

シンポジウム：うつ病慢性化・難治化神経機構

治療抵抗性うつ病の脳画像研究

吉野 敦雄¹⁾, 岡田 剛²⁾, 岡本 泰昌²⁾**Key words** : refractory depression, treatment-resistant, neuroimaging, ECT, CBT

1. はじめに

治療抵抗性うつ病 (Treatment-Resistant Depression, 以下 TRD) は, 一般的に単極性うつ病患者に, 十分量の抗うつ薬を投与しても, あまり改善がみられない場合に診断される⁸⁾. TRD は臨床の現場では, 比較的多くみられ, 最初に抗うつ薬の治療を受けたうつ病患者のうち, 30-40% で効果がないといわれ²⁹⁾, 全体的には, 60-70% で完全寛解に至らないとされる²²⁾.

近年の脳機能画像研究手法の発展に伴い, functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Positron Emission Tomography (PET) などを用いて, うつ病の病態理解が脳内ネットワークの障害という観点から, 少しずつ明らかになってきている。

TRD でない一般的なうつ病を対象とした脳機能画像研究は盛んに行われている一方で, TRD を対象とした脳機能画像研究は, 疾患群として TRD の不均一性⁷⁾, TRD とする判断基準が未確立な点⁷⁾, 研究対象となる症例確保の困難さなどから, 未だにほとんど行われていないのが現状で

ある。

したがって, 本稿では, うつ病の治療反応性に関する脳機能画像研究, 治療抵抗性うつ病を対象とした脳機能画像研究, 治療抵抗性うつ病に対する物理的治療法に関する脳機能画像研究の順で紹介したい。

2. うつ病の治療反応性に関する脳機能画像研究

治療前後で脳活動を測定する縦断的な研究により治療反応性の予測に有用と考えられる脳部位が指摘されている。すなわちこれらの脳部位において治療反応に関連した変化と相反する活動が治療抵抗性の要因の一つとなると考えることもできる。

Mayberg ら¹⁸⁾ はうつ病患者を対象に, 6 週間の抗うつ薬治療を行い, その前後の変化を [¹⁸F] fluorodeoxyglucose (FDG)-PET を用いて測定した。対象は 18 例で 13 例が Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), 5 例が三環系抗うつ薬による治療を受けていた。6 週間の治療により 8 例が治療に反応し, 10 例は反応しなかった。PET を用いた脳画像では, 反応者と非反応者を比

Neuroimaging studies of treatment-resistant depression

1) 広島市立舟入病院小児心療科 [〒730-0844 広島市中区舟入幸町 14-11] Atsuo Yoshino : Hiroshima Funairi Hospital. 14-11, Funairi-saiwai-cyo, Naka-ku, Hiroshima, 730-0844 Japan

2) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療開発科学講座・精神神経医科学 Go Okada, yasumasa Okamoto : Department of Psychiatry, Graduate school of Medical Science, Hiroshima University

【吉野敦雄 E-mail : sokoe77@diamond.brobacc】

べると、治療前の吻部前帯状回において反応者で健常者と比べて糖代謝が亢進しており、非反応者では健常者と比べて低下がみられていた。これらの結果から、吻部前帯状回での糖代謝が抗うつ薬治療に対する反応性の一つの指標となることを提案している。さらに、同じ著者ら¹⁹⁾は、未治療のうつ病患者17例を対象に fluoxetine かプラセボの無作為割り付けを行った。6週間の治療期間中、治療前、後1週間、後6週間に3回のFDG-PETの測定を行った。17例中15例が3回のPET撮影を完遂し、そのうち10例が fluoxetine 投与群であった。10例のうち4例が反応、2例が部分反応、4例が非反応であった。治療後1週間では反応者と非反応者の糖代謝に差はみられなかったが、治療後6週間では反応者において内側前頭前野の増加と海馬の低下がみられ、非反応者においては内側前頭前野の低下と海馬の増加が認められた。すなわち、fluoxetine の治療反応性の指標として内側前頭前野の糖代謝増加と辺縁系の糖代謝低下が関わっているものと考えられた。

これに対して、Brody ら⁴⁾は外来のうつ病患者を対象に、FDG-PET を用いて治療反応性予測に関する脳機能評価を行った。8週間、パロキセチンを投与し、治療効果と治療反応性に関する脳機能を評価した。パロキセチン投与により、16例のうち9例が治療に反応した。脳機能に関しては、腹外側前頭前野、眼窩野で、パロキセチン反応者において治療後に糖代謝の減少がみられ、非反応者において糖代謝の増加がみられた。また、治療前における腹側前帯状回の低下が、良好な治療反応性の指標となる可能性を指摘している。Joe ら¹²⁾は入院中の大うつ病患者を対象に 99mtechnetium (Tc) HMPAO SPECT を用いて治療反応性予測に対する脳機能評価を行った。65例の患者に citalopram を4週間投与し、臨床効果ならびに脳機能評価を行った。65例中35例において治療効果を認め、30例で認めなかった。反応者と非反応者の治療前の局所脳血流 (regional cerebral blood flow, 以下 rCBF) を比べると、反応者では右後帯状回、下部前頭前野においてより血流が高いことがわかった。また時間的な経過から考えると、後帯状回において反応者では rCBF は減少傾

向があるのに対して、非反応者では増加傾向があることがわかった。すなわち、後帯状回は抗うつ効果の反応性の一つの指標となる可能性が考えられた。

fMRI を用いて、賦活時の脳機能を評価した報告も散見される。Sheline ら²⁶⁾は、未服薬の大うつ病患者11例に対して、無意識的な顔認知課題を施行し、その間の扁桃体の活動を fMRI で測定した。患者群についてはセルトラリンで8週間の治療を行った。その結果、治療前の患者では全ての顔に対して左の扁桃体の賦活が亢進しており、特に恐怖の顔に対する反応が顕著であったが、右の扁桃体の活動は対照群との間に有意差は認められなかった。また、患者群では治療後に両側の扁桃体で賦活が減少したが、健常者では2回の測定間に有意差がなかった。これらのことから、無意識的な刺激に対する左扁桃体の活動が治療反応性の指標となる可能性が考えられた。Davidson ら⁶⁾は、大うつ病患者11例を対象に快・不快感情を誘発する写真および感情を誘発しない写真による視覚刺激を行い、その間の脳活動を fMRI で測定した。患者群は1回目の fMRI 測定後に venlafaxine による治療を開始し、その2週後と8週後に同様の測定を行った。2週間後に有意な変化があった領域は、不快刺激に対する左島の賦活のみであった。さらに8週間後にはこの左島の賦活はさらに増加し、不快刺激に対する左前帯状回における賦活も治療前と比較して有意に増加した。治療反応性との関連では、治療前における前帯状回の賦活が大きい症例ほど8週間の治療により改善していた。Fu⁹⁾らは、未服薬の大うつ病患者19例に、8週間の fluoxetine 治療を行い、その前後で悲しみの表情刺激に対する脳活動を fMRI で測定した。治療前には、患者群で健常者群と比較して、悲しみの表情に対する脳賦活が左扁桃体や腹側線条体などを含む広い領域で増加していたが、治療経過に伴いこれらの領域の賦活が減少した。一方、症状の改善に伴い悲しみの強さに応じた賦活の大きさは前頭前野において増加したが、膝前部帯状回、腹側線条体、小脳においては減少していた。治療反応性との関連では、治療前の膝下部帯状回における賦活の大きさが大きいほど、治療による

症状改善が大きいことが示された。

薬物療法以外の治療法に関して、Wuら³⁰⁾はうつ病に対して断眠療法を行い、その間の脳機能評価をFDG-PETを用いて行った。36例のうつ病患者のうち、12例が治療に反応し24例が治療に反応しなかった。治療反応者では非反応者や健常者に比べて治療前において内側前頭前野の糖代謝がより高い傾向がみられ、治療後の反応者においては左内側前頭前野と前頭極で治療前と比べて有意に糖代謝が低下していたが、非反応者や健常者では有意な変化はみられなかった。これらのことから、内側前頭前野が断眠療法に対する反応性の一つの指標となることが指摘されている。認知療法に対する治療反応性に関しても最近明らかにされた。Siegelら²⁷⁾は、うつ病患者14例に対して、情動価をもつ60個の単語による自己関連づけ課題を用いて、12週間の認知行動療法前後の脳活動をfMRIにより測定した。その結果、否定的な単語に対する膝下部帯状回の賦活が小さく、扁桃体の賦活が大きい症例ほど認知療法による症状の改善が大きいことが示唆された。

これらの研究をまとめると、内側前頭前野、前帯状回、扁桃体、海馬そして線条体などの領域の変化が治療反応性を予測する因子となりうる可能性が窺えた。これらの研究結果は1種類の治療に対する反応性から導かれた所見であるが、異なる治療法に対して類似した領域が変化していることを考えると、治療抵抗性うつ病の責任領域を考えていくうえで興味を持たれる。

3. 治療抵抗性うつ病を対象とした賦活課題を用いた脳機能画像研究

Kumariら¹³⁾は、ポジティブおよびネガティブの情動価を持つpicture-caption pairs課題を用いて、課題遂行中のTRD患者の脳活動をfMRIを用いて測定し、健常対照者と比較した。TRD患者は、6例の女性(平均47.0歳)で、SSRI、Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)などの数種類の抗うつ薬に反応しなかった。そのうち2例は電気けいれん療法(electroconvulsive therapy, 以下ECT)に対しても反応しなかった。すべて

の患者は2年間以上、うつ病エピソードが持続しており、検査時のBeck Depression Index (BDI)スコアは34.0点であった。

その結果は、TRD患者と健常者との比較において、ネガティブ条件で、前帯状回、左後帯状回、左島での賦活がTRD患者でより低下していたが、右下側頭回、左中側頭回での賦活は、より亢進していた。ポジティブ条件では、左内側前頭回、前帯状回、海馬での賦活がTRD患者でより低下しており、右眼窩前頭前野、右尾状核、右被殻などでの賦活がより亢進していた。

これらの結果から、TRD患者は、悲観的な状況では、健常者に比べて右下側頭回と左中側頭回がより活動しやすく、楽観的な状況では、左内側前頭回、前帯状回、海馬がより活動しにくい可能性が考えられ、Kumariらは治療抵抗性うつ病の病態と上記部位との関連性を指摘している。しかしながら、今回の研究において、治療反応がみられたうつ病をコントロールとしていないこと、治療抵抗性うつ病を対象としていない先行研究においても、吻部前帯状回¹⁷⁾²³⁾³¹⁾、下側頭回と中側頭回¹³⁾、前頭前野¹⁷⁾などの脳領域での変化が指摘されていることから、今回の結果が治療抵抗性の責任部位と判断するには、今後の検証が必要である。

