

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461790

研究課題名(和文) うつ病の病態維持に関わる前頭葉機能異常と注意制御機能訓練の治療効果

研究課題名(英文) The effectiveness of attention training on the prefrontal dysfunction in depression

## 研究代表者

熊野 宏昭 (KUMANO, Hiroaki)

早稲田大学・人間科学学術院・教授

研究者番号：90280875

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)：大うつ病に対する注意訓練法(ATT)の有効性を検討するために、10名の大うつ病患者を対象に7週間にわたるATTを実施し、その効果を心理・行動・脳機能指標で明らかにした。その結果、介入前後でネガティブな反芻、特性不安が低減し、分割的注意が向上することが示され、抑うつ症状が低減し、距離を置いた注意深さ(DM)が促進される傾向が認められた。そして、各変数の変化量同士の相関パターンより、分割的注意が向上することでDMが高まり、抑うつが低減することが示唆された。また、介入前後の注意制御機能の向上は、左背外側前頭前野(DLPFC)、右DLPFC、右中側頭回の脳血流の増加と関連していることが示された。

研究成果の概要(英文)：To indicate the effectiveness of attention training (ATT) for major depression, ATT was used for 10 major depressive patients during 7 weeks, whose effects were investigated by psychological, behavioral and brain function measures. After the training, negative rumination and trait anxiety were reduced and divided attention was increased. Depressive symptoms and detached mindfulness that is distancing attentiveness were inclined to decrease and increase, respectively. Based on the correlation patterns of the changes of each variable, the increase of divided attention led to the increase of detached mindfulness, then to the decrease of depressive symptoms. Moreover, the increase of attention regulation function by ATT was shown to be associated with the increase of the blood flow of left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), right DLPFC and right middle temporal gyrus.

研究分野：臨床心理学、行動医学

キーワード：注意訓練 うつ病患者 ネガティブな反芻 特性不安 両耳分離聴課題 左右背外側前頭前野 右中側頭回

### 1. 研究開始当初の背景

WHO が算出した DALY(障害調整生命年)によれば、うつ病は 2004 年には全ての疾患や傷害の中で 3 番目に大きな損失をもたらしており、2030 年には最も大きな損失をもたらすようになるとしている。さらに、わが国では、1998 年以降中年男性の自殺者数が増加し、先ごろまで年間 3 万人を越える状態が続いていたが、その背景にもうつ病の関与が想定されている。うつ病の治療に関しては、薬物治療アルゴリズムが策定され、広く標準的な治療が施されるようになったが、本疾患の特徴として再発が多いことが臨床上の大きな問題になっている。具体的には、1 回大うつ病エピソードを経験した者の 60%が 2 度目のエピソードを経験し、2 回経験した者の 70%、3 回以上経験した者の 90%がさらなるエピソードを経験するため (American Psychiatric Association, 2000)、この再発の多さのメカニズムを解明し、それを是正する対処法が確立されない限り、うつ病による損失を減少に向かわせることは困難である。

再発防止には、少量の抗うつ剤を持続的に投与することや、認知療法・認知行動療法で治療することなどが有用とされているが、未だに十分な効果を上げるには至っておらず、決定的影響を持つ変数を明らかにするための多くの研究が、これまで進められてきた。特に再発に関わる認知・行動変数を明らかにすることは、患者自らが再発を防止するために重要であるが、大きな説明力が確認されているものとして、比較的軽微な嫌悪状況によって抑うつ気分とそれに伴う悲観的な思考(自動思考)が一時的に引き起こされた際に、過去の後悔や自分のどこが悪かったのかと原因探しを延々と続けてしまう「反芻」という持続的思考パターンで反応してしまうことがある (Teasdale, 1999)。そして、自己報告による反芻の多さは扁桃体の活動と相関していることが示されており、うつ病において扁桃体が活動を強め、それをトップダウンで制御している前頭前野(PFC)の活動が低下していることとの関連が指摘されている (Siegle, 2002)。さらに、反芻は一過性の心理状態ではなく持続する心理特性であるとされており、上記の通りうつ病の寛解期においてもその傾向は残存することが知られているのだが、そこには寛解期でも PFC 機能が低下した状態が持続していることが関与していると考えられる。

Weiland-Fiedler(2004)は、完全寛解に至ったうつ病患者を対象にして、多種類の PFC 機能検査を実施した結果、残存するうつ状態で補正した場合でも、注意の持続のみには障害が認められることを示している。そして、うつ病患者を対象にして感情喚起刺激と中性刺激に注意を向けた際の PFC 活動の特徴を検討した脳機能画像研究(Grimm, 2008; Ueda, 2003)では、健常者に比較して感情喚起刺激に注意を向ける際の右 PFC の活動が

