

非定型うつ病という概念——4種の定義

大前 晋

Susumu Ohmae : The Modern Concept of Atypical Depression : Four Definitions

現代の非定型うつ病研究を代表する4種の定義を紹介し、比較検討を行う。

非定型うつ病概念は、それまで神経症あるいはパーソナリティの病理と見なされて精神療法の対象となっていた(ECTは無効とされた)軽症慢性うつ状態群の一部に、MAOIの効果が確認されたことに端を発する。Davidsonによれば非定型うつ病の症状は、不安を主要特徴とするものと、非定型の植物症状(食欲、体重、睡眠、性欲の増大)を特徴とするものに分類され、発症年齢が早いこと、女性に多いこと、外来・軽症、自殺企図がまれ、非双極性、非内因性、精神運動症状の変化が小さいことなどは両者に共通である。くわえて、双極性障害のうつ状態で非定型の植物症状を示すものも、非定型うつ病とよばれる。

非定型うつ病を単極性非内因性うつ状態と捉える立場では、Columbia大学グループは「気分の反応性」を必須条件とし、New South Wales大学グループは不安症状と対人関係における拒絶過敏性の重要性を主張する。非定型うつ病を双極性障害にみられるうつ病態と捉える立場も2種あり、Pittsburgh大学グループは非定型の植物症状と鉛様麻痺を双極性障害の標徴として重視し、ソフト双極スペクトラム研究グループは、非定型うつ病の諸症状を双極II型障害あるいはソフト双極スペクトラム障害の文脈で理解する。

非定型うつ病の病像のうちで主要なものは、対人関係の拒絶に敏感な女性に多い若年発症の慢性軽症うつ状態で、病的なうつ状態と性格反応との区別が困難な群である。しかしこれらの群に対する疾患論的定義と治療方針の提案は、各研究グループによって多種多様であり、統一の見解にはほど遠い。またDSM-IVにおいて、状態像から軽症、縦断像から若年発症、慢性持続性、さらに性差(女性に多い)などの特徴が省かれたために非定型うつ病概念は拡大し、その結果、疾患単位としての妥当性が失われつつある。今後は諸定義の違いを踏まえたうえでの診断基準の見直しと、それに基づいた臨床研究の積み重ねが求められている。

<索引用語：双極スペクトラム、対人関係の過敏性、内因性うつ病、非定型うつ病、MAO阻害薬>

はじめに

近年日本の精神科臨床で脚光をあびつつある非定型うつ病概念だが、諸研究グループの見解にはコンフリクトが多い。そこで本稿では、諸見解の比較検討をこころみる。

非定型うつ病概念の起源は、Sargantが主宰したロンドンのSt. Thomas病院グループの諸研究^{115~117,139}に求められる。1959年Westと

Dallyは、電気けいれん療法(以下ECT)が無効で、抑うつ性あるいはヒステリー性の特徴と不安・恐怖症状をもつ「非定型」うつ病像に対して、モノアミン酸化酵素阻害薬(以下MAOI)の一種iproniazidが奏功すると論じた^{139)*1}。Sargantはこれを《反応性、外因性、非定型あるいは「ヒステリー性」うつ状態¹¹⁷⁾》であり、《機嫌が悪く、易刺激的で、過活動で攻撃的であり、

表 諸研究グループによる非定型うつ病の定義

研究グループ		Columbia	New South Wales	Pittsburgh	Soft Bipolar Spectrum
疾患論的位置づけ	極性	単極性		双極性	
	内因性	非内因性 (非メランコリー性)		内因性/非内因性 ^{註1}	
特徴	経過	慢性		急性 (周期性)	慢性
	重症度	軽症		重症/軽症	軽症
	主要な特徴 ^{註2}	気分の反応性 ^{註3}	不安・恐怖, 拒絶過敏症	逆植物症状, 脱力感	非定型症状すべて
主な治療方針 ^{註4}		MAOI	心理学的介入 (SSRI)	気分調整薬 (MAOI)	気分調整薬 (非定型抗精神病薬)
理論——双極性障害の特徴		周期性 periodicity/循環性 cyclicity			双極性 bipolarity

註1: Pittsburgh グループとソフト双極スペクトラム研究グループは、内因性/非内因性という分類を必ずしも重視していない

註2: 諸研究グループが最も重要視する特徴という意味であって、全てのグループが DSM-IV の診断基準を認識している

註3: Columbia グループでも、Klein による類ヒステリー性不機嫌では、拒絶過敏症が重視されている

註4: いずれの研究グループも、心理学的介入あるいは精神療法的アプローチの必要性を否定していない

〔筆者註: ECT や三環系抗うつ薬 (以下 TCA) が奏功する] 内因性うつ病^{*2} の患者とまったく似ていない¹¹⁵⁾ と記述した。

こののち非定型うつ病概念は発展拡散をとげ、Davidson ら²⁶⁾ は 1982 年の総説にて、単極性非内因性うつ状態として 2 種、双極性うつ状態として 1 種の定義が存在すると指摘した。単極性非内因性うつ状態は、不安を伴うタイプ A と非定型の植物症状群 (食欲, 体重, 睡眠そして性欲の増進) を伴うタイプ V に分類され、いずれも「発症年齢が早い, 女性に多い, 外来・軽症, 自殺企図がまれ, 精神運動性的変化が小さい」という特徴をもつ; さらに双極性障害のうつ状態のうち非定型の植物症状を伴うものも非定型うつ病と呼ばれる。しかしこの 3 種のあいだにもオーバーラップがあり¹²¹⁾, Davidson 自身も最近はこの分類を用いない^{33,34)}。

本稿では、現代の非定型うつ病研究をリードする 4 グループの定義を紹介する (表)。すなわち非定型うつ病を単極性うつ状態とする見解は、1. 不安症状を重視せず「気分の反応性」を必須とする立場 (Columbia 大学グループ, DSM-IV), 2. 不安が一義的であり、うつ状態は不安から二次的に発生したものとする立場 (New South Wales 大学グループ) とに分類される。また非定型うつ病を双極性うつ状態とする見解は、3. うつ状態における過眠・過食など逆方向の植物症状と脱力感を、双極性障害の標徴とする立場 (Pittsburgh 大学グループほか) と、4. 軽微で短期間の気分の動揺 mood swing を示すソフト双極スペクトラム soft bipolar spectrum の標徴として非定型うつ病症状を認識する立場とに大別される。

非定型うつ病を単極性とする 1 と 2 は、いずれ

*1 厳密に言えば、West らとほぼ同時期に Boston 州立病院の Alexander ら⁷⁾ が、神経衰弱、恐怖症、強迫、入眠困難、過眠を呈す「無気力精神衰弱反応 the inert psychasthenic reaction」について、ECT に対する iproniazid のプライオリティを論じている。彼らは「非定型」の語こそ使用しなかったが、古典的うつ病との鑑別の重要性を主張した。1970 年代には、Robinson ら Vermont 大学グループが、不安、恐怖、疲労などを呈する非定型うつ病態に対する MAOI の効果について、実証研究を行った^{110,111,113,114)}。

*2 この論文では、「内因性うつ病」と「メランコリー」を「重症度のいかんを問わず、身体的病変が要請されるうつ状態」という意味において、相互交換可能な術語として用いる。

もこれを非内因性（非メランコリー性）うつ状態と規定し、双極性とする3と4は内因性/非内因性の二分法を重視しない。また1, 2, 3の諸学派が慣例的な単極性/双極性の二分法に従う一方で、4のソフト双極スペクトラム論者たちは、通常は単極性うつ状態とされる群の少なからずを双極性障害と診断している。

以下にこれら4種の非定型うつ病概念を比較検討するが、紙幅の関係により、ここでは論点を症状論と治療論に限る。疼痛、摂食行動、産褥期うつ病、季節性感情障害など comorbidity に関する問題は割愛し、てんかんあるいは側頭葉症候群との関連、そして日本における研究については最後に簡潔にまとめた。また疫学や、生物学的所見あるいはマーカー、そして家系研究などについては他の総説^{43,62,74,95,107,108,120,128,132,136,137}を参照されたい。

I. Columbia 大学グループ (Quitkin, Stewart, Liebowitz, McGrath, Klein ら) と DSM-IV

1. 概説

Klein が主宰したニューヨークの Columbia 大学グループにとっての非定型うつ病とは、軽症で慢性経過をとる非内因性うつ状態のうちで、MAOI が特異的に奏功する病態である。一方で彼らにとっての定型うつ病とは、TCA が奏功する内因性うつ病である。

St. Thomas グループは、ヒステリー性格からうつ状態が二次的に発生すると論じたが^{*3}、Columbia グループは逆に、感情調整機能の脆弱性（気分の不安定性）こそが基盤にあり、性格傾向にみえる演技性や依存性の方が二次的に生じていると論じた^{53,55}。また St. Thomas グループは

不安・恐怖症状を重視したが、Columbia グループは、不安・恐怖症状は MAOI の特異的な効果を示唆する指標ではないと判断し、これらの重要性を認めなかった。

当初 Klein らは、拒絶過敏症 rejection sensitivity を枢軸特徴とする類ヒステリー性不機嫌 hysteroid dysphoria という病型^{53,55,63,64,129}の臨床の有用性を力説した。これは非定型うつ病群の部分集合であり、境界性パーソナリティ障害の一部に対して MAOI が奏功することを示した画期的な概念である。Klein らは、この類ヒステリー性不機嫌を DSM-III で採用すべきと主張したが、Spitzer ら¹²³は精神科医へのアンケート調査の結果（軽うつ状態のうち類ヒステリー性不機嫌の基準を満たすものは1324例中41例で3.1%にすぎず、また非定型症状群の内的なまとまりも乏しい）を根拠としてこれを棄却した^{*4}。