4. 治療抵抗性うつ病に対する物理的治療法に関する脳画像研究

これまでの向精神薬の進歩にも関わらず、ECTなどの物理的治療法は、治療抵抗性のうつ病に対して、現在でも広く用いられており、その有効性も確認されている²⁴⁾。最近では、新たな物理的治療法として迷走神経刺激(vagus nerve stimulation, 以下VNS)や深部脳刺激(deep brain stimulation, 以下DBS)といった手法の治療抵抗性うつ病に対する取り組みが報告されている³¹⁾¹⁵⁾³⁰⁾。また、これらの物理的治療法に脳機能画像手法を組み合わせた研究も行われており、以下にこれらの結果を述べてみたい。

【ECT】

Noblerら²⁴⁾はECT目的で入院となった10人

の単極性うつ病患者を対象に、ECT 前後の脳機能評価を FDG-PET にて行った。

患者の平均年齢は 45.5 ± 12.3 歳で、17 項目ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression, 以下 HRSD) は 16.0 点以上であった。さらにすべての患者は、ECT 前の脳画像までの少なくとも 2 週間以上、向精神薬の投与を受けていない。ECT の施行回数は十分な治療効果が出るまで行われ、平均は 13.7 ± 6.4 回であった。PET 撮影は、ECT 開始 1-3 日前、ECT 終了後 2-8 日後に行われた。その結果、ECT 治療前後の糖代謝を比べると、両側上前頭葉、両側背外側前頭前野、両側内側前頭前野、両側頭頂部、後帯状回、左内側側頭葉、左下側頭葉と広範囲において糖代謝の低下が、後頭部においてのみ糖代謝の上昇が認められた。

これらの結果から、ECT の治療メカニズムとして Nobler らは、機能的な脳活動、特に前頭前野における活動抑制の関与を指摘している。同様に、Henry ら¹¹⁾ は 6 例の TRD 患者を対象に FDG-PET を用いて、ECT 後に右頭頂葉、右前前頭葉、左後前頭葉の糖代謝の低下がみられ、基底核、脳幹部、後頭葉では糖代謝が増加していたことを報告している。Henry らはこの報告の中で、基底核の糖代謝増加が ECT による治療効果発現と関連する可能性を指摘している。また、Segawa ら²⁵⁾ は、10 例の TRD 入院患者を対象に、^{99m}Tc-ECD SPECT を用いて、ECT による HRSD の減少と左内側前頭前野、左辺縁系領域の rCBF の減少に有意に相関がみられたことを明らかにした。ECT はうつ病患者において、前頭前野、辺縁系-皮質下ネットワークの活動を減少させ、気分を調整する可能性を指摘している。

これに対して、Nobler らの研究とは異なる結果もいくつか報告されている。Vangu ら²⁹⁾ は 15 例の TRD 患者を対象に、^{99m}Tc-HMPAO SPECT を用いて、ECT 後に前帯状回、左前頭葉で明らかな取り込み増加がみられたこと、Awata ら¹⁾ は 9 例の TRD 患者を対象に、^{99m}Tc-HMPAO SPECT を用いて、ECT 後に脳血流は全体的に増加し、特に後部脳領域において、明らかに増加していたことを報告している。

以上のように、TRD を対象とした ECT 治療に関する脳機能画像研究から、部位によっては相反する方向への変化も指摘されているが、前頭前野、辺縁系、基底核、側頭葉、頭頂葉など幅広い領域に影響を与えることは共通している。今回示した研究結果の相違は、測定時期、用いたモダリティや核種の違いによる可能性もあり、今後さらなる検証が必要であろう。

【VNS】

VNS は、体内埋め込み式の電気刺激装置を用いることにより、左迷走神経に刺激を与える物理的治療法である³⁰⁾。VNS は、1990 年台より治療抵抗性てんかん患者に対して用いられてきた治療法であるが、てんかん患者において VNS で抑うつ気分の改善が観察されてから、気分障害に対しても治療応用が図られるようになった¹⁵⁾。米国 Food and Drug Administration (FDA) は VNS を 4 種類以上の抗うつ薬を十分量持続して投与しても、改善がみられない TRD 患者に対して、使用することを認可している。

Zobel ら³²⁾ は ^{99m}Tc-HMPAO SPECT を用いて TRD 患者における VNS 前後の脳機能変化を調査した。対象は、12 例の TRD 患者 (平均 48.4 ± 15.3 歳) で、2 年以上の慢性化もしくは、4 回以上の再発を繰り返しており、少なくとも 2 種類以上の抗うつ薬治療あるいは ECT を行っても効果がなく、さらに精神療法を少なくとも 6 週間以上行っても、改善がみられなかった。VNS 開始前の HRSD は平均 23.7 ± 5.6 点であったが、4 週間後には 15.4 ± 5.8 に改善した。その内、HRSD が 50% 以上改善したのは 3 例であった。4 週間の VNS による rCBF の変化は、VNS 前に比べて左背外側前頭前野で増加しており、海馬、扁桃体、中側頭回、下側頭回、左尾状核、脳幹では減少していた。また Conway ら⁵⁾ は PET [¹⁵O] H₂O を用いて、VNS 前後の rCBF の変化を調査した。対象は 4 例の TRD 患者で、数種類の十分量の抗うつ薬を投与しても効果がなく、6 週間の精神療法も効果がみられなかった。VNS 開始前の HRSD は平均 30.5 ± 4.7 点であったが、3 週間後には 25.0 ± 6.4 に改善した。この間の rCBF の変化は、

両側眼窩前頭皮質，両側前帯状回，両側前頭領域，右前部島，左下部被殻で増加がみられ，両側側頭葉，右上部頭頂葉，左楔前部で減少していた。これらの研究から，VNSによる脳部位の変化は，前頭前野や基底核などにおいて活動性の亢進，扁桃体や海馬などの辺縁系領域などでは活動性の低下と考えられる。

さらに，TRD患者を対象としたVNSのon/offの脳機能変化を観察したfMRI研究も存在する²⁾¹⁴⁾。それらによると，VNSが行われている最中には，眼窩前頭回，視床下部，側頭葉，頭頂葉，後頭葉などの活動が増加することが明らかにされており，VNSの作用機序を考える上で，興味を持たれる。しかし，TRD患者に対するVNS治療はまだ始まったばかりで，脳画像研究においても研究数は依然として少なく，今後の研究の発展が期待される。

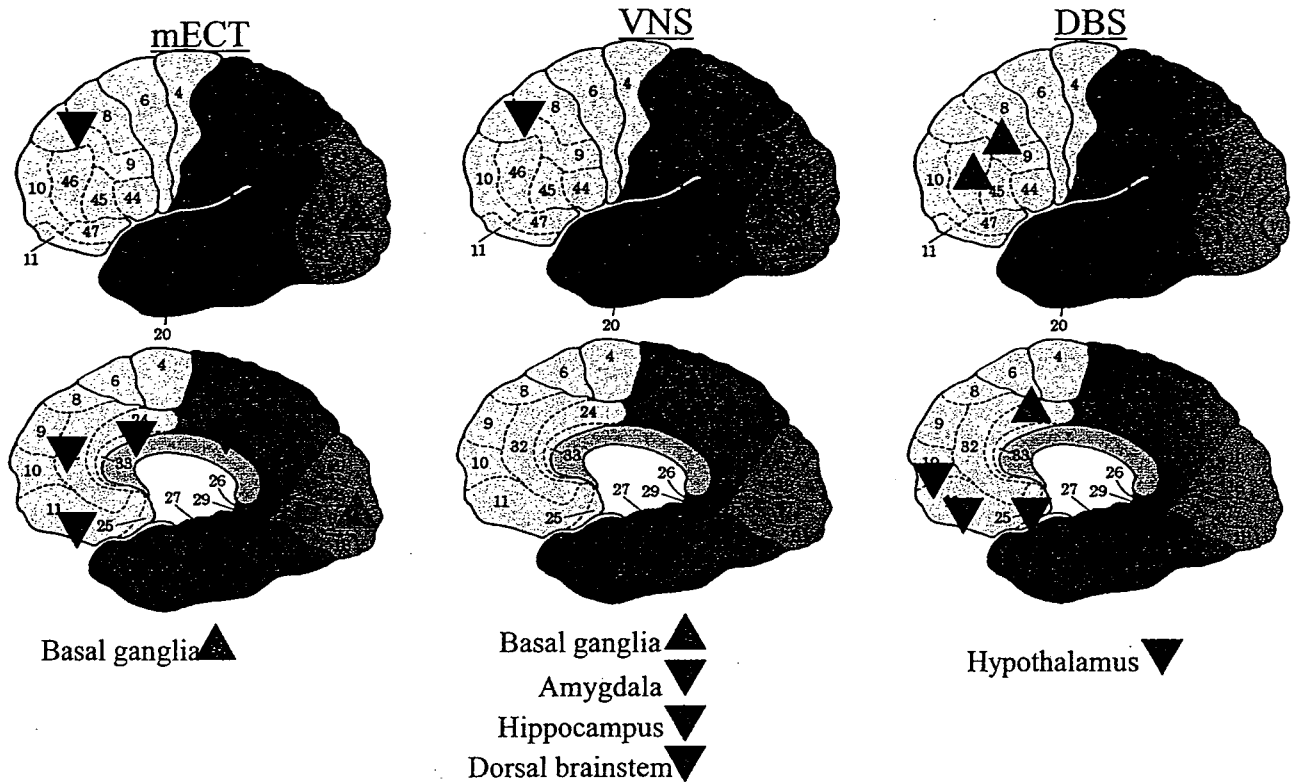
[DBS]

DBSは電極を脳の特定の位置に一側性もしくは両側性に固定し，脳以外の別の部位に移植した神経刺激器とつなげて，電気的刺激を脳内に送る治療法である。1980年代後半から，パーキンソン病(Parkinson Disease, 以下PD)において重篤な振戦などの不随意運動を改善するために用いられ，現在もその治療は認められている³⁾¹⁰⁾。最近では，治療抵抗性頭痛や治療抵抗性強迫性障害などにも適用が広がり，TRD患者に対してもDBSが試みられている³⁰⁾。

