

平成 22 年 5 月 6 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19730431
 研究課題名 (和文) うつ病における認知行動療法の効果に関する脳機能画像研究
 研究課題名 (英文) The effects of cognitive-behavioral therapy for depression: An fMRI study
 研究代表者
 上田 一貴 (UEDA KAZUTAKA)
 東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教
 研究者番号：10403594

研究成果の概要 (和文)：うつ病において抑うつ気分の生起要因の 1 つと考えられる将来に対するネガティブな認知に関して，前頭前野や線条体の機能低下などの脳機能メカニズムを明らかにした。また，認知行動療法前後のうつ病患者の抑うつ症状と脳活動との関連性を調べ，前頭前野や線条体の活動性により治療反応性の予測や治療効果の評価ができる可能性を示した。本研究課題で行った脳機能画像研究により，うつ病の病態理解が進み，治療・診断技術への応用可能性を示すことができた。

研究成果の概要 (英文)：The findings of this study suggest that cognitive dysfunction for prediction of future reward in patients with major depressive disorder (MDD) is associated with abnormal prefrontal cortical and striatal activation. The brain activity in these regions in patients with MDD may be useful to predict the response to cognitive-behavioral therapy (CBT) and to evaluate the effect of CBT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,400,000	0	1,400,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	570,000	3,870,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・臨床心理学

キーワード：うつ病，認知障害，認知行動療法，脳機能，fMRI

1. 研究開始当初の背景

近年の急速な社会構造の変化に伴い，心理社会的ストレスに起因したうつ病の増加が指摘されている。また，わが国においては 1998 年以降，年間自殺者数が 3 万人を越える深刻な事態が続いている。自殺既遂者の心理学的剖検によって，自殺者の 60～70%が生前にうつ病の診断にあてはまると報告されて

おり，うつ病の病態および治療機序の解明は重要かつ緊急性の高い研究課題と言える。しかしながら，これまでのうつ病に関する研究は，病態研究，治療研究とも必ずしも十分ではなく，特にストレスに対する認知過程に焦点を当てた脳科学的実証研究は少ない。

従来の認知臨床心理学的研究において，うつ病患者では，ストレスとなるネガティブな

ライフイベントにより、抑うつ素因である抑うつスキーマが活性化され、それにより将来に対するネガティブな認知などの自動思考で占められ、抑うつ気分が生じるとされている。これまで、Beckの認知理論をはじめとする抑うつ認知行動理論に基づいた認知行動療法(CBT)が数多く実施され、うつ病患者の抑うつ症状や心理社会的機能の改善に効果がみられることが報告されている。しかし、うつ病患者における認知障害の生物学的基盤となる脳内メカニズムについては不明な部分が多く、認知行動療法による症状・機能の改善効果が、どのような脳内機序によるものなのかは未だ明らかではない。

近年、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)などの非侵襲的計測法の発展により、認知情報処理のような高次脳機能の詳細な検討が可能になった。

2. 研究の目的

本研究では、将来の予測に関連した認知課題を新たに作成し、認知行動療法による治療前後のうつ病患者を対象として、認知課題遂行中の脳活動を fMRI により時間的・空間的に精査する。これにより、うつ病患者の認知障害がいずれの脳領域と関連しているか、また認知行動療法を施行することによりどの脳領域の機能改善がみられるかを検討することを目的とした。本研究により、うつ病の病態理解を目指し、得られた知見の治療・診断技術への応用可能性を探る。

3. 研究の方法

参加者：大うつ病性障害の診断基準(DSM-IV)を満たすうつ病患者および年齢、性別をマッチングさせた神経精神疾患の既往のない健常対照者を対象とした。

認知課題：参加者は、以下の2条件からなる報酬予測課題を行った。予測条件は、数ステップ先の大きな報酬を予測しながらボタン押し反応を行う条件である。cue 刺激として、モニタ画面上の左に短期 10 円、右に長期 50 円と呈示した。参加者は短期 10 円を選択すると○が1回出れば10円がもらえる。一方で、長期 50 円を選択すると○が1回出ただけでは報酬がもらえず、3回連続で○が出ると50円がもらえる。統制条件は、予測を必要としない条件である。cue 刺激として、短期 10 円、短期 50 円を呈示した。参加者はどちらを選択しても、○が1回出ると選択した報酬額がもらえる。知覚・運動的要素は両条件で一致させた。参加者には、課題全体を通して出来るだけたくさんの報酬が得られるように選択を行うよう教示した。

fMRI 撮像と分析：1.5 Tesla の MRI 装置を用いて、課題遂行中の fMRI 撮像を行った。得られた fMRI 画像は、SPM2 (Wellcome

Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いて画像処理および統計分析を行った。統制条件と比較して、予測条件で有意に高いMRI信号値を示した脳領域を同定した($p < .05$, corrected)。これにより、報酬予測に関連した脳活動領域を検討した。以上の脳機能解析は、認知行動療法前後のうつ病患者群、健常対照者群それぞれについて行った。

認知行動療法：認知行動療法プログラムを集団療法として以下のように実施した。

グループ構成：1 グループを患者 4~6 名、メイントレーナー1名、サブトレーナー2名で構成した。

プログラム構成：プログラム内容は、Beck et al. (1979)に基づいて作成した。

- (1) 心理教育セッション
(2セッション、各60分)
- (2) 治療セッション10セッション
(週1回：各90分)

セッション1~3 出来事・気分・思考のセルフモニタリング

セッション4~6 思考パターンの分析と望ましい思考の検討

セッション7~9 実生活での練習と再検討

セッション10 再発予防のレクチャーとまとめ

抑うつ症状の査定として、ベック抑うつ尺度(BDI)およびハミルトン抑うつ評定尺度(HRS-D)を測定した。認知行動療法による治療前後において、認知課題遂行中の脳活動を fMRI を用いて計測した。

なお本研究は、広島大学医学部倫理委員会の承認を受けたプロトコルに従い、参加者には書面によって研究の目的と内容を説明し、文書による実験参加の同意を得た。

4. 研究成果

健常対照者群では、統制条件と比較して予測条件で、背外側前頭前野、腹側前頭前野、眼窩前頭前野、線条体などで有意な活動が認められた(図1)。

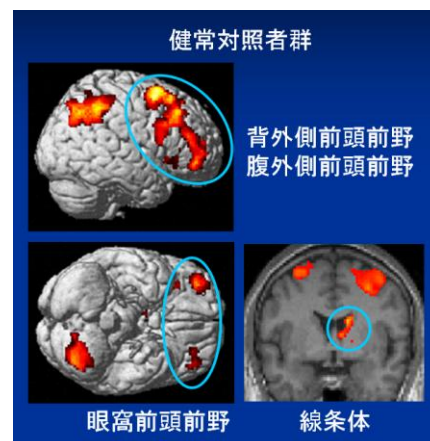


図1 健常対照者群の脳活動領域

一方で、認知行動療法前のうつ病患者群では、健常対照者群と同様の脳領域における有意な活動は認められなかった。先行研究において、うつ病患者ではセロトニン神経系の活性低下が指摘されている。また、セロトニン神経系と報酬予測機能との関連性も報告されており、その関連領域として前頭前野や線条体が挙げられている。本研究の結果とあわせて考えると、うつ病患者では将来の報酬予測に関する脳機能が低下していることが示唆される。うつ病患者の将来に対するネガティブな認知のベースに報酬予測系の不全があることが推測できる。

うつ病患者の報酬予測機能に関する脳活動により治療反応性の予測や治療効果の評価ができないかを検討するため、認知行動療法前後の抑うつ症状と脳活動との関連性を調べた。その結果、うつ病患者の認知行動療法前の眼窩前頭前野のMRI信号値と治療前後の抑うつ症状改善率（ハミルトン抑うつ評定尺度による）との間に有意な正の相関が認められた（図2）。このことは、認知行動療法前に眼窩前頭前野の活動性が高いうつ病患者ほど治療効果が高いことを示しており、眼窩前頭前野の活動性により認知行動療法の治療反応性を予測できる可能性が示された。

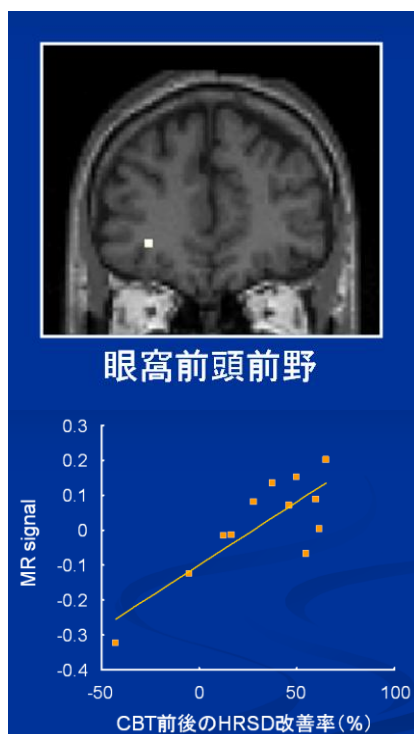


図2 うつ病患者の認知行動療法前の脳活動とHRSD改善率

一方で、うつ病患者の認知行動療法後の線条体のMRI信号値と治療前後の抑うつ症状改善率（ベック抑うつ尺度による）との間に有意な正の相関が認められた（図3）。このことは、認知行動療法の実施に伴い、治療効果が高いうつ病患者ほど認知行動療法後の線条体の活動性が高いことを示しており、線条体の活動性が治療効果の客観的指標となる可能性を示している。