このうち Columbia 大学グループは非定型うつ病概念に立ちもどり、Quitkin^{96~103}、Liebowitz^{65~68}、Stewart^{124~128,130}、McGrath^{69~71}らを中心としてプラセボ、TCA に対する MAOI の治療効果のプライオリティを幾度も再認し、非定型うつ病性障害基準 atypical depressive disorder scale¹²⁸を作成した。

2. DSM-IV の「非定型の特徴」診断基準

DSM-IV (1994)⁸⁾において、はじめて非定型うつ病が公式の診断基準に掲載された^{*5}。そこでは「非定型の特徴」が特定用語として設定され、Columbia グループによる定義がほぼ原形通り採用された^{*6}。これは大うつ病性エピソードあるいは気分変調症の診断基準を満たしたうえで、クライテリア A 「気分の反応性」を必須とし；クライテリア B 「1. 著明な体重増加または食欲の増

^{*3} ただし St. Thomas グループ^{115~117,139}も、ヒステリー傾向は病相期間中に限られ、病前あるいは回復後には良好で適応的なパーソナリティ傾向をもつ者が多いとしている。

^{*4} 最近 Spitzer は、DSM-III において類ヒステリー性不機嫌を不採用とした真の理由は、エビデンスの不足にではなく、精神分析諸学派との政治的かけひきにあったことを認めている¹¹⁹。

^{*5} ICD-10¹⁴¹において非定型うつ病は採用されていない。

加, 2. 過眠, 3. 鉛様の麻痺, 4. 対人関係の拒絶に敏感」のうち2項目以上を必要とし; クライテリア C ではメランコリー性および緊張病性の特徴を除外する。ただし Columbia グループの見解^{107,128,131,133}によれば, MAOI の有効性を示唆するためにはクライテリア B は1項目以上で充分である。

DSM-IV は基本的に Columbia グループの見解を踏襲しているが, 例外は双極性障害の適用を許容したこと, 軽症慢性という制限を解除したこと, そしてクライテリア B の2項目以上を必須としたことの3点である。

以下に Columbia グループが必須とする「気分の反応性」と, 類ヒステリー性不機嫌の枢軸特徴である「拒絶への感受性」について詳説する。

3. 気分の反応性 mood reactivity

クライテリア A として独立した「気分の反応性」は, Columbia グループにとって「非定型」うつ病の理論的な必要条件である。なぜなら Klein にとっての「定型」うつ病であり, TCA の適応を指示する「内因性形態のうつ病 endogenomorphic depression」^{54,55}の枢軸特徴が, 「気分の非反応性 mood non-reactivity」におかれているからである。

気分の反応性は, 《彼らの気分水準は, 賞賛そして承認という外的な原因に著明に反応する》(Klein ら^{53,55}), 《気分の反応性という不可欠なクライテリアは, はげましに應じる能力, あるいは

環境において前向きな出来事にてであった際に, 喜びをもって反応する能力をさす》(Rabkin ら¹⁰⁷)と定義されている*7。

Thase が気分の反応性について《本質的には非病理的な記述語である(換言すれば気分の反応性は, 正常な性質である)》¹³⁷と論じたように, これは「『気分の非反応性』という病的な症状がないこと」という正常性の規定であり, クライテリア B の(病的な)非定型症状群と同列に論じることが本来できない。また, 非定型うつ病においてしばしば論じられる「過剰反応性 over-reactivity, hyperreactivity」とは無関係である(IV章にて詳説する)。

Columbia グループはのちに, 「気分の反応性」の診断学的位置づけを再検討している。Quitkin ら¹⁰⁰は, 気分の反応性をたもち, クライテリア B の4項目をひとつも満たさない大うつ病, 小うつ病あるいは間欠性うつ病(RDC¹²²)の基準による)について, MAOI と TCA (phenelzine と imipramine) の効果を比較したところ, これらに同等の有効性を認めた。すなわち当初 Klein が, 気分の反応性の有無をもって TCA の適応範囲を境界づけたのに対し, Quitkin らのデータはこの境界を否定したことになる。

Klein はこの結果に, 《わからない, 私が間違っているのかもしれない。完了行動のアンヘドニア(筆者註: 気分の非反応性)は重症度の一側面なのかもしれない》⁵⁶と戸惑いをみせている。しかし当初 Klein^{54,55}は内因性形態のうつ病を論じ

*6 DSM-IVの気分障害ワークグループにて, 非定型うつ病のレビューは, Rabkin ら Columbia グループに委ねられた。そこで彼らは非定型うつ病カテゴリーの妥当性を主張するにあたって, MAOI の有効性ではなく, TCA の(相対的な)無効性を根拠とする戦略をとった¹⁰⁷。

すなわち, MAOI は用量を大きくとれば内因性うつ病にも奏功するが, TCA の非定型うつ病に対する効果は限定的であるため, 非定型うつ病と内因性うつ病とを境界づけるツールとしては TCA の方が優れている。

そこで彼らは Vermont 大学グループ (Robinson ら)^{110,111,113}, St. George 病院グループ (Paykel ら)⁸³, Duke 大学グループ (Davidson ら)²⁸らの諸定義と自らの定義は, いずれも MAOI のプラセボに対する有効性を示しているが, MAOI の TCA に対する有効性を実証するのは Columbia グループの定義^{97,99-101}に限られることを示し, 自らの定義の妥当性を根拠づけた¹⁰⁷。

*7 Klein はより具体的に, 《君が『パーティに行こう』と誘っても彼らは『パーティは退屈だ』という, そこで『それは変だ, 2週間前に君をパーティで見かけたが, 楽しそうだったよ』と返せば, 『いや違う, 本当に楽しかったわけじゃない』という。でも君が彼らをパーティにひきずって行けば, 彼らは楽しんでくるんだ》⁵⁶と描写している。

る際に、気分の非反応性について全か無かのデジタルな定義を行っていた一方で、Quitkinらは気分の反応性について《あらゆる肯定的な環境イベントに対して、気分が正常時の少なくとも50%以上改善する》¹⁰⁰⁾というように連続量的な定義を行っている。実際のところこの「50%以上100%未満の反応性」を、「気分の反応性」あるいは「気分の非反応性」のいずれと解釈すべきかについて、理論的なバックグラウンドなしに決定することはできない。また、気分の反応性という事象について、何%という量的な計測を行うことの妥当性についても検討が必要である。

4. 拒絶過敏症 rejection sensitivity

拒絶過敏症とは、先述のように Klein らが類ヒステリー性不機嫌の枢軸特徴とした症状である。対人関係上の拒絶への感受性とは、《早期発症(18歳まで)のパーソナリティ傾向であり、著明な機能不全の原因となる、以下の少なくともひとつを伴う：不安定な関係、臨床的に著明な不適応行動による挫折や批判への反応、そして拒絶を恐れて関係を回避する》^{53,55)}と定義されている。

これは、当初 West ら¹³⁹⁾が非定型うつ病の特徴のひとつに挙げた、環境の出来事に対する情緒的な過剰反応 emotional overreactivity to environmental events, Sargant ら^{115~117)}がとりあげた過度の反応性 hyperreactive, Hordern⁴⁵⁾が見いだした情緒性 emotionality などの指摘に相応し、パーソナリティ傾向の表現として理解されることも多い。実際に非定型うつ病の諸症状のうち、この拒絶への感受性だけがうつ状態の程度にかかわらず持続するとされている。この持続する拒絶への感受性を、気分状態に応じて消長する他の症状と同列に並べることについて、Posternak ら⁹²⁾や Angst ら¹⁰⁾が批判をくわえている。

5. DSM-V に向けての提案

最近 Stewart ら^{131,133)}は、DSM-IVの定義する非定型うつ病のうちには、少なくとも2種のグループが認められると論じている。ひとつは若年発

症で慢性的な経過をとり非定型の家族歴が多く、imipramineの効果も限定的な群であり、いまひとつは晩期発症で非慢性的な経過をとり非定型の家族歴も少なく、imipramineが奏功する群である。彼らは前者の「若年発症/慢性群」のみを非定型うつ病とみなし、DSM-Vのために《明らかな不機嫌の発症が20歳以前であること》、《発症以来健康な状態が(2か月以上)自然発生しないこと》、《少なくとも病気が2年以上つづくこと》などを診断基準に加えるよう提案している。

6. Columbia グループの特徴と問題点

Columbia グループの定義に対して、クライテリア A「気分の反応性」とクライテリア Bの非定型症状群との関連性、そして非定型症状群内部の関連性がいずれも乏しい、すなわち症状学的まとまりを欠くという批判がある^{76,82,93,118,123)}。たしかにこの「軽症慢性非内因性うつ状態のうちで、『食欲増進、過眠、鉛様の麻痺、対人関係の拒絶に敏感』のうちからひとつ以上」という定義からは、彼らのいう非定型うつ病の包括的な像がつかみがたい。

Columbia グループによる非定型うつ病概念が症状学的なまとまりに乏しいという背景事情として、このカテゴリーの妥当性が「MAOIがTCA、プラセボに対してプライオリティをもつ病態」として担保されていることが挙げられる¹⁰⁵⁾。すなわち彼らによる非定型うつ病診断基準において、精神病理学的なまとまりや症状構造的仮説などは重視されていない⁸⁾。この意味で Columbia グループの非定型うつ病概念は、精神科身体治療法以前に確立された古典的な診断概念とは性質を大きく異にしている。