Maybergら²⁰⁾は悲観的感情の調節や，抗うつ薬の治療効果に重要な部位とされている膝下部帯状回にDBSを行うことによる治療効果ならびに，それによる脳機能の変化をPETで調べた。対象は，6例のTRD患者で，平均年齢は 46.0 ± 8.0 歳であった。すべての患者において，これまでにSSRI, Selective Serotonin&Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI), 三環系抗うつ薬, MAOI, 気分安定薬など少なくとも4種類以上の異なる抗うつ薬を最大量投与しても改善がみられなかった。5例においてECTが行われ，6例すべてに認知行動療法を行っていたが，いずれも効果がみられなかった。DBS前におけるHRSDの

平均値は， 25.0 ± 3.0 点であった。その結果，1ヵ月後には2例においてHRSDの50%以上の治療反応がみられ，2ヵ月後には5例で治療反応がみられた。6ヵ月後には4例において継続的な治療効果がみられた。脳機能に関しては，DBS前においては健常者と比べて，TRD患者にて膝下部帯状回でよりrCBFが増加しており，背外側前頭前野，腹外側前頭前野，前帯状回でより低下していた。DBSで治療反応の見られた症例において，3ヵ月後，6ヵ月後にはDBS前と比べて膝下部帯状回，眼窩前頭前野，視床下部，前部島，内側前頭前野にてrCBFが減少しており，背外側前頭前野，背側帯状回にて増加していた。すなわち，DBSによる前頭前野のrCBF増加と膝下部帯状回のrCBF低下は，TRDを引き起こしていたと思われる治療前の異常ネットワークをDBSが正常化させたと考えられた。しかしながら，TRD患者に対するDBS治療応用は始まったばかりであり，われわれの知りうる限り，Maybergら脳機能画像研究のみである。DBSのTRDに対する臨床効果の妥当性や安全性とともに，適用の判断基準といったさまざまな面からの今後の検証が必要であるが，脳の特定の場所を刺激する手法は，TRDの病態を考えていく上で大きな情報をもたらしてくれる可能性がある。

今回紹介した3種類の物理的治療法の脳機能画像研究の結果をまとめると，ECTでは前頭前野，辺縁系，基底核など幅広い領域，VNSでは前頭前野，辺縁系，基底核，脳幹部などの領域，DBSでは前頭前野，辺縁系，視床下部などの領域が治療効果に関連している可能性が考えられた。共通した領域もあるが，それぞれの治療法で特徴的な脳部位も認められた。例えば，VNSの場合は海馬，扁桃体，脳幹部が特徴的であり，DBSの場合は視床下部が他の治療法よりも強く関連していると考えられた。すなわち，VNSやDBS実施例がECTに対して反応が乏しい例であったことを考えると，いわゆる“古い脳”への作用が両者の治療効果と考えることもできる。(図1)



治療法により脳の活動領域は異なる

図1 治療抵抗性うつ病に対する物理的治療法に関する脳機能画像研究

5. 治療抵抗性うつ病に対する 認知行動療法の効果

最後に、われわれが治療抵抗性うつ病を対象として行っている認知行動療法前後での脳機能の変化についての研究結果を紹介する。近年、わが国のうつ病の傾向として、遷延化や慢性化を呈する難治例の存在が指摘されている。これらの症例に対してさまざまな薬物療法上の工夫もさることながら、精神療法的アプローチの併用が必要とされる。これまで国外でうつ病の治療への精神療法的アプローチとして、最もエビデンスが集積されているのが認知行動療法と考えられる。そこで、われわれは、うつ病に対する集団認知行動療法プログラム（以下CBGT）を作成し、CBGTの治療効果をさまざまな面から検証している¹⁶⁾。

対象は、広島大学病院精神科に通院中のうつ病

患者で、図2に臨床背景をしめす。今回は脳賦活課題として「将来の報酬予測に基づく意思決定課題」を用いた。本課題ではすぐに得られる小さな報酬と、時間をおいてももらえる大きな報酬のいずれかを選択するようになっており、課題には二つの条件が設定されている。意思決定条件は、時間軸と報酬額が異なる条件で、右ボタン（長期50円）を選ぶと○が1回出ただけでは報酬がもらえず、3回連続で○が出れば報酬がもらえる。対照条件は、時間軸を含まず報酬額のみが異なる条件で、短期50円、短期10円と表示され、左右どちらのボタンを押しても、○が1回出れば選択した報酬がもらえる。被験者は2条件を交互に4ブロックずつ行い、その間の脳活動をfMRIにより撮像した。なお、ブロックごとに○が出る確率を60～90%の間で変化させており、被験者はフィードバックを参照してどちらの選択を行うかを決定した。

年齢: 44.3±9.1歳 (30-57歳)
 性別: 男性20例/女性3例
 病相回数: 単一エピソード10例 / 反復性 13例

HAMD: 13.8±4.4 (7-20)
 BDI: 22.0±8.2 (10-42)

GAF: 61.7±6.4 (40-70)
 SF-36: 91.6±13.2 (70-120)

就労状況: 就労2例/休職17例/無職4例

抗うつ薬投与量: 標準以上10例/標準量12例/標準以下1例
 抗うつ薬治療抵抗性: stagel 4例/stagell 8例/stagelll 11例

GCBT導入までの期間: 16.1±9.7ヵ月 (2-36ヵ月)

図2 GCBT 導入前の対象背景

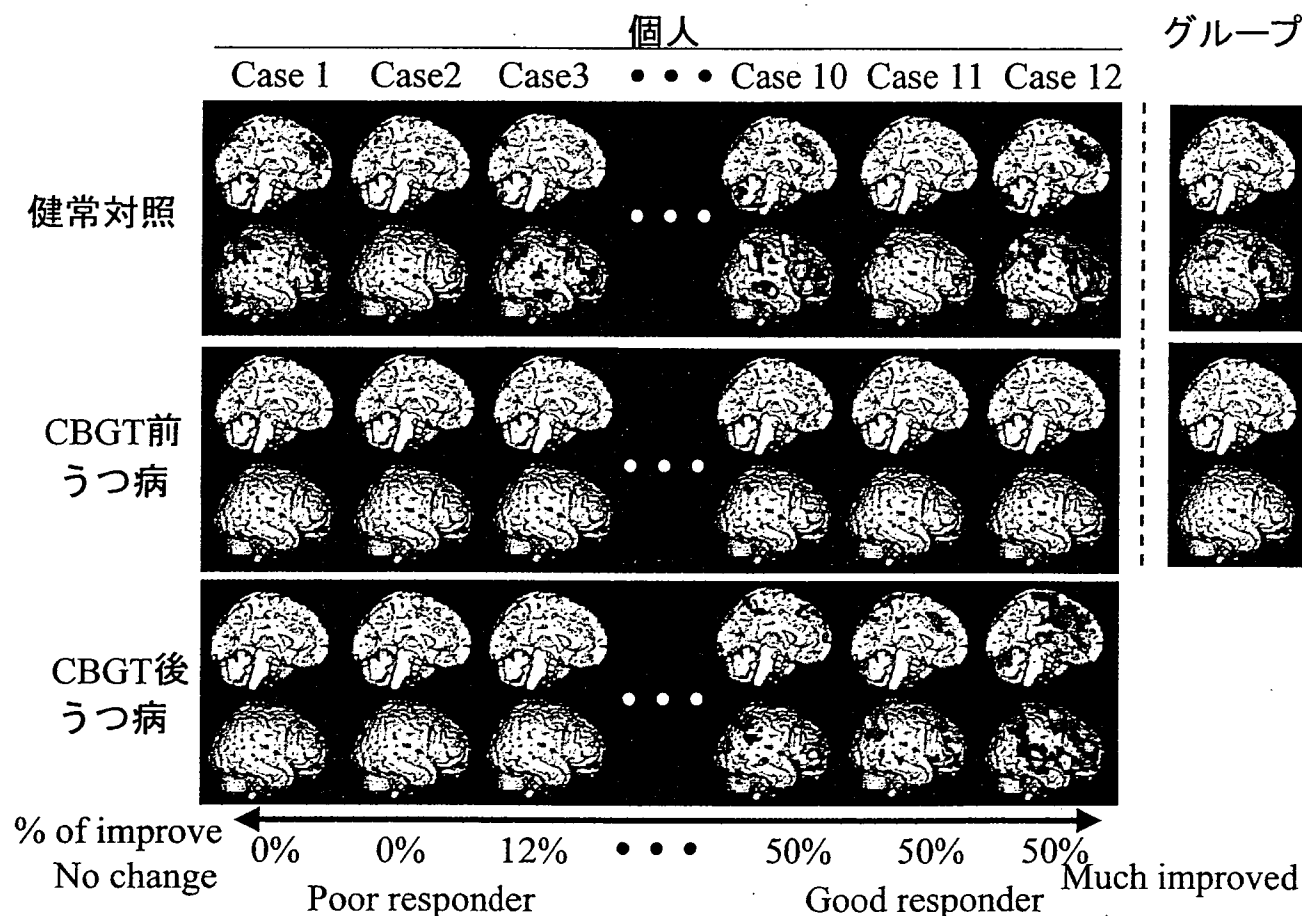


図3 脳機能を指標としたCBGTの効果

その結果、健常者群では、右前頭前野・右頭頂葉・前帯状回・視床・尾状核・左小脳において、意思決定条件で対照条件と比較して有意な賦活を認めたのに対して、うつ病患者群ではすべての領域において有意な賦活を認めなかった。次に両群の脳活動を直接比較すると、左小脳・右頭頂葉・右前頭前野で有意差が認められた。CBGT 前後の変化を個人別に検討した。治療プログラムの前後でBDIが変化した群と変化しなかった群で脳活動の改善に差が認められた。BDIの改善度が高い症例では、治療後の脳活動が健常者に近いレベルまで改善した(図3)。

すなわち、今回提示した結果は予備的なものであるが、うつ病のさまざまな認知の障害に関連した課題を作成し、脳機能画像的手法を組み合わせることにより、うつ病患者の治療前後の脳機能の変化を直接測定しうる可能性が示唆された。今後、たとえば、「自己」や「他者との関係」など、他の認知の歪みに関連した課題なども作成し、評価することによりうつ病の脳機能を多面的に評価することができる。将来的には、脳機能画像的手法がうつ病の脳機能の客観的指標となることが期待される。

