

# 不安症とうつ病の comorbidity に関する考察

## — 多重経路モデルに着目して —

上田 紋佳

本稿では、不安症とうつ病の comorbidity のプロセスやメカニズムを明らかにするため、不安症とうつ病の comorbidity について、多角的に検討することを目的とした。まず、不安症の発症年齢や有病率、併存率といった疫学調査の結果を概観し、不安症が早期から発症し、他の不安症やうつ病と併発しやすいことを示した。次に、comorbidity の定義について、用語の整理と病因モデルに関する先行研究を概観した。そして、代表的なモデルである3因子モデル (Clark & Watson, 1991)、強化感受性理論 (Gray, 1987, 1991)、多重経路モデル (Cummings et al., 2014) を概観し、実証的な知見によってそれぞれのモデルを検証したところ、発達段階と不安症間の不均一性に注目することが重要であることを示した。最後に、不安症とうつ病の comorbidity に関する研究の意義と今後の課題について述べた。

Keywords : 不安症, うつ病, 併発, comorbidity, 多重経路モデル

### 1 問題と目的

不安症 (Anxiety Disorders, 以前は“不安障害”と和訳されていた) とは、過剰な恐怖と不安を主症状とする精神疾患である。米国精神医学会出版の「精神障害の診断と統計マニュアル」(Diagnostic and Statistical Manual of Disorders : DSM) の第5版 (American Psychiatric Association, 2013) では、以前は不安症に含まれていた強迫症と、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) および急性ストレス障害 (ASD) が独立した疾患群となり、一方、分離不安症と選択性緘黙が新たに追加された。その結果、DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) では、不安症は、分離不安症、選択性緘黙、限局性恐怖症、社交不安症、パニック症、広場恐怖症、全般不安症などから構成されることとなった。

厚生労働省が行っている患者調査では、2014年の報告において、精神障害の総患者数約392万人に対して、不安症・ストレス関連疾患の年間総患者数は約72万人と多く、不安症は一般的な精神疾患といえる。しかしながら、不安症の社会的認知は高いとはいえず、受診率も低い (貝谷・土田・栗山・

兼子, 2013)。さらに、不安症は他の不安症や気分障害と併存することが知られており、その場合、重症化し、社会的障害度が高くなる (e.g., Dalrymple & Zimmerman, 2011; Johansson, Carlbring, Heedman, Paxling, & Andersson, 2013; 貝谷他, 2013)。しかしながら、その comorbidity のプロセスやメカニズムについては十分検討されているとはいえず (Brady & Kendall, 1992; Cummings, Caporino, & Kendall, 2014)、さらなる研究が必要である。そこで、本稿では、不安症とうつ病の comorbidity のプロセスやメカニズムを明らかにするため、不安症とうつ病の comorbidity について、多角的に検討することを目的とする。まず、疫学調査の結果を概観し、次に comorbidity の定義について先行研究を整理する。これらの研究を踏まえて、不安症とうつ病の comorbidity の代表的なモデルを概観する。特に、近年 Cummings et al. (2014) によって提唱された多重経路モデルを中心に、不安症とうつ病の comorbidity の実証的な知見によってモデルを検証する。最後に、不安症とうつ病の comorbidity に関する研究の意義と今後の課題について述べる。

## 2 疫学

不安症は人生の早期から発症する。不安症の発症年齢についてメタ分析を行ったLijster et al. (2017)では、全不安症の発症年齢の平均は21.3歳(95% CI=17.46-25.07)であることが報告されている。分離不安症(10.6歳:95% CI=6.38-14.84)、限局性恐怖症(11.0歳:95% CI=8.25-13.65)、社交不安症(14.3歳:95% CI=13.27-15.41)では、15歳以前に発症することが推定された。一方、パニック症を伴わない広場恐怖症(21.1歳:95% CI=17.02-25.23)、強迫症(24.0歳:95% CI=18.57-29.41)、PTSD(26.6歳:95% CI=22.13-31.06)、パニック症(30.3歳:95% CI=26.09-34.59)、全般不安症(34.9歳:95% CI=30.88-39.01)の平均発症年齢は20歳以降であった。

次に、不安症の有病率について述べる。アメリカで行われた18歳以上を対象とした大規模な疫学調査であるNational Comorbidity Survey Replication(NCS-R)では、不安症の生涯有病率は28.8%(Kessler, Berglund, Demler, Jin, & Walters, 2005)、12カ月有病率は18.1%(Kessler, Chiu, Demler, Merikangas, & Walters, 2005)であった。また、ヨーロッパ(ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン)の18歳以上の21,425人を対象に行われた国際疫学調査であるEuropean Study of the Epidemiology of Mental Disorders(ESEMeD)では、不安症の生涯有病率は13.6%(95% CI=13.0-14.2)、12カ月有病率は6.4%(95% CI=6.0-6.8)であった(Alonso et al., 2004)。我が国で行われた大規模疫学調査である世界精神保健日本調査(World Mental Health Japan Survey: WMHJ)の第2回調査は、2013年から2015年の間に、20~75歳の日本の住民を対象として行われた。不安症の生涯有病率は4.2%、12カ月有病率は2.0%であり、

欧米と比較して日本の有病率は低いことが示された(Ishikawa et al., 2018)。同様に、各不安症の生涯有病率と12カ月有病率においても、欧米よりも日本の有病率が低い傾向がみられた(図1, 2)。

さらに、不安症のcomorbidityについて、アメリカの最大の疫学調査であるNational Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions(NESARC)のデータをもとに貝谷他(2013)がまとめた図3によって併存率をみていく。図3では、図の左から右へ各不安症の平均的な発症年代順に並べ、その枠内に生涯有病率を示している。併存率について、限局性恐怖症を例に下の欄から読み取ると、限局性恐怖症との併存率は、何らかの不安症が45.8%、社交不安症が19.4%、全般不安症が14.4%、すべてのパニック症が16.7%、広場恐怖症を伴うパニック症が7.6%、うつ病が29.6%、何らかの気分障害が42.2%である。このように、図3から、不安症は他の不安症と併発する率が高く、また、うつ病と何らかの不安症との併発する割合が41.4%と高いことが読み取れる(貝谷他, 2013)。

以上より、不安症のどの下位疾患においても併発がみられるが、それぞれの影響は等質ではないことが近年報告され始めている。再発性のうつ病を有する中国人女性の大规模コホート研究(CONVERGE)は、併存する不安症の影響にみられる不均一性を明らかにした(Li et al., 2012)。全般不安症は早期のうつ病の発症を予測し、自殺未遂のリスクを増加させることが報告されている。全般不安症は、より重症化させる可能性が高く、そのため、早い段階での介入の必要性があるとLi et al. (2012)は述べている。

