

小児期逆境体験の質的差異と 精神疾患患者の抑うつ症状プロフィールとの関連

Association between Qualitative Differences in Adverse Childhood
Experiences and Depressive Symptom Profiles

高橋 優輔¹⁾, 山岸 美香¹⁾, 中越 清子¹⁾, 里村 嘉弘^{1,2)}, 頓所 詩文¹⁾, 澤井 大和¹⁾,
金原 明子¹⁾, 森田 健太郎³⁾, 柳下 祥⁴⁾, 笠井 清登^{✉1,2,5)}
Yusuke Takahashi¹⁾, Mika Yamagishi¹⁾, Kiyoko Nakakoshi¹⁾, Yoshihiro Satomura^{1,2)}, Shimon Tonsho¹⁾,
Yutaka Sawai¹⁾, Akiko Kanehara¹⁾, Kentaro Morita³⁾, Sho Yagishita⁴⁾, Kiyoto Kasai^{✉1,2,5)}

【目的】小児期逆境体験（ACEs）は成人期精神疾患の主要なリスク因子であるが、家庭という親密圏における親から子への不適切養育（虐待など）などの「垂直 ACEs」と、それを超えたより広い社会における同世代からの排除（学校でのいじめなど）などの「水平 ACEs」という質的差異が抑うつ症状のプロファイルにどのように反映されるかは十分に検討されていない。本研究では精神科入院患者を対象とした後方視的診療録調査により、ACEsの質的分類とハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）17項目版の症状プロファイルとの関連を検討した。【方法】2009年9月から2023年1月に東京大学医学部附属病院精神神経科の検査入院プログラムに参加した582名のうち、診療録からRetrospective Chart Review-based Assessment Scale for Adverse Childhood Events and Experiences（RC-ACEE）により垂直・水平 ACEsの有無を判定できた535名を解析対象とした。年齢・性別を共変量とし、垂直・水平 ACEsの主効果と交互作用を説明変数とする順序ロジスティック回帰モデルを主解析、線形回帰モデルを感度分析として用いた。床効果を考慮し、0点と1点以上に二値化したロジスティック回帰も補足的に行った。全患者（N=535）とうつ病（MDD）患者（N=358）でそれぞれ解析し、Benjamini-Hochberg法による多重検定補正を行った。適用にあたっては、HAM-D各項目について比例オッズ仮定の著しい逸脱がないことを確認した。【結果】MDD患者において、垂直 ACEsはHAM-Dの精神運動抑制項目と有意な負の関連を示した（順序ロジスティック回帰： β

著者所属：1) 東京大学医学部附属病院精神神経科, Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital

2) 東京大学大学院医学系研究科医学のダイバーシティ教育研究センター, Center for Diversity in Medical Education and Research, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

3) 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部, Department of Rehabilitation, The University of Tokyo Hospital

4) 東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター構造生理学, Department of Structural Physiology, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

5) 東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構, International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCIN), The University of Tokyo Institutes for Advanced Study (UTIAS)

✉ E mail : kasaik-ky@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

受付日：2025年12月27日

受理日：2026年5月13日

doi : 10.57369/pnj.26-121

=-1.66, $P=0.002$, FDR 補正後 $P=0.039$). この関連は線形回帰でも一貫しており ($\beta=-0.30$, $P=0.001$, FDR 補正後 $P=0.017$), 精神運動抑制の有無に二値化したロジスティック回帰でも同方向の結果が得られた ($OR=0.19$, 95%CI 0.06~0.51). その他の HAM-D 項目では, FDR 補正後に有意な関連は認められなかった. 【結論】MDD 患者において, 垂直 ACEs は精神運動抑制が相対的に低い症状プロファイルと関連しており, ACEs の質的差異が特定の症状領域における表現型を修飾しうることが示唆された. 発症経路や治療要因などとの関連を含めたさらなる検討が必要である.

はじめに

小児期逆境体験 (adverse childhood experiences : ACEs) は, その後の身体的・精神的健康に長期的な影響を及ぼすことが, 疫学研究やメタ解析により一貫して示されている^{6,8)}. Felitti, V. J. らによる ACE 研究では, 虐待や家庭内不和などの複数の ACEs の累積が, うつ病, 自殺企図, 物質使用障害を含む多様なアウトカムと用量反応的に関連することが報告されている⁶⁾. その後の系統的レビューでは, ACEs が心血管疾患, 物質使用, うつ病・不安症など幅広い健康問題のリスク上昇と関連することが確認されている^{2,8,11,12)}.

しかし, 初期の ACEs 疫学研究は, 主に親密圏における体験, すなわち家庭内での養育者との関係性に焦点を当てた尺度が中心であり, より思春期に多く経験されるいじめなどの同世代間での逆境を十分に含んでいないという限界があった. つまり, 従来 Bowlby, J. らの愛着理論のなかで考えられた家庭内の被虐待体験 (childhood maltreatment) と, より思春期に至って生じる学校でのいじめはこれまで異なる文脈で研究されてきた経緯がある. そのため, 後者のいじめは思春期の発達過程における普遍的な現象であるにもかかわらず, 成人期のメンタルヘルスに与える深刻な影響がエビデンスとして確立されたのは比較的最近のことである¹⁴⁾. ヒトの発達を考えるうえでは, 親密圏による保護的な発達が主となる小児期と, それをふまえて対人場面や社会における信念を形成し, より広い社会との相互作用が活発化する思春期とを, 発達軸のなかで包括的に捉える枠組みが必要と考えられる^{10,19)}. そのなかで成人期の精神病理を検討するうえでは, 家庭内の被虐待体験と学校でのいじめなど, 逆境の発生源の質的差異に着目することが重

要である. 実際, Damme, K. S. F. らは神経発達のタイミングとストレスの影響を論じるなかで, 逆境の時期に加えて質が精神病理の形成に特異的な影響を与える可能性を示唆している⁵⁾.

