

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659538

研究課題名(和文) 脳と心の性差と社会性発達を考慮した思春期うつへの認知行動療法プログラムの開発

研究課題名(英文) New method of cognitive behavior therapy for adolescent depression considering the gender difference in mind and brain, and social development

研究代表者

清水 栄司 (Shimizu, Eiji)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00292699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：我々は認知行動療法の疾患特異的なプログラムの開発をしてきたが、うつ病に関しては、年代、性別などによる病態特異的なプログラムが更に効果を発揮すると考えた。動物を用いた研究では、マウスを用いた行動実験で、恐怖反応とその消滅に明確な雌雄差があること、治療における社会的交流の有無が治療的差異をもたらすことを明らかにした。臨床的には、高校生に対する質問紙調査によって女子生徒が抑うつや社交不安が男子生徒に比べて重度であることがわかり、新たな思春期女子術病の治療プロトコルを開発した。

研究成果の概要(英文)：After developed disorder-specific cognitive behavior therapy (CBT), we have gotten an idea the pathologically specific CBT program for depression would be more effective. In the program, we considered that the patient's age and gender would be important factors. In this study, we used animal model to examine the gender difference in fear response and its extinction, and the effect of social interaction for the therapy results. From the clinical point of view, by surveying high school students, female students showed more depressive mood and social anxiety than male students. We developed a new CBT protocol for the adolescent female depression.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：認知行動療法 思春期うつ病 性差

1. 研究開始当初の背景

筆者らは 2001 年から、オープンスタディで、不安障害の認知行動療法の成果を報告し、パニック障害、強迫性障害、社交不安障害など、それぞれの疾患特異的な治療プロトコルを用意することで、著明な治療効果をあげることを実感した。そこで、うつ病の認知行動療法についての着想として、うつ病を年代、性別など細かく分類し、病態特異的なプロトコルを作成すれば、治療効果があがるはずだというアイデアを得た。同時に、動物を用いた生物学的モデルでは、社会的孤立パラダイム下におけるストレス耐性の変化や、恐怖消去などにおいて孤立状態と同種の仲間がいる状態でその過程に違いが予想される。同時に、雌雄間の恐怖獲得や消去、行動療法的モデルに対する反応の差も考えられる。人においては、特に思春期女性において、恐怖消去の性差に着目した、初期記憶のイメージに関する技法を検討し、認知行動療法モデルも男性とは異なるものを適用することが効果的である可能性がある。

2. 研究の目的

思春期女子うつ病に対する認知行動療法プログラム開発を目的とした挑戦的萌芽研究として、生物心理社会モデルによる統合的なデータ収集を行う。具体的には、生物モデルは、雌雄差に着目する。これまでのマウスの行動実験は、統制しやすさから、オスのマウスが好んで用いられてきたため、メスのマウスの行動実験が、オスとどのように異なるかについての検討データは、非常に乏しい点を踏まえ、本研究では行動実験での雌雄差を探ることで、脳の性差を探る。同時に行動実験モデルにおいて社会的交流のもたらす治療的差異を検討する。社会モデルは、高校生の男女のうつ症状や社交不安症状、それらから自覚する日常機能障害の程度およびストレス感に関する質問紙調査、心理モデルは、これまでの思春期女子のマニュアル化されていない認知行動療法の実践例から特に初期記憶に関して得られたケースフォーミュレーションモデルの収集を行う。これらのデータから、開発されたプログラムをパイロット研究として、実践し、治療効果を検証し、改良作業を行う。

3. 研究の方法

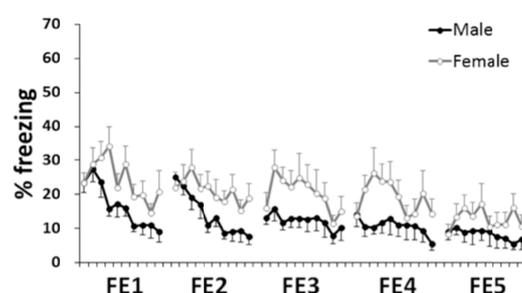
(1)生物モデルとして、取り扱いの簡便なマウスを用いることで、人間の文化的背景の要因を排除することができ、また、低予算で、脳の性差とストレス反応の関連性について研究する。マウスは、遺伝子改変動物を作成しやすい C57BL/6J を用いる。本研究では、メスのマウスが、オスに比べて、ストレス対処行動、特に、不安様行動について、高架式十字迷路テスト、オープンフィールドテストを用いて、どのように異なるかについて、検討する。基本的な不安様行動のみならず、社会的な不安様行動についても、社会交流テストを用いて検討する。さらに、恐怖条件づけテストおよび恐怖消去テストにおいての検討では、social buffering と呼ばれる他のマウスの存在で恐怖記憶が変化する現象を検討する。