反対に、Columbia グループにとって非定型うつ病概念の原形といえる Klein らの類ヒステリー性不機嫌は、その性格特徴、症状学的まとまり、縦断的経過、薬物療法効果など多角的な視点から構成された、臨床的有用性が期待されるカテゴリーといえる。しかしこれは MAOI のプライオリティを示す病態すべてを包含できておらず、他

の研究グループによる再認^{14,51)}も十分とはいえない。さらに Thase が《実際のところ、初期の報告にみる拒絶過敏症の記述や、それと密接に関係する類ヒステリー性不機嫌という構成概念は、21世紀の規範からは性差別主義とみなされるだろう》¹³⁷⁾と指摘したような表現上の問題がある。

II. New South Wales 大学グループ (Parker, Manicavasagar, Mitchell, Crawford ら)

1. 概説

Parker ら豪州の New South Wales グループにとっての非定型うつ病は、軽症で慢性経過をとる非メランコリー性うつ状態である。治療としては患者のパーソナリティ・スタイルに即した心理学的介入が推奨され、MAOI の有効性は問われない。彼らにとっての定型うつ病は、身体的治療が心理学的介入に対して優先性をもつメランコリーである。

Parker らの定義は Columbia グループと似るが、そこには MAOI の適応以外に3つの相違点がある。まず、Parker にとってメランコリーとは「気分の非反応性」ではなく精神運動制止あるいは遅滞の存在によって定義されている^{76,78)}ため、Columbia グループが必須とする「気分の反応性」は重視されない。つぎに、Columbia グループ¹⁰⁴⁾は非定型うつ病が単一のカテゴリーを構成すると主張するが、New South Wales グループ^{76~80)}にとって非定型うつ病は、非メランコリー

性うつ状態という非特異的なスペクトラムを構成するプロトタイプのひとつである。第三に New South Wales グループは、Columbia グループが棄却した不安・恐怖症状を再び中心にすえ、うつ状態はこれらから二次的に生じると主張する。この意味で彼らは、St. Thomas グループによる非定型うつ病観の再興を目している⁷⁶⁾。

2. 「気分の反応性」の解釈をめぐって

メランコリーないし内因性うつ病の診断学的意義に疑問をもつ研究者、そうでなくても Parker らのように、「気分の非反応性」をメランコリー(内因性うつ病)の診断学的標識として重視しない研究者にとって、クライテリア A 「気分の反応性」の存在意義は不可解なものとなる^{19~22)}。Parker ら^{76~80)}や Posternak ら⁹³⁾は非定型うつ病における「気分の反応性」基準の必要性を認めず、気分反応性の欠如とはあくまで重症度の反映であるにすぎないと論じている^{*9)}。また Angst ら^{10,11)}も気分の反応性に対して診断学上の優先性を認めず、非定型うつ病診断の非階層的モデルを主張している。

3. 対人関係上の拒絶過敏症 interpersonal rejection sensitivity と不安・恐怖症状

Parker らは「気分の非反応性」の診断学的優先性を棄却する一方で、対人関係上の拒絶過敏症というパーソナリティ・スタイルを一次的な特徴

^{*8)} Paykel らは当初、非定型軽症うつ状態に対する MAOI の特異的効果について肯定的な立場をとっていた⁸¹⁾。しかしのちに彼らは、外来 160 例の分析から、非内因性うつ状態、不安状態そして逆植物症状群の3者をもつ内的関連性は乏しいため、非定型うつ病診断の価値は限定的であるとし、さらに MAOI (phenelzine) は TCA (amitriptyline) と比較して、不安症状と慢性性格因性うつ状態により強い効果をみせるものの、その違いは僅かなものにすぎないと結論づけた⁸²⁾。反対に Davidson らは、grade of membership (GOM) 分析にて非定型うつ病診断の妥当性について肯定的な結果を得ており²⁹⁾、再認にも成功している³⁰⁾。

Davidson らはまた、非定型症状群と MAOI の有効性の関連性について調査を行っている。当初彼らは、MAOI の TCA に対するプライオリティと非定型症状群の関連について、女性のパニック発作群でしか有意差を認められないと論じた²⁷⁾。しかしのちに彼らは、対人関係上の感受性が、MAOI の有効性をもっとも強く示唆する症状であると指摘した^{28,32)}。彼らはさらに、予後良好因子として非定型症状以外の特徴、すなわち女性、入院歴がないこと、誘発イベントがあること、身体疾患の併発がないことなどを挙げている³¹⁾。

^{*9)} Korszun ら⁵⁷⁾も 485 例の大うつ病性障害患者の確証的因子分析から、気分反応性の欠如と重症度の強い相関を指摘している。

にすえ、非定型うつ病症状を再構成している。彼らは《拒絶への敏感性こそが非定型うつ病の一次的特徴であり、それがパニック障害と社会恐怖のリスクに先行したり、そのリスクを増大させたりする》、《拒絶への敏感性は、生活上のストレス要因に反応してうつ状態を進展させる脆弱性を増大させる》、《そういった人たちは抑うつ感情に対して自らを慰労する戦略として、過食や過眠をもって反応する》⁷⁶⁾と症状構造仮説を立てている。

拒絶過敏症と不安への着目は、他の研究グループからも支持を得ている^{35,77)}。Posternakら⁹⁴⁾は、不安障害において鉛様の麻痺と拒絶への敏感性が劇的に多く観察され、これらはうつ病の comorbidity と無関係だったことを指摘した。したがって彼らは、鉛様の麻痺と拒絶への敏感性が、うつ症状ではなく不安症状と関連をもつ可能性を示唆している。

4. 治療

Parkerら⁷⁸⁾が治療の基本原則として推奨するのは、患者の拒絶過敏症に焦点をあてた心理学的介入であり、薬物療法ではない^{*10)}。彼らは、MAOIは《有効かもしれないが、その処方の際には副作用の管理を要するために、第一線の薬物治療とはみなしがたい》⁷⁸⁾とし、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下SSRI）が、体質的に不安が強く、パニック発作などの症状をもつ患者に対して、MAOIと同等の有効性を示すと論じている^{*11)}。

5. New South Wales グループの特徴と問題点

先述のColumbiaグループとNew South Walesグループとの基本的な相違点は、前者がプラグマティックに、薬物療法の適応を境界づける概念として非定型うつ病を捉えているのに対し、後者が精神病理学的なまとまりと症状構造論を重視していることに求められる。

New South Walesグループのいう非定型うつ病は、不安症状の症状構造的優先性という理論的な違いを除けば、Kleinらの類ヒステリー性不機嫌と大きなオーバーラップを有する症候群である。したがって本来ならば、彼らのあいだに実り多い対話が期待できるはずである。しかし、この方法的な違いと、先述した内因性うつ病あるいはメランコリーの定義の違いが、双方に認識されているとは言い難い^{77,105,106)}。残念である。

III. Pittsburgh 大学グループ

(Himmelhoch, Kupfer, Detre, Thaseら)

1. 概説

米国のPittsburgh大学グループにとっての非定型うつ病とは、過眠、食欲増進、体重増加、性欲増進といった「非定型の（逆の）」植物症状と、鉛様の麻痺 *leaden paralysis*^{*12)}などの脱力感 *lethargy* を前景とするうつ状態をいい、これらの諸症状は双極性障害のうつ状態を指示する。治療としては、リチウムや抗てんかん薬など気分調整薬による薬物療法が推奨される。彼らにとっての定型うつ病は、不眠、食欲低下、体重減少、性欲減退という「順方向の」植物症状と、しばしば

*10) 非定型うつ病に対する精神療法の効果については、Jarretら⁴⁸⁾による認知療法の報告がある。そこでは108例に対する二重盲検無作為割りつけ試験において、10週間で認知療法とphenelzineに58%と同等の効果（プラセボは28%）が認められている。

*11) Kramerのベストセラー「プロザックを傾聴するListening to Prozac」⁵⁸⁾では、類ヒステリー性不機嫌におけるfluoxetine (SSRI) の目覚ましい効果が報告されており、非定型うつ病に対するSSRIの効果も少なからず存在する。しかしColumbiaグループによれば、fluoxetineは非定型うつ病に対してimipramineと同等の効果(SSRI=TCA)とされ⁷²⁾、間接的にはあるが、MAOIのSSRIに対するプライオリティが示唆されている。実際にStewartは2007年の段階でも、非定型うつ病治療におけるゴールド・スタンダードはMAOIのphenelzineであると論じている¹³²⁾。

不安焦燥をとまなう単極性うつ病である。

一般的に、双極性障害におけるうつ状態のほとんどが内因性うつ病あるいはメラニコリーのカテゴリーに算入される。そのため Pittsburgh グループによる非定型うつ病とは、先述の2グループと違い、内因性うつ病態を多く含んでいる。

この過眠、食欲増進、体重増加、性欲増進、諸症状が夕刻に悪化する日内変動などの逆植物症状と、鉛様麻痺あるいは脱力感などの症状は、軽症の双極性障害に対する関心の増加とともに、近年大きく注目を集めている。実際に Pittsburgh グループ以外でも、Horwath ら⁴⁶⁾によるコミュニティ・サンプル調査では、非定型うつ病の定義として過食と過眠のみがとりあげられており、他の疫学調査^{52,57)}においても、過眠・過食群の独立性について肯定的な結果が得られている。また Benazzi¹⁸⁾は非定型うつ病の簡易な診断手引きとして過眠と過食を認め、Ghaemi ら^{38,39)}は過眠と過食を、彼らのいう双極スペクトラム障害基準^{*13}のひとつに設定している。

