

抑うつ症候群の神経生物学は ディメンジョン的モデルへ収束するのか？

黒木 俊秀

抑うつ症候群の疾病分類上の問題について、主として神経生物学的研究の立場から論じた。ここでは、とくに一般の精神科臨床医にも理解が容易な2つの問題——「薬物反応性による抑うつ症候群のカテゴリー的分類は可能か？」と「死別反応による抑うつと大うつ病との間に境界はあるのか？」——を取り上げた。前者について、薬物反応性にもとづくカテゴリー的の疾病分類はDSM-IIIが創出された頃のような意義を失いつつある。抗うつ薬の反応性にもとづくメランコリアと非定型うつ病の弁別は、明瞭ではなくなりつつあり、むしろ両者は連続している可能性がある。一方、現在、DSM-5の草案では大うつ病の診断基準における死別反応の除外規定を削除しているが、このことをめぐって議論が加熱している。機能的脳画像研究は、死別反応と大うつ病が連続している可能性を示唆している。結論として、抑うつ症候群下位分類のカテゴリー的診断の妥当性は生物学的研究の結果によって支持されない。今日、DSM-5にディメンジョン的アプローチを求めているのは、こうした生物学的研究からの要請である。

<索引用語：薬物反応性、メランコリア、死別反応、カテゴリー、ディメンジョン>

はじめに

2013年5月に公表予定のDSM-5の策定に関連して、先に、気分障害研究の大家、Parkerら²³⁾は、大うつ病と双極性障害とは別に、「メランコリア(melancholia)」を独立した疾患カテゴリーとして位置付けることを提言した。この提言には、Spitzer, Akiskal, Kleinら、DSM-III²⁾の創出に貢献した人々も加わっていたことから、注目を集めた。従来、Parker²²⁾は、STAR*D研究のように、最初に投与される抗うつ薬による寛解率がわずか33%という結果が生じるのは、対象とする大うつ病が病因の異なる病態の寄せ集めであり、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)よりも三環系抗うつ薬(TCA)に対して特異的に反応するメランコリアが埋没しているからだとして主張してきた。しかしながら、個々の抑うつ症候群を、それぞれに独立したカテゴリーにとらえず、相互の連

続性を想定するディメンジョン的モデルへのパラダイム・シフトを打ち出しているDSM-5特別委員会は、むしろParkerらの主張とは正反対の立場にある²⁶⁾。

ここでは、抑うつ症候群の疾病分類上の問題について、主に神経生物学的研究の立場から論じる。現在までに、抑うつ症候群の疾病分類をめぐって、遺伝学、ならびに脳画像研究から、膨大なデータが集積されているが、ここでは、とくに一般の精神科臨床医にも理解が容易な2つの話題を取り上げたい。1つは、「薬物反応性による抑うつ症候群のカテゴリー的分類は可能か？」という問いであり、もう1つは「死別反応(bereavement)による抑うつと大うつ病との間に境界はあるのか？」という議論である。

I. 薬物反応性による抑うつ症候群の分類

1950年代における精神薬理学の登場は、各精神疾患の概念発展にも大きな影響を与えた。まず、抗精神病薬と抗うつ薬の発見は、19世紀末にKraepelinが提唱した統合失調症と躁うつ病という2大精神病分類の妥当性を証明するものであった。次に、リチウムの有効性を検証する長期経過観察研究の結果から、躁うつ病を単極型と双極型に二分することが提唱された。一方、Kleinが率いるColumbia学派は、薬理学的分割(pharmacological dissection)により各精神障害分類の基礎を与えようと試み、薬物反応性の相違から、パニック障害や非定型うつ病などの病態を抽出した。これらの知見を包含したDSM-III²⁾が発表された1980年代初頭は、近い将来、各疾患のカテゴリに対応した病態生理と薬物の組み合わせ表が完成するものと楽観視されていた。そればかりか、疾患の診断基準に薬物治療に対する反応性を組み入れようとする動きさえあった。

