

メランコリー型の特徴を伴う大うつ病性障害と非定型の特徴を伴う大うつ病性障害の白質障害の違い

太田深秀¹⁾, 野田隆政²⁾, 佐藤典子³⁾, 服部功太郎¹⁾, 堀 弘明¹⁾,
篠山大明¹⁾, 寺石俊也¹⁾, 長島杏奈¹⁾, 大部聡子¹⁾, 樋口輝彦⁴⁾, 功刀 浩¹⁾
Miho Ota, Takamasa Noda, Noriko Sato, Kotaro Hattori, Hiroaki Hori, Daimei Sasayama,
Toshiya Teraishi, Anna Nagashima, Satoko Obu, Teruhiko Higuchi, Hiroshi Kunugi

DSM-IVでは大うつ病性障害 (MDD) に下位分類を特定することがある。MDD では下位分類ごとに薬物療法への効果などが異なることから下位分類の特定することは非常に重要である。これまでにメランコリー型の特徴を伴う大うつ病性障害 (mMDD) と非定型の特徴を伴う大うつ病性障害 (aMDD) における局所脳形態変化の差は明らかとされていない。今回われわれは拡散強調画像を用いてこの2疾患の障害の差を検討した。mMDD 患者 21 名, aMDD 患者 24 名と年齢性別をあわせた健常者 37 名を対象に拡散強調画像を撮影した。拡散強調画像で得られる fractional anisotropy 値と mean diffusivity 値を対象として診断ごとの脳形態の差異を検討した。mMDD および aMDD 患者はそれぞれ健常者と比較して脳梁, 下前頭後頭束, 左上縦束部分に障害が認められた。しかし mMDD と aMDD の間には有意な差は認められなかった。MDD 患者では健常者と比較して大脳形態変化が存在することが明らかとなったが, MDD の下位分類ごとの比較では明らかな違いが認められなかった。反復するうつ病エピソード中の臨床症状は異なりうるため, これまでメランコリー型で経過していた症例が突如非定型なうつ病エピソードを呈することもある。今回の横断的な下位分類の特定では, 下位分類ごとの局所脳形態変化の違いを検出することはできなかった。

< 索引用語 : 拡散強調画像, 非定型, 大うつ病性障害, メランコリー型, tract-based spatial statistics (TBSS) >

はじめに

大うつ病性障害 (MDD) は, 世界的にみて有病率が 8~12% ほどと考えられている一般的な精神疾患である⁴⁾。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)³⁾, では MDD に下位分類を設けており, MDD の外

来患者のうち, 実に 30% ほどが非定型の特徴を満たすと考えられている⁶⁾。非定型の特徴を伴う大うつ病性障害 (aMDD) 患者の臨床症状の特徴として気分反応性, 食欲の増加, 過眠傾向, 鉛状麻痺, 対人過敏性などが挙げられる。ほかにも, 他の下位分類と比較して aMDD 患者には女性が多

著者所属: 1) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第三部 2) 国立精神・神経医療研究センター病院精神科 3) 国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部 4) 国立精神・神経医療研究センター
本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文²⁸⁾ を編集委員会の依頼により, 著者の 1 人が日本語で書き改め, その意義と展望などにつき加筆したものである。

表 1 被験者情報

	mMDD	aMDD	健常者	P value
性別 (男/女)	11/10	11/13	16/21	0.74
年齢 (歳)	42.3±10.0	38.3±10.3	40.0±10.0	0.44
教育歴 (年)	14.7±1.9	14.7±2.2	14.6±2.1	0.93
発症年齢 (歳)	33.0±10.8	30.9±9.6		0.29
抗うつ薬 (mg)*	157.3±186.3	128.7±136.2		0.56
HAM-D	22.0±7.4	14.9±5.2		<0.001

aMDD：非定型の特徴を伴う大うつ病性障害, mMDD：メランコリー型の特徴を伴う大うつ病性障害, HAM-D：ハミルトンうつ病評価尺度, *：イミプラミン換算

平均±標準偏差. (文献 28 より引用)