(2)千葉大学医学部倫理審査委員会による承認を得て、高校 1 年、2 年生に対して、同意を得た上での質問紙調査により、抑うつ症状とそれによる日常機能障害、社交不安症状に関する調査を行い、男女差を検討する。自記式評価尺度として、ADIS (Anxiety Disorders interview Schedule for DSM)におけるうつ病の診断基準となる日常機能評価項目、DSRSC (Depression Self Rating Scale for Children)、LSASCAJ (Liebowitz Social Anxiety Scales for Children and Adolescent Japanese version) を用いる。

社交不安障害の個人認知行動療法における有効性に関して男女差を検討する。社交不安障害の個人認知行動療法で思春期女子うつ病に特に有効性が高いと考えられる Imagery Rescripting (IR) および Imagery rescripting (IR) of early memories(EM) テクニックについての有効性および初期記憶の内容についての検討を行う。さらに、思春期女子うつ病に対する認知行動療法プログラムとして、従来のプログラムに IR および IR-EM テクニックを組み合わせたプロトコルを文献レビューを行い、開発する。

4. 研究成果

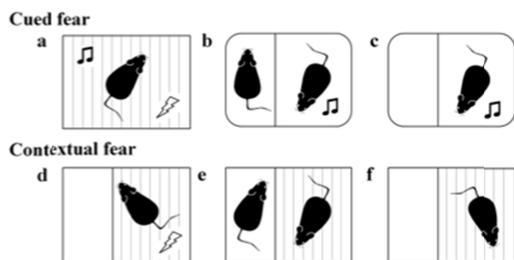
(1)恐怖条件付けパラダイムを用いたパラダイムでは、恐怖獲得においては雌雄差が認められなかったが、恐怖消去においてはオスでは 5 日間の恐怖消去学習で自然な再発が防げた一方で、雌では同期間では防ぐことが出来ず、15 日間を要した(下図)。



(恐怖消去学習、5日間における雌雄差。オスに比して雌では十分な恐怖消去学習が得られていない)

このことは、メスにおいて恐怖消去の固定にはより多くの時間を費やす必要があり、言い換えれば恐怖消去が十分に行われないと、オスに比べて恐怖の再発が起こりやすいことを示す。人においてうつ病や不安障害などの恐怖や不安に関連した疾患が女性の有病率・再発率が高いことと対応している結果であり、患者の特質によって認知行動療法の効果に差が生じることを示しても居ると考えている。

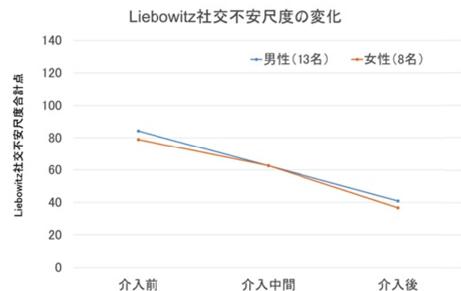
次に、社会的交流の治療的差異が恐怖消去学習実験時に存在するかを、同種マウスの存在下に確認した。