6. おわりに

現段階では、治療抵抗性うつ病を対象とした報告は多くなく、一定の見解が得られるレベルには達していない。本稿で紹介した論文のように、治療抵抗性うつ病の病態解明と治療法の開発が相互に影響しあって発展していくと考えられる。本稿が治療抵抗性うつ病の脳科学研究に興味を持つ人だけでなく、うつ病の治療にたずさわる方々の参考になれば幸いである。

文 献

- 1) Awata S, Konno M, Kawashima R, et al (2002) Changes in regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression following response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56 : 31-40.
- 2) Bohning D.E, Lomarev M.P, Denslow S, et al (2001) Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. *Investigative Radiology*, 36 : 470-479.
- 3) Breit S, Schulz BJ, Benabid LA (2004) Deep brain stimulation. *Cell Tissue Research*, 318 : 275-288.
- 4) Brody LA, Saxena S, Silverman HD, et al (1999) Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Research : Neuroimaging Section*, 91 : 127-139.
- 5) Conway RC, Sheline IY, Chibnall TJ, et al (2006) Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 146 : 179-184.
- 6) Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, et al (2003) The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 160 : 64-75.
- 7) Fagiolini A, Kupfer JD (2003) Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biological Psychiatry*, 53 : 640-648.
- 8) Fava M (2003) Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53 : 649-659.
- 9) Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment : a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 61 : 877-889.
- 10) Hardesty ED and Sackeim AH (2006) Deep brain stimulation in movement and psychiatric disorders : *Biological Psychiatry*, 22 [Epub ahead of print].
- 11) Henry EM, Schmidt EM, Matochik AJ, et al (2001) The effects of ECT on brain glucose : a pilot FDG PET study. *The Journal of ECT*, 17 : 33-40.
- 12) Joe YA, Tielmann T, Bucerius J, et al (2006) Response-dependent differences in regional cerebral blood flow changes with citalopram treatment of major depression. *J Nucl Med*, 47 : 1319-1325.

- 13) Kumari V, Mitterschiffthaler VM, Teasdale DJ, et al (2003) Neural abnormalities during cognitive generation of affect in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 54 : 777-791.
- 14) Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, et al (2002) Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *Journal of Psychiatric Research*, 36 : 219-227.
- 15) Malhi SG and Sachdev P (2002) Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 53 : 709-719.
- 16) 松永美希, 岡本泰昌 (2006) うつ病の集団認知行動療法;医学のあゆみ, 219 : 1114-1119.
- 17) Mayberg H (1997) Limbic-cortical dysregulation : A proposed model of depression. *J Neuropsychiatry*, 9 : 471-48.
- 18) Mayberg SH, Brannan KS, Mahurin KR, et al (1997) Cingulate function in depression : a potential predictor of treatment response. *NeuroReport*, 8 : 1057-1061.
- 19) Mayberg SH, Brannan KS, Tekell LJ, et al (2000) Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression : serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*, 48 : 830-843.
- 20) Mayberg SH, Lozano MA, Voon V, et al (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45 : 651-660.
- 21) Nobler SM, Oquendo AM, Kegeles SL, et al (2001) Decreased regional brain metabolism after ECT. *American Journal of Psychiatry*, 158 : 305-308.
- 22) O'Reardon JP, Amsterdam JD (1998) Treatment-resistant depression. *Progress and Limitations*. *Psychol Ann*, 28 : 633-640.
- 23) Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, et al (2001) Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression : Evidence from brain electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry*, 158 : 405-415.
- 24) Rush JA, Sackeim AH, Marangell BL, et al (2005) Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression : a naturalistic study. *Biological Psychiatry*, 58 : 355-363.
- 25) Segawa K, Azuma H, Sato K, et al (2006) Regional cerebral blood flow changes in depression after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*, 147 : 135-143.
- 26) Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al (2001) Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50 : 651-658.
- 27) Siegle GJ, Carter CS, Thase ME (2006) Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry*, 163 : 735-738.
- 28) Thase ME, Rush AJ (1995) Treatment-resistant depression. *Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress*. New York : Raven Press ; 1081-1098.
- 29) Vangu DM, Esser DJ, Boyd HI, et al (2003) Effects of electroconvulsive therapy on regional cerebral blood flow measured by 99 mtechnetium HMPAO SPECT. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27 : 15-19.
- 30) Walsh PS, Kling AM (2004) VNS and depression : current status and future directions. *Expert Rev. Medical Devices*, 1 : 155-160.
- 31) Wu J, Buchsbaum SM, Gillin JC, et al (1999) Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 156 : 1149-1158.
- 32) Zobel A, Joe A, Freymann N, et al (2005) Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression : An exploratory approach. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 139 : 165-179.

うつ病の認知に関する脳機能局在

岡本 泰昌¹⁾, 木下 亜紀子¹⁾, 小野田 慶一¹⁾, 吉村 晋平¹⁾, 松永 美希¹⁾, 高見 浩¹⁾,
山下 英尚¹⁾, 上田 一貴²⁾, 鈴木 伸一²⁾, 山脇 成人¹⁾

広島大学

Functional brain basis of cognition in major depression

Yasumasa OKAMOTO¹⁾, Akiko KINOSHITA¹⁾, Keiichi ONODA¹⁾, Shinpei YOSHIMURA¹⁾,
Miki MATSUNAGA¹⁾, Hiroshi TAKAMI¹⁾, Hidehisa YAMASHITA¹⁾, Kazutaka UEDA²⁾,
Shinichi SUZUKI²⁾, and Shigeto YAMAWAKI¹⁾

Hiroshima University

In this article, we present our neuroimaging studies by functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) about the brain mechanism of cognition toward elucidation of pathophysiology in depression. The first and second data show the brain mechanism (Kurosaki et al., 2005; Ueda et al., 2003) related to dysfunctional beliefs and systematic cognitive errors identified by Beck (1967), and the third is that (Tanaka et al., 2004) related to differential activation hypothesis proposed by Teasdale (1988). Lastly, we also show the change of brain function before and after cognitive behavioral group therapy (CBGT). Depressed patients before the CBGT showed attenuated activation in the dorsolateral prefrontal cortex, parietal cortex, and striatum were activated during the task. After the CBGT, the brain activation in good responders was restored as same as that in healthy control. However, in poor responder, there was no change on brain activation between before and after CBGT.

Key words: major depression, cognition, functional magnetic resonance imaging (fMRI), cognitive behavioral therapy

はじめに

1960年代後半に、Beck (1967)は抑うつの認知理論を発展させた。この理論の基本的枠組みはABC図式である。A (Activating event)は、悩みのきっかけとなる出来事やストレスのことをさし、B (Belief)は、出来事の受け取り方や信念を示す。C (Consequence)は、信念の結果として起こってくる悩みや抑うつ感情などをさす。BeckはABC図式を抑うつに当てはめた。つまり、抑うつ感情(C)を生み出すものは、外界の出来事そのもの(A)ではなくて、その出来事をどう解釈するかという認

知(B)である。Beck理論の特徴は、自動思考、推論、抑うつスキーマという3つのレベルに認知を分けて考える点である。自動思考(automatic thought)は、自分の意志とは関係なくひとりで心にポップアップしてくる否定的な認知のことであり、直接的に抑うつ感情を引き起こすとされる。自動思考が最も強くあらわれやすい領域は、自分・世界・将来の3大領域(cognitive triad)であり、特に将来に対するネガティブな認知は、自殺念慮や企図と関連性が深いことが指摘されている。推論のレベルについては、抑うつ的な人の推論は独特であり、体系的な推論の誤り(logical thinking errors)があるとしている。このような推論の歪みが、自動思考を引き起こす。抑うつスキーマ(depressogenic schema)とは、より深層にある認知構造や信念体系のことである。抑うつスキーマは、ネガティブなライフ・イベントによって活性化され、それによって自動思考を生み出す。抑うつス

¹⁾ Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minamiku, Hiroshima 734-8551

²⁾ Training and Research Center for Clinical Psychology, Hiroshima University

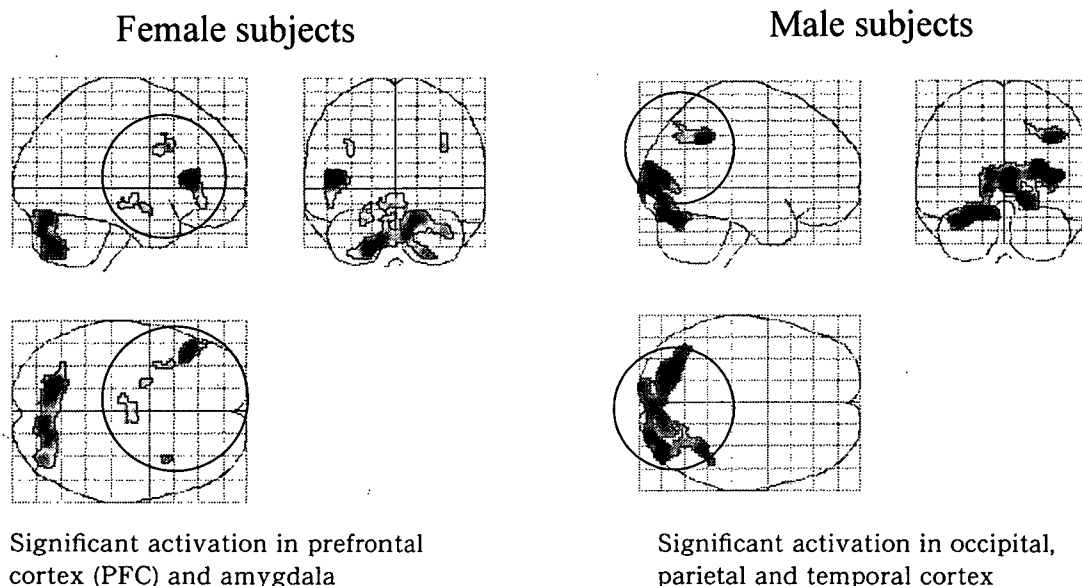


Figure 1. Comparison of brain activation upon performing the fat-image versus the real-image

キーマそれ自体は適応的なのだが、環境の変化に対応できない認知といえる。このような信念が、抑うつ素因となるとされている。

そこで、本稿では、ストレス認知に関連した脳機能局在、推論の誤りに関連した脳内機構、抑うつスキーマに関連した脳内機構として Teasdale (1988) の提唱した “differential activation hypothesis” に類似したデータについて紹介したうえで、現在実際に治療として行っている集団認知行動療法プログラムによる脳活動の変化についても報告したい。

