Sareen らは、不安症群と自殺関連行動とを結びつけるメカニズムとして二通りの考察を行っている。一つは、強い不安・恐怖を抱く個人はそこからの逃避として自殺を考え行動化するという直接的な仕組みであり、もう一つは合併したアルコール乱用や気分障害が媒介することで不安症と自殺関連行動が結びつくという仕組みである。また不安症が背景にあることは、幼少期の挫折に伴う精神的トラウマや、パーソナリティ形成に与える影響、セロトニンの代謝に係る遺伝的素因などの存在を示唆しているのではないかとも推論している(Sareen et al., 2005)。Dalrymple と Zimmerman も早くから MDE と SAD との併存による自殺リスクの問題について問題提起しているが、SAD と自殺リスクとの関連についてはあくまで MDE を介する間接的なものという文脈で論じている(Dalrymple and Zimmerman, 2007)。今回の結果からは SAD と自殺を結びつける詳細な考察を行うことは難しいが、MDE との合併によらず、SAD 単独でも大学生の自殺のリスクを高めることが示唆された。SAD の特徴をもつ大学生は、高

校から大学に入り対人交流パターンが多様化するなどの環境変化によって不適応を生じ、直接にあるいはうつ病発症を介して自殺念慮を自覚するに至るというといった構図が推察される。

Wu らは MDE 患者における不安症群の併存が、自殺関連行動に加えて、抑うつ症状の再発率やアルコール乱用のリスクの上昇と関連することを報告した。しかし彼らは考察の中で、国や文化圏によって不安症群の併存率が大きく異なる現状のまま、不安症の併存疾患や自殺リスクに関する議論を進めることを問題視していた(Wu et al., 2018)。このような状況において、本研究が日本人大学生を対象として SAD と MDE および自殺リスクの三者の関係について論じることが出来たことは、少なくとも我が国の自殺予防対策における SAD の重要性を認識する上で有意義であったと考えられる。

本章における研究の限界点としては、第一に、自記式質問紙によって SAD と MDE の診断を行っており、構造化面接を行っていないことが挙げられる。Inoue らは、スクリーニング検査として一般人を対象に行う場合と異なり、患者群を対象に PHQ-9 アルゴリズム法を使用した場合、特異度の低さから診断精度に問題を生じる可能性があることを指摘している(Inoue et al. 2012)。確かに、本研究の対象は無治療ではあるが何らかの精神症状を呈して保健センターを初診した学生であり、彼らは患者群に近い存在と言える。しかし、そのような状態で保健センターを初診した学生に対して構造化面接を行うことは、対象者に過度の精神的負荷を与えかねない。前述の通り SAD を患う個人は医療機関受診を避ける傾向が強いと言われており(Wang et al., 2005)、その後の治療関係に与える影響について考慮した場合、対象者の精神的な負担を出来る限り軽減する方法を選択する必要があった。

第二に、初診時の抑うつ症状からアルゴリズム診断を用いて横断的に MDE の有無を評価しているため、双極性障害による抑うつ症状を拾い上げている可能性もある。本研究では自己申告あるいは質問紙の回答をもとに、双極性障害の既往がある者、または強く疑われる者を除外しているが、初発の双極性障害など完全に除外することは困難である。我が国の一般人を対象とした疫学調査によると、12 カ月有病率は MDE が 2.9%に対して双極性障害では 0.1%と大きな差がある(Kawakami et al., 2005)。しかし Inoue らの報告では、MDE の初発年齢が 25 歳未満であることは将来の双極性障害への診断変更のリスクファクターであること(Inoue et al., 2015)、そして SAD を合併する頻度は MDE 患者の 16.2%に対して双極性障害患者で 29.8%と倍近いことが示されている(Inoue et al., 2020)。これらの知見から、双極性障害が大学生の SAD や自殺に及ぼす影響は小さくないと見込まれ、今後は他施設での研究を行うなど対象者を増やすための工夫を行いつつ、各大学の保健センターを中心とした前向きの観察研究を行うことが望ましいと考える。

第二章：社交不安症または社交不安症とうつ病の併存を予測する因子について

2.1 緒言

第一章で得られた知見から、SAD の特徴をもつ個人に対する支援を行うことは大学生の自殺予防において重要であることが示された。しかし上述の通り大学生の行動パターンは多彩でフォローアップすることが難しい上に、SAD は医療機関受診を避ける傾向が強い疾患と言われている。そのため SAD あるいは SAD と MDE の併存を予測する因子を理解することは、スクリーニング検査を行う上で、より高い精度で自殺リスクを評価することにつながると考えた。以前より本学および保健センターでは、MDE や自殺リスクのスクリーニングを目的として、全学部の新入生に対してパーソナリティ特性と抑うつ症状を評価するための質問紙調査を行ってきた。そして、それらの検査結果をもとに大学生の MDE や自殺念慮の予測に関する研究も行われている(Mitsui et al., 2018)。本章では第一章と同様に保健センター初診者を対象として、各対象者の入学時のデータを使用することで SAD および SAD と MDE の併存に対する予測因子についての調査を行う。

【SAD と MDE 合併の予測因子について】

SAD は家族集積性のある精神疾患といわれており(Stein and Chavira, 1998)、以前よりパーソナリティ、遺伝子多型、画像検査、認知機能など発症素因に関する研究が数多く行われてきた。このことは SAD 患者における MDE 発症の予測因子に関しても同様である。LeMoult と Joormann は表情認知に注目し、SAD と診断された被検者が MDE を合併している場合としていない場合とで、怒りの表情の認知に違いがあることを報告した (LeMoult and Joormann 2012)。Gottschalk らは SAD 患者を 2 年間フォローアップし、がん細胞の増殖のシグナルに関与すると言われる Axl 受容体チロシンキナーゼの血中濃度が、将来の depressive disorder (MDE に加えて、より軽症の気分変調症を含めたもの)発症の予測因子であること、さらに血中濃度と自記式評価尺度によるベースライン時の抑うつ症状の重症度を組み合わせることで予測精度が高まることを報告した(Gottschalk et al. 2015)。Tabak らは、オキシトシン分泌の調節と社会的行動への影響に関与すると考えられている CD38 遺伝子の変異に焦点を当てた。彼らは、この遺伝的変異が慢性的な対人ストレスと相互作用することにより、将来の社交不安と抑うつ症状の増悪を予測できると報告した(Tabak et al.