しかしながら、それから30年余りの間、DSMの操作的診断基準そのものが薬物療法の適応の広がりや誘発するというDSM-IIIの開発者たちも予期しなかった事態が生じた¹⁴⁾。すなわち、1990年代には、Prozac[®] (fluoxetine) 現象に象徴されるSSRIによるうつ病および不安障害の医療拡大がもたらされ、2000年代に入ってから双極性障害に対する抗てんかん薬や非定型抗精神病薬の適用が拡大した。それゆえ、今日、各精神障害のカテゴリ別に診断と治療の対応表を作ることは無意味化してしまっている。

どうして、このようなことが起きたのであろうか。従来、薬物反応性にもとづく疾病分類上の位置付けが活発に議論されてきたメランコリアと非定型うつ病について、論争の推移を振り返ってみたい。

1. メランコリア

抑うつ症候群の分類をめぐって、欧米では長い間論争が続けられてきた。その嚆矢となったのは、1920年代の英国における論争であり、以来、

「内因性うつ病、あるいはメランコリアが病的ではない正常範囲の抑うつとは異質のものである」とする立場と、両者は同質であり重症度の違いにすぎないとする立場が対立してきた¹⁹⁾。その後、1950年代に「軽症内因性うつ病」の概念が提唱され、「重症＝内因性」、「軽症＝非内因(心因)性」という前提からひとまず解放された。

その頃、スイスのKuhn¹³⁾は、iminodibenzyl系化合物 imipramine の抗うつ作用を見出し、その最も良い適応は単極性内因性うつ病であると報告した。彼の見解は、すぐには受け入れられなかったが、やがて定説化し、内因性-非内因性のうつ病二分論にも有力な根拠を与えた。

一方、米国では、その精神医学の基礎を作ったMeyerが、メランコリアという呼称を好まず、depression という呼称のもとに、内因性、非内因性の両抑うつ状態を一元論的に扱ってきた経緯がある。ヨーロッパの伝統的な精神医学を志向したとされるDSM-IIIも基本的には変わりなく、大うつ病は、重篤であるという基準を満たせば、抑うつ神経症、退行期うつ病、精神病性うつ病、躁うつ病のうつ病相など、様々なうつ病・うつ状態を含む病態として提唱された。DSM-II¹⁾にあった「退行期メランコリア (involitional melancholia)」のカテゴリは、DSM-IIIでは削除され、代わりに大うつ病のサブタイプとして「メランコリー型」を据えた。続いて、1987年に発表されたDSM-III-R³⁾では、メランコリー型の基準項目に「以前に身体的な抗うつ療法によく反応したこと」が付け加えられた。ここで身体的な抗うつ療法とは電気けいれん療法 (electric convulsive therapy: ECT) と抗うつ薬を指している。ところが、この規定をめぐっては議論が噴出した。実のところ、DSM-III-Rの策定に関わったZimmerman²⁰⁾自身も認めたように、メランコリアの薬物反応性を確認した実証的な研究はほとんどなかったのである。

この問題を検証したものとして、Peselowら²⁴⁾の研究がよく知られている。彼らは、DSM-IIIのメランコリー型に合致するうつ病患者を対象に、imipramine, fluoxetine, paroxetineなどの抗うつ

つ薬とプラセボによるランダム化比較試験を行ったが、その結果は、意外にも、メランコリー型と非メランコリー型の間で、抗うつ薬に対する反応性に違いがあることを支持するものではなかった。Peselowら以外の研究も、メランコリー型と薬物反応性との関連性を支持する結果を得ることができなかった。抗うつ薬に対する反応性の違いは、結局のところ、うつ病の重症度に依存すると考えられるようになった。DSM-IV⁴⁾の起草段階ではメランコリー型の項目自体を削除することも検討されたいが、最終的にはDSM-IIIの基準に戻る形で残され、その特徴を定める意義として、この病型にはECT、もしくは抗うつ薬が有効であるらしいという含みを残した。