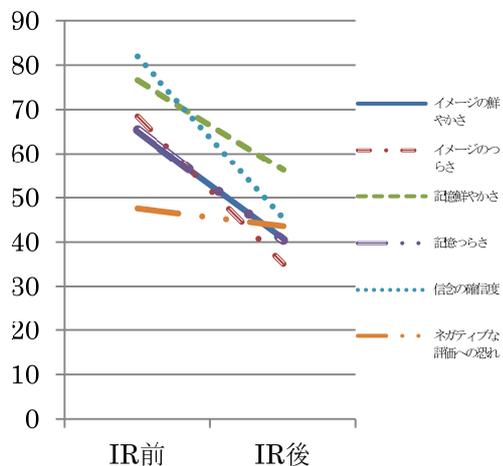
恐怖学習は、恐怖刺激に手がかり(Cue)と文脈(場所)(Context)の双方が条件付けられるため、その消去学習時もそれぞれを分離して行った(上図)。さらに単独条件下(上図 a, d)と同種個体を一緒にした条件下(上図 b, e)で恐怖消去学習を行わせ、翌日の恐怖反応を単独条件下で測定した(上図 c, f)。この結果は、同種個体の存在は、恐怖消去学習時に恐怖反応を減弱させる一方で、恐怖消去学習の固定は単独条件下と変わらなかった。人の認知行動療法条件下で、恐怖消去学習時に援助者が存在すると消去学習の成果に悪影響が出ることが指摘されている(Craske, 2008)。我々の結果は、そのような悪影響は必ずしも生ずるものではなく、適切な援助者の存在で患者にとって心理的障壁の高い曝露療法に導入しやすくてできる可能性を示唆すると考えた。

(2)高校1年、2年生 950人に調査用紙を配布し、回収は 880人(回収率 92.6%)であった。欠損データを除外した n=832(男子 469、女子 363、年齢 16.43±0.59歳)に対する質問紙調査により、男女に関して、ADISにおけるうつ病の日常機能評価項目スコア、男子 2.97±2.28 女子 3.95±2.10 $t(804.8)=6.45, P<0.0$ 、うつ症状の DSRSC スコア 男子 12.88±5.87 女子 14.10±6.20 $t(830)=2.90, P<0.01$ 、LSASCAJ 男子 34.48±25.76 女子 45.23±27.29 $t(830)=5.82, P<0.01$ 男子 平均値 SD 女子 平均値 SD のように、それぞれ有意に女子がうつ、社交不安が重度であった。女子学生群に関しては、ADISのうつ病の日

常機能評価項目スコアが 3 以下の抑うつ障害なし群(n=155)と 4 以上の抑うつ障害あり群(n=208)にわけて分析を行ったところ、女子抑うつ障害あり群において、障害の重症度と DSRSC の「遊びにでかけるのが好きだ」の項目に負の相関がみられた。女子抑うつ障害群において、「遊びに出かける」活動スケジュールによる行動活性化、ストレスコーピング増強の有効性が示唆された。社交不安障害の個人認知行動療法における有効性に関して男性 13 名、女性 8 名を検討したところ、有効性に有意差はなかった(下図)。



男性 13 人(平均 30.85 歳、SD=8.9)、女性 10 人(平均 32.2 歳、SD=7.85)に対して IR を実施した結果を下図に示す。社交場面での侵襲的なイメージやそのイメージのもととなるトラウマティックな早期記憶(EM)の鮮やかさ(0~100)、つらさ(0~100)、およびイメージや記憶から導き出されたネガティブな信念に対する確信度(0~100)は有意な改善を示した。加えて社交不安障害の重症度を測定するネガティブな評価に対する恐れ(SFNE: Short Fear of Negative Evaluation Scale, 12~60)も有意な改善を示した(下図)。さらに報告されたトラウマティックな早期記憶は平均 13.8 歳時(SD=5.75)のものであり、主に思春期に起こっていることが示唆された。これらの記憶の内容の主な例としては、人にばかにされる(6人)、人から叱られる(5人)、人前で失敗する(4人)、人に無視される、相手にされない(4人)などであった。



また、社交不安障害の個人認知行動療法で思春期女子うつ病に特に有効性が高いと考えられる Imagery Rescripting (IR) および Imagery Rescripting (IR) of early memories (EM) テクニックについての検討を行った。さらに、思春期女子うつ病に対する認知行動療法プログラムとして、従来のプログラムに IR および IR-EM テクニックを組み合わせたプロトコル (下表) を文献レビューと臨床研究から開発した。特に、イメージの同定と書き換え、初期記憶の同定と書き換への 4 セッションが追加されている点が特徴である。