## 3 comorbidityの定義

前節で述べたように不安症ではcomorbidityがよ

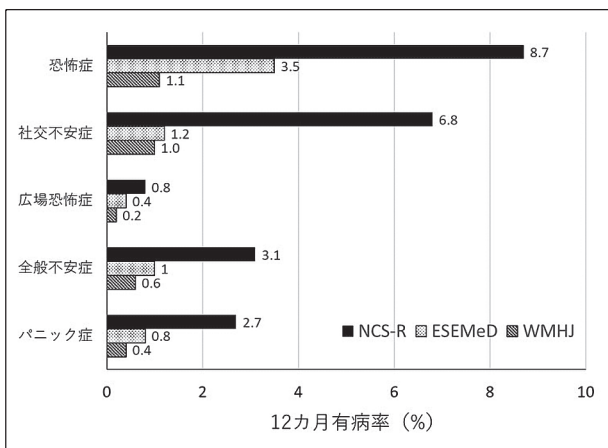


図1 不安症の12カ月有病率

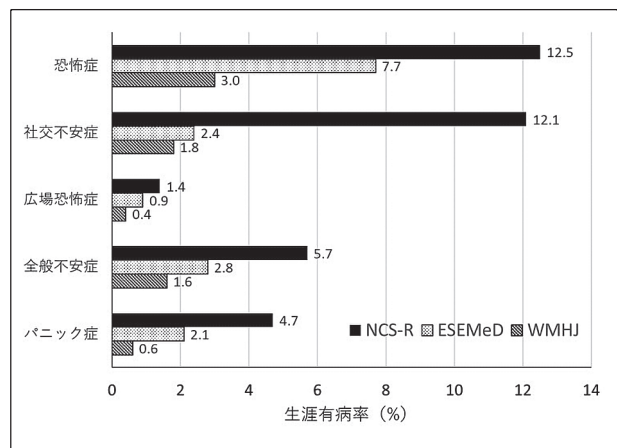


図2 不安症の生涯有病率

NCS-R: National Comorbidity Survey Replication (Kessler, Berglund, et al., 2005; Kessler, Chiu, et al., 2005); ESEMeD: European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (Alonso et al., 2004); WMHJ: World Mental Health Japan (Ishikawa et al., 2018)

くみられる。そこで、本節では comorbidity の定義・概念について整理を行う。Almirall and Fortin (2013) は複数の疾患に対する専門用語について、そのコンセンサスは欠けていると指摘し、複数の併発疾患の臨床的関連性および社会的影響を考慮し、その概念が明確であることが重要であると述べている。同様に、comorbidity の概念が未発達であることは多くの研究者によって指摘されている (e.g., Meehl, 2001; Meghani et al., 2013)。まずは、comorbidity の概念について整理を行う。

comorbidity という用語を初めて用いたのは Alvan R. Feinstein である。1970 年の論文で Alvan R. Feinstein は、"any distinct additional clinical entity that has coexisted or that may occur during the clinical course of a patient who has the index disease under study" (Feinstein, 1970, pp.456-457) という意味で、comorbidity という用語を造語した。つまり、Alvan R. Feinstein は comorbidity を「基礎疾患に加わる疾患の組み合わせ」と定義し、comorbidity の主要な関心は基礎疾患 (index condition) と comorbidity が及ぼす基礎疾患の予後への影響であると解釈される (伊藤, 2016)。van den Akker, Buntinx, and Knottnerus (1996) によると、それ以降、様々な領域・集団などにおいて comorbidity が研究され続け、様々な定義と測定が用いられてきた結果、comorbidity に関して一般的に容認された概念は存在していない。様々な用語 (例えば、multimorbidity, polymorbidity, polypathology, pluripathology, multipathology, multicondition など) が用いられ、それらの用語の使用の不一致と曖昧さ、および実践と研究への影響が多くの研究者によって

指摘された。このような用語の混乱の問題に対して、Almirall and Fortin (2013) は、同時に存在している複数の疾患/状態の存在を言及している文献中の用語について、MEDLINE および SCOPUS データベースで調べたところ、comorbidity は 67,557 の出版物で、multimorbidity は 434 の出版物で使用されていた。その他に、polymorbidity, polypathology がどちらも 31 の出版物で使用されていた。

Alvan R. Feinstein が提唱した comorbidity という用語は、「coexisting」な疾患、または「cooccurring」な疾患のいずれかを意味するものとして、文献中で大まかに使用され、両者はしばしば同じ意味で使用されるが、両者には重要な違いがあると Meghani et al. (2013) は指摘する。具体的には、指標となる疾患 (index disease) として単一の状態を識別することができない場合は、「coexisting diseases」、「multiple pathology」、「multimorbidity」とも呼ばれる。それに対して、偶然予想されるよりも有意に高い頻度で疾患が併発する場合、「cooccurring diseases」、「concomitant diseases」、「disease clustering」と呼ばれる (Gijsen et al., 2001; Meghani et al., 2013)。本稿では、前者の場合を multimorbidity、後者の場合を comorbidity として論じることとする。

Meghani et al. (2013) は、さらに、van Weel and Schellevis (2006) が提案する複数の疾患の関係の動的パターンから、multimorbidity と comorbidity の違いを説明している。van Weel and Schellevis (2006) は、疾患の実体間の複雑な関係を以下の 4 つのカテゴリーに分類した (図 4)。すなわち、(1) 因果関係あり (共通の病態生理学を伴う疾患)、(2) 複雑化 (疾患固有の複雑化した病的状態)、(3) 同時

25歳前後	42.2%	55.0%	75.1%	57.6%	68.3%	何らかの気分障害 (19.5%)
	29.6%	33.4%	42.3%	33.4%	39.0%	うつ病 (13.2%)
10歳前後	7.6%		9.2%		広場恐怖症を伴うパニック症 (1.1%)	3.1%
	16.7%	20.4%	24.6%	すべてのパニック症 (5.1%)		13.9%
	14.4%	21.6%	全般不安症 (4.1%)	19.7%	34.5%	15.0%
	19.4%	社交不安症 (5.0%)	26.4%	20.0%	52.1%	12.8%
	限局性恐怖症 (9.4%)	36.4%	33.1%	30.2%	65.0%	20.4%
何らかの不安症 (16.2%)	45.8%	55.0%	56.0%	49.8%	84.5%	41.4%
	Stinson et al.(2007)	Grant et al.(2005)	Grant et al.(2005) Vesga-Lopez et al.(2008)	Grant et al.(2006)	Grant et al.(2006)	Hasin et al.(2005)

図3 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions(NESARC)による不安症とうつ病の生涯有病率 (貝谷他 (2013) の Figure 4 より改変して引用)

限局性恐怖症 (Stinson et al., 2007) ; 社交不安症・全般不安症 (Grant, Hasin, Blanco, et al., 2005; Grant, Hasin, Stinson, et al., 2005; Vesga-Lopez et al., 2008) ; パニック症 (Grant et al., 2006) ; うつ病 (Hasin, Goodwin, Stinson, & Grant, 2005)



発生的（指標となる疾患とのいかなる因果関係もないが、同時に存在する慢性的な病的状態）、(4)併発性（通常は限られた時間で、相互作用する急性疾患を指す）。この4つのカテゴリーを用いてMeghani et al. (2013) は、multimorbidityを(3)の同時発生的で、それぞれに関係性のない複数の疾患の場合とし、一方、comorbidityを関係性がある複数の疾患の場合として整理している。図4の(B)因果関係と(C)相互作用は似ているが、(C)相互作用の例として、例えば、糖尿病はうつ病のリスクを高め、うつ病は糖尿病のリスクを高める可能性があるというような双方向性の関係がみられるケースを挙げている。また、図4の(D)では、一見疾患Aによって疾患Bが生じているように見えるが、疾患Cによってそれぞれの疾患が生じており、複数の臨床症状の原因となる主要なまたは原因となるメカニズムの存在を示唆するものである。

comorbidityについて、Valderas, Starfield, Sibbald, Salisbury, and Roland (2009) はさらに病因学的関連の4つのモデルを提案している（図5）。そこでは、