以上のように、抗うつ薬に対する特異的な反応性によってメランコリアを特徴付けることはできなかったが、冒頭のParkerら²³⁾の提言に代表されるように、今も臨床医の多くは各種抗うつ薬間には治療反応性において定性的な差異があると感じている。

2. 非定型うつ病

非定型うつ病は、DSM-IVにおいて大うつ病の診断基準に「非定型の特徴」というサブタイプとして初めて採用された。しかし、その起源は、1960年前後に遡る。英国のSt. Thomas病院のグループが、モノアミン酸化酵素阻害薬(MAOI)であるiproniazidが奏功する抑うつ症候群を報告したのが最初である²⁸⁾。それらの患者は、症候学的にもメランコリアとは多少異なった病像を呈しており、ECTではむしろ悪化した。1980~90年代に入ると、Kleinが率いるColumbia大学のグループが中心となって、MAOIのphenelzineがTCAのimipramineよりも非定型うつ病に対して有意に優れた有効性を示すことを実証した²¹⁾。MAOIに対する特異的反応性は操作的診断基準の妥当性の検証にも有用であり、その結果、Columbia学派が開発した非定型うつ病診断尺度に準じた診断基準がDSM-IVに採用されるに至った。

ところが、DSM-IVにおいて非定型うつ病の診断基準が一旦できてしまうと、そのカテゴリ化の発端であるMAOIに対する特異的反応性という前提がむしろ不確かなものになってきた。

その第1の理由は、DSM-IVの診断基準では、Columbia学派が非定型うつ病の診断要件としていた軽症、単極性、女性優位、若年発症、慢性などの特徴を排除したために、非定型うつ病の概念が拡大してしまったことである¹⁵⁾。そもそも、非定型うつ病の概念はColumbia学派以外にも異なる複数の起源より発し、その疾病実体をめぐって議論されてきた経緯がある。大前²⁰⁾によれば、それらの研究は、非メランコリー性単極性抑うつ状態ととらえる立場と双極性障害ととらえる立場とに大別され、それぞれにまた異なる学説があり、少なくとも4つの起源にまたがるという。しかも、各学派の疾病概念の相違を反映して、多種多様な治療法が推奨されているのであり、統一見解にはほど遠い。例えば、過食、過眠などの逆植物症状や鉛様麻痺を双極性障害の症候の一部ととらえる研究グループは、MAOIよりも気分安定薬や非定型抗精神病薬を推奨している。DSM-IVの診断基準は、気分の反応性を必須とするColumbia学派の見解に主軸を置きつつも、他の学派の概念との最大公約数的な項目をとりまとめたものになったために、結果的に非定型うつ病の外延が広がってしまったのである¹⁵⁾(図1)。そのため、非定型うつ病の「定型」群の特徴とされてきたMAOIに対する特異的反応性は、もはやDSM-IVが定める非定型うつ病の属性ではなくなったようにみえる。

いま1つの問題は、1990年代に入り、SSRIが抗うつ治療の主流になったことである。実のところ、DSM-IVが発表されて15年以上を経た現在に至るまで、非定型うつ病に対するSSRIの有効性を検討したランダム化比較試験の報告は数えるほどしかない¹⁵⁾。様々な報告をみる限り、SSRIとMAOI、あるいはTCAの優劣ははっきりせず、ほぼ同等とみなしうるようである。ただ、安全性を考慮すると、この3種類のなかではSSRIを第一選択薬に推奨する総説やガイドラインが多い。