い、発症年齢が若い、罹病期間が長い、刺激性が亢進、精神運動制止が多いと報告されている³²⁾。生物学的指標としては、aMDD 患者では視床下部・下垂体・副腎皮質系 (HPA axis) の機能障害により、慢性疲労症候群や心的外傷後ストレス障害と同様に低コルチゾール血症がみられるとするものもある^{18,42)}。非定型うつ病は以前より「三環系抗うつ薬よりもモノアミンオキシダーゼ阻害薬 (MAOI) による治療に反応する一群」とみなされていたが⁴¹⁾、DSM-IVより診断名として特定されるようになった。非定型なうつ症状は双極性障害や気分変調性障害でもしばしばみられ、これらの疾患においても診断名として特定されるようになっていく。一方、DSM-5では非定型な特徴を伴う抑うつ群の取り扱いは変わっていないものの、抑うつ障害群と双極性障害は別の章で取り扱われている。

これまで MDD の脳構造変化の研究は海馬を対象としたものが主流であった^{7,13,34,37,43)}。ほかにも拡散強調画像を用いた MDD の研究では左上縦束^{20,25,45)}や、左前頭後頭束から後視床放線^{19,20)}、海馬傍回^{20,44)}、内包、外包^{14,20)}、帯状回から脳梁後方^{2,19,44)}の障害などが報告されている。このように MDD における脳形態の障害が広域にわたる理由の一つとして、MDD の下位分類ごとに行動的や生化学的な差異がみられる^{30,32)}という MDD の不均質性が考えられている。MDD の下位分類に注目した脳画像研究として、Greenberg らは

aMDD 患者と mMDD 患者の海馬の容積の差異を検討している¹³⁾。ほかにも mMDD 患者とそれ以外の MDD 患者群との海馬の容積の比較を行ったものがあるが³⁴⁾、これらの比較ではともに有意な差を見いだせていない。拡散強調画像による fractional anisotropy (FA) 画像を用いて mMDD 患者とそれ以外の MDD 患者群とを比較した研究でも 2 群に差はなかったと報告しているが²⁰⁾、この研究ではサンプルサイズが比較的小さく、また aMDD 患者群を対象としていない。

今回、われわれは mMDD 患者と aMDD 患者群を対象に拡散強調画像を収集し、この 2 群の差を検討した。

I. 研究の方法および結果

1. 対象と方法

対象は DSM-IV の診断基準に合致した MDD 患者 45 名 (mMDD 患者 21 名, aMDD 患者 24 名) と年齢、性別、教育歴をあわせた健常者 37 名で構成された (表 1)。MDD の診断と下位分類は熟練した 4 人の精神科医によって診断された。MDD と診断を受けた群は 21 問からなるハミルトンうつ病評価尺度にて症状の重症度が評価された¹⁵⁾。抗うつ薬の 1 日内用量はイミプラミン換算により等価換算された¹⁷⁾。健常者は日本語版 Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) を用いて現在の精神疾患の存在を否定されており^{29,36)}、また精神科受診歴や過去に精神疾患があ

る場合も除外された。中枢神経疾患や頭部外傷の既往がある被験者は、除外された。本研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得た。被験者には本研究の主旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

被験者のMRI撮影にはSiemens社製の1.5テスラのMagnetom Vision Plus systemを用いた。拡散強調画像はb value=1,000で12方向より傾斜磁場をかけ水平断方向に75枚撮影した〔echo time (TE)/repetition time (TR) : 106/11,200 ms ; matrix : 96×96 ; 4 NEX, field of view (FOV) : 240×240 mm² ; slice thickness : 2.5 mm〕。撮影した拡散強調画像をオックスフォード大学Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB) センターの脳画像解析ソフトFSL内のTract-Based Spatial Statistics (TBSS) という手法により処理した^{38,39)}。灰白質領域を確実に除外し標準化の精度を上昇させるためにfractal anisotropy (FA) 値が0.2以上の領域を解析の対象となるようマスク処理(スケルトナイズ)を行った。