ここでは, ACEs の質的分類として, 親・養育者からの虐待やネグレクトなど家庭内において世代間で生じる逆境を「垂直 ACEs」, 学校でのいじめや同級生からの排斥など, 親密圏を超えてより広い社会での生活において同世代から受ける逆境を「水平 ACEs」と定義する. 垂直 ACEs は愛着形成の基盤にかかわり, 情動制御や生物学的脆弱性に影響を与えう一方, 水平 ACEs は対人関係スキルや社会的不安により強く関連すると考えられる⁸⁾. このような発達の影響の違いを考慮すれば, 垂直 ACEs と水平 ACEs は, その後の精神症状の表れ方にも異なる影響を及ぼす可能性がある.

精神症状のなかでも抑うつ症状と ACEs との関連は多数報告されており, 特に虐待やネグレクトがリスク上昇と因果的に関連する可能性が指摘されている^{2,3)}. ただし, これらの研究の多くは, 抑うつ症状の重症度や診断の有無をアウトカムとしており, ACEs の質的差異が抑うつ症状のどの側面に影響するかについては十分に検討されていない. うつ病 (major depressive disorder : MDD) は臨床的に異質な疾患で, 抑うつ気分, 興味・喜びの喪失, 睡眠障害, 精神運動の変化, 罪責感など, 多様な症状次元から構成される. Teicher, M. H. らは, 小児期の虐待歴を有する患者が同じ診断を受けた虐待歴のない患者とでは, 同一病名でも臨床的・生物学的に異なる表現型を構成する可能性を提唱し, 発症年齢の早さ, 症状の重症度, 併存疾患の多さ, 治療反応性の低さなどの特徴を報告している¹⁶⁾. 今後は, これにいじめなどの水平的逆境を含めた包括的な視点を加える必要がある.

このような問題意識のもと、ACEsの質的差異と抑うつ症状の多面的なプロファイルとの関連を検討するには、ACEsを発生源によって分類できる評価法と、抑うつ症状を複数の次元で評価できる尺度とが必要となる。前者について、Yamagishi, M. らは、診療録に基づいてACEsを包括かつ体系的に評価し、その原因（家庭・同世代・制度・環境など）と影響経路を明示的に分類する Retrospective Chart Review-based Assessment Scale for Adverse Childhood Events and Experiences (RC-ACEE)を開発した¹⁸⁾。RC-ACEEは、精神疾患の患者を対象に、家庭内（垂直）と同世代間（水平）を含む6ドメインにわたるACEsの有無を評価できる尺度であり、妥当性や他のACE尺度との整合性も示されている。診療録に基づく評価は、患者に直接ACEsについて繰り返し尋ねることによる心理的負担を軽減できるという利点もある。後者について、ハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Depression Rating Scale：HAM-D）⁷⁾は、抑うつ気分、罪業感、精神運動抑制、睡眠障害、身体症状など多面的な症状次元を評価でき、症状プロファイルの個人差を検討するのに適している。

本研究では、大学病院の検査入院プログラムに参加した精神疾患患者を対象とし、RC-ACEEを用いて垂直ACEsと水平ACEsを区別したうえで、それぞれの有無とその相互作用が、HAM-D17項目版の個々の症状および機能の全体的評定尺度（Global Assessment of Functioning：GAF）とどのように関連するかを後方視的に検証した。

先行研究からは、ACEsの存在そのものがMDDの発症リスクおよび全体としての重症度の上昇と関連することが示されており、ACEsを有する患者ほどHAM-D総得点が高いという関係が予想される。しかし、ACEsの発生源や時期の違いにより、同程度の重症度を有するMDDであっても前景化する症状次元が異なる可能性がある。そこで本研究では、ACEsの質的差異が症状の重症度だけでなく、どの症状領域がどの程度表出するかという質的プロファイルも修飾する、という仮説のもと、全患者およびMDDサブサンプルで検討を行った。

1. 対象と方法

1. 対 象

2009年9月から2023年1月に東京大学医学部附属病院精神神経科「こころの検査入院プログラム」に入院した者のうち、MDD、双極性障害、統合失調症スペクトラム障

害と診断された成人患者582名を後方視的に抽出した。同プログラムは、抑うつ症状を呈する患者を対象として、通常の外来診療のみでの施行が比較的困難な各種検査や詳細な病歴聴取などを集中的に行い、包括的にアセスメントすることを目的とした入院プログラムである。そのため、切迫的な治療介入を要する患者は原則的には含まれない。このうち、入退院時に作成された病歴から垂直・水平ACEsの有無を判定できなかった者を除外した535名を解析対象とした。診断は入院中に実施されたStructured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)に基づく精神科診断面接もふまえて確定した主治医による臨床診断に基づき、MDD 358名、双極性障害 146名、統合失調症スペクトラム障害 31名であった。

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠し、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認（承認番号 630, 3202, 3349）を得て実施した。診療録情報の研究利用については、オプトアウトを含む手続きにより同意を取得した。

2. 評価項目

1) 小児期逆境体験

ACEsの評価には、Yamagishi らが開発した後方視的診療録調査用・小児逆境的出来事/体験評価尺度（RC-ACEE）を用いた¹⁸⁾。RC-ACEEは、診療録に記載された本人・家族・支援者の語りに基づき、養育環境や対人関係、制度・環境要因などを6つのドメインに分類して評価する尺度である。先行研究では、臨床心理士2名による独立評価の一致率が80%、1名による1ヵ月以上の間隔をおいた再検査一致率が88%と報告されており、ACE ScoreおよびChild Abuse and Trauma Scaleとの有意な正の相関も確認されている¹⁸⁾。