2016)。Hausman らは事象関連電位に注目した。彼らは非患者群を対象として社交不安と抑うつ症状の重症度を評価し、報酬タスクに反応する脳波の特徴的な電位変化が将来の depressive disorder の出現を予測可能であり、その傾向は被験者の社交不安が深刻であるほど顕著であると報告した(Hausman et al. 2019)。しかし SAD 患者における MDE 合併のリスクに関する研究では、バイオマーカーに関する報告は未だ歴史が浅い。一方、パーソナリティは SAD の予測因子として以前から注目されてきた。

【SAD に関するパーソナリティ研究の歴史】

SAD はパーソナリティ障害、特に回避性パーソナリティ障害(APD: Avoidant Personality Disorder)との併存率が非常に高く、以前の診断基準では SAD と APD が概念的にオーバーラップする可能性が指摘されてきた (Schneier et al. 1991)。そのため二つの診断名が明確に異なるものか、それとも症状の重症度の違いを反映しただけなのか、という議論は SAD が診断概念として定義付けられた当初から続いており、その中で SAD のパーソナリティ特性についての関心は高まっていった。現在も対人交流に関与するパーソナリティの特徴に注目した研究は続けられている(Pellecchia et al. 2018)。

SAD を含めた不安症患者のパーソナリティの評価について、その方法は様々にあるが、代表的な理論と評価尺度について説明する。不安を生成する人格特性の構造を説明するため、Cloninger はパーソナリティを構成する主要な 2 つのコンポーネントである『気質 Temperament』と『性格 Character』が、特定のタイプの外的な刺激に対する応答パターンを制御する複数の独立したディメンジョンによって構成されるという dimensional psychobiological model を提唱した。そして気質を構成する 3 つのディメンジョンを Novelty-seeking(NS)、Harm-avoidance(HA)、Reward-dependence(RD)と定義し、それぞれが脳内のドパミン神経系、セロトニン神経系、ノルアドレナリン神経系と関連するものと仮説づけた(Cloninger, 1986)。そして、その仮説に基づいて作られた 3 つのディメンジョンを評価するための自記式パーソナリティ評価尺度が Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)である(Cloninger, 1987)。

後に TPQ はその妥当性の検証が行われ、RD の下位項目の一つであった Persistence(P)が 4 つ目の気質のディメンジョンとして独立して捉えられるようになった。またパーソナリティ障害を理解する上で、もう一つの主要コンポーネントである『性格 character』を評価する必要に迫られた(Nixon and Parsons, 1989; Cloninger, 1991)。性格を構成する 3 つのディメンジョンは、成人期に成熟するものであり自己概念についての洞察学習によって個人的および社会的効果に影響を与えるものと定義され、Self-directedness(SD)、Cooperativeness(C)、Self-transcendence(ST)と名付けられた。以上の 7 つのディメンジョンによる包括的パーソナリティ評価尺度が、Temperament and

Character Inventory (TCI)である(Cloninger et al., 1993)。Chatterjeeらは、TCIの各ディメンジョンの平均得点について、20人のSAD患者と同数の健常群とｔ検定による比較を行い、SAD群ではHAが高く、NS、SD 、Cが低かったことを報告した(Chatterjee et al., 1997)。

一方、Eysenck は因子分析を用いてパーソナリティの個人差に関する先行研究の共通点を調べ、『neuroticism』と『extraversion』の2つがパーソナリティの主要な要素であると提唱した。この理論に基づいて作成されたパーソナリティ評価尺度がEysenck Personality Questionnaire (EPQ)である(Eysenck, 1985)。Bienvenu らは7800人の一卵性および二卵性の双子を対象にEPQと構造化面接を行い、SADはneuroticismの得点が高くextraversionの得点が低い傾向があり、社交不安症の同胞を持つ一卵性双生児でも同様の傾向がみられるが、二卵性双生児ではその傾向が見られなかったことを示し、社交不安症が遺伝的要因に大きく影響される疾患であることを報告した(Bienvenu et al., 2007)。CostaとMcCraeはneuroticism、extraversionの二つの因子を軸として包括的にパーソナリティを評価するための尺度を作るため、因子分析の手法を用いて『openness』、『agreeableness』、『conscientiousness』と名付けられた新たな 3 つの因子を特定し、合計 5 つの因子によって構成された NEO Personality Inventory (NEO-PI)を作成した(McCrae and Costa, 1985)。その後、下位項目を追加して作成された Revised NEO-PI (NEO-PI-R)も発表され(Costa and McCrae, 1992)、最近ではCostacheらがNEO-PI-Rを元にしたクラスター分析を行い、新たな SAD のサブタイプ分類を試みている(Costache et al., 2020)。

Stallingsは、EysenckのneuroticismはCloningerのHAと強く正に相関し、extraversion は HA と負の、NS や RD と正の相関がみられることを指摘した(Stalling et al., 1996)。De fruyt et al.はTCIとNEO-PI-Rとの類似性について多変量解析による検証を行い、Stallings の指摘が適切であることを確認しつつ、健常な対象者の中での個人差を見るために作成された NEO-PI と精神病理学を土壌として生まれたTCIは、発展の経緯は違うが両者とも同様の範囲を説明しているであろうことを報告した(De Fruyt et al., 2000)。以後、パーソナリティ とSADの関係性に関する研究は、Cloningerの理論を中心に展開されていくこととなる。

MarteinsdottirらはTCIを用いて、高HAが突出してSADに特徴的であることを報告した(Marteinsdottir et al., 2003)。MörtbergらはSAD患者と健常対照群を比較して、NS、HA、SD、C、STで有意差がついたことに加えて、SADに対する集団あるいは個人に対する認知行動療法の治療効果を調べる研究を行い、改善効果は高HAと低SDの値と相関していることを示した(Mörtberg et al., 2007)。PelissoloらはSAD患者を対象に構造化面接あるいは自記式評価尺度による調査を行った。SAD群をSAD単独群とSAD・MDE併存群に分け、健常コント

ロール群と横断的に比較し、SAD 単独群はコントロール群に比べて高 HA かつ低 SD であり、SAD・MDE 併存群では SAD 単独群よりもさらに高 HA・低 SD であることを示した(Pelissolo et al. 2002)。Kampman らは不安症の症状と TPQ あるいは TCI の関連についてメタアナリシスを行い、HA の点数は SAD、強迫症、パニック症と正の相関があり、その傾向は特に SAD に強く見られたこと、全ての分析対象となった論文で SAD と高 HA が相関しており HA 以外のディメンジョンでは結果が一貫していなかったことを報告した(Kampman et al., 2014)。以上より、高 HA は SAD の病前特性の一つである可能性が高く、さらに SAD・MDE の併存を予測する因子である可能性も考えられた。しかし、この考察を行うために、ある重要な問題点、すなわち state effect および therapeutic effect、について配慮しなければならない。

【TCI を用いた調査における state effect および therapeutic effect の問題について】

HA は SAD のみならず、MDE との関連においても以前から論じられてきた。Kampman と Poutanen は、TCI の各ディメンジョンと MDE との関係に焦点を当てた研究のメタアナリシスを行い、高 HA が MDE の病前特性であるというエビデンスは十分とは言えないものの、HA スコアは MDE の予後不良因子であること、抑うつ症状の重症度や治療効果によって変動することを報告した(Kampman and Poutanen, 2011)。これにより、HA と SAD の関係性を結論づけるためには、MDE の併存、治療効果による影響(therapeutic effect)、抑うつ症状の重症度による変動(state effect)などの交絡因子について検討する必要があることが示唆された。先行研究では、HA が SAD 発症と MDE 合併を予測するパーソナリティ特性として最も有望な候補とみなされていたが、治療中の患者群が対象であったり、横断的な評価のみが行われていたりと、therapeutic effect や state effect について十分な配慮が行われてこなかった。また、Zaninotto らは MDE を含めた気分障害患者のパーソナリティ特性を調査した研究に対するメタ解析を行い、HA と同様に、SD も抑うつ症状の重症度による state effect を受けることを報告している(Zaninotto et al., 2016)。

