

Figure 2. Increased rCBF seen in patients with depression after pharmacotherapy compared with baseline ($p < 0.01$) included the left dorsolateral PFC to the precentral areas and the right parieto-occipital regions. However, decreased rCBF at baseline in the anterior ventral/dorsal medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, bilateral temporal lobes and bilateral parietal lobes did not show significant improvement even after treatment.

following treatment. Results showed that hypoperfusion in the anterior medial PFC, bilateral ventrolateral PFC, temporal cortices, and parietal lobes essentially remained unchanged even after appropriate pharmacotherapy and overall remission of depressive symptoms. Remarkable improvement in rCBF after treatment was obtained in the left dorsolateral PFC to pericentral regions. Previous studies examining rCBF changes after treatment for depression yielded mixed results. Increased perfusion following successful treatment was reported in the basal ganglia and anteroinferior region of the cingulate gyrus (Goodwin *et al.*, 1993), the dorsal anterior cingulate (Bench *et al.*, 1995; Buchsbaum *et al.*, 1997; Mayberg *et al.*, 1999), as well as the left superior frontal and bilateral parietal lobes and right lateral temporal cortex (Ogura *et al.*, 1998). Most studies have suggested that remission of depressive episodes may be associated with functional recovery of the frontal lobes. For example, Navarro *et al.* (2004) found that frontocerebellar perfusion ratio may have a high global predictive power in late-onset severe major depression.

Our results are consistent with the notion that the left dorsolateral frontal cortex is crucial in the recovery of depressive episodes (Navarro *et al.*, 2002; Graff-Guerrero *et al.*, 2004). Navarro *et al.* (2002) examined elderly depressed patients with acute depression and during remission and found that the left frontal hypoperfusion disappeared during remission. These findings are consistent with the hypothesis that neuronetworks including the left frontal cortex may be functionally and reversibly involved in late-life unipolar major depression. Contrary to the Navarro *et al.* (2002) study, in which the patients in remission and controls had equivalent rCBF, our patients maintained the residual hypoperfusion seen in most of the initial hypoperfusion areas. We speculate that such bilateral medial, dorsolateral, and parietal hypoperfusion is trait-dependent, which may reflect underlying and continuous pathognomonic brain dysfunction of depression.

There are several limitations in the present study. First, the number of participants was relatively small, which weakens the strength of our findings. Second,

KEY POINT

- Longitudinal study in late-life depression, functional neuroimaging study using SPECT

since all the patients substantially experienced clinical improvement, it was impossible in the present study to compare rCBF differences between those remitted and unremitted patient groups. Third, caution should be paid to a methodological weakness that SPECT has limited spectral resolution. Finally, the severity of depression was measured with HRSD only. Although some studies have reported a correlation between rCBF and particular symptoms such as depressive mood, somatization, anxiety, and psychomotor retardation (Bench *et al.*, 1993; Graff-Guerrero *et al.*, 2004), such relation between symptom severity and rCBF was not observed in the present study. Further studies are warranted to investigate longitudinal relations between more detailed clinical aspects and functional neuroimaging with a larger patient sample.

CONFLICT OF INTEREST

None known.

REFERENCES

- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, *et al.* 1997. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* **154**: 562–565.
- Anand A, Shekhar A. 2003. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Ann N Y Acad Sci* **985**: 370–388.
- Austin MP, Dougall N, Ross M, *et al.* 1992. Single photon emission tomography with ^{99m}Tc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord* **26**: 31–43.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, *et al.* 1989. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* **46**: 243–250.
- Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1995. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* **25**: 247–261.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, *et al.* 1993. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* **23**: 579–590.
- Bonne O, Louzoun Y, Aharon I, *et al.* 2003. Cerebral blood flow in depressed patients: a methodological comparison of statistical parametric mapping and region of interest analyses. *Psychiatry Res* **122**: 49–57.
- Brody AL, Saxena S, Silverman DH, *et al.* 1999. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res* **91**: 127–139.
- Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, *et al.* 1986. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [¹⁸F]-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord* **10**: 137–152.
- Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, *et al.* 1997. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* **41**: 15–22.
- Curran SM, Murray CM, Van Beck M, *et al.* 1993. A single photon emission computerized tomography study of regional brain function in elderly patients with major depression and with Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* **163**: 155–165.
- Dolan RJ, Bench CJ, Liddle PF, *et al.* 1993. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **56**: 1290–1294.
- Drevets WC. 1999. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* **877**: 614–637.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, *et al.* 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* **12**: 3628–3641.
- Ebmeier KP, Glabus MF, Prentice N, *et al.* 1998. A voxel-based analysis of cerebral perfusion in dementia and depression of old age. *Neuroimage* **7**: 199–208.
- Goodwin GM. 1997. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol* **11**: 115–122.
- Goodwin GM, Austin MP, Dougall N, *et al.* 1993. State changes in brain activity shown by the uptake of ^{99m}Tc-exametazime with single photon emission tomography in major depression before and after treatment. *J Affect Disord* **29**: 243–253.
- Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Mendoza-Espinosa Y, *et al.* 2004. Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naïve patients. *J Affect Disord* **80**: 55–63.
- Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, *et al.* 1996. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* **153**: 1212–1215.
- Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, *et al.* 1975. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* **32**: 632–637.
- Hamilton A. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **23**: 56–62.
- Kimura M, Shimoda K, Mizumura S, *et al.* 2003. Regional cerebral blood flow in vascular depression assessed by ¹²³I-IMP SPECT. *J Nippon Med Sch* **70**: 321–326.
- Koemur M, Milcinski M, Budihna NV. 1998. Evaluation of brain perfusion with technetium-99m bicisate single-photon emission tomography in patients with depressive disorder before and after drug treatment. *Eur J Nucl Med* **25**: 1412–1414.
- Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. 1997. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* **154**: 497–501.
- Lesser IM, Mena I, Boone KB, *et al.* 1994. Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* **51**: 677–686.
- Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, *et al.* 2002. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* **159**: 1830–1840.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, *et al.* 2000. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* **48**: 830–843.
- Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, *et al.* 1994. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* **35**: 929–934.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, *et al.* 1999. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET

- findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* **156**: 675–682.
- Mayberg HS, Silva JA, Braunan SK, *et al.* 2002. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* **159**: 728–737.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2001. Frontal cerebral perfusion dysfunction in elderly late-onset major depression assessed by ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. *Neuroimage* **14**: 202–205.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2002. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study. *Neuroimage* **16**: 781–787.
- Navarro V, Gastó C, Lomeña F, *et al.* 2004. Prognostic value of frontal functional neuroimaging in late-onset severe major depression. *Br J Psychiatry* **184**: 306–311.
- Nobler MS, Roose SP, Prohovnik I, *et al.* 2000. Regional cerebral blood flow in mood disorders. V: effects of antidepressant medication in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* **8**: 289–296.
- Ogura A, Morinobu S, Kawakatsu S, *et al.* 1998. Changes in regional brain activity in major depression after successful treatment with antidepressant drugs. *Acta Psychiatr Scand* **98**: 54–59.
- Philpot MP, Banerjee S, Needham-Bennett H, *et al.* 1993. ^{99m}Tc-HMPAO single photon emission tomography in late life depression: a pilot study of regional cerebral blood flow at rest and during a verbal fluency task. *J Affect Disord* **28**: 233–240.
- Schlegel S, Aldenhoff JB, Eissner D, *et al.* 1989. Regional cerebral blood flow in depression: associations with psychopathology. *J Affect Disord* **17**: 211–218.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical: New York.
- Upadhyaya AK, Abou-Saleh MT, Wilson K, *et al.* 1990. A study of depression in old age using single-photon emission computerised tomography. *Br J Psychiatry Suppl* **9**: 76–81.

fMRIでみるうつ病の脳機能

岡田 剛 岡本 泰昌 山脇 成人

Key Words

うつ病 (depression), fMRI, 言語流暢性課題 (verbal fluency task), セロトニン (serotonin), 報酬予測 (reward prediction)

1 はじめに

近年, うつ病の脳機能の特徴を明らかにする目的で脳機能画像研究がさかに行なわれている。

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, 病態解析に加えて, 経過の縦断的評価や治療反応性の予測など臨床応用への期待も大きい。

本稿では, うつ病の病態解明に向けてわれわれがこれまで行ってきたfMRIを用いた研究について紹介したい。

2 既存の認知課題(言語流暢性課題)を用いた検討

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。また, 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。

われわれは, うつ病の脳機能の特徴を明らかにする第一段階として, すでに健常人を対象として課題の妥当性や機能局在が明らかになっている課題を用いて課題遂行時の脳機能の評価を行った。課題としては, これまでの健常者を対象とした研究から, 左前頭前野や帯状回前部などを賦活することが知られている言語流暢性課題を用いた。

1. 病相期における検討

まずはうつ病病相期における脳機能の特徴を明らかにする目的で, DSM-IVの大うつ病性障害の診断基準をみたす広島大学病院精神科入院中で病相期にあるうつ病患者10例[ハミルトンうつ病評価尺度(HRS) 17項目の平均点は19点(14~27点)], 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照者10例を対象に言語流暢性課題遂行中の脳活動を

Brain function of the depression: from the viewpoint of fMRI studies

OKADA Go, OKAMOTO Yasumasa and YAMAWAKI Shigeto 広島大学大学院精神神経医学 [〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3]

fMRIで測定した²⁾。

その結果、健常者群、うつ病患者群ともに言語流暢性課題遂行中に左前頭前野および島で有意に活動が上昇した。健常者群では、これらの領域に加えて帯状回前部や視床において有意な活動がみられたが、患者群ではみられなかった。また、両群の直接比較においては、患者群で、健常者群と比較して左前頭前野の一部で信号上昇の程度が有意に低かった。これらの結果から、うつ病患者では病相期において、これまで安静時の研究でも血流や糖代謝の低下が報告されてきた左前頭前野や帯状回前部などの賦活機能が低下していることが示唆された。

2. 寛解期における検討

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り、病相期でみられる脳機能異常の一部は寛解後も一定期間残存しているものと考えられる。われわれは、うつ病患者の病相期においてみられた前頭前野における賦活低下が、寛解期にも持続しているのかを調べるため、DSM-IVで大うつ病性障害の診断基準をみたし広島大学病院精神科入院中に寛解(HRS-D17項目が7点以下)に至ったうつ病患者8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照者10例を対象に言語流暢性課題遂行中の脳活動を fMRI で測定した³⁾。