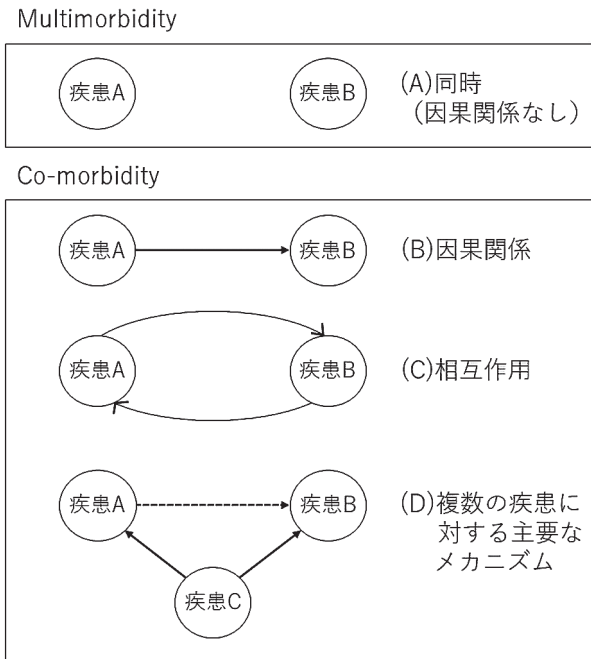


図4 複数の疾患の関係性と複雑性のパターン ((Meghani et al., 2013) より改変して引用)

説明を簡単にするために、2つの異なる疾患と2つの対応する危険因子のみが考慮されている。つまり、各モデルは疾患または危険因子の間の相互作用から構成されており、さらに詳しく検討されている。直接因果関係モデル (direct causation model) では、ある1つの疾患が別の疾患の直接の原因となる。次に、関連する危険因子モデル (associated risk factors model) では、ある疾患の危険因子は別の疾患の危険因子と相関があり、これらの疾患が同時に発生する可能性が高くなる。それに対して、異質性モデル (heterogeneity model) では、疾患の危険因子間では相関はみられないが、それぞれの危険因子が他方の危険因子に関連する疾患を引き起こす可能性がある。最後に、独立(別個の疾患)モデル (independence (distinct disease) model) では、同時に存在している疾患の診断的特徴が、実際には第3の別個の疾患に対応するとしている。

#### 4 不安症とうつ病のcomorbidityのモデル

不安症とうつ病のcomorbidityを説明することを試み、実証的に検討されている代表的なモデルに、3因子モデル (Tripartite Model) (Clark & Watson, 1991) および強化感受性理論 (Reinforcement Sensitivity Theory; RST) (Gray, 1982, 1991) がある (Cummings et al., 2014)。さらに、近年Cummings et al. (2014) によって提案された多重経路モデル (Multiple Pathways Model) がある。本節ではこれらのモデルを概説する。その他のモデルとして、不安症とうつ病の発達の脆弱性ストレスモデルがあるが本稿では扱わない。このモデルの詳細についてはWittchen, Kessler, Pfister, and Lieb (2000) を参照されたい。

##### (1) 3因子モデル

3因子モデル (Clark & Watson, 1991) では、不安と抑うつとの共通性と独自性を同時に説明することが仮定されている (杉浦・丹野, 2008)。不安と抑うつはネガティブ情動 (negative affect: NA) を共有するのに対して、生理的過覚醒 (physiological hyperarousal: PH) の高さは不安に特有の症状であ

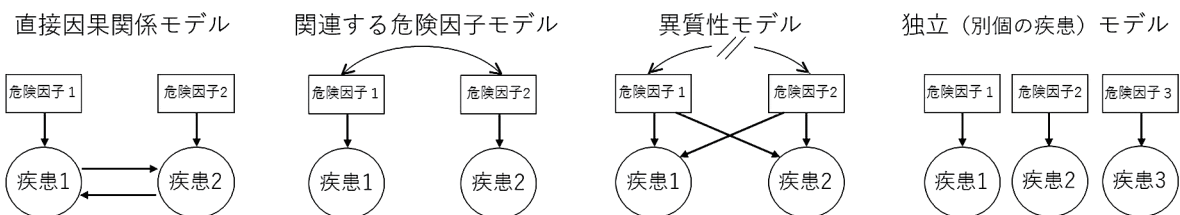


図5 comorbidityの病因モデル (Valderas et al. (2009)のFigure 3より改変して引用)

り、ポジティブ感情 (positive affect: PA) の低さは抑うつに特有の症状であるとされる。

3因子モデルが提案されて以降、モデルに関して実証的な検討がなされてきた。いくつかの研究では、若者における3因子モデルが支持されることを実証している。例えば、一般地域住民の若者 (Cannon & Weems, 2006)、8歳から16歳までの116人の小児および思春期の精神科入院患者 (Joiner, Catanzaro, & Laurent, 1996)、12～18歳の4039人の青年精神保健調査 (SAYMHS) の対象者 (Tully, Zajac, & Venning, 2009) などの研究がある。

これらの3因子モデルを支持する研究に対して、3因子モデルが不安や抑うつに対して完全には適合しないことを報告する研究もある。例えば、生理的過覚醒を生理学的測定によって測定したGreaves-Lord et al. (2007) の研究では、不安にみられる生理的覚醒についてだけでなく、うつ病においても生理的過覚醒がみられることが報告されている。また、8歳から14歳までの一般集団の子どもを対象としたDe Bolle, Decuyper, De Clercq, and De Fruyt (2010) においても、生理的過覚醒とポジティブ情動は不安と抑うつの独自の側面を説明することができないこと、さらに、ネガティブ情動ではなく生理的過覚醒が不安と抑うつの共通の要因であることが示されている。

これらの3因子モデルを支持しない知見に対して、部分的に3因子モデルを支持する研究報告もなされている。例えば、小学生と高校生の男女を対象としたJacques and Mash (2004) では、対象者全体では3因子モデルは支持され、サブグループの分析では、特に女子高校生のデータの適合度が高かったが、3因子モデルを支持しない結果も得られている。具体的には、小学生の男子と女子では、ネガティブ情動は不安と有意に関連しておらず、また、男子高校生ではネガティブ情動は抑うつと有意な関連がみられなかった。

上記の発達段階を考慮した検証に加えて、3因子モデルが各不安症に当てはまるかどうかについても考慮すべきであることが指摘されている (Anderson & Hope, 2008; Cummings et al., 2014)。例えば、3年生から12年生までの1,578人の子どもと青年を対象にした調査では、生理的過覚醒はパニック症のみと正の関係があり、他の不安症とは有意な関係がみられなかった (Chorpita, 2002)。

以上の研究知見の蓄積から、Cummings et al. (2014) は、3因子モデルの問題点として発達段階を超えて適用できない点と不安症間の不均一性を説明できない点を指摘している。

## (2)強化感受性理論

強化感受性理論はパーソナリティの理論であるが、神経心理学的な行動の制御、および神経心理学的システムにおける個人差が一般に「パーソナリティ」とラベル付けするものをどのように生じさせるかを説明する大胆な試みを行うものである (Corr, 2009)。Gray (1982) はPavlovの覚醒 (興奮) モデルやEysenckの理論を再解釈、批判し、独自の気質理論を提唱し (国里・山口・鈴木, 2007)、その理論を強化感受性理論と呼んでいる。Grayはその理論において、不安・恐怖やそれに関する回避行動について、行動抑制システム (Behavioral Inhibition System; BIS)、行動活性化システム (Behavioral Activation System; BAS)、闘争-逃走-凍結システム (Fight-Flight-Freeze System; FFFS) の3つの脳内の動機づけシステムを仮定している (国里他, 2007)。BISは、新奇性刺激や罰、無報酬の信号を受けて活性化されるシステムであり、進行中の行動を抑制し、潜在的な脅威に対して注意を喚起するとしている。それに対して、BASは、報酬、罰からの解放を知らせる条件刺激を受けて活性化されるシステムであり、目標達成に向けて行動を解発するとされる。