強すぎるとともに、中性刺激に注意を向ける際の左 PFC の活動が弱いという特徴が認められた。

以上より、中性刺激に対する注意機能の増強と、感情喚起刺激に対する注意配分の低減を図ることによって、反芻の低減と再発の予防を図ることができると考えられるが、それは、中性刺激に選択的に注意を向ける訓練によって実現できる可能性が高い。

### 2. 研究の目的

うつ病患者を対象に、注意機能を意識的に訓練する方法(注意訓練; ATT)を適用するランダム化比較試験(RCT)を実施することで、寛解期にも残存することが多い反芻という持続的思考パターンも含めてうつ状態が軽快し、再発防止にも役立つことを確認する。そして ATT による介入の前後で、注意の持続・転換・分割を含む注意制御機能の変化を測定するとともに、近赤外線トポグラフィ(NIRS)及び機能的核磁気共鳴画像(fMRI)で語流暢性課題、両耳分離聴課題等に対する脳内賦活部位の検討を行うことによって、うつ病の病態維持において前頭前野(PFC)や前帯状回(ACC)の機能異常が果たす中核的な役割と、その機能異常を ATT という認知リハビリテーション的な訓練法によってどの程度改善できるのかを明らかにする。

### 3. 研究の方法

当初の目的からの大きな変更として、RCT のプロトコルに沿って開始した介入研究を、途中からオープン介入試験にすることとした。その理由は、参加者の検査に介入前後とも 2 日間(正味 6~7 時間)ずつが必要となり、負担がかなり大きくなったこともあり、組み入れ症例数が不足したためである。

しかし、研究全体としては、大うつ病患者に対するオープン試験を少しずつ進めながら、並行して、健常者を対象にした RCT を実施し、さらには、注意制御機能を両耳分離聴課題で適切に測定できることを確認する研究も進めた。これは、健常者でも ATT によって脳機能の変化が認められることを確認するとともに、オープン試験の介入対象である注意制御機能を両耳分離聴課題・能動的注意制御尺度・NIRS による脳血流の変化で測定できることを確認し、データ収集の精度や考察の質を高めるためであった。

#### (1) 健常者を対象にした RCT

大うつ病患者への介入を行う前段階として、ATT の介入効果と脳機能への影響の関連を探索的に明らかにすることを考え、健常被験者を対象にした、NIRS による脳血流測定を含む RCT を行った。

健常大学生を無作為に介入群 12 名、コントロール群 13 名に割付け、以下の通り 3 回の実験を実施した。なお、介入群は 2 週間自宅で ATT を実行した。1 回目(pre):質問紙、

両耳分離聴課題の実施、ATT の心理教育(介入群のみ)。2 回目(1 回目から 1 週後):ATT 実施状況の確認(介入群のみ)。3 回目(post:2 回目から 1 週後):質問紙、両耳分離聴課題の実施、ATT 実施状況の確認(介入群のみ)。そして、pre および post 時点で、両耳分離聴課題中の脳血流量の測定を 52 チャンネル NIRS を用いて行った。

#### (2) 両耳分離聴課題による注意制御機能の測定

注意制御機能を両耳分離聴課題で適切に測定できることを明らかにするために、健常被験者を対象にした実験研究を実施した。

36 名の健常大学性を対象にして、PC を用いた両耳分離聴課題の成績、注意制御機能を測定する質問紙の得点、NIRS で測定した脳血流の間の相関を検討した。

#### (3) 大うつ病患者へのオープン介入試験

大うつ病患者への介入研究では、合計で 10 名の患者に対して、ATT による 7 週間の介入を実施した。その効果を示すために、測定した指標は以下の通りである。心理指標: 日本語版 Beck Depression Inventory (BDI; 小嶋, 2003) 抑うつ症状を測定。日本語版 State Trait Anxiety Inventory (STAI-T; 清水, 1981) 特性不安を測定。ネガティブな反すう尺度 (伊藤, 2001) ネガティブな反芻を測定。Detached Mindfulness Mode Questionnaire (DMMQ; 今井, 2011) 距離を置いた注意深さであるディタッチト・マインドフルネス (DM) の情報処理様式を測定。Voluntary Attention Control Scale (VACS; 今井, 2015) 主観的な注意制御機能を測定。行動指標: 両耳分離聴課題 (Dichotic Listening Test: DLT; 富田, 2014) 行動的な注意制御機能を測定。統合失調症認知機能簡易評価尺度 (The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS; 兼田, 2008) 言語性記憶、ワーキングメモリー、運動機能、注意と情報処理、言語流暢性、遂行機能を測定。脳機能指標: NIRS を用いて、DLT の実施中の脳活動を測定。