この問題を解決しつつ、SAD、MDE、(TCI で測定される)パーソナリティ特性の三者の関係性を検証するためには、治療歴のない若年者を対象とし、かつ縦断的なデータによる検討を行うことが望ましいと考えられる。MDE の好発年齢は 20 歳以降であり(Kessler et al., 2005)、前述の通り SAD の好発時期は 10 代前半から 22 歳である。よってパーソナリティに基づく SAD と MDE の併存の予測因子を調査する上で大学生は理想的な調査対象であると考え、再び保健センター初診者を対象とした後方視的調査を行うこととした。

【研究目的】

本章では精神科的治療を受けたことのない大学生を研究対象として、入学時のTCI のいずれかのディメンジョン得点が保健センター初診時の SAD と MDE の併存を予測する因子となり得るという仮説をたて、入学時の PHQ-9 得点も含めた縦断的なデータを用いた統計解析を行い、仮説の検証を行った。

2.2 方法

【対象】

本研究は後ろ向き観察研究としてデザインされた。2017 年 4 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の期間中に、北海道大学保健センターの精神衛生相談を初診した日本国籍をもつ大学生および大学院生 681 名を対象として行った。全ての本学学生は毎年入学時に、自殺リスク評価および MDE のスクリーニング目的に TCI と PHQ-9 に対する任意回答について、大学および保健センターから無償で協力を要請されている。本研究対象者のうち 305 名は、入学時のデータに記載ミスや参加同意が得られないなどの理由で欠損値を有しており、研究から除外した。残った対象者に対して初診時に前章と同様に各種自記式評価尺度(M.I.N.I.screen、PHQ-9、LSAS)に回答を求め、全質問紙に完全回答が得られなかった又はデータの研究使用を拒否した 33 名を除外した。さらに特定の精神疾患の既往をもつ者あるいは発症を強く疑われる者 8 名を分析から除外した（統合失調症 2 名、双極性障害 4 名、器質性精神障害 1 名、アルコール依存症 1 名)。対象者の中に死別反応に伴う精神症状が疑われる者はいなかった。残った 335 人については、研究参加とすべての質問紙への回答に対する協力を得られた。第一章と同様に LSAS の合計得点と M.I.N.I.screen の項目 9 を基準に 56 名の“SAD なし”と 88 名の “SAD あり”を特定し、どちらにも該当しない 211 名の対象者を分析から除外した。さらに PHQ-9 アルゴリズム診断に基づいて MDE の有無を評価し、SAD を認めず MDE のみ認める対象者を分析から除外し、最終的に “Control”、“SAD”、“SAD+MDE”の 3 群を分析対象とした。分析対象となった学生には精神科的治療歴のあるものは含まれていなかった。

入学時に全新入生に行われるスクリーニング検査の任意回答とデータの研究使用については、検査時に書面にて説明と同意取得が行われている。また初診時の質問紙調査の実施にあたっては、第一章と同様に看護師が初診者の精神症状に十分に配慮をした上で、既往歴の確認と下記の自記式評価尺度の配布を行い、評価尺度の回答およびデータの研究利用についていつでもオプトアウトすることが可能であること、そして調査の目的や方法に関する説明は保健センターのホームページに記載されていることを同時に説明している。さらにデータ管理も特定の管理者によって行われ、保健センター内でのみ使用可能となるよう配慮されている。引き続き、本研究はヘルシンキ宣言(2013 年 10 月修正)

に基づいて行われており、上記の方法で調査を行うことに関しては事前に北海道大学大学院医学研究院医の倫理委員会による審査を受けている(医 12-002)。

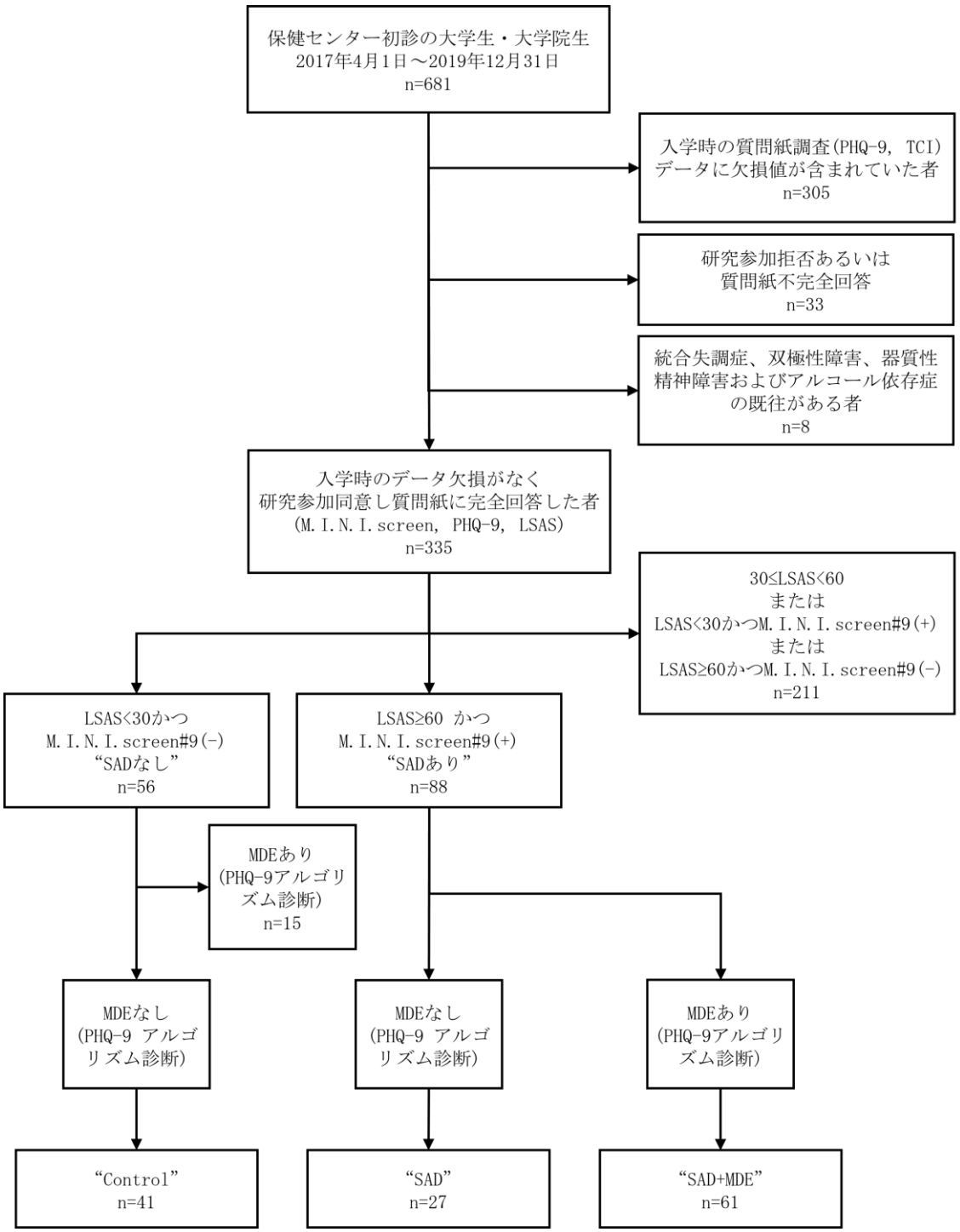


図 1 被検者および群分けの手順

M.I.N.I.screen#9(+)： M.I.N.I.screen 項目 9 に「はい」と答えた場合

M.I.N.I.screen#9(-)： M.I.N.I.screen 項目 9 に「いいえ」と答えた場合

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; TCI, Temperament and Character Inventory; LSAS, Liebowitz Social Anxiety Scale; SAD, social anxiety disorder; MDE, major depressive episode.