RC-ACEEの評価は、少なくとも2名の医師が入院時の問診記録、心理社会的背景、家族歴、および入院中に得られた情報をサマリとして記載した内容をもとに、全症例について独立した2名の研究心理士による二重評価を実施し、不一致例については合議により最終判定を行った。なお、RC-ACEE評価者はHAM-D得点およびGAFスコアに対して盲検化されなかった。

本研究では、RC-ACEEで評価されるACEsを、その発生源の質に基づき垂直ACEsと水平ACEsに分類した。具体的には、親・養育者による虐待やネグレクト、親の精神疾患・依存症など家庭内の逆境を垂直ACEsとし、いじめ

表 1 対象者の基本属性

特性	全体 (N = 535)	なし (N = 292)	垂直のみ (N = 72)	水平のみ (N = 119)	両方 (N = 52)	P 値
年齢 (歳)	39 (12)	40 (13)	39 (13)	36 (11)	34 (9)	0.003
性別						0.001
男性	275 (51%)	165 (57%)	31 (43%)	64 (54%)	15 (29%)	
女性	260 (49%)	127 (43%)	41 (57%)	55 (46%)	37 (71%)	
診断						0.40
うつ病	358 (67%)	203 (70%)	49 (68%)	77 (65%)	29 (56%)	
双極性障害	146 (27%)	74 (25%)	20 (28%)	32 (27%)	20 (38%)	
統合失調症スペクトラム障害	31 (6%)	15 (5%)	3 (4%)	10 (8%)	3 (6%)	
HAM-D 総得点	11 (7)	11 (7)	11 (7)	12 (6)	12 (7)	0.60
GAF	45 (12)	46 (12)	45 (11)	44 (12)	43 (8)	0.20

連続変数は平均 (標準偏差), カテゴリカル変数は n (%) で表示.

HAM-D: ハミルトンうつ病評価尺度, GAF: 機能の全体的評価尺度.

や同級生からの排斥など同世代からの逆境を水平 ACEs と定義した. 各患者について, 垂直 ACEs の有無と水平 ACEs の有無をそれぞれ判定し, この 2 つの質的分類の組み合わせにより, 両 ACEs なし (なし群), 垂直のみ群, 水平のみ群, 両 ACEs あり (両方群) の 4 群に分類した. 社会制度や環境・災害による要因など, 垂直・水平のいずれにも明確に分類されないドメインに該当する出来事は, 本研究には用いなかった.

2) 精神症状および機能

抑うつ症状の評価には, HAM-D 17 項目版⁷⁾を用いた. HAM-D は検査入院プログラム期間中の包括評価の一環として, 経験豊富な精神科医, 臨床心理士/公認心理師により実施された. 総得点に加え, 各下位項目を個別に解析した. 社会生活機能の全般的な水準は, GAF¹⁾を用いて評価した.

3. 統計解析

まず, 垂直 ACEs および水平 ACEs の有無の組み合わせから定義した ACEs 4 群間で年齢・性別・診断・HAM-D 総得点・GAF を比較した. 連続変数には Kruskal-Wallis 検定, カテゴリカル変数には χ^2 検定を用いた.

次に, 垂直 ACEs と水平 ACEs の主効果および交互作用を検討するため, 年齢と性別を共変量とした回帰モデルを構築した. 各 HAM-D 項目得点および GAF を従属変数とし, 垂直 ACEs (有無), 水平 ACEs (有無), 垂直×水平 ACEs 交互作用を説明変数とした. HAM-D 各項目は 0~2 点または 0~4 点の順序尺度であり, 多くの項目で 0 点への集中が顕著であったことから, 順序ロジスティック回帰

(比例オッズモデル) を主解析として用いた. 感度分析として, 線形回帰分析も実施した. GAF については線形回帰分析を行った. さらに, 主要所見となった精神運動抑制の項目については, 床効果を考慮した解析として, 得点の有無 (0 点 vs 1 点以上) に二値化したロジスティック回帰分析も行った.

多重比較の影響を考慮し, HAM-D17 項目と GAF に対する検定については Benjamini-Hochberg 法による False Discovery Rate (FDR) 補正を行い, 補正後 $P < 0.05$ を統計学的有意と定義した. これらの解析は, (1) ACEs 群が定義された全患者 (N = 535) と, (2) 診断カテゴリがうつ病である患者 (N = 358) のサブサンプルに対してそれぞれ実施した. さらに, 性別層別化解析を追加で実施した. また, ベンゾジアゼピン系薬剤負荷 [ジアゼパム (DZP) 換算] および抗精神病薬負荷 [クロルプロマジン (CP) 換算]⁹⁾ を共変量として追加した感度分析を実施した. さらに, 利用可能な症例においては発症年齢も共変量として追加した. なお, 抗精神病薬負荷の指標として用いた CP 換算は, 採用した換算表で明確な等価値を設定できない薬剤を含みうるため, 感度分析として解釈した. 統計解析には R version 4.3 を用いた.

II. 結 果

1. 対象者の特性 (表 1)

解析対象 535 名の平均年齢は 39 ± 12 歳, 女性は 260 名 (48.6%) であった. 診断は MDD 358 名 (66.9%), 双極

表 2 全患者における HAM-D 項目の ACEs 4 群間比較
(Kruskal-Wallis 検定, N = 535)

項目	χ^2	P 値	FDR 補正後 P 値
1. 抑うつ気分	0.94	0.82	0.86
2. 罪業感	3.77	0.29	0.57
3. 自殺念慮	5.74	0.13	0.52
4. 入眠障害	5.17	0.16	0.52
5. 熟眠障害	2.02	0.57	0.79
6. 早朝覚醒	0.99	0.80	0.86
7. 仕事と活動	3.16	0.37	0.66
8. 精神運動抑制	4.79	0.19	0.52
9. 激越	4.60	0.20	0.52
10. 精神的不安	2.11	0.55	0.79
11. 身体的不安	9.02	0.03	0.52
12. 消化器症状	0.43	0.94	0.94
13. 一般の身体症状	5.22	0.16	0.52
14. 生殖器症状	5.08	0.17	0.52
15. 心気症	1.21	0.75	0.86
16. 体重減少	1.08	0.78	0.86
17. 病識	2.16	0.54	0.79
GAF	4.14	0.25	0.55