強化感受性理論では当初、行動はBISとBASの競合によって制御されるとされ、BISとBASは一つのシステムに相互に拮抗する過程として相互作用するとされていた (若林, 2009)。その後のモデルでは、第3のシステムとしてFFFSが仮定された。FFFSは、現在は恐怖とパニックの感情の根底にある防御的回避システムとして提案され、条件づけされた嫌悪刺激と条件づけされていない嫌悪刺激の両方に応じて回避を促し、逃避行動を引き起こすとされる (Kimbrel, 2008)。また、BISは不安の感情の根底にある防御的アプローチシステムとされ、目標の葛藤 (すなわち、報酬と脅威の両方を含む状況; 不安) を管理しながら、嫌悪刺激に対する反応 (すなわち恐怖) を管理することが提案された。したがって、BISはすべての不安症の根底にあるとされ、FFFSは特にパニック症、社交不安症、および特定の恐怖症に関連すると仮定されている (Corr, 2009; Kimbrel, 2008)。BASの過度の活性化は躁病の根底にあるとされ、BASの活性化の低下は不安を伴わないうつ病の根底にあるとされている (Gray, 1991)。

このようなBIS/BASの仮定を支持する研究として、以下のものがある。例えば、Campbell-Sills, Liverant, and Brown (2004) は、BIS/BAS尺度 (Carver & White, 1994) の因子構造、信頼性およ

び妥当性に関して、不安症および気分障害の外来患者の大規模なサンプル (N=1,825) で調査し、臨床サンプルにおいても BIS/BAS の心理測定的特性が支持されている。

不安については、BIS/BAS の仮定が支持されている。例えば、先述した Campbell-Sills et al. (2004) では、BIS 得点と神経症傾向の間に正の相関 ( $r=.75$ ) がみられ、BAS 得点とは神経症とは有意な相関がみられなかった。また、大学生を対象とした Hundt, Nelson-Gray, Kimbrel, Mitchell, and Kwapil (2007) においても、同様の結果が得られている。

一方、抑うつについては、BIS/BAS の仮定が支持されていない。横断研究デザインを使用した研究では、BIS 得点と抑うつとの間に正の関連性が見られ、BAS 得点と抑うつに負の関連性が見られることが報告されている (e.g., Beevers & Meyer, 2002; Campbell-Sills et al., 2004; Hundt et al., 2007)。例えば、19歳から21歳までの1,803人の一般地域住民による調査を行った Johnson, Turner, and Iwata (2003) では、BAS 尺度の得点に関して、うつ病および不安症の診断の有無と関連がみられず、うつ病が BAS レベルの低さと関連するという仮定を支持しない結果であった。加えて、うつ病および不安症の診断がある場合の方がいない場合よりも BIS の得点が高いという結果が得られており、うつ病と不安症の脆弱性因子としての BIS の役割が指摘されている。

縦断研究による検討を行った研究は少ないものの、うつ病患者にみられる BAS レベルの低さが経過の悪化に関連していることが報告されている。Kasch, Rottenberg, Arnow, and Gotlib (2002) は、うつ病でない統制群と比較して、うつ病患者は、BAS レベルが低く、BIS レベルが高いこと、さらに、うつ病患者の BAS レベルが低いほどうつ病の重篤度が高くなり、8か月後の結果が悪化することが報告されている。また、うつ病患者67人を対象とした McFarland, Shankman, Tenke, Bruder, and Klein (2006) では、BAS 得点は6か月後のフォローアップ時のうつ病診断の可能性、うつ病の症状の数、毎週の精神症状評価と負の関係がみられたが、BIS 得点とはこれらは関連がみられなかった。また、BAS 得点は回復までの時間を予測するという結果もみられた。

以上の先行研究のレビューより、Cummings et al. (2014) は高い BIS 傾向および低い BAS 傾向は、不安症およびうつ病を併発する発達上の前兆となる可能性があり、そして BIS 傾向は不安症およびうつ病の両方に対する一般的な危険因子となることを指

摘している。このような不安症とうつ病の両方の視点を持ち、児童期の子どもを対象とする発達段階を考慮した研究は非常に少ない。例えば、Coplan, Wilson, Frohlick, and Zelenski (2006) は、6歳から14歳までの95人の子どもを対象とした横断調査を行い、子どもの BIS/BAS について検討した。その結果、BIS 傾向は、抑うつ症状、ネガティブ感情、社交不安と正の相関があり、主観的幸福感とは負の相関がみられたのに対して、ポジティブ感情とは有意な相関がみられなかった。BAS 傾向は抑うつ症状、ネガティブ感情、社交不安と負の相関がみられたが、主観的幸福感、ポジティブ感情とは有意な相関がみられなかった。また、社交不安症の成人患者270人を対象とした Rotge et al. (2011) の研究では、小学生のときの自分自身を回顧させ、児童期の BIS 傾向を測定するという方法ではあるが、児童期の BIS 傾向が成人のときの社交不安の症状およびうつ病の併発の両方と関連することが報告されている。

以上より、Cummings et al. (2014) は、児童期・思春期の不安とうつの comorbidity に関して、BIS/BAS について直接検討する縦断研究が必要であると述べつつも、これらの一連の研究は comorbidity の危険性のある若者の早期発見の観点から重要であるとしている。このように、強化感受性理論は発達の視点を追加することによって、不安とうつの comorbidity を説明することが期待できると考える。

### (3)多重経路モデル

Cummings et al. (2014) は、不安症とうつ病の comorbidity について、症状レベルではうつ病は不安症に先行するのに対して、disorder レベルでは不安症はうつ病に先行すると指摘する。したがって、多重経路モデルでは症状間の相互作用を捉えるために、次元的なアプローチを採用している。また、不安症とうつ病は別々の構成要素であるとするが意味的に関連しているとし、不安とうつ病は、不安とうつ病の comorbidity への3つの異なる経路に従って、それらの「関連性」が異なることを提案した。経路1 (図6の上部) では、不安症のみに脆弱性を持つ若者が不安症を発症し、それが未治療の場合、不安に関連する機能障害により、うつ病のリスク増加に寄与する。経路2 (図6の中央) では、不安とうつ病の共通の素因を持つ若者の場合である。そして、経路3 (図6の下部) は、うつ病のみに脆弱性を持つ若者がうつ病を発症し、それが未治療の場合、うつ病に関連する機能障害により、不安症のリスク増加に寄与する。各経路について、該当する研究知見を紹介しながら、概観する。



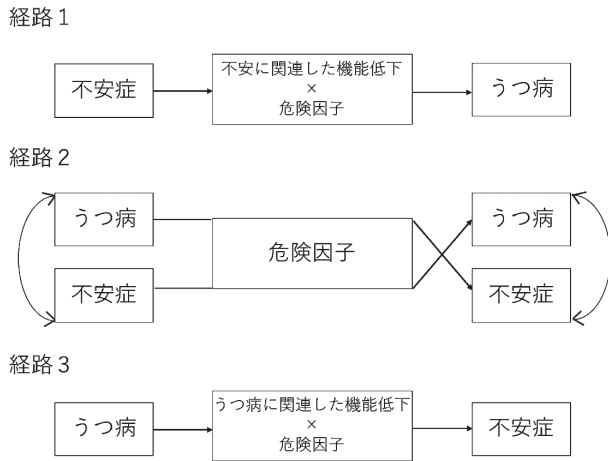


図6 Cummings et al. (2014)による複数経路モデル(Van Zalk and Van Zalk (2019)より引用)

