

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 16 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791326

研究課題名(和文) 認知行動療法によるうつ病の治癒過程における脳構造・機能変化の解明

研究課題名(英文) The neural mechanisms of cognitive behavioral therapy (CBT) in depression

研究代表者

山崎 信幸 (Yamasaki, Nobuyuki)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80511360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、うつ病における認知行動療法(CBT)の治療メカニズムを複数のMRI撮像法と心理検査を用いて検証した。本研究を通して、CBTにより、抑うつ症状だけでなく、患者の社会機能や主観的幸福感が改善することが確認できた。また、fMRIにおいて、うつ病患者では、他者の痛みに共感している間の、左中部帯状回、右体性感覚野の脳活動が低下し、左下前頭回の脳活動が上昇していた。さらに、前部帯状回の脳活動は、その後のCBTの効果と関係があった。本研究により、CBTなどのうつ病治療を行う際に、共感性等の社会機能を評価することの重要性と、前部帯状回がCBTの治療予測に重要な領域である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The neural mechanisms of cognitive behavioral therapy (CBT) in depression was investigated using MRI scan and psychological assessments. The depressed patients improved not only the depressive symptoms but also the subjective well-being and social functioning following CBT. In the fMRI study related to empathy, patients with major depressive disorder (MDD) showed reduced cerebral activation in the left middle cingulate cortex, and the right somatosensory-related cortices, whereas showing greater cerebral activation in the left inferior frontal gyrus during empathy for others' pain. In addition, the activation in the anterior cingulate cortex was associated with the following CBT outcome. This study suggests that altered empathy in MDD should be taken account when administering therapeutic interventions such as CBT in clinical settings and the anterior cingulate cortex might be a potential neural marker of CBT response in the disorder.

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

### 1. 研究開始当初の背景

うつ病の生涯有病率は3-7%であり、自殺率は6-15%と高い。うつ病に対して有効な治療法の一つである認知行動療法(CBT)は、うつ病患者に特徴的な歪んだ認知パターンをバランスのとれた思考に修正していく精神療法の一種であり、薬物療法とほぼ同程度の効果が得られ(Duberis et al., 2005)、再発予防効果にも優れている(March et al., 2004)。申請者は平成20年より難治性うつ病患者に対して積極的にCBTを導入し、治療成果をあげてきた。申請者は平成21年12月より京都大学医学部附属病院にCBT専門外来を新規開設している。

一方、これまでうつ病患者の脳では構造・機能の面で様々な異常が指摘されてきた(Drevets et al., 2000)。だがこれらの、うつ病患者の脳の構造・機能面での異常がCBTを通じてどのように改善していくかという、中枢神経系内のうつ病の治療のメカニズムに関しては、報告は少なく(Goldapple et al., 2004; Fu et al., 2008)、十分に解明されたとは言えない。

### 2. 研究の目的

うつ病の良好な対人関係を築く上での障害を探るとともに、CBT治療により、抑うつ症状や社会機能がどのように改善するか、心理検査と複数のMRI撮像法を用いて評価し、CBTの治療メカニズムや治療反応性に関する脳機能を探索することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 京都大学医学部附属病院精神神経科外来に通院中のうつ病患者と年齢、性別、利き手、教育年数をマッチングさせた健常対照群を対象に他者の痛みに共感している最中の脳活動を、機能MRI(fMRI)を用いて評価した。また、他者の痛みの強度の主観的評価もうつ病群と健常群で比較し、良好な対人関係を築く上で重要な働きをもつ共感性の神経基盤をうつ病群で検討した。なお、fMRIの解析にはSPM8(Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK)を用いた。

(2) 京都大学医学部附属病院精神神経科のうつ病CBT専門外来で治療を行った成人気分障害患者を対象に、治療効果をベックうつ病評価尺度(BDI-)、ハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)とともに、全般性機能評価(GAF)、WHO式主観的ウェルビーイング尺度(SUBI)などを用い、多面的に評価した。なお、CBTは厚生労働科学研究費補助金こころの科学研究事業「精神療法の実施方法と有効性に関する研究」において構造化され、かつ有効性が確立されたプログラムに基づいて行った。

