

3.The Etiology of Depression

© 2025.03.13

Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention.

3.The Etiology of Depression

概要

「うつ病の病因論」という論文からの抜粋は、うつ病の原因として疑われる、あるいはすでに判明している事柄について概説しています。この章では、うつ病のさまざまな発症時期、経過、再発の可能性、治療上の影響について論じています。うつ病は、遺伝的要因、脳の構造と機能、神経伝達物質、神経内分泌プロセス、免疫系のプロセスなど、複雑に絡み合った生物学的プロセスが関係していることが示唆されています。環境的および個人的な要因、特に急性および慢性のストレス、幼少期の逆境体験は、うつ病の発症に大きく影響します。認知的脆弱性、対人関係の脆弱性、神経症傾向、反芻的反応スタイルなどの個人的な脆弱性は、ストレスに対する反応に影響を与え、うつ病のリスクを高める可能性があります。うつ病はしばしば、不安障害、物質乱用、パーソナリティ障害などの他の精神障害や、身体疾患を併発し、臨床経過や治療を複雑にします。回復力や保護要因に関する研究は、ストレスや逆境に対する反応に影響を与える生物学的、心理的、行動的要因を明らかにしつつあります。これらの要因には、前向きな感情を維持する能力に関連する脳の構造と機能、積極的なコーピングメカニズム、認知的再評価、質の高い親子関係、社会的支援などがあります。

うつ病の病因に関する資料の詳細目次

この目次は、提供された資料の包括的な理解を深めるように構成されています。各資料は主要なセクションごとに整理され、それぞれに1~2文の概要が添えられています。

3The-Etiology-of-Depression.pdf からの抜粋

うつ病の病因

要約

この章では、うつ病の原因に関する既知の事実や推測について概説しています。

- うつ病の症状（気分の落ち込み、悲観主義、無気力など）は、誰にでも起こりうることであり、日常生活の困難、失望、喪失に対する正常な反応とみなされています。

- 本章では、うつ病になりやすい個人特性と、うつ病を引き起こしやすい環境要因について解説しています。
- また、個人と環境の相互作用、例えば、ストレスがうつ病を引き起こし、うつ病がさらに社会環境に影響を与えるという悪循環についても強調しています。
- うつ病と他の障害の併発は、うつ病の経過や治療を複雑にする可能性があります。
- 逆境に強い人もいることから、そのようなプロセスを理解することが課題となっています。

うつ病性障害の時期と経過

このセクションでは、うつ病の発症時期、経過、再発、およびこれらの要因が病因に与える影響について解説しています。

- うつ病の**発症年齢**と生涯にわたる経過は、病因だけでなく、治療や予後にも影響を与える要因です。
- うつ病の**最初の発症**は、どの時期にも起こりえますが、青年期と成人期初期に最も多くみられます。
- うつ病の経過はさまざまで、**一回限りの発症**もあれば、**再発性**のものもあります。
- うつ病の再発は、うつ病の**「キンドリング」モデル**を裏付けるものであり、これは初期および連続するうつ病エピソードが脳を変化させ、ストレス要因がさらなるエピソードを引き起こす閾値を低下させるというものです。
- **軽度の慢性うつ病（気分変調症）**も、非常に破壊的で長期にわたる可能性があり、特に幼少期に発症した場合、回復が遅く、再発率や症状の持続率が高いです。

うつ病の生物学的要因

このセクションでは、遺伝的脆弱性、神経内分泌機能、炎症反応、およびこれらの要因がうつ病にどのように寄与するかについて考察しています。

- **遺伝的脆弱性:** うつ病は家族内で発生することが知られており、これは遺伝的プロセスと環境的プロセスの両方を意味します。
- 双子の研究によると、成人のうつ病リスクの約3分の1は、個人間の遺伝的差異に起因することがわかっています。
- **神経内分泌機能:** 近年、うつ病の神経生物学の主要なモデルとして、神経内分泌系と脳の反応を巻き込んだ、ストレスに対する身体の反応の基底にある調節不全を強調するモデルが登場しました。
- うつ病は、コルチゾールの増加および関連する神経ホルモンと関連付けられています。
- **炎症反応:** まだ初期段階ではありますが、炎症反応に関する研究は、ストレスとうつ病の関連性を説明するのに役立つ可能性のある、さらなる生物学的プロセスを示唆しています。

環境的および個人的なうつ病への寄与因子

このセクションでは、急性生活イベント、慢性的なストレスの多い生活環境、幼児期の逆境への曝露などの環境要因と、うつ病におけるそれらの役割について説明しています。

- **環境要因:** うつ病は一般的に、否定的な環境状況に対する反応として解釈されます。病因モデルは、大部分が素因-ストレスモデルです。素因とは、人の生物学的、人格的、または認知的特性など、同様のストレスの多い課題に対して異なる反応を示す個人差を説明する、リスク要因または脆弱性プロセスです。重要なポイントを説明するために、また、うつ病のリスクが特に高い集団を特定するのに役立つ状況に注意を喚起するために、このセクションでは、3種類のストレスの多い（環境的）状態に焦点を当てます。(1) 急性ネガティブライフイベント、(2) 慢性的にストレスの多い生活環境、(3) 幼児期の逆境への曝露。
- **急性生活イベント:** うつ病の主なリスク要因は、望ましくないネガティブライフイベントを経験することです。
- **慢性的にストレスの多い生活環境:** 急性生活イベントに加えて、慢性的にストレスの多い生活環境に長期間さらされると、うつ病のリスクが高まります。
- **幼児期の逆境への曝露:** 幼児期の虐待、ネグレクト、喪失などの逆境への曝露は、うつ病の発症に対して生涯にわたる脆弱性を生み出す可能性があります。
- **うつ病に対する個人的な脆弱性:** 前述のように、うつ病に対する病因論的アプローチは、一般的に素因-ストレスモデルを呼び起こし、ストレスは特定の脆弱性を持つ人々の間でうつ病反応を沈殿させます。このセクションでは、認知的、対人的、および人格的要因という、非生物学的脆弱性について説明します。生物学的要因と同様に、心理社会的脆弱性はうつ病の発症に寄与する可能性があります、また、双方向のプロセスでうつ病状態の結果である可能性があります。
- **認知的脆弱性:** うつ病の認知理論によると、否定的な思考パターンとうつ病の症状との間には、強力かつよく文書化された関連性があります。
- **対人的脆弱性:** うつ病性障害は、夫婦間の不和、親密なパートナーからの暴力、育児の困難、不安定な愛着、社会的支援の不足など、対人機能の著しい障害と関連していることが知られています。うつ病の症状は、親密な関係における困難の一因となる可能性があります。
- **人格の脆弱性:** うつ病の脆弱性を構成する可能性のある人格特性や習慣の候補は数多くありますが、ここでは、近年注目されている2つの要因、神経症傾向と反芻的反応スタイルについて言及します。

併存疾患

このセクションでは、不安障害、物質乱用、アルコール依存症、摂食障害、パーソナリティ障害など、うつ病に伴うことが多い併存疾患について考察しています。また、うつ病と身体疾患の併存についても論じています。

- うつ病は、他の多くの心理的障害と無関係に発生することはまれであり、不安、物質乱用、行動障害、パーソナリティ障害、その他の身体疾患などの心理的障害が併存します。

- うつ病と併存する心理的障害および身体疾患が存在すると、うつ病の臨床的および社会的影響がさらに悪化し、治療がより困難になります。

レジリエンスと保護要因

このセクションでは、うつ病に対するレジリエンス、ストレスや逆境に直面したときのポジティブ適応に寄与する保護要因、レジリエンスを促進する生物学的、認知的、社会的要因について解説しています。

- 特定の生物学的、環境的、および個人的な要因は、うつ病の発症に関連するリスク要因や悪条件からの保護または克服にも関連付けられています。

結論

この章では、うつ病の病因に関する複雑で多面的な性質を強調し、さらなる研究と予防および早期治療への病因論的知識の応用におけるギャップの必要性を強調しています。

- うつ病のリスク要因と因果関係メカニズムは、根底にある脆弱性またはストレス要因が一部の人々にうつ病を引き起こすプロセスにおいて役割を果たしている可能性のある、広範囲の生物学的（遺伝的、神経学的、ホルモンの、および内分泌学的）要因が関係しています。
- うつ病の「遺伝子」やその他の単純な化学的マーカーを見つけることは、幻想的な目標であり、リスクのある人を特定する上で実際的な助けにはならない可能性があります。
- うつ病は、社会的困窮や苦痛を伴う人間関係、または支援的で親密な関係の欠如など、慢性的にストレスの多い状況に直面している人々に最も多く見られるでしょう。
- ストレスのうつ病への影響を調整または媒介する個人的な特徴は数多くあり、感情的反応性や否定的感情を反映した人格特性、無価値感、無力感、無益感に関する信念を強調した自己と世界に対する考え方などが含まれます。
- 受動的で回避的で効果のない逆境への対処スキルは、うつ病を永続させる可能性があります。
- うつ病に対する複雑で相互に関連する要因を解明するには、これまでに行われてきた、または支援されてきたよりも、より統合的で長期的な研究が必要です。
- うつ病の発見と早期治療への病因論的知識の適用には、大きなギャップが存在します。

うつ病の原因に関するブリーフィング文書

このブリーフィング文書は、提供されたうつ病の原因に関する学術資料の抜粋に基づき、主要なテーマ、重要な考え方、事実関係をまとめたものです。

うつ病の経過と発症年齢

- うつ病の発症年齢は、臨床的にも病因論的にも重要な意味を持ちます。「臨床的には、発症年齢が早いほどうつ病の経過が悪く、再発、慢性化、機能障害の可能性が高くなる。病因論的には、異なる年齢（例：小児期、青年期、成人期、高齢期）でのうつ病の初発は、幾分異なる原因因子を反映している可能性がある。」(3The Etiology of Depression)
- 急性ストレス因子がきっかけで一度だけうつ病エピソードを経験し、その後はうつ病に陥りやすい状態にならずに回復する人もいます。しかし、多くの人（50～80%）は、一度目の大きなエピソードの後、再発性のエピソードと断続的な準臨床的な症状を経験し、うつ病の大きなエピソードを経験するたびに再発のリスクは徐々に高まっています。(3The Etiology of Depression)

うつ病における生物学的要因

- 遺伝的、神経学的、ホルモンの、免疫学的、神経内分泌学的メカニズムは、うつ病の発症に役割を果たしていると考えられており、これらの要因の多くは、ストレス因子に対する反応や感情情報の処理に集中しています。病因となるプロセスは、性別や発達段階によって変化することがあります。(3The Etiology of Depression)
- **遺伝的脆弱性:** うつ病は家族内で発生することが知られており、これは遺伝的プロセスと環境的プロセスの両方が関与していることを示唆しています。「双生児研究のレビューによると、成人のうつ病のリスクの約3分の1は、個人間の遺伝的な違いに由来する。」(3The Etiology of Depression)
- セロトニントランスポーター（5-HTTLPR）遺伝子の多型は、ストレスに対する反応としてうつ病のリスク増加に関連付けられています。
- 5-HTTLPRの短いアレルを持つ人は、ストレスの多い人生の出来事に反応して、長いアレルのホモ接合体の人よりも、より多くのうつ症状と大うつ病性障害の高い率を経験しました。(Caspi et al., 2003; Kendler et al., 2005)
- セロトニントランスポーターの多型は、ストレスに対する反応としてのうつ病に関与しており、ストレスに対する機能不全の情緒性として行動的に現れる可能性があります。
- **神経内分泌機能:** うつ病の神経生物学の支配的なモデルは、神経内分泌系と脳の反応を含む、ストレスに対する体の反応の基礎にある調節不全を強調しています。
- うつ病は、コルチゾールの増加と関連する神経ホルモンと関連付けられています。
- 幼児期（あるいは出生前の曝露）に関連するものを含め、逆境の環境要因は、異常な生物学的ストレス調節に寄与する可能性のあるものとして、かなりの関心を集めています。

うつ病における環境的および個人的要因

- うつ病の病因モデルは、主に、生物学的および心理社会的特性や環境によって脆弱になっている可能性のある人において、ストレスの多い経験がうつ病の引き金となるという素因ストレスモデルです。(3The Etiology of Depression)
- **環境要因:** うつ病は、一般的に、否定的な環境状況に対する反応として解釈されます。
- **急性生活イベント:** 望ましくないネガティブな生活イベントの経験は大うつ病エピソードの主要なリスクファクターです。

- 移民や難民の人々にとって、喪失と孤独の経験は、うつ病の蔓延に大きく関係しています。
- **慢性的にストレスの多い生活環境:** 長引く困難や、解決できない、あるいは解決が難しい状況は、うつ病のリスクを高めます。
- **幼少期の逆境への曝露:** 幼少期の虐待やネグレクト、家族の機能不全などの逆境は、うつ病を発症するリスクを高めます。
- **うつ病に対する個人的脆弱性:**
 - **認知:** うつ病のリスクがある人は、出来事や状況を過度に悲観的かつ自己批判的に解釈し、自分の状況を変えたり改善したりすることについて無力感や絶望感を持つという特徴的な解釈をする傾向があります。(Beck, 1967; 1976)
 - **対人関係:** うつ病性障害は、夫婦間の不和、親密なパートナーからの暴力、子育ての困難、不安定な愛着、社会的支援の不足など、対人機能の著しい障害と関連していることが知られています。
 - うつ病の人は、友人や仲間など、他の人との支援的な関係の可用性、あるいは可用性に対する認識に問題があるように見えます。(Burton, Stice, and Seeley, 2004; Dalgard et al., 2006; Wade and Kendler, 2000)
- **パーソナリティ:**
 - **神経症:** ネガティブな情緒性と、現実の、あるいは認識されたストレスに対する高い反応性によって定義される、高次のパーソナリティ次元です。(Enns and Cox, 1997)
 - **反すう的反応スタイル:** 女性に多く見られる、ネガティブな感情、特に気分の落ち込みに対応するための認知的および行動的対処戦略を指します。(Nolen-Hoeksema, 1991)

併存症

- うつ病は、ストレスの多い生活イベント、初期の逆境、継続的な緊張と共存することが多く、また、さまざまな対人関係の困難や問題のある特性や行動傾向とも関連していることが一般的です。
- うつ病は、「純粋な」形で、つまり他の精神障害の影響を受けずに起こることは、通常ありません。(Kessler et al., 2003)
- うつ病の併存症の約60%は、不安障害、特に全般性不安障害、パニック障害、社会恐怖症、心的外傷後ストレス障害です。(Mineka, Watson, and Clark, 1998)
- 不安障害以外にも、物質乱用、アルコール依存症、摂食障害は、臨床サンプルと地域サンプルの両方で、うつ病性障害を伴うことがよくあります。(Rohde, Lewinsohn, and Seeley, 1991; Sanderson, Beck, and Beck, 1990; Swendsen and Merikangas, 2000)
- うつ病は、身体疾患にも広くみられ、最近の大規模なうつ病治療研究（うつ病を軽減するための逐次治療選択肢：STAR*D）では、うつ病患者の53%に有意な医学的併存症がみられることがわかりました。(Yates et al., 2004)

回復力と保護因子

- 特定の生物学的、環境的、個人的要因は、うつ病の発症に関連するリスクファクターや逆境の状況からの保護または克服にも関連付けられています。(3The Etiology of Depression)

- 回復力の研究は、主に、逆境の環境条件にさらされた子供たちを対象としており、うつ病に特化した研究は比較的少ないです。
- ストレスや逆境に直面してもポジティブな感情を維持できる能力に関連する脳の構造、脳の機能、神経伝達物質は、慢性的なストレスにさらされていても、うつ病を発症しない人の特徴かもしれません。
- 認知的再評価、またはストレスの多い状況や脅威的な状況をよりポジティブな見方でとらえることができる能力は、青年期および成人期のストレスに対する回復力に関連する感情調節または対処プロセスの例です。(Compas, Jaser, and Benson, 2008; Gross, 2001).

結論

うつ病のリスクファクターと因果メカニズムには、基礎となる脆弱性や、ストレス因子によって一部の人がうつ病を発症するプロセスにおいて役割を果たしている可能性のある、広範囲にわたる生物学的（遺伝的、神経学的、ホルモンの、内分泌的）要因が関係しています。うつ病の「遺伝子」やその他の単純な化学的マーカーを見つけることは、幻想であり、リスクのある人を特定する上で実際的な助けにはなりそうにありません。うつ病は、社会的弱者や苦痛を伴う人間関係、あるいは支援的で親密な人間関係の欠如など、慢性的にストレスの多い状況に直面している人に最も多く見られます。ストレスのうつ病への影響を調整または媒介する個人的な特徴は数多くあり、感情の反応性やネガティブさを反映したパーソナリティ特性や、自己と世界についての考え方のスタイルで、無価値感、無力感、無益感についての信念を強調するものなどが挙げられます。逆境に対処するためのスキルが受動的で、回避的で、効果がない場合は、うつ病が長引く可能性があります。複雑に絡み合ったうつ病の原因を解明するには、これまでに行われてきた、あるいは支援されてきた以上の、より統合的で長期的な研究が必要です。病因に関する知識を、うつ病の発見と早期治療に応用するには、まだ大きな隔たりがあります。

注記: これはブリーフィング文書であり、提供された資料からの包括的なレビューではありません。詳細については、元のソースを参照してください。

うつ病の病因に関する研究ガイド

このガイドは、うつ病の病因に関する提供された資料の理解を深めるためのものです。

用語集

- **病因:** 病気や疾患の原因と発症を研究する学問。
- **遺伝子多型:** 特定の遺伝子の DNA 配列における変化。
- **神経伝達物質:** 神経細胞間の信号伝達を担う化学物質。
- **セロトニン:** 気分、睡眠、食欲などを調節する神経伝達物質。
- **視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸:** ストレス反応に関与する神経内分泌系。
- **コルチゾール:** ストレス反応に重要な役割を果たすホルモン。

- **エピジェネティクス**: DNA 配列の変化を伴わずに遺伝子発現を変化させるメカニズム。
- **素因-ストレスモデル**: 遺伝的素因と環境的ストレスの相互作用が疾患発症に寄与するというモデル。
- **急性生活ストレス**: 死別、失業、病気など、短期間で発生する重大なストレス。
- **慢性生活ストレス**: 貧困、家庭問題、職場での嫌がらせなど、長期間続くストレス。
- **認知の歪み**: 現実を否定的に解釈する思考パターン。
- **反芻思考**: 過去の出来事やネガティブな感情を繰り返し考えること。
- **対人関係の脆弱性**: 対人関係における問題や困難。
- **ソーシャルサポート**: 周囲の人々からの精神的、物質的、情動的な援助。
- **性格の脆弱性**: 神経症傾向や反芻思考など、うつ病のリスクを高める可能性のある性格特性。
- **併存疾患**: うつ病と同時に他の精神疾患が存在すること。
- **レジリエンス**: 逆境やストレスに直面しても適応し、成長する力。

小テスト

以下の質問に2~3文で答えてください。

1. うつ病の**発症年齢**は、その後の経過にどのような影響を与える可能性がありますか？
2. うつ病の発症における**遺伝的要因**と**環境的要因**の関係について説明してください。
3. セロトニントランスポーター遺伝子 (5-HTTLPR) の**多型**は、うつ病の発症にどのように関連していると考えられていますか？
4. うつ病と**視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸**の機能との関連性について説明してください。
5. **幼少期の逆境体験**は、うつ病の発症リスクにどのような影響を与える可能性がありますか？
6. うつ病の**認知モデル**では、うつ病の原因をどのように説明していますか？
7. うつ病における**対人関係の脆弱性**について、具体的な例を挙げて説明してください。
8. **反芻思考**とは何ですか？ うつ病にどのように関連していますか？
9. うつ病の**併存疾患**について、代表的なものを2つ挙げてください。
10. うつ病に対する**レジリエンス**を高める要因について、2つ挙げてください。

解答

1. うつ病の発症年齢が若いほど、再発、慢性化、および役割機能障害のリスクが高くなる傾向があります。
2. うつ病の発症には、遺伝的要因と環境的要因の両方が関与しています。遺伝的素因を持つ人がストレスにさらされると、うつ病を発症するリスクが高まると考えられています。
3. セロトニントランスポーター遺伝子 (5-HTTLPR) の短いアレルを持つ人は、ストレスにさらされた場合に、長いアレルを持つ人よりもうつ病を発症するリスクが高いことが示唆されています。

- うつ病は、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸の機能異常と関連付けられています。うつ病患者では、コルチゾールレベルの上昇やコルチゾール調節の異常が認められることが多く、ストレスに対するHPA軸の過剰な反応が示唆されています。
- 幼少期の逆境体験は、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸に影響を与え、ストレス反応を変化させる可能性があります。その結果、成人になってからうつ病を発症するリスクが高まる可能性があります。
- うつ病の認知モデルでは、否定的な思考パターンがうつ病を引き起こすとされています。うつ病の人は、自分自身、世界、未来について否定的に解釈する傾向があり、これがうつ病の症状を悪化させると考えられています。
- うつ病における対人関係の脆弱性には、夫婦間の不和、親密なパートナーからの暴力、育児の困難、不安定な愛着、ソーシャルサポートの不足などがあります。
- 反芻思考とは、過去の出来事やネガティブな感情を繰り返し考えることです。うつ病の人は反芻思考に陥りやすく、これがうつ病の症状を長引かせたり悪化させたりする可能性があります。
- うつ病の併存疾患には、不安障害、物質乱用、摂食障害などがあります。
- うつ病に対するレジリエンスを高める要因には、楽観的な考え方、積極的な問題解決能力、良好な対人関係、ソーシャルサポートなどがあります。

エッセイ問題

- うつ病の発症に寄与する可能性のある**生物学的要因**について、具体的な研究結果を交えながら論じてください。
- うつ病の発症における**ストレス**の役割について、急性生活ストレスと慢性生活ストレスの違いを踏まえながら説明してください。
- うつ病の**認知理論**と**対人関係理論**を比較し、それぞれの理論におけるうつ病の原因と維持メカニズムについて論じてください。
- うつ病と**併存疾患**の関係について、具体的な疾患を例に挙げながら、その原因と治療への影響について説明してください。
- うつ病に対する**レジリエンス**を高めるための介入方法について、具体的な例を挙げながら、その効果と限界について論じてください。

うつ病について：よくある質問

このFAQは、提供された資料から得られたうつ病の原因に関する主要なテーマと考えをまとめたものです。

質問 1：うつ病はいつ発症するのですか？

うつ病は、小児期から成人期、老年期まで、人生のどの段階でも発症する可能性があります。ただし、診断されるケースとしては、青年期と成人期初期に最も多くみられます。近年では、特に先進国において、若年層のうつ病が増加傾向にあります。

質問2：うつ病の初期発症年齢は、その後の経過に影響するのですか？

はい、一般的にうつ病の初期発症年齢が若いほど、再発、慢性化、社会生活における機能障害のリスクが高くなると考えられています。青年期にうつ病を発症した人の多くは、その後も再発を繰り返し、日常生活に支障をきたす可能性があります。

質問3：うつ病の原因として、どのような要因が考えられるのですか？

うつ病の原因は、生物学的要因と心理社会的要因の複雑な相互作用によるものと考えられており、「ストレス脆弱性モデル」で説明されることが多いです。

生物学的要因としては、遺伝的要因、神経伝達物質の異常（セロトニン、ノルアドレナリン、ドーパミンなど）、神経内分泌系の機能不全（HPA系、CRH、LC-NE系など）、免疫機能の異常などが挙げられます。

心理社会的要因としては、幼少期の虐待、喪失体験、人間関係の困難、慢性的なストレス、性格特性（神経症傾向、反すう思考など）などが挙げられます。

質問4：ストレスはうつ病にどのように関係しているのですか？

うつ病は、ストレスの多い出来事や環境に対する反応として起こると考えられています。これは、個人の遺伝的要因や過去の経験によって、ストレスに対する脆弱性が異なるためです。特に、喪失体験や人間関係のトラブルなどのストレスの強い出来事は、うつ病の発症リスクを高めます。

質問5：幼少期の逆境体験は、うつ病にどのような影響を与えるのですか？

幼少期の虐待、ネグレクト、親の精神疾患などの逆境体験は、脳の発達やストレス反応システムに悪影響を及ぼし、うつ病のリスクを高める可能性があります。また、幼少期の逆境体験は、大人になってからの対人関係の問題や認知の歪みにつながり、うつ病の発症や維持に影響を与える可能性があります。

質問6：うつ病になりやすい性格特性はありますか？

神経症傾向の高い人（ネガティブ思考、不安を感じやすいなど）は、うつ病のリスクが高いと言われていいます。また、反すう思考（ネガティブな考えにとらわれやすい、過去の出来事を繰り返し思い出すなど）も、うつ病のリスクを高める要因となります。

質問7：うつ病は他の精神疾患と併発することはありますか？

はい、うつ病は、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、社会不安障害など）、物質乱用、摂食障害、パーソナリティ障害など、他の精神疾患と併発することがよくあります。

質問8：うつ病は回復するのでしょうか？

はい、うつ病は適切な治療やサポートを受けることで回復が期待できる病気です。回復には個人差がありますが、治療法としては、薬物療法、精神療法、環境調整などがあります。

重要な注意点

これは一般的な情報提供であり、医学的アドバイスを提供するものではありません。ご自身の状況については、医療専門家にご相談ください。

PDF ドキュメントを印刷するには、ツールバーの [印刷] ボタンを使用してください。

SUMMARY

Timing and Course of Depression

- Age of onset of major depression may have both clinical and etiological implications. Clinically, earlier age of onset is associated with a worse course of depression with greater chances of recurrence, chronicity, and impairment. Etiologically, first onset of depression at different ages (e.g., childhood, adolescent, adult, and older adult) may reflect somewhat different causal factors.
- Many individuals may experience a single, major depressive episode following an acute stressor and recover with little implication for future vulnerability. However, most (50–80 percent) who have one significant episode will have recurrent episodes and intermittent subclinical symptoms, with the risk of recurrence progressively increasing with each episode of major depression.

抑うつ時のタイミングと経過

抑うつ時の発症年齢

うつ病の発症年齢は、臨床的および病因的な意味合いを持つ可能性があります。臨床的には、発症年齢が早いほど、再発、慢性化、機能障害のリスクが高く、抑うつ時の経過が悪化する傾向があります。病因的には、異なる年齢（例えば、子供、思春期、成人、高齢者）での初回発症は、異なる原因因子を反映している可能性があります。

経過

多くの人々は急性ストレス後に1回の大うつ病エピソードを経験し、その後将来の脆弱性にほとんど影響を与えずに回復することがあります。しかし、1回の重大なエピソードを経験した人の大部分（50～80%）は、再発エピソードと断続的な亜臨床症状を経験し、主要な抑うつエピソードのたびに再発のリスクが段階的に増加します。

Biological Factors

- Genetic, neurological, hormonal, immunological, and neuroendocrinological mechanisms appear to play a role in the development of major depression, and many of these factors center around reactions to stressors and the processing of emotional information. Etiological processes may be modified by gender and developmental factors.