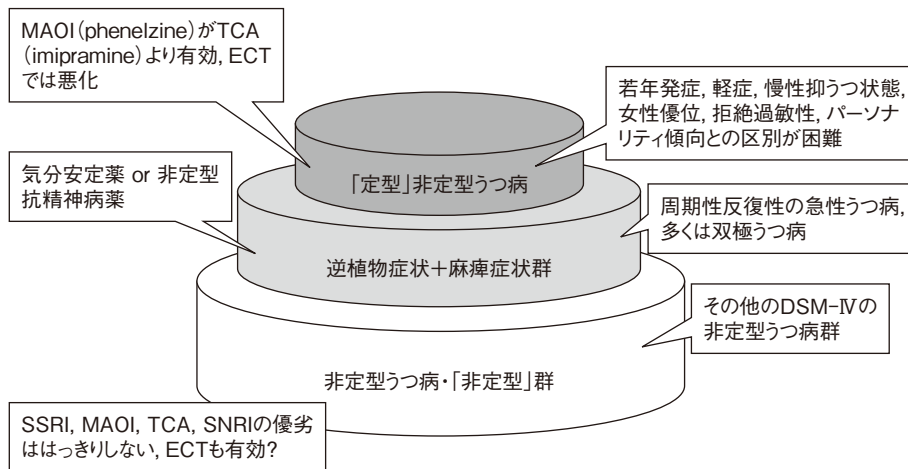


図1 DSM-IVの診断基準に一致する「非定型うつ病」の病像の諸相¹⁵⁾
 操作的診断基準によって「非定型うつ病」の概念が拡大するとともに、特異的な薬物反応性ははっきりしなくなった。

最近では、ECTによる寛解率が非定型うつ病のほうが定型うつ病よりも高かったと報告され¹¹⁾、話題となった。この報告は、非定型うつ病の治療反応性に関する従来の常識を覆すものであるが、DSM-IVの操作的診断基準を用いる限り、「定型」非定型うつ病以外の「非定型の特徴」を有する病態も対象に含められる可能性があり、「定型」群のみに特異的な治療を浮かび上がらせることはもはや困難なのであろう。

3. メランコリアと非定型うつ病の連続性

その疾患実体に関して複数の学説があるように、非定型うつ病が異種の病態の集合体らしいことは、診断の安定性を調査した長期観察研究の結果からも示唆されている。報告によっては、約40%の患者が経過中にメランコリー型うつ病や双極性障害の診断へ変更になったという³⁰⁾。また、ある研究は再発の際に逆植物症状を認めたものは64%であったと報告している¹⁷⁾。1970年代初頭、Pollittら²⁵⁾は、MAOIが奏功した不安-抑うつ症候群の植物症状について、若年者は相対的に逆植物症状の傾向を示し、年齢を経るにしたがい、定型な植物症状が増えてゆくと報告した。気分障

害の長期観察研究で高名なスイスのAngstら⁶⁾は、DSM-IVの診断基準に合致したメランコリー型と非定型の双方の特徴を併せ持つ混合型が4.1%あったと報告している。うち、メランコリー型大うつ病の経過中に48%に非定型の特徴を認めた。彼らは、メランコリー型と非定型うつ病とは、連続性をもった単一のディメンジョンを構成すると考えている。軽症例では非定型の特徴がみられるが、重症化するとメランコリー型に移行するというものである。

著者も、Angstらと同じく、非定型うつ病とメランコリー型うつ病を連続体(スペクトラム)としてとらえる立場を支持したいと思う。同じく、非定型の特徴を伴う双極うつ病は、単極性の非定型うつ病と連続し、メランコリー型ともつながり、壮大な双極スペクトラムの一部を構成している可能性がある。実際、相互の移行は稀ではなく、薬物反応性も一貫しているわけではなく、その時の状態像によって変化するのではないだろうか。こうしたメランコリー型-非定型-双極うつ病のスペクトラムをよりイメージするために、図2のような立体(3D)イメージを思い浮かべてみたい¹⁵⁾。