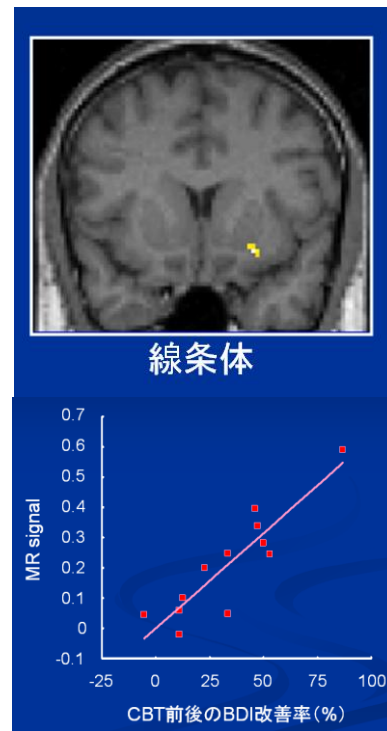


図3 うつ病患者の認知行動療法後の脳活動とBDI改善率

本研究では、うつ病患者における認知障害の中でも、特に将来に対するネガティブな認知に関する脳機能メカニズムを明らかにし、うつ病の病態理解を進めた。また本研究では、脳機能画像法であるfMRIを用いることによって、うつ病患者の脳活動から治療反応性を予測できる可能性、脳活動が治療効果の客観的指標となる可能性を示すことができた。

今後、うつ病のさらなる病態理解、治療・診断技術への応用に向けての課題として、様々なパタンの報酬予測課題を用いても結果の再現性があるかなど、うつ病における報酬予測と脳活動の関係の頑健性をさらに検討する必要がある。また、うつ病における他の心理・行動的臨床症状（自己に対するネガティブな認知など）についても検討する必要があるだろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Yoshimura S., Okamoto Y., Onoda K., Matsunaga M., Ueda K., Suzuki S., Yamawaki S. Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. Journal of Affective Disorders. 査読有, 122(1-2), 2010, 76-85.
- ② Yoshimura S., Ueda K., Suzuki S., Onoda K., Okamoto Y., Yamawaki S. Self-referential processing of negative stimuli within the ventral anterior cingulate gyrus and right amygdala. Brain and Cognition. 査読有, 69(1), 2009, 218-225.
- ③ Okada G., Okamoto Y., Yamashita H., Ueda K., Takami H., Yamawaki S. Attenuated prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 査読有, 63(3), 2009, 423-425.
- ④ Onoda K., Okamoto Y., Toki S., Ueda K., Shishida K., Kinoshita A., Yoshimura S., Yamashita H., Yamawaki S. Anterior cingulate cortex during certain anticipation of negative picture modulate preparatory activation of occipital area. Neuropsychologia. 査読有, 46(1), 2008, 102-110.
- ⑤ 上田一貴, 前田健一, 兒玉憲一, 岡本祐子, 松下姫歌, 大塚泰正. ストレス脆弱性克服に挑む教育科学と脳科学 — 抑うつへのストレス認知に関する心理・生物学的メカニズムの検討 —. 広島大学大学院心理臨床教育研究センター紀要, 査読無, 6, 2007, 138-145.

[学会発表] (計2件)

- ① 上田一貴. うつ病の脳機能画像研究の臨床実践への応用可能性 — うつ病理解における心理生理学的アプローチ. 日本心理学会第73回大会, 2009年8月28日, 京都.
- ② 上田一貴. 福祉と研究の専門化をめぐる対談 — 社会福祉への架橋について — 心理生理学・脳科学から「人間」を観る. 日本応用心理学会第75回大会, 2008年9月15日, 横浜.

[図書] (計1件)

- ① 上田一貴. 北大路書房, 心理生理学と脳科学 (「医療心理学の新展開」鈴木伸一編), 2008, 184-193.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田 一貴 (UEDA KAZUTAKA)

東京大学・先端科学技術研究センター・
特任助教

研究者番号: 10403594