2. Pollitt の「うつ病性機能転換」

——逆植物症状への着目と生理学的うつ病

St. Thomas 病院グループから発表された Pollitt による諸研究は、Sargent, West らの先駆的業績と Pittsburgh グループとをつなぐミッシングリンクといえる。すなわち Pollitt は、内因性うつ病のサブタイプとして過眠・過食など逆方向

の植物症状を強調し、これを非定型うつ症候群と定義した^{88-91),*14}。ここで「非定型」が直接指示している対象は、「うつ病」ではなく「植物症状」である。

Pollitt は、内因性うつ病態の病因として視床下部の機能不全を想定した。そしてそれが「うつ病性機能転換 depressive functional shift」として、早朝覚醒、食欲減退、体重減少、性欲減退、(諸症状が朝に悪化する)日内変動などの植物症状に反映されていると論じ⁸⁸⁾、逆方向のうつ病性機能転換(入眠困難、食欲増強、体重増加、性欲増強、諸症状が夕刻に悪化する日内変動)を非定型の変化と称した^{89,90)}。さらに Pollitt らは MAOI が奏功した 101 例の不安症状群と 147 例のうつ症状群の植物症状について、若年者は相対的に非定型性の傾向を示すが、年齢を経るにしたがって定型性の傾向が増していくことを示した⁹¹⁾。

Klein (Colombia グループの主宰者)らにとっての内因性(内因性形態の)うつ病とは、ECT あるいは TCA の適応を境界づけるカテゴリーだった。それに対して Pollitt にとっての内因性(生理学的)うつ病とは、生理学的仮説を基盤とした理論的要請である。Pollitt によれば、生理学的うつ病のサブタイプである定型うつ病と非定型うつ病とは、連続性をもったひとつのディメンジョンを構成しており、それは年齢と関連する^{*15}。

*12 Thase は 2007 年の段階で、《おそらく言語用法の変化によって、『鉛様麻痺』はもはや体験の自然な記述とはいえなくなってきた。20, 30 あるいは 40 年前の精神症状学者たちは鉛様麻痺を患者のうちにみてとることができたが、今日患者が自らこの体験を自発的に報告することは減多になく、これらのクライテリアを事後的に適用することは困難をはらむ》¹³⁶⁾と、この表現がすでに実状を表していないことを示唆している。したがって臨床では「鉛」という語に固執せず、のちに Stewart らが解説したように、《重苦しい、鉛のような、あるいは圧迫されるような身体的感覚》¹²⁸⁾と理解することが有用である。

*13 Akiskal らのいうソフト双極スペクトラムとは異なる概念である。

*14 Pollitt⁸⁹⁾はうつ状態を心理学的うつ状態 psychological depression (タイプ J, 反応性あるいは神経症性うつ状態)と生理学的うつ病 physiological depression (タイプ S, 内因性うつ病)に二分別し、後者を構成する 7 サブタイプのひとつとして非定型うつ病を位置づけた。

*15 のちに Angst ら¹²⁾も彼らのコホート研究にて、メラニコリー 117 例のうち 56 例の経過中に非定型うつ病相を認めた。彼らもまた、メラニコリーと非定型うつ病を単一のディメンジョンのうちで理解しているが、これを重症度に関連づけている点が Pollitt と異なる。

3. Pittsburgh グループほかの研究 ——双極性障害との関連

Pollitt の研究ののち、1966 年に出版された Angst⁹⁾ と Perris⁸⁴⁾、そして同年に発表された Winokur ら¹⁴⁰⁾ によるそれぞれ独立した家系研究の成果をうけて、気分障害における双極性と単極性の二分法は精神科医療界に定着した。こののち、逆植物症状は MAOI よりも双極性障害との関連性の文脈で語られることが多くなった。

1972 年 Detre ら³⁶⁾ は、通常単極性うつ病において不眠・食欲減退がみられるのと反対に、双極性障害のうつ状態において過眠・過食が多いことを報告した。これは過眠の脳波研究⁶⁰⁾ を経て、単極性うつ病のうちでも不眠・食欲不振タイプは TCA が、過眠・過食タイプはリチウムが奏功するという Kupfer らの研究⁶¹⁾；軽症双極性障害である亜感情性気分変調 subaffective dysthymia のうつ状態では過眠、精神運動遅滞が主景をなすという Akiskal ら¹⁾ の研究；さらに精力欠乏 anergia と逆植物症状を呈する双極 I 型と II 型のうつ状態に、MAOI (tranylcypromine) が TCA (imipramine) よりも有効であるとした Himmerhoch らの研究⁴⁴⁾ によって支持を受けた。これらを経て、過食・過眠などの逆植物症状そして著しい精神運動遅滞あるいは脱力と、双極性うつ病 bipolar depression の関連性が多く論じられるにいたった。脱力、精力欠乏に関しては神経衰弱 neurasthenia との関係も注目されている^{10,11)}。

4. Pittsburgh グループの特徴と問題点 ——逆植物症状と双極性障害の関連について

ただし、双極性うつ病と単極性うつ病の横断的症狀の差異に関する諸研究は、結果が相反するもの^{73,112)} や、サンプル数が十分とはいえないものも多く、双極性うつ病と非定型症状（とくに逆植物症状）との対応関係は、現在のところ十分に確立されているとはいえない。実際に Klein ら⁵⁵⁾

は（内因性形態のうつ病に関して）状態像から双極性障害と単極性うつ病を鑑別することは困難であるとし、Taylor と Fink¹³⁵⁾ は双極性と単極性の鑑別以前に、メランコリー性と非メランコリー性を区別することが重要であると論じている。

IV. ソフト双極スペクトラム soft bipolar spectrum 研究グループ (Akiskal, Perugi, Benazzi ら)

1. 概説

Akiskal, Perugi, Benazzi らソフト双極スペクトラム研究グループにとっての非定型うつ病概念とは、ここまで論じてきた種々の非定型症状群と不安症状のすべてを、軽症双極性障害の標識とみなすものである。治療としてはリチウムや抗てんかん薬、新規抗精神病薬などの薬物療法が推奨される。双極スペクトラムについて《精神病との境界において明らかに統合失調症とオーバーラップし、非精神病の末端では、性格障害とオーバーラップする》²⁾ と論じられているように、Akiskal が重視するのは双極スペクトラムというディメンジョンであり、定型うつ病というカテゴリーではない。

Akiskal らはここまで挙げてきた諸研究グループと違い、数時間から数日間単位の微細な気分の動揺 mood swing, lability, fluctuation を双極性 bipolarity の標徴として把握し^{*16)}、（正常範囲の）性格と（病的な）症状のあいだに質的な差異を想定せず、その期間と重症度において量的な違いだけを認識するというラディカルな立場をとっている。そのため彼らの研究は、他のグループと同じ術語を用いてもその内包は異なることが少なくないため、比較にあたっては注意が必要である。

非定型症状のうち過眠・過食など逆植物症状と脱力感・鉛様麻痺などが双極性障害と関連をもつという指摘は、すでに前述の Pittsburgh グループなどから支持をうけており、Angst ら Zürich

*16 一般的に双極性障害の標徴としては、2週間程度から数か月間という、より長い病相の周期性 periodicity あるいは循環性 cyclicity、反復性 recurrence が重視される⁴⁰⁾。

コホート研究グループ^{10,11)}も、非定型の特徴は双極性障害を示唆する所見であると論じている。そのため、ここでは「気分の反応性」と「対人関係の敏感性」との関係、そして不安症状とパーソナリティ、双極 II 型障害との関連性について詳説する。

2. 「気分の反応性」の再解釈と、「対人関係の敏感性」への解消

Benazzi, Akiskal らは内因性/非内因性の二分法に重きをおかないため、「気分の反応性」において観察される気分の動揺性 lability, 不安定性 instability は、うつ病性混合状態 depressive mixed state と再解釈を受け、双極性の表徴として理解されている^{17,20),*17}。

Perugi らは「気分の反応性」について、「多くの場合は、過剰反応 overreactivity である⁸⁵⁾と病的な方面へと再解釈した。さらに彼らは、《対人関係の敏感性と患者通例の気分反応性は(中略)、同一の精神病理学的次元の異なった側面(認知と感情)をあらわしている》、《循環性傾向のあらわれは、これら(対人関係の敏感性と極度の気分の反応性)に共通の気質的背景を示唆している⁸⁶⁾と論じている。

すなわち Perugi らは、Columbia グループの意図に反してクライテリア A の「気分の反応性」を「過剰反応性」と読みかえたうえで、これとクライテリア B の「拒絶への敏感性」を同一事象の二側面として捉え、その基盤には循環性の気質が存在すると想定している。このように理解した場合、本来は「気分の反応性」が意味していた正常性という規定は無視されたことになる。この帰結として Benazzi^{21,22)} や Angst ら¹¹⁾ は「気分の反応性」について、非定型うつ病診断における特異性が乏しいと見なし、診断基準からの除外を提案している。

3. 不安障害の comorbidity, 拒絶過敏症とパーソナリティ, 双極 II 型障害

Perugi らは非定型の特徴を伴う大うつ病エピソードをもつ 86 例につき、社会恐怖 30%, 醜形恐怖 42%, 強迫性障害 20%, パニック障害(空間恐怖) 64% の高い comorbidity を報告して不安症状の再評価を促し、《結論として、「非定型うつ病」における状態像の予想のつかない変転ぶりは、葛藤にみちた気質の素因と、不安と抑うつ of comorbidity から生じている⁸⁵⁾というように、非定型うつ病においては体質的な動揺性と、そこから反応性に生じる不安が重要な役割を果たすと論じた^{*18}。