【評価尺度】

①Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)

第一章と同様に、アルゴリズム診断による MDE の有無を評価するために使用した。

②Temperament and Character Inventory (TCI)

オリジナルの TCI は 226 項目の YES あるいは NO で回答する自記式質問紙であり、TPQ をもとにしてパーソナリティの主要な構成要素である『気質 temperament』と『性格 character』を評価するために作成された(Nixon and Parsons, 1989; Cloninger, 1991; Cloninger, 1993)。TCI には、4 つの気質ディメンジョン『Novelty-seeking(NS)』、『Harm-avoidance(HA)』、『Reward-dependence(RD)』、『Persistence(P)』と 3 つの性格ディメンジョン『Self-directedness(SD)』、『Cooperativeness(C)』、『Self-transcendence(ST)』の合計 7 つのディメンジョンに関する項目が含まれている。本研究では Kijima らによって妥当性と信頼性が検証された 125 項目 4 段階評価の日本語版 TCI を用いた(Kijima et al. 2000)。この尺度が一般大学生に対して適切であることは Takeuchi らによって確認されている(Takeuchi et al. 2011)。

③Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0. DSM-IV current-screening questions (M.I.N.I. screen)

第一章に引き続き、本章では項目 9「この 1 か月間に、人から見られたり、注目を浴びたりすることに恐怖や戸惑いを感じたり、恥をかきそうな状況を恐れたりしましたか？　これは人前で話したり、人前で食事をしたり、他人と食事をしたり、誰かに見られているところで字を書いたりといったことなどの、社会的状況に対する恐怖を指しています」に対して「はい」と答えることを SAD ありと評価する必要条件の一つとした。

④Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)

第一章と同様に、30 点未満あるいは 60 点以上を、“SAD なし”と“SAD あり”と評価するもう一つの必要条件とした。

【統計解析】

解析対象となった“Control”、“SAD”、“SAD+MDE”の各群、および解析対象者全体について、入学時(ベースライン)の年齢、PHQ-9 得点、入学から保健センター初診までの日数、NS、HA、RD、P、SD、C、ST について平均値と標準偏差を算出した。さらに年齢、性別(比)、ベースラインの PHQ-9 合計得点に加えて、先行研究で健常者と SAD 患者で有意差が報告された TCI のディメンジョンであ

る NS、HA、SD、C、ST を独立変数に用いて(Chatterjee et al., 1997; Mörtberg et al., 2007)、二項ロジスティック回帰分析を行い、保健センター初診時に“SAD”あるいは“SAD+MDE”であることを予測するオッズ比(OR: odds ratio)と 95%信頼区間を計算した。PHQ-9 の合計得点を独立変数に組み込んだ理由は、入学時の抑うつ症状による state effect による影響を軽減することであった。有意水準は両側 $p<0.05$ に設定し、すべての分析は JMP®Pro バージョン 14.0.0 を使用して実行した。

2.3 結果

表 1 大学入学時（ベースライン）のデータおよび入学から初診までの日数

	“Control” (n=41)		“SAD” (n=27)		“SAD+MDE” (n=61)		Total (n=129)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
年齢	18.66	0.94	18.81	0.88	18.84	0.73	18.76	0.83
女性/男性	14/27	-	10/17	-	21/40	-	45/84	-
PHQ-9	3.02	3.35	6.37	6.13	7.49	6.12	5.84	5.71
入学から初診までの日数	1113	730	973	697	876	696	971	710
TCI（得点）								
NS	50.34	7.49	47.07	7.46	48.52	6.22	48.80	6.95
HA	52.34	11.20	62.56	8.28	61.75	10.04	58.93	10.99
RD	41.44	4.97	38.93	7.14	38.56	6.04	39.55	6.07
P	13.59	3.22	12.19	2.80	12.57	2.80	12.81	2.97
SD	66.98	8.91	59.67	10.59	59.11	11.34	61.73	10.99
C	72.30	8.30	70.04	7.36	71.20	10.27	71.30	9.09
ST	29.12	9.35	28.00	6.75	30.13	7.39	29.36	7.93

SAD, Social Anxiety Disorder; MDE, Major Depressive Episode; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; TCI, Temperament and Character Inventory; NS, Novelty-seeking; HA, Harm-avoidance; RD, Reward-dependence; P, Persistence; SD, Self-directedness; C, Cooperativeness; ST, Self-transcendence.

表 1 は“Control”、“SAD”、“SAD+MDE”の各群、および解析対象者全体の大学入学時(ベースライン)の年齢、性別、PHQ-9 の合計得点、入学から初診までの日数 TCI の各ディメンジョンの得点を示している。ベースラインの PHQ-9 の合

計得点は対象者全体で 5.84 点であり、入学から初診までの日数は、どの群でも平均で 2 年以上経過していることが示された。

表 2　“Control”に対する“SAD”あるいは“SAD+MDE”を従属変数に用いたロジスティック回帰分析

	“Control”VS “SAD”			“Control” VS “SAD+MDE”		
	OR	95% CI	*P*	OR	95% CI	*P*
PHQ-9	1.076	0.924-1.253	0.316	1.166	1.017-1.337	0.017
TCI						
NS	0.970	0.881-1.066	0.515	1.002	0.921-1.089	0.967
HA	1.096	1.001-1.200	0.029	1.070	1.005-1.139	0.026
SD	0.990	0.912-1.076	0.821	0.993	0.929-1.061	0.832
C	1.000	0.917-1.091	0.992	1.040	0.981-1.102	0.187
ST	1.031	0.943-1.126	0.505	1.020	0.958-1.086	0.532

入学時（ベースライン）の年齢、性別、PHQ-9 合計得点、NS、HA、SD、C、ST を独立変数に用いている。

OR, Odds Ratio; SAD, Social Anxiety Disorder; MDE, Major Depressive Episode; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; TCI, Temperament and Character Inventory; NS, Novelty-seeking; HA, Harm-avoidance; RD, Reward-dependence; P, Persistence; SD, Self-directedness; C, Cooperativeness; ST, Self-transcendence.