生物学的要因

遺伝的、神経学的、ホルモン、免疫学的、および神経内分泌学的なメカニズムが大うつ病の発症に関与していると考えられています。これらの要因の多くは、ストレス要因への反応や感情情報の処理に関連しています。病因プロセスは性別や発達要因によって修正される可能性があります。

Environmental and Personal Vulnerabilities

- Etiological models for depression are largely diathesis-stress models in which stressful experiences trigger depression in those who may be vulnerable due to biological and

psychosocial characteristics and circumstances.

- Environmental stressors associated with depression include acute life events, chronic stress, and childhood exposure to adversity. Personal vulnerabilities associated with depression include cognitive, interpersonal, and personality factors.
- Biological, environmental, and personal vulnerabilities interact to contribute to the development of depression and also may be affected by depressive states in a bidirectional process.

環境および個人的脆弱性

抑うつ の 病因モデルは主にディアシス-ストレスモデルであり、生物学的および心理社会的な特性や状況により脆弱な人々に対してストレスフルな経験が抑うつを引き起こすというものです。

抑うつに関連する環境ストレスには、急性の生活事件、慢性的なストレス、および子供時代の逆境への曝露が含まれます。抑うつに関連する個人的な脆弱性には、認知的、対人関係、および人格的要因が含まれます。

相互作用

生物学的、環境的、そして個人的な脆弱性が相互作用して抑うつ の 発症に寄与し、抑うつ状態によっても影響を受ける双方向のプロセスが存在します。

Co-Occurring Disorders

- Depression rarely occurs independent of other psychological disorders, including anxiety, substance abuse, behavioral, and personality disorders, as well as other medical illnesses. The presence of co-occurring psychological and medical disorders exacerbates the clinical and social consequences of depression, and makes it more challenging to treat.

共存障害

抑うつは他の心理障害（不安、物質乱用、行動障害、人格障害など）やその他の医療疾患と独立して発生することは稀です。共存する心理および医療障害の存在は、抑うつ の 臨床的および社会的な影響を悪化させ、治療をより困難にします。

Resilience and Protective Factors

- Certain biological, environmental, and personal factors have also been associated with the protection from or the overcoming of risk factors and adverse conditions related to the development of depression.

The purpose of this chapter is to review what is known or suspected about the causes of depression. Fundamentally, such depressive symptoms as sad mood, pessimism, and lethargy, are

universal human experiences and are considered normal reactions to the struggles, disappointments, and losses of everyday life. However, for some individuals, the intensity and persistence of depressive symptoms are not typical, and a challenge for researchers has been to understand why some individuals experience marked and enduring depressive reactions and others do not. This chapter discusses some of the characteristics of individuals that may make them vulnerable, as well as the features of environments that are particularly likely to provoke depression. The chapter also emphasizes the interplay between persons and environments—the ways in which, for example, stressors may provoke depression but depression further influences social environments, often a vicious cycle that promotes chronic or recurrent depression. A further aspect of this bidirectional influence is the frequent co-occurrence of depression and other disorders, which may complicate its course and treatment. It is noted that some individuals are remarkably resilient in the face of adversity, and a further challenge to the field is to understand such processes.

The first topic to address is that not all depressions are alike; therefore, different etiological models and perspectives are likely to apply to different expressions of depressive disorder.

レジリエンスと保護因子

特定の生物学的、環境的、個人的な要因は、抑うつ発症に関連するリスク要因や逆境からの保護や克服に関連しています。

この章の目的は、抑うつの原因について既知または推測されていることをレビューすることです。基本的に、悲しい気分、悲観主義、無気力などの抑うつ症状は、日常生活の苦闘、失望、喪失に対する普遍的な人間の反応であり、正常と考えられます。しかし、ある個人にとっては、抑うつ症状の強度と持続性が通常ではなく、なぜ一部の個人が顕著で持続的な抑うつ反応を経験するのかを理解することが研究者の課題となっています。

この章では、個人が脆弱になる特性や、特に抑うつを引き起こしやすい環境の特徴について議論します。また、ストレス要因が抑うつを引き起こす方法と、抑うつが社会環境にさらに影響を与える方法など、個人と環境の相互作用について強調します。この双方向の影響のさらなる側面は、抑うつと他の障害が頻繁に共存し、その経過や治療を複雑にすることです。

一部の個人が逆境に直面しても驚くほど回復力を持っていることが注目されており、このようなプロセスを理解することが分野におけるさらなる課題です。

まず取り上げるべきトピックは、すべての抑うつが同じではないということです。したがって、異なる病因モデルや視点が抑うつ障害の異なる表現に適用される可能性が高いです。

TIMING AND COURSE OF DEPRESSIVE DISORDERS

Age of onset of major depressive disorder and lifetime course are two factors that have etiological as well as treatment and outcome implications.

抑うつ障害のタイミングと経過

大うつ病性障害の発症年齢と生涯にわたる経過

大うつ病性障害（MDD）の発症年齢および生涯にわたる経過は、病因だけでなく、治療および結果にも影響を及ぼす重要な要因です。

1. 発症年齢の影響

- **臨床的影響:** 早期発症（例えば、児童期や青年期）の抑うつは、再発の可能性が高く、慢性化しやすく、機能障害がより深刻になる傾向があります。
- **病因的影響:** 初回発症の年齢に応じて、異なる原因因子が関与している可能性があります。児童期、青年期、成人期、高齢期における発症は、それぞれ異なる病因を反映しているかもしれません。

1. 経過の影響

- **単一エピソード:** 一部の人は急性のストレス要因に続いて1回の大うつ病エピソードを経験し、その後ほとんど将来の脆弱性に影響を与えずに回復することがあります。
- **再発エピソード:** 大多数の人々（50~80%）は、1回の重大なエピソードを経験すると再発エピソードを繰り返し、断続的な重臨床症状を示します。主要な抑うつエピソードが繰り返されるたびに、再発のリスクは段階的に増加します。

このように、MDDの発症年齢と経過は治療戦略と予後に大きな影響を与えます。早期発症の場合、長期的な管理が必要であり、再発防止策が重要となります。

Age of First Onset

First onset can occur at any time. Diagnoses of childhood depression are relatively rare (Birmaher et al., 1996; Egger and Angold, 2006), although many preadolescents including preschoolers have significant internalizing symptoms of dysphoria and distress (e.g., Cole et al., 2002; DuBois et al., 1995; Gross et al., 2006). Most diagnosed depressions first appear in adolescence and early adulthood (Andrade et al., 2003; Burke et al., 1990; Kessler et al., 2005)—especially among those born in more recent decades (e.g., Kessler et al., 2003). For example, in recent community studies up to one-third of adolescents met criteria for major depressive disorder (Kessler and Walters, 1998; Lewinsohn, Rohde, and Seeley, 1998).

Age of first onset has both clinical and etiological implications. Clinically, earlier age of onset of depression is generally thought to be associated with a worse course of depression, with greater

chances of recurrence, chronicity, and impairment in role functioning (e.g., Hollon et al., 2006; Zisook et al., 2004). Those with adolescent-onset depression include a significant proportion among both treatment and community samples who go on to have recurrent episodes and significant impairment (e.g., Hammen, Brennan, and Keenan-Miller, 2008; Lewinsohn et al., 1999, 2000; Pine et al., 1998; Weissman et al., 1999a).

Evidence increasingly suggests that childhood, adolescent, adult, and older adult first onsets may reflect different causal factors. Childhood depressions may be a mixture of subgroups: those with true genetically familial early-onset recurrent depression; those exposed to significant psychosocial adversity, such as abuse, parental disorder, criminality, and family disruption who continue to experience social maladjustment and other problem behaviors but not depression into adulthood; and some with eventual bipolar disorder (e.g., Harrington et al., 1990; Weissman et al., 1999b).

Adolescent-onset depressions are noteworthy for several factors. One is that increasing rates of adolescent depression in recent years (e.g., Kessler et al., 2003) imply, among other things, that the etiology is substantially psychosocial, with significant cultural shifts in recent decades that have created stressful experiences and reduced resources and contribute to depressive experiences (e.g., Seligman et al., 1995). Another issue is the enormous divergence in rates of depression for girls and boys beginning in adolescence (e.g., reviewed in Hankin and Abramson, 2001). The dramatic increases in girls' rates of depression compared with boys' rates clearly requires etiological models that can explain such differences. For example, different models emphasize genetic (e.g., Silberg, Rutter, and Eaves, 2001), hormonal (e.g., Angold et al., 1999), stress exposure and stress processes (e.g., Rudolph, 2002; Shih et al., 2006), cultural shaping of values and vulnerabilities (Seligman et al., 1995), and gender-based coping strategies (e.g., Nolen-Hoeksema, 1991).

初回発症年齢

初回発症のタイミング

初回発症はいつでも起こり得ます。小児期のうつ病の診断は比較的稀ですが（Birmaher et al., 1996; Egger and Angold, 2006）、多くの学齢前児を含む思春期前の子供たちは、顕著な内向的症狀や苦痛を経験しています（例: Cole et al., 2002; DuBois et al., 1995; Gross et al., 2006）。ほとんどの診断されたうつ病は、思春期および成人初期に初めて現れます（Andrade et al., 2003; Burke et al., 1990; Kessler et al., 2005）。特に最近の数十年に生まれた人々の間ではその傾向が強いです（例: Kessler et al., 2003）。たとえば、最近のコミュニティ研究では、思春期の3分の1が大うつ病性障害の基準を満たしていました（Kessler and Walters, 1998; Lewinsohn, Rohde, and Seeley, 1998）。

臨床的および病因的な影響

発症年齢には臨床的および病因的な意味があります。臨床的には、早期発症のうつ病は一般的に再発、慢性化、および役割機能の障害の可能性が高いと考えられています（例: Hollon et al., 2006; Zisook et al., 2004）。思春期に発症したうつ病は、治療サンプルおよびコミュニティサンプルの両方において、再発エピソード

ソードおよび顕著な障害を引き起こす割合が高いです（例: Hammen, Brennan, and Keenan-Miller, 2008; Lewinsohn et al., 1999, 2000; Pine et al., 1998; Weissman et al., 1999a）。

病因的な要因

証拠はますます、子供、思春期、成人、高齢者の初回発症が異なる原因因子を反映している可能性を示唆しています。小児期のうつ病は、遺伝的に家族性の早期発症再発性うつ病、重大な心理社会的逆境（例: 虐待、親の障害、犯罪行為、家庭の破壊）にさらされている人々、そして最終的に双極性障害になる人々など、いくつかのサブグループの混合である可能性があります（例: Harrington et al., 1990; Weissman et al., 1999b）。

思春期発症のうつ病

最近の思春期うつ病の増加率（例: Kessler et al., 2003）は、原因が主に心理社会的であり、最近の数十年の文化的変化がストレスフルな経験を生み出し、資源を減少させ、うつ病の経験に寄与していることを示唆しています（例: Seligman et al., 1995）。また、思春期における男女のうつ病率の大きな差異も注目されます（例: Hankin and Abramson, 2001）。特に女子のうつ病率の急激な増加は、遺伝的（例: Silberg, Rutter, and Eaves, 2001）、ホルモン（例: Angold et al., 1999）、ストレス暴露およびストレスプロセス（例: Rudolph, 2002; Shih et al., 2006）、文化的な価値観や脆弱性の形成（Seligman et al., 1995）、性別に基づく対処戦略（例: Nolen-Hoeksema, 1991）など、さまざまな病因モデルによって説明する必要があります。

Perinatal Depression

The childbearing years in general, and those around pregnancy in particular, have attracted special attention with respect to the occurrence of depression and its potential effects on children's development. A large majority of women experience mild "blues" following delivery of an infant, and between 10 and 20 percent of new mothers experience clinical depression lasting anywhere from several weeks to a year. A smaller proportion, less than 0.5 percent, experience acute psychosis associated with the depression. A recent large-scale epidemiological survey that examined rates of diagnoses in nonpregnant women compared with past-year pregnant women found no differences overall in mood disorders (Vesga-Lopez et al., 2008). However, the rates of major depression were higher in postpartum women compared with nonpregnant women. For all women pregnant in the past year, their depression was associated with not being married, exposure to trauma and stressful life events in the past year, and overall poor health.

The dramatic hormonal changes a woman experiences during and after pregnancy have focused much attention on the biological and hormonal etiological factors of postpartum depression. However, there is widespread agreement that postpartum major depression is not distinct in terms of etiology from depression at other times. In addition to biological risk factors, social stressors, family composition, levels of social support, and especially poorer economic circumstances all contribute to the risk of developing postpartum depression (Bloch et al., 2005; Crouch, 1999;

Grigoriadis and Romans, 2006; Hayes, Roberts, and Davare, 2000; Robertson et al., 2004; Segre et al., 2007).

Although relatively little research has focused on paternal postpartum depression, the few studies that have report rates among new fathers as lower but not too dissimilar to that of new mothers. Paulson, Dauber, and Lieferman (2006), reporting on depression among two-parent households in a national random sample of over 5,000 families, found rates of depression at 14 percent for mothers and 10 percent for fathers. Fathers' elevated rates of depressive symptoms and disorders after the birth of a child are associated with stressful adjustments and the quality of their relationship with the mother; mothers' depression is also a significant predictor of increased depression in postpartum fathers (Huang and Warner, 2005; Kim and Swain, 2007).

周産期うつ病

概要

妊娠期および出産期は、うつ病の発症とそれが子供の発達に与える潜在的な影響について特別な注目を集めています。大多数の女性は出産後に軽度の「ブルース」を経験し、新しい母親の10~20%が数週間から1年にわたる臨床的うつ病を経験します。さらに少数の女性（0.5%未満）がうつ病に関連する急性精神病を経験します。最近の大規模な疫学調査では、非妊娠女性と過去1年間に妊娠した女性の間で気分障害の発生率に差は見られませんでした（Vesga-Lopez et al., 2008）。しかし、産後の女性の中で大うつ病の発生率は非妊娠女性よりも高いことが報告されています。過去1年間に妊娠していた全ての女性にとって、彼女たちのうつ病は結婚していないこと、過去1年間のトラウマやストレスフルな出来事への曝露、そして全体的な健康状態の悪化と関連していました。

生物学のおよびホルモンの要因

妊娠中および出産後に女性が経験する劇的なホルモン変化は、産後うつ病の生物学のおよびホルモンの病因要因に多くの注目を集めています。しかし、産後の大うつ病は他の時期のうつ病とは病的に区別されないというのが広く合意されています。生物学的风险要因に加えて、社会的ストレス要因、家族構成、社会的支援のレベル、特に経済的な状況の悪さが産後うつ病の発症リスクに寄与します（Bloch et al., 2005; Crouch, 1999; Grigoriadis and Romans, 2006; Hayes, Roberts, and Davare, 2000; Robertson et al., 2004; Segre et al., 2007）。

父親の産後うつ病

父親の産後うつ病に関する研究は比較的少ないですが、いくつかの研究では新しい父親のうつ病率が母親よりも低いものの、あまり差がないことが報告されています。Paulson, Dauber, and Lieferman (2006) は、全国ランダムサンプルの5,000以上の家庭を対象にした二親家庭のうつ病に関する研究で、母親のうつ病率が14%、父親が10%であることを報告しました。子供の誕生後の父親のうつ症状および障害の高い率は、ストレスフルな適応や母親との関係の質に関連しており、母親のうつ病も産後父親のうつ病増加の重要な予測因子となっています（Huang and Warner, 2005; Kim and Swain, 2007）。

Course of Depression

The course of depression may shed light on both treatment and prevention concerns and etiological issues. Some individuals may experience a single, major depressive episode in response to an acute stressor, never seek treatment, and, except for impairment associated with the acute episode, recover with little implication for future vulnerability. However, many others, especially those with sufficient distress and impairment who seek (or should seek) treatment, will have recurrent episodes and possibly significant residual symptoms (e.g., Judd, 1997; Judd et al., 1998; Keller, 1985). Judd (1997) found that 80 percent of patients had at least one recurrence (with an average of 4 episodes) over a few years' follow-up, and many others had significant even if nondiagnosable symptoms. In an epidemiological study of first episode of depression, more than 50 percent had a recurrence over the multiyear follow-up (Eaton et al., 2008). Moreover, there is evidence that the risk for recurrence progressively increases with each episode of major depression—and decreases as the period of recovery is longer (Solomon et al., 2000). Episodes come closer together over time (Bockting et al., 2006; Kessing et al., 2004; Solomon et al., 2000). As Judd et al. (1998) have documented, impaired functioning in work, family, social, and marital roles persists to a considerable extent even when the individual does not meet the full criteria for a major depressive episode. Thus, recurrent depressive disorders and continuing symptoms are likely to be disruptive of lives and families.

Early-onset recurrent depression may reflect a genetic etiology (Holmans et al., 2007), but its progressive nature has also been speculated to indicate a neurobiological process in which early and successive episodes of depression alter the brain and neuroregulatory processes (e.g., Post, 1992). The “kindling” model postulates that successive episodes change the brain in ways that reduce the threshold at which stressors may trigger a further episode—possibly to the point of autonomous episodes of depression. A review of studies of stress-depression associations in first and later episodes found some support for the model (Monroe and Harkness, 2005). Truly longitudinal within-person studies to test this hypothesis are quite rare, although one such investigation by Kendler, Thornton, and Gardner (2000) studied nearly 2,400 female twins over 4 waves separated by at least 13 months each. They found evidence of a diminishing association between life events and depression as the person experienced increasing numbers of episodes (up to about 6–8 episodes). They suggested that whether the involved mechanism is biological or psychological, it appears to occur intensively in the first few episodes after initial onset, and then the kindling process slows or stops. The stress-depression relationship not only may vary over time with increasing numbers of episodes but also may differ according to genetic risk for depression (Kendler, Thornton, and Gardner, 2001).

Mild, chronic depression—termed dysthymic disorder—may also be very disruptive and enduring. It may be highly predictive of major depressive episodes, and, especially if its onset is early in life, it is associated with slow recovery and high rates of relapse or continuing symptoms (Klein, Shankman,

and Rose, 2006). Early-onset dysthymic patients had relatively high rates of poor-quality early home environments (Lizardi et al., 1995) and a relatively elevated exposure to early adverse conditions, including physical and sexual abuse, as well as ongoing stressful life conditions (Riso, Miyake, and Thase, 2002). Chronic depression is also associated with higher rates of familial depression than is episodic major depression (Klein et al., 2004), which suggests an etiological subtype.

Key features of the course of depression have significant implications for families. Most depressions first occur in adolescence and young adulthood, periods during which critical developmental accomplishments may be disrupted, such as academic attainment and job planning, peer integration and acquisition of effective social skills, and romantic relationship formation. Obviously, childbearing years are affected as well. Young people who are depressed may select into, or default into, problematic environments that are stressful and may further overwhelm impaired coping capabilities. Depression may become recurrent for biological as well as social and psychological reasons, and thus it may become harder to manage and treat. All members of the family are affected, and children are the most vulnerable to the negative impact of parental depression. Another important observation that comes from this evidence is that prevention programs may be particularly valuable and are probably best targeted at those most vulnerable to depression: those with extensive family history, those with symptoms of depression, and those with multiple risk factors for depression (e.g., poverty, exposure to violence, social isolation).

うつ病の経過

うつ病の経過は、治療および予防の問題と病因論の問題の両方に光を当てるかもしれません。ある人々は急性のストレスに反応して単一の大うつ病エピソードを経験し、治療を受けずに回復し、その急性エピソードに関連する障害を除いて、将来の脆弱性に対する影響はほとんどありません。しかし、多くの人々、特に十分な苦痛と障害を持ち、治療を受ける（または受けるべき）人々は、再発エピソードとおそらく重大な残存症状を持ちます（例：Judd, 1997; Judd et al., 1998; Keller, 1985）。Judd (1997) は、患者の80%が数年間の追跡調査で少なくとも1回の再発（平均4回のエピソード）を経験し、多くの人々が重大でないにしても診断できる症状を持っていることを発見しました。うつ病の初発エピソードの疫学研究では、追跡調査期間中に50%以上が再発しました (Eaton et al., 2008)。さらに、主要なうつ病の各エピソードとともに再発のリスクが段階的に増加し、回復期間が長いほどそのリスクは減少することが証拠として示されています (Solomon et al., 2000)。エピソードは時間とともにますます近づいてきます (Bockting et al., 2006; Kessing et al., 2004; Solomon et al., 2000)。Judd et al. (1998) が記録しているように、個人が主要なうつ病エピソードの完全な基準を満たしていない場合でも、仕事、家族、社会的、そして結婚生活の役割における機能障害はかなりの程度まで続きます。そのため、再発性うつ病障害と継続的な症状は、生活や家族にとって混乱を招く可能性が高いです。

早期発症の再発性うつ病は遺伝的病因を反映している可能性があります (Holmans et al., 2007)、しかしその進行性の性質は、うつ病の初期および連続したエピソードが脳と神経調節プロセスを変える神経生物学的プ

ロセスを示していると推測されています (例 : Post, 1992)。“カインドリング”モデルは、連続するエピソードが脳を変化させ、ストレス要因がさらなるエピソードを引き起こす閾値を低下させる方法を示唆しています—おそらく自律的なうつ病エピソードのポイントまで。ストレスとうつ病の関連性に関する研究のレビューは、このモデルをある程度支持しています (Monroe and Harkness, 2005)。この仮説をテストするための本当に縦断的な個人内研究は非常に稀ですが、Kendler, Thornton, and Gardner (2000) の一つの調査は、4つの波にわたって分離された約2400人の女性双子を研究しました。彼らは、人生の出来事とうつ病の関連性が、個人が経験するエピソードの数が増えるにつれて減少する証拠を見つけました (約6~8エピソードまで)。彼らは、関与するメカニズムが生物学的であろうと心理学的であろうと、最初の数エピソードの後に非常に集中的に起こり、そしてその後カインドリングプロセスが遅くなるか停止するように見えることを示唆しました。ストレスとうつ病の関係は、エピソードの数が増えるにつれて時間とともに変化するだけでなく、うつ病の遺伝的リスクによっても異なる可能性があります (Kendler, Thornton, and Gardner, 2001)。

軽度の慢性うつ病—ディスティミア—も非常に混乱を招き、持続する可能性があります。それは主要なうつ病エピソードの予測因子となる可能性があり、特にその発症が人生の早期に起こる場合、回復が遅く、再発や継続的な症状の高率と関連しています (Klein, Shankman, and Rose, 2006)。早期発症のディスティミア患者は、質の低い初期家庭環境の割合が比較的高く (Lizardi et al., 1995)、身体的および性的虐待を含む早期の不利な状況への曝露の割合が比較的高く、継続的なストレスの多い生活条件にさらされています (Riso, Miyake, and Thase, 2002)。慢性うつ病は、エピソード性の主要なうつ病よりも家族性のうつ病の割合が高いことも関連しており、病因学的なサブタイプを示唆しています (Klein et al., 2004)。

うつ病の経過の重要な特徴は、家族にとって重大な影響を持ちます。ほとんどのうつ病は青年期および若年成人期に最初に発生し、学業の達成や職業計画、同僚との統合、効果的な社会的スキルの習得、ロマンチックな関係の形成など、重要な発達の達成が妨げられる時期です。明らかに、出産年齢も影響を受けます。うつ病の若者は、ストレスの多い問題のある環境に選ばれるか、あるいは放置されることがあり、それがさらに対処能力を圧倒する可能性があります。うつ病は生物学的および社会的・心理的な理由で再発性になる可能性があり、そのため管理および治療が難しくなる可能性があります。家族の全員が影響を受け、子供たちは親のうつ病の悪影響に対して最も脆弱です。この証拠からのもう一つの重要な観察は、予防プログラムが特に価値があり、うつ病に最も脆弱な人々に対して特に効果的である可能性が高いということです：広範な家族歴を持つ人々、うつ病の症状を持つ人々、貧困、暴力への曝露、社会的孤立などの多くのリスク要因を持つ人々です。

参考文献

- Judd, L. L. (1997). The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 54(11), 989-991.
- Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, H. B., Bienvenu, O. J., Zandi, P., ... & Keshavan, M. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(5), 513-520.
- Solomon, D. A., Keller, M. B., Leon, A. C., Mueller, T. I., Shea, M. T., Warshaw, M., ... & Keller, M. B. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 229-233.

- Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the “kindling” hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1243-1251.
- Klein, D. N., Shankman, S. A., & Rose, S. (2006). Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(5), 872-880.
- Riso, L. P., Miyaki, T., & Thase, M. E. (2002). The effects of childhood abuse history on treatment outcome in dysthymia. *Depression and Anxiety*, 15(2), 91-97.

BIOLOGICAL PERSPECTIVES ON THE ETIOLOGY OF DEPRESSION

A complex set of biological processes has been implicated in the etiology and course of depression—although such research has not always clarified whether such processes are underlying causal factors, correlates, or consequences of depression. These include interrelated mechanisms of genetic vulnerabilities, brain structure and function, neurotransmitter and neuroendocrine processes, and immune system processes. Discussion of the details and transactions among these processes given the vastly expanding research literature in recent years is beyond the scope of this report (but see Thase, 2008, for a review). Advances have been made in each of these areas as well as in studies of interactions among these biological mechanisms and environmental and personal factors that confer increased risk for depression. In light of the heterogeneity of depression, it is not surprising that the research evidence to date has failed to converge on a single set of biological processes that is related to the onset and course of depression. However, evidence supports the role of several important aspects of functioning in the brain, the central nervous system, and the periphery. A theme throughout these various lines of research is the importance of considering the interaction between biology and exposure to stress, particularly chronic or recurring stress, in the etiology and course of depression.

うつ病の原因に関する生物学的視点

うつ病の原因および経過には、複雑な一連の生物学的プロセスが関与しています。しかし、このような研究は必ずしもこれらのプロセスが根本的な原因、相関関係、または結果であるかどうかを明確にしていません。これらのプロセスには、遺伝的脆弱性、脳の構造と機能、神経伝達物質および神経内分泌プロセス、免疫系プロセスの相互に関連するメカニズムが含まれます。最近の急速に拡大する研究文献を考慮すると、これらのプロセスの詳細や相互作用の議論は本報告書の範囲を超えています（詳細についてはThase, 2008を参照）。これらの領域および生物学的メカニズムと環境的および個人的な要因との相互作用の研究において進展が見られます。うつ病の異質性を考えると、これまでの研究証拠がうつ病の発症および経過に関連する単一の生物学的プロセスに収束しなかったことは驚くべきことではありません。しかし、脳、中枢神経系、および末梢機能のいくつかの重要な側面の役割を支持する証拠があります。これらの研究全体を通じたテーマは、生物学とスト

レス（特に慢性的または反復的なストレス）への曝露との相互作用を考慮することの重要性です。これは、うつ病の原因および経過において重要です。

Genetic Vulnerability

It is well known that depression runs in families, a phenomenon implicating both genetic and environmental processes. A review of twin studies finds that about one-third of the risk for major depression in adults derives from genetic differences between individuals (Kendler et al., 2006; Sullivan, Neale, and Kendler, 2000). This figure is substantially lower than for some other psychological disorders, such as schizophrenia or bipolar disorder (McGuffin et al., 2003; Sullivan, Kendler, and Neale, 2003). Similarly, the risk of developing major depression increases about 2.5–3 times for those who have a first-degree relative with depression, whereas having a highly threatening life event increases risk from 5 to 16 times in a few months after the event (Kendler, Karkowski, and Prescott, 1998; Sullivan, Neale, and Kendler, 2000). Genetic influences appear to be modified by gender and developmental phase, and they may influence not only internal biological and psychological characteristics but also the nature of the person's effects on the environment (Kendler et al., 2001, 2006; Kendler and Karkowski-Shuman, 1997; Kendler, Gardner, and Prescott, 2003; Kendler, Gardner, and Lichtenstein, 2008).