ストレスの認知に関連した脳機能局在

まず、Beck の提案した ABC 図式の B (Belief) に相当する研究結果を紹介する。

一般に、女性は男性に比べ体型に対し強い関心を持ち、自己身体イメージに対してこだわりをもっていると考えられる。また、身体イメージの認知の歪みを有する摂食障害の有病率は女性が男性の約 10 倍であることも知られている。すなわち、若年女性にとって自己身体イメージの変化はストレスとなるが、男性にとってはストレスではない可能性が存在する。そこでわれわれは身体イメージの変化に関わる脳領域についての性差を検討することで、ストレス認知に関わる脳領域を明らかにすることとした。

方法は広島大学倫理委員会の承認を受けたプロトコルに従い、実験参加者に研究の目的と内容を書面により説明し、文書による同意を得た上で行われた。対象は右利きの健常女性 11 例、右利きの健常男性 11 例である。身

長や体重を測定し、また摂食障害調査表 (Eating Disorder Inventory-2: EDI-2) による食行動・身体イメージ障害や心理学的特徴の評価を行った。男女の 2 群間で、Body Mass Index, EDI-2 総得点に有意差はなかった。課題 (body image task) は実験参加者自身の服装・姿勢 (立位) を統一し撮像した全身デジタル画像を取り込み、デジタル操作で +25% まで 5% ごとに拡大縮小して肥満イメージを作成し、真の身体イメージとの組み合わせで構成した。肥満課題、対照課題を用いた。これらの課題を 30 秒ごとに交互に 3 回ずつ繰り返すブロックデザインで行い、この間の脳活動を fMRI で測定した。肥満課題では、変形身体イメージと真の身体イメージを比較して、どちらがより不快かを選択し、ボタンを押して行い、対照課題では、赤い印がついているイメージを選択し、ボタンを押して行うよう教示した。測定された画像は解析ソフト SPM99 を用いて統計解析を行い、各実験参加者群で変形身体課題遂行中に対照課題遂行中と比較して有意に活動が上昇した領域を同定した (Kurotsaki et al., 2006)。

行動指標として、女性は肥満イメージをより不快と選択する傾向が認められた。脳活動に関して、女性は対照課題遂行中と比較して肥満課題遂行中に、両側前頭前野と扁桃体を含む左大脳辺縁系で有意に活動が上昇した。また男性は対照課題遂行中と比較して肥満課題遂行中に、一次、二次視覚野を含む右後頭葉と右側頭葉、右頭頂葉で有意に活動が上昇した (Figure 1) (Kurotsaki et al., 2006)。

すなわち、女性は変形身体イメージの認知には前頭前

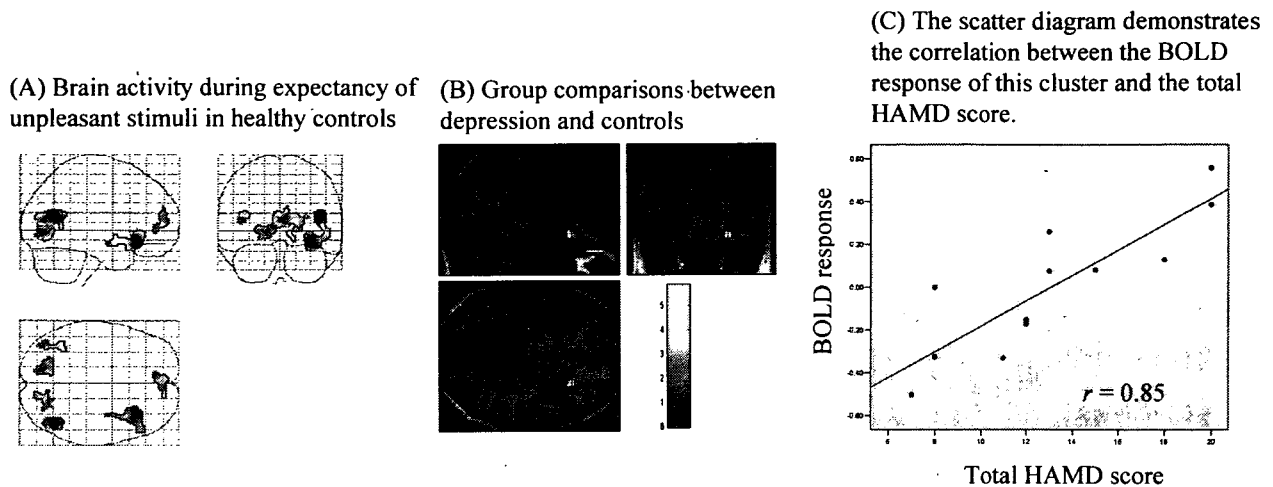


Figure 2. Brain activity during expectancy of unpleasant emotional stimuli in depressive patients

野, 大脳辺縁系, 傍辺縁系の活動が認められたことより, 若年女性はこの刺激により, 恐怖や自己についての注意を喚起され, 情動制御するなど複雑な情緒的な認知処理を行っている可能性が示唆された。一方, 男性は変形身体イメージの認知には一次, 二次視覚野, および側頭葉, 頭頂葉の視覚経路の活動が認められたことより, 若年男性はこの刺激の処理に際し, 腹側経路を介した, 色, 形, 顔つきなどの物体視や背側経路を介した, 動き, 回転などの空間視を行っている可能性が示唆された。このことから心理行動学的データより女性は今回の刺激をストレスと評価しており, ストレス事象の認知と前頭前野の関連が示唆された。

推論の誤りに関連した脳機能局在

人間は悲しい出来事や苦しみに遭遇したときに気分が沈み悲嘆に暮れる。ところがうつ病では悲しい出来事ばかりでなく, 喜ぶべき出来事や全く日常的な些細な出来事によっても気分が沈む。すなわち, ポジティブなものを過少評価し, ネガティブなものを過大評価する認知的特徴を有すると考えられる。

例えば, 将来に対する否定的な見方について, うつ病患者は独特の長期的見通しを持っているので, ある課題に取り組んでいることを考えたときに, 失敗を予測しているといったことがあたる。そこで今回, われわれはうつ病の臨床症状のうち, うつ病に特異的で重要な症状として将来に対する悲観的な見方といった推論の誤りに着目し, 新規脳賦活課題を作成し, 健常者とうつ病患者の脳機能局在の差異について検討した。

対象はDSM-IVの大うつ病性障害の診断基準を満たす広島大学病院精神科・神経科入院服薬中のうつ病患者, および年齢・性別・利き手をマッチングさせた健常

ボランティアである。すべての対象者からは, 広島大学倫理委員会の承認を受けたプロトコルに従い, 書面による研究の目的と内容を説明したうえで, 文書による同意を得た。課題は, 2つ1組の刺激(予告刺激S1と標的的刺激S2)を一定の刺激間隔(4 sec)でモニターに呈示し, S2後にボタン押し反応をさせる予期的反応課題を用いた。S1刺激として, ○, △, □, +の幾何学図形を呈示した(100 msec)。S2刺激として, International Affective Picture Systemより抽出した異なる情動価(快/不快/中性; 各20枚)を持つスライドを呈示した(2sec)。実験参加者は, ○-快, △-不快, □-中性のようにS1-S2の組み合わせを固定した条件(予期可能条件)と, +-快, +-不快, +-中性のようにS1は固定されS2はランダムな条件(予期不可能条件)を交互に行う課題を作成した。各条件を48秒ごとに交互に8回ずつ繰り返した。実験参加者には, S2刺激呈示後できるだけ早く右手の人差し指でボタンを押すように教示した。この間の脳活動をMRI装置(島津Marconi社製)を用いて撮像した。解析はSPM99を用い, 予期可能条件と予期不可能条件のときの脳活動領域を比較検討した。また, 予期可能条件において, 快, 不快刺激をそれぞれ予期しているときの脳活動領域を同定した(Ueda et al., 2003)。

健常者では, 快刺激を予期しているときでは, 左背外側前頭前野, 左内側前頭前野, 右小脳の活動が認められた。一方で, 不快刺激を予期しているときでは, 右下前頭前野, 右内側前頭前野, 右扁桃核, 左帯状回前部, および両側の視覚野の活動がみられた(Ueda et al, 2003)。これに対して, うつ病患者では, 快刺激の予期に関連した左前頭前野の活動低下が示され, 一方で, 不快刺激の予期に関連した右腹外側前頭前野の活動低下, 右内側前頭前野, 帯状回前部腹側領域の活動亢進が示された。両

群間の比較を行うと、不快刺激の予期に関連した右下前頭前野の活動亢進が認められ、この部位の活動とHAMDによる重症度は正の相関を示していた(Figure 2)。これらの結果から、うつ病患者では右前頭前野の活動が亢進しており、将来に生じるネガティブ事象の重要性の評価や入力処理の機能に異常がある可能性が示唆された。

すなわち、これらの所見はうつ病に特徴的な推論の誤りと強く関連している結果と考えられた。

抑うつスキーマに関連した脳機能局在

Beck (1967) の抑うつスキーマに対して、Teasdale (1988) はその仮説を補う形で、抑うつの処理活性仮説 (differential activation hypothesis) を提唱した。Teasdale の理論は、抑うつの処理はふだん潜在しているが、抑うつ気分の際に限って出現すると考え、抑うつ時には回復時と異なる (分化した) 情報処理メカニズムが働くということを強調した。抑うつの処理は、回復時には消えてしまうのではなく、潜在するだけである。挫折や喪失体験などネガティブなライフイベントを体験した場合、誰でも嫌悪的であると認知し、落ち込みや軽い抑うつ気分を体験する。多くの方は短時間で自然に抑うつから回復していくが、抑うつの人一度抑うつ状態になるとふだんとは全く違った思考パターンがあらわれる。これが「抑うつの情報処理の活性化」である。抑うつの処理が活性化すると2つのことが起こる。まず昔のネガティブな記憶ばかりを思い出しやすくなる。またふだんならイヤとは感じないような弱いストレス体験も、このときは嫌悪的であると感じられるようになる。そこでももとの体験がさらに嫌悪的なものと認知される。それにより、抑うつ気分はさらに高まる。このような循環ができあがる。こうしたループができあがると互いにフィードバックしながら増強するので抑うつが強まっていくとされている (丹野, 1998)。