さらに、上記の 10 例で、フォローアップ面接での言語報告や状態の変化などについての質的な検討を行った。そして、ATT が奏効する、あるいは奏効しない大うつ病事例の特徴についての考察を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 健常者を対象にした RCT

ATT の介入効果が示された領域は、右下側頭回、左背外側前頭前野(DLPFC)、左上側頭回~下前頭回弁蓋部、右下前頭回~DLPFC、右前頭極であった。そして、ATT の実施により、選択的注意と注意の分割課題で賦活される右前頭葉の活動が抑えられ、注意の転換課題で賦活される左前頭葉~側頭葉の活動が高まる変化が認められた。さらに、介入前に

反すう思考と注意の分割課題による賦活に負の相関が認められた脳部位を考慮すると、ATT の実施によって右前頭極の活動が抑えられることで、反すう思考が低減する可能性が示唆された。

以上より、健常大学生を対象にした場合であっても、2 週間の ATT の実施によって、右前頭葉の活動が抑えられ、左前頭葉~側頭葉の活動が高まることと、右前頭極の活動が抑えられることで反すう思考が低減する可能性があると考えられた。そのため、大うつ病患者の脳機能や反すう思考、抑うつ症状に対しても効果を示す可能性は十分にあると考えられた。

### (2) 両耳分離聴課題による注意制御機能の測定

36 名の健常大学性を対象にして、両耳分離聴課題によって注意制御機能の測定を試みた。その結果、注意の持続・転換・分割の課題成績と、それぞれ相当する質問紙得点、及び注意制御やワーキングメモリーに関わることが示唆されている下前頭前野や背外側前頭前野の脳血流の間に相関が認められ、この課題で注意制御機能が適切に測定できることが示された。

### (3) 大うつ病患者へのオープン介入試験

心理指標: 介入前後でネガティブな反芻、特性不安が低減し、注意制御機能のうち注意の分割が向上した。さらに、抑うつ症状が低減し、DM が促進される傾向が示された。(変化量)分割的注意と DMMQ の間で正の相関が示され、DMMQ と BDI の間で負の相関が示されたことより、注意の分割が向上することで DM が定着し、抑うつが低減する可能性が示唆された。行動指標: DLT については、各課題の正答率が向上する一方、反応時間は課題の難易度によって変化する傾向が示されたが、注意制御の定着によってこの結果が得られた可能性が考えられた。BACS で測定される認知機能に関しては、合計得点、運動機能、注意と情報処理が向上することが示された。さらに、注意と情報処理と DMMQ の間に正の相関が見られたことより、注意力や処理能力の向上と、DM の促進の間に関連性があることが示された。

脳機能指標: DLT の選択的注意課題では、左 DLPFC と左縁上回、注意の転換課題では左前運動野・補足運動野、右 DLPFC、右中側頭回、注意の分割課題では右縁上回、左ブローカ野三角部、左側頭極の脳活動量が変化することが示された。以上の内、DLT の正答率か反応時間と 同士の関連を示したのは、選択的注意課題による左 DLPFC、注意の転換課題による右 DLPFC、右中側頭回のみであり、これらの部位が ATT による注意制御機能の向上と特に関係していると考えられた。一方、それ以外の部位でも BACS の認知機能との間に多くの関連が示されたことが

ら、注意制御機能に関わる脳機能の変化の基盤には、基礎的な認知機能の変化が関連する可能性が示唆された。

10名の患者は全員、薬物治療を含む通常のうつ病治療を受けていたため、ATT 単独の効果は検証できていない。また、コントロール群を設けていないので、時間経過等による改善の可能性もある。しかし各種指標同士の相関関係の存在や、主治医の印象、さらには患者の報告などを踏まえると、ATT は通常治療の効果を増強することが示唆された。

さらに、ATT の効果が発現しやすい患者の特徴として、うつ症状が軽症から中等症程度で、病態が比較的安定している、反芻症状が高すぎない、pre での認知機能が健常者と同程度、DM の心理教育が機能するために十分なインテリジェンス、pre での主観的な注意の分割能力の低さ、の5点が窺われた。