表 2 は年齢、性別(比)、ベースラインの PHQ-9 合計得点、NS、HA、SD、C、ST を独立変数に用いて、被検者が保健センター初診時に“control”に対して“SAD”または“Control”に対して“SAD+MDE”であることを従属変数として行われた二項ロジスティック回帰分析の結果を示している。“Control”に対して“SAD”である場合の HA の OR=1.096 (95%信頼区間: 1.001-1.200, P = 0.029)、“SAD+MDE”の場合では OR=1.070 (95%信頼区間: 1.005-1.139, P = 0.026)と、HA は両方の場合でリスク上昇に寄与することが示された。また PHQ-9 の合計得点では“Control”に対して“SAD+MDE”である場合の OR=1.166 (95%信頼区間: 1.017-1.337, P=0.017)と、有意にリスクを上昇させることが示された。HA 以外の TCI の各ディメンジョンは、“SAD”、“SAD+MDE”のどちらの場合に対しても明らかな関係性を認めなかった。

2.4 考察

本研究の結果から、抑うつ症状による State effect や治療による Therapeutic effect の影響を考慮してもなお、HA は MDE の併存の有無に関わらず SAD の予測因子であることが示された。Kampman らのメタアナリシスによって HA と SAD との関係性が指摘され(Kampman et al., 2014)、最新の review では HA が SAD の予測因子であることが推察されていたが(Kampman et al., 2017)、本研究の結果はこれらの先行研究の結論を裏付けることとなった。

また本研究ではベースライン(入学時)の PHQ-9 の合計得点が高いことは SAD と MDE 併存の予測因子であることも明らかとなった。一般の日本人大学生を対象とした先行研究においても、ベースラインの PHQ-9 の合計得点が高いことは将来の MDE を予測することが示されており(Mitsui et al., 2018)、抑うつ症状を伴う大学生は年々その重症度を高めていく傾向にあるとの報告もある(Hill et al., 2015)。一般人を対象としたコホート研究においても、生涯一度でも MDE を経験したことがあれば、それは将来の MDE のリスクファクターとなる可能性があることが指摘されており(King et al., 2008)、今回の結果は抑うつ症状のスクリーニング検査を新入生に行うことが、大学生の自殺予防において有用であることを再認識させるものとあった。

なお、本研究の分析対象者の HA の得点は、“Control”で 52.34 点、“SAD”で 62.56 点、“SAD+MDE”で 61.75 点であった。Mitsui らの報告によると一般の大学生を対象とした調査では HA の合計得点は 45.2 点（計算法の違いから再計算を行った）であった。また本研究におけるベースラインの PHQ-9 の平均の合計得点は、“Control”で 3.02 点、“SAD”で 6.37 点、“SAD+MDE”で 7.49 点であり、Mitsui らの報告では一般大学生の平均は 3.2 点となっている(Mitsui et al., 2018)。ベースラインの PHQ-9 合計得点だけを見ると、本研究の“Control”と一般大学生の得点は変わらないように見えるが、HA の得点は本研究の“Control”の方が一般大学生よりも高い傾向がある。この点については第一章と同様に、本研究の対象者は皆、保健センターを初診した者であり、健常対照群とは言えない集団であることを考慮する必要がある。第一章では“Control”と分類された被検者であっても、一般大学生と比較すると自殺念慮を呈する頻度が高いという結果となった。これまで、HA は自殺念慮(Conrad et al., 2009)、自殺企図(Calati et al., 2008; Bulik et al., 1999)、自殺既遂(Mitsui et al., 2013)との関連について論じられており、ベースラインの PHQ-9 得点は変わらず保健センター初診時に MDE の基準を満たさないとしても、HA 得点が一般大学生よりも高いということは、本研究の“Control”は何らかの精神医学的なリスクを内包した集団であることが推察される。また HA の平均得点の高さに影響を及ぼす別の要因として、保健センター初診時に研究参加を拒否した者や質問紙への完全解答が得られなかった者 33 名を分析から除外した事が挙げら

れる。元来、HA はセロトニン神経系の活動に関与し、予期不安、受動的な依存行動、易疲労性などを含めた、嫌悪的な刺激に対する抑制反応を起こす過程における遺伝的基盤と仮定されている(Cloninger, 1987)。保健センターに来所し、初診を受ける直前に、研究参加同意と複数の質問紙に回答を求められるという場面に遭遇した際、高 HA の特徴をもつ学生が受動的な行動パターンを選択しやすいと考えることは不自然なことではない。

さらに本研究では、ベースラインの TCI と PHQ-9 に欠損値を含んでいたという理由で、全対象者の約半数を分析から除外しなければならなかった。TCI は特に項目数が多く、短時間で完全解答するためにはある程度の集中力を要する。そのような意味では、本研究において分析対象となった被検者全般に、知的な能力がより高い対象を選択している可能性もある。“Control”に限らず、“SAD”、“SAD+MDE”についても、検査の平均得点などの具体的なデータを他の集団の結果と比較したり解釈に用いたりする際には、細心の注意を払う必要がある。

一方、HA は MDE 発症との関連についても複数の先行研究によって報告されており(Cloninger et al., 2006; Lu et al., 2012; Elovainio et al., 2004; Farmer and Seeley, 2009; Rosenström et al., 2014)、それは我が国においても同様である(Mitsui et al., 2018; Naito et al., 2000)。HA は MDE に特徴的なパーソナリティ特性とする報告もあったが(Farmer et al., 2003)、Kampman と Poutanen が行ったメタアナリシスでは、そのエビデンスは十分とは言えないとされ、未だに結論が得られていない状況である。HA は MDE の有無に関わらず SAD の予測因子であるとする本研究の結果から、HA が SAD などの不安症発症の発症基盤として機能し、そこに高頻度で MDE が併存することで間接的に MDE 発症のリスクを高めているかもしれないとも考えられるが、この議論に対する結論を得るためにはさらに多くの知見の集積が必要である。

本章における研究の限界点について、第一に、構造化面接ではなく質問紙調査に基づいた診断であることによる診断精度の問題が挙げられる。これについては前章ですでに述べた通りである。第二に、ベースラインで PHQ-9 の合計得点が高い対象者が分析から除外されていない点が挙げられる。予測因子の調査という目的や、TCI の各ディメンジョン得点に及ぼす state effect を考慮すると、除外されることが望ましいとも考えられる。しかし、MDE は再燃と回復を繰り返す経過を辿ることも多く、入学時の PHQ-9 が高い対象者を除外してしまうことで、初診時に“SAD＋MDE”に含まれるはずの多くの対象者を除外してしまう可能性もあった。そのため本章では、入学時の PHQ-9 得点を独立変数に含めた多変量解析を行い、State effect を軽減するよう配慮した。この問題は後方視的研究という研究デザインに関連して生じており、本研究の限界点に含まれると考えられた。第三に、本章の被検者は『入学時』と『初診時』以外の時点で精神症状の評価を受けておらず、保健センター初診時に確認された MDE が、

初発のものであるか、再発したものであるのか、それともベースラインから持続しているものであるかを判別することが出来ない。本研究では自己申告あるいは質問紙の回答をもとに、双極性障害の既往がある者、または強く疑われる者を除外しているが、PHQ-9 のアルゴリズム診断で評価した MDE が、本当の MDE 患者を示すものであるのか、双極性障害のうつ病相として生じた抑うつ症状をピックアップしてしまったのかを完全に区別することは困難であった。我が国の一般人を対象とした疫学調査によると、12 カ月有病率は MDE が 2.9%に対して双極性障害では 0.1%と大きな差がある(Kawakami et al., 2005)。しかし Inoue らの報告では、MDE の初発年齢が 25 歳未満であることは将来の双極性障害への診断変更のリスクファクターであること(Inoue et al., 2015)、そして SAD を合併する頻度は MDE 患者の 16.2%に対して双極性障害患者で 29.8%と倍近いことが示されている(Inoue et al., 2020)。これらの知見から、双極性障害が大学生の SAD や自殺に及ぼす影響は小さくないと見込まれ、今後さらなる調査が必要である。