その結果、健常者群、患者群ともに言語流暢性課題遂行中に左前頭前野で有意な賦活を認めた。健常者群では、これらの領域に加えて帯状回前部や視床において有意な賦活がみられたが、患者群ではみられなかった。また、両群の直接比較においては、患者群で、健常者群と比較して左前頭前野の一部で信号上昇の程度が有意に低かった。これらの結果から、うつ病患者では言語流暢性課題遂行中に賦活される左前頭前野や帯状回前部の機能が寛解期にも十分改善していないことが示唆された。

3. 回復期における検討

再燃予防のための継続療法に引き続き、再発の危険性の高い患者に対しては、維持療法が必要であることも十分な臨床的根拠が示されているが、薬物療法をいつまで続けるかという問いに対する明確なエビデンスはなく、抗うつ薬の減量や中止の根拠となる生物学的な指標は確立されていない。われわれは、回復期には脳の賦活機能が健常者と同レベルに改善しているのか、再発を繰り返す例ではその後の再発の危険が高いことが知られているが脳の賦活機能に差があるのか、を検討するため、DSM-IVで大うつ病性障害の診断基準をみたし現在回復期(少なくとも3カ月以上寛解を維持している)にある広島大学病院精神科に通院中の老年期うつ病患者20例と、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照者10例を対象に言語流暢性課題遂行中の脳活動を fMRI で測定し、患者20例を、過去のうつ病相数により、1回のみ単一病相群10例、2回以上の反復病相群10例に分けて解析を行った⁵⁾。

各対象群において、言語流暢性課題遂行中に前頭前野および帯状回前部を中心とした領域で有意な賦活を認めた。さらに、対象群間の比較では、反復病相群において、健常対照群に比し被殻・左外側淡蒼球・帯状回前部・右内側前頭回の、また単一病相群に比し帯状回前部の賦活低下を認めた。単一病相群と健常対照群の比較では、賦活の程度に有意差を示す領域はなかった。以上の結果から、初回エピソードの場合には回復期には脳機能も回復しているが、再発を繰り返す群においては回復期にも脳機能の回復が十分でない可能性が考えられ、長期間の維持療法の必要性が示唆された。

4. 言語流暢性課題を用いた研究のまとめ

以上の研究結果より、うつ病の臨床症状と脳の賦活機能の回復にはタイムラグがあり(図1)、このことが寛解期にみられる微細な認知障害や再燃のしやすさに関連している可能性が示唆された。また、再発を繰り返している群では、回

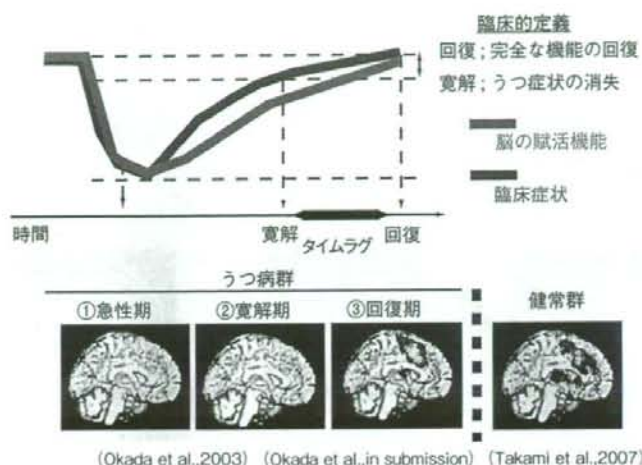


図1 うつ病の時間的経過(寛解/回復)と脳の賦活機能

復期においても脳の賦活機能は十分改善しておらず、再発を繰り返すことにより、さらに再発の危険が高まることや微細な認知障害が残存することなどの臨床的特徴と関連している可能性が示唆された。

3 新規賦活課題(報酬予測課題)を用いた検討

うつ病は、情動面の障害だけでなくさまざまな行動面の障害を示すことが知られている。したがって、情動、行動に関する脳内機構について明らかにすることはうつ病の病態解明に寄与し、また、逆にうつ病を情動、行動の障害されたモデルして捉え、その脳内機構を解明していくことは、脳を理解していくために大きな示唆を与えてくれる。

われわれはうつ病では、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に障害をきたしていることを推測している。すなわち、うつ病の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報酬予測の時間スケールをセロトニンが制御するという「神経修飾物質のメタ学習仮説」¹⁾に基づき、国際電気通信基礎技術研究所(ATR)と共同で研究を行っている。

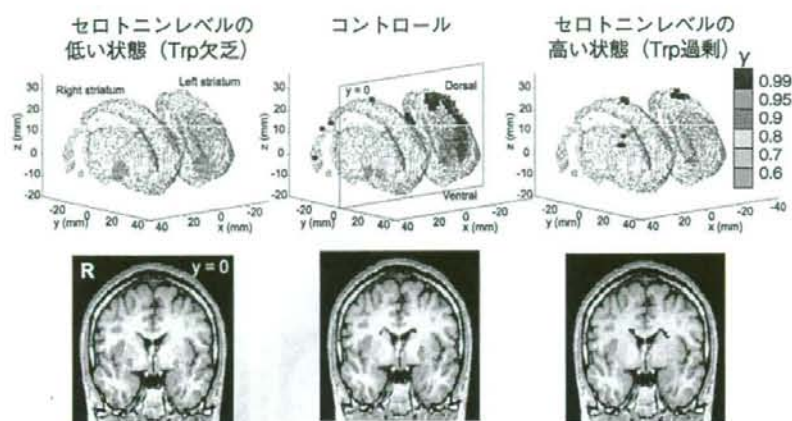
1. 健常者での検討

この仮説を検証するための端緒として、健常ボランティア20例を対象に、長期的な報酬の予測と短期的な報酬の予測がそれぞれ必要な行動学習課題を行っている時の脳活動をfMRIを用いて測定した⁶⁾。