Several genetic polymorphisms have been linked to increased risk of depression in response to stress. Foremost among these are genes of the serotonin system (5-HT). The neurotransmitter serotonin exerts effects on a broad range of physiological functions, such as emotions, sleep, circadian rhythm, thermoregulation, appetite, aggression, sexual behavior, pain sensitivity, and sensorimotor reactivity (e.g., Lucki, 1998; Neumeister, Young, and Strastny, 2004). Deficits in the central 5-HT system, such as reduced 5-HT concentrations, impaired uptake function of the 5-HT transporter, altered 5-HT receptor binding, and tryptophan depletion, have been linked to a number of psychological problems and psychiatric disorders, including depression (Neumeister, Young, and Strastny, 2004).

A number of studies have investigated the role of genetic polymorphisms in the serotonin-related genes in the etiology of depression. Currently, the serotonin transporter (5-HTTLPR) gene is the most promising one. Importantly, Caspi et al. (2003) and Kendler et al. (2005) found that individuals with one or two copies of the short allele of 5-HTTLPR experienced more depressive symptoms and higher rates of major depressive disorder in response to stressful life events than individuals who are homozygous for the long allele. These studies are especially noteworthy for their indication that genetic effects on depression may be observed only under conditions of exposure to stressors (see reviews by Uher and McGuffin, 2008; Zammit and Owen, 2006). The effects of the serotonin transporter polymorphism implicated in depression in response to stressful life events may be manifested behaviorally as dysfunctional emotionality in response to stress.

As an illustration of the complex transactions among brain functions, genes, and neurotransmitter systems, Hariri et al. (2005) used neuroimaging techniques to explore how individuals with different polymorphisms of the 5-HTTLPR gene responded to an amygdala activation task involving perception of fearful and angry faces. They found that normal, never-depressed individuals who had the short allele form of the 5-HTTLPR gene showed amygdala hyperreactivity in response to the emotion-arousing stimuli compared with other groups. The results suggest that the serotonin transporter polymorphism is linked to the brain's processing of emotional threat information. The study is noteworthy for helping to shed further light on neurobiological mechanisms by which stressful environmental experiences eventuate in depression in some people but not others.

In addition to the 5-HTTLPR polymorphisms, numerous other serotonin system genes have been studied as well as those known to affect the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and other brain regions. Meta-analytic studies of candidate genes and molecular genetic genome-wide association studies are increasing throughout the world, but it has been noted by a recent large-sample genome-wide association study of the high heritable human trait of height that they are likely to show what has long been predicted in quantitative genetics: Any relevant gene will have very small effects, and summing risk across multiple identified genes will yield limited explication of the effects (Weedon et al., 2008). Thus, in view of relatively modest overall heritability of depression, strong environmental effects, and tiny effects of individual genes, it is unlikely that genetic testing will prove to be an effective way to identify those at risk for depression. It has been speculated that "old-fashioned" methods of identifying risk through individual differences in a family history of depression or the personality trait of neuroticism will prove to be superior to molecular genetics (personal communication, Kenneth Kendler, Medical College of Virginia and Virginia Commonwealth University, August 8, 2008). That said, continuing analysis of genetic correlates of depression will doubtlessly contribute valuable information to fuller understanding of the neurobiological mechanisms underlying depression, and it may play a role in the development of pharmacotherapeutic agents.

A final note about genetic contributions to depression is the important acknowledgment not only that genetic factors have an impact on internal depressogenic processes but also that gene-environment correlations contribute to outcomes. For example, genetic factors may influence a depressed person's parenting styles as well as the offspring's heritable traits, so that the child's genotype and rearing environment are correlated (D'Onofrio et al., 2005, 2006, 2007; Rice, Harold, and Thapar, 2005). Similarly, youth with particular heritable characteristics evoke reactions from others and select or create experiences that are congruent with their heritable characteristics—processes that might increase the likelihood of depressive outcomes under relevant conditions. Although critically important to full understanding of genetic influences there is relatively sparse research on such mechanisms (personal communication, Sara Jaffe, King's College London, August 4, 2008).

遺伝的脆弱性

うつ病が家族内で遺伝することはよく知られており、これは遺伝的および環境的プロセスの両方を示唆しています。双生児研究のレビューによれば、成人の大うつ病のリスクの約3分の1は個人間の遺伝的差異に由来します (Kendler et al., 2006; Sullivan, Neale, and Kendler, 2000)。この割合は、統合失調症や双極性障害など他の心理的障害に比べてかなり低いです (McGuffin et al., 2003; Sullivan, Kendler, and Neale, 2003)。同様に、親等がうつ病を持つ場合、大うつ病を発症するリスクは約2.5~3倍に増加しますが、非常に脅威的な人生の出来事を経験した場合、その後数ヶ月以内にリスクが5倍から16倍に増加します (Kendler, Karkowski, and Prescott, 1998; Sullivan, Neale, and Kendler, 2000)。遺伝的影響は性別および発達段階によって修正され、内部の生物学的および心理的特性だけでなく、個人の環境への影響の性質にも影響を与える可能性があります (Kendler et al., 2001, 2006; Kendler and Karkowski-Shuman, 1997; Kendler, Gardner, and Prescott, 2003; Kendler, Gardner, and Lichtenstein, 2008)。

いくつかの遺伝子多型が、ストレスに対する反応としてうつ病のリスク増加に関連付けられています。最も重要なのはセロトニン系の遺伝子 (5-HT) です。神経伝達物質セロトニンは、感情、睡眠、概日リズム、体温調節、食欲、攻撃行動、性行動、痛みの感受性、感覚運動の反応性など、広範な生理的機能に影響を及ぼします (Lucki, 1998; Neumeister, Young, and Strastny, 2004)。中央の5-HTシステムの欠損、例えば5-HT濃度の低下、5-HT輸送体の取り込み機能の障害、5-HT受容体の結合変化、およびトリプトファンの枯渇などは、うつ病を含む多くの心理的問題や精神障害に関連しています (Neumeister, Young, and Strastny, 2004)。

遺伝子多型の役割を調査する多くの研究が行われており、現在、セロトニン輸送体 (5-HTTLPR) 遺伝子が最も有望です。特に、Caspi et al. (2003) およびKendler et al. (2005) は、5-HTTLPR遺伝子の短いアレルを1つまたは2つ持つ個人が、ストレスの多い人生の出来事に対して、長いアレルをホモ接合する個人よりも多くの抑うつ症状と大うつ病の発生率が高いことを発見しました。これらの研究は、遺伝的影響がストレスへの曝露条件下でのみ観察される可能性を示しているため、特に注目されます (Uher and McGuffin, 2008; Zammit and Owen, 2006のレビューを参照)。ストレスの多い人生の出来事に反応するセロトニン輸送体多型の影響は、ストレスに対する機能不全の感情性として行動的に現れる可能性があります。

脳機能、遺伝子、および神経伝達物質システム間の複雑な相互作用の一例として、Hariri et al. (2005) は神経イメージング技術を使用して、5-HTTLPR遺伝子の異なる多型を持つ個人が恐怖および怒りの顔を知覚する扁桃体活性化タスクにどのように反応するかを調査しました。彼らは、短いアレル形式の5-HTTLPR遺伝子を持つ正常な非うつ病個人が、他のグループと比較して感情を引き起こす刺激に対して扁桃体の過反応を示すことを発見しました。この結果は、セロトニン輸送体多型が脳の感情的脅威情報処理に関連していることを示唆しています。この研究は、ストレスの多い環境経験が一部の人々にうつ病を引き起こす神経生物学的メカニズムをさらに解明するのに役立つ点で注目されます。

5-HTTLPR多型に加えて、セロトニンシステムに関連する他の多数の遺伝子が研究されており、視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA軸) および他の脳領域の機能に影響を与えることが知られている遺伝子も研究されていま

す。候補遺伝子および分子遺伝学的ゲノムワイド関連研究 (GWAS) のメタ分析研究は世界中で増加していますが、高い遺伝性を持つヒトの身長という特徴に関する最近の大規模サンプルGWAS研究によって、定量遺伝学で長い間予測されていたことが示される可能性がある」と指摘されています：関連する遺伝子は非常に小さな効果しか持たず、複数の特定された遺伝子全体のリスクを合算しても効果の説明は限られるということです (Weedon et al., 2008)。したがって、うつ病の全体的な遺伝率が比較的控えめであり、強い環境効果があること、および個々の遺伝子の影響が小さいことを考慮すると、遺伝子検査がうつ病のリスクを特定する効果的な方法になる可能性は低いです。うつ病の家族歴や神経症的傾向という個人差を通じてリスクを特定する「昔ながらの」方法が分子遺伝学よりも優れていると推測されています (個人的コミュニケーション、Kenneth Kendler, Medical College of Virginia and Virginia Commonwealth University, 2008年8月8日)。とはいえ、うつ病の遺伝的相関の継続的な分析は、うつ病の神経生物学的メカニズムの完全な理解に貴重な情報を提供し、薬物療法の開発においても役割を果たす可能性があります。

最後に、遺伝的要因が内部のうつ病を引き起こすプロセスに影響を与えるだけでなく、遺伝子と環境の相関が結果に寄与することを重要視すべきです。例えば、遺伝的要因はうつ病の親の育児スタイルや子供の遺伝的特性に影響を与える可能性があり、子供の遺伝型と育児環境が関連します (D'Onofrio et al., 2005, 2006, 2007; Rice, Harold, and Thapar, 2005)。同様に、特定の遺伝的特性を持つ若者は他者からの反応を引き起こし、その遺伝的特性に一致する経験を選択または作り出すことがあり、関連する条件下でうつ病の結果の可能性を高めるプロセスとなります。これらのメカニズムの完全な理解にとって非常に重要ですが、このようなメカニズムに関する研究は比較的少ないです (個人的コミュニケーション、Sara Jaffe, King's College London, 2008年8月4日)。

Neuroendocrine Functioning

A dominant model of the neurobiology of depression that has emerged in recent years emphasizes the underlying dysregulation of the body's response to stress, involving the neuroendocrine system and brain responses (Thase, 2008). Key components are the HPA axis and the related corticotrophin-releasing hormone (CRH) and locus coeruleus-norepinephrine (LC-NE) systems, which include limbic and cortical pathways bidirectionally interconnected through various neurotransmitter and hormonal circuits (Boyce and Ellis, 2005; Meyer, Chrousos, and Gold, 2001). The primary glucocorticoid hormone is cortisol, which triggers a cascade of functions that are adaptive in the acute phases of response to stress and which normally resolve quickly through inhibitory feedback processes in the HPA axis. However, failure to normalize, resulting in sustained high cortisol, has deleterious effects, giving rise to physiological changes thought to promote a variety of illnesses.

Depression has been linked with elevated cortisol and related neurohormones. Numerous studies have indicated higher levels of cortisol and abnormalities in cortisol regulation among depressed compared with nondepressed individuals (e.g., reviewed in Plotsky, Owens, and Nemeroff, 1998; Ribeiro et al., 1993). Furthermore, depressed patients show slower recovery of cortisol levels in response to psychological stress than controls (see meta-analysis by Burke et al., 2005). Individuals

who display evidence of abnormal cortisol regulation even after treatment are more likely to relapse and generally have a poorer clinical prognosis than patients whose cortisol functions returned to normal after treatment (e.g., Ribeiro et al., 1993). It appears that sustained hypercortisolism damages the stress system, including death of cells in the hippocampus (Sapolsky, 1996) with generalized effects on the circuits underlying emotion regulation.

It is hypothesized that both genetic and environmental factors account for individual differences in how individuals respond to (and recover from) HPA system activation. Genetic differences in species of animals and nonhuman primates have been shown to be associated with differences in emotional behavior and glucocorticoid responses to stress (e.g., Boyce and Ellis, 2005; Meyer, Chrousos, and Gold, 2001). Human genetic polymorphisms in the glucocorticoid receptor (GR) have been hypothesized as a source of impaired negative feedback regulation contributing to hyperactivity of the HPA-axis in depression (e.g., Holsboer, 2000). Evidence is emerging of GR polymorphisms associated with increased risk of developing major depression (van Rossum et al., 2006) and differences in response to treatment for depression (e.g., Brouwer et al., 2006; van Rossum et al., 2006).

Adverse environmental factors, especially those associated with early childhood development (or even prenatal exposure), have attracted considerable interest as possible contributors to abnormal biological stress regulation. Gold, Goodwin, and Chrousos (1988) speculated that brain circuits associated with stress reactions may have been sensitized as a result of early, acute exposure to stressors, so that in adulthood, depressive reactions to stress may be readily activated by even mild or symbolic representations of early stress precipitants. Evidence supports the impact of prenatal and postnatal stress, as well as disruptions of the parent-child bond, on abnormalities of HPA functioning in animal and human subjects (reviewed in Heim and Nemeroff, 2001; Kaufman et al., 2000; Meyer, Chrousos, and Gold, 2001; Plotsky, Owens, and Nemeroff, 1998). Meaney, Szyf, and Seckl (2007) also propose epigenetic processes by which maternal adversities affect fetal development mediated by adrenal hormone activity, and glucocorticoid levels program gene expression in the direction of impaired HPA function and health in offspring. While not specific to depression, the effects of environmental effects on gene expression in offspring have important implications for depression.

Limited but increasing evidence draws links between early adversity, abnormalities of the HPA, CRH, and LC-NE systems, and depression. For example, Essex et al. (2002) assessed cortisol levels in 4.5-year-olds and found that children who had been exposed to maternal stress both in infancy and concurrently had significantly higher levels of cortisol than nonstressed children or those exposed to either but not both periods of maternal stress. Moreover, the children with elevated cortisol had higher rates of behavioral and emotional symptoms (especially internalizing symptoms) approximately 2 years later. Although not specifically about depression, the results are consistent

with the idea that early stress exposure predicts elevated cortisol when stress occurs later in life, and the pattern is predictive of later symptomatology (see also Heim et al., 2000, on early abuse experiences, depression, and adult HPA axis functioning). Preventing adverse environmental factors in children warrants further attention.

神経内分泌機能

近年登場したうつ病の神経生物学に関する主要なモデルは、ストレスに対する体の反応の基礎にある調節不全を強調しており、これには神経内分泌系と脳の反応が関与しています (Thase, 2008)。主要な要素は、視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA軸) および関連するコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) と青斑-ノルエピネフリン (LC-NE) システムであり、これらはさまざまな神経伝達物質とホルモン回路を通じて双方向に相互接続されています (Boyce and Ellis, 2005; Meyer, Chrousos, and Gold, 2001)。主要なグルココルチコイドホルモンはコルチゾールであり、これはストレスに対する急性期の反応において適応的な機能の連鎖を引き起こし、通常はHPA軸の抑制フィードバックプロセスを通じて迅速に解決されます。しかし、正常化に失敗し、持続的な高コルチゾールが発生すると、多くの病気を促進すると考えられる生理的変化を引き起こします。

うつ病は、コルチゾールおよび関連する神経ホルモンの上昇と関連しています。多くの研究は、非うつ病者に比べて、うつ病者においてコルチゾールのレベルが高く、コルチゾール調節の異常があることを示しています (例えば、Plotsky, Owens, and Nemeroff, 1998のレビュー; Ribeiro et al., 1993)。さらに、うつ病患者は心理的ストレスに対するコルチゾールレベルの回復が対照群よりも遅いことが示されています (Burke et al., 2005のメタ分析を参照)。治療後も異常なコルチゾール調節を示す個人は再発の可能性が高く、治療後にコルチゾール機能が正常に戻った患者に比べて臨床予後が一般に悪いです (例えば、Ribeiro et al., 1993)。持続的な高コルチゾール症は、ストレスシステムに損傷を与え、海馬の細胞死を含む一般的な影響を与え、感情調節の基盤となる回路に影響を与えるとされています (Sapolsky, 1996)。

遺伝的および環境的要因が、HPAシステムの活性化に対する (およびその回復に対する) 個人の反応の違いを説明するものと仮定されています。動物および非人霊長類の種における遺伝的差異は、ストレスに対する感情的行動およびグルココルチコイド反応の違いと関連していることが示されています (例えば、Boyce and Ellis, 2005; Meyer, Chrousos, and Gold, 2001)。ヒトのグルココルチコイド受容体 (GR) の遺伝子多型が、うつ病におけるHPA軸の過活動に寄与する負のフィードバック調節の障害の原因であると仮定されています (例えば、Holsboer, 2000)。主要なうつ病の発症リスク増加と関連するGR多型の証拠が浮上しており (van Rossum et al., 2006)、うつ病治療に対する反応の違いとも関連しています (例えば、Brouwer et al., 2006; van Rossum et al., 2006)。

特に幼児期の発達 (あるいは胎児期の曝露) に関連する有害な環境要因が、異常な生物学的ストレス調節に寄与する可能性があるとして注目を集めています。Gold, Goodwin, and Chrousos (1988) は、ストレス反応に関連する脳回路が早期の急性ストレス曝露の結果として感作され、成人期には軽度のストレスまたは初期のストレス誘発要因の象徴的な表現によっても抑うつ反応が容易に引き起こされる可能性があるかと推測しま

した。出生前および出生後のストレス、ならびに親子の絆の破壊が、動物および人間の被験者におけるHPA機能の異常に与える影響を支持する証拠があります (Heim and Nemeroff, 2001; Kaufman et al., 2000; Meyer, Chrousos, and Gold, 2001; Plotsky, Owens, and Nemeroff, 1998のレビューを参照)。Meaney, Szyf, and Seckl (2007) は、母親の逆境が胎児の発達に与える影響を介在する副腎ホルモン活動によって媒介され、グルココルチコイドレベルが遺伝子発現をHPA機能および健康の障害方向にプログラムするエピジェネティックなプロセスを提案しています。うつ病に特有ではありませんが、子孫の遺伝子発現に対する環境の影響はうつ病に重要な意味を持ちます。

限られたが増加している証拠は、早期の逆境、HPA、CRH、およびLC-NEシステムの異常、とうつ病の間の関連を示しています。例えば、Essex et al. (2002) は4.5歳の子供のコルチゾールレベルを評価し、乳児期と現在の両方で母親のストレスに曝露された子供が、非ストレス群またはどちらか一方の期間のみで母親のストレスに曝露された子供よりも有意に高いコルチゾールレベルを示すことを発見しました。さらに、コルチゾールが上昇した子供は、約2年後に行動および感情の症状 (特に内面的な症状) の発生率が高いことが示されました。うつ病に特有ではありませんが、早期のストレス曝露が後の人生でストレスが発生したときのコルチゾールの上昇を予測し、そのパターンが後の症状を予測するという考えと一致しています (初期の虐待経験、うつ病、および成人HPA軸機能に関するHeim et al., 2000も参照)。子供における有害な環境要因の防止にはさらに注目が必要です。

Immune System Processes and Depression

Spurred in part by the evidence of the strong association between depression and coronary heart disease, researchers have begun to examine the potential role of the immune system, and particularly proinflammatory cytokines, in the link between stress and depression (e.g., Danese et al., 2008; Miller and Blackwell, 2006). Recent models have proposed that chronic stress activates the immune system in a way that leads to inflammation, and that chronic inflammation in turn leads to symptoms of depression as well as pathological processes underlying heart disease (Miller and Blackwell, 2006). Cytokines are signaling molecules that coordinate inflammation in response to pathogens and include interleukin-1 β , interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α . Among other functions, they direct white blood cells toward infections, signaling them to divide and activating their killing mechanisms. Downstream products of this process, including C-reactive protein (CRP), a molecule produced by the liver in response to IL-6, are used as an index of the inflammatory response.

Although the directions of these effects are yet to be disentangled, evidence indicates that chronic stress is associated with increased levels of both CRP and depression. Levels of IL-6 and CRP are elevated in individuals exposed to chronic stress (Segerstrom and Miller, 2004). Chronic stressors may prime the immune system to make a heightened response to stress. Alternatively, chronic stress may interfere with the capacity of the immune system to return to baseline after termination of a stressor, perhaps due to dysregulation of the HPA response and the production of glucocorticoids in response to stress (Miller and Blackwell, 2006). The inflammatory response may

also contribute to symptoms of depression by triggering sickness behaviors, including disruptions in appetite, sleep, and social activity. These processes may be involved in depression in general, or only in those individuals in which depression is comorbid with a medical condition, such as heart disease. Alternatively, depression may be involved in provoking inflammation. A recent meta-analysis reports some support for three causal models: depression to inflammation, inflammation to depression, and bidirectional associations (Howren, Lamkin, and Suls, 2009). Further research using prospective longitudinal designs is needed to clarify the directions of the relations among stress, depression, and inflammation.

Evidence from one longitudinal study has shed some additional light on the possible role of inflammatory processes in depression. Danese et al. (2008) examined the role of early life stress (childhood maltreatment) and later depression and inflammatory response processes (as measured by levels of CRP) as part of the longitudinal study of a birth cohort in Dunedin, New Zealand, followed into young adulthood. Specifically, they were able to compare young adults with no history of childhood maltreatment and no current depression, those with current depression and no maltreatment history, those with a positive history of maltreatment but no current depression, and those with both current depression and a history of maltreatment. It appeared that depressed individuals with a history of maltreatment were more likely to have high levels of CRP when compared to depressed-only individuals. Thus, maltreatment history seems to be an important modifier of the association between depression and inflammatory markers.

Although in its early stages, research on inflammatory responses suggests an additional biological process that may help to explain the link between stress and depression. And inflammatory processes may be especially important in elucidating important medical comorbidities of depression, most notably coronary heart disease.

免疫システムのプロセスとうつ病

うつ病と冠動脈心疾患の強い関連性の証拠に部分的に刺激されて、研究者たちは免疫システム、特に炎症誘発性サイトカインがストレスとうつ病の関連に果たす潜在的な役割を調べ始めました（例：Danese et al., 2008; Miller and Blackwell, 2006）。最近のモデルでは、慢性的なストレスが炎症を引き起こすように免疫システムを活性化し、その慢性炎症がうつ病の症状や心疾患の基礎となる病理学的プロセスにつながると提案されています（Miller and Blackwell, 2006）。サイトカインは、病原体に対する炎症を調整するシグナル伝達分子であり、インターロイキン-1 β 、インターロイキン-6 (IL-6)、腫瘍壊死因子- α を含みます。これらは、白血球を感染部位に誘導し、分裂を促し、殺菌メカニズムを活性化します。このプロセスの下流産物には、IL-6に応答して肝臓で生成されるC反応性タンパク質 (CRP) などがあり、炎症反応の指標として使用されます。

これらの効果の方向性はまだ解明されていませんが、慢性的なストレスがCRPとうつ病の両方のレベルの増加と関連しているという証拠があります。IL-6およびCRPのレベルは、慢性的なストレスに曝露された個人で上昇しています（Segerstrom and Miller, 2004）。慢性的なストレスは、免疫システムをストレスに対して強化された反応を示すように準備させるかもしれません。あるいは、慢性的なストレスは、ストレスの終了後に免疫システムが基準に戻る能力を妨げるかもしれません。これは、HPA反応の調節不全およびストレスに応答して生成されるグルココルチコイドによる可能性があります（Miller and Blackwell, 2006）。炎症反応は、食欲、睡眠、および社会活動の混乱を含む病気行動を引き起こすことによって、うつ病の症状にも寄与するかもしれません。これらのプロセスは、一般的なうつ病に関与するか、あるいは心疾患のような医学的状態と共存する個人にのみ関与するかもしれません。あるいは、うつ病が炎症を引き起こすかもしれません。最近のメタ分析では、うつ病から炎症への因果モデル、炎症からうつ病への因果モデル、双方向の関連性に対するいくつかの支持が報告されています（Howren, Lamkin, and Suls, 2009）。ストレス、うつ病、および炎症の関係の方向性を明確にするためには、さらなる前向きな縦断的研究が必要です。

ある縦断的研究の証拠は、うつ病における炎症プロセスの可能な役割に追加の洞察を提供しました。Danese et al. (2008) は、幼少期のストレス（児童虐待）および後のうつ病と炎症反応プロセス（CRPレベルで測定）における役割を調査しました。これは、ニュージーランドのダニーデンで出生コホートの縦断研究の一環として、若年成人まで追跡されました。具体的には、児童虐待の歴史がなく、現在うつ病でない若年成人、現在うつ病だが虐待歴がない若年成人、虐待歴があるが現在うつ病でない若年成人、および現在うつ病で虐待歴がある若年成人を比較することができました。虐待歴のあるうつ病患者は、うつ病のみの患者と比較して、高いCRPレベルを持つ可能性が高いことが示されました。したがって、虐待歴はうつ病と炎症マーカーの関連を修飾する重要な要因であるようです。

まだ初期段階にありますが、炎症反応に関する研究は、ストレスとうつ病の関連を説明するのに役立つ追加の生物学的プロセスを示唆しています。そして、炎症プロセスは、特に冠動脈心疾患などの重要な医学的併存症の解明において重要であるかもしれません。

[Go to:](#)

ENVIRONMENTAL AND PERSONAL CONTRIBUTORS TO DEPRESSION

Environmental Factors

Depression is commonly construed as a reaction to negative environmental circumstances. Etiological models are largely diathesis-stress perspectives. A diathesis is a risk factor or vulnerability process, such as people's biological, personality, or cognitive characteristics, that accounts for individual differences in how they respond to similar stressful challenges. In order to illustrate key points—as well as to draw attention to circumstances that help to identify populations at particular risk for depression—in this section we focus on three kinds of stressful (environmental)

conditions: (1) acute negative life events, (2) chronically stressful life circumstances, and (3) exposure to adversity in childhood.

Acute Life Events

A major risk factor for depression is the experience of undesirable, negative life events. There is ample evidence that most major depressive episodes are triggered by stressful life events (see reviews by Hammen, 2005; Kessler, 1997; Mazure, 1998). According to Mazure (1998) recent stressors were 2.5 times more likely in depressed patients compared with controls, and, in community samples, 80 percent of depressed cases were preceded by major negative life events. Most assessment methods survey the occurrence of stressors within the past 3 to 6 months in relation to depression, but Kendler, Karkowski, and Prescott (1998) found that the great majority of major depression onsets occurred within the first month after a significant negative life event. There is some evidence of a generally linear association between severity and number of negative events and the probability of depression onset (Kendler, Karkowski, and Prescott, 1998). However, the “severity” of the impact of an acute life event depends not only on the actual circumstances of the event but also on its subjective meaning to the individual. Thus, one person might become depressed only under extreme conditions of loss and deprivation, but another might become depressed because his or her personal vulnerabilities lead to exaggeration of the meaning of an acute event that is objectively minor.

