

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K17354

研究課題名（和文）診断横断的認知行動療法の神経基盤および治療反応性の予測：感情調整の観点から

研究課題名（英文）Neural Basis and Prediction of Treatment Response of Transdiagnostic Cognitive Behavioral Therapy: From Emotion Regulation Perspective

研究代表者

宮前 光宏 (Miyamae, Mitsuhiro)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第七部・リサーチフェロー

研究者番号：20745872

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、うつ・不安に対する診断横断的認知行動療法である統一プロトコル（UP）を受けた患者群の脳画像データおよび健常群の脳画像データを用いて、（1）統一プロトコルの実施前後で脳に構造的・機能的変容が生じるか、（2）治療前の脳画像データを用いて、統一プロトコルの治療反応性を予測することができるか、検証することを目指した。

本研究で用いるデータを提供予定のランダム化比較試験のキーオープンが完了していないため、解析準備中ではあるが、対照群となる健常群の脳画像データの取得を完了した。上記臨床試験のデータが得られ次第、解析・論文文化・公表へと移行する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、うつ・不安に対するUPによる脳の構造的・機能的変容を検討している点、（2）治療開始前の脳画像データを用いてUPの治療反応性を予測しようと試みている点において、学術的意義・社会的意義がある。（1）については、心理療法の効果に関する客観的指標が本邦では特に乏しいため、患者や治療者の主観的な報告に加えて、脳の構造的・機能的変容を示すことができれば、治療法としてのエビデンスが強固となり、患者が安心して治療を受けられるようになることにつながる。（2）については、治療前に治療反応性がある程度予測できることで、患者の経済的・時間的・心理的負担の軽減につながる。

研究成果の概要（英文）：The aim of the study was (1) to examine the structural and/or functional change in brain after receiving a transdiagnostic cognitive behavioral therapy for depression and anxiety, Unified Protocol (UP), and, (2) to construct the prediction model of treatment response of UP. As masking of the randomized controlled trial (RCT) of UP, which will provide the data, have not been unlocked, I am under the preparation of analysis. Acquisition of MRI data of healthy controls have been completed. After completion of the RCT above, I will analyze the data and publish the result.

研究分野：臨床心理学

キーワード：脳画像研究 認知行動療法 統一プロトコル 治療反応性

様式 C-19, F-19-1, Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病・不安症は、最も一般的な精神疾患である。日本での生涯罹患率はそれぞれ 6.7%, 8.9% と高く (Kawakami, 2006), 日本社会にもたらす経済的損失はそれぞれ 3 兆円, 2.4 兆円を超える (Sado et al., 2011, 2013)。しかし、精神疾患の中で研究が進んでいるうつ病を例にとっても、うつ病患者の約 20% は標準治療を受けても回復しないことや、約 60% は治療に対して“十分に反応しない”ことが報告されており (Keller et al., 1992), うつ病・不安症に対する有効かつ効率的な治療法の確立は急務である。

従来の精神医学や臨床心理学を概観すると、精神疾患の個別性や特異性に着目した研究が主流であったが、そうした疾患特異的アプローチが十分に功を奏しているとは言いがたい (e.g., Barlow, 2002; Westen & Morrison, 2001)。この反省に立ち、うつ病や不安症に共通する診断横断的な病因に着目した研究アプローチが盛んに行われるようになった。その背景には、うつ病と不安症の高い併存率 (5-8 割; Hirschfeld, 2001; Kessler et al., 1996; Lamer et al., 2011) 等の知見が挙げられる。米国精神衛生研究所 (National Institute of Mental Health; NIMH) は Research Domain Criteria (RDoC) 計画を発足させ、各精神疾患に共通する生物神経科学的な機序の解明を目指す研究に対して積極的な研究助成を開始している。このような流れの中で、各精神疾患の診断横断的要因として重要視されているのが、感情調整 (emotion regulation) とその神経基盤である。感情調整は、“個人がどの感情を、いつ、どのように体験し、表出するかに影響を与える過程”である (Gross, 2002)。感情調整不全は、様々な精神疾患 (うつ病, 不安症, 強迫症, 心的外傷後ストレス障害など) の病理モデルの中核として組み込まれている (Hofmann et al., 2012; Mennin & Farach, 2007)。また、神経科学の発展により、感情調整関連の脳領域が解明されつつある。たとえば、認知再評価は前頭前皮質背外側部・腹外側部との関連 (Ochsner et al., 2012), 表出抑制は両側の前頭前皮質背内側部, 右側の前頭前皮質背外側部, 左側の前頭前皮質腹外側部との関連が示されている (Phillips et al., 2008)。