FDR : Benjamini-Hochberg 法による補正. 自由度 = 3

性障害 146 名 (27.3%), 統合失調症スペクトラム障害 31 名 (5.8%) であった。ACEs の 4 群の内訳は、なし群 292 名 (54.6%), 垂直のみ群 72 名 (13.5%), 水平のみ群 119 名 (22.2%), 両方群 52 名 (9.7%) であった。

4 群間の基本属性を比較したところ、年齢と性別に有意な群間差がみられた (いずれも $P < 0.01$)。ACEs 経験群 (垂直のみ, 水平のみ, 両方) は、なし群より有意に若年で (両方群 34 ± 9 歳 vs なし群 40 ± 13 歳), 女性の割合も高かった (両方群 71% vs なし群 43%)。HAM-D 総得点と GAF については、4 群間で有意差は認められなかった。

2. 全患者における解析

全患者 535 名を対象とした主解析では、垂直 ACEs は精神運動抑制と負の関連傾向を示したが、FDR 補正後には有意ではなかった。その他の HAM-D 項目および GAF についても、補正後に有意な主効果や交互作用は認めなかった (表 2, 3)。

3. MDD 患者における解析

1) 主効果 (表 4, 5)

MDD 患者 358 名を対象とした主解析では、垂直 ACEs は精神運動抑制項目と有意な負の関連を示した ($\beta = -1.657$, $SE = 0.544$, $P = 0.002$)。この関連は FDR 補正後も有意であった (補正後 $P = 0.039$)。すなわち、垂直 ACEs を有する MDD 患者では、精神運動抑制スコアのより高いカテゴリに属するオッズが低かった。一方、その他の HAM-D 項目および GAF では、FDR 補正後に有意な関連は認められなかった。

2) 交互作用

垂直 $\times$ 水平 ACEs の交互作用については、罪業感 ($\beta = -0.57$, $P = 0.025$)、精神運動抑制 ($\beta = 0.33$, $P = 0.030$)、入眠障害 ($\beta = -0.43$, $P = 0.053$) で名目的な効果が観察された。罪業感における負の交互作用は、垂直または水平 ACEs を単独で有する場合よりも、両方を有する場合に罪業感が低くなる傾向を示唆した。ただし、いずれの交互作用も FDR 補正後には有意性を維持しなかった (いずれも補正後 $P > 0.25$)。

4. 感度分析

感度分析として線形回帰分析を実施したところ、MDD 患者における垂直 ACEs と精神運動抑制の負の関連は同方向に確認された ($\beta = -0.299$, $SE = 0.090$, $P = 0.001$, FDR 補正後 $P = 0.017$)。年齢・性別で調整した推定周辺平均は、垂直 ACEs なし群で 0.36、あり群で 0.18 であり、その差は 0.18 点であった。

さらに、精神運動抑制項目の顕著な床効果を考慮し、得点の有無 (0 点 vs 1 点以上) に二値化したロジスティック回帰を補足解析として実施した。垂直 ACEs のオッズ比 (odds ratio : OR) は 0.19 (95%CI 0.06~0.51, $P = 0.003$, FDR 補正後 $P = 0.045$) であり、垂直 ACEs を有する MDD 患者では、精神運動抑制が認められるオッズが低かった。

精神運動抑制項目の得点分布を補足図 (本誌オンライン版の supplement 参照) に示した。MDD 群では、垂直 ACEs なし群の 0 点率が 70.0% (196/280) であったのに対し、垂直 ACEs あり群では 84.6% (66/78) であった。

探索的な性別層別化解析では、男性 MDD 患者 (N = 178) において、垂直 ACEs と精神運動抑制の負の関連がより明瞭であった (順序ロジスティック回帰 $\beta = -2.423$, $P = 0.019$; 二値化ロジスティック回帰 OR = 0.09, $P = 0.017$)。一方、女性 MDD 患者 (N = 180) では同方向の傾

表3 全患者における ACEs と HAM-D 項目の関連（順序ロジスティック回帰分析，N = 535）

項目	垂直 ACEs の主効果				水平 ACEs の主効果				交互作用			
	垂直 β	垂直 SE	垂直 P	垂直 FDR	水平 β	水平 SE	水平 P	水平 FDR	交互作用 β	交互作用 SE	交互作用 P	交互作用 FDR
1. 抑うつ気分	0.003	0.24	0.99	0.99	0.05	0.20	0.79	0.95	0.16	0.38	0.67	0.92
2. 罪業感	0.345	0.26	0.18	0.91	0.19	0.21	0.37	0.76	-0.43	0.40	0.28	0.89
3. 自殺念慮	-0.088	0.27	0.75	0.99	0.18	0.22	0.41	0.76	0.41	0.41	0.32	0.89
4. 入眠障害	0.304	0.25	0.22	0.91	0.33	0.20	0.10	0.47	-0.45	0.40	0.26	0.89
5. 熟眠障害	-0.131	0.26	0.61	0.91	0.25	0.21	0.23	0.62	0.10	0.41	0.80	0.92
6. 早朝覚醒	-0.175	0.26	0.51	0.91	0.10	0.22	0.64	0.83	-0.04	0.43	0.93	0.94
7. 仕事と活動	-0.276	0.24	0.25	0.91	0.15	0.20	0.44	0.76	0.18	0.38	0.64	0.92
8. 精神運動抑制	-0.656	0.32	0.04	0.77	-0.03	0.24	0.90	1.00	0.26	0.50	0.61	0.92
9. 激越	0.006	0.40	0.99	0.99	-0.73	0.41	0.07	0.47	-0.18	0.80	0.82	0.92
10. 精神的不安	-0.174	0.25	0.48	0.91	0.00	0.20	1.00	1.00	0.44	0.39	0.26	0.89
11. 身体的不安	-0.167	0.24	0.49	0.91	-0.15	0.21	0.46	0.76	0.88	0.39	0.02	0.40
12. 消化器症状	0.056	0.31	0.86	0.99	0.01	0.26	0.97	1.00	-0.39	0.52	0.45	0.89
13. 一般の身体症状	-0.253	0.25	0.30	0.91	0.35	0.21	0.09	0.47	0.14	0.41	0.73	0.92
14. 生殖器症状	-0.207	0.28	0.46	0.91	-0.46	0.24	0.05	0.47	0.88	0.46	0.05	0.48
15. 心気症	0.050	0.30	0.87	0.99	-0.14	0.26	0.59	0.83	0.04	0.50	0.94	0.94
16. 体重減少	-0.454	0.50	0.37	0.91	-0.18	0.39	0.65	0.83	0.61	0.77	0.43	0.89
17. 病識	-0.091	0.65	0.89	0.99	-1.00	0.77	0.19	0.62	1.09	1.21	0.37	0.89