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みられた。

さらに、被験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ところ、大脳皮質と線条体を結ぶ並列的なネットワークの、より下部に位置する部位は短期的な結果の予測に、より上部に位置する部位は長期的な結果の予測に関与することが確認された。

これらの結果より、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



y は報酬予測の時間スケールを決める値で、値が大きいくほど長期の報酬予測を行うことになる。

(Tanaka et al., 2007)

図2 各Trp条件下での短期/長期の報酬予測における線条体の賦活領域(Model-based regression analysis)

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が示唆された。次に、セロトニンが報酬予測の時間スケールを制御するという前述の仮説を直接的に検証するために、その前駆物質であるトリプトファン(Trp)の経口摂取量を調節し(Trp欠乏・コントロール・過剰飲料を作製し、被験者には実験24時間前から低アミノ酸食を食べてもらい、前日の夜間は絶食し、実験当日にTrp欠乏・コントロール・過剰飲料を飲んでもらう)、中枢セロトニンレベル(血漿Trp濃度と相関することが知られている)を人為的に操作した状態で、健常ボランティア12例を対象に、報酬予測課題遂行中の脳活動をfMRIを用いて測定した⁷⁾。

その結果、コントロール条件では線条体に、腹側部から背側部にかけて短期から長期の報酬予測に関わる活動がみられたが、セロトニンレベルが低い状態では、腹側部のみに短期の報酬予測に関わる活動がみられ、セロトニンレベルが高い状態では、背側部のみに長期の報酬予測に関わる活動がみられた。

さらに行動実験においても、セロトニンレベルが低い状態では長期的に得られる大きな報酬を低く見積もり、短期的に得られる小さな報酬を選択する率が有意に高いことが確認された⁴⁾。

これらの結果から、セロトニンが線条体の活動を調節することで、異なる時間スケールでの報酬予測を行う並列ネットワークの活動を調節し、報酬予測の時間スケールを制御している可能性が示唆された。

2. うつ病患者での検討

次にわれわれは、うつ病患者において長期の報酬予測に関する脳機能を評価するため、DSM-IVで大うつ病性障害の診断基準をみたし、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対照者12例を対象に、長期的な報酬予測に基づく意思決定が必要な課題を遂行中の脳活動をfMRIで測定した⁸⁾。

その結果、健常者群では、両側前頭前野および頭頂葉、右視床、右尾状核、左小脳において有意な賦活を認めたが、患者群では右の腹外側前頭前野のみで有意な賦活を認めた。次に両群

の脳活動を直接比較すると、うつ病患者では右背外側前頭前野、右背側尾状核、左小脳で健常者と比較して賦活機能が有意に低下していることが明らかとなった。これらの領域は、健常者での検討で長期の報酬予測を行う領域と一致しており、この領域の機能障害を介して長期の報酬予測が困難になることが、うつ病の病態に関与していることが示唆された。

3. 報酬予測課題を用いた研究のまとめ

以上の研究結果より、短期と長期の報酬予測には脳内の異なるネットワークが関与しており、セロトニンがそのネットワークの活動を調節することで、報酬予測の時間スケールを制御していること、およびうつ病では長期の報酬予測に関与するネットワークの賦活機能が低下していることが示唆された。

4 おわりに

うつ病の臨床場面では、いつ薬物の減量や中止を行うべきか、再発の危険性はどのくらいあるのかを判断する客観的な指標はまだ確立していない。予備的ではあるが、既存の認知課題を用いたわれわれの研究結果から、fMRIを用いた脳機能測定が寛解や回復といった治療経過の客観的な指標となる可能性が想定された。

さらに、新規賦活課題(報酬予測課題)を用いた研究から、脳内には短期的な報酬予測から長期的な報酬予測までさまざまな時間スケールで予測を行うネットワークが並列的に存在し、セロトニンがこれらのネットワークを調節することで報酬予測の時間スケールを制御すること、うつ病では長期的な報酬予測を行うネットワークの賦活機能が低下していること、などが示唆された。

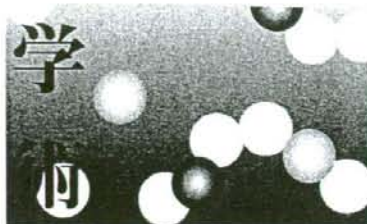
fMRIは従来の脳機能画像法にない優れた空間解像度を有しており、さまざまな認知、情動課題と組み合わせることで、今後うつ病の脳機能の特徴を明らかにするうえで重要な役割を果たしていくものと考えられる。