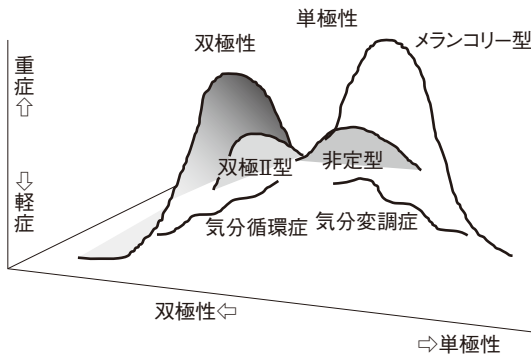


図2 メランコリー型-非定型-双極うつ病スペクトラム概念の3Dイメージ¹⁵⁾

軽症化するに従い、各カテゴリーの間の境界ははっきりしなくなる。

II. 死別反応と大うつ病の連続性をめぐる論争

DSM-III以来、大うつ病の診断基準において、複雑ではない死別反応は除外規定とされてきた。しかしながら、Kendlerら¹²⁾は、死別反応による抑うつと大うつ病が症候学的に有意の差がないことから、死別反応の除外規定を削除することを提言した。Corrubleら⁷⁾も、ケース・コントロール研究において、死別反応に関連した抑うつ群と大うつ病の対照群では、治療反応に差がないことを認めている。こうした知見を受け入れ、Kendlerも所属するDSM-5気分障害ワークグループは、2010年に発表したDSM-5の草案において、死別反応の除外規定を削除した⁵⁾。

しかるに、この除外規定の削除は、現在、大きな論争を惹起している¹⁰⁾。最も厳しく批判するWakefieldら²⁷⁾は、Kendlerらの研究とほぼ同じ結果を得ながらも、むしろ大うつ病の診断基準において死別反応の除外規定を他の喪失体験による抑うつ反応(悲嘆反応 grief reaction)にも拡大することを、すなわち大うつ病の範囲を狭めることを主張してきた。こうした批判を受けて、最近、DSM-5草案に「喪失による悲哀に伴う軽度の抑うつをあえて大うつ病とみなす必要はない」という注釈が付け加えられている。

KendlerとWakefieldとの論戦をみていると、

Wakefield, J.(臨床心理学)

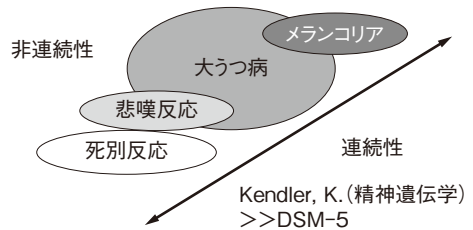


図3 死別反応と大うつ病の疾病分類学的論争の論点両者の間に連続性を認めるか、否かに、KendlerとWakefieldの研究者としての立場の違いが反映されているようにみえる。

結局のところ、死別反応と大うつ病との間に連続性を認めるのか、否かという点が、彼らの結論を分けるように思われる¹⁴⁾(図3)。それは、どうやら彼らの研究者としての立場の違い(Kendlerの専門は精神遺伝学、かたや、Wakefieldは臨床心理学)を反映しているらしい。

興味深いことに、最近の脳画像研究は、死別反応と大うつ病の、それぞれの病態が連続する可能性を示唆しているようにみえる。1990年代後半、Pittsburgh大学のDrevetsら⁸⁾のグループは、PETを用いて家族性双極うつ病、および単極うつ病患者の内側前頭前野において脳梁膝下野に接する帯状回的前方部分(前帯状回膝下野 Brodmann野25)の構造や機能に異常があることを見出し、その後の研究に大きな影響を与えた。彼らは、内側前頭前野と扁桃体との間の相補的な相互作用を重視している。この内側前頭前野-扁桃体間のネットワークは、PTSDをはじめとする不安障害のみならず、死別反応の生物学的基盤にも関与しているらしい。O'Connorら¹⁸⁾は、最近18ヵ月以内に死別体験のあった女性を対象に、悲しみを誘発する個人的な写真や言葉を提示してfMRIを撮像したところ、前帯状回膝下野と腹側後帯状回の活動が相関し、後者の活動は副交感神経系活動の低下と関連していたと報告している。またFreedら⁹⁾は、最近3ヵ月以内にペットとの死別を経験した被験者に死を想起させる言葉を含んだ情動認知課題(emotional Stroop task)を負荷した際の