今回、われわれは、Teasdale (1988) の提唱した抑うつの処理活性仮説 (differential activation hypothesis) に類似した抑うつに関連した脳内機構が存在することを明らかにしたので紹介する。うつ病の臨床症状のうち、希望のなさや絶望感に着目し、強化学習の理論の中で非常に重要な要素である報酬予測のメカニズムがうつ病患者では障害されていることを推測している。すなわち、うつ病患者ではこの強化学習において将来の報酬を予測していく機能が障害されているため、「将来の報酬への見通し」が立たず、じっとしていること (行動抑制) や短絡的な行動 (自殺、衝動行為) を最適行動として選択

する。さらにこの最適行動を選択する際の“将来の報酬への見通し”機能の調節にセロトニンが関与しているという仮説を考えている (Doya, 2000, 山脇ほか, 2002)。そこで、われわれはこの機能仮説を検証するための端緒として、健常者を対象にすぐに得られる小さな報酬と、時間をおいてもらえる大きな報酬のいずれかを選択している際の脳活動を fMRI を用いて測定した。さらにセロトニンの影響を検討するために、前駆物質であるトリプトファンの調節を行った。

対象は健常ボランティア 20 例で、ATR および広島大学倫理委員会の承認を受けたプロトコルに従い、実験参加者には書面によって研究の目的と内容を説明して、文書による同意を得た。1.5T の島津 Marconi 社製の MRI 装置を用い、課題を遂行中の fMRI を撮像した。この課題では、実験参加者は画面上に提示される 3 種類の図形に対して左右 2 つのボタンのどちらを押すかを試行錯誤により学習する。図形ごとのボタンの選択に応じて +20 円、-100 円など報酬金額が画面に表示されるとともに、ルールをもって図形が表示される。短期報酬予測条件では、被験者は単純に各図形に対して、より多くの報酬金額を与えるボタンを押すことを学習する。一方、長期報酬予測条件において大きな正の報酬が得られる図形を呼び出すには、まず小さな負の報酬を受けるボタンを選ばねばならない。つまり、目先の報酬にとらわれていては、長い目で見て最適な行動を取ることができない。この 2 つの条件で実験参加者に交互に学習を行ってもらい、その脳活動を比較した (Tanaka et al., 2004)。

その結果、短期報酬予測条件では前頭葉の下部や大脳基底核の一部に、長期報酬予測条件では前頭葉の外側部や頭頂葉、大脳基底核、小脳、また脳幹でセロトニンを伝達する細胞を多く含む縫線核に活動の増加が見られた。これらの結果から、短期と長期の報酬予測時には脳の異なる部位が活動すること、前頭葉側部、島皮質、線条体といった活動部位において、短期報酬予測条件は下部、長期報酬予測条件は上部といった位置的な関係が存在することが明らかになった。さらに、脳の各部位がどのような時間スケールにおける報酬予測に関わるかを調べるために、実験参加者の脳活動データを強化学習の理論モデルに基づいて解析した。具体的には、各実験参加者が実際に経験した図形と報酬の時系列を、強化学習のプログラムに疑似体験させ、報酬予測の学習を行わせた。この際、予測の時間スケールを決める値を 6 通りに変えて学習を行わせた。このようにして学習プログラムが推定した各実験参加者にとっての報酬の「予測値」と「予測誤差」信号と、各実験参加者の脳活動データとの相

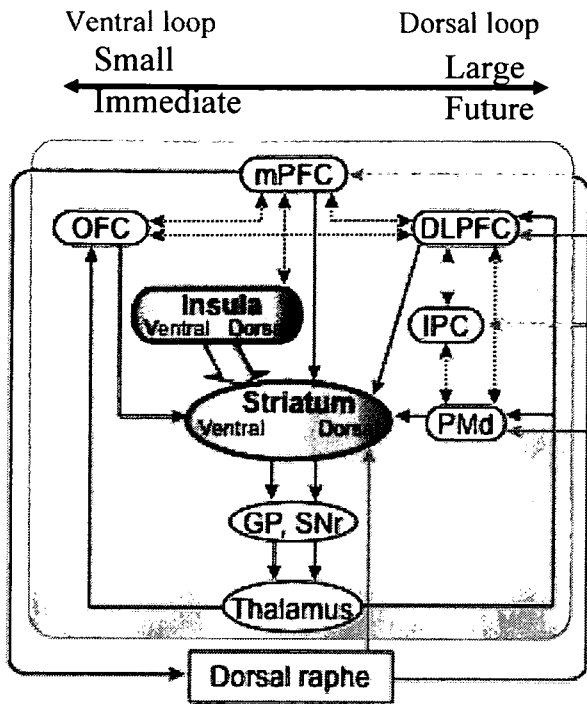


Figure 3. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops.

関を調べた。その結果、前頭葉と側頭葉の間に位置する「島皮質」の下部から上部に向けて、短い時間スケールから長い時間スケールでの報酬予測値に相関する脳活動のマップを明らかにした。また大脳基底核の入力部にあたる線条体では、その下部から上部に向けて、短い時間スケールから長い時間スケールでの報酬予測誤差に相関する活動のマップを明らかにした (Tanaka et al., 2004)。

島皮質から線条体の間には、島皮質の下部は線条体の下部に、上部は上部にという並行的な結合が存在する。今回の実験結果は、これまで情動的な機能を司るとされていた線条体下部を含むネットワークが短期的な報酬予測に関わり、より高次の認知的機能を司るとされてきた線条体上部を含むネットワークが長期的な報酬予測に関わるという、時間スケールでの機能分化を示唆している (Figure 3)。学習の理論モデルによる解析を行うことで、2つの条件間の脳活動の差を見るという、従来の解析ではわからなかった脳回路のより具体的な機能を特定することができた。

次に、われわれは、セロトニン神経系の時間的スケールを加味した報酬予測機能に与える影響を明らかにするために、セロトニンの前駆物質であるトリプトファンの過剰負荷、正常、欠乏した3条件のアミノ酸飲料を服用した後、脳機能測定を行った。その結果、被験で腹側か

ら背側にかけて報酬予測の時間的スケールマップ (短期は腹側部、長期は背側部) を認めたこと、トリプトファン欠乏条件では被験腹側部で短期時間スケールとの相関およびトリプトファン過負荷条件で被験背側部と長期時間スケールとの相関が認められた (Tanaka et al., in submission)。すなわち、セロトニン機能が低下した状況では報酬予測が短時間スケールとなり、セロトニン機能が亢進した状況では長時間スケールに切り替わる可能性を示唆している。

これらの研究結果は、脳内の「報酬への見通し」機能が、線条体を中心とした分化した情報システムによってなされていること、この機能はうつ病との関連が示唆されるセロトニンによって調節を受けることなど、Teasdale (1988) の提唱した抑うつ的処理活性仮説 (differential activation hypothesis) の存在の可能性を部分的に支持する結果と考えられた。

認知行動療法前後での脳活動の変化

最後に、実際にうつ病を対象とした認知行動療法前後での脳機能の変化について紹介する。われわれは、広島大学大学院心理臨床教育研究センターと共同でうつ病に対する集団認知行動療法プログラム (以下CBGT) を作成し、CBGT前後での脳機能を fMRI を用いて評価した。CBGT グループは、1 グループを患者 5~6 名で構成した。スタッフは 3 名で、臨床心理士 2 名精神科医師 1 名、1 人がリーダー講師としてセッション全体のまとめ役となり、残り 2 名はトレーナーとして、メンバーのサポートを行う形式とした。プログラムは入門編 2 回と 10 回のセッションを含む計 12 回から構成されている (松永、印刷中)。

対象は、広島大学病院精神科に通院中のうつ病患者で、CBGT に参加した 12 例および、年齢・性別をマッチングさせた精神疾患の既往のない健常対象者 11 例とした。症例選択には、以下のような基準を設けた。適応基準は DSM-IV で気分障害 (大うつ病性障害) の診断を満たすもので、対象年齢は 18~60 歳とした。薬物療法については、CBGT の導入時における薬物の種類・量を継続することとした。なお本研究は広島大学倫理委員会の承認を受け、実験参加者には書面によって研究の目的と内容を説明して、文書による同意を得たうえで行った。

今回は脳賦活課題として「将来の報酬予測に基づく意志決定課題」を用いた。本課題ではすぐに得られる小さな報酬と、時間をおいてももらえる大きな報酬のいずれかを選択するようになっており、課題には 2 つの条件が設