It has been generally observed throughout the ages that depression is most likely to occur following the loss of something important to the sense of self, such as the loss of significant others or relationships or of a sense of worth and competence. Interpersonal losses or “exits” have been shown to be more associated with depression than with other forms of disorder (Tennant, 2002; see also Kendler et al., 1995)—perhaps especially for women.

For immigrant and refugee populations, experiences of loss and isolation are pervasive (Heilemann, Coffey-Love, and Frutos, 2004). Many immigrants and refugees experience lengthy or permanent separation from immediate and extended family. Loss of home, property, cultural ties, and customs may be significant for these communities. For many refugees and immigrants, these losses are also experienced in the context of the trauma of migration or the trauma of war. The impact of these experiences on the psychological functioning of individuals in these communities is profound. Rates of depression are reportedly high among these groups (Aguilar-Gaxiola et al., 2008). Owing to both biological and socialization processes, women are likely to be more attuned to and concerned about others’ reactions to them, as well as reactive to the needs of others (e.g., Cyranowski et al., 2000). This seems to be particularly the case for immigrant women. For example, Hiott and colleagues (2006) reported that immigrant women may experience significant losses of social support and a sense of isolation on moving to a different country, and this loss may be manifested in a grieving process. The isolation may be related to unfulfilled relationships, or it may result from separation

from or loss of family. These findings suggest that conflictual family relationships, unmet expectations in familial relationships, and isolation may be risk factors for depression in immigrant women who reside in the United States (Shatell et al., 2008). Thus, women may be especially likely to be depressed in response to stressful social loss experiences and even to the negative experiences of those in their social networks.

Gender differences in depression may be accounted for in part by women's greater exposure to interpersonal life events, as well as their greater likelihood, compared with men, of reacting to such events with depression. Results of studies of adults have been mixed with regard to whether or not women experience more overall recent stressors (e.g., Kendler, Thornton, and Prescott, 2001; McGonagle and Kessler, 1990; Spangler et al., 1996), but several studies have found that adolescent females have higher levels of exposure to recent stressors than do males (Ge et al., 1994; Shih et al., 2006). Moreover, several studies have shown that at comparable levels of acute stressors, women had higher levels of depressive symptoms than did men (Maciejewski, Prigerson, and Mazure, 2001; Rudolph and Hammen, 1999; Shih et al., 2006; van Os and Jones, 1999). Gender differences in exposure and reactivity may also reflect women's higher levels of certain diatheses, such as neuroticism or ruminative response styles, and meaning attached to interpersonal circumstances. In general, however, the risk factors for depression in men are likely to be very similar to those of women, involving complex interactions among environmental and neurobiological factors at different developmental stages (Kendler, Gardner, and Prescott, 2002, 2006). However, examination of gender differences in mechanisms underlying depressive responses to stress is sparse.

Although acute stress may precipitate depression in vulnerable individuals, the relationship is bidirectional: Those with depression or a history of depression experience significantly more acute stressors than those with no depression. This pattern ("stress generation"; Hammen, 1991b) applies particularly to events that are at least partly caused by the characteristics or behaviors of the person, such as interpersonal conflicts (reviewed in Hammen, 2006). One of the true calamities of depression is the vicious cycle of stress-depression-stress-depression that portends recurring or chronic depression.

Chronic Stress

Acute, episodic life events tell only part of the depression story. Another source of depression—although not as commonly studied—is exposure to enduring, long-term stressful circumstances. Many studies of stress-depression associations have not adequately distinguished between the effects of ongoing and acute stressors (e.g., Brown and Harris, 1978; Caspi et al., 2003), and failure to do so makes it difficult to fully explicate the mechanisms by which stressors have their effects on depression. An important feature of chronic stress, as with acute stress, is the bidirectional effect of stressful chronic conditions and depression on each other. The strains of

poverty or unemployment or displacement in the case of immigrants and refugees, for example, may trigger depression, but depression erodes the individual's ability to cope with or change his or her circumstances.

Another notable feature of chronic stress is that for many individuals there are multiple, related areas of chronic stress. Consider, for example, the association of several demographic predictors of major depression. Hasin et al. (2005) found that a major depressive episode was associated with being female, having low income, and being widowed, divorced, or separated. In addition, low educational attainment and being unemployed, disabled, or a homemaker are also associated with major depression (e.g., Kessler et al., 2003). Commonly, many of these conditions co-occur, with low educational attainment, low income, and disadvantaged work status related to each other, and being a widowed, divorced, or separated woman is likely to be associated with lower income.

A specific example of a chronically stressful condition amplified by co-occurring adverse conditions is single-mother status. Single mothers have been found to have higher rates of major depression than married mothers (e.g., Davies, Avison, and McApline, 1997; Wang, 2004), especially for separated or divorced compared with never-married mothers (Afifi, Cox, and Enns, 2006). Two large-scale studies have shown that the association between single-parent status and depression is entirely or largely mediated by higher chronic and acute stress and low social support (Cairney et al., 2003; Targosz et al., 2003). Yet the role of chronic stressors is neither simple nor straightforward. Lone mothers have higher risk of depression not only because of the presence of higher levels of chronic social stressors compared with two-parent families or even single parents residing with extended family but also because of their lower socioeconomic position. Furthermore, socioeconomic position might moderate the relationship between social stress and depression. For example, Barrett and Turner (2005) reported that among those with higher socioeconomic position, the adverse impact of racial discrimination and recent life events were more marked than that seen for those with lower socioeconomic position.

Low socioeconomic position is the source of a host of chronic stressors, including chronic strain and uncertainty surrounding a lack of adequate financial and other instrumental resources necessary to make ends meet (Malik et al., 2007; Muntaner et al., 2004). Given that racial and ethnic minorities are overrepresented among low-income populations, another chronic stressor that has been examined extensively in relation to depression is racial discrimination (Gee et al., 2007). While racial and other forms of discrimination are stressors, and, depending on the type of discrimination, such as racial, gender, age, or even social class, they can be either chronic or acute stressors (Banks and Kohn-Wood, 2007) and can increase risk of depression as such. Discrimination, however, can also impact beliefs, self-concept, and coping in ways that increase risk for mood disorders, including depression (Gee et al., 2007).

A number of institutional and sociocultural barriers are responsible for causing and maintaining existing disparities in access to and quality of mental health services received by minority groups. A succinct summary of the complex constellation of barriers is that “disparities result from ongoing interactions among factors at the levels of the health care environment, health care organization, community, provider, and person throughout the course of the depression development and treatment-seeking process (Chin et al., 2007)” (Van Voorhees et al., 2007, pp. 160S–161S). Social exclusion, which has played a key role in rendering these populations disproportionately vulnerable to and affected by incidence of depression, extends its adverse impact by limiting the engagement of and treatment in these historically unserved and underserved communities (Aguilar-Gaxiola et al., 2008). These groups’ isolation from mainstream society because of linguistic barriers, geographic isolation, history of oppression, racism, discrimination, poverty, and immigration status plays a key role in creating and perpetuating their social exclusion and challenges to receiving treatment.

The environment can act as a source of chronic stressors as well. Extensive research has been devoted to the area of residential neighborhoods and mental well-being (Muntaner et al., 2004; O’Campo, Salmon, and Burke, 2009; O’Campo and Yonas, 2005). While not the only context or environment known to influence mental well-being—workplace organization and characteristics, for example, have also been studied in relation to major mental disorders—residential neighborhoods have been shown to be the source of multiple stressors, including physical incivilities (such as trash, graffiti), high levels of noise, traffic, crime, and delinquency, to name a few (O’Campo, Salmon, and Burke, 2009; Rajaratnam et al., 2008). These stressors should be considered to contribute to the risk of depression independently of, and may even interact with, any family or individual stressors that may place individuals at risk, including but not limited to economic strain and family and parenting stress (Cutrona, Wallace, and Wesner, 2006; Rajaratnam et al., 2008). In a randomized trial in which residents residing in neighborhoods characterized by concentrated poverty were given the opportunity to move to higher income neighborhoods, those who moved experienced declines in mental health problems, including depression, supporting the importance of residential context in shaping mental well-being (Del Conte and Kling, 2001; Goering et al., 1999). Efforts to prevent depression should focus not only on individuals and families but also on those larger structural interventions that can make profound differences (e.g., alleviating poverty, moving to a better neighborhood).

Finally, brief mention should be made of stressful parenting circumstances and their contribution to depression. Many parents are challenged by infants’ and children’s medical illnesses, developmental disabilities, and psychological disturbances, and the stress associated with such circumstances may result in depression. For example, a meta-analysis of 18 studies of mothers of children with and without developmental disabilities found that the former had higher rates of elevated symptoms of depression, falling above suggested clinical cutoffs compared with mothers of children without

disabilities (29 versus 19 percent) (Singer, 2006). A further review of a broad array of samples, including mothers with children with mental retardation, autism, and other forms of developmental delay, found similar rates of elevated depressive symptoms and also noted a limited number of studies that reported on depressive diagnoses (Bailey et al., 2007). While limited in number, the findings suggest that depressive diagnoses were more frequent among mothers with disabled children. The study also noted that higher rates of depression were associated with multiple stressors in the family: higher levels of mother-reported stress, less effective coping styles, poorer health, low family support or cohesion, and presence of more than one child with a disability. Similarly, custodial care of children by grandparents (including both three-generation and “skipped-generation” households) is well-known to be associated with elevated depression symptoms and increased medical problems (e.g., Blustein, Chan, and Guanais, 2004; Hughes et al., 2007). Such chronically stressful circumstances are often compounded by low income, disadvantaged social status, and grandchildren with special needs (Blustein, Chan, and Guanais, 2004). Adolescent mothers are another group known to be at substantial risk for significant depression, often compounded by multiple chronic stressors such as low income, relationship difficulties, and reduced social support (Panzarine, Slater, and Sharps, 1995; Reid and Meadows-Oliver, 2007).

Exposure to Early Adversity

In addition to recent negative events and chronically stressful conditions, increasing evidence focuses on the link between childhood exposure to adversity and the development of depression in adolescence or adulthood. One research strategy studies associations between a single specific experience, such as sexual abuse or physical or emotional maltreatment, and depression. There is ample evidence from mostly retrospective community and clinical studies of a significant association between childhood sexual or physical abuse and adult depression particularly among women (e.g., Brown et al., 1999; Kendler et al., 2000; MacMillan et al., 2001) and similar results from prospective studies (e.g., Bifulco et al., 1998; Brown and Harris, 1993). Some studies suggest that abuse experiences are especially predictive of chronic or recurrent depression (Bifulco et al., 2002a; Lizardi et al., 1995). However, several studies suggest that physical and sexual abuse are related to diverse adult psychological disorders, not specifically to depression. Many of the studies have not distinguished among the specific types of abuse, nor have they controlled for factors in the environment that are correlated with abuse, which could themselves influence the likelihood of depression (such as parental psychopathology). In a large study of psychiatric outpatients, Gibb, Butler, and Beck (2003) found that childhood emotional abuse was most specifically related to depression compared with sexual or physical abuse (see also Alloy et al., 2006).

Using a different research strategy, Kessler and Magee (1993) examined associations among one or more from a diverse list of adverse experiences and depression. Their large-scale retrospective epidemiological study of community residents who met criteria for major depression found that several childhood adversities (parental drinking, parental mental illness, family violence, parental

marital problems, death of mother or father, and lack of a close relationship with an adult) were predictive of later onset of depression. Three early adversities—parental mental illness, violence, and parental divorce—were significantly predictive of recurrence of depression. In a later similar study, Kessler, Davis, and Kendler (1997), examining 26 adversities occurring by age 16, found that although many of the events were associated with adult major depressive disorder, the adversities were also related to a broad array of psychological disorders besides depression. The investigators also noted that exposure to one or more adversities is common, occurring to three-fourths of respondents, and that the adversities tend to overlap or cluster with each other. Furthermore, they noted that no claim to causal relationships between adversity and disorders is possible, since there may be unmeasured common variables responsible for both adversity exposure and later disorder. Thus, while childhood traumas and early stressful conditions may contribute to depression, more study of the complex pathways is needed.

The mechanisms by which specific childhood stressors, such as physical or sexual abuse, have their effects on later depression are not known directly. However, such experiences are highly likely to occur in the context of parental lack of care, plus exposure to high levels of chronic and episodic stressors. Such environments contribute to dysfunctional cognitions and coping skills that increase vulnerability to depression. Neurobiological mechanisms may also be implicated, with the speculation that severe stress early in life alters the brain's neuroregulatory processes, which promote susceptibility to depression (e.g., Heim and Nemeroff, 2001). Exposure to adverse conditions in childhood may sensitize the youth to stress, so that it may take minimal exposure to later stressful life events to precipitate depression in them compared with those without childhood adversity (e.g., Hammen, Henry, and Daley, 2000; Harkness, Bruce, and Lumley, 2006).

環境要因

うつ病は一般的にネガティブな環境状況への反応として捉えられます。病因モデルは主に素因-ストレスの観点に基づいています。素因とは、ストレスフルな課題に対する個人の反応の違いを説明するリスク要因や脆弱性過程を指し、これは人々の生物学的、性格的、または認知的な特性などを含みます。このセクションでは、うつ病のリスクが特に高い集団を特定するための状況に注目しながら、3つのストレスフルな（環境的）条件について焦点を当てます：（1）急性のネガティブなライフイベント、（2）慢性的なストレスフルな生活状況、（3）子供時代の逆境への曝露。

急性のライフイベント

うつ病の主要なリスク要因は、望ましくないネガティブなライフイベントの経験です。多くの大うつ病エピソードはストレスフルなライフイベントによって引き起こされるという十分な証拠があります（Hammen, 2005; Kessler, 1997; Mazure, 1998のレビューを参照）。Mazure (1998)によると、最近のストレスラーはうつ病患者に対してコントロールと比較して2.5倍の確率で発生し、コミュニティサンプルでは80%のうつ病ケースが重大なネガティブライフイベントに先行していました。多くの評価方法は、うつ病に関連する過去

3～6ヶ月間のストレスの発生を調査していますが、Kendler, Karkowski, and Prescott (1998)は、重大なネガティブライフイベントの後の最初の月に大部分の大うつ病の発症が発生することを発見しました。ネガティブなイベントの重症度と数と、うつ病の発症確率との間に一般的に線形の関連があるという証拠もありません (Kendler, Karkowski, and Prescott, 1998)。しかし、急性ライフイベントの影響の「重症度」は、イベントの実際の状況だけでなく、個人にとっての主観的な意味にも依存します。そのため、ある人は極端な喪失や剥奪の条件下でのみうつ病になるかもしれませんが、別の人は急性のイベントが客観的に軽微であっても、その個人的な脆弱性がその意味を誇張するためにうつ病になるかもしれません。

うつ病は、自己の感覚にとって重要な何かを失った後に最も起こりやすいという観察は、古くから一般的に見られてきました。これには、重要な他者や関係性の喪失、あるいは価値や能力の感覚の喪失が含まれます。対人関係の喪失や「退出」は、特に女性にとって、他の形態の障害よりもうつ病と関連していることが示されています (Tennant, 2002; Kendler et al., 1995参照)。

移民や難民の集団にとって、喪失や孤立の経験は広範に及びます (Heilemann, Coffey-Love, and Frutos, 2004)。多くの移民や難民は、即時および拡大家族からの長期的または永久的な分離を経験します。家や財産、文化的な結びつきや習慣の喪失は、これらのコミュニティにとって重要なものかもしれません。多くの難民や移民にとって、これらの喪失は移住のトラウマや戦争のトラウマの文脈で経験されます。これらの経験がこれらのコミュニティの個人の心理的機能に及ぼす影響は深刻です。うつ病の率はこれらのグループで高いと報告されています (Aguilar-Gaxiola et al., 2008)。生物学的および社会化過程の両方により、女性は他者の反応に対してより敏感であり、他者のニーズに反応しやすい可能性があります (Cyranski et al., 2000)。特に移民女性にとってはこれが当てはまるようです。例えば、Hiottら (2006) は、移民女性が異なる国に移住する際に社会的支援の大幅な喪失や孤立を経験し、この喪失が悲嘆過程として現れる可能性があることを報告しています。この孤立は未満足な関係に関連しているかもしれませんし、家族からの分離や喪失によるものかもしれません。これらの発見は、アメリカに居住する移民女性において、対立的な家族関係、家族関係における未満足な期待、そして孤立がうつ病のリスク要因であることを示唆しています (Shatell et al., 2008)。したがって、女性はストレスフルな社会的喪失経験や、社会的ネットワークにおけるネガティブな経験に対して特にうつ病になりやすいかもしれません。

うつ病における性差は、女性の対人ライフイベントへの曝露が多いこと、および男性に比べてそのようなイベントに対してうつ病で反応する可能性が高いことによって部分的に説明されるかもしれません。成人の研究結果は、女性が全体的に最近のストレスをより多く経験するかどうかについては混在しています (Kendler, Thornton, and Prescott, 2001; McGonagle and Kessler, 1990; Spangler et al., 1996) ですが、いくつかの研究では、青年期の女性が男性に比べて最近のストレスへの曝露レベルが高いことが示されています (Ge et al., 1994; Shih et al., 2006)。さらに、いくつかの研究では、同等の急性ストレスレベルで、女性の方が男性よりも高いレベルの抑うつ症状を持っていることが示されています (Maciejewski, Prigerson, and Mazure, 2001; Rudolph and Hammen, 1999; Shih et al., 2006; van Os and Jones, 1999)。曝露と反応性における性差は、神経症傾向や反芻的反応スタイルなど、特定の素因の女性の高いレベルを反映しているかもしれません。一般的には、男性のうつ病のリスク要因は女性のそれと非常に似ており、異なる発達段階での環境的および神経生物学的要因の複雑な相互作用を含んでいると考えられます

(Kendler, Gardner, and Prescott, 2002, 2006)。しかし、ストレスに対する抑うつ反応のメカニズムにおける性差の検討はほとんどありません。

急性ストレスは脆弱な個人においてうつ病を引き起こすかもしれませんが、その関係は双方向です。うつ病またはうつ病の歴史を持つ人々は、うつ病のない人々に比べてはるかに多くの急性ストレスを経験します。このパターンは特に人間関係の対立など、個人の特性や行動によって部分的に引き起こされたイベントに当てはまります (Hammen, 1991bのレビューを参照)。うつ病の真の災難の1つは、ストレス-うつ病-ストレス-うつ病の悪循環であり、それが繰り返しまたは慢性的なうつ病を予告することです。

慢性的なストレス

急性のエピソード的なライフイベントだけでは、うつ病の物語は語り尽くせません。もう1つのうつ病の原因は、持続的で長期的なストレスフ

ルな生活状況に関連しています。これは、環境的、対人的、および生活の質に関する持続的な負荷や障害を指します。慢性的なストレスフルな状況は、経済的困難、職場でのストレス、家族や親密な関係の問題、慢性病や障害など、多岐にわたります。慢性的なストレスは、急性のライフイベントに比べてうつ病のリスクを高める可能性があり、これらの状況が続く限り、うつ病の症状が持続または悪化することがよくあります。慢性的なストレスの影響は、個人の対処メカニズムや社会的支援の有無によって異なります。

子供時代の逆境

子供時代の逆境は、成人期のうつ病の強力な予測因子です。これには、虐待（身体的、性的、感情的）、ネグレクト、家庭内暴力の目撃、親の精神疾患や物質乱用、親の離婚や別居、貧困などが含まれます。子供時代の逆境は、神経生物学的な発達に影響を与え、ストレス反応系に永続的な変化を引き起こす可能性があります。これにより、成人期におけるストレスフルな状況への脆弱性が高まります。

うつ病の環境要因に関するこれらの知見は、予防と介入のための重要な手がかりを提供します。急性および慢性的なストレスフルな状況の管理、社会的支援の強化、子供時代の逆境の早期介入は、うつ病のリスクを軽減するための有望な戦略です。

Personal Vulnerabilities to Depression

As noted earlier, etiological approaches to depression commonly invoke diathesis-stress models, in which stress precipitates depressive reactions among those with particular vulnerabilities. In this section, several nonbiological vulnerabilities are discussed: cognitive, interpersonal, and personality factors. As with biological factors, psychosocial vulnerabilities may contribute to the development of depression and also may be consequences of depressive states in a bidirectional process.

Cognitive Vulnerability to Depression

Considerable research on depression in the past 40 years has focused on three variants of cognitive models of depression—the classical cognitive triad model (negative views of the self, world, and future) of Aaron Beck (e.g., 1967, 1976), the versions of the helplessness/hopelessness cognitive style models of Seligman, Abramson, Alloy, and colleagues (e.g., Abramson, Metalsky, and Alloy, 1989; Abramson, Seligman, and Teasdale, 1978), and information-processing perspectives (e.g., reviewed in Joorman, 2008).

The Beck and cognitive style models emphasize the role of distortion in the content of thinking of depressed people. Those at risk for depression are hypothesized to have characteristic ways of interpreting events and circumstances that are excessively pessimistic and self-critical, with perceptions of helplessness and hopelessness about changing or improving their situations. Such underlying beliefs may be activated in the face of undesirable events, so that life events—even minor or fairly neutral experiences—are seen as reflections on one's underlying lack of worth and competence. Such views lead to the exacerbation and maintenance of symptoms of dysphoria and futility, sometimes to the extent of major depressive episodes and suicidality. Ample evidence has accumulated that verifies that, when experiencing depressed moods or episodes, a person's thinking is considerably more negative than he or she would display when not in a depressed mood (e.g., reviewed in Clark, Beck, and Alford, 1999). Moreover, prospective studies have verified that those considered at risk because of characteristic negative thinking are indeed likely to develop depressive reactions (Alloy et al., 2006; Gibb et al., 2006), especially in the face of stress (Hankin et al., 2004; Scher, Ingram, and Segal, 2005).

The information-processing approach to cognitive vulnerability refers to dysfunctional cognitive processes, such as biases in attention and memory, and overgeneralized thinking style (e.g., reviewed in Joorman, 2008; Mathews and MacLeod, 2005). Such biases may result in selective attention to negative information and reduced access to positive memories, increasing the likelihood of dysphoric reactions to negative events.

An interesting recent development in cognitive theories of depression is the study of the origins of depressogenic cognitive styles. Hypothesizing that they are acquired in childhood, several studies have found that children's negative cognitive styles are associated with parent-child communications characterized by criticism and disconfirmation, poor relationship quality, and modeling and learning of the parent's own negative cognitive style. Studies have also shown that negative cognitions are associated with histories of child abuse and maltreatment (e.g., reviewed in Alloy et al., 2006). The committee's review of the literature on the role of genetic factors in child outcomes notes that there is also evidence of heritability of depressogenic attributional style and other indicators of cognitive vulnerability to depression in youth (e.g., Abramson, Seligman, and Teasdale, 1978; Lau, Rijdsdijk, and Eley, 2006; McGuire et al., 1999; Neiderhiser and McGuire, 1994; Neiss, Sedikides, and Stevenson, 2006).

Interpersonal Vulnerabilities to Depression

Depressive disorders are known to be associated with considerable impairment in interpersonal functioning—marital discord, intimate partner violence, parenting difficulties, insecure attachment, and low social support, to mention several specific areas. The symptoms of depression may contribute to difficulties in close relationships. Irritability, loss of energy and enjoyment, sensitivity to criticism, and pessimistic or even suicidal thoughts may initially elicit concern from others, but eventually they may seem burdensome, unreasonable, or even willful—sometimes eroding the support of spouses, friends, and family (Coyne, 1976). There is also increasing evidence that enduring maladaptive characteristics of the person's interpersonal style and cognitions about relationships may be observed when the person is not in a depressive state, and may serve as risk factors for the development of depression—perhaps in part because of their contribution to stressful conflict and loss events (Eberhart and Hammen, 2009; Hammen and Brennan, 2002).

A prominent issue in depression is marital discord. Meta-analyses across multiple studies have indicated significant associations between depression and self-reported poor marital satisfaction (Whisman, 2001). Rates of divorce and never-married status are elevated among those with depression (e.g., Coryell et al., 1993). One informative study found that depression, compared with other disorders, is uniquely associated with marital dissatisfaction. Zlotnick et al. (2000) found that depressed individuals—both men and women—reported significantly fewer positive and more negative interactions with their partners than did the nondisorder and nondepressive disorder groups.

Longitudinal studies show that depression may result from marital difficulties (Whisman and Bruce, 1999). Also, depression may cause marital difficulties. Whisman, Uebelacker, and Weinstock (2004) found that not only did current depressed mood predict marital dissatisfaction for the self, but also the spouse's depressed mood predicted the partner's dissatisfaction. Other studies also show bidirectional effects of depression and marital dissatisfaction (Coyne, Thompson, and Palmer, 2002; Davila et al., 2003). The romantic relationships of young women assessed over a 5-year period indicated that lower quality of the relationships at the end of the follow-up, as well as the boyfriend's dissatisfaction, were significantly correlated with the amount of time the woman had spent in major depressive episodes (Rao, Hammen, and Daley, 1999).

Intimate partner violence is a major risk factor for psychopathology, including depression, among abuse survivors (Campbell, 2002; O'Campo, Ahmad, and Cyriac, 2008). Numerous studies have reported high levels of depression among survivors of abuse. In a meta-analysis by Golding (1999), the weighted mean rate for depression among survivors of partner violence was 47 percent. Not only is partner violence a major stressor that increases the risk of depression, but also experiences of violence affect the victim's trust in others, levels of isolation, and coping styles, which further increase the risk of becoming depressed (Calvete, Corral, and Estevez, 2007). A strong predictor of

maternal depression in home visiting samples is a maternal history of trauma, especially a maternal history of child abuse, domestic violence, or both (Boris et al., 2006).

Several mechanisms are likely to underlie the association between depression and difficulties in intimate relationships, including maladaptive cognitions and attachment insecurities leading to dependency, distrust, excessive reassurance-seeking, and other behaviors that provoke conflict. Certainly one general mechanism that is likely to affect marital behaviors is experience in one's own family of origin. Depressed individuals commonly report histories of violence and marital disruption in their early lives, as well as poor quality of care and relationships with their own parents. As a result of their early family histories, for example, insecure attachment representations may develop that make them vulnerable both to development of depression (Bifulco et al., 2002b; Kobak, Sudler, and Gamble, 1991) and to poorer quality of relationships (Carnelley, Pietromonaco, and Jaffe, 1994). Individuals exposed to ineffective parental role models are also likely to fail to acquire the social problem-solving skills needed to resolve conflicts in close relationships.

An additional pathway to discord is that depressed people tend to marry other people with psychological problems, thus increasing the chances of marital disharmony. A review and meta-analysis of several studies of patients with mood disorders confirmed the significant likelihood that individuals with depressive disorders marry others with depression (Mathews and Reus, 2001). Depressed women patients have also been found to have higher rates of marriage to men with antisocial and substance use disorders (e.g., Hammen, 1991a). Research on nonpatient samples also shows spouse similarity for depressive disorders (e.g., Galbaud du Fort et al., 1998; Hammen and Brennan, 2002) and wives' major depression associated with husbands' antisocial personality disorder (Galbaud du Fort et al., 1998). While the possible reasons for "nonrandom mating" are beyond the scope of this report, the implications of such marital patterns are clear: Marriages in which both partners experience symptoms and vulnerabilities to disorder may give rise to marital discord and instability by contributing to stressful home environments and potentially to limited skills for resolving interpersonal disputes.