のちに Perugi ら⁸⁷⁾ は非定型うつ病 107 連続症例に基づいてより具体的に、《双極 II 型障害-境界性パーソナリティ障害-非定型うつ病は、循環する不安定な気分反応性、不安-依存と回避的態度、さらに劇的衝動的そして反応性の行動の共存から生じてきたものである》というように、非定型うつ病と境界性パーソナリティ障害、そして双極 II 型障害がすべて同一の根をもつと論じている。ついで Akiskal ら⁵⁾ も同一の 107 例を用いて、双極 II 型障害における体質的な気分反応性と不安への反応性を強調した。

Akiskal はすでに 1997 年の段階で、《実際のところ、非定型うつ病は双極 II 型障害と同じもの、あるいはそのオルタナティブな表現である可能性がある³⁾と語っており、Benazzi^{15,16)} も非定型うつ病と双極 II 型障害の関連性を繰り返し指摘した。彼らは共同研究^{4,6)}において、非定型うつ病と双極性障害とが、症状学および家族歴において強い結合をみせることを示し、《実践的な見地からは、非定型うつ病は双極 II 型障害のヴァリエーションとみなすのが最善である⁴⁾と結論づけている。

*17 Parker ら⁷⁶⁾ も、気分の反応性と易刺激性 irritability のあいだに関連性を見出している。

*18 ただし STAR*D トライアルの一環として行われた非定型うつ病の調査⁷⁵⁾では、不安障害群の合併は一部を除いて、非定型うつ病そのものではなく、うつ状態の重症度と関連している可能性が示唆された。

4. ソフト双極スペクトラム研究グループの特徴と問題点

ソフト双極スペクトラム研究全般について、理論的そして治療的観点から批判が寄せられている。Baldessarini¹³⁾は彼らの提案について、一定の臨床的有用性をもつ可能性を評価しながらも、双極性障害の概念拡大がもたらす基礎研究あるいは治療研究へのリスクについて警鐘を鳴らし、De Fruytらは、リチウム、抗てんかん薬の効果が実証されているのはあくまで古典的な病態に限られることを示し、《これらの新しい双極性障害患者に直面して、臨床家はいまや、多くの不確かなことをとりあつかわねばならない》³⁷⁾と慎重に論じている。

ソフト双極スペクトラム研究グループによる研究の特性は、遺伝学的体質とパーソナリティ、環境因子そして気分障害という、あらゆる次元の統合的な把握を試みていることにある。ただしこの理論的企てにおいて、体質-パーソナリティ-気分障害をすべて連続体として捉えていること；Columbiaグループのいう気分の反応性を体質的な気分の動揺性と同一視することで解消し、そのかわりに過剰反応性という新たな定義を行っていること；動揺性 lability を双極性 bipolarity とみなして双極性障害の標徴としていること；そのため通常は大うつ病性障害とみられる病態の多くが双極性障害とみなされていることなどの、特殊な理論的枠組みが前提されていることに留意しておく必要がある。また彼らの研究において、しばしば不安-抑うつ混合状態と躁うつ混合状態の区別が不明確にみえる点も注意を要す。

V. 非定型うつ病概念の問題点

1. 病像の検討

——「定型的」病像に対する、定義と治療法の違い

非定型うつ病の病像とは、大まかにいって次の3種に分類される。まず、a. 若年発症の軽症慢性うつ状態で、対人関係上の拒絶に敏感な女性に多く、病的なうつ状態とパーソナリティ傾向との

区別が困難な群、つぎに、b. 発症年齢性別を問わず、周期性反復性の急性うつ状態（多くは双極性障害）であり、過眠・過食など逆の植物神経症状と脱力感を示す群、そして、c. DSM-IVの非定型うつ病概念から、a群とb群を差し引いた heterogeneous な集合であり、操作的診断基準によって非定型うつ病と認定されている群である。

これら3種の病像のうちで、a群はKleinらによる類ヒステリー性不機嫌、ParkerらとSargantらによる非定型うつ病、Akiskalらによる双極II型障害あるいはソフト双極スペクトラム障害に相応し、b群はHimmelhochらPittsburghグループによる非定型うつ病あるいは双極性うつ病に対応する。

b群における「非定型」とは、本来「逆の植物症状」という意味であり、またc群が heterogeneous な集合であることを踏まえれば、やはりa群こそが、その起源から現在に至るまで「定型的な」非定型うつ病群を構成している。そしてこのa群は、非定型うつ病という概念的枠組みをもたない場合には、しばしば境界性、演技性あるいは回避性パーソナリティ障害と診断される病態である。

非定型うつ病概念は、a群に対する治療法の指針として大きな意義をもつ。これらを構成する症例群が大西洋の東西を問わず、また豪州そして日本にも一定数存在することは確からしい。しかし現況ではこの群に対して、各研究者の気分障害観に従った多種多様な治療法が推奨されており、統合的見解にほど遠い。これが問題点のひとつである。

2. 操作的診断基準の問題

——非定型うつ病概念の外延の拡大

問題としてさらに、DSM-IVの操作的診断基準のもと、現代における非定型うつ病の外延が、aプラスbプラスcというように拡大する方向にあることを挙げねばならない。

2008年に、ある意味で衝撃的な論文が出版された。Husainら⁴⁷⁾は、非定型うつ病に対する

ECTの効果について80.6%の寛解率を認めたが、これは定型うつ病の67.1%よりも高かった。この研究は非定型うつ病36例(定型うつ病は453例)とサンプル数が比較的少なく、またHamiltonうつ病評価尺度24項目版⁴¹⁾で21点以上と比較的重症例を対象としているという限界をもつものの、これまで非定型うつ病概念の妥当性を担保する条件のひとつだった「ECTの無効性」に、異議が申し立てられたことは重要である。

もちろんRaskin¹⁰⁹⁾が《私は治療反応性がうつ病診断の妥当な基準になるとは思っていない、治療の作用する場は非常に広範なスペクトラムだからである》と論じたように、治療反応性は疾患単位の妥当性にとってゴールド・スタンダードというわけではない。しかし非定型うつ病概念の形成史は、ECTの無効性およびMAOIへの反応性という治療反応性に多くを負ってきたために、Husainらの研究がもたらす打撃は大きい。

DSM-IVにおける非定型うつ病診断基準の最大の問題点は、Columbiaグループのみならず多くの研究者たちが前提していた、「軽症、外来」という重症度、「単極性そして非内因性」という理論、「女性に多い」という性差、そして「若年発症」「慢性、持続性」という縦断像の特徴を排除してしまったところにある。このように非定型うつ病概念が拡大されてしまうと、その信頼性はおろか臨床的有用性までが失われかねない。

おわりに

非定型うつ病概念について紹介と解説を行った。非定型うつ病概念とは、従来は神経症あるいはパーソナリティの病理と見なされて精神療法の対象となっていた(ECTは無効とされた)軽症慢性うつ状態群の一部に、MAOIの効果が確認されたことに端を発する。この発見は、大西洋の東西でほぼ同時期になされた^{7,139)}。その少し前に英国では、軽症うつ状態でもECTが奏功する軽症内因性うつ病概念¹³⁸⁾が提唱されていた。Imipramineの発見⁵⁹⁾をもって、軽症内因性うつ病治療の第一線はECTからTCAに移行する。

この時点で軽症うつ状態群について、急性で周期性の経過をとりTCAが奏功する内因性うつ病と、慢性で持続性の経過をとりMAOIが奏功する非定型うつ病という二分法、あるいは心理学的治療が主体となる神経症性あるいは性格因性うつ状態を含めた三分法が、治療反応性の面から提案されたことになる。そしてこれらの状態像の鑑別は、気分の反応性あるいは精神運動症状、そして非定型症状群の有無に求められた。

すなわち内因性うつ病と非定型うつ病は、縦断的経過像も横断的状态像も異なった病態であり、生物学的諸研究^{95,107)}や双生児研究⁵²⁾もこれらのオーバーラップには否定的である。このように本来、内因性うつ病と非定型うつ病とは、「うつ病depression」という呼称以外に何らの同一性を認めがたい病態である。

したがって現代、非定型うつ病概念の意義を正当に評価するためには、これを従来臨床の「軽症内因性うつ病」¹³⁸⁾とはまったく別の概念として理解する必要がある。すなわち非定型うつ病とは、近年注目される「(内因性)うつ病の現代的形態」ではない。むしろ非定型うつ病は、パーソナリティ障害にしばしばみられる非内因性うつ状態に対する病態理解あるいは治療法の指針として注目される概念である。また、双極性障害の標徴としての逆植物症状は、誤解を避けるために「非定型」の術語を用いないほうが望ましい。

日本の研究では、横山らによるMAOI使用の経験報告^{142,143)}と非定型うつ病の総説^{144~146)}、多田らによる臨床研究¹³⁴⁾などが注目をひく。さらに一般書では、貝谷^{49,50)}による随伴症状(不安・抑うつ発作、怒り発作、フラッシュバック、過去・現在混同症候)の指摘、そして経過中にパニック発作とうつ症状とが交互に出入りする、いわゆるシーソー現象の指摘は独自のものである。

本文では紙幅の関係で割愛したが、非定型うつ病とてんかんあるいは側頭葉症候群の関連は、今後ブレイクスルーの期待される論点のひとつである。Himmelhochらは、非定型うつ病において側頭葉症候群が、不安・恐怖状態と、精力欠乏・

逆植物症状とならんで、非定型性の第3の次元を形成すると論じている⁴³⁾。これは、てんかんの精神症状のうち、発作間欠期の不機嫌、易刺激性、宗教的な上機嫌そして抑うつ、精力欠乏そして亜昏迷などが、非定型うつ病の症状とオーバーラップする⁴²⁾ことに着目したものであり、この病態に対する抗てんかん薬 carbamazepine の有効性²³⁾がこの仮説を支持する。