本稿が、うつ病の脳機能画像研究に興味をもつ方だけでなく、第一線でうつ病の臨床に携わる方々の参考になれば幸いである。

文献

- 1) Doya K : Metalearning and neuromodulation. *Neural Netw* 15 : 495-506, 2002
- 2) Okada G, Okamoto Y, Morinobu S et al : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 47 : 21-26, 2003
- 3) Okada G, Okamoto Y, Yamashita H et al : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. in submitted
- 4) Schweighofer N, Bertin M, Shishida K et al : Low-serotonin levels increase delayed reward discounting in humans. *J Neurosci* 28 : 4528-4532, 2008
- 5) Takami H, Okamoto Y, Yamashita H et al : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 15 : 594-603, 2007
- 6) Tanaka SC, Doya K, Okada G et al : Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci* 7 : 887-893, 2004
- 7) Tanaka SC, Schweighofer N, Asahi S et al : Serotonin differentially regulates short- and long-term prediction of rewards in the ventral and dorsal striatum. *PLoS ONE* 2 : e1333, 2007
- 8) Ueda K, Okamoto Y, Okada G et al : Brain activation during prediction of future reward in patients with major depressive disorder: A functional magnetic resonance imaging study. in submitted

* * *



脳血管性うつ病の診断と治療

広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学

*講師 *教授

*山下 英尚 小鶴 俊郎 日域 広昭

岡田 剛 *山脇 成人

【要旨】

脳血管性うつ病 (Vascular Depression: VD) には合併する脳血管障害の程度によって、脳卒中患者に認められる脳卒中後うつ病と、うつ病の治療中にMRIなどで脳血管障害が発見されるMed-defined VDに分類される。本稿においては、VDの概念について歴史的な流れを踏まえて紹介し、その後VDの鑑別診断ならびに治療について概説する。

はじめに

脳卒中の発作後にうつ状態がしばしば見られることは、臨床場ではよく知られていたことであるが、1980年代に、脳卒中の発作後に大うつ病と非常に類似した

うつ状態が高頻度に出現することが次々と報告され、脳卒中後うつ病という概念が登場した。

1990年代には、脳卒中発作の既往はなく、神経学的には脳の器質的障害の認められない症例において、神経画像、特にMRIの

普及により、脳血管系の何らかの異常を反映すると考えられる所見が高頻度に観察されるようになり、老年期うつ病の発症規定因子として脳血管障害が注目されるようになった。

1997年にKrishnanら¹⁾、Alexopoulosら²⁾は、これまでのMRIを用いた老年期うつ病の研究結果を踏まえ、うつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害が関与しているうつ病を「脳血管性うつ病 (vascular depression: VD)」と呼ぶことを提唱し、老年期うつ

病における脳血管障害の重要性が一般にも広く認識されるようになった。

本稿においては、まずVDの概念について歴史的な流れを踏まえて紹介し、次いでVDの特徴について、最後にVDの鑑別診断ならびに治療について概説する。

脳卒中後うつ病 (post stroke depression: PSD)

脳梗塞や脳出血の後にうつ状態になりやすいことは脳外科やリハ

◆キーワード
脳血管性うつ病
潜在性脳梗塞
中枢神経系副作用
認知機能障害



ビリテーションの領域では古くからよく知られていたが、脳血管障害とうつ病との関連について最初に系統的に言及したのは、精神科医であるアメリカのRobinsonらのグループ³⁾である。彼らは1982年に、脳卒中発作後の患者では軽症を含めると約半数がうつ状態を示し、健常対照群に比べて多いことを見出し、脳卒中発作後に認められるうつ状態を脳卒中後うつ病(PSD)と命名した。

一連の報告で彼らは、脳血管障害の部位とうつ状態との関連にも言及している。PSDは①右半球脳梗塞に比べて左半球脳梗塞によって生じやすいこと、②左半球脳梗塞の中では病変が前方に位置するものに多いことを報告し、うつ状態と左の前頭葉の障害との関係を強調している。

近年の成人のうつ病の脳画像研究においても、うつ病患者では左の前頭葉の機能低下を報告しているものが多い⁴⁾⁵⁾ことから、PSDでは気分を調節する神経回路の一部が脳血管障害によって障害を受けるために、うつ状態が引き起こされると考えられている。

PSDの病態としては、脳血管障害による脳への直接的な障害他に、麻痺などによる身体的な機能障害や、病気になることによる失業などの社会的な機能低下による将来への不安なども考えられる。

一般人口における中高年のうつ病の有病率は5%以下であるが、慢性的な機能障害を引き起こす病気の多くで高率にうつ状態を合併している。例えば、心筋梗塞後の患者では約20%⁶⁾、糖尿病患者でも20%強⁷⁾、がん患者では、がんの種類によって違いはあるものの、20~40%の患者においてうつ状態を合併していると報告されている⁸⁾。

脳卒中患者のうつ状態の割合は報告によって異なるものの、これらの疾患より少し高く、Robinsonらは、脳卒中発作後の急性期に発症するうつ病は脳血管障害などの生物学的要因が大きく、1~2年後に発症するうつ病は慢性的な身体的な機能障害や社会的な機能低下と関連があり、心理・社会的要因が大きくなるとの仮説を提唱している。

脳卒中前うつ病

頭部MRIなどの検査機器の進歩とともに、高齢で発病したうつ病では脳卒中の既往のない患者にも、麻痺や感覚障害などの神経学的徴候を伴わない無症候性脳梗塞が多いことは1990年頃から報告されるようになり、1990年代の後半には、老年期発症のうつ病患者では、同世代の健常対照者や若い頃発病したうつ病患者と比べると、無症候性脳梗塞が多いという意見が大勢を占めるようになった。