統計処理ではまず、2つのMDD患者群と健常者群間に年齢や教育歴に差がないかを一元配置分散分析法で検証した。また発症年齢、抗うつ薬の内服量、ハミルトンうつ病評価尺度の得点に差がないかを2標本t検定にて検討した。統計にはSPSS software ver. 20 (SPSS Japan) を用いた。その後、2つのMDD患者群と健常者群間に平均FA値やmean diffusivity (MD) 値に差があるかをFSLによる年齢、性別、教育歴を共変量にした共分散解析で検討した。統計学的閾値はThreshold-Free Cluster Enhancement (TFCE法) を用いて算出し、family-wise error (FWE) 補正後に $P < 0.05$ を満たした領域を有意とした^{26,40)}。

さらにわれわれはFSLによる全脳解析に加えて、“JHU-WhiteMatter-Labels-1 mm.nii.gz”で定義される白質神経束を関心領域とした各神経線維束ごとのFAおよびMD値を抽出し、2つのMDD患者群と健常者群間の違いを年齢、性別、教育歴を共変量にした共分散解析で解析した。そ

の後の解析にはBonferroni補正後に $P < 0.05$ を満たしたものを有意とした。

2. 結果

2つのMDD患者群と健常者群間での年齢、性別、教育歴やハミルトンうつ病評価尺度の得点、内服している抗うつ薬の量、発症年齢を表1に記載した。aMDD患者群のハミルトンうつ病評価尺度の得点はmMDD患者と比較して低値であったが、その他の項目に群間差は認められなかった。

全脳を対象とした検討によると、aMDD患者群では、脳梁(図1A-1)、左前頭後頭東や左内包後脚(図1A-2)、左上縦束(図1A-3)のFA値が健常者群と比較して有意に低下していた。また、mMDD患者群では、脳梁(図1B-1)、両側前頭後頭東(図1B-2)、両側上縦束(図1B-3)のFA値が健常者群と比較して有意に低下していた。しかし、aMDDとmMDD患者群のFA値を比較した場合には2群の間に有意な差は認められなかった。MD値に関しては、aMDD患者群では、脳梁(図2A-1)、左前頭後頭東や左内包後脚(図2A-2)、左上縦束(図2A-3)のMD値が健常者群と比較して有意に上昇していた。mMDD患者群でも、左前頭後頭東(図2B)のMD値が健常者群と比較して有意に上昇していたが、2つのMDD患者群のMD値を比較した場合には有意な差は認められなかった。

関心領域ごとの検討では右の髄板のFA値、左前放線冠と両側上放線冠、両側後放線冠と左の髄板のMD値で2つのMDD患者群と健常者群間に差が認められた(表2)。その後の検定では、右の髄板のFA値でaMDD患者群とmMDD患者群との間に有意な差が認められた($P < 0.001$)。

II. 考 察

今回、われわれは初めてmMDDとaMDDの白質部分の障害の違いに焦点をあてた検討を行った。健常者群と比較してMDD患者群では白質障害が認められることが確認されたが、mMDDとaMDD患者群との間には明らかな差異がみられ

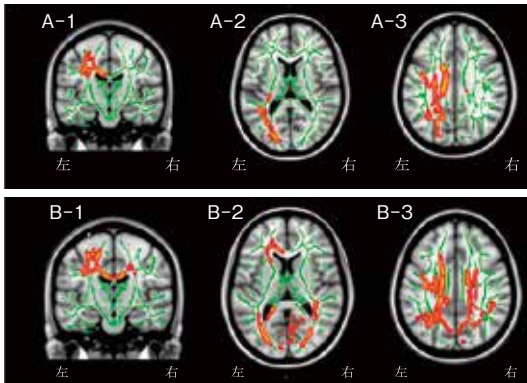


図1 疾患特異的なfractional anisotropy (FA) 値の変化
aMDDの患者群では、脳梁 (A-1)、左前頭後頭束や左内包後脚 (A-2)、左上縦束 (A-3) のFA値が健常者群と比較して低下していた。mMDDの患者群では、脳梁 (B-1)、両側前頭後頭束 (B-2)、両側上縦束 (B-3) のFA値が健常者群と比較して低下していた。背景の標準的なT1強調画像にはFSL内のMNI152 brain templateを使用した。スケルトナイズによりマスクされた領域が緑で表示された (TFCE, $P < 0.05$ [FWE])。 (文献28より引用)

