

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461748

研究課題名(和文) 認知行動療法の神経科学的基盤の解明

研究課題名(英文) Elucidation of neuroscientific basis on cognitive behavioral therapy

研究代表者

岡本 泰昌 (Okamoto, Yasumasa)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・准教授

研究者番号：70314763

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳機能画像研究手法を用いて認知行動療法(CBT)の神経科学的基盤を解明した。最初に、健常者を対象に認知的再評価により予期不安の軽減機構を検討した結果、情動に関連して扁桃体や視床を含む辺縁系の活動、認知的制御に関連して前頭前野や前帯状皮質の活動が認められ、特に前帯状皮質や眼窩前頭皮質の活動は不安の制御と負の相関を示した。次に、うつ症状を有する対象においてCBTにより罰予期時の腹外側前頭前野の感情制御に関わる活動が回復すること、ポジティブなメタ認知に関連した背内側前頭前野の活動増強と抑うつ症状の改善することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to investigate neural activity associated with cognitive behavioral therapy (CBT). At first, cognitive reappraisals targeting the anxiety were associated with increased activity in the medial and lateral prefrontal regions (including the orbitofrontal and anterior cingulate cortices) and decreased fear circuit activity (including the amygdala and thalamus). Correlational analysis demonstrated that reductions in subjective anxiety associated with reappraisal were correlated with orbitofrontal and anterior cingulate cortex activation. CBT for depressive subjects results in improved functioning of the front-parietal region during loss anticipation during a monetary incentive delay task and also in increased dorsomedial PFC activation during other perspective self-referential processing with improvement of depressive symptoms.

研究分野：精神医学

キーワード：認知行動療法 うつ病 神経科学 MRI

1. 研究開始当初の背景

精神医療の臨床現場では、薬物療法に加えて様々な精神療法が行われている。しかしながら、精神療法の効果に関する実証研究は少なく、その効果に疑問を呈する批判もある。昨今、短期の構造化された精神療法については、無作為化比較試験など科学的手法を用いて検証がすすめられている。この中で、最も検証がすすんでいる認知行動療法(Cognitive behavioral therapy; CBT)に、大きな関心が集まっている。CBTは、出来事に対する認知、気分、身体、行動が互いに影響し、悪循環を形成することで、症状を維持・増悪させるという理解に基づき、より適応的な認知の在り方や適切な行動パターンを習得することで、症状の改善を目指す。さらに重要なことは、これらの技法を習得することで、自己制御に基づく治療を目指している点にある。現時点ではCBTは気分障害、不安障害、慢性疼痛、統合失調症、摂食障害などの疾患において有効性が実証されている。しかしながら、これらの精神障害を対象とした有効性は概ね40-60%であり、短期とはいえ数ヶ月の治療期間を考えるとCBTの費用対効果は十分とは言いがたい。精神分析療法を学び、その後神経科学領域で学習のメカニズムを明らかにしたKandelはその著書の中で、「どのようなタイプの精神療法であっても、何らかの変化(効果)が患者に認められた場合、脳に何らかの影響を及ぼすことによって変化がもたらされたと考えられる」としている。医学的な治療としてCBTを臨床で用いる際に、脳内のどのような機序を介してCBTが効果発現に至るかを理解しておくことは、必要不可欠であるが、これまでCBTの作用機序について心理学的視点から説明を試みた研究は多いが、神経科学的な機序はほとんど明らかになっていない。

近年、機能的核磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging; fMRI)などのニューロイメージングの技術的発展により、脳活動を直接検討することができるようになり、認知、行動、情動を脳機能と結びつけて理解することが可能となってきた。こうした研究は、精神疾患の病態理解に役立つだけでなく、精神療法などの治療的介入の神経科学的検証を可能にする。これまで、われわれは平成19-20年度科学研究費補助金において、健常者を対象として感情語を用いた自己関連付け課題を作成し、fMRIを用いて自己に関するネガティブな認知の神経基盤を明らかにした上で、平成21-23年度科学研究費補助金においてネガティブ感情語の自己関連付けにおいてうつ病患者の内側前頭前野・前帯状回の活動は健常者より有意に活動が上昇すること、CBT後に抑うつ症状の改善に伴い、それらの活動が有意に低下することを明らかにした(業績5)(図1)。しかしながら、われわれの研究も含めて諸外国で行われたCBTの脳機能画像研究をみても、