(3) 京都大学医学部附属病院精神神経科のうつ病CBT専門外来で治療を行った大うつ病

性患者を対象に、CBT治療前後に複数のMRI撮像法(fMRI、81方向の拡散強調傾斜磁場による拡散テンソル画像、3D-MPRAGE画像)を評価し、CBTによる変化や治療反応性に関する脳機能、脳構造を探索した。なお、画像解析にはSPM8、FSL(Smith et al., 2004)を用いて、voxel-based-morphometry(VBM)やtract-base spatial statistics(TBSS)解析(Smith et al., 2006)などを行った。

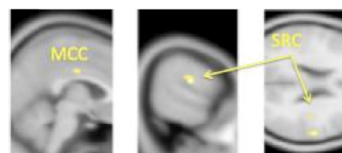
なお、実施に当たっては倫理委員会の承認を得、研究の主旨・内容を十分に説明し、書面にて同意を得た。データの管理に当たっては匿名性の保持に十分な配慮を行った。

### 4. 研究成果

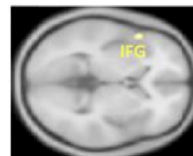
#### (1) うつ病と共感性について

良好な対人関係を築く上で重要である共感性の神経基盤について、fMRIを用いて検討した。11名の大うつ病性障害患者(MDD)群(37.2±9.5歳)と年齢、性別、利き手、教育年数をマッチングさせた健常(HC)群を対象に、他人の痛みに共感している最中の脳活動をfMRIを用いて評価した。他者の痛みの共感に関する脳活動として、両群ともに、先行研究(Jackson et al., 2006; Lamm et al., 2011)で報告されている、帯状回、島、前頭前野、体性感覚野などを中心に活動を認めた。しかし、MDD群では、健常群と比較して、他者の痛みの共感に関する脳活動が左中部帯状回、右体性感覚野の一部で低下し、左下前頭回(IFG)の一部で上昇していた(図1)。また、MDD群では、健常群と比較して、他者の痛みを低く評価していた。

(A) HC > MDD



(B) HC < MDD



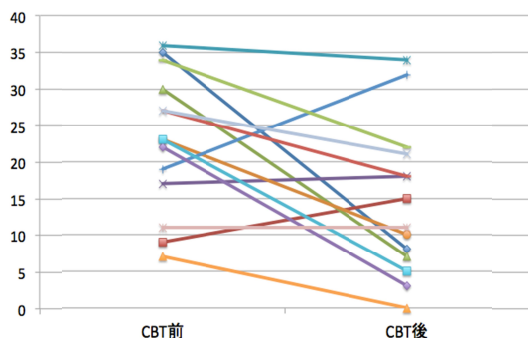
MCC = middle cingulate cortex  
SRC = somatosensory-related cortices  
IFG = inferior frontal gyrus

(図1) 他人の痛みの共感に関する神経活動

これらの結果から、上記3つの領域の脳機能の変調が、うつ病の他者の痛みに対する共感性の低下と関連していることが示唆された。うつ病では、無意識のうちに他者との疎通障害が生じている可能性がある。CBTなどのうつ病治療を行う際に、共感性などの社会機能を評価することの重要性が、本研究からも示唆された。

(2) CBT の治療効果について

現在、CBT 治療を終了した 14 名の気分障害患者では、HAMD<sub>17</sub>(14.0 ± 5.0 5.6 ± 3.2)、BDI- (22.9 ± 9.5 14.6 ± 10.3)と有意にうつ症状の改善を認めただけでなく、GAF(48.5 ± 9.4 67.9 ± 9.9)や SUBI も (心の健康度 30.5 ± 5.9 36.0 ± 6.1、心の疲労度 43.2 ± 5.5 48.0 ± 3.9) と改善を認めている。