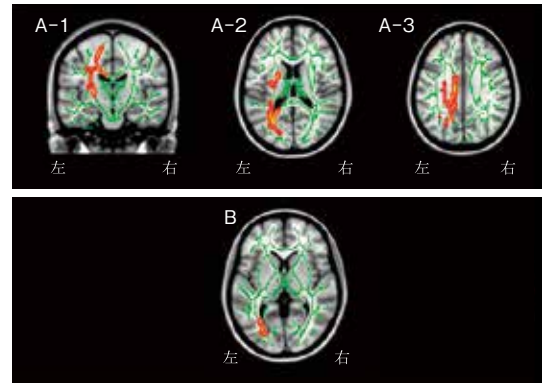


図2 疾患特異的なmean diffusivity (MD) 値の変化
aMDD患者群では、脳梁 (A-1)、左前頭後頭束や左内包後脚 (A-2)、左上縦束 (A-3) のMD値が健常者群と比較して上昇していた。mMDD患者群では、左前頭後頭束 (B) のMD値が健常者群と比較して上昇していた。背景の標準的なT1強調画像にはFSL内のMNI152 brain templateを使用した。スケルトナイズによりマスクされた領域が緑で表示された (TFCE, $P < 0.05$ [FWE])。 (文献28より引用)

なかった。

過去の拡散強調画像を用いたMDDの白質障害の検討では、両側の海馬傍回、内包、外包、左上縦束、左下前頭後頭束、左視床放線、帯状回や脳梁後部の障害が明らかにされている^{2,14,19,20,44,45}。拡散強調画像を用いたMDD患者の神経回路マップを調べた検討では、MDD患者で障害される領域はデフォルトモードネットワークに関連する領域や前頭-皮質下回路の部分であったことを示している²¹。MDD患者では白質部分の障害を認めないと報じる研究もあるものの^{9,19}、拡散強調画像のメタ研究ではMDDでは左上縦束部分の障害がみられることが明らかにされている²⁶。今回、われわれはmMDDとaMDDの両方で左上縦束の障害を確認しており、先行する論文と合致した結果であるといえる。上縦束は前頭葉や頭頂葉、側頭葉、辺縁系といった高次脳機能や感情の調整に関与する部分を束ねており、上縦束の障害は感情などの制御に非常に重要なかわりをもつと考えられる^{1,10,35}。下前頭後頭束は後頭葉と前頭前野背外側部分を結び付けており⁸、感情を伴う視覚機

能に関連している¹¹。MDD患者では感覚視覚情報処理が障害されていることが知られており³³、拡散強調画像によるMDDに特徴的な変化と臨床症状が合致している。脳梁は左右脳半球を連結しており、高次脳機能の統合や言語処理、知覚処理にも関与している¹⁹。MDDにおける脳梁のFA低下は記憶や高次機能、感情の調節と関係しているものと考えられた¹⁶。

今回、われわれはmMDDとaMDDの2群間における白質領域の変化に差を認めなかった。DSM-IVではこの2群は同一エピソード内では同時にみえないものと定義されている。しかし、この定義は横断的に診断された場合に適応されるものであり、うつ病エピソードを反復した場合にメランコリー型の特徴を伴ううつ病エピソードと非定型の特徴を伴ううつ病エピソードの両方が出現することはしばしばみられることである^{5,23}。これまでに、mMDDとaMDDでは臨床症状に違いがあるとする報告もあるが^{31,41}、一方、この2群の臨床症状などの共通性を指摘する報告もある²³。Angstらは、aMDDではmMDDと比較し