Figure. ATT 治療機序の仮説

以上の成果は、うつ病の病態維持に関わる脳機能異常(注意機能異常)に対して、ATT が改善効果を持ち、それがうつ病の症状改善につながる可能性を示した世界初の研究である。ATT は薬物療法とも心理療法とも異なった作用機序を持つため、うつ病の通常治療の効果を増強することが期待されるが、そのエビデンスを確かなものにするためには、今回実現できなかった RCT によって介入効果を示す必要がある。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計8件)

富田 望, 西 優子, 今井正司, 熊野宏昭. 社交不安者における特性不安および抑うつ症状と注意制御機能, 解釈バイアスの関連. 認知療法研究 9(1):44-54, 2016

灰谷知純, 熊野宏昭: 吃音者における注意機能と吃症状、およびネガティブ感情との関連. 音声言語医学 57(2):217-226, 2016

白井香, 川島一朔, 灰谷知純, 杉山風輝子,

富田望, 佐々木彩, 高橋徹, 熊野宏昭: 注意訓練がマインドワンダリング及び抑うつ・不安へ及ぼす影響. 早稲田大学臨床心理学研究 15(1):91-100, 2015

今井正司, 熊野宏昭, 今井千鶴子, 根建金男: 能動的注意制御における主観的側面と抑うつ及び不安との関連. 認知療法研究 8(1):85-95, 2015

富田望, 西優子, 今井正司, 熊野宏昭: 社交不安における Post-event processing と注意制御機能の関連. 早稲田大学臨床心理学研究, 14(1):47-56, 2015

佐々木彩, 灰谷知純, 富田望, 越川房子, 熊野宏昭: 注意訓練法が注意機能及びメタ認知的信念・ネガティブ感情に与える影響. 早稲田大学臨床心理学研究, 14(1):99-108, 2015

西 優子, 今井正司, 金山裕介, 熊野宏昭: 中学生における注意制御機能, デイタッチト・マインドフルネス, 反芻, メタ認知的信念が抑うつに及ぼす影響. 認知療法研究 7(1):55-65, 2014

富田望, 西優子, 今井正司, 熊野宏昭: 社交不安と注意制御機能解釈バイアスの関連. 早稲田大学臨床心理学研究 13:33-41, 2014

[学会発表](計7件)

Tomita N, Imai S, Kumano H, Post-event processing and attentional control function in social anxiety, 8th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies, 862, Melbourne, Australia, June, 2016

Sasaki A, Tomita N, Kawashima I, Nishi Y, Nomura F, Setoyama S, Noda T, Kumano H, Effectiveness and mechanism of attention training technique on depressed patients by observing two cases, 8th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies, 862, Melbourne, Australia, June, 2016

Tomita N, Imai S, Kumano H, Attentional control dysfunction in depression, The 31st International Congress of Psychology, 4003335, Yokohama, Japan, July, 2016

Tomita N, Yamaguchi M, Kumano H, Post-event processing in social anxiety, The 5th Asian Cognitive Behavior Therapy (CBT) Conference, Nanjing, China, August, 2015

佐々木彩, 灰谷知純, 越川房子, 熊野宏昭:  
注意訓練法が注意に与える影響. 日本認  
知・行動療法学会第 40 回大会, 富山, 2014  
年 11 月

富田望, 西優子, 今井正司, 熊野宏昭: 社  
交不安における注意制御機能と注意バイ  
アスの関連. 日本認知・行動療法学会第 40  
回大会, 富山, 2014 年 11 月

Nishi Y, Imai S, Kumano H, Relationship  
between cognitive variables such as  
attention control function and  
depression in university students  
according to sexes, The 4th Asian  
Cognitive Behavior Therapy (CBT)  
Conference, Tokyo, Japan, August, 2013

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

熊野 宏昭 (KUMANO Hiroaki)  
早稲田大学・人間科学学術院・教授  
研究者番号: 9 0 2 8 0 8 7 5

### (2) 研究分担者

野田 隆政 (NODA Takamasa)  
独立行政法人国立精神・神経医療研究セン  
ター・精神科・医長  
研究者番号: 5 0 4 4 6 5 7 2

今井 正司 (IMAI Shoji)  
名古屋学芸大・ヒューマンケア学部・准教  
授  
研究者番号: 5 0 5 8 0 6 3 5

### (3) 連携研究者

守口 善也 (MORIGUCHI, Yoshiya)  
ルンドベックジャパン・開発本部メディカ  
ルアフエアーズ部・部長

### (4) 研究協力者

西 優子 (NISHI, Yuko)  
富田 望 (TOMITA, Nozomi)  
川島 一朔 (KAWASHIMA, Issaku)  
佐々木 彩 (SASAKI, Aya)  
臼井 香 (USUI, Kaori)