① 経路1

Cummings et al. (2014) は、経路1は他の経路よりも一般的であり、この経路には、分離不安症や社交不安症が含まれるとした。

第一に、分離不安については、分離不安症とうつ病の関係に関する研究は多くはないが、持続的な分離不安症がパニック症の前兆になりうることが示されている。例えば、Silove, Manicavasagar, Curtis, and Blaszczyński (1996) は、分離不安とパニック症の関連についての論争では、その関連を認めない研究も存在することを指摘しつつも、早期分離不安症と成人時のパニック症のリスクの関係についての知見のレビューを行い、パニック症の分離不安症仮説を否定するのは時期尚早であり、分離不安症とパニック症の関連性を支持する証拠があると結論付けた。Silove et al. (1996) のレビュー論文以降に行われた縦断研究の研究結果を含めて20件の研究のメタ分析を行ったKossowsky et al. (2013) では、分離不安症の子どもは、後にパニック症を発症する可能性が高いことが示された(オッズ比=3.45; 95% CI=2.37-5.03)。それに対して、出版バイアスを調整した後、14の研究の結果は小児期の分離不安症が将来のうつ病のリスクを増加させないことが示された(オッズ比=1.06; 95% CI=0.78-1.45)。次にパニック症については、9～17歳の若者を対象とし、パニック発作とうつ病との関連を報告したGoodwin and Gotlib (2004) や、学校から無作為に選択された12～17歳の1,035人を対象としたEssau, Conrardt, and Petermann (1999)において、パニック症と診断された者においてうつ病がみられること、成人のパニック症患者において、抑うつがパニック症の維持に関連すること(Ehlers, 1995)などが報告されている。

以上より、Cummings et al. (2014) は、全体として分離不安症はその後のうつ病のリスクの増加と関連している可能性があるとしているが、その程度は他の不安症よりも低いと指摘する。また、今後、縦断研究によって、パニック症状が分離不安症とうつ病の関係を媒介しているかどうかを調べる必要があることを指摘している。

第二に、現在の研究の大部分は、社交不安が抑うつ症状の強力な前駆であることを示している。例えば、8～17歳のプライマリケアに登録された子どもにおいて、不安症とみなされた者のうち、社交不安症のみがうつ病の可能性の増加に関連すること、社交不安症の発症年齢はうつ病よりも有意に早いことが報告されている(Chavira, Stein, Bailey, & Stein, 2004)。

このように、児童期・思春期の社交不安症はうつ病を予測する。その他にも、うつ病と社交不安症が併存する患者のうつ病のリスクに関する前向き疫学的研究を行ったBeesdo et al. (2007) では、一般地域住民を対象とした10年間の縦断研究の結果、うつ病のみの場合と比較して、うつ病と社交不安症が併存する患者のうつ病のリスクは2倍に増加していた。この傾向は、社交不安症の発症年齢が11歳から16歳より前であった個人に最も顕著であった。このことは社交不安症が早く始まるほど、将来のうつ病を経験する可能性が高いことを示唆する。同様に、Dalrymple and Zimmerman (2011) においても、うつ病および社交不安症と診断された412人の精神科外来患者を対象とした調査において、小児期(12歳以前に発症)および思春期(13-17歳の間に発症)の社交不安症発症グループは、18歳より前にうつ病の発症を報告する可能性が高く、さらに、成人期発症グループ(18歳以降に発症)と比較して少なくとも1回は自殺未遂を行っていた。また、小児期の社交不安症発症群は成人期発症群と比較して、慢性のうつ病、過去の社会的機能の低下、およびうつ病発症の危険性の増加を示す可能性が高かった。このような調査結果は、小児期または思春期に社交不安症を発症した患者はより重度で慢性的なうつ病のリスクが特に高いことを示唆している。

このように、小児期に発症した社交不安症は、思春期に発症した場合よりもうつ病発症までの期間が短くなる可能性がある。その理由としてVan Zalk and Van Zalk (2019) は以下のような説明を行っている。社交不安症の青年は社会的スキルの欠損により、仲間から拒否されたり、いじめられたり、排除されたりするリスクが増加するため(Gazelle & Ladd, 2003)、社交不安症の青年は仲間を遠ざける

傾向にあり、そのことにより、絶望感、自尊心の低下、友情の質の低さが起こり、結果として抑うつ症状が増加する可能性がある (Biggs, Nelson, & Sampilo, 2010)。また、社交不安症の青年は社会的相互作用を避ける傾向があり、社会的隔離と孤独の増加という悪循環につながり (Gazelle & Ladd, 2003)、そのことにより、うつ症状を増加させる可能性がある (Prinstein & La Greca, 2002)。

## ② 経路2

Cummings et al. (2014) は、経路2は不安症とうつ病に対する最大の共通の素因を持つ若者から成り、彼らは同じ引き金に反応して同時に不安と抑うつ感情を経験するとした。また、経路2はうつ病と全般不安症のcomorbidityを示すとした。

縦断研究による研究知見は全般不安症とうつ病が相互に予測することを示唆している。Copeland, Shanahan, Costello, and Angold (2009) では、農村部および都市部の若者における精神障害の発達とメンタルヘルスサービスの必要性に関する縦断的研究である The Great Smoky Mountains Study (GSMS) において、児童期 (9~12歳)、思春期 (13~16歳)、若年成人期 (19~21歳) のコミュニティの子どもたちが対象とされた。児童期のうつ病は若年成人時の全般不安症を有意に予測したが (オッズ比=3.7; 95% CI=1.0-13.7)、児童期の全般不安症は若年成人時のうつ病を予測しなかった。それに対して、思春期については、思春期のうつ病は若年成人期の全般不安症を有意に予測し (オッズ比=5.5; 95% CI=1.4-21.6)、思春期の全般不安症も若年成人期のうつ病を有意に予測した (オッズ比=7.4; 95% CI=1.9-28.5)。つまり、若年成人期の全般不安症は、児童期のうつ病からも思春期のうつ病からも予測されるのに対して、若年成人期のうつ病は思春期の全般不安症からのみ予測されることが示されている。また、Kessler et al. (2008) は、1990年から1992年の National Comorbidity Survey (NCS) および2001年から2003年のNCS追跡調査に参加した5001人の回答者のデータに関して、全般不安症とうつ病が一方の最初の発症または持続を予測するかどうか検討した。その結果、全般不安症はその後の最初のうつ病の発症を予測し (オッズ比=3.2; 95% CI=2.3-4.3)、うつ病もその後の不安症の発症を予測した (オッズ比=2.7; 95% CI=2.1-3.5)。これらの関連性がコホートのベースライン時の年齢から受ける影響については、思春期・青年期 (15-24歳) の回答者の方が成人期 (25-54歳) よりもやや強かった (うつ病を予測する全般不安症の場合は3.6対3.0~3.1、全般不安症を予測するうつ病の場合は3.7対1.7~

2.4)。また、タイムラグの効果に関しては、時間ともに劇的に減少することが示されている。具体的には、全般不安症がその後の最初のうつ病の発症を予測する場合、1年未満の場合のオッズ比が54.4 (95% CI=37.3-79.3) であるのに対して、1-2年後は7.9、3-5年後は4.7、6-10年度は2.8と減少していく。同様に、うつ病がその後の最初の全般不安症の発症を予測する場合、1年未満のオッズ比が54.1であり、その後、8.9、3.9、2.0と減少する。このように、全般不安症、うつ病がもう一方の発症を予測するという結果が得られたのに対して、持続性に対しては異なる結果が得られている。ベースラインの全般不安症は、その後のうつ病の持続を有意に予測したのに対して、うつ病は全般不安症の持続性を予測しなかった。