我々⁹⁾も1993年に、50~64歳発症のうつ病の約半数、65歳以上発症のうつ病の大多数に頭部MRIにより無症候性脳梗塞の合併を認めたことを報告した。我々は、無症候性脳梗塞は高齢発症のうつ病と関連しており、精神医学的には無症候でないため、潜在性脳梗塞と呼ぶほうが適切であり、これらの患者のうつ状態を脳卒中の前駆症状としてのうつ病と考えて、「脳卒中前うつ病」と呼ぶことを提唱した。

残念ながら脳卒中前うつ病とい

う名称は一般には受け入れられなかったが、これらの研究によって、麻痺などによる身体的な機能障害や失業などの社会的な機能低下が認められない対象においても、脳血管障害とうつ病が強い関連を持つことが明らかとなった。

脳血管性うつ病 (vascular depression; VD)

前述のような研究結果から、1997年にアメリカのKrishnanらのグループ¹⁾とAlexopoulosらのグループ²⁾が、ほぼ同時期に、MRIなどの画像診断で脳血管障害の合併が見られるうつ病をVDと呼ぶことを提唱した。

VDの診断基準を表1に示す。VDは、脳血管障害が臨床所見(脳卒中発作の既往、局所神経徴候)もしくは検査所見(CT, MRI)により認められるものを指し、①脳卒中発作後にうつ病を発症したPSDと、②うつ病患者においてMRIなどの画像検査により脳血管障害が発見されるMRI-defined VDに分類される。

PSDは臨床所見と検査所見の



表1 Alexopoulos らによるVDの診断基準

〈基本的特徴〉

- ・脳血管障害あるいは脳血管障害危険因子が臨床所見もしくは検査所見に認められる。
- ・臨床所見は脳卒中もしくは一過性脳虚血の既往、局所神経徴候、心房細動、狭心症、心筋梗塞の既往、頸動脈雑音、高血圧、高脂血症を示す。
- ・検査所見(CT, MRI)は穿通枝領域の白質高信号、脳梗塞、内頸動脈の狭窄もしくは閉塞、Willis 動脈輪の狭窄を示す。
- ・65歳以降に発症したうつ病もしくは若年発症のうつ病で、脳血管障害の合併後にうつ病相の頻度が増したり、持続するようになるなど経過が変化した症例。

〈二次的特徴〉

- ・執行能力の障害に限局しない認知機能障害の存在
例えば、計算力、企画力、持久力、抽象力
- ・精神運動制止
- ・罪業感などの抑うつ思考の乏しさ
- ・病識欠如
- ・無力感
- ・感情障害の家族歴がないこと

〈基本的特徴〉はVDのすべての患者に認められるが、〈二次的特徴〉は多くの患者には存在するものの、VDのすべての患者に認められるわけではない。

(文献²⁾より一部改変)

両方で脳血管障害の存在が確認されるが、MRI-defined VDはMRIにより脳血管障害が発見されるものの、臨床所見では脳血管障害の存在が確認できない(脳卒中発作の既往がなく、局所神経徴候も存在しない)ものを指す。Alexopoulosらは報告の中で、さらにMRIで脳梗塞所見を認めず脳血管

障害危険因子のみが存在する症例もVDの中に含めているが、脳血管障害危険因子のみを有するうつ病患者をVDに分類することには、現在のところ治療選択や予後予測などに関連した臨床的意義はないものと考えられる。VDの特徴について、比較的共通して認められる背景因子として

は、高齢で発症する例が多いこと、うつ病など気分障害の家族歴が少なく、高血圧や高脂血症、糖尿病などの合併が多いこと、発症の誘因として社会心理学的因子の関与が小さいことなどが報告されている。

欲低下、活動力低下が存在することを指摘し、Alexopoulosらは認知機能障害、無力感、病識欠如が強く、気分の落ち込みや罪業感が少ないと述べており、成人のうつ病と比較して典型的でない症状が多いと報告している。

しかし、我々が2001年に行った研究¹⁰⁾では、無症候性脳梗塞を合併したうつ病患者と脳血管障害を伴わないうつ病患者では症状に差を認めず、彼らとは結果が一致していなかった。また、PSDにおいては同じ年齢構成であれば、内因性のうつ病と診断された患者群と臨床症状に差がなかったと報告されており¹¹⁾、臨床症状の特徴は背景因子などの特徴と比べて特異性が低いと考えられる。

VDの病態

VDの発症機序に関しては、脳血管障害によって情動を司る神経回路の前頭葉と基底核を結ぶ回路が障害されることによつてうつ病が引き起こされるといふ「局所病変仮説」と、病変の閾値を超えた集積がうつ病になりやすくとするといふ「閾値仮説」の二つの仮説が



表2 VDと老年期認知症の鑑別

	VD	老年期認知症
症状の経過	抑うつ症状→認知症症状	認知症症状→抑うつ症状
進行	急速	緩徐
抑うつ気分	持続的な訴え	訴えが弱く、動揺する
不安・焦燥	強い	弱い
精神運動抑制	強い	弱い
睡眠	しばしば不眠が見られる	傾眠傾向
意欲	単純な仕事も億劫がる	作業意欲はあるがまとまらない
能力低下の訴え	能力低下を強調し、深刻に悩む	能力低下を隠し、深刻味が薄い
返答	「わかりません」と答えることが多い	一生懸命考えるが、正答が少ないことが多い
社交性	回避傾向が強い	保たれていることが多い
注意力・集中力	比較的保たれている	著明に障害
見当識障害	少ない	しばしば出現

(文献¹³⁾より引用)