表2 各関心領域の平均FAおよびMD値

関心領域	FA (平均±標準偏差)					MD (平均±標準偏差×10 ⁴)				
	mMDD	aMDD	健常者	F value	P value	mMDD	aMDD	健常者	F value	P value
脳梁膝部	0.65+0.04	0.66+0.03	0.67+0.04	1.14	0.33	7.29+0.44	7.17+0.43	7.12+0.44	0.80	0.46
脳梁体部	0.64+0.04	0.65+0.04	0.67+0.03	2.57	0.08	7.23+0.33	7.20+0.37	7.09+0.34	1.24	0.29
脳梁膨大部	0.74+0.02	0.74+0.02	0.75+0.02	1.78	0.18	7.04+0.27	6.97+0.22	6.88+0.26	2.73	0.07
右皮質脊髓路	0.62+0.04	0.61+0.04	0.61+0.04	0.28	0.76	6.22+0.31	6.26+0.59	6.24+0.51	0.01	0.99
左皮質脊髓路	0.61+0.04	0.60+0.04	0.61+0.04	1.84	0.17	6.30+0.46	6.24+0.55	6.20+0.39	0.40	0.67
右内包前脚	0.56+0.02	0.56+0.02	0.57+0.03	0.61	0.55	6.70+0.28	6.72+0.17	6.65+0.23	0.95	0.39
左内包前脚	0.54+0.02	0.54+0.02	0.55+0.03	1.86	0.16	6.56+0.29	6.58+0.21	6.48+0.25	1.48	0.23
右内包後脚	0.67+0.03	0.67+0.02	0.67+0.03	0.01	0.99	6.37+0.24	6.42+0.19	6.35+0.27	0.52	0.60
左内包後脚	0.67+0.03	0.66+0.03	0.66+0.03	0.79	0.46	6.37+0.35	6.50+0.22	6.36+0.31	1.79	0.18
右前放線冠	0.44+0.03	0.45+0.02	0.45+0.03	0.89	0.42	7.06+0.31	6.95+0.28	6.99+0.24	0.64	0.53
左前放線冠	0.42+0.03	0.43+0.03	0.44+0.03	1.99	0.14	7.07+0.38	7.02+0.28	7.30+0.23	8.18	0.001
右上放線冠	0.50+0.03	0.50+0.02	0.51+0.03	2.16	0.12	6.31+0.21	6.31+0.24	6.92+0.28	61.48	<0.001
左上放線冠	0.47+0.02	0.47+0.03	0.49+0.03	3.11	0.05	6.65+0.30	6.71+0.24	6.93+0.30	7.69	0.001
右後放線冠	0.47+0.04	0.48+0.03	0.49+0.03	2.73	0.07	7.47+0.42	7.43+0.32	6.22+0.25	152.93	<0.001
左後放線冠	0.44+0.03	0.44+0.03	0.46+0.03	5.34	0.01	7.53+0.38	7.55+0.30	6.54+0.26	105.88	<0.001
右後視床放線	0.55+0.03	0.57+0.04	0.57+0.04	1.48	0.24	7.32+0.39	7.24+0.29	7.38+0.43	1.03	0.36
左後視床放線	0.54+0.03	0.54+0.04	0.56+0.04	1.37	0.26	7.59+0.45	7.54+0.30	7.38+0.33	2.47	0.09
右髓板	0.48+0.03	0.54+0.04	0.50+0.03	19.52	<0.001	7.40+0.38	7.28+0.29	7.16+0.35	2.94	0.06
左髓板	0.46+0.04	0.47+0.03	0.48+0.03	1.86	0.16	7.74+0.51	7.62+0.31	7.34+0.41	6.78	0.001
右外包	0.40+0.03	0.41+0.02	0.41+0.03	3.08	0.05	7.49+0.31	7.30+0.24	7.25+0.21	5.68	0.01
左外包	0.38+0.02	0.39+0.03	0.41+0.05	2.77	0.07	7.54+0.36	7.47+0.37	7.42+0.28	0.79	0.46
右帯状束	0.50+0.04	0.52+0.04	0.53+0.04	3.48	0.04	7.07+0.52	6.78+0.59	6.83+0.42	2.23	0.12
左帯状束	0.54+0.03	0.54+0.03	0.54+0.04	0.20	0.82	6.96+0.51	6.93+0.37	6.88+0.34	0.36	0.70
右海馬	0.46+0.05	0.49+0.05	0.47+0.05	2.67	0.08	6.61+0.33	6.45+0.49	6.41+0.44	2.66	0.08
左海馬	0.46+0.04	0.44+0.05	0.45+0.05	0.52	0.60	6.63+0.37	6.76+0.39	6.62+0.46	0.70	0.50
右上縦束	0.49+0.03	0.49+0.03	0.49+0.03	0.55	0.58	6.40+0.27	6.39+0.26	6.37+0.29	0.11	0.90
左上縦束	0.46+0.02	0.47+0.03	0.48+0.03	2.07	0.13	6.65+0.25	6.65+0.24	6.63+0.25	0.09	0.92
右上前頭後頭束	0.46+0.04	0.45+0.03	0.47+0.07	1.30	0.28	6.09+0.49	6.28+0.36	6.04+0.57	1.82	0.17
左上前頭後頭束	0.44+0.03	0.45+0.03	0.46+0.05	1.38	0.26	6.25+0.44	6.15+0.25	6.19+0.40	0.33	0.72
右鉤状束	0.46+0.03	0.48+0.03	0.48+0.04	1.54	0.22	7.16+0.32	7.10+0.39	6.98+0.33	2.78	0.07
左鉤状束	0.43+0.03	0.44+0.04	0.45+0.04	0.93	0.40	7.50+0.38	7.49+0.38	7.32+0.52	1.94	0.15