以上の縦断研究の結果より、全般不安症とうつ病が相互に強く予測するが、そのパターンは発達段階によって異なる傾向があることがわかる (Cummings et al., 2014; Wolk et al., 2016)。これらの経路2を支持する結果に対して、認知行動療法による不安症の治療を受けた子どもを7~19年の追跡調査を行った Wolk et al. (2016) では、経路2を支持するエビデンスは観察されなかった。そのため、今後の研究では、認知行動療法などの治療反応が一般的に見られる経路を乱すかどうかを縦断的に検討する必要があるとしている。

## ③ 経路3

第3の経路について Cummings et al. (2014) は、この経路を介したうつ病と不安症のcomorbidityは、青年後期および成人に起こり、社交不安症および全般不安症が関与するとしている。Cummings et al. (2014) は、うつ病の若者がうつ病に関連した機能障害を起こし、それが結果的に不安症の原因になると仮定している。うつ病に関連した機能障害として、貧弱な社会的スキル、同僚からのいじめ、抑うつ症状による孤立などが考えられ、間接的にこれらのうつ病の若者をその後の不安と結びつけるとしている。

これらの疾患のcomorbidityが偶然に起こる程度を除外することはできないが (Klein, Riso, & Costello, 1993)、うつ病による機能低下が不安と関連することを報告する研究知見もある (e.g., Rudolph, Hammen, & Burge, 1994)。

しかしながら、Cummings et al. (2014) はこの経路は3つの経路の中では最も一般的でないとし、他に比べて、まだ十分に検討されていないとした。初期のうつ病が後の不安症を予測することに関していくつかの知見がある。精神障害の発症とメンタル



ヘルスサービスの必要性に関する縦断的研究であるThe Great Smoky Mountains Study (GSMS) では、9～13歳の1420人の子どもの調査対象者は16歳まで毎年測定が行われた (Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler, & Angold, 2003)。人生の早い段階での障害の存在が、後の別の精神障害のリスクを増加させる場合があるかどうかを検討したところ、うつ病から不安症への強い異型性の連続性 (heterotypic continuity) が報告されている (オッズ比=5.7; 95% CI=2.2-14.5)。ただし、不安症からうつ病への予測もみられている (オッズ比=3.0; 95% CI=1.7-5.4)。また、親子を対象としたコホート研究であるAvon Longitudinal Study (ALSPAC, N=4815) の前向きコホートデータを使用したShevlin, McElroy, and Murphy (2017) では、7.5歳時点のうつ病は14歳時点の全般不安症を有意に予測した (オッズ比=1.47; 95% CI=0.99-2.14.) が、14歳時点の社交不安症を予測しなかった。

このように、経路3については、初期のうつ病が後の不安症を予測することを報告する研究があるものの、研究自体が非常に少ないため、現時点では経路3の存在を支持するかどうかについては結論を出すことが難しい。Cummings et al. (2014) も、この経路3について、今後より実証的な研究が必要であると述べている。

以上より、Cummings et al. (2014) によって提唱された多重経路モデルを実証的な知見によって検証した結果、以下のことが明らかになった。まず、多重経路モデルの3つの異なる経路については、経路1、経路2はその存在を支持する結果が得られていた。経路1の分離不安症および社交不安症が後のうつ病を予測すること、経路2の全般不安症とうつ病が相互に予測するという仮定が支持された。経路3については、研究知見が少なく、十分な検証ができなかった。次に、comorbidityのプロセスを考える上で、発達段階を考慮する必要性が明らかになった。例えば、経路1において、社交不安症の発症の時期が早いほど、将来のうつ病を経験する可能性が高いことが報告されており (Beesdo et al., 2007; Dalrymple and Zimmerman, 2011)、調査対象者の年齢を統一し、児童期から成人前期までの縦断研究が今後のモデルの発展に重要であると考えられた。このように、多重経路モデルに発達の視点を加えて、さらにcomorbidityのプロセスを明らかにすることによって、これまで説明することが困難であった不安症間の不均一性を説明することが可能になることが期待される。

## 5 今後の課題

不安症とうつ病のcomorbidityを説明することを試み、実証的に検討されている代表的なモデルである、3因子モデル、強化感受性理論、多重経路モデルを概観し、不安症とうつ病のcomorbidityのプロセスやメカニズムを明らかにする上で、発達段階と不安症間の不均一性に注目することが重要であることが示された。

まず、児童期・思春期において、不安が抑うつに先行するかどうか、抑うつが不安に先行するかどうか、または2つの間に双方向の関連があるかどうかについての詳細を理解することは、時間の経過とともに、これらが悪化することを防ぐために重要である (Van Zalk & Van Zalk, 2019)。例えば、社交不安症を治療するための早期の特定と介入はその後のうつ病を予防する可能性があり (Chavira et al., 2004)、どの発達段階においてcomorbidityが生じるのかという知見が蓄積され、comorbidityが起こる時期が今後の研究によって特定されることによって、正確な診断と治療に繋がるという点で非常に重要なテーマであるといえる。次に、各不安症を発達の視点からとらえることがcomorbidityのプロセスを考える上で欠かせないことが多重経路モデルの経路1と経路3によって示された。不安症は人生の早期から発症し、各不安症の発症年齢は異なることを第2節において述べた。分離不安症を例に挙げると、Kossowsky et al. (2013) は不安症の発達の精神病理学の概念化について以下のように述べている。Lavalley et al. (2011) は、分離不安症の子どもたちは、健康な子どもたちよりも、乳児期に見知らぬ人に対して強い不安を感じる段階にある可能性が高いことを報告しており、この結果は乳児期の見知らぬ人への不安から始まる発達経路を示唆している。つまり、見知らぬ人への不安を、年齢に依存した発達課題として理解することは、分離不安症の病因の理解への新しい洞察を提供するかもしれないとKossowsky et al. (2013) は指摘している。したがって、発達初期での不適応機能は子どもの体験の質に影響するため、より広範に拡散してその効果を増幅し、最終的にはより重大な障害として定着することが予測される (Sroufe & Rutter, 1984)。そのため、不安や強い感情に対処するためのスキルを身に付け向上させることにより、人生の早い段階で分離不安症の苦しみから解放される可能性がある (Cummings et al., 2014)。このように、各不安症を年齢に依存した発達課題として理解し、その不安への対処方法を考えることは不安症の病因の理解を深めるだろう。

本稿では不安症とうつ病のcomorbidityを説明す

る代表的なモデルについて、特に多重経路モデルを重点的に概観した。多重経路モデルのこの研究領域への最大の貢献は不安症とうつ病のcomorbidityのプロセスに関して、3つの経路を提唱したことである。これにより、3因子モデルの弱点であった各不安症間の不均一性を説明することが難しいという課題を克服できることが本稿において示された。しかしながら、図6に示されるようなcomorbidityの流れの大枠を示したことに留まり、第3節のcomorbidityの定義において先述したように、疾患とそれに対応する危険因子といったcomorbidityのメカニズムについては考慮されていない。今後は、3因子モデル、強化感受性理論においてキーとなる概念であるポジティブ・ネガティブ感情やBIS/BASといった概念を取り入れた統合モデルを構築していく必要があるだろう。

Cummings et al. (2014) 自身も指摘しているが、多重経路モデルは比較的新しいモデルのため、モデルを検証するための実証的な研究知見が不足している。多重経路モデルは非常に長い期間の縦断研究によって検証される必要があるため、研究知見が公開されるまでに時間がかかることは避けられないが、今後更なる検証によるモデルの改良が期待される。