表3 うつ状態を惹起しやすい薬剤

1. ステロイド薬
2. インターフェロン
3. 消化器系薬剤
H₂受容体遮断薬、D₂受容体遮断薬
4. 降圧薬
β受容体遮断薬、Ca拮抗薬、レセルピンなどの末梢神経遮断薬、中枢神経抑制薬、α受容体遮断薬、サイアザイド系利尿薬
5. 強心配糖体
6. 抗不整脈薬
7. 性ホルモンおよびその他のホルモン関連薬剤
8. 鎮咳薬
9. 抗がん薬
10. 非ステロイド系消炎鎮痛薬
11. 抗結核薬
12. 精神神経系薬剤
抗パーキンソン薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、中枢神経刺激薬、アルコール、抗認知症薬

(文献¹⁷⁾を一部改変)

想定されている。Robinsonらの一連のPSD研究では、左半球病変とうつ病との関連が強調されており、我々がPSDの臨床症状について行った調査¹²⁾では、抑うつ

気分を示していた患者では左側の前頭葉の脳梗塞と関連しており、意欲の障害(アパシー)を示した患者では両側の基底核の脳梗塞と関連していた。

これに対して、MRIなどを用いた画像研究の結果では、「局所病変仮説」を支持する結果と「閾値仮説」を支持する結果が、それぞれ報告されている。これらの結果からは、比較的脳血管障害の程度が重いPSDでは「局所病変仮説」がよく当てはまる場合が多く、一つ一つの脳血管障害の程度が比較的軽いMRI-defined VDでは「閾値仮説」が当てはまりやすいと言える。

これらの結果をまとめると、情

動を司る神経回路は複数(たぶん無数に)存在し、それが一定以上障害された場合にうつ病が引き起こされるという両者を統合した仮説が想定される。

VDの鑑別診断

VDの診断については前述の通りであるが、日常臨床においてはむしろ以下に示すような鑑別診断が重要となる。

(1) 認知症

うつ病患者の認知機能障害は仮



表 4 抗うつ薬の副作用プロフィール

三環系・四環系抗うつ薬
ノルアドレナリン再取り込み阻害 振戦、頻脈、勃起障害、射精障害、血圧上昇
セロトニン再取り込み阻害 消化器症状(悪心、嘔吐)
ヒスタミンH ₁ 受容体阻害 鎮静、眠気、体重増加、低血圧
ムスカリン受容体阻害 口渇、かすみ眼、せん妄、便秘、イレウス、認知障害、尿閉
アドレナリンα ₁ 受容体阻害 起立性低血圧、反射性頻脈、降圧薬の作用増強、めまい
SSRI
消化器症状(悪心、嘔吐)、食欲低下、頭痛、神経過敏、 性機能障害、断薬症候群、セロトニン症候群、錐体外路症状、 薬物相互作用による副作用(ハロキセチン)、口渇、かすみ眼
SNRI
尿閉、動悸、血圧上昇、めまい、不安、異常発汗

(文献¹³⁾より引用)

性認知症とも呼ばれ、仮性認知症と本物の認知症の間の鑑別点については、うつ病患者と比較して認知症患者では、認知症症状が抑うつ症状に先行して出現し、抑うつ気分訴えには深刻味が薄く、動揺しやすいなどの特徴があると言われている(表2)¹³⁾が、VD患者では認知機能障害や日常生活能力の障害が認められやすいため、その鑑別には特に注意を払う必要が

ある。1999年にGinzburgら¹⁴⁾は、VD患者の認知機能について調べている。その結果、中等度以上の脳血管障害を持つVD患者においては遅延再生、言語流暢性、呼称の成績が落ちていたと報告している。我々の2002年のデータ¹⁵⁾でも、脳血管障害を合併していないうつ病では、うつ病症状が回復し

た後のウェクスラー成人知能検査改訂版の得点は全IQ102・3、言語性IQ103・3、動作性IQ101・0と、ほぼ健康成人と同様であったのに対して、VD患者の同得点は全IQ86・7、言語性IQ90・2、動作性IQ84・1と有意に低値を示していた。

これらの結果から、VDではうつ病症状が強い時期だけでなく、うつ病の回復後にも軽度の認知機能障害が持続する例が多いことが明らかとなった。

さらに、2000年にアメリカで行われた大規模な疫学研究¹⁶⁾では、うつ病の既往が脳血管性認知症の有意な危険因子であることが示されており、我々が最近行った10年間の長期追跡調査でも、VD患者では認知症へ進展した例が多かったことから、VDと認知症との関連については鑑別をしっかりと行うとともに、認知症への進展の可能性を考慮に入れた診療が必要と思われる。

(2)薬剤によるうつ状態
VDの好発年齢である高齢期では、患者は様々な身体合併症を伴っている場合が多いため、精神科

以外の一般身体科から多種類の薬剤の投薬を受けていることもしばしばである。これらの薬剤の中には、うつ状態を惹起する可能性がある薬剤(表3)¹⁷⁾も少なくないため、VDの診断に当たっては、抑うつ状態を惹起しやすい薬物投与の有無を検討する必要がある。

VDの治療

VDの基本的な治療は成人のうつ病と比べて変わるところはない。うつ病が重症の時期には十分な休養を取ることに加えて、抗うつ薬による薬物療法、精神療法が重要になってくる。それに加えて、脳血管障害を合併しているためにVDにおいて注意すべき点としては、脳血管障害の再発や進行を予防する必要があることが挙げられる。