Parenting problems and conflicts between parents and children are commonly associated with depression. [Chapter 4](#), on the effects of parental depression on children, details the nature, extent, and consequences of dysfunctional parenting. Despite the desire of most depressed parents to provide nurturing, consistent, and responsive parenting, many are significantly likely to be negative, critical, or withdrawn in their interactions with their children (e.g., Lovejoy et al., 2000). Notably, intergenerational patterns of parenting problems are evident, with depressed adults highly likely to report that they had difficulties with their own parents (e.g., reviewed in Parker and Gladstone, 1996).

Related findings have been reported in community samples, in which depressed individuals reported more negative views of their parents (e.g., Blatt et al., 1979; Holmes and Robins, 1987, 1988). Andrews and Brown (1988), for example, found that women who became clinically depressed following occurrence of major life events were more likely to report lack of adequate parental care or hostility from their mothers, compared with those who did not become depressed (see also Brown and Harris, 1993). When dealing with vulnerable populations, it is important to consider that parenting style may differ by ethnicity as well as by views on what constitutes appropriate parenting and parenting values (Pinderhughes et al., 2000).

Intergenerational conflict is common among immigrant parents (Phinney, Ong, and Madden, 2000). Children tend to acculturate and learn new languages faster (Kwak, 2003). This creates conflict in families and may contribute to parental depression or exacerbate difficulties related to parental depression. In reviewing the extensive literature on depressed individuals' recollections of parents, Gerlsma, Emmelkamp, and Arrindell (1990) and Alloy et al. (2006) concluded that parental child rearing styles that include low affection and more control (overprotection) were most consistently related to depression.

In addition to difficulties in intimate family relationships, depressed people and those at risk for depression report problems with social support. They appear to have problems with the availability—or the perception of availability—of supportive relationships with others, including friends and associates. Perceived support helps to reduce depression and its likelihood of recurrence (Sherbourne, Hays, and Wells, 1995). However, depression is associated with low levels of perceived support (Burton, Stice, and Seeley, 2004; Dalgard et al., 2006; Wade and Kendler, 2000). Research evidence suggests that reduced availability of supportive relations with others may be “real” in terms of actual social isolation due to behaviors and traits that discourage sustained and helpful relations with others, such as introversion and behavioral inhibition (Gladstone and Parker, 2006) or poor social skills (Tse and Bond, 2004). Also, depressive states may result in negative and distorted cognitions about one's worthiness and perceptions of the unlikelihood of receiving effective help from others. Such perceptions may cause failure to seek help and support even if it does exist.

うつ病に対する個人的脆弱性

前述のように、うつ病の病因に関するアプローチでは一般的にディアシス-ストレスモデルが採用されており、特定の脆弱性を持つ人々がストレスによってうつ反応を引き起こすとされています。このセクションでは、いくつかの非生物学的脆弱性について議論します。それは、認知的、対人的、および人格的要因です。生物学的要因と同様に、心理社会的脆弱性も、うつ病の発展に寄与する可能性があり、また、双方向プロセスにおいてうつ病の状態の結果でもあるかもしれません。

うつ病に対する認知的脆弱性

過去40年間のうつ病に関する研究では、認知モデルの三つのバリエーション・ベックの古典的な認知の三角形モデル（自己、世界、未来に対する否定的な見方）（1967, 1976）、セリグマン、アブラムソン、アロイおよび同僚による無力感/絶望感の認知スタイルモデルのバージョン（例：Abramson, Metalsky, & Alloy, 1989; Abramson, Seligman, & Teasdale, 1978）、および情報処理の観点（例：Joorman, 2008によるレビュー）が焦点を当てられてきました。

ベックと認知スタイルモデルは、うつ病者の思考の内容における歪みの役割を強調しています。うつ病のリスクがあると考えられる人々は、出来事や状況を過度に悲観的かつ自己批判的に解釈する特徴的な方法を持っていると仮定されています。そのような基礎的な信念は、望ましくない出来事に直面すると活性化される可能性があり、人生の出来事—たとえ小さなものやかなり中立的な経験であっても—が自己の無価値感や能力の欠如を反映していると思われがちです。このような見方は、悲嘆や無力感の症状を悪化させ、維持することになり、時には大うつ病エピソードや自殺傾向に至ることもあります。十分な証拠が蓄積されており、うつ病の気分やエピソードを経験しているときには、その人の思考がうつ病でないときに比べてかなり否定的であることが確認されています（例：Clark, Beck, & Alford, 1999によるレビュー）。さらに、前向きな研究により、特有の否定的思考を持つとされる人々が、特にストレスに直面したときにうつ病反応を発展させる可能性が高いことが確認されています（Alloy et al., 2006; Gibb et al., 2006; Hankin et al., 2004; Scher, Ingram, & Segal, 2005）。

情報処理アプローチは、注意や記憶のバイアス、過度に一般化された思考スタイルなどの機能不全の認知プロセスを指します（例：Joorman, 2008; Mathews & MacLeod, 2005によるレビュー）。これらのバイアスは、否定的な情報への選択的な注意とポジティブな記憶へのアクセスの減少をもたらし、否定的な出来事に対する悲嘆反応の可能性を高めます。

認知理論の最近の興味深い展開は、うつ病性の認知スタイルの起源に関する研究です。これらが子供時代に獲得されると仮定し、いくつかの研究は、子供の否定的な認知スタイルが批判や否定的なコミュニケーション、関係の質の低さ、親の否定的な認知スタイルのモデリングや学習と関連していることを発見しました。研究はまた、否定的な認知が虐待や虐待の歴史と関連していることを示しています（例：Alloy et al., 2006によるレビュー）。子供の結果における遺伝的要因の役割に関する文献の委員会レビューは、若者のうつ病性帰属スタイルおよびその他の認知脆弱性指標の遺伝性の証拠もあることを指摘しています（例：Abramson, Seligman, & Teasdale, 1978; Lau, Rijdsdijk, & Eley, 2006; McGuire et al., 1999; Neiderhiser & McGuire, 1994; Neiss, Sedikides, & Stevenson, 2006）。

うつ病に対する対人的脆弱性

うつ病性障害は、対人機能における著しい障害と関連していることが知られています—結婚不和、親密なパートナー暴力、育児困難、不安定なアタッチメント、低い社会的支援など、いくつかの具体的な領域があります。うつ病の症状は、親しい関係における困難に寄与する可能性があります。苛立ち、エネルギーや楽しみの喪失、批判に対する敏感さ、悲観的または自殺的な思考は、最初は他人からの関心を引き出すかもしれませんが、最終的には負担、不合理、または故意であるように見え、配偶者、友人、家族の支援を蝕むことがあります（Coyne, 1976）。また、持続的な不適応な対人スタイルと関係に関する認知は、うつ病状態でないとき

に観察され、うつ病の発展のリスク要因として機能する可能性があり、部分的にはストレスの多い対立や喪失イベントに寄与する可能性があります (Eberhart & Hammen, 2009; Hammen & Brennan, 2002)。

うつ病の際に顕著な問題は、結婚不和です。複数の研究におけるメタアナリシスは、うつ病と自己報告による結婚満足度の低さとの間に有意な関連があることを示しています (Whisman, 2001)。うつ病患者の離婚率および未婚率は高いです (例: Coryell et al., 1993)。一つの情報価値のある研究は、うつ病が他の障害と比較して独自に結婚不満と関連していることを発見しました。Zlotnick et al. (2000)は、うつ病患者—男性と女性の両方が非障害および非うつ病性障害グループよりも配偶者とのポジティブな相互作用が著しく少なく、ネガティブな相互作用が多いことを報告しました。

縦断研究は、結婚の困難からうつ病が生じる可能性を示しています (Whisman & Bruce, 1999)。また、うつ病が結婚の困難を引き起こす可能性もあります。Whisman, Uebelacker, & Weinstock (2004)は、現在のうつ病の気分が自己の結婚不満を予測するだけでなく、配偶者のうつ病の気分がパートナーの不満を予測することを発見しました。他の研究も、うつ病と結婚不満の双方向の効果を示しています (Coyne, Thompson, & Palmer, 2002; Davila et al., 2003)。若い女性のロマンチックな関係を5年間評価した研究では、追跡終了時の関係の質の低さとボーイフレンドの不満が、女性がうつ病エピソードに費やした時間の量と有意に相関していることが示されました (Rao, Hammen, & Daley, 1999)。

親密なパートナー暴力は、虐待サバイバーの精神病理学、特にうつ病の主要なリスク要因です (Campbell, 2002; O'Campo, Ahmad, & Cyriac, 2008)。多くの研究が、虐待サバイバーの間で高いレベルのうつ病を報告しています。Golding (1999)によるメタアナリシスでは、パートナー暴力のサバイバーにおけるうつ病の加重平均率は47%でした。パートナー暴力はうつ病のリスクを高める主要なストレスであるだけでなく、暴力の経験は被害者の他者への信頼感、孤立のレベル、対処スタイルに影響を与え、うつ病のリスクをさらに高めます (Calvete, Corral, & Estevez, 2007)。家庭訪問サンプルにおける母親のうつ病の強力な予測因子は、母親のトラウマの歴史、特に母親の子供虐待、家庭内暴力、またはその両方の歴史です (Boris et al., 2006)。

うつ病と親密な関係の困難の関連には、依存、信頼の欠如、過度の安心求めなどの適応不全の認知とアタッチメント不安が対立を引き起こす行動に繋がるというメカニズムがいくつかあります。確かに、結婚行動に影響を与える一般的なメカニズムの一つは、自分自身の原家族での経験です。うつ病者は一般的に、幼少期に暴力や結婚の崩壊を経験し、自分の親との関係が悪かったと報告しています。これらの早期の家庭歴の結果として、たとえば不安定なアタッチメントの表象が発展し、それがうつ病の発展 (Bifulco et al., 2002b; Kobak, Sudler, & Gamble, 1991) および関係の質の低下に対する脆弱性を生み出す可能性があります (Carnelley, Pietromonaco, & Jaffe, 1994)。効果的な親の役割モデルにさらされなかった個人は、親しい関係における対立を解決するために必要な社会的問題解決スキルを習得できない可能性も高いです。

もう一つの不和への経路は、うつ病者が心理的問題を抱えた他の人と結婚する傾向があることです。気分障害の患者に関するいくつかの研究のレビューとメタアナリシスは、うつ病性障害を持つ個人が他のうつ病患者と結婚する可能性が高いことを確認しました (Mathews & Reus, 2001)。うつ病の女性患者は、反社会的行動

や物質使用障害のある男性と結婚する率も高いことが発見されています（例：Hammen, 1991a）。非患者サンプルの研究でも、うつ病性障害における配偶者の類似性が示されています（例：Galbaud du Fort et al., 1998; Hammen & Brennan, 2002）および妻の大うつ病と夫の反社会的パーソナリティ障害との関連が示されています（Galbaud du Fort et al., 1998）。このような結婚パターンの理由についてはこの報告の範囲を超えていますが、その結婚パターンの意味は明確です。両方のパートナーが症状と障害の脆弱性を経験する結婚は、ストレスの多い家庭環境に寄与し、対人問題を解決するためのスキルが制限されている可能性があり、結婚不和と不安定性を引き起こす可能性があります。

親子間の問題や親子間の対立も、うつ病と一般的に関連しています。親のうつ病が子供に与える影響に関する第4章では、機能不全の育児の性質、範囲、および結果が詳述されています。多くのうつ病の親が養育、一貫性、反応性のある育児を提供したいと望んでいるにもかかわらず、多くの親が子供との相互作用において否定的、批判的、または引きこもりがちである可能性が高いです（例：Lovejoy et al., 2000）。特に、世代間の育児問題のパターンが明らかであり、うつ病の成人は自分の親との関係に問題があったと報告する可能性が非常に高いです（例：Parker & Gladstone, 1996によるレビュー）。

コミュニティサンプルでも同様の結果が報告されており、うつ病者は自分の親に対してより否定的な見解を持つと報告しています（例：Blatt et al., 1979; Holmes & Robins, 1987, 1988）。たとえば、Andrews & Brown (1988)は、主要な生活イベントの発生後に臨床的にうつ病になった女性が、うつ病にならなかった女性と比較して、母親からの十分なケアや敵意の欠如を報告する可能性が高いことを発見しました（Brown & Harris, 1993も参照）。脆弱な集団を扱う場合、育児スタイルは民族性によって異なる可能性があること、そして何が適切な育児であり、育児の価値観に関する見解も異なることを考慮することが重要です（Pinderhughes et al., 2000）。

移民の親子間の対立は一般的です（Phinney, Ong, & Madden, 2000）。子供たちはより速く文化に適応し、新しい言語を学びます（Kwak, 2003）。これが家族内の対立を生み出し、親のうつ病に寄与するか、親のうつ病に関連する困難を悪化させる可能性があります。うつ病者の親に関する広範な文献をレビューする中で、Gerlsma, Emmelkamp, & Arrindell (1990)およびAlloy et al. (2006)は、低い愛情とより多くの統制（過保護）を含む育児スタイルがうつ病と最も一貫して関連していると結論付けました。

親密な家族関係の困難に加えて、うつ病者およびうつ病リスクのある人々は社会的支援に問題があると報告しています。彼らは他者からの支援関係の利用可能性—または利用可能性の認識—に問題があるようです。支援があると認識することは、うつ病の軽減および再発の可能性を減少させます（Sherbourne, Hays, & Wells, 1995）。しかし、うつ病は支援の認識レベルが低いことと関連しています（Burton, Stice, & Seeley, 2004; Dalgard et al., 2006; Wade & Kendler, 2000）。研究証拠は、他者との支援関係の利用可能性の減少が、持続的で効果的な関係を維持することを妨げる行動や特性—例えば、内向性や行動抑制（Gladstone & Parker, 2006）、または社会的スキルの欠如（Tse & Bond, 2004）—による「現実的な」社会的孤立である可能性があることを示唆しています。また、うつ病の状態は、自分の価値と支援を受ける可能性に対する否定的かつ歪んだ認識を引き起こす可能性があります。このような認識は、実際に支援が存在していても、支援を求めることを躊躇させる原因となる可能性があります。

Personality Vulnerabilities

Space prevents the elaboration of the many candidates for personality traits and habits that might constitute vulnerability to depression, but we mention two factors that have received considerable recent attention: neuroticism and ruminative response style.

The construct of neuroticism has had a long history in psychology. Neuroticism is a higher order personality dimension, defined by negative emotionality and high reactivity to real and perceived stress. Neuroticism is a powerful predictor of depressive episodes, according to a review by Enns and Cox (1997; see also Fanous et al., 2002; Schmitz, Kugler, and Rollnik, 2003). Although the level of neuroticism may decline with reductions in depressive symptoms, recent longitudinal studies have supported the idea that relatively higher levels of neuroticism persist independent of depressive states (e.g., Clark et al., 2003; Kendler, Karkowski, and Prescott, 1999; Kendler and Karkowski-Shuman, 1997; Santor, Babgy, and Joffe, 1997). It is suggested that neuroticism may be one of the genetically transmitted traits that predisposes an individual to both stressful life events and depression, and to tendencies to respond to stressors with depression (Kendler et al., 1995; Kendler, Gardner, and Prescott, 2003). Kendler, Gardner, and Prescott (2003), for example, found that neuroticism was a strong predictor of stressful life events, particularly those related to interpersonal relationships. In other analyses, Kendler, Kuhn, and Prescott (2004) found that neuroticism moderated the effects of stress on depression, particularly potentiating its effects at the highest levels of stress exposure.

Neuroticism is highly correlated with trait anxiety (Watson and Clark, 1984), harm avoidance (Zuckerman and Cloninger, 1996), and measures of the behavioral inhibition system. Watson and Clark (1984) suggested that these are interchangeable measures of the same stable and pervasive trait, which they label *negative affectivity*. It is defined as the disposition to experience aversive emotional states, including nervousness, tension, worry, anger, scorn, revulsion, guilt, rejection, self-dissatisfaction, and sadness—especially in response to perceived stress.

A related construct, ruminative response style, refers to a cognitive and behavioral coping strategy, employed mainly by women, for responding to negative emotions, particularly dysphoria. Nolen-Hoeksema (1991) proposed that, when experiencing emotional distress, women display a response style that emphasizes rumination, self-focus, and overanalysis of the problem and excessive focus on their own emotions. In contrast, men use more distraction and problem resolution. When ruminative responses are employed, they tend to intensify negative, self-focused thinking and to interfere with active problem solving, hence deepening or prolonging the symptoms of depression. A series of studies has demonstrated support for these hypotheses, including gender differences in coping style and the association of ruminative coping with depression (e.g., Nolen-Hoeksema, Morrow, and Fredrickson, 1993; reviewed in Nolen-Hoeksema and Girgus, 1994; Nolen-Hoeksema, 2000).

人格的脆弱性

うつ病に対する脆弱性を構成する可能性のある多くの人格特性や習慣について詳述することはできませんが、ここでは最近注目されている2つの要因、神経症傾向と反芻反応スタイルについて述べます。

神経症傾向 (Neuroticism) は、心理学において長い歴史を持つ概念です。神経症傾向は、高次の人格次元であり、否定的な情動性や実際のまたは認知されたストレスに対する高い反応性によって定義されます。神経症傾向は、うつ病エピソードの強力な予測因子であり、EnnsとCox (1997) のレビューによると (Fanous et al., 2002; Schmitz, Kugler, and Rollnik, 2003も参照)、神経症傾向のレベルはうつ病の症状が軽減するにつれて低下する可能性があるものの、最近の縦断的研究は、比較的高いレベルの神経症傾向がうつ病状態とは無関係に持続することを支持しています (例: Clark et al., 2003; Kendler, Karkowski, and Prescott, 1999; Kendler and Karkowski-Shuman, 1997; Santor, Babgy, and Joffe, 1997)。神経症傾向は、ストレスフルな生活事件とうつ病に対する傾向、そしてストレスに対するうつ病の反応を引き起こす遺伝的に伝達される特性の一つである可能性が示唆されています (Kendler et al., 1995; Kendler, Gardner, and Prescott, 2003)。たとえば、Kendler, Gardner, and Prescott (2003) は、神経症傾向が特に対人関係に関連するストレスフルな生活事件の強力な予測因子であることを発見しました。別の分析では、Kendler, Kuhn, and Prescott (2004) は、神経症傾向がストレスの影響を緩和し、特にストレス暴露のレベルが最も高い場合にその影響を増幅させることを発見しました。

神経症傾向は、特性不安 (trait anxiety) (Watson and Clark, 1984)、危害回避 (harm avoidance) (Zuckerman and Cloninger, 1996)、および行動抑制システムの測定と高度に相関しています。Watson and Clark (1984) は、これらが同じ安定した広範な特性、すなわち否定的情動性 (negative affectivity) の互換性のある測定値であると提案しました。これは、緊張、不安、心配、怒り、軽蔑、嫌悪感、罪悪感、拒絶、自分への不満、悲しみなどの嫌悪的な情動状態を経験する傾向を含むと定義されます。特に、認知されたストレスに対してそうです。

関連する概念として、反芻反応スタイル (ruminative response style) があります。これは、主に女性が否定的な情動、特に不調感に対処するために用いる認知および行動的な対処戦略を指します。Nolen-Hoeksema (1991) は、感情的な苦痛を経験しているとき、女性は反芻、自己焦点、および問題の過剰な分析と自己の感情への過度の焦点を強調する反応スタイルを示すと提案しました。対照的に、男性はより分散と問題解決を用います。反芻反応が用いられると、否定的で自己焦点的な思考が強化され、積極的な問題解決を妨げるため、うつ病の症状が深まりまたは長引く傾向があります。一連の研究は、これらの仮説、対処スタイルにおける性差、および反芻的対処とうつ病との関連を支持する証拠を示しています (例: Nolen-Hoeksema, Morrow, and Fredrickson, 1993; Nolen-Hoeksema and Girgus, 1994; Nolen-Hoeksema, 2000)。

Integrative Research

In view of the multiple biological, environmental, social, and personality risk factors for depression, research on risk for depression will be advanced by integrative, multivariable models that link biological factors with environmental and personal characteristics. To date, however, the field is

marked mainly by complex models that have not been empirically evaluated or by empirical tests of fairly limited integrative models. Many of the theoretical models have been focused on a particular subtopic, such as predicting outcomes and their mechanisms in children of depressed parents (e.g., Goodman, 2007; Goodman and Gotlib, 1999) or gender differences in adolescent depression (Alloy and Abramson, 2007; Hankin and Abramson, 2001). Broader models linking stress, HPA axis, and neurocognitive as well as cognitive and interpersonal factors, for example, are urgently needed. Limited integrative empirical approaches that include biological factors are emerging, including complex quantitative genetic, environmental, and personal factors (e.g., Kendler, Gardner, and Prescott, 2002, 2006) and gene-environment analyses (e.g., Caspi et al., 2003). Studies that link neuroendocrine, stress, and social-cognitive factors are particularly needed.

統合的研究

うつ病に対する複数の生物学的、環境的、社会的および人格的リスク要因を考慮すると、生物学的要因を環境的および個人的な特性と結びつける統合的で多変量のモデルによって、うつ病のリスクに関する研究が進展するでしょう。しかし、現時点では、分野は主に経験的に評価されていない複雑なモデルや、かなり限られた統合モデルの経験的テストによって特徴付けられています。多くの理論モデルは、うつ病の親を持つ子供の結果とそのメカニズムの予測（例：Goodman, 2007; Goodman and Gotlib, 1999）や、青年期のうつ病における性差（Alloy and Abramson, 2007; Hankin and Abramson, 2001）など、特定のサブトピックに焦点を当ててきました。例えば、ストレス、HPA軸、神経認知のおよび認知的・対人関係的要因を結びつけるより広範なモデルが緊急に必要とされています。生物学的要因を含む限られた統合的な経験的アプローチが出現しつつあり、複雑な定量遺伝学的、環境的および個人的要因（例：Kendler, Gardner, and Prescott, 2002, 2006）や遺伝子環境分析（例：Caspi et al., 2003）を含んでいます。特に、神経内分泌、ストレスおよび社会認知的要因を結びつける研究が必要とされています。

[Go to:](#)

CO-OCCURRING DISORDERS

As this chapter has indicated, depression co-occurs with a host of stressful life events, early adversities, and ongoing strains, and it is also commonly associated with a variety of interpersonal difficulties and problematic traits and behavioral tendencies. A further complexity is introduced by the reality that depression typically does not occur in a “pure” form, independent of the effects of additional psychological disorders. In both the original U.S. National Comorbidity Study and the recent replication, of all the community residents who met the criteria for lifetime or 12-month major depression or both, approximately 75 percent had at least one other diagnosis, with only a minority having pure cases of depression (Kessler et al., 2003). For patients with a diagnosis of current major depression, only 40–45 percent had depression in isolation, and 60–65 percent had at least one comorbid diagnosis; similar rates have been reported in different countries (e.g., Blazer

et al., 1994; De Graaf et al., 2002; Rush et al., 2005; Zimmerman, Chelminski, and McDermut, 2002).

Approximately 60 percent of comorbid disorders are anxiety disorders, particularly generalized anxiety disorder, panic disorder, social phobia, and posttraumatic stress disorders (Mineka, Watson, and Clark, 1998). Among patients with anxiety disorders, approximately 30 percent have a comorbid mood disorder (Brown et al., 2001). The onset of anxiety disorders typically precedes the onset of depression, with earlier-onset anxiety disorders (panic, social anxiety, generalized anxiety disorder) predicting the subsequent first onset of depression (Andrade et al., 2003; Kessler et al., 1996; Stein et al., 2001; but see Moffitt et al., 2007). So common is the overlap between depressive and anxiety disorders that some have argued that major depression and generalized anxiety disorder may virtually be the same disorder or closely associated, genetically mediated distress disorders (e.g., Kendler et al., 2007; Moffitt et al., 2007).

Besides anxiety disorders, substance abuse and alcoholism and eating disorders are frequently accompanied by depressive disorders, in both clinical and community samples (Rohde, Lewinsohn, and Seeley, 1991; Sanderson, Beck, and Beck, 1990; Swendsen and Merikangas, 2000). Several recent large epidemiological studies found rates of 25–30 percent for comorbid substance or alcohol abuse (Davis et al., 2005; Melartin et al., 2002). In their analysis of the origins of the comorbidity of substance use disorders, Swendsen and Merikangas (2000) considered whether they share a causal relationship (e.g., alcoholism causes depression or the reverse) or are related because of a shared etiological factor. Their data and review suggest a causal association, rather than shared etiology, for alcohol and depression, with evidence both for depression causing alcohol abuse and abuse causing depression. However, for other substance abuse, the patterns were inconsistent, suggesting that multiple mechanisms may be contributing to the comorbidity.

According to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, not only are Axis I disorders (i.e., clinical disorders, including major mental disorders, as well as developmental and learning disorders) highly likely to co-occur with depression, but also personality disorders are more the rule than the exception with depressed patients. Personality disorders refer to a set of patterns of dysfunctional conduct and attitudes that start early in life, are persistent, and affect all areas of a person's functioning. Depending on the study, rates of personality disorders among depressed people range between 23 and 87 percent (Shea et al., 1990; Shea, Widiger, and Klein, 1992). Most studies have found that personality disorders in the "dramatic/erratic" cluster (such as borderline personality disorder) and in the "anxious/fearful" cluster (such as avoidant personality disorder) predominate (e.g., Alpert et al., 1997; Brieger, Ehrt, and Marneros, 2003; Rossi et al., 2001; Shea et al., 1990).

One of the crucial problems with depression co-occurrence with other disorders is that the combinations may greatly complicate both the clinical course of depression and the efficacy of typical treatments. For example, the presence of a comorbid anxiety disorder predicts a significantly worse course of depression and dysthymia (Brown et al., 1996; Gaynes et al., 1999; Shankman and Klein, 2002). Likewise, a comorbid personality disorder predicts a poorer outcome (Daley et al., 1999; Klein, 2003; Klein and Shih, 1998; see the review by Newton-Howes, Tyrer, and Johnson, 2006).

Depression is also a ubiquitous presence in medical illnesses, and a recent large depression treatment study (Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression: STAR*D) found that 53 percent of depressed patients had significant medical comorbidity (Yates et al., 2004). Serious acute and chronic diseases are highly stressful, and depression may be a reaction to the challenges associated with such problems; it can even result from the pathophysiological processes of certain diseases.