思春期女子うつ病のプロトコル

- CBT1 相互理解と心理教育
- CBT2 症例の概念化
- CBT3 治療目標の設定
- CBT4 **遊びに出かける活動スケジュール**
(行動活性化)
- CBT5 気分・自動思考の同定(3つのコラム)
- CBT6 自動思考の検証(7つのコラム)
- CBT7 **イメージの同定**
- CBT8 **イメージの書き換え**
- CBT9 対人関係の解決
- CBT10 問題解決法
- CBT11 **初期記憶の同定**
- CBT12 **初期記憶の書き換え**
- CBT13 スキーマ
- CBT14 再発予防
- CBT15 治療終結

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 6 件)

Yoshinaga N, Shimizu E. Social Skills Training Encourages a Patient with Social Anxiety Disorder to Undertake Challenging Behavioral Experiments. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2014; 4(3): 905-913. DOI : 10.9734/BJMMR/2014/5612 査読有り

Yoshinaga N, Kobori O, Iyo M, Shimizu E. Cognitive Behaviour Therapy Using the Clark & Wells Model: A Case Study of a Japanese Social Anxiety Disorder Patient. *the Cognitive Behaviour Therapist*. 2013; 6(e3). DOI:10.1017/S1754470X13000081 査読有り

A Transient Fear Reduction by Pair-Exposure with a Non-Fearful Partner during Fear Extinction Independent from Corticosterone Level in Mice. Tomizawa, H., Matsuzawa, D., Matsuda, S., Ishii D., Sutoh C., Shimizu E. *Journal of Behavioral Brain Science*. 2013, 3:415-421. DOI:

10.4236/jbbs.2013.35043 査読有り

Perinatal exposure to bisphenol A enhances contextual fear memory and affects the serotonergic system in juvenile female mice. Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Sajiki J, Shimizu E. *Horm Behav*. 2013;63(5):709-16. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2013.03.016. 査読有り

Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol A on anxiety like behavior and dopamine metabolites in brain. Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Sutoh C, Nakazawa K, Amano K, Sajiki J, Shimizu E. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39(2):273-9. Doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.06.016. 査読有り

No erasure effect of retrieval-extinction trial on fear memory in the hippocampus-independent and dependent paradigms. Ishii D, Matsuzawa D, Matsuda S, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E. *Neurosci Lett*. 2012;523(1):76-81 Doi: 10.1016/j.neulet.2012.06.048. 査読有り

[学会発表](計 7 件)

Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E. Sex Differences in Effect of Consecutive Fear Ex on Spontaneous Recovery. Society for Neuroscience 43rd Annual Meeting San Diego, USA. 2013/11/09

Yoshinaga N, Matsuki S, Kobori O, Shimizu E. Individual Cognitive Behavior Therapy for Japanese Patients with Social Anxiety Disorder: Preliminary Outcomes and Their Predictors. 43rd Annual Congress of The European Association for Behavioural and Cognitive Therapies Marrakech, Morocco 2013/9/27

Yoshinaga N, Ohshima F, Matsuki S, Tanaka M, Kobayashi T, Ibuki H, Asano K, Kobori O, Shiraishi T, Ito E, Nakazato M, Nakagawa A, Iyo M, Shimizu E. A Feasibility Study of Individual Cognitive Behavior Therapy for Social Anxiety Disorder in Japanese Clinical Settings 7th World Congress of Cognitive and

Behavioural Therapies Lima, Peru
2013/7/24

Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Shimizu E. Effects of adult ovariectomy on fear extinction and recovery 第 36 回日本神経科学大会 国立京都国際会館 2013/6/22

Ishii D, Matsuzawa D, Matsuda S, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E. Effect of brain development during adolescence on recovery of fear Society for Neuroscience 42th Annual Meeting New Orleans, USA. 2012/10/15

Ishii D, Matsuzawa D, Matsuda S, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E. No erasure effect of retrieval-extinction trial on fear memory 第 35 回日本神経科学大会 名古屋国際会議場 2012/9/21

Tomizawa H, Matsuzawa D, Matsuda S, Ishii D, Sutoh C, Shimizu E. Effects of non-fearful partner on fear extinction memory and corticosterone level 第 35 回日本神経科学大会 名古屋国際会議場 2012/9/21

〔その他〕

ホームページ等

千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学
ホームページ(業績欄)

[http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/phys1/
result/result.html](http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/phys1/result/result.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 栄司 (Shimizu Eiji)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：00292699

(2) 連携研究者

松澤 大輔 (Matsuzawa Daisuke)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：10447302