FA：fractional anisotropy, MD：mean diffusivity, aMDD：非定型の特徴を伴う大うつ病性障害, mMDD：メランコリー型の特徴を伴う大うつ病性障害。(文献28より引用)

て日々の仕事への恐れ、禁止されることへの恐れ、その他に食思不振、体重減少、過眠などの項目で重症度が高かったと報告しているが、これらの差異は診断により2群が分割されたことに伴う差異であると指摘している⁵⁾。MDD患者の25～30%程度がメランコリー型の特徴のみをもつうつ病エピソードを、15～30%が非定型の特徴のみをもつうつ病エピソードを、その他の症例ではメランコリー型の特徴と非定型の特徴の両方を重複していると報告もある¹²⁾。これらの結果より、

aMDDとmMDDの間に脳構造的な差異が認められなかった理由として、これら2群が異なる疾患であるのではなく、同一疾患が経過の違いにより分類されているためと考えられた。今回の検討で、右髓板のFA値がmMDDとaMDDの間で異なるという結果が得られた。しかし、aMDDの右髓板のFA値が健常者の右髓板のFA値と比較しても高値であり、このことから疾患特異的なFA値の差というよりはむしろ方法論的なバイアスに起因する結果であろうと示唆された。

今回の検討における限界を挙げる。第1に、今回の対象者の大半が薬物治療を受けている点である。抗うつ薬の一部は神経保護的に作用することが知られており²²⁾、このことが今回の検討で疾病2群に有意差が認められなかった原因の1つとして考えられた。しかし、今回の疾病2群では投与されている抗うつ薬の量に差はみられておらず、内服による影響はきわめて少ないと考えられる。第2に、MDD患者の通電療法治療歴を加味していないことである。通電療法は脳の神経密度変化をもたらすことが知られている²⁷⁾。しかし、今回の症例のうちmMDD患者の1名、aMDD患者の2名に通電療法による治療歴があるのみであり、今回の結果への影響はほぼないと推測された。これらの問題を明らかにするためには初回エピソードで薬物治療を受けたことのない症例を対象とする必要があるものと推測された。第3に、今回のMRIは1.5テスラのものが使用されており、また拡散強調画像の傾斜磁場方向は12軸と少ない。臨床研究用の拡散強調画像では30軸方向以上の使用が推奨されており²⁴⁾、今後の高い解像度による画像データの収集がさらなる疾病理解につながることを期待された。