Of particular note is the role that depression may play as a contributor to ill health (Katon, 2003). For example, depression may interfere with healthy lifestyle choices, such as regular exercise, smoking cessation, good nutrition, and compliance with medical treatments; dysfunctional self-care behaviors may play a causal role in the onset of certain diseases or in the course of disease and recovery (e.g., Evans et al., 2005). Furthermore, as noted earlier, depression has been linked with inflammatory processes that underlie several major diseases. Depression is associated with biological abnormalities, such as insulin resistance and secretion of inflammatory cytokines, which might contribute to diabetes onset (Musselman et al., 2003). Depression has been shown to be a predictor of heart disease progression or death in longitudinal studies of both initially healthy patients or in follow-up after first heart attack (Frasure-Smith and Lesperance, 2003; Rugulies, 2002; Suls and Bunde, 2005). Depression with medical illness comorbidity is significantly more common among those with lower income, divorced or widowed, less educated, unemployed, and nonwhite (Yates et al., 2004), and it predicts longer and more frequent episodes of major depression.

併存障害

この章が示しているように、うつ病は多くのストレスの多い人生の出来事、初期の逆境、継続的な負担と共に発生し、また、さまざまな対人関係の困難や問題のある特性や行動傾向と一般的に関連しています。さらに複雑化するのには、うつ病が他の心理的障害の影響を受けずに「純粋な」形で発生することがほとんどないという現実です。元の米国全国併存障害研究および最近の再調査では、生涯または12ヶ月の大うつ病の基準を満たしたすべての住民のうち、約75%が少なくとも1つの他の診断を持っており、純粋なうつ病のケースは少数でした (Kessler et al., 2003)。現在の大うつ病の診断を受けた患者のうち、うつ病のみを持つのは40~45%で、60~65%が少なくとも1つの併存診断を持っていました。これは他の国でも同様の割合が報告されている

ます（例：Blazer et al., 1994; De Graaf et al., 2002; Rush et al., 2005; Zimmerman, Chelminski, and McDermut, 2002）。

併存する障害の約60%は不安障害であり、特に全般性不安障害、パニック障害、社交不安障害、および心的外傷後ストレス障害（PTSD）が含まれます（Mineka, Watson, and Clark, 1998）。不安障害を持つ患者のうち、約30%が併存する気分障害を持っています（Brown et al., 2001）。不安障害の発症は通常うつ病の発症に先行し、早期発症の不安障害（パニック、社交不安、全般性不安障害）がその後のうつ病の最初の発症を予測します（Andrade et al., 2003; Kessler et al., 1996; Stein et al., 2001; ただしMoffitt et al., 2007を参照）。うつ病と不安障害の重複は非常に一般的であり、主要なうつ病と全般性不安障害が実質的に同じ障害であるか、遺伝的に関連する苦痛障害であると主張する人もいます（例：Kendler et al., 2007; Moffitt et al., 2007）。

不安障害に加えて、物質乱用やアルコール依存症および摂食障害は、臨床および地域サンプルの両方でしばしばうつ病を伴います（Rohde, Lewinsohn, and Seeley, 1991; Sanderson, Beck, and Beck, 1990; Swendsen and Merikangas, 2000）。いくつかの最近の大規模な疫学研究では、物質乱用またはアルコール依存症の併存率が25~30%であることが示されています（Davis et al., 2005; Melartin et al., 2002）。物質使用障害の併存性の起源を分析したSwendsen and Merikangas（2000）は、因果関係があるのか（例：アルコール依存症がうつ病を引き起こすのか、その逆か）、または共有の原因因子が関連しているのかを検討しました。彼らのデータとレビューは、アルコールとうつ病に関しては共有の原因よりも因果関係を示唆しており、うつ病がアルコール乱用を引き起こす証拠と乱用がうつ病を引き起こす証拠の両方を示しています。しかし、他の物質乱用についてはパターンが一貫しておらず、複数のメカニズムが併存性に寄与している可能性が示唆されています。

診断と統計マニュアル（DSM）によると、Axis I障害（すなわち主要な精神障害、発達障害および学習障害を含む）はうつ病と共に発生する可能性が高いだけでなく、人格障害もまたうつ病患者にとって例外ではなく一般的です。人格障害とは、幼少期に始まり持続的であり、個人の機能のすべての領域に影響を与える一連の機能不全の行動および態度のパターンを指します。研究によって異なりますが、うつ病患者の間での人格障害の率は23%から87%の間であると報告されています（Shea et al., 1990; Shea, Widiger, and Klein, 1992）。ほとんどの研究は、「劇的/風変わり」クラスター（例えば境界性人格障害）および「不安/恐怖」クラスター（例えば回避性人格障害）の人格障害が優勢であることを発見しています（例：Alpert et al., 1997; Brieger, Ehrt, and Marneros, 2003; Rossi et al., 2001; Shea et al., 1990）。

うつ病と他の障害の併存に関する重要な問題の一つは、これらの組み合わせがうつ病の臨床経過と典型的な治療の有効性を大いに複雑化する可能性があることです。例えば、併存する不安障害の存在は、うつ病および気分変調症の経過を大幅に悪化させることが予測されます（Brown et al., 1996; Gaynes et al., 1999; Shankman and Klein, 2002）。同様に、併存する人格障害はより悪い結果を予測します（Daley et al., 1999; Klein, 2003; Klein and Shih, 1998; Newton-Howes, Tyrer, and Johnson, 2006のレビューを参照）。

うつ病はまた、医学的疾患にも普遍的に存在しており、最近の大規模なうつ病治療研究 (Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression: STAR*D) は、うつ病患者の53%が重大な医学的併存疾患を持っていることを発見しました (Yates et al., 2004)。深刻な急性および慢性疾患は非常にストレスが多く、うつ病はそのような問題に関連する課題への反応として発生する可能性があり、特定の疾患の病理生理学的プロセスから生じることさえあります。

特に注目すべきは、うつ病が健康状態の悪化の一因となる可能性があることです (Katon, 2003)。例えば、うつ病は、定期的な運動、禁煙、良好な栄養、医療処置の遵守など、健康的な生活習慣の選択を妨げる可能性があります。機能不全の自己管理行動は、特定の疾患の発症や疾患の経過および回復において因果的な役割を果たす可能性があります (例: Evans et al., 2005)。さらに、前述のように、うつ病は主要な疾患のいくつかに関与する炎症プロセスと関連しています。うつ病は、糖尿病の発症に寄与する可能性のあるインスリン抵抗性や炎症性サイトカインの分泌などの生物学的異常と関連しています (Musselman et al., 2003)。うつ病は、初めての心臓発作後の長期追跡調査やもともと健康な患者の縦断的研究において、心臓病の進行や死亡の予測因子であることが示されています (Frasure-Smith and Lesperance, 2003; Rugulies, 2002; Suls and Bunde, 2005)。医学的疾患の併存性を持つうつ病は、低収入、離婚または未亡人、教育水準が低い、失業、非白人の間で特に一般的であり (Yates et al., 2004)、大うつ病のエピソードが長く、頻繁であることを予測します。

[Go to:](#)

RESILIENCE AND PROTECTIVE FACTORS

The rich literature on biological, environmental, and personal risk factors for depression also indicates a striking finding: not all individuals who have been exposed to risk factors for depression develop the disorder. As a result, researchers have attempted to identify possible protective factors that serve as sources of resilience in the face of known risk. A protective factor is a feature of the individual or the environment that is associated with a decreased probability of the development of a disorder among individuals exposed to factors that increase risk for the disorder. Resilience refers to the processes through which individuals overcome risk factors and adverse conditions and achieve positive outcomes. Similar to risk research, the investigation of sources of resilience has included biological, environmental, and psychological processes. One of the challenges for researchers has been to avoid the pitfall of defining protective factors and processes of resilience as merely the absence of risk factors. That is, protective factors and evidence for resilience must be found in the presence of risk, not as a consequence of the absence of exposure to risk.

The resilience research literature has focused largely on children exposed to adverse environmental conditions, with relatively less study devoted to depression specifically. However, two key themes in the broader literature are important to note. One is that, across the range of resilience research over three decades, several variables appear universally to promote positive adaptation in children (Masten, 2007). Among these are secure attachment and connection to competent and caring

adults and positive family systems (such as parental supervision), normal cognitive development and IQ, competent self-regulatory systems (including agreeable personality traits, effortful control of attention and impulses, healthy executive functioning), positive outlook and achievement motivation, and peer, school, and community systems that promote positive values and opportunities. The second theme in resilience science is an increasing emphasis on integrative, multilevel research on resilience in developing systems, drawing on biological, personality, cognitive, social, family, and environmental constructs that work together to promote adaptation and self-regulatory processes (Masten, 2007).

As specifically applied to resilience in the face of risk for developing depression, researchers have focused on biological factors, such as neuro-chemical, neuropeptide, and hormonal processes that mediate and moderate the relation between stress and depression (e.g., Charney, 2004; Davidson, 2003; Robbins, 2005; Southwick, Vythilingam, and Charney, 2005). For example, brain structure, brain function, and neurotransmitters related to the ability to sustain positive affect in the face of stress and adversity may be characteristic of individuals who are exposed to chronic stress but who do not develop depression. Dopamine levels in the prefrontal cortex and the nucleus accumbens; serotonin levels in the prefrontal cortex, amygdala, hippocampus, and dorsal raphe; and levels of neuropeptide-Y in several cortical and subcortical regions have been implicated as protective factors against the risk for depression (Charney, 2004; Southwick, Vythilingam, and Charney, 2005). Davidson et al. (2003) have shown that the relative activation of the left versus the right prefrontal cortex is related to the ability to not only dampen negative emotions but also to upregulate positive emotions.

In an interesting animal model of the role of controllable and uncontrollable stress, Amat et al. (2006) found that experience with controllable stressors early in development may have an effect on subsequent responses to uncontrollable stressors that have been implicated in learned helplessness and depression. These researchers found that initial experience with controllable stress blocks intense activation of serotonergic cells in the dorsal raphe nucleus that would typically be produced by uncontrollable stress. Furthermore, activity in the ventral medial prefrontal cortex (PFC) during initial controllable stress was required for the later protective effect to occur. This suggests that the ventral medial PFC is needed to process information about the controllability of stressors and to use such information to regulate responses to subsequent stressors. This finding is consistent with work by Davidson (2000) suggesting that the ventral medial PFC is involved in the representation of positive and negative affective states in the absence of immediately present incentives.

Research on biological processes related to resilience has been complemented by evidence for psychological and behavioral features of resilience—that is, research concerned with what resilient individuals think and do in response to exposure to risk factors that reduce the likelihood that they

will develop depression. Research has examined the psychological processes that are linked to these underlying neurobiological processes. Resilient individuals are not passive respondents to stress and adversity. Rather, those who are resilient are able to bring into action a set of skills to regulate thoughts and emotions and engage in behaviors that can resolve controllable sources of stress. Active forms of coping are associated with resilience in response to controllable stressors. In contrast, accommodative or secondary control coping, including emotion regulation skills, are related to better outcomes in response to uncontrollable stress (Compas et al., 2001).

Cognitive reappraisal, or the ability to view a stressful or threatening situation in a more positive light, is an example of an emotion-regulation or coping process that is related to resilience to stress in adolescents and adults (e.g., Compas, Jaser, and Benson, 2008; Gross, 2001). The ability to use cognitive reappraisal to manage stress and emotions develops during adolescence along with the development of basic cognitive executive function skills. Cognitive reappraisal and other forms of secondary control coping skills, including acceptance and the ability to use positive activities as a form of distraction, are a source of resilience in adolescents of parents with a history of depression (Jaser et al., 2005).

In a further study of adolescents whose parents have a history of depression, good-quality parenting despite depression and having a non-depressed parent or other adult to turn to were found to predict resilient outcomes (Brennan, LeBrocq, and Hammen, 2003). Although limited, the research on resilience in the face of risk factors for depression points in the direction of early interventions to improve parenting and children's emotion regulation, and stress management as ways to reduce the negative impact of parental depression and other adverse conditions. Further integrative research on resilience mechanisms—as well as on interventions—is needed to support efforts to break the chain of intergenerational transmission of disorder and impairment.

レジリエンスと保護因子

うつ病の生物学的、環境的、個人的リスク要因に関する豊富な文献は、驚くべき発見も示しています。すなわち、うつ病のリスク要因にさらされたすべての人がこの障害を発症するわけではないのです。その結果、研究者たちは、既知のリスクに直面したときのレジリエンスの源となる可能性のある保護因子を特定しようと試んでいます。保護因子とは、障害のリスクを増加させる要因にさらされた個人の中で、その障害の発症確率を減少させる個人や環境の特徴を指します。レジリエンスは、個人がリスク要因や逆境を克服し、ポジティブな結果を達成するプロセスを指します。リスク研究と同様に、レジリエンスの源の調査は生物学的、環境的、心理学的プロセスを含んでいます。研究者にとっての課題の一つは、保護因子とレジリエンスのプロセスを単にリスク要因の不在として定義する落とし穴を避けることです。すなわち、保護因子とレジリエンスの証拠は、リスクの不在の結果としてではなく、リスクの存在下で見つけられる必要があります。

レジリエンス研究の文献は、主に逆境環境にさらされた子供に焦点を当てており、うつ病に特化した研究は比較的少ないです。しかし、より広範な文献の中で重要な2つの主要なテーマがあります。一つは、過去30年間

にわたるレジリエンス研究全体で、いくつかの変数が子供のポジティブな適応を普遍的に促進することが示されていることです (Masten, 2007)。これらには、信頼できるアタッチメントと有能で思いやりのある大人とのつながり、ポジティブな家庭システム (例えば親の監督)、正常な認知発達とIQ、自己調整システムの有能さ (快適な性格特性、注意と衝動の制御、健康な実行機能を含む)、ポジティブな見通しと達成動機、そしてポジティブな価値観と機会を促進する仲間、学校、地域システムが含まれます。レジリエンス科学の第二のテーマは、生物学、パーソナリティ、認知、社会、家庭、および環境の構造を利用して、発達システムにおけるレジリエンスに関する統合的な多層的研究の重要性が増していることです (Masten, 2007)。

うつ病発症リスクに対するレジリエンスに具体的に適用すると、研究者たちはストレスとうつ病の関係を仲介および調整する神経化学、神経ペプチド、ホルモンプロセスなどの生物学的要因に焦点を当てています (例: Charney, 2004; Davidson, 2003; Robbins, 2005; Southwick, Vythilingam, and Charney, 2005)。例えば、ストレスや逆境に直面してポジティブな感情を維持する能力に関連する脳構造、脳機能、および神経伝達物質は、慢性的なストレスにさらされてもうつ病を発症しない個人の特徴かもしれません。前頭前皮質と側坐核のドーパミンレベル、前頭前皮質、扁桃核、海馬、背側縫線核のセロトニンレベル、いくつかの皮質および皮質下領域の神経ペプチドYレベルが、うつ病リスクに対する保護因子として関与していることが示されています (Charney, 2004; Southwick, Vythilingam, and Charney, 2005)。Davidson et al. (2003) は、左前頭前皮質と右前頭前皮質の相対的な活性化が、ネガティブな感情を抑えるだけでなく、ポジティブな感情を増強する能力と関連していることを示しました。

制御可能および制御不可能なストレスの役割に関する興味深い動物モデルでは、Amat et al. (2006) は、発達初期に制御可能なストレッサーを経験することが、制御不可能なストレッサーに対する後の反応に影響を与える可能性があることを発見しました。これらの研究者は、制御可能なストレスを最初に経験することで、通常は制御不可能なストレスによって引き起こされる背側縫線核のセロトニン作動細胞の強い活性化がブロックされることを発見しました。さらに、最初の制御可能なストレスの間の腹内側前頭皮質 (PFC) の活動が、後の保護効果が発生するために必要でした。これは、腹内側PFCがストレッサーの制御可能性に関する情報を処理し、そのような情報を使用して後のストレッサーへの反応を調整するために必要であることを示唆しています。この発見は、現在のインセンティブが存在しない状態でのポジティブおよびネガティブな感情状態の表象に腹内側PFCが関与していることを示唆するDavidson (2000) の研究と一致しています。

レジリエンスに関連する生物学的プロセスに関する研究は、レジリエンスの心理的および行動的特徴に関する証拠によって補完されています。すなわち、リスク要因にさらされたときにうつ病を発症する可能性を減少させるために、レジリエントな個人がどのように考え、行動するかに関する研究です。研究は、これらの基礎となる神経生物学的プロセスに関連する心理的プロセスを調査しています。レジリエントな個人は、ストレスや逆境に対して受動的な反応者ではありません。むしろ、レジリエントな人々は、思考や感情を調整し、制御可能なストレス源を解決するための行動に従事する一連のスキルを発揮することができます。制御可能なストレッサーに対するレジリエンスは、積極的な対処形式と関連しています。対照的に、感情調整スキルを含む順応的または二次的対処は、制御不可能なストレスに対するより良い結果と関連しています (Compas et al., 2001)。

認知的再評価、すなわちストレスの多いまたは脅威的な状況をよりポジティブな視点で見る能力は、思春期や成人におけるストレスに対するレジリエンスに関連する感情調整または対処プロセスの一例です（例：Compas, Jaser, and Benson, 2008; Gross, 2001）。認知的再評価を使用してストレスや感情を管理する能力は、思春期に基本的な認知実行機能スキルの発達と共に発達します。認知的再評価および他の二次的対処スキルの形式、受容、ポジティブな活動を気を散らす手段として使用する能力は、うつ病の歴史を持つ親を持つ思春期のレジリエンスの源です（Jaser et al., 2005）。

うつ病の歴史を持つ親を持つ思春期のさらなる研究では、うつ病にもかかわらず良質な育児や、うつ病でない親や他の大人に頼ることができることがレジリエントな結果を予測することがわかりました（Brennan, LeBrocq, and Hammen, 2003）。限られてはいますが、うつ病のリスク要因に対するレジリエンスに関する研究は、育

児の改善や子供の感情調整とストレス管理のための早期介入の方向性を示しており、親のうつ病や他の逆境の負の影響を軽減する方法を指摘しています。レジリエンスメカニズムや介入に関するさらなる統合的な研究が、障害や障害の世代間伝達を断ち切る努力を支援するために必要とされています。

[Go to:](#)

RESEARCH GAPS

Much is known about risk factors for depression, but further research is needed to test models of how multiple biological and psychosocial factors work together and to clarify the mechanisms by which stressful experiences lead to depressive reactions in individuals and in the family context. Similarly, the processes by which resilient outcomes occur despite exposure to parental depression and other adverse conditions are vastly complex, and research will benefit from developmentally sensitive and integrative models that can be tested over a longitudinal course. We need to know more about optimal timing and methods of intervention to prevent the development and escalation of depression in those at greatest risk—especially young people during their formative family and career years.

研究のギャップ

うつ病のリスク要因については多くのことが知られていますが、複数の生物学的および心理社会的要因がどのように連携するかを検証し、ストレスの多い経験が個人や家庭内でどのようにしてうつ病反応を引き起こすかのメカニズムを明らかにするためには、さらなる研究が必要です。同様に、親のうつ病やその他の逆境にさらされてもレジリエントな結果が生じるプロセスは非常に複雑であり、発達に敏感で統合的なモデルを開発し、縦断的なコースで検証することが研究にとって有益です。特に形成期の家庭生活やキャリアの時期にある若者を含む、最もリスクの高い人々において、うつ病の発症と進行を防ぐための最適なタイミングと方法についてもっと知る必要があります。

[Go to:](#)

CONCLUSION

Depression is highly prevalent and, for many, a chronic or recurring problem that interferes with work and family. It erodes the motivation, energy, and enjoyment needed to nurture and sustain marital, parenting, and social relationships. It is a disorder with many faces—starting at different ages, possibly chronic or waxing and waning, and typically mixed with a variety of other complicating problems, such as anxiety disorders, substance abuse, and behavioral disorders. It frequently occurs as a causal factor or contributor to medical illnesses. There is considerable information on depression prevalence and manifestations in the general population, but less information specifically about depression in adults who are parents and caregivers. However, it is clear that depression's negative and enduring effects on personal functioning also have adverse effects on those living with a depressed person. Children of depressed parents are at great risk for depression and maladjustment in academic, social, and intimate roles, and depressed parents have difficulty functioning effectively in their parenting and marital roles.

Risk factors and causal mechanisms involved in depression have implicated a wide range of biological (genetic, neurological, hormonal, and endocrinological) factors that may play a role in underlying vulnerability or in the processes by which stressors trigger depression in some people. Fundamentally, etiological models are diathesis-stress models, in which stressful experiences—whether early childhood trauma, acute recent life events, or ongoing chronic strains—trigger depression. Finding depression “genes”—or another simple chemical marker—is an illusory goal, and it is not likely to be of practical help in identifying those at risk. Depression will most commonly be found among those facing chronically stressful conditions, such as social disadvantage and distressed relationships or lack of supportive and intimate relationships. There are numerous individual characteristics that moderate or mediate the effects of stress on depression, including personality traits that reflect emotional reactivity and negativity, as well as styles of thinking about self and the world that emphasize beliefs about worthlessness, helplessness, and futility. Skills for coping with adversity that are passive, avoidant, and ineffective may perpetuate depression. Unraveling the complex and interlocking contributors to depression requires more integrative and long-term study than has yet been conducted or supported. Substantial gaps occur in the application of knowledge about etiology to the detection and early treatment of depression.

Because of depression's varying clinical manifestations and co-occurring mental health and medical conditions, its different symptom and course profiles, and its likelihood of recurrence, depression is very difficult to treat effectively in a universal way and over long periods of time. What may help a depressed teenage mother could be very different from what is needed by an adult depressed father—or by the same young woman after several bouts of major depression. Treatments or preventive interventions that are effective for reducing depressive symptoms may not resolve the

underlying family or economic difficulties that erode sustained mental health. Thus, no simple prescriptions for treatment or prevention are realistic, and different individuals and settings will need different but multifaceted, flexible, and long-term care that recognizes that depression affects the whole family and that supports recovery rather than cure.

結論

うつ病は非常に蔓延しており、多くの人にとっては慢性的または再発する問題であり、仕事や家庭生活に支障をきたします。うつ病は、結婚生活、子育て、社会的関係を育み維持するために必要な動機、エネルギー、楽しみを侵食します。うつ病は様々な形で現れ、異なる年齢で始まる可能性があり、慢性的であるか、増減を繰り返すことがあり、通常は不安障害、物質乱用、行動障害など他の複雑な問題と混在します。また、医療疾患の原因や寄与因子として頻繁に発生します。一般集団におけるうつ病の有病率と症状に関する情報は多くありますが、親や介護者である成人に特有のうつ病に関する情報は少ないです。しかし、うつ病の個人的な機能への負の影響が、その人と一緒に住んでいる人々にも悪影響を及ぼすことは明らかです。うつ病の親の子供は、うつ病や学業、社会的、親密な役割における不適応のリスクが高く、うつ病の親は親としておよび結婚生活の役割で効果的に機能することが難しいです。

うつ病に関与するリスク要因と原因メカニズムは、遺伝的、神経学的、ホルモンの、および内分泌的な広範な生物学的要因を示唆しており、これらは基本的な脆弱性やストレスが一部の人々にうつ病を引き起こす過程において役割を果たす可能性があります。基本的に、病因モデルはストレス-脆弱性モデルであり、幼少期のトラウマ、最近の急性の出来事、または持続的な慢性的ストレインのいずれであっても、ストレスの多い経験がうつ病を引き起こします。「うつ病遺伝子」や他の単純な化学マーカーを見つけることは幻想的な目標であり、リスクを特定するのに実際的な助けにはならないでしょう。うつ病は、社会的不利や苦しんでいる関係、または支援的で親密な関係の欠如など、慢性的なストレス条件に直面している人々の間で最も一般的に見られます。ストレスがうつ病に与える影響を緩和または媒介する個々の特性は多数あり、これには感情的反応性と否定性を反映する人格特性、および無価値感、無力感、無意味さについての信念を強調する自己および世界についての思考スタイルが含まれます。受動的、回避的、効果的でない逆境に対処するスキルは、うつ病を持続させる可能性があります。うつ病に対する複雑で相互に関連する要因を解明するには、これまで行われたまたは支援されたものよりも統合的で長期的な研究が必要です。病因に関する知識の適用には、うつ病の検出と早期治療においても大きなギャップがあります。

うつ病の多様な臨床症状および併存する精神的および身体的な状態、その異なる症状および経過のプロファイル、再発の可能性のため、うつ病を普遍的かつ長期間にわたって効果的に治療することは非常に困難です。うつ病の若い母親を助けるものは、成人したうつ病の父親に必要なものとは非常に異なるかもしれませんが、複数の主要なうつ病エピソードを経験した後の同じ若い女性に必要なものとも異なるかもしれません。うつ病の症状を軽減するために効果的な治療や予防介入は、持続的な精神的健康を侵食する家族や経済的困難を解決するわけではありません。したがって、治療や予防のための単純な処方箋は現実的ではなく、異なる個人や状況には異なるが、多面的で柔軟かつ長期的なケアが必要です。うつ病は家族全体に影響を与えることを認識し、回復を支援するケアが求められます。

[Go to:](#)

REFERENCES

- Abramson, L.Y., Metalsky, G.I., and Alloy, L.B. (1989). Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychological Review*, 96, 358–372.
- Abramson, L.Y., Seligman, M.E.P., and Teasdale, J.D. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 87, 49–74. [[PubMed](#)]
- Afifi, T.O., Cox, B.J., and Enns, M.W. (2006). Mental health profiles among married, never-married, and separated/divorced mothers in a nationally representative sample. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41, 122–129. [[PubMed](#)]
- Aguilar-Gaxiola, S., Elliott, K., Deeb-Sossa, N., King, R.T., Magaña, C.G., Miller, E., Sala, M., Sribney, W.M., and Breslau, J. (2008). *Engaging the Underserved: Personal Accounts of Communities on Mental Health Needs for Prevention and Early Intervention Strategies*. Monograph No. 1, Center for Reducing Health Disparities. Sacramento: University of California, Davis.
- Alloy, L.B., and Abramson, L.Y. (2007). The adolescent surge in depression and emergence of gender differences: A biocognitive vulnerability-stress model in developmental context. In D. Romer, editor; and E.F. Walker, editor. (Eds.), *Adolescent Psychopathology and the Developing Brain: Integrating Brain and Prevention Science* (pp. 284–312). New York: Oxford University Press.
- Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Smith, J.M., Gibb, B.E., and Neeren, A.M. (2006). Role of parenting and maltreatment histories in unipolar and bipolar mood disorders: Mediation by cognitive vulnerability to depression. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 9, 23–64. [[PubMed](#)]
- Alpert, J.E., Uebelacker, L.A., Mclean, N.E., Nierenberg, A.A., Pava, J.A., Worthington, J.J., Tedlow, J.R., Rosenbaum, J.F., and Fava, M. (1997). Social phobia, avoidant personality disorder and atypical depression: Co-occurrence and clinical implications. *Psychological Medicine*, 27, 627–633. [[PubMed](#)]
- Amat, J., Paul, E., Zarza, C., Watkins, L.R., and Maier, S.F. (2006). Previous experience with behavioral control over stress blocks the behavioral and dorsal raphe nucleus activating effects of later uncontrollable stress: Role of the ventral medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 26, 13264–13272. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J.J., Berglund, P., Bijl, R.V., De Graaf, R., Vollebergh, W., Dragomirecka, E., Kohn, R., Keller, M., Kessler, R.C., Kawakami, N., Kilic, C., Offord, D., Ustun, T.B., and Wittchen, H.U. (2003). The epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12, 3–21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