表 1 カテゴリー的診断とディメンジョン的診断の対比

カテゴリー的診断	ディメンジョン的診断
特異性が高い	感受性が高い
重症精神障害に適する	パーソナリティ障害や発達障害に適する
群間比較研究（臨床試験）に適する	生物学的研究（遺伝子解析や脳画像）に適する
精神症状評価に適する	転帰追跡研究に適する
医療・福祉サービスへのアクセスに有用	予防（早期発見・早期介入）に有用

fMRI を撮像し、死に関連した言葉への注意の偏りが扁桃体、島、背外側前頭前野の活動と相関し、腹側扁桃体と前帯状回膝下野の活性化が亡くしたペットの記憶が侵襲的によみがえってくる悲嘆の様式と相関することを見出している。

おわりに

今日の抑うつ症候群の神経生物学的研究は、カテゴリー的な疾病分類の妥当性を支持しない。とりわけ遺伝子解析や脳画像研究は、従来の診断カテゴリーに特異的な生物学的マーカーの存在がそもそも疑わしいことを示唆する。むしろ、正常な悲哀から極めて重症な精神病像を伴ううつ病までを1つの連続体（スペクトラム）とみなして解析するほうがより真実に接近するかもしれない。DSM-5にディメンジョン的モデルを求めているのは、こうした生物学的研究からの要請である¹⁴⁾。

予防医学の観点からもディメンジョン的アプローチは支持される。例えば、児童・青年期の精神障害の転帰を調べる長期コホート研究は、感受性の高いディメンジョン的アプローチが適していることを示唆している。一方、特異性の高いカテゴリー的アプローチは、個々の精神障害の群間研究に向いており、治療薬の開発試験などに適している。また、医療・福祉サービスへのアクセスにおいては、なおカテゴリー的アプローチが必要である。

以上のように、臨床的関与に応じて異なる診断アプローチが採用されるのであり¹⁶⁾ (表1)、一概にカテゴリー的アプローチか、ディメンジョン的

アプローチかの二者択一を迫るわけではない。臨床的使用にあたっては、それぞれに短所と長所があることを念頭に置いておきたい。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2nd ed (DSM-II). APA Press, Washington, D. C., 1968
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed (DSM-III). APA Press, Washington, D. C., 1980
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed Revision (DSM-III-R). APA Press, Washington, D. C., 1987
- 4) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV). APA Press, Washington, D. C., 1994
- 5) American Psychiatric Association : DSM-5 development : Proposed draft revisions to DSM disorders and criteria. URL : <http://www.dsm5.org>
- 6) 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
- 7) Corruble, E., Falissard, B., Gorwood, P.: Is DSM-IV bereavement exclusion for major depression relevant to treatment response? A case-control, prospective study. J Clin Psychiatry, 72 ; 898-902, 2010
- 8) Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R. Jr., et al.: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature, 386 ; 824-827, 1997