年齢・性別を共変量として調整。 β : 回帰係数，SE : 標準誤差（standard error）。

FDR : Benjamini-Hochberg 法による補正。

向にとどまり，有意な関連は認めなかった（順序ロジスティック回帰 $\beta = -0.373$, $P = 0.341$; 二値化ロジスティック回帰 OR = 0.70, $P = 0.375$ ）。

MDD 患者における垂直 ACEs と精神運動抑制との負の関連は，DZP 換算および CP 換算を追加したモデルにおいても実質的に変化せず，順序ロジスティック回帰では，垂直 ACEs の係数は $\beta = -1.657$ から $\beta = -1.677$ とほぼ不変であり，発症年齢を追加したモデルでも同方向に維持された。探索的解析として検討した双極性障害患者（N = 146）では，いずれの HAM-D 項目においても ACEs 群間の有意差は認められなかった。身体的不安でのみ Kruskal-Wallis 検定による群間差傾向がみられたが（ $P = 0.017$ ），FDR 補正後には有意ではなかった（補正後 $P = 0.30$ ）。

Ⅲ. 考 察

本研究の主要な所見は，MDD 患者において垂直 ACEs が HAM-D 精神運動抑制項目の低さと関連した点である。HAM-D 各項目は順序尺度であり，特に精神運動抑制項目

では 0 点への集中が顕著であったため，主解析として順序ロジスティック回帰を用いたところ，この関連は FDR 補正後も保持された。線形回帰および二値化ロジスティック回帰でも同方向の結果が得られており，関連の方向性は一貫していた。一方で，FDR 補正後に有意であったのは 1 項目のみであり，線形回帰における推定周辺平均の差も 0.18 点にとどまった。そのため，本所見は特定の症状領域に関する探索的な関連として慎重に解釈すべきであり，効果量の臨床的意義や再現性については，より大規模なサンプルで検証する必要がある。

古典的な記述精神病理学では，精神運動抑制を中心とするうつ病像が典型的な内因性うつ病として想定されてきた。本研究で認められた，垂直 ACEs を有さないうつ病患者において精神運動抑制が強いというパターンは，家族内の明瞭な逆境要因を欠く症例ほど，内因性・メランコリア型に近い病像を呈するという古典的な臨床観察と整合的に思われる。

一方，垂直 ACEs を有する患者で精神運動抑制が相対的に低かった所見については，以下のように解釈が可能と考

表 4 MDD 患者における HAM-D 項目の ACEs 4 群間比較 (Kruskal-Wallis 検定, N = 358)

項目	χ^2	P 値	FDR 補正後 P 値
1. 抑うつ気分	0.6	0.90	0.94
2. 罪業感	3.21	0.36	0.59
3. 自殺念慮	3.80	0.28	0.57
4. 入眠障害	7.01	0.07	0.41
5. 熟眠障害	6.46	0.09	0.41
6. 早朝覚醒	4.18	0.24	0.55
7. 仕事と活動	5.58	0.13	0.41
8. 精神運動抑制	10.94	<u>0.01</u>	0.22
9. 激越	2.03	0.57	0.73
10. 精神的不安	2.32	0.51	0.73
11. 身体的不安	5.17	0.16	0.41
12. 消化器症状	0.42	0.94	0.94
13. 一般の身体症状	5.48	0.14	0.41
14. 生殖器症状	5.51	0.14	0.41
15. 心気症	0.44	0.93	0.94
16. 体重減少	3.36	0.34	0.59
17. 病識	1.06	0.79	0.94
GAF	2.05	0.56	0.73

FDR : Benjamini-Hochberg 法による補正. 自由度 = 3

えられる。親・養育者からの慢性的な逆境は、視床下部-下垂体-副腎 (hypothalamic-pituitary-adrenal : HPA) 軸の持続的な活性化や交感神経系の過活動を通じて、成人期の抑うつエピソードにおいても過覚醒や情動反応性の持続と関連しうる。そのため、垂直 ACEs を有する患者では、寡動や無言といった精神運動抑制よりも、不安・焦燥・対人場面での警戒といったトラウマ関連反応が前景化し、結果として非定型的な抑うつ症状プロファイルを形成する可能性がある。この解釈は、小児期虐待歴を有する MDD が臨床的・神経生物学的に異なるサブタイプを構成しうるとする ecophenotype の考え方¹⁶⁾とも整合する。ただし、本研究は横断的かつ後方視的であり、神経内分泌機能や自律神経活動を直接測定していないため、これは仮説生成的な解釈にとどまる。今後は、縦断的かつ多面的な研究によって機序を検証する必要がある。