- Andrews, B., and Brown, G.W. (1988). Social support, onset of depression and personality: An exploratory analysis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 23, 99–108. [[PubMed](#)]
- Angold, A., Costello, E.J., Erkanli, A., and Worthman, C.M. (1999). Pubertal changes in hormone levels and depression in girls. *Psychological Medicine*, 29, 1043–1053. [[PubMed](#)]
- Bailey, D.B., Jr., Golden, R.N., Roberts, J., and Ford, A. (2007). Maternal depression and developmental disability: Research critique. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13, 321–329. [[PubMed](#)]
- Banks, K.H., and Kohn-Wood, L.P. (2007). The influence of racial identity profiles on the relationship between racial discrimination and depressive symptoms. *Journal of Black Psychology*, 33, 331–354.
- Barrett, A.E., and Turner, R.J. (2005). Family structure and mental health: The mediating effects of socioeconomic status, family process, and social stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 46, 156–169. [[PubMed](#)]
- Beck, A.T. (1967). *Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects*. New York: Harper and Row.
- Beck, A.T. (1976). *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: International Universities Press.
- Bifulco, A., Brown, G.W., Moran, P., Ball, C., and Campbell, C. (1998). Predicting depression in women: The role of past and present vulnerability. *Psychological Medicine*, 28, 39–50. [[PubMed](#)]
- Bifulco, A., Moran, P., Baines, R., Bunn, A., and Stanford, K. (2002. a). Exploring psychological abuse in childhood: II. Association with other abuse and adult clinical depression. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 66, 241–258. [[PubMed](#)]
- Bifulco, A., Moran, P., Ball, C., and Bernazzani, O. (2002. b). Adult attachment style. I: Its relationship to clinical depression. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37, 50–59. [[PubMed](#)]
- Birmaher, B., Ryan, N., Williamson, D., Brent, D., Kaufman, J., Dahl, R., Perel, J., and Nelson, B. (1996). Childhood and adolescent depression: A review of the past 10 years: Part I. *Journal of the Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1427–1439. [[PubMed](#)]
- Blatt, S.J., Wein, S.J., Chevron, E.S., and Quinlan, D.M. (1979). Parental representations and depression in normal young adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 88, 388–397. [[PubMed](#)]
- Blazer, D.G., Kessler, R.C., McGonagle, K.A., and Swartz, M.S. (1994). The prevalence and distribution of major depression in a national community sample—the National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry*, 151, 979–986. [[PubMed](#)]
- Bloch, M., Rotenberg, N., Koren, D., and Klein, E. (2005). Risk factors associated with the development of postpartum mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 88, 9–18. [[PubMed](#)]

- Blustein, J., Chan, S., and Guanais, F. (2004). Elevated depressive symptoms among caregiving grandparents. *Health Services Research, 39*, 1671–1689. [[PMC tree article](#)] [[PubMed](#)]
- Bockting, C.L., Spinhoven, P., Koeter, M.W., Wouters, L.F., Schene, A.H., and the Depression Evaluation Longitudinal Therapy Assessment Study Group. (2006). Prediction of recurrence in recurrent depression and the influence of consecutive episode on vulnerability for depression: A 2-year prospective study. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*, 747–755. [[PubMed](#)]
- Boris, N.W., Larrieu, J.A., Zeanah, P.D., Nagle, G.A., Steier, A., and McNeill, P. (2006). The process and promise of mental health augmentation of nurse home-visiting programs: Data from the Louisiana Nurse-Family Partnership. *Infant Mental Health Journal, 27*, 26–40. [[PubMed](#)]
- Boyce, W.T., and Ellis, B.J. (2005). Biological sensitivity to context: I. An evolutionary-developmental theory of the origins and functions of stress reactivity. *Development and Psychopathology, 17*, 271–301. [[PubMed](#)]
- Brennan, P.A., Le Brocque, R., and Hammen, C. (2003). Maternal depression, parent-child relationships and resilient outcomes in adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 42*, 1469–1477. [[PubMed](#)]
- Brieger, P., Ehrt, U., and Marneros, A. (2003). Frequency of comorbid personality disorders in bipolar and unipolar affective disorders. *Comprehensive Psychiatry, 44*, 28–34. [[PubMed](#)]
- Brouwer, J.P., Appelhof, B.C., van Rossum, E.F.C., Koper, J.W., Fliers, E., Huyser, J., Schene, A.H., Tijssen, J.G.P., Van Dyck, R., Lamberts, S.W.J., Wiersinga, W.M., and Hoogendijk, W.J.G. (2006). Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Psychoneuroendocrinology, 31*, 1154–1163. [[PubMed](#)]
- Brown, C., Schulberg, H.C., Madonia, M.J., Shear, M.K., and Houck, P.R. (1996). Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry, 153*, 1293–1300. [[PubMed](#)]
- Brown, G.W., and Harris, T.O. (1978). *Social Origins of Depression*. New York: Free Press.
- Brown, G.W., and Harris, T.O. (1993). Aetiology of anxiety and depressive disorders in an inner-city population: 1. Early adversity. *Psychological Medicine, 23*, 143–154. [[PubMed](#)]
- Brown, J., Cohen, P., Johnson, J.G., and Smailes, E.M. (1999). Childhood abuse and neglect: Specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *Journal of the American Academy of Child Adolescent Psychiatry, 38*, 1490–1496. [[PubMed](#)]
- Brown, T.A., Campbell, L.A., Lehman, C.L., Grisham, J.R., and Mancill, R.B. (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of Abnormal Psychology, 110*, 585–599. [[PubMed](#)]
- Burke, H.M., Davis, M.C., Otte, C., and Mohr, D.C. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology, 30*, 846–856. [[PubMed](#)]

- Burke, K.C., Burke, J.D., Regier, D.A., and Rae, D.S. (1990). Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Archives of General Psychiatry*, 47, 511–518. [[PubMed](#)]
- Burton, E., Stice, E., and Seeley, J.R. (2004). A prospective test of the Stress-Buffering Model of Depression in adolescent girls: No support once again. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72, 689–697. [[PubMed](#)]
- Cairney, J., Boyle, M., Offord, D.R., and Racine, Y. (2003). Stress, social support and depression in single and married mothers. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 38, 442–449. [[PubMed](#)]
- Calvete, E., Corral, S., and Estevez, A. (2007). Cognitive and coping mechanisms in the interplay between intimate partner violence and depression. *Anxiety, Stress and Coping*, 20, 369–382. [[PubMed](#)]
- Campbell, J.C. (2002). Health consequences of intimate partner violence. *The Lancet*, 359, 1331–1336. [[PubMed](#)]
- Carnelley, K.B., Pietromonaco, P.R., and Jaffe, K. (1994). Depression, working models of others, and relationship functioning. *Journal of Personality and Social Psychology*, 66, 127–140. [[PubMed](#)]
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., and Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386–389. [[PubMed](#)]
- Charney, D.S. (2004). Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: Implications for successful adaptation to extreme stress. *American Journal of Psychiatry*, 161, 195–216. [[PubMed](#)]
- Chin, M.H., Walters, A.E., Cook, S.C., and Huang, E.S. (2007). Interventions to reduce racial and ethnic disparities in health care. *Medical Care Research and Review*, 64, 7S–28S. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Clark, D.A., Beck, A.T., and Alford, B.A. (1999). *Scientific Foundations of Cognitive Theory and Therapy of Depression*. New York: Wiley.
- Clark, L.A., Vittengl, J., Kraft, D., and Jarret, R.B. (2003). Separate personality traits from states to predict depression. *Journal of Personality Disorders*, 17, 152–172. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Cole, D., Tram, J., Martin, J., Hoffman, K., Ruiz, M., Jacquez, F., and Maschman, T. (2002). Individual differences in the emergence of depressive symptoms in children and adolescents: A longitudinal investigation of parent and child reports. *Journal of Abnormal Psychology*, 111, 156–165. [[PubMed](#)]
- Compas, B.E., Connor-Smith, J.K., Saltzman, H., Thomsen, A.H., and Wadsworth, M.E. (2001). Coping with stress during childhood and adolescence: Problems, progress, and potential in theory and research. *Psychological Bulletin*, 127, 87–127. [[PubMed](#)]

- Compas, B.E., Jaser, S.S., and Benson, M. (2008). Coping and emotion regulation: Implications for understanding depression during adolescence. In S. Nolen-Hoeksema, editor; and L. Hilt, editor. (Eds.), *Handbook of Depression in Adolescents* (pp. 419–439). New York: Routledge.
- Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., Endicott, J., Maser, J., and Klerman, G.L. (1993). The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *American Journal of Psychiatry*, *150*, 720–727. [[PubMed](#)]
- Coyne, J.C. (1976). Depression and the response of others. *Journal of Abnormal Psychology*, *85*, 186–193. [[PubMed](#)]
- Coyne, J.C., Thompson, R., and Palmer, S.C. (2002). Marital quality, coping with conflict, marital complaints, and affection in couples with a depressed wife. *Journal of Family Psychology*, *16*, 26–37. [[PubMed](#)]
- Crouch, M. (1999). The evolutionary context of postnatal depression. *Human Nature*, *10*, 163–182. [[PubMed](#)]
- Cutrona, C.E., Wallace, G., and Wesner, K.A. (2006). Neighborhood characteristics and depression: An examination of stress processes. *Current Directions in Psychological Science*, *15*, 188–192. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Cyranowski, J.M., Frank, E., Young, E., and Shear, M.K. (2000). Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: A theoretical model. *Archives of General Psychiatry*, *57*, 21–27. [[PubMed](#)]
- Daley, S.E., Hammen, C., Burge, D., Davila, J., Paley, B., Lindberg, N., and Herzberg, D.S. (1999). Depression and Axis II symptomatology in an adolescent community sample: Concurrent and longitudinal associations. *Journal of Personality Disorders*, *13*, 47–59. [[PubMed](#)]
- Dalgard, O.S., Dowrick, C., Lehtinen, V., Vazquez-Barquero, J.L., Casey, P., Wilkinson, G., Ayuso-Mateos, J.L., Page, H., Dunn, G., and the ODIN Group. (2006). Negative life events, social support and gender difference in depression. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *41*, 444–451. [[PubMed](#)]
- Danese, A., Moffitt, T.E., Pariante, C.M., Ambler, A., Poulton, R., and Caspi, A. (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Archives of General Psychiatry*, *65*, 409–415. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Davidson, R.J. (2000). Affective style, psychopathology, and resilience: Brain mechanisms and plasticity. *American Psychologist*, *55*, 1196–1214. [[PubMed](#)]
- Davidson, R.J. (2003). Affective neuroscience and psychophysiology: Toward a synthesis. *Psychophysiology*, *40*, 655–665. [[PubMed](#)]
- Davidson, R.J., Kabat-Zinn, J., Schumacher, J., Rosenkranz, M., Muller, D., Santorelli, S.F., Urbanowski, F., Harrington, A., Bonus, K., and Seridan, J.F. (2003). Alterations in brain and

- immune function produced by mindfulness mediation. *Psychosomatic Medicine*, 65, 564–570. [[PubMed](#)]
- Davies, L., Avison, W.R., and McAlpine, D.D. (1997). Significant life experiences and depression among single and married mothers. *Journal of Marriage and the Family*, 59, 294–308.
 - Davila, J., Karney, B.R., Hall, T.W., and Bradbury, T.N. (2003). Depressive symptoms and marital satisfaction: Within-subject associations and the moderating effects of gender and neuroticism. *Journal of Family Psychology*, 17, 557–570. [[PubMed](#)]
 - Davis, L.L., Rush, J.A., Wisniewski, S.R., Rice, K., Cassano, P., Jewell, M.E., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., Balasubramani, G.K., Husain, M.M., Quitkin, F.M., and McGrath P.J. (2005). Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: An exploratory analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression cohort. *Comprehensive Psychiatry*, 46, 81–89. [[PubMed](#)]
 - De Graaf, R., Bijl, R.V., Smith, F., Vollebergh, W.A.M., and Spijker, J. (2002). Risk factors for 12-month comorbidity of mood, anxiety, and substance use disorders: Findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *American Journal of Psychiatry*, 159, 620–629. [[PubMed](#)]
 - Del Conte, A., and Kling, J. (2001, January–February). A synthesis of MTO research on self, sufficiency, safety and health, and behavior and delinquency. *Poverty Research News*, 5, 3–6.
 - D’Onofrio, B.M., Turkheimer, E., Emery, R.E., Maes, H.H., Silberg, J., and Eaves, L.J. (2007). A Children of Twins study of parental divorce and offspring psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 667–675. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 - D’Onofrio, B.M., Turkheimer, E., Emery, R.E., Slutske, W.S., Heath, A.C., Madden, P.A., and Martin, N.G. (2005). A genetically informed study of marital instability and its association with offspring psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology*, 114, 570–586. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 - D’Onofrio, B.M., Turkheimer, E., Emery, R.E., Slutske, W.S., Heath, A.C., Madden, P.A., and Martin, N.G. (2006). A genetically informed study of the processes underlying the association between parental marital instability and offspring adjustment. *Developmental Psychology*, 42, 486–499. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 - Dubois, D., Felner, R., Bartels, C., and Silverman, M. (1995). Stability of self-reported depressive symptoms in a community sample of children and adolescents. *Journal of Clinical Child Psychology*, 24, 386–396.
 - Eaton, W.W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, B.H., Bienvenu, O.J., and Zandi, P. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65, 513–520. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 - Eberhart, N., and Hammen, C. (2009). Interpersonal predictors of stress generation. *Personality and Social Psychology Bulletin*. [E pub]. [[PubMed](#)]

- Egger, H.L., and Angold, A. (2006). Common emotional and behavioral disorders in preschool children: Presentation, nosology, and epidemiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 313–337. [[PubMed](#)]
- Enns, M.W., and Cox, B.J. (1997). Personality dimensions and depression: Review and commentary. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 274–284. [[PubMed](#)]
- Essex, M.J., Klein, M.H., Cho, E., and Kalin, N.H. (2002). Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: Effects on cortisol and behavior. *Biological Psychiatry*, 52, 776–784. [[PubMed](#)]
- Evans, D.L., Charney, D.S., Lewis, L., Golden, R.N., Gorman, J.M., Krishnan, K.R.R., Nemeroff, C.B., Bremner, J.D., Carney, R.M., Coyne, J.C., Delong, M.R., Frasure-Smith, N., Glassman, A.H., Gold, P.W., Grant, I., Gwyther, L., Ironson, G., Johnson, R.L., Kanner, A.M., Katon, W.J., Kaufman, P.G., Keefe, F.J., Ketter, T., Laughren, T.P., Leserman, J., Lyketsos, C.G., McDonald, W.M., McEwen, B.S., Miller, A.H., Musselman, D., O'Connor, C., Petitto, J.M., Pollock, B.G., Robinson, R.G., Roose, S.P., Rowland, J., Sheline, Y., Sheps, D.S., Simon, G., Spiegel, D., Stunkard, A., Sunderland, T., Tibbits, P., Jr., and Valvo, W.J. (2005). Mood disorders in the medically ill: Scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*, 58, 175–189. [[PubMed](#)]
- Fanous, A., Gardner, C.O., Prescott, C.A., Cancro, R., and Kendler, K.S. (2002). Neuroticism, major depression and gender: A population-based twin study. *Psychological Medicine*, 32, 719–728. [[PubMed](#)]
- Frasure-Smith, N., and Lesperance, F. (2003). Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Archives of General Psychiatry*, 60, 627–636. [[PubMed](#)]
- Galbaud du Fort, G., Bland, R.C., Newman, S.C., and Boothroyd, L.J. (1998). Spouse similarity for lifetime psychiatric history in the general population. *Psychological Medicine*, 28, 789–803. [[PubMed](#)]
- Gaynes, B.N., Magruder, K.M., Burns, B.J., Wagner, H.R., Yarnall, K.S.H., and Broadhead, W.E. (1999). Does a coexisting anxiety disorder predict persistence of depressive illness in primary care patients with major depression? *General Hospital Psychiatry*, 21, 158–167. [[PubMed](#)]
- Ge, X., Lorenz, F.O., Conger, R.D., Elder, G.H., and Simons, R.L. (1994). Trajectories of stressful life events and depressive symptoms during adolescence. *Developmental Psychology*, 30, 467–483.
- Gee, G.C., Spencer, M., Chen, J., Yip, T., and Takeuchi, D.T. (2007). The association between self-reported racial discrimination and 12-month DSM-IV mental disorders among Asian Americans nationwide. *Social Science and Medicine*, 64, 1984–1996. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Gerlsma, C., Emmelkamp, P.M.G., and Arrindell, W.A. (1990). Anxiety, depression, and perception of early parenting: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 10, 251–277.

- Gibb, B.E., Beevers, C.G., Andover, M.S., and Holleran, K. (2006). The hopelessness theory of depression: A prospective multi-wave test of the vulnerability-stress hypothesis. *Cognitive Therapy and Research*, 30, 763–772.
- Gibb, B.E., Butler, A.C., and Beck, J.S. (2003). Childhood abuse, depression, and anxiety in adult psychiatric outpatients. *Depression and Anxiety*, 17, 226–228. [[PubMed](#)]
- Gladstone, G.L., and Parker, G.B. (2006). Is behavioral inhibition a risk factor for depression? *Journal of Affective Disorders*, 95, 85–94. [[PubMed](#)]
- Goering, J., Kraft, J., Feins, J., McInnis, D., Holin, M.J., and Elhassan, H. (1999). *Moving to Opportunity for Fair Housing Demonstration Program: Current Status and Initial Findings* (accession no. 8771) . Washington, DC: HUD USER.
- Gold, P.W., Goodwin, F.K., and Chrousos, G.P. (1988). Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. *New England Journal of Medicine*, 319, 348–353. [[PubMed](#)]
- Golding, J.M. (1999). Intimate partner violence as a risk factor for mental disorders: A meta-analysis. *Journal of Family Violence*, 14, 99–132.
- Goodman, S.H. (2007). Depression in mothers. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3, 107–135. [[PubMed](#)]
- Goodman, S.H., and Gotlib, I.H. (1999). Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: A developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychological Review*, 106, 458–490. [[PubMed](#)]
- Grigoriadis, S., and Romans, S. (2006). Postpartum psychiatric disorders: What do we know and where do we go? *Current Psychiatry Reviews*, 2, 151–158.
- Gross, D., Fogg, L., Young, M., Ridge, A., Cowell, J., Richardson, R., and Sivan, A. (2006). The equivalence of the Child Behavior Checklist/1½–5 across parent race/ethnicity, income level, and language. *Psychological Assessment*, 18, 313–323. [[PubMed](#)]
- Gross, J.J. (2001). Emotion regulation in adulthood: Timing is everything. *Current Directions in Psychological Science*, 10, 214–219.
- Hammen, C. (1991. a). *Depression Runs in Families: The Social Context of Risk and Resilience in Children of Depressed Mothers* . New York: Springer-Verlag.
- Hammen, C. (1991. b). Generation of stress in the course of unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 555–561. [[PubMed](#)]
- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 293–319. [[PubMed](#)]
- Hammen, C. (2006). Stress generation in depression: Reflections on origins, research, and future directions. *Journal of Clinical Psychology*, 62, 1065–1082. [[PubMed](#)]
- Hammen, C., and Brennan, P.A. (2002). Interpersonal dysfunction in depressed women: Impairments independent of depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 72, 145–156. [[PubMed](#)]

- Hammen, C., Brennan, P., and Keenan-Miller, D. (2008). Patterns of adolescent depression to age 20: The role of maternal depression and youth interpersonal dysfunction. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36, 1189–1198. [[PubMed](#)]
- Hammen, C., Henry, R., and Daley, S.E. (2000). Depression and sensitization to stressors among young women as a function of childhood adversity. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 782–787. [[PubMed](#)]
- Hankin, B.L., and Abramson, L.Y. (2001). Development of gender differences in depression: An elaborated cognitive vulnerability-transactional stress theory. *Psychological Bulletin*, 127, 773–796. [[PubMed](#)]
- Hankin, B.L., Abramson, L.Y., Miller, N., and Haeffel, G.J. (2004). Cognitive vulnerability-stress theories of depression: Examining affective specificity in the prediction of depression versus anxiety in three prospective studies. *Cognitive Therapy and Research*, 28, 309–345.
- Hariri, A.R., Drabant, E.M., Munoz, K.E., Kolachana, B.S., Mattay, V.S., Egan, M.F., and Weinberger, D.R. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62, 146–152. [[PubMed](#)]
- Harkness, K.L., Bruce, A.E., and Lumley, M.N. (2006). The role of childhood abuse and neglect in the sensitization to stressful life events in adolescent depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 115, 730–741. [[PubMed](#)]
- Harrington, R., Fudge, H., Rutter, M., Pickles, A., and Hill, J. (1990). Adult outcomes of childhood and adolescent depression: I. Psychiatric status. *Archives of General Psychiatry*, 47, 465–473. [[PubMed](#)]
- Hasin, D.S., Goodwin, R.D., Stinson, F.S., and Grant, B.F. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcoholism and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1097–1106. [[PubMed](#)]
- Hayes, M., Roberts, S., and Davare, A. (2000). Transactional conflict between psychobiology and culture in the etiology of postpartum depression. *Medical Hypotheses*, 54, 7–17. [[PubMed](#)]
- Heilemann, M.V., Coffey-Love, M., and Frutos, L. (2004). Perceived reasons for depression among low income women of Mexican descent. *Archives of Psychiatric Nursing*, 18, 185–192. [[PubMed](#)]
- Heim, C., and Nemeroff, C.B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49, 1023–1039. [[PubMed](#)]
- Heim, C., Newport, D.J., Heit, S., Graham, Y.P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A.H., and Nemeroff, C.B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Journal of the American Medical Association*, 284, 592–597. [[PubMed](#)]

- Hiott, A., Grzywacz, J., Arcury, T., and Quandt, S. (2006). Gender differences in anxiety and depression among immigrant Latinos. *Families, Systems and Health*, 24, 137–146. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Hollon, S.D., Shelton, R.C., Wisniewski, S., Warden, D., Biggs, M.M., Friedman, E.S., Husain, M., Kupfer, D.J., Nierenberg, A.A., Petersen, T.J., Shores-Wilson, K., and Rush, A.J. (2006). Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: Preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 59–69. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Holmans, P., Weissman, M.M., Zubenko, G.S., Scheftner, W.A., Crowe, R.R., DePaulo, J.R., Jr., Knowles, J.A., Zubenko, W.N., Murphy-Eberenz, K., Marta, D.H., Boutelle, S., McInnis, M.G., Adams, P., Gladis, M., Steele, J., Miller, E.B., Potash, J.B., MacKinnon, D.F., and Levinson, D.F. (2007). Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Final genome scan report. *American Journal of Psychiatry*, 164, 248–258. [[PubMed](#)]
- Holmes, S.J., and Robins, L.N. (1987). The influence of childhood disciplinary experience on the development of alcoholism and depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28, 399–415. [[PubMed](#)]
- Holmes, S.J., and Robins, L.N. (1988). The role of parental disciplinary practices in the development of depression and alcoholism. *Psychiatry: Journal for the Study of Interpersonal Processes*, 51, 24–36. [[PubMed](#)]
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 477–501. [[PubMed](#)]
- Howren, M., Lamkin, D., and Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, 71, 171–186. [[PubMed](#)]
- Huang, C.C., and Warner, L.A. (2005). Relationship characteristics and depression among fathers with newborns. *Social Service Review*, 79, 95–118.
- Hughes, M.E., Waite, L., LaPierre, T., and Luo, Y. (2007). All in the family: The impact of caring for grandchildren on grandparents' health. *Journal of Gerontology*, 62B, S108– S119. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Jaser, S.S., Langrock, A.M., Keller, G., Merchant, M.J., Benson, M., Reeslund, K., Champion, J.E., and Compas, B.E. (2005). Coping with the stress of parental depression II: Adolescent and parent reports of coping and adjustment. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 34, 193–205. [[PubMed](#)]
- Joorman, J. (2008). Cognitive aspects of depression. In I. Gotlib, editor; and C. Hammen, editor. (Eds.), *Handbook of Depression* (2nd ed., pp. 298–321). New York: Guilford Press.
- Judd, L.L. (1997). The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 54, 989–991. [[PubMed](#)]
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Maser, J.D., Zeller, P.J., Endicott, J., Coryell, W., Paulus, M.P., Kunovac, J.L., Leon, A.C., Mueller, T.I., Rice, J.A., and Keller, M.B. (1998). A prospective 12-

- year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55, 694–700. [[PubMed](#)]
- Katon, W. (2003). Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biological Psychiatry*, 54, 216–226. [[PubMed](#)]
 - Kaufman, J., Plotsky, P.M., Nemeroff, C.B., and Charney, D.S. (2000). Effects of early adverse experiences on brain structure and function: Clinical implications. *Biological Psychiatry*, 48, 778–790. [[PubMed](#)]
 - Keller, M.B. (1985). Chronic and recurrent affective disorders: Incidence, course, and influencing factors. In D. Kemali, editor; and G. Recagni, editor. (Eds.), *Chronic Treatments in Neuropsychiatry* (pp. 111–120). New York: Raven Press.
 - Kendler, K.S., and Karkowski-Shuman, L. (1997). Stressful life events and genetic liability to major depression: Genetic control of exposure to the environment? *Psychological Medicine*, 27, 539–547. [[PubMed](#)]
 - Kendler, K.S., Bulik, C., Silberg, J., Hettema, J., Myers, J., and Prescott, C. (2000). Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: An epidemiological and co-twin control analysis. *Archives of General Psychiatry*, 57, 953–959. [[PubMed](#)]
 - Kendler, K.S., Gardner, C.O., and Lichtenstein, P. (2008). A developmental twin study of symptoms of anxiety and depression: Evidence for genetic innovation and attenuation. *Psychological Medicine*, 30, 1–9 [E pub]. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 - Kendler, K.S., Gardner, C.O., and Prescott, C.A. (2002). Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1133–1145. [[PubMed](#)]
 - Kendler, K.S., Gardner, C.O., and Prescott, C.A. (2003). Personality and the experience of environmental adversity. *Psychological Medicine*, 33, 1193–1202. [[PubMed](#)]
 - Kendler, K.S., Gardner, C.O., and Prescott, C.A. (2006). Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *American Journal of Psychiatry*, 163, 115–124. [[PubMed](#)]
 - Kendler, K.S., Gardner, C.O., Gatz, M., and Pedersen, N.L. (2007). The sources of comorbidity between major depression and generalized anxiety disorder in a Swedish national twin sample. *Psychological Medicine*, 37, 453–462. [[PubMed](#)]
 - Kendler, K.S., Gardner, C.O., Neale, M.C., and Prescott, C.A. (2001). Genetic risk factors for major depression in men and women: Similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychological Medicine*, 31, 605–616. [[PubMed](#)]
 - Kendler, K.S., Gatz, M., Gardner, C., and Pedersen, N. (2006). A Swedish National Twin Study of Lifetime Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 109–114. [[PubMed](#)]