総括及び結論

本研究全体から得られた新たな知見は以下の通りである。

- 日本人大学生において、SAD は自殺念慮の出現頻度を高め、SAD と MDE の併存はさらに自殺念慮の頻度を高める。
- パーソナリティ特性の一つである損害回避（HA）は、SAD 単独および SAD と MDE の併存症に共通の予測因子である。
- 日本人大学生の入学時の抑うつ症状は、SAD 単独の予測因子とはならないが、SAD と MDE の併存症の予測因子となる。

日本人大学生において SAD と MDE が併存することは自殺念慮の発生を高めことが予測され、自殺予防の観点からこのような疾患を早期に発見して、治療に結び付ける必要があると考えられた。また、早期に発見する手がかりとしては、入学時に HA が高く PHQ-9 合計点が高いことが示唆されたため、このような特徴がある個人が保健センターを受診した際には注意深く対応する必要があると考えられた。

SAD は薬物療法の効果が期待できる疾患であり、その主な治療薬である抗うつ薬は我が国の精神科医療機関の大半で処方可能な、ごく一般的なものである。本研究が、我が国の大学生、大学関係者、医療関係者などの大学生のメンタルヘルスに関わる多くの人々にとって、SAD という精神疾患の存在に目を向けるための端緒となり、一人でも多くの SAD に苦しむ人が治療につながることを期待したい。

今回、ベースラインの HA と PHQ-9 の得点が、SAD と MDE の併存という自殺リスクが高い状態を予測するという結論を得たが、本研究の研究対象は全て保健センターを受診した大学生であり、分析で得られた具体的な数値を一般の大学生に対してそのまま応用することは出来ない。そのため、本研究の結果や限界点を踏まえ、大学生全般に対して精神疾患発症のリスクや自殺リスクを評価するための具体的な指標を算定し、その検証を行うために、より多くの大学生を対象とした前向き観察研究を行っていきたい。パーソナリティは様々な精神疾患の発症に関与していると考えられており、疾患の成り立ちを理解するための手がかりとして TCI は現在も多くの研究に使用されている。今後、SAD 以外の不安症疾患についても TCI を用いた観察研究を行い、パーソナリティが不安症発症、MDE の併存や自殺関連行動に及ぼす影響について検証を試みていきたいと考える。

謝辞

本研究はJSPS科研費JP18K07583の助成を受けたものである。また本研究を進めるにあたり、多くの方々より多大なるご支援を頂いた。以下に、感謝の意を表する。

研究の立案、研究計画作成、統計解析手法から論文化に至るまで懇切丁寧にご指導下さいました北海道大学大学院医学研究院精神医学教室助教の三井信幸先生、ならびに本研究を含めた自殺予防関連研究の責任者であり、研究の方向性について重要な助言を下さいました北海道大学大学院医学研究院精神医学教室および北海道大学保健センター准教授の朝倉聡先生に深く御礼を申し上げます。また分析方法や文章校正に御協力下さいました岡山県精神科医療センターの賀古勇輝先生、北海道大学大学院医学研究院精神医学教室助教の藤井泰先生、同じく豊島邦義先生、同教室医員の高信径介先生にも心より感謝申し上げます。さらに本研究を全面的に御支援下さいました北海道大学保健センター長の橋野聡先生、研究対象者の個人情報を含むデータの管理をご担当頂きました同センター看護師の石原可愛様にも感謝申し上げます。

末筆ではございますが、このように興味深い研究テーマに取り組む機会を与えて下さいました北海道大学大学院医学研究院精神医学教室教授の久住一郎先生に厚く御礼を申し上げます。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). (Washington, DC: American Psychiatric Publishing).

Adams, G.C., Balbuena, L., Meng, X., and Asmundson, G.J. (2016). When social anxiety and depression go together: A population study of comorbidity and associated consequences. J. Affect. Disord. *206*, 48-54.

Arsenault-Lapierre, G., Kim, C., and Turecki, G. (2004). Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. BMC psychiatry *4*, 37.

Baker, S.L., Heinrichs, N., Kim, H.J., and Hofmann, S.G. (2002). The liebowitz social anxiety scale as a self-report instrument: a preliminary psychometric analysis. Behav. Res. Ther. *40*, 701-715.

Bienvenu, O.J., Hettema, J.M., Neale, M.C., Prescott, C.A., and Kendler, K.S. (2007). Low extraversion and high neuroticism as indices of genetic and environmental risk for social phobia, agoraphobia, and animal phobia. Am. J. Psychiatry *164*, 1714-1721.

Boden, J.M., Fergusson, D.M., and Horwood, L.J. (2007). Anxiety disorders and suicidal behaviours in adolescence and young adulthood: findings from a longitudinal study. Psychol. Med. *37*, 431-440.

Bolton, J.M., Cox, B.J., Afifi, T.O., Enns, M.W., Bienvenu, O.J., and Sareen, J. (2008). Anxiety disorders and risk for suicide attempts: findings from the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. Depress. Anxiety *25*, 477-481.

Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., et al. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med. *9*, 90.

Bulik, C.M., Sullivan, P.F., and Joyce, P.R. (1999). Temperament, character and suicide attempts in anorexia nervosa, bulimia nervosa and major depression. Acta psychiatry. Scand. *100*, 27-32.

Calati, R., Giegling, I., Rujescu, D., Hartmann, A.M., Möller, H.J., De Ronchi, D., and Serretti, A. (2008). Temperament and character of suicide attempters. J. Psychiatr. Res. *42*, 938-945.

Chatterjee, S., Sunitha, T.A., Velayudhan, A., and Khanna, S. (1997). An investigation into the psychobiology of social phobia: personality domains and serotonergic function. Acta Psychiatr. Scand. *95*, 544-550.

Cloninger, C.R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. Psychiatr. Dev. *4*, 167-226.

Cloninger, C.R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. Arch. Gen. Psychiatry *44*, 573-588.

Cloninger, C.R. (1991). D2 dopamine receptor gene is associated but not linked with alcoholism. JAMA *266*, 1833-1834.

Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., and Przybeck, T.R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. Arch. Gen. Psychiatry *50*, 975-990.

Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., and Przybeck, T.R. (2006). Can personality assessment predict future depression? A twelve-month follow-up of 631 subjects. J. Affect. Disord. *92*, 35-44.

Conrad, R., Walz, F., Geiser, F., Imbierowicz, K., Liedtke, R., and Wegener, I. (2009). Temperament and character personality profile in relation to suicidal ideation and suicide attempts in major depressed patients. Psychiatry Res. *170*, 212-217.

Costa, P.T., and McCrae, R.R. (1992). Revised NEO personality inventory (NEO-PI-R) and Neo five-factor inventory (NEO-FFI) (Odessa, FL: Psychological Assessment Resources).