こうした背景を踏まえ、Barlow はうつ病や不安症, 強迫症, 心的外傷後ストレス障害などを感情調整不全という共通の特徴を持った“感情障害 (emotional disorders)”として捉え、診断横断的な認知行動療法である統一プロトコル (Unified Protocol; UP) を開発した (Barlow et al., 2011)。UP は 8 つのモジュール (動機づけ高揚, 感情の心理教育, 非断定的気づき訓練, 認知再評価, 行動介入, 内部感覚曝露, 感情曝露, 再発予防) から構成されている。Farchione et al. (2012) は、感情障害患者を対象に、待機群を対照群とした UP のランダム化比較試験を実施し、その有効性を示している (Hedges's  $g = 1.39$ )。しかしながら、UP の神経生物学的な裏付けはこれまで明らかとなっていない。

また、脳神経科学の最先端領域では、治療前の脳画像データから治療反応性を予測する試みがなされている (e.g., Ball et al., 2014)。この手法が確立されると、治療開始前にその成否を予測できるようになる。これによって、医療費削減や患者の負担軽減を向上させ得る (Insel et al., 2010; Shin et al., 2015)。これまでに、薬物療法や疾患特異的プロトコルに基づく認知行動療法の治療反応性を検討した研究は存在するが、UP のような診断横断的な認知行動療法の治療反応性を検討した研究は、申請者が知る限り、存在しない。

## 2. 研究の目的

本研究では、うつ病と不安症の発症・維持に関与する神経基盤を感情調整不全という観点から明らかにする。目的は以下の 2 点である。

- (1) UP の介入前後に生じる脳の構造的および機能的変容の検討
- (2) UP 介入前の脳画像データを用いた、UP に対する治療反応性の予測モデルの構築

## 3. 研究の方法

**全体の概要:** 国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センターで実施している UP のランダム化比較試験 (日本学術振興会科学研究費 若手研究 (A) 研究代表者: 伊藤正哉) の附属研究を引き継ぐ形で実施される。具体的には、上記既存研究にて取得された患者群の症状データ (例: 抑うつ症状, 不安症状など) および脳画像データに加えて、さらに患者群の症状データおよび脳画像データを取得・追加する。また、対照群として健常者の脳画像データの取得も行う。そして、それらのデータをもとに、「2. 研究の目的」欄に記載した検討を実施する。なお、既存研究の詳細については、Ito et al. (2016) にて公表されている。

### 【研究 1 UP の介入前後に生じる脳の構造的および機能的変容の検討】

**概要:** 健常統制群の脳画像データを取得し、既存研究で取得した患者群の脳画像データと合わせて、UP 介入前後で感情調整関連の脳領域に変容が生じるかどうか検討を行う。

**対象:** 20 歳以上で、うつ病・不安障害の DSM-IV-TR 診断基準を満たし、GRID-HAMD で軽症 (8 点) 以上のうつ・不安症状を示す患者を対象とする。除外基準は、研究参加時点での統合失調症や類縁疾患、物質関連障害、重篤な身体疾患等の存在などである。また、患者群と人数・年齢・性別をマッチングした健常統制群を設ける。

**目標症例数:** 脳画像データの多変量解析を実施した先行研究 (Ball et al., 2014) を参考に、通常治療+UP 群 50 名, 通常治療群 50 名, 健常統制群 50 名と設定する。

**実施場所:** 国立精神・神経医療研究センター

**取得するデータ:** 脳画像データは、T1 強調画像, 拡散強調画像, FLAIR 画像, 安静時 fMRI を

取得する。加えて、治療効果を測定する尺度として GRID ハミルトンうつ病評価尺度 (GRID-HAMD; うつ・不安症状), 診断横断的な疾患維持メカニズムの指標として不安感受性尺度 (ASI), 感情調整スキル尺度 (ERSQ) などの心理尺度を実施する。

**UP および症状評価の実施:** UP の実施は、14 時間以上の UP 研修参加と 2 例の治療陪席経験のある認知行動療法センターの臨床心理士が担当する。また、GRID-HAMD などの半構造化面接による症状評価は、20 時間以上訓練を受けた同センターの臨床心理士が担当する。