残念ながら現在、英米圏の精神医学研究において脳波やてんかん学など神経学的領域との共同研究はすくなく、この仮説を継承する研究^{24,25)}は多くない。むしろ日本など英米圏以外からの発信が期待される領域といえる。

文 献

- 1) Akiskal, H.S., Rosenthal, T.L., Haykal, R.F., et al.: Characterological depressions. Clinical and sleep EEG findings separating 'subaffective dysthymias' from 'character spectrum disorders'. *Arch Gen Psychiatry*, 37; 777-783, 1980
- 2) Akiskal, H.S.: The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review Vol. II* (ed. by Grinspoon, L.). American Psychiatric Press, Washington, D.C., p. 271-292, 338-341, 1983
- 3) Akiskal, H.S.: Overview of chronic depressions and their clinical treatment. *Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depressions* (ed. by Akiskal, H.S., Cassano, G.B.). Guilford, New York, p. 1-34, 1997
- 4) Akiskal, H.S., Benazzi, F.: Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord*, 84; 209-217, 2005
- 5) Akiskal, H.S., Akiskal, K.K., Perugi, G., et al.: Bipolar II and anxious reactive "comorbidity": toward better phenotypic characterization suitable for genotyping. *J Affect Disord*, 96; 239-247, 2006
- 6) Akiskal, H.S., Benazzi, F.: Continuous distribution of atypical depressive symptoms between major depressive and bipolar II disorders: dose-response relationship with bipolar family history. *Psychopathology*,

41; 39-42, 2008

7) Alexander, L., Berkeley, A.W.: The inert psychasthenic reaction (anhedonia) as differentiated from classic depression and its response to iproniazid. *Ann N Y Acad Sci*, 80; 669-679, 1959

8) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994 (高橋三郎, 大野 裕ほか訳: DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 1996)

9) Angst, J.: *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie*. Springer, Berlin, 1966

10) Angst, J., Gamma, A., Sellaro, R., et al.: Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord*, 72; 125-138, 2002

11) Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., et al.: Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256; 44-54, 2006

12) Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., et al.: Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality. *Acta Psychiatr Scand, Suppl.* 433; s72-s84, 2007

13) Baldessarini, R.J.: A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar Disord*, 2; 3-7, 2000

14) Beeber, A.R., Kline, M.D., Pies, R.W., et al.: Hysteroid dysphoria in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*, 45; 164-166, 1984

15) Benazzi, F.: Atypical depression in private practice depressed outpatients: a 203-case study. *Compr Psychiatry*, 40; 80-83, 1999

16) Benazzi, F.: Early-onset versus late-onset atypical depression: unipolar and bipolar II. *J Affect Disord*, 61; 95-99, 2000

17) Benazzi, F.: Atypical depression with hypomanic symptoms. *J Affect Disord*, 65; 179-183, 2001

18) Benazzi, F.: Can only reversed vegetative symptoms define atypical depression? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252; 288-293, 2002

- 19) Benazzi, F.: Psychomotor changes in melancholic and atypical depression: unipolar and bipolar-II subtypes. *Psychiatry Res*, 112; 211-220, 2002
- 20) Benazzi, F.: Should mood reactivity be included in the DSM-IV atypical features specifier? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252; 135-140, 2002
- 21) Benazzi, F.: Testing DSM-IV definition of atypical depression. *Ann Clin Psychiatry*, 15; 9-16, 2003
- 22) Benazzi, F.: Testing atypical depression definitions. *Int J Methods Psychiatr Res*, 14; 82-91, 2005
- 23) Blumer, D., Heilbronn, M., Himmelhoch, J.: Indications for carbamazepine in mental illness: atypical psychiatric disorder or temporal lobe syndrome? *Compr Psychiatry*, 29; 108-122, 1988
- 24) Blumer, D.: Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology*, 53 (5 Suppl 2); s9-s12, 1999
- 25) Blumer, D., Montouris, G., Davies, K.: The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 5; 826-840, 2004
- 26) Davidson, J.R.T., Miller, R.D., Turnbull, C.D., et al.: Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*, 39; 527-534, 1982
- 27) Davidson, J., Pelton, S.: Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res*, 17; 87-95, 1986
- 28) Davidson, J.R.T., Giller, E.L., Zisook, S., et al.: An efficacy study of isocarboxazid and placebo in depression, and its relationship to depressive nosology. *Arch Gen Psychiatry*, 45; 120-127, 1988
- 29) Davidson, J.R.T., Woodbury, M.A., Pelton, S., et al.: A study of depressive typologies using grade of membership analysis. *Psychol Med*, 18; 179-189, 1988
- 30) Davidson, J.R.T., Woodbury, M.A., Zisook, S., et al.: Classification of depression by grade of membership: a confirmation study. *Psychol Med*, 19; 987-998, 1989
- 31) Davidson, J., Zisook, S., Giller, E., et al.: Symptoms of interpersonal sensitivity in depression. *Compr Psychiatry*, 30; 357-368, 1989
- 32) Davidson, J.R., Giller, E.L., Zisook, S., et al.: Predictors of response to monoamine oxidase inhibitors: do they exist? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241; 181-186, 1991. Erratum in: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241; 376, 1992
- 33) Davidson, J.R.T.: Atypical depressions. *Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depressions* (ed. by Akiskal, H.S., Cassano, G.B.). Guilford, New York, p.165-173, 1997
- 34) Davidson, J.R.T.: A history of the concept of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 68 (Suppl. 3); s10-s15, 2007
- 35) Derecho, C.N., Wetzler, S., McGinn, L.K., et al.: Atypical depression among psychiatric inpatients: clinical features and personality traits. *J Affect Disord*, 39; 55-59, 1996
- 36) Detre, T., Himmelhoch, J., Swartzburg, M., et al.: Hypersomnia and manic-depressive disease. *Am J Psychiatry*, 128; 1303-1305, 1972
- 37) De Fruyt, J., Demyttenaere, K.: Bipolar (spectrum) disorder and mood stabilization: standing at the crossroads? *Psychother Psychosom*, 76; 77-88, 2007
- 38) Ghaemi, S.N., Ko, J.Y., Goodwin, F.K.: "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry*, 47; 125-134, 2002
- 39) Ghaemi, S.N., Hsu, D.J., Ko, J.Y., et al.: Bipolar spectrum disorder: a pilot study. *Psychopathology*, 37; 222-226, 2004
- 40) Goodwin, F.K., Jamison, K.R.: *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression* (1990), 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 2007
- 41) Hamilton, M.: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*, 6; 278-296, 1967
- 42) Himmelhoch, J.M.: Major mood disorders related to epileptic changes. *Psychiatric Aspects of Epilepsy* (ed. by Blumer, D.). American Psychiatric Press, Washington, D.C., p.271-294, 1984
- 43) Himmelhoch, J.M., Thase, M.E.: The vagaries of the concept of atypical depression. *Modern Perspectives in the Psychiatry of the Affective Disorders* (ed. by Howells, J.G.). Brunner/Mazel, New York, p.223-242, 1989
- 44) Himmelhoch, J.M., Thase, M.E., Mallinger, A.G., et al.: Tranylcypromine versus imipramine in aner-

- gic bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 148; 910-916, 1991
- 45) Hordern, A.: The antidepressant drugs. *N Engl J Med*, 272; 1159-1169, 1965
- 46) Horwath, E., Johnson, J., Weissman, M.M., et al.: The validity of major depression with atypical features based on a community study. *J Affect Disord*, 26; 117-125, 1992
- 47) Husain, M.M., McClintock, S.M., Rush, A.J., et al.: The efficacy of acute electroconvulsive therapy in atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 69; 406-411, 2008
- 48) Jarrett, R.B., Schaffer, M., McIntire, D., et al.: Treatment of atypical depression with cognitive therapy or phenelzine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 56; 431-437, 1999
- 49) 貝谷久宣：気まぐれ「うつ」病——誤解される非定型うつ病。筑摩書房，東京，2007
- 50) 貝谷久宣，不安・抑うつ臨床研究会編：非定型うつ病 Atypical Depression。日本評論社，東京，2008
- 51) Kayser, A., Robinson, D.S., Nies, A., et al.: Response to phenelzine among depressed patients with features of hysteroid dysphoria. *Am J Psychiatry*, 142; 486-488, 1985
- 52) Kendler, K.S., Eaves, L.J., Walters, E.E., et al.: The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. *Arch Gen Psychiatry*, 53; 391-399, 1996
- 53) Klein, D.F., Davis, J.M.: *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1969
- 54) Klein, D.F.: Endogenomorphic depression: a conceptual and terminological revision. *Arch Gen Psychiatry*, 31; 447-454, 1974
- 55) Klein, D.F., Gittelman, R., Quitkin, F., et al.: *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders: Adult and Children*, 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1980
- 56) Klein, D.F.: Reaction patterns to psychotropic drugs and the discovery of panic disorder. The Psychopharmacologists (interviewed by Healy, D.). Chapman and Hall, London, p. 329-352, 1996
- 57) Korszun, A., Moskvina, V., Brewster, S., et al.: Familiality of symptom dimensions in depression. *Arch Gen Psychiatry*, 61; 468-474, 2004. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*, 61; 693, 2004
- 58) Kramer, P.D.: *Listening to Prozac: The Landmark Book about Antidepressants and the Remaking of the Self* (1993), Revised Edition. Penguin, New York, 1997
- 59) Kuhn, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G 22355). *Schweiz Med Wochenschr*, 35-36; 1135-1140, 1957
- 60) Kupfer, D.J., Himmelhoch, J.M., Swartzburg, M., et al.: Hypersomnia in manic-depressive disease (a preliminary report). *Dis Nerv Syst*, 33; 720-724, 1972
- 61) Kupfer, D.J., Pickar, D., Himmelhoch, J.M., et al.: Are there two types of unipolar depression? *Arch Gen Psychiatry*, 32; 866-871, 1975
- 62) Lam, R.W., Stewart, J.N.: The validity of atypical depression in DSM-IV. *Compr Psychiatry*, 37; 375-383, 1996
- 63) Liebowitz, M.R., Klein, D.F.: Hysteroid dysphoria. *Psychiatr Clin North Am*, 2; 555-575, 1979
- 64) Liebowitz, M.R., Klein, D.F.: Interrelationship of hysteroid dysphoria and borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 4; 67-87, 1981
- 65) Liebowitz, M.R., Quitkin, F.M., Stewart, J.W., et al.: Phenelzine v imipramine in atypical depression. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*, 41; 669-677, 1984
- 66) Liebowitz, M.R., Quitkin, F.M., Stewart, J.W., et al.: Psychopharmacologic validation of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 45; 22-25, 1984
- 67) Liebowitz, M.R., Quitkin, F.M., Stewart, J.W., et al.: Antidepressant specificity in atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*, 45; 129-137, 1988
- 68) Liebowitz, M.R.: Depression with anxiety and atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 54 (Suppl); s10-s14, discussion s15, 1993
- 69) McGrath, P.J., Stewart, J.W., Quitkin, F.M., et al.: Does imipramine worsen atypical depression? (letter). *J Clin Psychopharmacol*, 11; 270-272, 1991
- 70) McGrath, P.J., Stewart, J.W., Harrison, W.M., et al.: Predictive value of symptoms of atypical depression for differential drug treatment outcome. *J Clin Psychopharmacol*, 12; 197-202, 1992
- 71) McGrath, P.J., Stewart, J.W., Nunes, E.V., et al.: A double-blind crossover trial of imipramine and

phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry*, 150 ; 118-123, 1993

72) McGrath, P.J., Stewart, J.W., Janal, M.N., et al. : A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *Am J Psychiatry*, 157 ; 344-350, 2000

73) Mitchell, P.B., Wilhelm, K., Parker, G., et al. : The clinical features of bipolar depression : a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*, 62 ; 212-216, quiz 217, 2001

74) Nierenberg, A.A., Alpert, J.E., Pava, J., et al. : Course and treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 59 (Suppl. 18) ; s5-s9, 1998

75) Novick, J.S., Stewart, J.W., Wisniewski, S.R., et al. ; STAR*D investigators : Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder : preliminary findings from STAR*D. *J Clin Psychiatry*, 66 ; 1002-1011, 2005

76) Parker, G., Roy, K., Mitchell, P., et al. : Atypical depression : a reappraisal. *Am J Psychiatry*, 159 ; 1470-1479, 2002

77) Parker, G., Parker, K., Mitchell, P., et al. : Atypical depression : Australian and US studies in accord. *Curr Opin Psychiatry*, 18 ; 1-5, 2005

78) Parker, G., Manicavasagar, V. : *Modelling and Managing the Depressive Disorders : A Clinical Guide*. Cambridge University Press, Cambridge, 2005

79) Parker, G.B. : Atypical depression : a valid subtype ? *J Clin Psychiatry*, 68 (Suppl. 3) ; s18-s22, 2007

80) Parker, G.B., Crawford, J. : A spectrum model for depressive conditions : extrapolation of the atypical depression prototype. *J Affect Disord*, 103 ; 155-163, 2007

81) Paykel, E.S., Rowan, P.R., Parker, R.R., et al. : Response to phenelzine and amitriptyline in subtypes of outpatient depression. *Arch Gen Psychiatry*, 39 ; 1041-1049, 1982

82) Paykel, E.S., Parker, R.R., Rowan, P.R., et al. : Nosology of atypical depression. *Psychol Med*, 13 ; 131-139, 1983

83) Paykel, E.S., Rowan, P.R., Rao, M., et al. : Atypical depression : nosology and response to antidepressants. *Treatment of Depression : Old Controversies and New Approaches* (ed. by Clayton P.J., Barret, J.E.).

Raven Press, New York, p. 237-252, 1983

84) Perris, C. : A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses : I. genetic investigation. *Acta Psychiatr Scand*, Suppl. 194 ; s15-s44, 1966

85) Perugi, G., Akiskal, H.S., Lattanzi, L., et al. : The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry*, 39 ; 63-71, 1998

86) Perugi, G., Akiskal, H.S. : The soft bipolar spectrum redefined : focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am*, 25 ; 713-737, 2002

87) Perugi, G., Toni, C., Traverso, M.C., et al. : The role of cyclothymia in atypical depression : toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord*, 73 ; 87-98, 2003

88) Pollitt, J.D. : Depression and the functional shift. *Compr Psychiatry*, 1 ; 381-390, 1960

89) Pollitt, J. : *Depression and Its Treatment*. Thomas, Springfield, 1965

90) Pollitt, J.D. : Suggestions for a physiological classification of depression. *Br J Psychiatry*, 111 ; 489-495, 1965

91) Pollitt, J., Young, J. : Anxiety state or masked depression ? A study based on the action of monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry*, 119 ; 143-149, 1971

92) Posternak, M.A., Zimmerman, M. : Symptoms of atypical depression. *Psychiatry Res*, 104 ; 175-181, 2001

93) Posternak, M.A., Zimmerman, M. : Partial validation of the atypical features subtype of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 70-76, 2002

94) Posternak, M.A., Zimmerman, M. : The prevalence of atypical features across mood, anxiety, and personality disorders. *Compr Psychiatry*, 43 ; 253-262, 2002

95) Posternak, M.A. : Biological markers of atypical depression. *Harv Rev Psychiatry*, 11 ; 1-7, 2003

96) Quitkin, F., Rifkin, A., Klein, D.F. : Monoamine oxidase inhibitors. A review of antidepressant effectiveness. *Arch Gen Psychiatry*, 36 ; 749-760, 1979

- 97) Quitkin, F.M., Harrison, W., Liebowitz, M., et al.: Defining the boundaries of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 45; 19-21, 1984
- 98) Quitkin, F.M., Rabkin, J.G., Stewart, J.W., et al.: Sleep of atypical depressives. *J Affect Disord*, 8; 61-67, 1985
- 99) Quitkin, F.M., Stewart, J.W., McGrath, P.J., et al.: Phenelzine versus imipramine in the treatment of probable atypical depression: defining syndrome boundaries of selective MAOI responders. *Am J Psychiatry*, 145; 306-311, 1988
- 100) Quitkin, F.M., McGrath, P.J., Stewart, J.W., et al.: Phenelzine and imipramine in mood reactive depressives. Further delineation of the syndrome of atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46; 787-793, 1989
- 101) Quitkin, F.M., McGrath, P.J., Stewart, J.W., et al.: Atypical depression, panic attacks, and response to imipramine and phenelzine. A replication. *Arch Gen Psychiatry*, 47; 935-941, 1990
- 102) Quitkin, F.M., Harrison, W., Stewart, J.W., et al.: Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression. A new application of the crossover design. *Arch Gen Psychiatry*, 48; 319-323, 1991
- 103) Quitkin, F.M., Stewart, J.W., McGrath, P.J., et al.: Columbia atypical depression. A subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. *Br J Psychiatry*, Suppl. 21; s30-s34, 1993
- 104) Quitkin, F.M., Stewart, J.W., McGrath, P.J., et al.: The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins (letter). *Arch Gen Psychiatry*, 54; 970-972, 1997
- 105) Quitkin, F.M., McGrath, P.J., Stewart, J.W., et al.: A reappraisal of atypical depression (letter). *Am J Psychiatry*, 160; 798-800, author reply 800-801, 2003
- 106) Quitkin, F.M., Davies, C.A.: Atypical depression: current status. *Curr Opin Psychiatry*, 17; 37-41, 2004
- 107) Rabkin, J.G., Stewart, J.W., Quitkin, F.M., et al.: Should atypical depression be included in DSM-IV? *DSM-IV Sourcebook Volume 2* (ed. by Widiger, T.A., Frances, A.J., et al.). American Psychiatric Association, Washington, D.C., p. 239-260, 1996
- 108) Rapaport, M.H.: Translating the evidence on atypical depression into clinical practice. *J Clin Psychiatry*, 68 (Suppl. 3); s31-s36, 2007
- 109) Raskin, D.E.: Atypical depression. *Compr Psychiatry*, 19; 161-163, 1978
- 110) Ravaris, C.L., Nies, A., Robinson, D.S., et al.: A multiple-dose, controlled study of phenelzine in depression-anxiety states. *Arch Gen Psychiatry*, 33; 347-350, 1976
- 111) Ravaris, C.L., Robinson, D.S., Ives, J.O.: Phenelzine and amitriptyline in the treatment of depression. A comparison of present and past studies. *Arch Gen Psychiatry*, 37; 1075-1080, 1980
- 112) Robertson, H.A., Lam, R.W., Stewart, J.N., et al.: Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*, 94; 421-427, 1996
- 113) Robinson, D.S., Nies, A., Ravaris, C.L., et al.: The monoamine oxidase inhibitor, phenelzine, in the treatment of depressive-anxiety states. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*, 29; 407-413, 1973
- 114) Robinson, D.S., Nies, A., Ravaris, C.L.: Clinical pharmacology of phenelzine. *Arch Gen Psychiatry*, 35; 629-635, 1978
- 115) Sargent, W.: Some newer drugs in the treatment of depression and their relation to other somatic treatments. *Psychosomatics*, 1; 14-17, 1960
- 116) Sargent, W.: The physical treatments of depression: their indications and proper use. *J Neuropsychiatr*, 2 (Suppl. 1); s1-s10, 1961
- 117) Sargent, W.: The treatment of anxiety states and atypical depressions by the monoamine oxidase inhibitor drugs. *J Neuropsychiatr*, 3 (Suppl. 1); s96-s103, 1962
- 118) Seemüller, F., Riedel, M., Wickelmaier, F., et al.: Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: frequency, clinical characteristics, and internal validity. *J Affect Disord*, 108; 271-278, 2008
- 119) Shorter, E.: Before Prozac. *The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*. Oxford University Press, New York, 2009
- 120) Silberman, E.K., Sullivan, J.L.: Atypical de-

pression. *Psychiatr Clin North Am*, 7; 535-547, 1984

121) Sovner, R.D.: The clinical characteristics and treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 42; 285-289, 1981