今回、われわれは拡散強調画像を用いた検討でMDD患者では健常者と比較して左上縦束と前頭後頭束、脳梁領域に白質障害が生じることを確認した。しかし、mMDD患者とaMDD患者間には白質形態に差が認められなかった。これは当2群が異なる疾患であるというよりはむしろ、単一疾患の経過中にみられる臨床症状のうち主症状の違いで行われた分類であることに起因するものと推測された。

おわりに

——本論文の意義と今後の展望——

今回の論文ではMDD患者では健常者と比較して大脳形態変化が存在することが明らかとなったが、MDDの下位分類ごとの比較では明らかな違いが認められなかった。反復性MDDではうつ病エピソードごとの臨床症状が異なりうるため、メ

ランコリー型の特徴で経過していた症例が突如非定型なうつ病エピソードを呈することもある。また、大うつ病エピソードを反復するに伴い、治療に対する抵抗性やその重症度が増悪することも知られている。今回の横断的な下位分類の特定では下位分類ごとの局所脳形態変化の違いを検出することはできなかったが、これまでの先行研究では下位分類ごとに様々な指標で差がみられたとするものも存在する。今後は単回エピソードもしくは単一の特徴で経過している比較的反復回数の少ないMDD患者を対象とすることでこの点が明らかになるであろう。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Alexander, G. E., DeLong, M. R., Strick, P. L. : Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci*, 9 ; 357-381, 1986
- 2) Alves, G. S., Karakaya, T., Fußer, F., et al. : Association of microstructural white matter abnormalities with cognitive dysfunction in geriatric patients with major depression. *Psychiatry Res*, 203 ; 194-200, 2012
- 3) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. APA, Washington, D. C., 1994
- 4) Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J. J., Berglund, P., et al. : The epidemiology of major depressive episodes : results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12 ; 3-21, 2003
- 5) 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 ; 72-84, 2007
- 6) Asnis, G. M., McGinn, L. K., Sanderson, W. C. : Atypical depression : clinical aspects and noradrenergic function. *Am J Psychiatry*, 152 ; 31-36, 1995
- 7) Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., et al. : Lower hippocampal volume in patients suffering from depression : a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 161 ;