**UP:** 週 1 回、約 60 分、12-18 週で実施される。様々な認知行動療法の中核要素を抽出し、構成された 8 つのモジュールから成る。具体的には、動機づけ高揚、感情の心理教育、非断定的気づき訓練、認知再評価、代替行動、内部感覚曝露、感情曝露、再発予防であり、この順に実施される。

**通常治療:** 通常の診療行為を指し、日本の臨床現場で通常実施されている薬物療法や非系統的・非構造的な精神療法が想定される。なお、本研究によって通常の診療行為が制限されることはない。

**解析計画:** 患者群と健常群の安静時 fMRI の差異を検討するために、BOLD 反応から the degree centrality map を算出し、2 サンプルの  $t$  検定を適用したランダム効果解析を行う。UP 前後の脳構造・脳機能変化の検討では、測定時点 (被験者内要因)、群 (被験者間要因) を独立変数、安静時 fMRI の BOLD 反応を従属変数とした、反復測定・混合計画の ANOVA を実施する。

**【研究 2 UP の治療反応性を予測する説明モデルの構築】**

**概要:** UP 介入前に取得した脳画像データを用いて多変量解析を実施し、UP の治療反応性の予測モデルを構築する。

**対象:** 研究 1 と同様の基準で参加する患者を対象とする。

**目標症例数:** 通常治療+UP 群 25 名 (研究 1 とは別) と設定する。

**解析計画:** 介入後の GRID-HAMD (うつ・不安症状) 得点の改善を予測する説明モデルを構築するために、random forest (Breiman, 2010) を用いる。ステップ 1 で患者群のブートストラップサンプル及び予測変数 (e.g., 各脳領域の平均的な脳活動) のランダムサンプルに基づき、決定木 (decision tree) を構築する。治療反応を正しく判別するために、変数ごとに最適な分岐点を決定する過程を何百回・何千回繰り返し、森 (forest) を構築する。ステップ 2 として、森を構築する際に用いなかったサンプルを使用して、決定木に従って再び治療反応の判別を行い、ステップ 3 として治療反応性を判別する上で重要な変数を同定する。同定された予測変数を用いてステップ 1・2 を繰り返し、最終モデルを生成する。解析には Matlab を用いる。

※ その他は研究 1 と同様

#### 4. 研究成果

本研究推進に必要な様々な準備を進めた。具体的には、国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター (IBIC) が主催する MRI 安全講習会に申請者および研究協力者が参加し、MRI 撮像の安全な実施体制を整えた。国立精神・神経医療研究センター病院内で MRI 撮像を担当する部署と継続的に打ち合わせを実施し、円滑に MRI 撮像を実施できる運用体制を整えた。UP 実施に関しては、UP に精通している研究協力者 (臨床心理士) にスーパーバイザーを依頼し、毎週または隔週でグループスーパービジョンを実施することで、治療の均質性を確保した。症状評価実施に関しても、評価実施後にピアスーパービジョンを行い、評価の均質性を確保した。健常群の脳画像データを取得するために、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会に申請を行い、承認を得た。申請時の計画では、本研究単独で健常群の脳画像データを取得する予定であったが、様々な疾患を対象とした臨床研究において健常群の脳画像データは対照群として有用であることから、共通に利活用できる健常者の脳画像データベースを共同で構築し、2020 年 3 月 31 日までに新規データとして健常者 20 例の脳画像データを取得した。また、すでに取得済みの 100 例を超える健常者の脳画像データを上記データベースに組み込むことで、本研究で目標としていた年齢や性別をマッチングさせた健常者の脳画像データ 50 例分の取得は完了した。患者群に関しては、UP のランダム化比較試験での取得データと合わせて、2020 年 3 月 31 日までに合計 73 例 (治療前、治療後、フォローアップの 3 時点で取得) の脳画像データの取得を完了した。患者群および健常群の脳画像データの前処理 (Realignment, Normalization, Coregistration, Segmentation, Smoothing) は完了しており、UP のランダム化比較試験 (上述) のキーオープンが完了し次第、主要な解析を実施し、速やかに論文・公表を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Noriko Kato, Masaya Ito, hiroko Fujisato, Mitsuhiro Miyamae, Yuko Sigeeda, Masaru Horikoshi
2. 発表標題 Current Status of Research on the Unified Protocol for the Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders in Japan.
3. 学会等名 Association for Behavioral and Cognitive Therapies 53rd Annual Convention (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----