Costache, M.E., Frick, A., Månsson, K., Engman, J., Faria, V., Hjorth, O., Hoppe, J.M., Gingnell, M., Frans, Ö., Björkstrand, J., et al. (2020). Higher- and lower-order personality traits and cluster subtypes in social anxiety disorder. PLoS One *15*, e0232187.

Dalrymple, K.L., and Zimmerman, M. (2007). Does comorbid Social Anxiety Disorder impact the clinical presentation of principal Major Depressive Disorder? J. Affect. Disord. *100*, 241-247.

Darvishi, N., Farhadi, M., Haghtalab, T., and Poorolajal, J. (2015). Alcohol-related risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide: a meta-analysis. PLoS One *10*, e0126870.

D'Avanzato, C., and Dalrymple, K.L. (2016). Recent Insight Into the Subtypes of Social Anxiety Disorder. Curr. Psychiatry Rep. *18*, 50.

De Fruyt, F., Van De Wiele, L., and Van Heeringen, C. (2000). Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality. Pers. Individ. Dif. *29*, 441-452.

Elovainio, M., Kivimäki, M., Puttonen, S., Heponiemi, T., Pulkki, L., and Keltikangas-Järvinen, L. (2004). Temperament and depressive symptoms: a population-based longitudinal study on Cloninger's psychobiological temperament model. J. Affect. Disord. *83*, 227-232.

Farmer, A., Mahmood, A., Redman, K., Harris, T., Sadler, S., and McGuffin, P. (2003). A sib-pair study of the Temperament and Character Inventory scales in major depression. Arch. Gen. Psychiatry *60*, 490-496.

Farmer, R.F., and Seeley, J.R. (2009). Temperament and character predictors of depressed mood over a 4-year interval. Depress. Anxiety *26*, 371-381.

Faytout, M., Tignol, J., Swendsen, J., Grabot, D., Aouizerate, B., and Lépine, J.P. (2007). Social phobia, fear of negative evaluation and harm avoidance. Eur. Psychiatry *22*, 75-79.

Galaif, E.R., Sussman, S., Newcomb, M.D., and Locke, T.F. (2007). Suicidality, depression, and alcohol use among adolescents: a review of empirical findings. Int. J. Adolesc. Med. Health *19*, 27-35.

Grant, B.F., Hasin, D.S., Blanco, C., Stinson, F.S., Chou, S.P., Goldstein, R.B., Dawson, D.A., Smith, S., Saha, T.D., and Huang, B. (2005). The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from

the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. The J. Clin. Psychiatry *66*, 1351-1361.

Harris, E.C., and Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. Br. J. Psychiatry *170*, 205-228.

Hill, R.M., Yaroslavsky, I., and Pettit, J.W. (2015). Enhancing depression screening to identify college students at risk for persistent depressive symptoms. J. Affect. Disord. *174*, 1-6.

Hirokawa, S., Matsumoto, T., Katsumata, Y., Kitani, M., Akazawa, M., Takahashi, Y., Kawakami, N., Watanabe, N., Hirayama, M., Kameyama, A., et al. (2012a). Psychosocial and psychiatric characteristics of suicide completers with psychiatric treatment before death: a psychological autopsy study of 76 cases. Psychiatry Clin. Neurosci. *66*, 292-302.

Hirokawa, S., Kawakami, N., Matsumoto, T., Inagaki, A., Eguchi, N., Tsuchiya, M., Katsumata, Y., Akazawa, M., Kameyama, A., Tachimori, H., et al. (2012b). Mental disorders and suicide in Japan: a nation-wide psychological autopsy case-control study. J. Affect. Disord. *140*, 168-175.

Hor, K., and Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. J. Psychopharmacol. *24*, 81-90.

Inoue, T., Tanaka, T., Nakagawa, S., Nakato, Y., Kameyama, R., Boku, S., Toda, H., Kurita, T., and Koyama, T. (2012). Utility and limitations of PHQ-9 in a clinic specializing in psychiatric care. BMC psychiatry *12*, 73.

Inoue, T., Inagaki, Y., Kimura, T., and Shirakawa, O. (2015). Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). J. Affect. Disord. *174*, 535-541.

Inoue, T., Kimura, T., Inagaki, Y., and Shirakawa, O. (2020). Prevalence of Comorbid Anxiety Disorders and Their Associated Factors in Patients with

Bipolar Disorder or Major Depressive Disorder. Neuropsychiatr. Dis. Treat. *16*, 1695-1704.

Isometsä, E. (2014). Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? Can. J. Psychiatry *59*, 120-130.

Kampman, O., and Poutanen, O. (2011). Can onset and recovery in depression be predicted by temperament? A systematic review and meta-analysis. J. Affect. Disord. *135*, 20-27.

Kampman, O., Viikki, M., Järventausta, K., and Leinonen, E. (2014). Meta-analysis of anxiety disorders and temperament. Neuropsychobiology *69*, 175-186.

Kampman, O., Viikki, M., and Leinonen, E. (2017). Anxiety Disorders and Temperament-an Update Review. Curr. Psychiatry Rep. *19*, 27.

Kawakami, N., Takeshima, T., Ono, Y., Uda, H., Hata, Y., Nakane, Y., Nakane, H., Iwata, N., Furukawa, T.A., and Kikkawa, T. (2005). 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.

Kessler, R.C., Borges G., Walters, E.E. (1999a). Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the National Comorbidity Survey. Arch. Gen. Psychiatry *56*, 617-26.

Kessler, R.C., Stang, P., Wittchen, H.U., Stein, M., and Walters, E.E. (1999b). Lifetime co-morbidities between social phobia and mood disorders in the US National Comorbidity Survey. Psychol. Med. *29*, 555-567.

Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O., Merikangas, K.R., and Walters, E.E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders

in the National Comorbidity Survey Replication. Arch. Gen. Psychiatry *62*, 617-627.

Kessler, R.C., Petukhova, M., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., and Wittchen, H.U. (2012). Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. Int. J. Methods Psychiatr. Res. *21*, 169-184.

Kijima, N., Tanaka, E., Suzuki, N., Higuchi, H., and Kitamura, T. (2000). Reliability and validity of the Japanese version of the Temperament and Character Inventory. Psychol. Rep. 86, 1050-1058.

King, M., Walker, C., Levy, G., Bottomley, C., Royston, P., Weich, S., Bellón-Saameño, J.A., Moreno, B., Svab, I., Rotar, D., et al. (2008). Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the PredictD study. Arch. Gen. Psychiatry *65*, 1368-1376.

Koyuncu, A., İnce, E., Ertekin, E., and Tükel, R. (2019). Comorbidity in social anxiety disorder: diagnostic and therapeutic challenges. Drugs Context *8*, 212573.

Kroenke, K., Spitzer, R.L., and Williams, J.B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J. Gen. Intern. Med. *16*, 606-613.

Lu, X., Chen, Z., Cui, X., Uji, M., Miyazaki, W., Oda, M., Nagata, T., Kitamura, T., and Katoh, T. (2012). Effects of temperament and character profiles on state and trait depression and anxiety: a prospective study of a Japanese youth population. Depress. Res. Treat. *2012*, 604684.