598-607, 2004

- 8) Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., et al. : Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17 ; 77-94, 2002
- 9) Choi, K. S., Holtzheimer, P. E., Franco, A. R., et al. : Reconciling variable findings of white matter integrity in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39 ; 1332-1339, 2014
- 10) Clark, L., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J. : Neurocognitive mechanisms in depression : implications for treatment. *Annu Rev Neurosci*, 32 ; 57-74, 2009
- 11) Ffytche, D. H., Catani, M. : Beyond localization : from hodology to function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360 ; 767-779, 2005
- 12) Gold, P. W., Chrousos, G. P. : Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression : high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*, 7 ; 254-275, 2002
- 13) Greenberg, D. L., Payne, M. E., MacFall, J. R., et al. : Hippocampal volumes and depression subtypes. *Psychiatry Res*, 163 ; 126-132, 2008
- 14) Guo, W. B., Liu, F., Xue, Z. M., et al. : Altered white matter integrity in young adults with first-episode, treatment-naïve, and treatment-responsive depression. *Neurosci Lett*, 522 ; 139-144, 2012
- 15) Hamilton, M. : A rating scale of depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23 ; 56-62, 1960
- 16) Han, K. M., Choi, S., Jung, J., et al. : Cortical thickness, cortical and subcortical volume, and white matter integrity in patients with their first episode of major depression. *J Affect Disord*, 155 ; 42-48, 2014
- 17) Inagaki, A., Inada, T. : Dose equivalence of psychotropic drugs. Part X VIII : Dose equivalence of psychotropic drugs : 2006-Version. *Jap J Clin Psychopharmacol*, 9 ; 1443-1447, 2006
- 18) Juruena, M. F., Cleare, A. J. : Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Rev Bras Psiquiatr*, 29 ; S19-26, 2007
- 19) Kieseppä, T., Eerola, M., Mäntylä, R., et al. : Major depressive disorder and white matter abnormalities : a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics. *J Affect Disord*, 120 ; 240-244, 2010
- 20) Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Koslow, S. H., et al. : Loss of white matter integrity in major depressive disorder : evidence using tract-based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*, 32 ; 2161-2171, 2011
- 21) Korgaonkar, M. S., Fornito, A., Williams, L. M., et al. : Abnormal structural networks characterize major depressive disorder : a connectome analysis. *Biol Psychiatry*, 76 ; 567-574, 2014
- 22) Lavretsky, H., Roybal, D. J., Ballmaier, M., et al. : Antidepressant exposure may protect against decrement in frontal gray matter volumes in geriatric depression. *J Clin Psychiatry*, 66 ; 964-967, 2005
- 23) Levitan, R. D., Lesage, A., Parikh, S. V., et al. : Reversed neurovegetative symptoms of depression : a community study of Ontario. *Am J Psychiatry*, 154 ; 934-940, 1997
- 24) Mukherjee, P., Chung, S. W., Berman, J. I., et al. : Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography : technical considerations. *Am J Neuroradiol*, 29 ; 843-852, 2008
- 25) Murphy, M. L., Frodl, T. : Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies shows altered fractional anisotropy occurring in distinct brain areas in association with depression. *Biol Mood Anxiety Disord*, 1 ; 3, 2011
- 26) Nichols, T. E., Holmes, A. P. : onparametric permutation tests for functional neuroimaging : a primer with examples. *Hum Brain Mapp*, 15 ; 1-25, 2002
- 27) Nobuhara, K., Okugawa, G., Minami, T., et al. : Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression : a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychobiology*, 50 ; 48-53, 2004
- 28) Ota, M., Noda, T., Sato, N., et al. : White matter abnormalities in major depressive disorder with melancholic and atypical features : a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69 ; 360-368, 2015
- 29) Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., et al. : Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin Neurosci*, 59 ; 517-526, 2005
- 30) Pae, C. U., Tharwani, H., Marks, D. M., et al. : Atypical depression : a comprehensive review. *CNS Drugs*, 23 ; 1023-1037, 2009
- 31) Posternak, M. A., Zimmermann, M. : Partial validation of the atypical features subtype of major depres-

sive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 70-76, 2002

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

33) Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., et al. : Neurobiology of emotion perception II : implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 54 ; 515-528, 2003

34) Rusch, B. D., Abercrombie, H. C., Oakes, T. R., et al. : Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects : relations to anxiety symptoms. *Biol Psychiatry*, 50 ; 960-964, 2001

35) Sexton, C. E., Mackay, C. E., Ebmeier, K. P. : A systematic review of diffusion tensor imaging studies in affective disorders. *Biol Psychiatry*, 66 ; 814-823, 2009

36) Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., et al. : 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 ; 22-57, 1998

37) Sheline, Y. I. : Neuroimaging studies of mood disorder effects of the brain. *Biol Psychiatry*, 54 ; 338-352, 2003

38) Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., et al. : Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23

(Suppl 1) ; S208-219, 2004

39) Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., et al. : Tract-based spatial statistics : voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 31 ; 1487-1505, 2006

40) Smith, S. M., Nichols, T. E. : Threshold-free cluster enhancement : addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*, 44 ; 83-98, 2009

41) Thase, M. E. : Recognition and diagnosis of atypical depression. *J Clin Psychiatry*, 68 ; 11-16, 2007

42) Thase, M. E. : Atypical depression : useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria. *Neuropsychopharmacol*, 34 ; 2633-2641, 2009

43) Videbech, P., Ravnkilde, B. : Hippocampal volume and depression : a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 161 ; 1957-1966, 2004

44) Zhu, X., Wang, X., Xiao, J., et al. : Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder : a tract-based spatial statistics study. *Brain Res*, 1369 ; 223-229, 2011

45) Zuo, N., Fang, J., Lv, X., et al. : White matter abnormalities in major depression : a tract-based spatial statistics and rumination study. *PLoS One*, 7 ; e37561, 2012