また、精神運動抑制は過去のエピソード数や罹病期間と関連することが報告されている¹⁷⁾ことから、入院時点でのスコアはそれまでの再発や治療反応性、薬物療法の影響を反映している可能性がある。垂直 ACEs を有する患者に発

症年齢が早く治療歴が長い傾向があるとすれば、入院時点での薬物療法の差異が精神運動抑制に影響している可能性も考慮する必要があるだろう。一方で、本研究の対象はこころの検査入院プログラムの参加者であり、急性期入院と異なり一定の臨床的安定が得られた状態での病状評価を目的としている。このため、症状重症度のばらつきは急性期病棟と比較して相対的に限定されと考えられる。実際、精神運動抑制スコアが0点の患者が73.2% (MDD 患者 358 名中 262 名) を占めており (本誌オンライン版の supplement 参照)、薬剤性パーキンソニズムや重度のカタトニアが少ない集団であることを示唆しているが、検証が必要である。

性別層別化解析では、垂直 ACEs と精神運動抑制の負の関連は男性 MDD 患者でのみ有意であり ($\beta = -0.30$, $P = 0.013$)、女性では認められなかった。垂直 ACEs × 性別の交互作用項は有意水準に達しておらず、サンプルサイズも層別解析としては限定的であることから、本所見を明確な性差として結論づけることはできない。それでも、この非対称性の背景にはいくつかの可能性が考えられる。第一に、日本社会における男性のジェンダー規範との関連がある。日本では男性に対して感情表出や弱さの開示を抑制する社会的圧力が強いと指摘されることもあり、養育者からの慢性的逆境を経験した男性では、抑うつがより身体的・行動的な側面を通じて表現されやすい可能性がある。その結果、垂直 ACEs の有無による精神運動抑制の差がより鮮明に観察されたのかもしれない。第二に、ACEs の共存パターンにおける性差が挙げられる。本研究のデータでは、垂直 ACEs を有する女性の 44.0% が水平 ACEs も同時に有していたのに対し、男性では 25.0% にとどまった。女性では垂直 ACEs と水平 ACEs の効果が相互に修飾され、垂直 ACEs の独立した主効果が統計的に検出されにくくなっている可能性がある。第三に、逆境そのものの質的な性差を考慮する必要がある。児童期の性的暴力の世界的有病率が女子で顕著に高いことが示されており¹⁵⁾、性的虐待はその発生の文脈 (家庭内 vs 家庭外) によって本研究の垂直・水平分類において異なるカテゴリに分類されうる。したがって、垂直・水平という二分法自体が、ジェンダーによって異なる意味をもつ可能性がある。さらに、思春期から青年期にかけての抑うつ症状軌跡に性差と社会環境との相互作用が報告されていること¹¹⁾や、若年女性におけるメンタルヘルスの問題が世界的に深刻化していること¹³⁾をふまえると、女性では垂直 ACEs が精神運動抑制ではな

表5 MDD 患者における ACEs と HAM-D 項目の関連 (順序ロジスティック回帰分析, N=358)

項目	垂直 ACEs の主効果				水平 ACEs の主効果				交互作用			
	垂直 β	垂直 SE	垂直 P	垂直 FDR	水平 β	水平 SE	水平 P	水平 FDR	交互作用 β	交互作用 SE	交互作用 P	交互作用 FDR
1. 抑うつ気分	-0.201	0.28	0.479	0.72	0.16	0.25	0.52	0.70	0.01	0.48	0.98	0.98
2. 罪業感	0.290	0.31	0.355	0.58	0.28	0.26	0.27	0.70	-0.75	0.50	0.13	0.29
3. 自殺念慮	-0.185	0.34	0.582	0.73	0.31	0.26	0.24	0.70	0.22	0.52	0.68	0.81
4. 入眠障害	0.347	0.30	0.248	0.45	0.55	0.25	0.03	0.52	-0.97	0.51	0.06	0.24
5. 熟眠障害	-0.626	0.33	0.061	0.29	0.28	0.26	0.28	0.70	0.77	0.53	0.14	0.29
6. 早朝覚醒	-0.693	0.35	0.049	0.29	0.12	0.27	0.65	0.78	0.72	0.56	0.20	0.35
7. 仕事と活動	-0.530	0.29	0.065	0.29	0.20	0.24	0.40	0.70	0.28	0.48	0.56	0.77
8. 精神運動抑制	-1.657	0.54	0.002	0.04	-0.19	0.30	0.54	0.70	1.70	0.73	0.02	0.24
9. 激越	0.005	0.53	0.993	0.99	-0.41	0.49	0.40	0.70	-0.78	1.22	0.53	0.77
10. 精神的不安	-0.378	0.31	0.224	0.45	-0.15	0.25	0.55	0.70	0.75	0.50	0.14	0.29
11. 身体的不安	-0.494	0.30	0.098	0.30	-0.34	0.26	0.19	0.70	1.04	0.49	0.03	0.24
12. 消化器症状	-0.243	0.38	0.522	0.72	-0.08	0.32	0.80	0.85	-0.14	0.65	0.83	0.94
13. 一般の身体症状	-0.480	0.30	0.110	0.30	0.27	0.26	0.30	0.70	0.75	0.52	0.15	0.29
14. 生殖器症状	-0.571	0.36	0.117	0.30	-0.45	0.29	0.13	0.70	1.12	0.61	0.06	0.24
15. 心気症	-0.039	0.36	0.915	0.97	-0.09	0.32	0.79	0.85	0.27	0.61	0.65	0.81
16. 体重減少	-0.766	0.64	0.229	0.45	-0.36	0.48	0.46	0.70	1.67	0.91	0.07	0.24
17. 病識	-0.481	1.08	0.657	0.74	-0.92	1.08	0.40	0.70	1.62	1.80	0.37	0.61