#### 引用文献・注（付記）

- Almirall, J., & Fortin, M. (2013). The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *Journal of comorbidity*, 3(1), 4-9.
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., . . . Vollebergh, W. A. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(420), 21-27. doi:10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Anderson, E. R., & Hope, D. A. (2008). A review of the tripartite model for understanding the link between anxiety and depression in youth. *Clin Psychol Rev*, 28(2), 275-287. doi:10.1016/j.cpr.2007.05.004
- Beesdo, K., Bittner, A., Pine, D. S., Stein, M. B., Hofler, M., Lieb, R., & Wittchen, H. U. (2007). Incidence of social anxiety disorder and the consistent risk for secondary depression in the first three decades of life. *Arch Gen Psychiatry*, 64(8), 903-912. doi:10.1001/archpsyc.64.8.903
- Beevers, C. G., & Meyer, B. (2002). Lack of positive experiences and positive expectancies mediate the relationship between BAS responsiveness and depression. *Cognition & Emotion*, 16(4), 549-564.
- Biggs, B. K., Nelson, J. M., & Sampilo, M. L. (2010). Peer relations in the anxiety-depression link: Test of a mediation model. *Anxiety, Stress, & Coping*, 23(4), 431-447.
- Brady, E. U., & Kendall, P. C. (1992). Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents. *Psychol Bull*, 111(2), 244-255.
- Campbell-Sills, L., Liverant, G. I., & Brown, T. A. (2004). Psychometric evaluation of the behavioral inhibition/behavioral activation scales in a large sample of outpatients with anxiety and mood disorders. *Psychol Assess*, 16(3), 244-254. doi:10.1037/1040-3590.16.3.244
- Cannon, M. F., & Weems, C. F. (2006). Do anxiety and depression cluster into distinct groups?: a test of tripartite model predictions in a community sample of youth. *Depress Anxiety*, 23(8), 453-460. doi:10.1002/da.20215
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 67(2), 319.
- Chavira, D. A., Stein, M. B., Bailey, K., & Stein, M. T. (2004). Comorbidity of generalized social anxiety disorder and depression in a pediatric primary care sample. *J Affect Disord*, 80(2-3), 163-171. doi:10.1016/s0165-0327(03)00103-4
- Chorpita, B. F. (2002). The tripartite model and dimensions of anxiety and depression: an examination of structure in a large school sample. *J Abnorm Child Psychol*, 30(2), 177-190.
- Clark, L. A., & Watson, D. (1991). Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *Journal of abnormal psychology*, 100(3), 316.
- Copeland, W. E., Shanahan, L., Costello, E. J., & Angold, A. (2009). Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 66(7), 764-772.

- doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.85
- Coplan, R. J., Wilson, J., Frohlick, S. L., & Zelenski, J. (2006). A person-oriented analysis of behavioral inhibition and behavioral activation in children. *Personality and Individual Differences*, *41*(5), 917-927. doi:https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.02.019
- Corr, P. J. (2009). The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality. In G. Matthews & P. J. Corr (Eds.), *The Cambridge Handbook of Personality Psychology* (pp. 347-376). Cambridge: Cambridge University Press.
- Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, *60*(8), 837-844. doi:10.1001/archpsyc.60.8.837
- Cummings, C. M., Caporino, N. E., & Kendall, P. C. (2014). Comorbidity of anxiety and depression in children and adolescents: 20 years after. *Psychological bulletin*, *140*(3), 816.
- Dalrymple, K. L., & Zimmerman, M. (2011). Age of onset of social anxiety disorder in depressed outpatients. *Journal of anxiety disorders*, *25*(1), 131-137. doi:10.1016/j.janxdis.2010.08.012
- De Bolle, M., Decuyper, M., De Clercq, B., & De Fruyt, F. (2010). Relevance of the tripartite dimensions of affect for anxiety and depression in youth: examining sex and psychopathology status. *J Abnorm Child Psychol*, *38*(7), 935-948. doi:10.1007/s10802-010-9413-2
- Ehlers, A. (1995). A 1-year prospective study of panic attacks: clinical course and factors associated with maintenance. *J Abnorm Psychol*, *104*(1), 164-172. doi:10.1037//0021-843x.104.1.164
- Essau, C. A., Conradt, J., & Petermann, F. (1999). Frequency of panic attacks and panic disorder in adolescents. *Depress Anxiety*, *9*(1), 19-26.
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of chronic diseases*, *23*(7), 455-468.
- Gazelle, H., & Ladd, G. W. (2003). Anxious solitude and peer exclusion: A diathesis-stress model of internalizing trajectories in childhood. *Child Development*, *74*(1), 257-278.
- Gijsen, R., Hoeymans, N., Schellevis, F. G., Ruwaard, D., Satariano, W. A., & van den Bos, G. A. (2001). Causes and consequences of comorbidity: a review. *Journal of clinical epidemiology*, *54*(7), 661-674.
- Goodwin, R. D., & Gotlib, I. H. (2004). Panic attacks and psychopathology among youth. *Acta Psychiatr Scand*, *109*(3), 216-221. doi:10.1046/j.1600-0447.2003.00255.x
- Grant, B. F., Hasin, D. S., Blanco, C., Stinson, F. S., Chou, S. P., Goldstein, R. B., . . . Huang, B. (2005). The epidemiology of social anxiety disorder in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, *66*(11), 1351-1361.
- Grant, B. F., Hasin, D. S., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Goldstein, R. B., Smith, S., . . . Saha, T. D. (2006). The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, *67*(3), 363-374.
- Grant, B. F., Hasin, D. S., Stinson, F. S., Dawson, D. A., June Ruan, W., Goldstein, R. B., . . . Huang, B. (2005). Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological medicine*, *35*(12), 1747-1759. doi:10.1017/s0033291705006069
- Gray, J. A. (1982). *The neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. New York, NY, US: Clarendon Press/Oxford University Press.
- Gray, J. A. (1991). Neural systems, emotion, and personality. *Neurobiology of learning, emotion, and affect*.
- Greaves-Lord, K., Ferdinand, R. F., Sondejker, F. E., Dietrich, A., Oldehinkel, A. J., Rosmalen, J. G., . . . Verhulst, F. C. (2007). Testing the tripartite model in young adolescents: is hyperarousal specific for anxiety and not depression? *J Affect Disord*, *102*(1-3), 55-63. doi:10.1016/j.jad.2006.12.009
- Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(10),