CBTによる情動反応の変化は観察しているものの、どのように情動制御機構が変化し、情動反応が変化したかを明らかにしていない。

また、われわれは、精神療法における“支持的な言葉”の脳内の情動制御機構を明らかにするために、健常者を対象として“こころの痛み課題”を用いて、社会的排斥により生じる“こころの痛み”に対して“支持的な言葉”がいかなる脳領域を介して作用するかを検証した。“こころの痛み”は、他のプレイヤーとキャッチボールを行っている最中に自分にだけボールが回ってこない状態(社会的排斥)となった際に生じる。前帯状回がこの時に強く活動すること、情緒的な痛みの程度と相関すること、熱や痛みを用いた痛覚刺激の際も同じく活動を示すことから、前帯状回が“こころの痛み”に関連する領域と呼ばれるようになった(Eisenberger et al, SCIENCE, 2003)。この課題を改変し、キャプションをつけ、“支持的な言葉”の作用を検証したわれわれの検討からは、“支持的な言葉”は、前頭前野における情動制御処理を促進し、それが前帯状回の活動を抑制することで“こころの痛み”を緩和する効果をもつと考えられた。さらに、われわれはこれまでに健常者を対象としてネガティブな情動事象の認知的情動制御として“予期”の機能に着目し、前帯状回の“予期”に関連した活動が視覚的なネガティブな情動事象の入力をコントロールすることを明らかにしている(Onoda K, Okamoto Y et al, 2007a,b, 2008)

これらの研究成果を踏まえ、本研究ではCBTによって強化された情動制御方略がどのような脳部位を介して“こころの痛み”に関連する情動処理を変えるかを明らかにする着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、CBTによって強化された情動制御方略がどのような脳部位を介して“こころの痛み”に関連する情動処理を変えるかを明らかにすることで、CBTの神経科学的基盤を解明する。

3. 研究の方法

本研究では、平成26年度から健康成人を対象として“こころの痛み”制御課題の作成および妥当性の検証を行う。さらに自己による情動制御として認知的再評価、他者からの情動制御として支持的な言葉を用いて、どのような脳部位を介するかをfMRIにより明らかにする。

平成27年度以降には、うつ症状を有する被験者を対象としてCBTプログラムの前後で、健常対照者とうつ傾向のある被験者の情動制御に関わる脳活動の差異、CBT実施後に強化された情動制御機能の脳活動レベルの変化を検証する。

本研究に関しては、ヘルシンキ宣言をふまえた倫理的観点にたち、広島大学の倫理委員会において承認された研究計画にそって実施する。

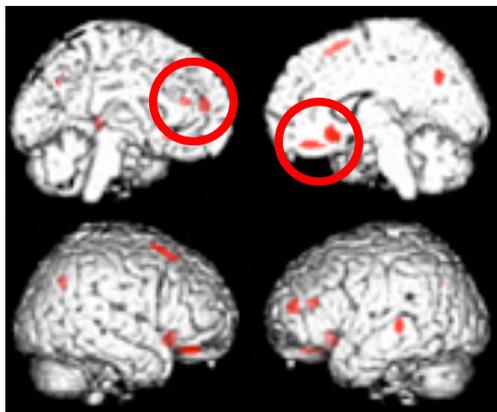
4. 研究成果

1) 健常成人を対象としたこころの痛み制御課題の作成と支持的言葉による制御機構の解明

社交不安は社交場面に対する著しい不安と定義され、社交不安が高い者は社会的な場面での振る舞いで羞恥感情を抱きやすく、他者からの否定的評価に敏感である。様々なレベルの社会不安をもつ健常者を対象として、社会的排斥による苦痛と情動的サポートによる苦痛の軽減に社交不安がどのように関連するかを、社会的排斥や情動的サポートに対する反応をみるサイバーボール課題を用いて脳機能画像手法により検討した。その結果、情動的サポートを受けた時、背外側前頭前野の賦活が社交不安の程度と正の相関を示すとともに、主観的社会的苦痛と負の相関を示した。一方、社会的排斥時の脳活動と社交不安には有意な関連を認めなかった。このことは、高い社交不安はサポート時の社会的苦痛の軽減に関連し、社交不安が高い者ほど他者からの好意的なメッセージを認識する能力も高いこと、社交不安が高い者は日常生活で経験する不安を他者からの肯定的評価と認知制御を用いてコントロールしている可能性を示唆していた。

2) 健常成人を対象とした認知的再評価による不安の制御機構の解明

健常者を対象に電気疼痛刺激予期不安課題を用いて、認知的再評価により予期不安を軽減できるかを検討した。その結果、情動に関連して扁桃体や視床を含む辺縁系の活動、認知的制御に関連して前頭前野や前帯状皮質の活動が認められ、特に前帯状皮質や眼窩前頭皮質の活動は不安の制御と負の相関を示した。すなわち、健常者において認知的制御による予期不安軽減の脳内機構を明らかにした。



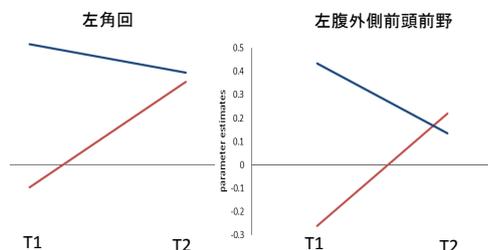
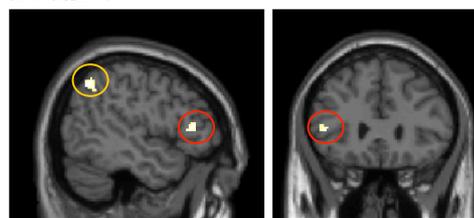
3) うつ傾向を有する被験者を対象とした CBT による報酬・罰予期課題実施中の脳活動の制御