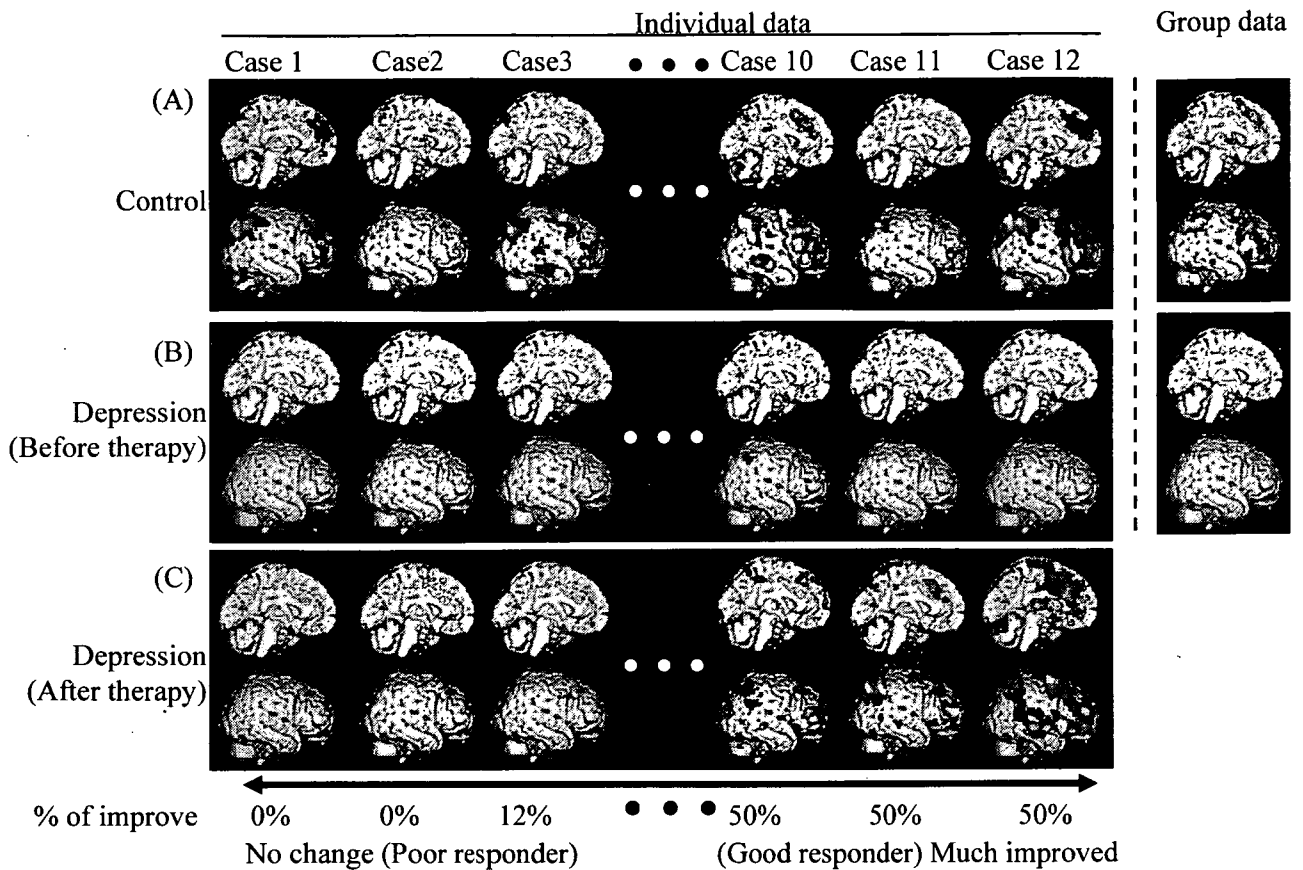


Figure 4. The prediction of future reward in depression before/after therapy

定されている。意志決定条件は、時間軸と報酬額が異なる条件 (immediate vs. delayed condition) で、右ボタン (長期 50 円) を選ぶと○が 1 回出ただけでは報酬がもらえず、3 回連続で○が出れば報酬がもらえる。対照条件は、時間軸を含まず報酬額のみが異なる条件 (immediate condition) で、短期 50 円、短期 10 円と表示され、左右どちらのボタンを押しても、○が 1 回出れば選択した報酬がもらえる。実験参加者は 2 条件を交互に 4 ブロックずつ行い、その間の脳活動を fMRI により撮像した。なお、ブロックごとに○が出る確率を 60~90% の間で変化させており、実験参加者はフィードバックを参照してどちらの選択を行うかを決定した。

その結果、健常者群では、右前頭前野・右頭頂葉・帯状回前部・視床・尾状核・左小脳において、有意な活動を認めただのに対して、うつ病患者群ではすべての領域において有意な活動を認めなかった。次に両群の活動を直接比較すると、左小脳・右頭頂葉・右前頭前野で有意差が認められた。CBGT 前後の変化を個人別に検討した。治療プログラムの前後で BDI が変化した群と変化しなかった群で脳活動の改善に差が認められた。BDI の改善度が高い症例では、治療後の脳活動が健常者に近いレベ

ルまで改善した (Figure 4)。

すなわち、今回提示した結果は予備的なものであるが、うつ病のさまざまな認知の障害に関連した課題を作成し、脳機能画像的手法を組み合わせることにより、うつ病患者の治療前後の脳機能の変化を直接測定しうる可能性が示唆された。今後、たとえば、「自己」や「他者との関係」など、他の認知の歪みに関連した課題なども作成し、評価することによりうつ病の脳機能を多面的に評価することができる。将来的には、脳機能画像的手法がうつ病の脳機能の客観的指標となることが期待される。

おわりに

現段階では、うつ病の認知的特徴に焦点を当てた脳科学的研究は多くない。しかしながら、うつ病を感情に関連した認知の障害モデルとしてとらえ、うつ病の病態をみていくことでより有効な治療法の確立も可能となる。今後、うつ病の病態解明と治療法の開発が相互に影響し合いともに発展していくことを期待する。本発表がうつ病の脳科学的研究に興味を持つ人だけでなく、うつ病の治療に携わる方々の参考になれば幸いである。

引用文献

- Beck, A. T. 1967 *Depression Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects*, Hoeber, New York.
- Doya, K. 2000 Metalearning, neuromodulation, and emotion. In G. Hatano et al. (Eds.), *Affective Minds*. Elsevier Science B. V. Pp. 101-104.
- Kurosaki, M., Shirao, N., Yamashita, H. et al. 2006 Distorted Images of One's Own Body Activates the Prefrontal Cortex and Limbic/Paralimbic System in Young Women: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry*, 59, 380-386.
- 松永美希・岡本泰昌（印刷中）うつ病の集団認知行動療法. 医学のあゆみ
- Tanaka, S., Doya, K., Okada, G. et al. 2004 Prediction of Immediate and Future Rewards Differentially Recruit Cortico-basal Ganglia Loops. *Nature Neurosciences*, 887-93.
- Tanaka, S., Schweighofer, N., Asahi, S. et al. (in submission) Serotonin Differentially Regulates Reward Predictive Striatal Activities in Short and Long Time Scales.
- 丹野義彦 1998 心理アセスメントは精神病理学と心理治療にどう役立つか？ 認知理論の最近の動向・抑うつスキーマ論争と Teasdale の抑うつ理論. 精神科診断学, 9, 543-554.
- Teasdale, J. D. 1988 Cognitive vulnerability to persistent depression. *Cognition and Emotion*, 2, 247-274.
- Ueda, K., Okamoto, Y., Okada, G. et al. 2003 Brain activity during expectancy of emotional stimuli: An fMRI study. *Nueroreport*, 14, 51-55.
- 山脇成人・岡本泰昌 2002 強化学習と精神医学. 医学のあゆみ, 202, 193-196.

特集

統合失調症と感情障害の補助診断法の最近の進歩

Functional MRI*

うつ病の補助診断法としての可能性

岡田 剛** 岡本泰昌*** 山脇成人

Key words

Depression, Functional magnetic resonance imaging, Auxiliary diagnostic method, Prefrontal cortex, Anterior cingulate cortex

はじめに

近年、うつ病に対する脳機能画像研究がさかんに行われるようになり、その病態をとらえるとともに、臨床において補助診断法として応用することを目的とした検討も行われている。

特に機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging; fMRI)は、アーチファクトのため撮像が困難な部位があることなど問題点はあるものの、高い空間解像度と時間解像度に加えて、放射性物質や造影剤を使うことなく、一般的に普及しているMRI装置で非侵襲的に検査可能であることから臨床応用への期待が大きい。

うつ病の脳機能画像研究ではpositron emission tomography(PET)やsingle emission computed tomography(SPECT)を用いた検討により多くの知見が得られているが、本稿では

fMRIを用いて行われた最近の研究を概括し、補助診断法としての可能性を探るとともに、まだ予備的な段階ではあるが現在我々が行っている研究について紹介する。

うつ病のfMRI研究

fMRIでは、脳賦活に伴う血流変化を間接的に測定することで、ある刺激や課題遂行時の脳賦活部位を画像化することが可能である。うつ病の研究においても、患者群と健常者群のfMRIデータをstatistical parametric mapping(SPM)などのソフトウェアを用いて統計的に比較することにより、疾患に特異的な脳機能異常を明らかにする試みが行われている。

認知機能障害との関連では、我々は言語流暢性課題を用い、うつ病患者では左前頭前野や帯状回前部で十分な賦活がみられず課題成績が低下していることを報告している¹⁾が、最近のn-back課題を用いた研究では、健常者と同様の課題成績を得るためには、外側前頭前野と帯状回前部がうつ病患者において、より賦活される必要があることが報告されている²⁾。

情動の処理に関連した脳機能異常をターゲットにした研究も多く行われるようになってきている。これらの研究では、うつ病患者では、幸せな表情ではなく、悲しい表情に対して、情動に関する視覚

* Functional MRI: Possibility as an auxiliary diagnostic method of depression

** 大慈会三原病院(☎ 723-0003 三原市中之町6丁目31-1), OKADA Go: Mihara Hospital, Mihara, Japan

*** 広島大学大学院精神神経医科学, OKAMOTO Yasumasa, YAMAWAKI Shigeto: Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University

刺激を処理する領域が選択的に反応すること¹⁰⁾、否定的な言葉に対する扁桃体の反応が延長すること¹⁴⁾、不快スライドに対して扁桃体など辺縁系の賦活が増加しており、これらの領域と帯状回前部との脳機能結合が低下していること¹¹⁾などが報告されている。

うつ病患者に情動課題と認知課題の両方を行った検討では、情動課題に対する扁桃体の賦活増加、認知課題に対する背外側前頭前野の賦活減少が健常者と比較してみられたが、これらの変化は異なる患者で認められ、両者は異なる病態と関連している可能性があること¹⁵⁾などが報告されている。

以上の報告から、うつ病の病態に関連して、前頭前野、帯状回前部、扁桃体などの領域を含む神経回路の機能異常が示唆された。

fMRI を用いたうつ病の脳活動と遺伝子多型に関連した研究

近年、注目すべき知見として、脳活動と遺伝子多型との関連を示唆する研究がみられるようになってきている。SSRI などの抗うつ薬の作用部位であるセロトニントランスポーター遺伝子は、うつ病の発症脆弱性や治療反応性との関連で注目されているが、この遺伝子多型のうち Short 対立遺伝子が扁桃体の強い賦活と関連すること⁴⁾、さらにこの現象に腹内側前頭前野⁶⁾ 帯状回前部¹¹⁾との機能結合の強さが関与していることなどが報告されている。すなわち、前項で述べた脳部位の機能異常は、うつ病の治療に関連した遺伝子の機能多型と関連していることが考えられた。

fMRI を用いたうつ病の治療反応性の予測に関連した研究

治療前後で脳活動を測定する縦断的な研究は治療の標的部位や、症状改善と関連する脳部位の検索、さらには治療反応性の予測に有用と考えられ、すでに PET を用いた安静時の研究での成果が蓄積している⁷⁾が、fMRI を用いた検討も行われるようになってきている。