- 1097-1106. doi:10.1001/archpsyc.62.10.1097
- Hundt, N. E., Nelson-Gray, R. O., Kimbrel, N. A., Mitchell, J. T., & Kwapil, T. R. (2007). The interaction of reinforcement sensitivity and life events in the prediction of anhedonic depression and mixed anxiety-depression symptoms. *Personality and Individual Differences, 43*(5), 1001-1012. doi:https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.02.021
- Ishikawa, H., Tachimori, H., Takeshima, T., Umeda, M., Miyamoto, K., Shimoda, H., . . . Kawakami, N. (2018). Prevalence, treatment, and the correlates of common mental disorders in the mid 2010's in Japan: The results of the world mental health Japan 2nd survey. *Journal of Affective Disorders, 241*, 554-562. doi:10.1016/j.jad.2018.08.050
- 伊藤弘人(2016). 身体疾患を持った精神疾患患者は最終的に何科で診るべきか: 複合疾患管理入門 精神保健研究, *62*, 91-96.
- Jacques, H. A., & Mash, E. J. (2004). A test of the tripartite model of anxiety and depression in elementary and high school boys and girls. *J Abnorm Child Psychol, 32*(1), 13-25.
- Johansson, R., Carlbring, P., Heedman, Å., Paxling, B., & Andersson, G. (2013). Depression, anxiety and their comorbidity in the Swedish general population: point prevalence and the effect on health-related quality of life. *PeerJ, 1*, e98.
- Johnson, S. L., Turner, R. J., & Iwata, N. (2003). BIS/BAS Levels and Psychiatric Disorder: An Epidemiological Study. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 25*(1), 25-36. doi:10.1023/a:1022247919288
- Joiner, T. E., Jr., Catanzaro, S. J., & Laurent, J. (1996). Tripartite structure of positive and negative affect, depression, and anxiety in child and adolescent psychiatric inpatients. *J Abnorm Psychol, 105*(3), 401-409.
- 貝谷久宣・土田英人・巢山晴菜・兼子唯(2013). 不安障害研究鳥瞰—最近の知見と展望— 不安障害研究, *4*, 20-36. doi:10.14389/adr.4.20
- Kasch, K. L., Rottenberg, J., Arnow, B. A., & Gotlib, I. H. (2002). Behavioral activation and inhibition systems and the severity and course of depression. *J Abnorm Psychol, 111*(4), 589-597.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions' of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry, 62*(6), 593-602. doi:10.1001/archpsyc.62.6.593
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry, 62*(6), 617-627. doi:10.1001/archpsyc.62.6.617
- Kessler, R. C., Gruber, M., Hettema, J. M., Hwang, I., Sampson, N., & Yonkers, K. A. (2008). Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychological medicine, 38*(3), 365-374. doi:10.1017/s0033291707002012
- Kimbrel, N. A. (2008). A model of the development and maintenance of generalized social phobia. *Clin Psychol Rev, 28*(4), 592-612. doi:https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.08.003
- Klein, D., Riso, L., & Costello, C. (1993). Basic issues in psychopathology. *New York*.
- Kossowsky, J., Pfaltz, M. C., Schneider, S., Taeymans, J., Locher, C., & Gaab, J. (2013). The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: a meta-analysis. *Am J Psychiatry, 170*(7), 768-781. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070893
- 国里愛彦・山口陽弘・鈴木伸一(2007). パーソナリティ研究と神経科学をつなぐ気質研究について 群馬大学教育学部紀要 人文・社会科学編, *56*, 359-377.
- Lavallee, K., Herren, C., Blatter-Meunier, J., Adornetto, C., In-Albon, T., & Schneider, S. (2011). Early predictors of separation anxiety disorder: early stranger anxiety, parental pathology and prenatal factors. *Psychopathology, 44*(6), 354-361. doi: 10.1159/000326629
- Li, Y., Shi, S., Yang, F., Gao, J., Li, Y., Tao, M., . . . Zhang, Z. (2012). Patterns of co-morbidity with anxiety disorders in Chinese women with recurrent major depression. *Psychological medicine, 42*(6), 1239-1248. doi:10.1017/S003329171100273X
- Lijster, J. M. d., Dierckx, B., Utens, E. M. W. J., Verhulst, F. C., Zieldorff, C., Dieleman, G. C., & Legerstee, J. S. (2017). The Age of Onset of Anxiety Disorders. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 62*(4), 237-246. doi:10.1177/0706743716640757
- McFarland, B. R., Shankman, S. A., Tenke, C. E., Bruder, G. E., & Klein, D. N. (2006). Behavioral

- activation system deficits predict the six-month course of depression. *J Affect Disord*, 91(2-3), 229-234. doi:10.1016/j.jad.2006.01.012
- Meehl, P. E. (2001). Comorbidity and Taxometrics. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 8(4), 507-519. doi:10.1093/clipsy.8.4.507
- Meghani, S. H., Buck, H. G., Dickson, V. V., Hammer, M. J., Rabelo-Silva, E. R., Clark, R., & Naylor, M. D. (2013). The conceptualization and measurement of comorbidity: a review of the interprofessional discourse. *Nursing research and practice*, 2013.
- Prinstein, M. J., & La Greca, A. M. (2002). Peer crowd affiliation and internalizing distress in childhood and adolescence: a longitudinal follow-back study. *Journal of Research on Adolescence*, 12(3), 325-351.
- Rotge, J. Y., Grabot, D., Aouizerate, B., Pelissolo, A., Lepine, J. P., & Tignol, J. (2011). Childhood history of behavioral inhibition and comorbidity status in 256 adults with social phobia. *J Affect Disord*, 129(1-3), 338-341. doi:10.1016/j.jad.2010.07.031
- Rudolph, K. D., Hammen, C., & Burge, D. (1994). Interpersonal functioning and depressive symptoms in childhood: addressing the issues of specificity and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol*, 22(3), 355-371.
- Shevlin, M., McElroy, E., & Murphy, J. (2017). Homotypic and heterotypic psychopathological continuity: a child cohort study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 52(9), 1135-1145. doi:10.1007/s00127-017-1396-7
- Silove, D., Manicavasagar, V., Curtis, J., & Blaszczynski, A. (1996). Is early separation anxiety a risk factor for adult panic disorder?: a critical review. *Compr Psychiatry*, 37(3), 167-179.
- Sroufe, L. A., & Rutter, M. (1984). The Domain of Developmental Psychopathology. *Child Development*, 55(1), 17-29. doi:10.2307/1129832
- Stinson, F. S., Dawson, D. A., Patricia Chou, S., Smith, S., Goldstein, R. B., June Ruan, W., & Grant, B. F. (2007). The epidemiology of DSM-IV specific phobia in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological medicine*, 37(7), 1047-1059. doi:10.1017/s0033291707000086
- 杉浦義典・丹野義彦(2008). パーソナリティと臨床の心理学: 次元モデルによる統合 培風館
- Tully, P. J., Zajac, I. T., & Venning, A. J. (2009). The structure of anxiety and depression in a normative sample of younger and older Australian adolescents. *J Abnorm Child Psychol*, 37(5), 717-726. doi:10.1007/s10802-009-9306-4
- Valderas, J. M., Starfield, B., Sibbald, B., Salisbury, C., & Roland, M. (2009). Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services. *Annals of Family Medicine*, 7(4), 357-363. doi:10.1370/afm.983
- van den Akker, M., Buntinx, F., & Knottnerus, J. A. (1996). Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *The European Journal of General Practice*, 2(2), 65-70.
- van Weel, C., & Schellevis, F. G. (2006). Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *The Lancet*, 367(9510), 550-551. doi:10.1016/s0140-6736(06)68198-1
- Van Zalk, N., & Van Zalk, M. (2019). Longitudinal Links Between Adolescent Social Anxiety and Depressive Symptoms: Testing the Mediational Effects of Cybervictimization. *Child Psychiatry & Human Development*, 50(2), 186-197. doi:10.1007/s10578-018-0829-1
- Vesga-Lopez, O., Schneier, F. R., Wang, S., Heimberg, R. G., Liu, S. M., Hasin, D. S., & Blanco, C. (2008). Gender differences in generalized anxiety disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*, 69(10), 1606-1616.
- 若林明雄(2009). パーソナリティとは何か: その概念と理論 培風館
- Wittchen, H. U., Kessler, R. C., Pfister, H., & Lieb, M. (2000). Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand Suppl*(406), 14-23.
- Wolk, C. B., Carper, M. M., Kendall, P. C., Olino, T. M., Marcus, S. C., & Beidas, R. S. (2016). Pathways to anxiety-depression comorbidity: A longitudinal examination of childhood anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 33(10), 978-986. doi:10.1002/da.22544
- 付記  
本研究はJSPS科研費17K13949による助成を受けたものである。