Marteinsdottir, I., Tillfors, M., Furmark, T., Anderberg, U.M., and Ekselius, L. (2003). Personality dimensions measured by the Temperament and Character Inventory (TCI) in subjects with social phobia. Nord. J. Psychiatry *57*, 29-35.

McCrae, R.R., and Costa, P.T., Jr. (1985). Updating Norman's "Adequate Taxonomy": intelligence and personality dimensions in natural language and in questionnaires. J. Pers. Soc. Psychol. *49*, 710-721.

Mitsui, N., Asakura, S., Inoue, T., Shimizu, Y., Fujii, Y., Kako, Y., Tanaka, T., Kitagawa, N., and Kusumi, I. (2013). Temperament and character profiles of Japanese university student suicide completers. Compr. Psychiatry *54*, 556-561.

Mitsui, N., Asakura, S., Takanobu, K., Watanabe, S., Toyoshima, K., Kako, Y., Ito, Y.M., and Kusumi, I. (2018). Prediction of major depressive episodes and suicide-related ideation over a 3-year interval among Japanese undergraduates. PLoS One *13*, e0201047.

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

Naito, M., Kijima, N., and Kitamura, T. (2000). Temperament and Character Inventory (TCI) as predictors of depression among Japanese college students. J. Clin. Psychol. *56*, 1579-1585.

Nixon, J.S., and Parsons, A.O. (1989). Cloninger's tridimensional theory of personality: construct validity in a sample of college students. Pers. Individ. Dif. *10*, 1261-1267.

Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., Shinoda, J., Sano, N., Tanaka, S., Aoyama, H., Mimura, M., and Kamijima, K. (2005). Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. Psychiatry Clin. Neurosci. *59*, 517-526.

Pélissolo, A., André, C., Pujol, H., Yao, S.N., Servant, D., Braconnier, A., Orain-Pélissolo, S., Bouchez, S., and Lépine, J.P. (2002). Personality

dimensions in social phobics with or without depression. Acta Psychiatr. Scand. *105*, 94-103.

Pellecchia, G., Moroni, F., Colle, L., Semerari, A., Carcione, A., Fera, T., Fiore, D., Nicolò, G., Pedone, R., and Procacci, M. (2018). Avoidant personality disorder and social phobia: Does mindreading make the difference? Compr. Psychiatry *80*, 163-169.

Rytwinski, N.K., Fresco, D.M., Heimberg, R.G., Coles, M.E., Liebowitz, M.R., Cissell, S., Stein, M.B., and Hofmann, S.G. (2009). Screening for social anxiety disorder with the self-report version of the Liebowitz Social Anxiety Scale. Depress. Anxiety. *26*, 34-38.

Rosenström, T., Jylhä, P., Robert Cloninger, C., Hintsanen, M., Elovainio, M., Mantere, O., Pulkki-Råback, L., Riihimäki, K., Vuorilehto, M., Keltikangas-Järvinen, L., et al. (2014). Temperament and character traits predict future burden of depression. J. Affect. Disord. *158*, 139-147.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., and Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J. Clin. Psychiatry *59* Suppl *20*, 22-33; quiz 34-57.

Smith, G.S., Branas, C.C., and Miller, T.R. (1999). Fatal nontraffic injuries involving alcohol: A metaanalysis. Ann. Emerg. Med. *33*, 659-668.

Stallings, M.C., Hewitt, J.K., Cloninger, C.R., Heath, A.C., and Eaves, L.J. (1996). Genetic and environmental structure of the Tridimensional Personality Questionnaire: three or four temperament dimensions? J. Pers. Soc. Psychol. *70*, 127-140.

Stein, M.B., and Chavira, D.A. (1998). Subtypes of social phobia and comorbidity with depression and other anxiety disorders. J. Affect. Disord. *50* Suppl *1*, S11-16.

Stein, D.J., Lim, C.C.W., Roest, A.M., de Jonge, P., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Benjet, C., Bromet, E.J., Bruffaerts, R., et al. (2017). The cross-national epidemiology of social anxiety disorder: Data from the World Mental Health Survey Initiative. BMC Med. *15*, 143.

Takeuchi, M., Miyaoka, H., Tomoda, A., Suzuki, M., Lu, X., and Kitamura, T. (2011). Validity and reliability of the Japanese version of the Temperament and Character Inventory: a study of university and college students. Compr. Psychiatry *52*, 109-117.

Uchida, C. (2011). Suicide among Japanese university students-from the results of a 21-year survey. Eur. Psychiatry *26*, 1651.

Wang, P.S., Lane, M., Olfson, M., Pincus, H.A., Wells, K.B., and Kessler, R.C. (2005). Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Archives of general psychiatry *62*, 629-640.

Weiller, E., Bisserbe, J.C., Boyer, P., Lepine, J.P., and Lecrubier, Y. (1996). Social phobia in general health care: an unrecognised undertreated disabling disorder. Br. J. Psychiatry *168*, 169-174.

Wu, Z., Cao, L., Peng, D., Mellor, D., Zhang, C., Li, H., Wang, Z., Song, Y., Li, C., and Fang, Y. (2018). The clinical correlates of comorbid anxiety symptoms and syndromal anxiety in patients with major depressive disorder. Psychiatry Res. *269*, 251-257.

Zaninotto, L., Solmi, M., Toffanin, T., Veronese, N., Cloninger, C.R., and Correll, C.U. (2016). A meta-analysis of temperament and character dimensions in patients with mood disorders: Comparison to healthy controls and unaffected siblings. J. Affect. Disord. *194*, 84-97.

朝倉聡, 井上誠士郎, 佐々木史, 佐々木幸哉, 北川信樹, 井上猛, 傳田健三, 伊藤ますみ, 松原良次, 小山司. (2002). Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) 日本語版の信頼性および妥当性の検討. 精神医学 *44*, 1077-1084.

朝倉聡, 小山司. (2007). 社会不安障害と対人恐怖. 臨床精神医学 *36*, 1551-1558.

岡島由香. (2016). うつ病のリスクファクター. 最新医学 *71*, 1554-1559.

音羽健司. (2012). 不安障害と自殺. 精神科 *21*, 522-527.

勝又陽太郎. (2015). 心理学的剖検研究から分かってきたこと. 精神医学 *57*, 507-513.

厚生労働省. (2019). 令和元年版自殺対策白書. (東京: 日経印刷).

中村道彦. (2011). 自殺予防と精神科救急 大学生の自殺対策ガイドライン. Campus Health *48*, 11-15.

野中俊輔, 一ノ瀬仁志, 木下裕久, 中根秀之. (2013). 統合失調症の疫学. 日本臨牀 *71*, 583-588.

樋口進. (2015). WHO 世界戦略を踏まえたアルコールの有害使用対策に関する総合的研究 : 平成 26 年度総括研究報告書 : 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業). (横須賀: 樋口進).

山科りつ, 市瀬晶子, 引土絵未, 倉西宏, 李善恵, 大倉高志, 尾角光美, 高仙喜, 木原活信. (2015). 大学生の「悩みとその対処方法」に関するアンケート調査とその結果. 人間福祉学研究 *8*, 103-19.