*FDR 補正後 $P < 0.05$

年齢・性別を共変量として調整。下線は FDR 補正後に統計学的有意。

く、不安・過敏性・身体症状など別の症状次元を介して抑うつに影響している可能性も考えられる。ACEs の内容・タイミング・文脈をジェンダーに着目してより詳細に分類し、性別やジェンダーの多様性を考慮した解析を行うことが、今後の重要な課題である。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、横断研究デザインであるため、入院時に本人や家族が述べた ACEs の存在と抑うつ症状プロファイルとの因果関係を推論することはできない。第二に、大学病院の検査入院プログラムに参加した患者というサンプルを対象としており、一般人口や外来患者への一般化には注意が必要である。検査入院への参加者は、比較的軽症者が中心であり、切迫した加療を要する重症例は含まれていない。このように対象が特定の重症度の範囲に限定されていることが、変数間の相関関係に影響を与え、見かけ上の関連を生じさせた、あるいは真の関連を覆い隠した可能性がある。第三に、服薬情報および発症年齢を用いた感度分析では主要所見は維持されたが、エピソード回数、精神病症状の既往といった病歴要因を共変量として調整できていない。これらの臨床変数を系

統的に収集し共変量として組み込む研究が、今後必要である。第四に、RC-ACEE は診療録情報に基づく尺度であり、記載のない逆境体験は評価に反映されない。ACEs なし群には、実際には逆境を経験したが記録されていない患者が含まれている可能性がある。この点に関連して、前向きコホートと後方視的自己報告を比較した研究では、同じ虐待というラベルでも研究において把握される集団が必ずしも一致せず、測定方法によって推定される関連の大きさが変動することが示されている^{3,4)}。本研究の所見を解釈する際にも、この点に留意が必要である。第五に、本研究では垂直・水平 ACEs の有無のみを指標とし、各ドメイン内での体験の種類・重症度・時期を十分に捉えられていない。特に、いじめのような水平 ACEs については、持続期間や加害者との関係、オンラインの環境を含む新しい形態などを区別できておらず、精神症状との関連を過小評価している可能性がある。最後に、HAM-D 項目すべての得点分布には床効果が認められた。精神運動抑制項目では 73% の患者が 0 点だったが、激越 (91%)、体重減少 (89%) など他の項目でも同様の傾向がみられた。このような得点分布

の偏りは、推定の安定性と解釈可能性の両方に影響しうるため、結果の解釈には慎重さが必要である。

おわりに

本研究では、診療録に基づく RC-ACEE を用いて垂直 ACEs と水平 ACEs を区別し、精神科入院患者の抑うつ症状プロファイルとの関連を検討した。その結果、MDD 患者において垂直 ACEs が精神運動抑制の低さと有意に関連していることが示された。これは、親密圏における逆境体験が、成人期の抑うつ症状において、従来の内因性うつ病像とは異なる表現型を修飾しうる可能性を示唆している。

ただし、本研究は横断的な診療録調査であり、選択バイアスや治療要因などの代替説明を排除することはできず、因果的な解釈には慎重を要する。これから社会環境要因やその質・タイミングを明示的に組み込んだかたちで成人期の精神疾患の記述精神病理学を更新していくためには、病歴・治療要因を詳細に把握した前向きコホート研究や、HPA 軸の機能・自律神経指標・神経画像などの生物学的マーカーとの関連を含む多面的な検討が求められる。

本研究の所見は探索的なものではあるが、臨床的には、ACEs の質的差異を考慮した治療アプローチの個別化の可能性を示唆している。トラウマインフォームドケアの態度は、ACEs の種類にかかわらず、逆境体験を有するすべての患者に対する基盤的な臨床姿勢として重要であるが、そのうえで、ACEs の質的差異に応じて介入の重点が異なりうる点を考察する。垂直 ACEs を有する患者に対しては、愛着形成の基盤にかかわる逆境であることから、愛着パターンの探索やスキーマ療法的アプローチ、すなわち早期不適応的スキーマの同定と修正に重点を置いた介入が有用となりうる。一方、水平 ACEs を有する患者に対しては、同世代からの排除や社会的孤立が主たる逆境であることから、対人関係スキルの構築や社会的つながりの回復に焦点を当てた介入が重要となる可能性がある。統合失調症を含む精神障害においても、いじめを含む児童期トラウマに着目した精神療法的アプローチの重要性が指摘されており¹⁴⁾、うつ病における ACEs の質的差異と症状サブタイプの理解を深めることは、こうした治療戦略の個別化にも資すると考えられる。

利益相反

筆頭著者である高橋優輔は、本研究に関連し、公益財団法人和証券財団から受託研究・共同研究費を受領している。その他の共著者においては、開示すべき利益相反 (COI) 関係にある企業などはない。

謝辞

本研究の遂行にあたり、データ収集にご協力いただいた東京大学医学部附属病院精神神経科のスタッフ、ならびに研究に参加して下さった患者さんに心より感謝申し上げます。本研究の一部は、公益財団法人和証券財団の研究助成金を受けて行われました。