治療開始前の脳活動は、閾値下うつは健常

対照に比べて報酬予期時の右背外側前頭前野、両側角回、下側頭葉の過活動、罰予期時の左腹外側前頭前野、左角回の低活動が示された。さらに、治療開始前の脳活動に群間差があった領域のうち、罰予期時の左腹外側前頭前野、角回の脳活動に、群×時期の交互作用を認めた。健常対照群では2回の測定で変化がなかったが、閾値下うつではこれらの領域の活動が介入後に有意に上昇していた。罰予期時に閾値下うつで活動低下がみられた腹外側前頭前野は負の感情の制御を行い、角回はこれらの前頭領域とネットワークを形成し、注意力や情報の統合を行っている。これらの領域はうつ病での低活動が報告されており、これらの領域の低活動が、閾値下うつにおいてもうつ病同様に罰や失敗に対する過大な負の感情制御の困難さ、課題施行中の注意力の低下と関連していることが示唆された。さらに、閾値下うつでは介入後にこれらの領域の活動上昇がみられ、行動活性化が前頭前野における負の感情制御機能、前頭-側頭ネットワークの注意・情報統合機能に影響を与えることが示唆された。

罰予期の脳活動

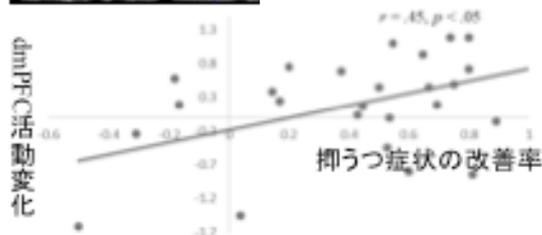
健常>閾値下うつ



4) うつ傾向を有する被験者を対象とした CBT による視点をういた自己評価課題実施中の脳活動の制御

ポジティブ語へのメタ認知課題において、Reaction time に交互作用が認められ、CBT 介入群は統制群に比べて介入前後で有意に伸びていた。脳活動では、介入群におけるポジティブ語へのメタ認知課題時に、介入群は統制群に比べて介入前後で背内側前頭前野に有意な活動上昇が認められた。背内側前頭前野の介入前後の変化量と介入前後の BDI-II の変化率は有意な正の相関が認められた。介入群における介入前後の BDI-II の変化率と Reaction time の変化率には有意な正の相関が認められた。視点をういた自己評価課題の結果、ポジティブ語へ他者視点から自己評価を行う際、統制群と比べて介入群に背内側前頭前野の有意な活動上昇が認められた。背内側前頭前野は、他者視点をういた認知的評価に関わる部位であり、その活動増

加は自己を抽象的に捉えるモニタリング機能が促進されたことを示唆する。さらに、介入前後で介入群において、Reaction time が長くなっていた。先行研究から Reaction time はモニタリング機能と関連し、うつ病ではモニタリング機能が低下することが報告されている。介入群におけるポジティブ語のメタ認知課題時に背内側前頭前野の介入前後の変化量と介入前後の BDI-II の変化率に有意な正の相関が認められ、BDI-II の変化率と Reaction time の変化率についても有意な正の相関が認められた。以上より、行動活性化によって閾値下うつのモニタリング機能とそれに関わる脳機能が改善することが明らかとなった。



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 4 件)

1. Yoshimura S, Okamoto Y, Matsunaga M, Onoda K, Okada G, Kunisato Y, Yoshino A, Ueda K, Suzuki SI, Yamawaki S. Cognitive behavioral therapy changes functional connectivity between medial prefrontal and anterior cingulate cortices. **J Affect Disord.** 208: 610-14, 2017 (査読有り)
2. Shiota S, Okamoto Y, Okada G, Takagaki K, Takamura M, Mori A, Yokoyama S, Nishiyama Y, Jinnin R, Hashimoto R, Yamawaki S. Effects of behavioral activation on the neural basis of other perspective self referential processing in subthreshold depression: An fMRI study. **Psychological Medicine** 47: 877-888, 2017 (査読有り)
3. Mori A, Okamoto Y, Okada G, Takagaki K, Jinnin R, Takamura M, Kobayakawa M, Yamawaki S. Behavioral activation can normalize neural hypoactivation in subthreshold depression during a monetary incentive delay task. **J Affect Disord.** 189: 254-62, 2016 (査読有り)
4. Nishiyama Y, Okamoto Y, Kunisato Y, Okada G, Yoshimura S, Kanai Y, Yamamura T,

Yoshino A, Jinnin R, Takagaki K, Onoda K, Yamawaki S. fMRI Study of Social Anxiety during Social Ostracism with and without Emotional Support. **PLoS One.** 10: e0127426, 2015 (査読有り)

〔学会発表〕(計 1 件)

岡本泰昌、脳からみたうつ病と認知行動療法、日本認知・行動療法学会第 4 2 回大会、2016 年 10 月 8 日、徳島

〔図書〕(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 泰昌 (OKAMOTO YASUMASA)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・准教授

研究者番号：70314763