- 9) Freed, P. J., Yanagihara, T. K., Hirsch, J., et al.: Neural mechanisms of grief regulation. *Biol Psychiatry*, 66 ; 33-40, 2009
- 10) Friedman, R. A.: Grief, depression and the DSM-5. *N Engl J Med*, 366 ; 1855-1857, 2012
- 11) 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
- 12) Kendler, K. S., Myers, J., Zisook, S.: Does bereavement-related major depression differ from major depression associated with other stressful life events? *Am J Psychiatry*, 165 ; 1449-1455, 2008
- 13) Kuhn, R.: The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*, 115 ; 459-464, 1958
- 14) 黒木俊秀：うつ病の神経生物学の潮流—ポストモノアミン仮説のディメンジョン—。「うつ」の構造（神庭重信，内海 健編）。弘文堂，東京，p.124-151，2011
- 15) 黒木俊秀：非定型うつ病に対する薬物治療の覚書。多様化したうつ病をどう診るか（野村総一郎編）。医学書院，東京，p.26-66，2011
- 16) 黒木俊秀，田中徹平：薬物療法からみた精神科診断分類学。臨床精神医学，41 ; 507-513，2012
- 17) Nierenberg, A. A., Pava, J. A., Clancy, K., et al.: Are neurovegetative symptoms stable in relapsing or recurrent atypical depressive episode? *Biol Psychiatry*, 40 ; 691-696, 1996
- 18) O'Connor, M. F., Gundel, H., McRae, K., et al.: Baseline vagal tone predicts BOLD response during elicitation of grief. *Neuropsychopharmacology*, 32 ; 2184-2189, 2007
- 19) 大前 晋：「軽症内因性うつ病」の発見とその現代的意義—うつ病態をめぐる単一論と二分論の論争，1926-1957年の英国を中心に—。精神経誌，111 ; 486-501，2009
- 20) 大前 晋：非定型うつ病という概念—4種の定義。精神経誌，112 ; 3-22，2010
- 21) Pae, C. -L., Tharwani, H., Marks, D. M., et al.: Atypical depression : a comprehensive review. *CNS Drugs*, 23 ; 1023-1037, 2009
- 22) Parker, G.: Antidepressants on trial : how valid is the evidence? *Br J Psychiatry*, 194 ; 1-3, 2009
- 23) Parker, G., Fink, M., Shorter, E., et al.: Issues for DSM-5 : whither melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry*, 167 ; 745-747, 2010
- 24) Peselow, E. D., Sanfilippo, M. P., Difiglia, C. D., et al.: Melancholic/endogenous depression and response to somatic treatment and placebo. *Am J Psychiatry*, 149 ; 1324-1334, 1992
- 25) 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
- 26) Regier, D. A., Narrow, W. E., Kuhl, E. A., et al.: The Conceptual Development of DSM-V. *Am J Psychiatry*, 166 ; 645-650, 2009
- 27) Wakefield, J. C., Schmitz, M. F., First, M. B., et al.: Extending the bereavement exclusion for major depression to other losses : evidence from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 64 ; 433-440, 2007
- 28) West, E. D., Dally, P. J.: Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J*, 1 ; 1491-1494, 1959
- 29) Zimmerman, M., Spitzer, R. L.: Melancholia : from DSM-III to DSM-III-R. *Am J Psychiatry*, 146 ; 20-28, 1989
- 30) Zubieta, J. K., Pande, A. C., Demitrack, M. A.: Two year follow-up of atypical depression. *J Psychiatr Res*, 33 ; 23-29, 1999

Does the Neurobiology of Depressive Syndrome Converge to a Dimensional Model?

Toshihide KUROKI

Division of Clinical Research, National Hospital Organization Hizen Psychiatric Center

The aim of this paper is to consider the nosological issues of depressive syndrome predominantly from the viewpoint of the modern neurobiology of psychiatric disorders. The author particularly addresses the following two questions for general psychiatrists to facilitate their understanding: “Can the response to medication treatment distinguish each subcategory of depressive syndrome?” and “Can we clearly define a boundary between the grief reaction due to bereavement and major depressive disorder?” For the former, the categorical classification based on the response to different psychotropic drugs is losing the significance it had at the time DSM-III was published in 1980. The discrimination of melancholia and atypical depression based on a differential response to the specific type of antidepressant drugs (e. g., tricyclic antidepressants or monoamine oxidase inhibitors) is unlikely to be proven. Moreover, because melancholia and atypical depression overlap each other longitudinally in clinical features, that may continue for both mood disorder subtypes in pathophysiology. For the latter question, the DSM-5 draft contains a proposal deleting the exclusion criteria of bereavement from major depressive disorder. Although this proposal has become controversial, the functional brain imaging studies suggest a potential continuity between the bereavement reaction and major depression. In conclusion, a growing body of evidence from biological research does not seem to support the validity of the categorical diagnosis of the depressive syndrome subdivision. At present, such biological studies may require the current DSM designers to incorporate a dimensional approach in DSM-5.

< Author’s abstract >

< **Key words** : antidepressant response, melancholia, bereavement, category, dimension >