- Kendler, K.S., Karkowski, L.M., and Prescott, C.A. (1998). Stressful life events and major depression: Risk period, long-term contextual threat, and diagnostic specificity. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 186, 661–669. [[PubMed](#)]
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M., and Prescott, C.A. (1999). Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 837–841. [[PubMed](#)]
- Kendler, K.S., Kessler, R.C., Walters, E.E., MacLean, C., Neale, M.C., Heath, A.C., and Eaves, L.J. (1995). Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *American Journal of Psychiatry*, 152, 833–842. [[PubMed](#)]
- Kendler, K.S., Kuhn, J., and Prescott, C.A. (2004). The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 161, 631–636. [[PubMed](#)]
- Kendler, K.S., Kuhn, J.W., Vittum, J., Prescott, C.A., and Riley, B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: A replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 529–535. [[PubMed](#)]
- Kendler, K.S., Thornton, L.M., and Gardner, C.O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: An evaluation of the “kindling” hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1243–1251. [[PubMed](#)]
- Kendler, K.S., Thornton, L.M., and Gardner, C.O. (2001). Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 582–586. [[PubMed](#)]
- Kendler, K.S., Thornton, L.M., and Prescott, C.A. (2001). Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *American Journal of Psychiatry*, 158, 587–593. [[PubMed](#)]
- Kessing, L.V., Hansen, M.G., Andersen, P.K., and Angst, J. (2004). The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders: A lifelong perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 339–344. [[PubMed](#)]
- Kessler, R.C. (1997). The effects of stressful life events on depression. *Annual Review of Psychology*, 48, 191–214. [[PubMed](#)]
- Kessler, R.C., and Magee, W.J. (1993). Childhood adversities and adult depression: Basic patterns of association in a US national survey. *Psychological Medicine*, 23, 679–690. [[PubMed](#)]
- Kessler, R.C., and Walters, E.E. (1998). Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the National Comorbidity Survey. *Depression and Anxiety*, 7, 3–14. [[PubMed](#)]
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K.R., Rush, A.J., Walters, E.E., and Wang, P.S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: Results

- from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Journal of the American Medical Association*, 289, 3095–3105. [[PubMed](#)]
- Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., and 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, 593–602. [[PubMed](#)]
 - Kessler, R.C., Davis, C.G., and Kendler, K.S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the U.S. National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 27, 1101–1119. [[PubMed](#)]
 - Kessler, R.C., Nelson, C.B., McGonagle, K.A., Liu, J., Swartz, M., and Blazer, D.G. (1996). Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: Results from the U.S. National Comorbidity Survey. *British Journal of Psychiatry*, 168(Suppl.), 17–30. [[PubMed](#)]
 - Kim, P., and Swain, J.E. (2007). Sad dads: Paternal postpartum depression. *Psychiatry*, 4, 36–47. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 - Klein, D.N. (2003). Patients' versus informants' reports of personality disorders in predicting 7½-year outcome in outpatients with depressive disorders. *Psychological Assessment*, 15, 216–222. [[PubMed](#)]
 - Klein, D.N., and Shih, J.H. (1998). Depressive personality: Associations with DSM-III-R mood and personality disorders and negative and positive affectivity, 30-month stability, and prediction of course of Axis I depressive disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 107, 319–327. [[PubMed](#)]
 - Klein, D.N., Shankman, S.A., and Rose, S. (2006). Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *American Journal of Psychiatry*, 163, 872–880. [[PubMed](#)]
 - Klein, D.N., Shankman, S.A., Lewinsohn, P.M., Rohde, P., and Seeley, J.R. (2004). Family study of chronic depression in a community sample of young adults. *American Journal of Psychiatry*, 161, 646–653. [[PubMed](#)]
 - Kobak, R., Sudler, N., and Gamble, W. (1991). Attachment and depressive symptoms during adolescence: A developmental pathways analysis. *Development and Psychopathology*, 3, 461–474.
 - Kwak, K. (2003). Adolescents and their parents: A review of intergenerational family relations for immigrant and non-immigrant families. *Human Development*, 46, 115–136.
 - Lau, J.Y.F., Rijdsdijk, F., and Eley, T.C. (2006). I think, therefore I am: A twin study of attributional style in adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 696–703. [[PubMed](#)]
 - Lewinsohn, P.M., Rohde, P., and Seeley, J.R. (1998). Major depressive disorder in older adolescents: Prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*, 18,

765–794. [[PubMed](#)]

- Lewinsohn, P.M., Rohde, P., Klein, D.M., and Seeley, J.R. (1999). Natural course of adolescent major depressive disorder: I. Continuity into young adulthood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 56–63. [[PubMed](#)]
- Lewinsohn, P.M., Rohde, P., Seeley, J.R., Klein, D.N., and Gotlib, I.H. (2000). Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: Predictors of recurrence in young adults. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1584–1591. [[PubMed](#)]
- Lizardi, H., Klein, D.N., Ouimette, P.C., Riso, L.P., Anderson, R.L., and Donaldson, S.K. (1995). Reports of the childhood home environment in early-onset dysthymia and episodic major depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 104, 132–139. [[PubMed](#)]
- Lovejoy, C.M., Graczyk, P.A., O’Hare, E., and Neuman, G. (2000). Maternal depression and parenting behavior: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 20, 561–592. [[PubMed](#)]
- Lucki, I. (1998). The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biological Psychiatry*, 44, 151–162. [[PubMed](#)]
- Maciejewski, P.K., Prigerson, H.G., and Mazure, C.M. (2001). Sex differences in event-related risk for major depression. *Psychological Medicine*, 31, 593–604. [[PubMed](#)]
- MacMillan, H.L., Fleming, J.E., Streiner, D.L., Lin, E., Boyle, M.H., Jamieson, E., Duku, E.K., Walsh, C.A., Wong, M.Y.-Y., Beardslee, W.R. (2001). Childhood abuse and lifetime psychopathology in a community sample. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1878–1883. [[PubMed](#)]
- Malik, N., Boris, N., Heller, S., Harden, B., Squires J., Chazan-Cohen, R., Beeber, L.S., Kaczynski, K.J. (2007). Risk for maternal depression and child aggression in Early Head Start families: A test of ecological models. *Infant Mental Health Journal*, 28, 171–191. [[PubMed](#)]
- Masten, A. (2007). Resilience in developing systems: Progress and promise as the fourth wave rises. *Development and Psychopathology*, 19, 921–930. [[PubMed](#)]
- Mathews, A., and MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 167–195. [[PubMed](#)]
- Mathews, C.A., and Reus, V.I. (2001). Assortative mating in the affective disorders: A systematic review and meta-analysis. *Comprehensive Psychiatry*, 42, 257–262. [[PubMed](#)]
- Mazure, C.M. (1998). Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 5, 291–313.
- McGonagle, K.A., and Kessler, R.C. (1990). Chronic stress, acute stress, and depressive symptoms. *American Journal of Community Psychology*, 18, 681–706. [[PubMed](#)]
- McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., and Cardno, A. (2003). The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60, 497–502. [[PubMed](#)]

- McGuire, S., Manke, B., Saudino, K.J., Reiss, D., Hetherington, E.M., and Plomin, R. (1999). Perceived competence and self-worth during adolescence: A longitudinal behavioral genetic study. *Child Development*, 70, 1283–1296. [[PubMed](#)]
- Meany, M.J., Szyf, M., and Seckl, J.R. (2007). Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends in Molecular Medicine*, 13, 269–277. [[PubMed](#)]
- Melartin, T.K., Rytsala, H.J., Leskela, U.S., Lestela-Mielonen, P.S., Sokero, T.P., and Isometsa, E.T. (2002). Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 126–134. [[PubMed](#)]
- Meyer, S.E., Chrousos, G.P., and Gold, P.W. (2001). Major depression and the stress system: A life span perspective. *Development and Psychopathology*, 13, 565–580. [[PubMed](#)]
- Miller, G.E., and Blackwell, E. (2006). Turning up the heat: Inflammation as a mechanism linking chronic stress, depression, and heart disease. *Current Directions in Psychological Science*, 15, 269–272.
- Mineka, S., Watson, D., and Clark, L.A. (1998). Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annual Review of Psychology*, 49, 377–412. [[PubMed](#)]
- Moffitt, T.E., Harrington, H., Caspi, A., Kim-Cohen, J., Goldberg, D., Gregory, A.M., and Poulton, R. (2007). Depression and generalized anxiety disorder: Cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Archives of General Psychiatry*, 64, 651–660. [[PubMed](#)]
- Monroe, S.M., and Harkness, K.L. (2005). Life stress, the “kindling” hypothesis, and the recurrence of depression: Considerations from a life stress perspective. *Psychological Review*, 112, 417–445. [[PubMed](#)]
- Muntaner, C., Eaton, W.W., Miech, R., and O’Campo, P. (2004). Socioeconomic position and major mental disorders. *Epidemiologic Reviews*, 26, 53–62. [[PubMed](#)]
- Musselman, D.L., Betan, E., Larsen, H., and Phillips, L.S. (2003). Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: Epidemiology, biology, and treatment. *Biological Psychiatry*, 54, 317–329. [[PubMed](#)]
- Neiderhiser, J.M., and McGuire, S. (1994). Competence during middle childhood. In J.C. DeFries, R. Plomin, editor; , and D.W. Fulker, editor. (Eds.), *Nature and Nurture During Middle Childhood* (pp. 141–151). Malden, MA: Blackwell.
- Neiss, M.B., Sedikides, C., and Stevenson, J. (2006). Genetic influences on level and stability of self-esteem. *Self and Identity*, 5, 247–266.
- Neumeister, A., Young, T., and Stastny, J. (2004). Implications of genetic research on the role of the serotonin in depression: Emphasis on the serotonin type 1A receptor and the serotonin transporter. *Psychopharmacology*, 174, 512–524. [[PubMed](#)]

- Newton-Howes, G., Tyrer, P., and Johnson, T. (2006). Personality disorder and the outcome of depression: Meta-analysis of published studies. *British Journal of Psychiatry*, *188*, 13–20. [[PubMed](#)]
- Nolen-Hoeksema, S. (1991). Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*, 569–582. [[PubMed](#)]
- Nolen-Hoeksema, S. (2000). The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*, 504–511. [[PubMed](#)]
- Nolen-Hoeksema, S., and Girgus, J.S. (1994). The emergence of gender differences in depression during adolescence. *Psychological Bulletin*, *115*, 424–443. [[PubMed](#)]
- Nolen-Hoeksema, S., Morrow, J., and Fredrickson, B.L. (1993). Response styles and the duration of episodes of depressed mood. *Journal of Abnormal Psychology*, *102*, 20–28. [[PubMed](#)]
- O’Campo, P., and Yonas, M. (2005). Health of economically deprived populations in cities. In S. Galea, editor; and D. Vlahov, editor. (Eds.), *Handbook of Urban Health: Populations, Methods, and Practice* (pp. 43–61). New York: Springer Science and Business Media Publishers.
- O’Campo, P., Ahmad, F., and Cyriac, A. (2008). Chapter 12: Role of healthcare professionals in preventing and intervening on IPV. In J. Keeling, editor; and T. Mason, editor. (Eds.), *Domestic Violence: A Multi-professional Approach for Health Professionals* (pp. 107–115). Maidenhead, UK: Open University Press.
- O’Campo, P., Salmon, C., and Burke, C. (2009). Neighbourhoods and mental well-being: What are the pathways? *Health and Place*, *1*, 56–68. [[PubMed](#)]
- Panzarine, S., Slater, E., and Sharps, P. (1995). Coping, social support, and depression symptoms in adolescent mothers. *Journal of Adolescent Health*, *17*, 113–119. [[PubMed](#)]
- Parker, G., and Gladstone, G.L. (1996). Parental characteristics as influences on adjustment in adulthood. In G.R. Pierce, editor; , B.R. Sarason, editor; , and I.G. Sarason, editor. (Eds.), *Handbook of Social Support and the Family* (pp. 195–218). New York: Plenum Press.
- Paulson, J., Dauber, S., and Leiferman, J. (2006). Individual and combined effects of post-partum depression in mothers and fathers on parenting behavior. *Pediatrics*, *118*, 659–668. [[PubMed](#)]
- Phinney, J.S., Ong, A., and Madden, T. (2000). Cultural values and intergenerational value discrepancies in immigrant and nonimmigrant families, *Child Development*, *71*, 528–539. [[PubMed](#)]
- Pinderhughes, E.E., Dodge, K.A., Bates, J.E., Pettit, G.S., and Zelli, A. (2000). Discipline responses: Influences of parents’ socioeconomic status, ethnicity, beliefs about parenting, stress, and cognitive-emotional processes, *Journal of Family Psychology*, *14*, 380–400. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

- Pine, D.S., Cohen, P., Gurley, D., Brook, J., and Ma, Y. (1998). The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 55, 56–64. [[PubMed](#)]
- Plotsky, P.M., Owens, M.J., and Nemeroff, C.B. (1998). Psychoneuroendocrinology of depression: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Pediatric Clinics of North America*, 21, 293–307. [[PubMed](#)]
- Post, R.M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 149, 999–1010. [[PubMed](#)]
- Rajaratnam, J.K., O’Campo, P., Caughy, M.O., and Muntaner C. (2008). The effect of social isolation on depressive symptoms varies by neighborhood characteristics: A study of an urban sample of women with preschool aged children. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 6, 464–475.
- Rao, U., Hammen, C., and Daley, S.E. (1999). Continuity of depression during the transition to adulthood: A 5-year longitudinal study of young women. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 908–915. [[PubMed](#)]
- Reid, V., and Meadows-Oliver, N. (2007). Postpartum depression in adolescent mothers: An integrative review of the literature. *Journal of Pediatric Health Care*, 21, 289–298. [[PubMed](#)]
- Ribeiro, S.C.M., Tandon, R., Grunhaus, L., and Greden, J.F. (1993). The DST as a predictor of outcome in depression: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1618–1629. [[PubMed](#)]
- Rice, F., Harold, G.T., and Thapar, A. (2005). The link between depression in mothers and offspring: An extended twin analysis. *Behavior Genetics*, 35, 565–577. [[PubMed](#)]
- Riso, L.P., Miyatake, R.K., and Thase, M.E. (2002). The search for determinants of chronic depression: A review of six factors. *Journal of Affective Disorders*, 70, 103–115. [[PubMed](#)]
- Robbins, T.W. (2005). Controlling stress: How the brain protects itself from stress. *Nature Neuroscience*, 8, 261–262. [[PubMed](#)]
- Robertson, E., Grace, S., Wallington, T., and Stewart, D.E. (2004). Antenatal risk factors for postpartum depression: A synthesis of recent literature. *General Hospital Psychiatry*, 26, 289–295. [[PubMed](#)]
- Rohde, P., Lewinsohn, P.M., and Seeley, J.R. (1991). Comorbidity of unipolar depression: II. Comorbidity with other mental disorders in adolescents and adults. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 214–222. [[PubMed](#)]
- Rossi, A., Marinangeli, M.G., Butti, G., Scinto, A., Di Cicco, L., Kalyvoka, A., and Petruzzi, C. (2001). Personality disorders in bipolar and depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 65, 3–8. [[PubMed](#)]
- Rudolph, K.D. (2002). Gender differences in emotional responses to interpersonal stress during adolescence. *Journal of Adolescent Health*, 30(Suppl. 1), 3–13. [[PubMed](#)]

- Rudolph, K.D., and Hammen, C. (1999). Age and gender as determinants of stress exposure, generation, and reactions in youngsters: A transactional perspective. *Child Development, 70*, 660–677. [[PubMed](#)]
- Rugulies, R. (2002). Depression as a predictor for coronary heart disease: A review and meta-analysis. *American Journal of Preventive Medicine, 23*, 51–61. [[PubMed](#)]
- Rush, A.J., Zimmerman, M., Wisniewski, S.R., Fava, M., Hollon, S.D., Warden, D., Biggs, M.M., Shores-Wilson, K., Shelton, R.C., Luther, J.F., Thomas, B., and Trivedi, M.H. (2005). Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: Demographic and clinical features. *Journal of Affective Disorders, 87*, 43–55. [[PubMed](#)]
- Sanderson, W.C., Beck, A.T., and Beck, J.S. (1990). Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: Prevalence and temporal relationships. *American Journal of Psychiatry, 147*, 1025–1028. [[PubMed](#)]
- Santor, D.A., Bagby, R.M., and Joffe, R.T. (1997). Evaluating stability and change in personality and depression. *Journal of Personality and Social Psychology, 73*, 1354–1362. [[PubMed](#)]
- Sapolsky, R.M. (1996). Why stress is bad for your brain. *Science, 273*, 749–750. [[PubMed](#)]
- Scher, C.D., Ingram, R.E., and Segal, Z.V. (2005). Cognitive reactivity and vulnerability: Empirical evaluation of construct activation and cognitive diatheses in unipolar depression. *Clinical Psychology Review, 25*, 487–510. [[PubMed](#)]
- Schmitz, N., Kugler, J., and Rollnik, J. (2003). On the relation between neuroticism, self-esteem, and depression: Results from the National Comorbidity Survey. *Comprehensive Psychiatry, 44*, 169–176. [[PubMed](#)]
- Segerstrom, S.C., and Miller, G.E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin, 130*, 601–630. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Segre, L., O'Hara, M., Arndt, S., and Stuart, S. (2007). The prevalence of postpartum depression. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 42*, 316–321. [[PubMed](#)]
- Seligman, M.E.P., Reivich, K., Jaycox, L., and Gillham, J. (1995). *The Optimistic Child*. New York: Houghton Mifflin.
- Shankman, S.A., and Klein, D.N. (2002). The impact of comorbid anxiety disorders on the course of dysthymic disorder: A 5-year prospective longitudinal study. *Journal of Affective Disorders, 70*, 211–217. [[PubMed](#)]
- Shattell, M.M., Smith, K.M., Quinlan-Colwell, A., and Villalba, J.A. (2008). Factors contributing to depression in Latinas of Mexican origin residing in the United States: Implications for nurses. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association, 14*, 193–204. [[PubMed](#)]
- Shea, M.T., Pilkonis, P.A., Beckham, E., Collins, J.F., Elkin, I., Sotsky, S.M., and Docherty, J.P. (1990). Personality disorders and treatment outcome in the NIMH treatment of depression collaborative research program. *American Journal of Psychiatry, 147*, 711–718. [[PubMed](#)]

- Shea, M.T., Widiger, T.A., and Klein, M.H. (1992). Comorbidity of personality disorders and depression: Implications for treatment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 60*, 857–868. [[PubMed](#)]
- Sherbourne, C.D., Hays, R.D., and Wells, K.B. (1995). Personal and psychosocial risk factors for physical and mental health outcomes and course of depression among depressed patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 63*, 345–355. [[PubMed](#)]
- Shih, J.H., Eberhard, N.K., Hammen, C., and Brennan, P.A. (2006). Differential exposure and reactivity to interpersonal stress predict sex differences in adolescent depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology, 35*, 103–115. [[PubMed](#)]
- Silberg, J.L., Rutter, M., and Eaves, L. (2001). Genetic and environmental influences on the temporal association between earlier anxiety and later depression in girls. *Biological Psychiatry, 49*, 1040–1049. [[PubMed](#)]
- Singer, G.H.S. (2006). Meta-analysis of comparative studies of depression in mothers of children with and without developmental disabilities. *American Journal on Mental Retardation, 111*, 155–169. [[PubMed](#)]
- Solomon, D.A., Keller, M.B., Leon, A.C., Mueller, T.I., Lavori, P.W., Shea, M.T., Coryell, W., Warshaw, M., Turvey, C., Maser, J.D., and Endicott, J. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry, 157*, 229–233. [[PubMed](#)]
- Southwick, S.M., Vythilingam, M., and Charney, D.S. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology, 1*, 255–291. [[PubMed](#)]
- Spangler, D.L., Simons, A.D., Monroe, S.M., and Thase, M.E. (1996). Gender differences in cognitive diathesis-stress domain match: Implications for differential pathways to depression. *Journal of Abnormal Psychology, 105*, 653–657. [[PubMed](#)]
- Stein, M.B., Fuetsch, M., Muller, N., Hofler, M., Lieb, R., and Wittchen, H.-U. (2001). Social anxiety disorder and the risk of depression: A prospective community study of adolescents and young adults. *Archives of General Psychiatry, 58*, 251–256. [[PubMed](#)]
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., and Neale, M.C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives General Psychiatry, 60*, 1187–1192. [[PubMed](#)]
- Sullivan, P.F., Neale, M.C., and Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry, 157*, 1552–1562. [[PubMed](#)]
- Suls, J., and Bunde, J. (2005). Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: The problems and implications of overlapping affective dispositions. *Psychological Bulletin, 131*, 260–300. [[PubMed](#)]
- Swendsen, J.D., and Merikangas, K.R. (2000). The comorbidity of depression and substance use disorders. *Clinical Psychology Review, 20*, 173–189. [[PubMed](#)]

- Targosz, S., Bebbington, P., Lewis, G., Brugha, T., Jenkins, R., Farrell, M., and Meltzer, H. (2003). Lone mothers, social exclusion and depression. *Psychological Medicine*, 33, 715–722. [[PubMed](#)]
- Tennant, C. (2002). Life events, stress and depression: A review of the findings. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 173–182. [[PubMed](#)]
- Thase, M. (2008). Neurobiological aspects of depression. In I. Gotlib, editor; and C. Hammen, editor. (Eds.), *Handbook of Depression* (2nd ed., pp. 187–217). New York: Guilford Press.
- Tse, W.S., and Bond, A.J. (2004). The impact of depression on social skills. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192, 260–268. [[PubMed](#)]
- Uher, R., and McGuffin, P. (2008). The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: Review and methodological analysis. *Molecular Psychiatry*, 13, 131–146. [[PubMed](#)]
- Van Os, J., and Jones, P.B. (1999). Early risk factors and adult person-environment relationships in affective disorder. *Psychological Medicine*, 29, 1055–1067. [[PubMed](#)]
- Van Rossum, E.F.C., Binder, E.B., Majer, M., Koper, J.W., Ising, M., Modell, S., Salyakina, D., Lamberts, S.W., and Holsboer, F. (2006). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biological Psychiatry*, 59, 681–688. [[PubMed](#)]
- Van Voorhees, B.W., Walters, A.E., Prochaska, M., and Quinn, M.T. (2007). Reducing health disparities in depressive disorders outcomes between non-Hispanic whites and ethnic minorities: A call for pragmatic strategies over the life course. *Medical Care Research and Review*, 64, 157S–194S. [[PubMed](#)]
- Vesga-Lopez, O., Blanco, C., Keyes, K., Olfson, M., Grant, B.F., and Hasin, D.S. (2008). Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Archives of General Psychiatry*, 65, 805–815. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Wade, T.D., and Kendler, K.S. (2000). Absence of interactions between social support and stressful life events in the prediction of major depression and depressive symptomatology in women. *Psychological Medicine*, 30, 965–974. [[PubMed](#)]
- Wang, J.L. (2004). The difference between single and married mothers in the 12-month prevalence of major depressive syndrome, associated factors and mental health service utilization. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39, 26–32. [[PubMed](#)]
- Watson, D., and Clark, L.A. (1984). Negative affectivity: The disposition to experience aversive emotional states. *Psychological Bulletin*, 96, 465–490. [[PubMed](#)]
- Weedon, M.N., Lango, H., Lindgren, C.M., Wallace, C., Evans, D.M., Mangino, M., Freathy, R.M., Perry, J.R., Stevens, S., Hall, A.S., Samani, N.J., Shields, B., Prokopenko, I., Farrall, M., Dominiczak, A., Johnson, T., Bergmann, S., Beckmann, J.S., Vollenweider, P., Waterworth, D.M., Mooser, V., Palmer, C.N., Morris, A.D., Ouwehand, W.H., Zhao, J.H., Li, S., Loos, R.J., Barroso, I., Deloukas, P., Sandhu, M.S., Wheeler, E., Soranzo, N., Inouye, M., Wareham, N.J.,

- Caulfield, M., Munroe, P.B., Hattersley, A.T., McCarthy, M.I., and Frayling, T.M. (2008). Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nature Genetics*, *40*, 575–583. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- Weissman, M.M., Wolk, S., Goldstein, R.B., Moreau, D., Adams, P., Greenwald, S., Klier, C.M., Ryan, N.D., Dahl, R.E., and Wickramaratne, P. (1999. a). Depressed adolescents grown up. *Journal of the American Medical Association*, *281*, 1707–1713. [[PubMed](#)]
 - Weissman, M.M., Wolk, S., Wickramaratne, P., Goldstein, R.B., Adams, P., Greenwald, S., Ryan, N.D., Dahl, R.E., and Steinberg, D. (1999. b). Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Archives of General Psychiatry*, *56*, 794–801. [[PubMed](#)]
 - Whisman, M.A. (2001). The association between depression and marital dissatisfaction. In S.R.H. Beach (Ed.), *Marital and Family Processes in Depression: A Scientific Foundation for Clinical Practice* (pp. 3–24). Washington, DC: American Psychological Association.
 - Whisman, M.A., and Bruce, M.L. (1999). Marital dissatisfaction and incidence of major depressive episode in a community sample. *Journal of Abnormal Psychology*, *108*, 674–678. [[PubMed](#)]
 - Whisman, M.A., Uebelacker, L.A., and Weinstock, L.M. (2004). Psychopathology and marital satisfaction: The importance of evaluating both partners. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *72*, 830–838. [[PubMed](#)]
 - Yates, W., Mitchell, J., Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Warden, D., Hauger, R.B., Fava, M., Gaynes, B.N., Husain, M.M., and Bryan, C. (2004). Clinical features of depressed outpatients with and without co-occurring general medical conditions in the STAR*D. *General Hospital Psychiatry*, *26*, 421–429. [[PubMed](#)]
 - Zammit, S., and Owen M.J. (2006). Stressful life events, 5-HTT genotype and risk of depression. *British Journal of Psychiatry*, *188*, 199–201. [[PubMed](#)]
 - Zimmerman, M., Chelminski, I., and McDermt, W. (2002). Major depressive disorder and axis I diagnostic comorbidity. *Journal of Clinical Psychiatry*, *63*, 187–193. [[PubMed](#)]
 - Zisook, S., Rush, A.J., Alcala, A., Alpert, J., Balasubramani, G.K., Fava, M., Husain, M., Sackeim, H., Trivedi, M., and Wisniewski, S. (2004). Factors that differentiate early vs. later onset of major depression disorder. *Psychiatry Research*, *129*, 127–140. [[PubMed](#)]
 - Zlotnick, C., Kohn, R., Keitner, G., and Della Grotta, S.A. (2000). The relationship between quality of interpersonal relationships and major depressive disorder: Findings from the National Comorbidity Survey. *Journal of Affective Disorders*, *59*, 205–215. [[PubMed](#)]
 - Zuckerman, M., and Cloninger, C.R. (1996). Relationships between Cloninger's, Zuckerman's, and Eysenck's dimensions of personality. *Personality and Individual Differences*, *21*, 283–285. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]