122) Spitzer, R.L., Endicott, J., Robins, E.: Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 35; 773-782, 1978

123) Spitzer, R.L., Williams, J.B.: Hysteroid dysphoria: an unsuccessful attempt to demonstrate its syndromal validity. *Am J Psychiatry*, 139; 1286-1291, 1982

124) Stewart, J.W., McGrath, P.J., Quitkin, F.M., et al.: Relevance of DMS-III depressive subtype and chronicity of antidepressant efficacy in atypical depression. Differential response to phenelzine, imipramine, and placebo. *Arch Gen Psychiatry*, 46, 1080-1087, 1989

125) Stewart, J.W., Quitkin, F.M., Terman, M., et al.: Is seasonal affective disorder a variant of atypical depression? Differential response to light therapy. *Psychiatry Res*, 33; 121-128, 1990

126) Stewart, J.W., McGrath, P.J., Quitkin, F.M.: Can mildly depressed outpatients with atypical depression benefit from antidepressants? *Am J Psychiatry*, 149; 615-619, 1992

127) Stewart, J.W., McGrath, P.J., Quitkin, F.M., et al.: Chronic depression: response to placebo, imipramine, and phenelzine. *J Clin Psychopharmacol*, 13; 391-396, 1993

128) Stewart, J.W., McGrath, P.J., Rabkin, J.G., et al.: Atypical depression. A valid clinical entity? *Psychiatr Clin North Am*, 16; 479-495, 1993

129) Stewart, J.W., Klein, D.F.: Chronic (and hysteroid) dysphorias. *Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depressions* (ed. by Akiskal, H.S., Cassano, G. B.). Guilford, New York, p.174-182, 1997

130) Stewart, J.W., Tricamo, E., McGrath, P.J., et al.: Prophylactic efficacy of phenelzine and imipramine in chronic atypical depression: likelihood of recurrence on discontinuation after 6 months' remission. *Am J Psychiatry*, 154; 31-36, 1997

131) Stewart, J.W., McGrath, P.J., Quitkin, F.M.: Do age of onset and course of illness predict different treatment outcome among DSM IV depressive disorders with atypical features? *Neuropsychopharmacology*, 26;

237-245, 2002

132) Stewart, J.W.: Treating depression with atypical features. *J Clin Psychiatry*, 68 (Suppl. 3); s25-s29, 2007

133) Stewart, J.W., McGrath, P.J., Quitkin, F.M., et al.: Atypical depression: current status and relevance to melancholia. *Acta Psychiatr Scand*, Suppl. 433; s58-s71, 2007

134) 多田幸司, 山吉佳代子, 松崎大和ほか: 非定型うつ病の症例研究. *精神経誌*, 107; 323-340, 2005

135) Taylor, M.A., Fink, M.: *Melancholia: The Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment of Depressive Illness*. Cambridge University Press, Cambridge, 2006

136) Thase, M.E.: Introduction: new directions in the treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 68 (Suppl. 3); s4-s9, 2007

137) Thase, M.E.: Recognition and diagnosis of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 68 (Suppl. 8); s11-s16, 2007

138) Watts, C.A.H.: The mild endogenous depression. *Br Med J*, 1 (5009); 4-8, 1957

139) West, E.D., Dally, P.J.: Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J*, 1 (5136); 1491-1494, 1959

140) Winokur, G., Clayton, P.: Family history studies: I. Two types of affective disorders separated according to genetic and clinical factors. Volume IX. *Recent Advances in Biological Psychiatry: The Proceedings of the Twenty-First Annual Convention and Scientific Program of the Society of Biological Psychiatry*, Washington, D.C., June 10-12, 1966 (ed. by Wortis, J.). Plenum Press, New York, p. 35-50, 1967

141) World Health Organization: *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. World Health Organization, Geneva, 1992 (融道男, 中根允文ほか監訳: *ICD-10 精神および行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン*. 医学書院, 東京, 1993)

142) 横山知行, 多田利光, 飯田 眞: 著しい不安—抑うつ状態に MAO 阻害薬が奏功した 1 例. *精神医学*, 35; 307-310, 1993

143) 横山知行, 多田利光, 飯田 眞: MAO 阻害薬が奏功した非定型うつ病像を伴う双極性障害の 1 例. *精神医*

学, 35; 1321-1324, 1993

144) 横山知行, 飯田 眞: 非定型うつ病とその関連疾患. 精神科治療学, 10; 1005-1011, 1995

145) 横山知行, 飯田 眞: 非定型うつ病. 臨床精神医

学講座4, 気分障害(広瀬徹也, 樋口輝彦編). 中山書店, 東京, p. 291-304, 1998

146) 横山知行: 非定型うつ病. 臨床精神医学, 29;

927-934, 2000

The Modern Concept of Atypical Depression: Four Definitions

Susumu OHMAE

Department of Psychiatry, Toranomon Branch Hospital

This report describes and compares four current concepts and definitions of atypical depression.

Since its emergence, atypical depression has been considered a depressive state that can be relieved by MAO inhibitors. Davidson classified the symptomatic features of atypical depression into type A, which is predominated by anxiety symptoms, and type V, which is represented by atypical vegetative symptoms, such as hyperphagia, weight gain, oversleeping, and increased sexual drive. Features that are shared by both subtypes include: early onset, female predominance, outpatient predominance, mildness, few suicide attempts, nonbipolarity, nonendogeneity, and few psychomotor changes. Based on these features, bipolar depression can also be defined as atypical depression type V. Herein, we examine and classify four concepts of atypical depression according to the endogenous-nonendogenous (melancholic-nonmelancholic) and unipolar-bipolar dichotomies.

The Columbia University group (see Quitkin, Stewart, McGrath, Klein et al.) and the New South Wales University group (see Parker) consider atypical depression to be chronic, mild, nonendogenous (nonmelancholic), unipolar depression. The former group postulates that mood reactivity is necessary, while the latter asserts the structural priority of anxiety symptoms over mood symptoms and the significance of interpersonal rejection sensitivity.

For the Columbia group, the significance of mood reactivity reflects the theory that mood nonreactivity is the essential symptom of "endogenomorphic depression", which was proposed by Klein as typical depression. Thus, mood reactivity is not related to over-reactivity or hyperactivity, which are often observed in atypical depressives. However, Parker postulates that psychomotor symptoms are the essential features of melancholia, which he recognizes as typical depression; therefore, the New South Wales group does not recognize the significance of mood reactivity. The New South Wales group accepts the relationship between anxiety symptoms and interpersonal rejection sensitivity, while the Columbia group does not recognize the importance of anxiety symptoms because they could

not identify a relationship between such symptoms and the efficacy of MAO inhibitors. The concept of atypical depression proposed by the New South Wales group overlaps considerably with that of hysteroid dysphoria, which was proposed by Klein et al., and was the progenitor of Columbia group's concept of atypical depression.

The Pittsburgh University group (see Himmelhoch, Kupfer, Thase et al.) and the soft bipolar spectrum group (see Akiskal, Perugi, Benazzi et al.) regard atypical depression as a depressive state that can be observed in bipolar disorder. The former groups takes into account reversed vegetative symptoms and lethargy as signs of bipolar disorder, while the latter recognizes that atypical depression shares features with bipolar II disorder or soft bipolar spectrum disorder. The soft bipolar spectrum group maintains their unique concept of bipolar disorder, which regards some unipolar depressions as bipolar disorder, while the Pittsburg group continues to share the conventional concept of a unipolar-bipolar dichotomy with other groups.

The fundamental pattern of atypical depression is represented by chronic mild depressions, which are characterized by a younger age at onset, female predominance, interpersonal rejection sensitivity, and mood lability, which are difficult to distinguish from a characterological pathology. Patients who present with such patterns are frequently diagnosed with borderline, histrionic, or avoidant personality disorders; therefore, we must recognize the significance of atypical depression as a concept that can suggest the utility of medication for these patients. For such patients, however, various groups have proposed different kinds of definition and therapeutic guidelines that are difficult to synthesize and utilize in clinical settings. Moreover, some features of atypical depression outlined in the Columbia University criteria, such as a younger age at onset, chronicity, mildness, and female predominance, were excluded from DSM-IV. Consequently, the concept of atypical depression has become overextended and gradually lost its construct validity. Therefore, the diagnostic criteria for atypical depression should be reconsidered in reference to various definitions and concepts and refined through accumulated clinical research.

<Author's abstract>

<**Key words**: atypical depression, endogenous depression, interpersonal rejection sensitivity, MAO inhibitor, soft bipolar spectrum>