文献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington, D. C., 2000 (高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2002)
- 2) Baldwin, J. R., Wang, B., Karwowska, L., et al. : Childhood maltreatment and mental health problems : a systematic review and meta-analysis of quasi-experimental studies. *Am J Psychiatry*, 180 (2) ; 117-126, 2023
- 3) Baldwin, J. R., Coleman, O., Francis, E. R., et al. : Prospective and retrospective measures of child maltreatment and their association with psychopathology : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 81 (8) ; 769-781, 2024
- 4) Coleman, O., Baldwin, J. R., Dalgleish, T., et al. : Research review : why do prospective and retrospective measures of maltreatment differ? A narrative review. *J Child Psychol Psychiatry*, 65 (12) ; 1662-1677, 2024
- 5) Damme, K. S. F., Seidlitz, J., Keller, A. S. : Neurodevelopmental timing links stress and psychopathology. *JAMA Pediatr*, 179 (10) ; 1057-1058, 2025
- 6) Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., et al. : Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*, 14 (4) ; 245-258, 1998
- 7) Hamilton, M. : A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23 (1) ; 56-62, 1960
- 8) Hughes, K., Bellis, M. A., Hardcastle, K. A., et al. : The effect of multiple adverse childhood experiences on health : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 2 (8) ; e356-366, 2017
- 9) Inada, T., Inagaki, A. : Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69 (8) ; 440-447, 2015
- 10) Kasai, K., Yagishita, S., Tanaka, S. C., et al. : Personalized values in life as point of interaction with the world : developmental/neurobehavioral basis and implications for psychiatry. *PCN Rep*, 1 (2) ; e12, 2022
- 11) Knowles, G., Stanyon, D., Yamasaki, S., et al. : Trajectories of depressive symptoms among young people in London, UK, and Tokyo, Japan : a longitudinal cross-cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 9 (4) ; 224-233, 2025
- 12) Madigan, S., Deneault, A. A., Racine, N., et al. : Adverse childhood experiences : a meta-analysis of prevalence and moderators

- among half a million adults in 206 studies. *World Psychiatry*, 22 (3) ; 463-471, 2023
- 13) Narita, Z. C., Knowles, G., Yamasaki, S., et al. : The silent crisis in girls' mental health. *Nat Hum Behav*, 9 (12) ; 2409-2410, 2025
- 14) Ødegaard Nielsen, M., Hilker, R., Rosenbaum, B. : From trauma to treatment : a scoping review of childhood bullying and its role in psychotic disorders. *J Psychiatr Res*, 192 ; 396-408, 2026
- 15) Piolanti, A., Schmid, I. E., Fiderer, F. J., et al. : Global prevalence of sexual violence against children : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 179 (3) ; 264-272, 2025
- 16) Teicher, M. H., Samson, J. A. : Childhood maltreatment and psychopathology : a case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry*, 170 (10) ; 1114-1133, 2013
- 17) Valerio, M. P., Lomastro, J., Igoa, A., et al. : Clinical characteristics of melancholic and nonmelancholic depressions. *J Nerv Ment Dis*, 211 (3) ; 248-252, 2023
- 18) Yamagishi, M., Satomura, Y., Sakurada, H., et al. : Retrospective chart review-based assessment scale for adverse childhood events and experiences. *PCN Rep*, 1 (4) ; e58, 2022
- 19) 山岸美香, 金原明子, 笠井清登 : ト라우マ・災害と家族・教育・社会と脳. *精神医学*, 65 (3) ; 285-291, 2023
-

Association between Qualitative Differences in Adverse Childhood Experiences and Depressive Symptom Profiles

Yusuke TAKAHASHI¹⁾, Mika YAMAGISHI¹⁾, Kiyoko NAKAKOSHI¹⁾,
Yoshihiro SATOMURA^{1, 2)}, Shimon TONSHO¹⁾, Yutaka SAWAI¹⁾, Akiko KANEHARA¹⁾,
Kentaro MORITA³⁾, Sho YAGISHITA⁴⁾, Kiyoto KASAI^{1, 2, 5)}

1) Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital

2) Center for Diversity in Medical Education and Research, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

3) Department of Rehabilitation, The University of Tokyo Hospital

4) Department of Structural Physiology, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

5) International Research Center for Neurointelligence (WPI-IRCN), The University of Tokyo Institutes for Advanced Study (UTIAS)

Objective : Adverse childhood experiences (ACEs) are major risk factors for adult psychiatric disorders. However, it remains insufficiently examined how qualitative differences between “vertical ACEs” such as maltreatment by parents within the intimate family sphere and “horizontal ACEs” such as peer exclusion (e.g., bullying at school) in broader social contexts are reflected in depressive symptom profiles. This study investigated the association between qualitative ACE classifications and symptom profiles assessed by the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) through a retrospective chart review of psychiatric inpatients.

Methods : We included 535 of the 582 patients who participated in the comprehensive psychiatric assessment program at the Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital, from September 2009 to January 2023. Inclusion was limited to patients whose medical records allowed for the assessment of vertical and horizontal ACEs using the RC-ACEE (Retrospective Chart Review-based Assessment Scale for Adverse Childhood Events and Experiences). Because HAM-D items are ordinal scales with prominent floor effects, ordinal logistic regression (proportional odds model) was adopted as the primary analysis, with linear regression as a sensitivity analysis. Models included the main effects and interaction of vertical and horizontal ACEs as predictors, adjusting for age and sex. For the psychomotor retardation item, binary logistic regression (score 0 vs. ≥ 1) was additionally performed as a supplementary analysis. Analyses were conducted separately for all patients (N=535) and patients with major depressive disorder (MDD ; N=358), with false discovery rate (FDR) correction using the Benjamini-Hochberg method.

Results : In MDD patients, vertical ACEs showed a significant negative association with the psychomotor retardation item of the HAM-D on ordinal logistic regression (primary anal-

ysis : $\beta = -1.66$, $P = 0.002$, FDR-corrected $P = 0.039$). This finding was corroborated by linear regression (sensitivity analysis : $\beta = -0.30$, $P = 0.001$, FDR-corrected $P = 0.017$) and binary logistic regression (supplementary analysis : OR = 0.19, 95% CI : 0.06 – 0.51). No significant associations were found for other HAM-D items or GAF after FDR correction.

Conclusions : In MDD patients, vertical ACEs were associated with a symptom profile characterized by relatively lower psychomotor retardation, suggesting that qualitative differences in ACEs may modify phenotypic expression in specific symptom domains. These findings are exploratory and require replication in larger samples. Further investigation is needed, including examination of pathways to onset and treatment-related factors.

Authors' abstract

Keywords adverse childhood experiences, depression, retrospective chart review