まず、薬物療法についていくつかの報告が散見される。Sheline ら¹²⁾は、病相期(ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目が 18 点以上)にあり、4 週間以上向精神薬を未服薬の大うつ病患者 11 例と、健常者 11 例に対して、無意識的な顔認知課題(恐怖の顔、感情を伴わない顔、幸せな顔をそれぞれ 40 ミリ秒提示し、その後に感情を伴わない顔を 160 ミリ秒提示)を施行し、その間の左右の扁桃体の活動を fMRI で測定した。また、患者群についてはセルトラリンで 8 週間治療後に、健常者群については服薬は行わず 8 週間後に 2 度目の fMRI 測定を行った。その結果、病相期にある患者群ではすべての顔に対して左の扁桃体の賦活が亢進しており、特に恐怖の顔に対する反応が顕著であったが、右の扁桃体の賦活は対照群との間に有意差は認められなかった。また、患者群では治療後に両側の扁桃体で賦活が減少したが、健常者群では 2 度の測定間に有意差がなかった。これらのことから、うつ病患者では無意識的な刺激に対しても左の扁桃体が過剰反応するが、この反応は抗うつ薬による治療で正常化すると結論づけられている。

Davidson ら²⁾は、大うつ病患者 11 例と、健常者 5 例に対して、快・不快感情を誘発する写真および、感情を誘発しない写真による視覚刺激を行い、その間の脳活動を fMRI で測定した。また、患者群については 1 回目の fMRI 測定後に venlafaxine による治療を開始し、その 2 週後と 8 週後に両群とも同様の測定を行った。2 週間の治療前後で有意な変化があった領域は、不快刺激に対する左島の賦活のみであった(健常者と比較して相対的に低下していた賦活が改善)。また、8 週間後にはこの左島の賦活はさらに増加し(健常者以上に賦活したが有意差なし)、左帯状回前部における不快刺激に対する賦活が、治療前と比較して有意に増加した。治療反応性との関連では、治療前における帯状回前部の賦活が相対的に大きいほど、8 週間の治療後における Mood and Anxiety Symptom Questionnaire の General Distress Scale の点数が低かった。これらのこと

から、うつ病において、不快な感情により賦活される神経回路が重要であり、抗うつ薬の加療で 2 週間以内にこの回路の機能に変化がみられるとしている。

Fu ら³⁾ は、病相期(ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目が 18 点以上)にあり 4 週間以上向精神薬を未服薬の大うつ病患者 19 例と、健常者 19 例に対して、事象関連デザインを用いて、強度を 3 段階に変えた悲しみの表情刺激に対する脳活動を fMRI で測定した。また、患者群については fluoxetine で加療し、8 週間後に両群とも同様の測定を行った。治療前には、患者群で健常者群と比較して、悲しみの表情に対する脳賦活が左扁桃体や腹側線状体などを含む広い領域で増加していたが、治療経過に伴いこれらの領域の賦活が減少した。一方前頭前野におけるダイナミックレンジ(悲しみの強さに応じた賦活の大きさ)は治療経過に伴い増加した。また、症状改善は膝前部帯状回、腹側線条体、小脳におけるダイナミックレンジの減少と関連していた。治療反応性との関連では、治療前の膝下部帯状回におけるダイナミックレンジが大きいほど、治療による症状改善が大きいことが示された。

認知療法に対する治療反応性に関しても最近明らかにされた。Siegle ら¹³⁾ は、2 週間以上(fluoxetine の場合は 6 週間以上)抗うつ薬を服用していない大うつ病患者 14 例と、健常対照者 21 例に対して、60 個の単語(肯定的、否定的、中立なものそれぞれ 20 個ずつ)を提示し、それが彼らにどのくらい関係あるかを選択させて、その間の脳活動を fMRI で測定した。また、患者群については 16 セッション(12 週間)の認知行動療法後に同様の測定を行った。その結果、否定的な単語に対する膝下部帯状回の賦活が小さく、扁桃体の賦活が大きいほど認知療法による症状の改善が大きいことが示され、これらの脳部位の変化が認知療法による回復と関連しているのではないかと考察されている。

これらの研究をまとめると、帯状回前部、扁桃体そして線条体などの領域の変化が治療反応性を

予測する因子となり得る可能性がうかがえた。

うつ病の認知行動療法前後の fMRI 所見の変化

次に、うつ病における認知の歪みを評価する客観的な指標として、その認知的特徴に一致した脳機能の変化を fMRI でとらえる試みについて紹介したい。我々は、うつ病の認知の歪みのうち、将来に関するものに注目した。人間は将来にわたる報酬を予測し、それを最大化するように行動を決定していると考えられるが、うつ病患者ではこの将来得られるであろう報酬を予測する脳機能に障害があるため、じっとしていること(行動抑制)や短絡的な行動(自殺、衝動行為)を選択してしまうことが考えられる。うつ病におけるこの認知の歪みの生物学的な指標として fMRI の可能性を検討するため、以下の研究を行った。

対象は DSM-IV で大うつ病性障害の診断基準を満たし、広島大学病院精神科に通院中のうつ病患者 12 例、および年齢・性別をマッチングさせた精神疾患の既往のない健常者 11 例である。うつ病患者群に対して計 12 回の集団認知行動療法プログラム(以下、CBGT)を行い、その前後で fMRI を用いて脳活動を測定した。薬物療法については、CBGT の導入時における薬物の種類・量を継続することとした。脳賦活課題としては、将来の報酬予測に基づく意思決定課題⁹⁾を用いた。本課題ではすぐに得られる小さな報酬と、時間をおいてもらえる大きな報酬のいずれかを選択するようになっており、課題には 2 つの条件が設定されている。意思決定条件は、時間軸と報酬額が異なる条件で、左ボタン(短期 10 円)を押すとフィードバックとして○が 1 回出るごとに小さな報酬(10 円)がもらえるが、右ボタン(長期 50 円)を選ぶと、○が 1 回出ただけでは報酬がもらえず、3 回連続で○が出れば初めて大きな報酬(50 円)がもらえる。対照条件は、時間軸を含まず報酬額のみが異なる条件で、短期 50 円、短期 10 円と表示され、左右どちらのボタンを押しても、○が 1 回出れば選択した報酬がもらえる。被験者は

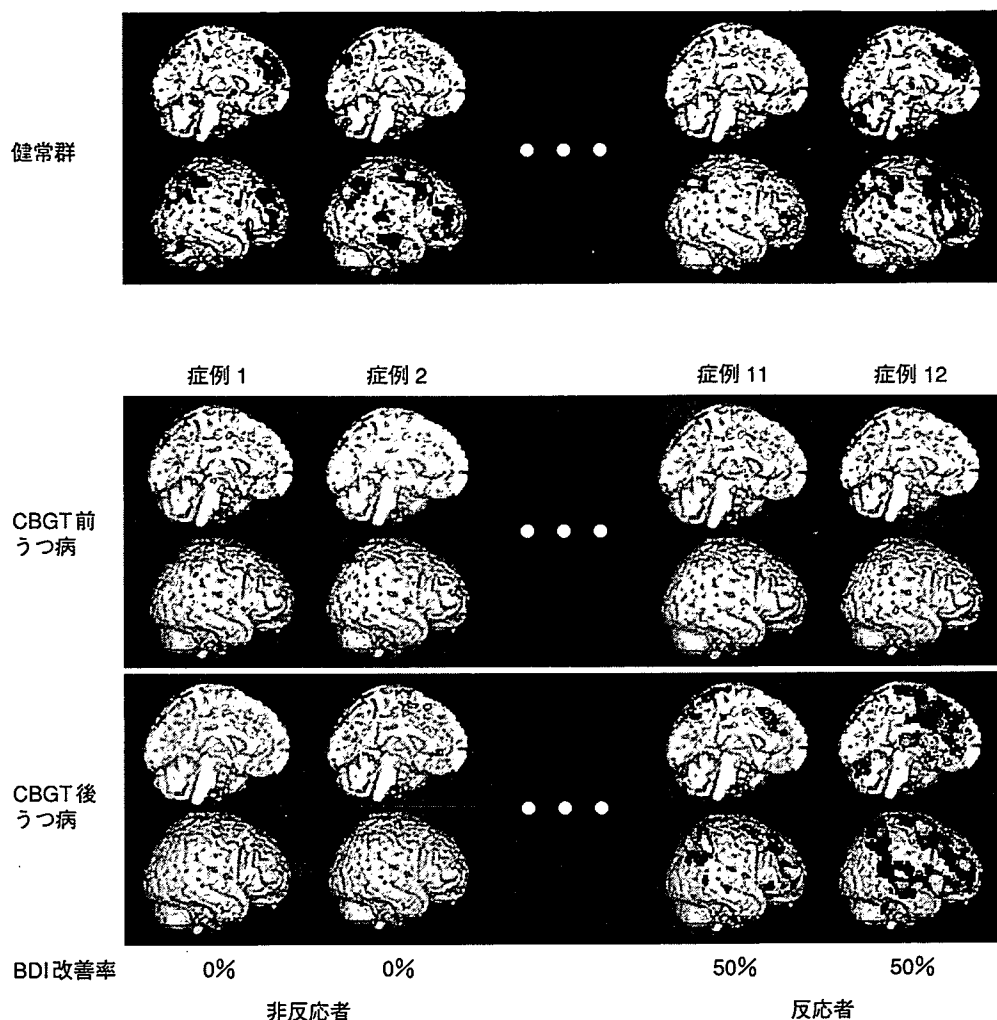


図1 健常者群およびうつ病群(CBGT 前後)の個人解析の結果
BDIの改善率が高い群では、認知療法後に課題遂行中の脳賦活が大きくなっている。

2条件を交互に4ブロックずつ行い、その間の脳活動を1.5テスラーのMRI装置(Siemens社製)で撮像し、SPM2を用いて解析した。なお、ブロックごとに○が出る確率を60~90%の間で変化させており、被験者はフィードバックを参照してどちらの選択を行うかを決定した。

その結果、健常者群では、右前頭前野・右頭頂葉・帯状回前部・視床・尾状核・左小脳において、有意な賦活を認めたが、患者群ではすべての領域において有意な賦活を認めなかった。次に両群の脳活動を直接比較すると、左小脳・右頭頂葉・右前頭前野で有意差が認められた。CBGT前後の変化を個人別に検討すると、治療プログラムの前後でBDIが変化した群と変化しなかった

群で脳活動の改善に差が認められた。BDIの改善度が高い症例では、治療後の脳活動が健常者に近いレベルまで改善していた(図1)。今回提示した結果は予備的なものであるが、うつ病のさまざまな認知の障害に関連した課題を作成しその間の脳活動をfMRIで測定することで、うつ病患者の治療前後の認知の変化を客観的にとらえられる可能性が示唆された。

うつ病患者の臨床経過とfMRI所見の変化

うつ病の治療において、症状改善後もすぐに治療を中止せず、再燃予防のため継続療法を行う必要があることは十分な臨床的根拠が示されてお