(図2) BDI- II の変化

CBT を通して、セルフモニタリング、認知再構成、スキーマの同定、問題解決技法を習得して行くことにより、抑うつ症状だけでなく、社会機能や主観的幸福感が改善し、患者の社会復帰や再発防止につながる可能性が確認された。

(3) CBT の治療効果と複数の MRI 撮像法を用いた検討

(1)の対象となった 11 例の MDD 患者のうち、9 例が CBT 治療を終了し、その治療効果と関係のある脳活動を CBT 治療前の他者の痛みの共感に関する脳活動の中で探索したところ、前部帯状回の一部の領域の活動が、BDI- の改善度と相関し、その後の CBT の治療効果の予測因子となる可能性が示唆された。先行研究でも、課題中の前部帯状回の活動性が、その後の CBT の治療効果と有意に相関していたと報告されている(Fu et al., 2008)。前部帯状回は、感情的自己制御、報酬予測、問題解決思考等の様々な認知機能に関わっているとされている(Allman et al., 2001)。CBT の治療予測となる指標を探索する上で、前部帯状回は重要な領域であることが本研究からも示唆された。

CBT 治療前後で、VBM や TBSS 解析により、有意に変化を認めた脳構造は認めなかったが、その理由の一つとして、いまだ症例数が不十分であることが考えられる。さらに症例数を増やし、詳細な検討を続けて行くことが、抑うつ症状だけでなく、うつ病の対人関係の困難さや社会機能障害が、どのような神経メカニズムで改善されるのかを明らかにして行く上で重要であると考えている。

参考文献

Allman JM, et al. The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci.* 935, 107-17 (2001).

DeRubeis, R. J. et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 62, 409-16 (2005).

Drevets, W. C. et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386, 824-7 (1997).

Goldapple, K. et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 61, 34-41 (2004).

Fu, C. H. et al. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry* 64, 505-12 (2008).

Jackson, P.L. et al. Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia* 44, 752-761 (2006).

Lamm, C. et al. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 54, 2492-2502 (2011).

March, J. et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *Jama* 292, 807-20 (2004).

Smith SM et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23(Suppl. 1), S208-19 (2004).

Smith SM et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31, 1487-505 (2006).

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)

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

〔雑誌論文〕(計2件)

Yamakado H, Moriwaki Y, Yamasaki N, Miyakawa T, Kurisu J, Uemura K, Inoue H, Takahashi M, Takahashi R. -Synuclein BAC transgenic mice as a model for Parkinson's disease manifested decreased anxiety-like behavior and hyperlocomotion. Neurosci Res. 2012 Jun;73(2):173-7.

Shinohara Y, Hosoya A, Yamasaki N, Ahmed H, Hattori S, Eguchi M, Yamaguchi S, Miyakawa T, Hirase H, Shigemoto R. Right-hemispheric dominance of spatial memory in split-brain mice. Hippocampus. 2012 Feb;22(2):117-21.

〔学会発表〕(計4件)

大黒麻木、山崎信幸、森永唯、西井真希、田内栄二、川田政代、菅佐和子、村井俊哉「統合失調症のための集団認知行動療法」(第11回日本認知療法学会、平成23年9月30日、大阪)

井上和臣、山崎信幸「精神科外来における認知療法：うつ病を例に」(第11回日本認知療法学会(第12回認知療法研修会)、平成23年10月2日、大阪)

森永唯、田内栄二、西井真希、堀恵子、村井俊哉、山崎信幸「統合失調症のための集団認知行動療法」(第12回日本認知療法学会、2012年11月23日、東京)

藤野純也、山崎信幸、宮田淳、川田良作、佐々木仁、松河理子、竹村有由、高橋英彦、麻生俊彦、福山秀直、村井俊哉「Altered brain response to others' pain in major depressive disorder」(国際シンポジウム Adolescent brain & mind and self-regulation、2013年10月27日、東京)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山崎 信幸 (Yamasaki Nobuyuki)  
京都大学大学院医学研究科精神医学 院内講師

研究者番号：80511360

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)