また、PSDにおいては抗血小板療法や抗凝固療法が必要になることが多く、MRI-defined VDでは高血圧や糖尿病、高脂血症といった合併する危険因子の治療が必要となる例が多い。

抗うつ薬に対する治療反応性については、PSDを中心にいくつ



か報告されているが、多くは成人のうつ病と同様に抗うつ薬はプラセボと比較して効果が認められ、抗うつ薬の種類による効果の違いについては明らかではない。

抗うつ薬治療による副作用の発現がVDで認められやすいことはほぼコンセンサスが得られている。1989年にDobryら¹⁸⁾は、VDでは脳血管障害を認めないうつ病と比べて、薬物治療によってせん妄という軽度の意識障害が生じやすかったと報告している。

もう少し詳しく見ていくと、我々が1996年に行った調査¹⁹⁾では、三環系抗うつ薬という古いタイプの抗うつ薬によるせん妄が生じやすく、高齢者のうつ病の治療で使われることの多いスルピリドによる薬剤性パーキンソニズムを生じやすいということが明らかになった。

これらの結果から、薬物療法を行う際にはこれらの薬剤を避けて、少量から、副作用の発現に注意しながら増量していき、最終的には十分量の抗うつ薬を服薬する必要がある。我々の対象は無症候性脳梗塞を合併したうつ病であるが、

同様の配慮はPSDの患者の治療にも重要である。

具体的な抗うつ薬の使い方としては、抗うつ薬の選択は副作用プロファイルの違い(表4)¹³⁾によって行うのが妥当であろう。

第一選択薬としてSSRI(パロキセチン10〜30mg、フルボキサミン50〜150mg、セルトラリン25〜100mg)あるいはSNRI(ミルナシプラン25〜100mg)を選択して少量から開始し、漸増していく。最初を選択した薬剤が無効であると判断した場合の第二選択薬としては、SSRI、SNRIの中から別のクラスの薬剤を選択することが望ましいと考えられる。

VD患者は高齢であることが多く、抗うつ薬以外にも薬剤の処方を受けていることが多いため、薬物相互作用という観点からは臨床用量ではほとんど他の酵素の誘導や阻害をすることのないセルトラリンやミルナシプランが使用しやすい。

最後に、昨年我々が行ったPSDの治療に関する研究²⁰⁾では、うつ病の症状の中で何事にもやる気

が起らないアパシーという状態を示していた患者では、うつ病の経過だけでなく、脳卒中発作後の麻痺など身体機能の改善が少なかったことが明らかになった。この結果からは、VDの中でも特にアパシーを示す患者には、うつ病の症状が軽度であっても、見逃さずに治療を行うことが必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Krishnan KR, et al: Am J Psychiatry 154: 497, 1997.
- 2) Alexopoulos GS, et al: Arch Gen Psychiatry 54: 915, 1997.
- 3) Robinson RG, et al: Stroke 13: 635, 1982.
- 4) Drevets WC: Prog Brain Res 126: 413, 2000.
- 5) Okada G, et al: Neuropsychobiology 47: 21, 2003.
- 6) Frasure-Smith N, et al: Circulation 91: 999, 1995.
- 7) Popkin MK, et al: Arch Gen Psychiatry 45: 64, 1988.
- 8) Massie MJ, et al: J Clin Psychiatry 51 (Suppl): 12: discussion 18, 1990.
- 9) Fujikawa T, et al: Stroke 24: 1631, 1993.
- 10) Yamashita H, et al: Neuropsychobiology 44: 176, 2001.
- 11) Lipsey JR, et al: Am J Psychiatry 143: 527, 1986.
- 12) Hama S, et al: Int J Geriatr Psychiatry 22: 1046, 2007.
- 13) 山下英尚, 他: 高齢者へのJエソップ精神医学, 現代老年精神医学, 武田雄俊編, 永井書店, 東京, 2005.

- p226. 14) Kramer-Ginsberg E, et al: Am J Psychiatry 156: 438, 1999. 15) Yamashita H, et al: Neuropsychobiology 45: 12, 2002. 16) Hébert R, et al: Stroke 31: 1487, 2000. 17) 倉田健一, 他: 医学と薬学 49: 847, 2003. 18) Figiel GS, et al: J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2: 53, 1990. 19) Fujikawa T, et al: Stroke 27: 2040, 1996. 20) Hama S, et al: Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 257: 149, 2007.

寛解に至らない時のうつ病治療の再検討

—認知行動療法の知見から—

吉野 敦雄* 岡本 泰昌*

抄録：うつ病の長期的経過研究によれば、完全寛解に至らない症例も多くみられ、これらの症例には薬物療法だけでなく、心理社会的な療法を含めた総合的な対応が求められている。今日まで様々な臨床場面でうつ病に対する治療効果の有効性が検証されているのは認知行動療法 (cognitive behavior therapy) である。本稿では、寛解、再発防止という観点から認知行動療法の知見について、①急性期の薬物療法への併用効果、②再発予防効果、③維持療法期の追加、の順にまとめ報告する。また、本邦におけるうつ病に対する認知行動療法の知見として、当院で行っている集団認知行動療法 (group cognitive behavior therapy) について概要を紹介する。 精神科治療学 23(3);325-330, 2008

Key words : depression, cognitive behavior therapy, combined treatment, group cognitive behavior therapy

I. はじめに

うつ病に対する抗うつ薬の有効性は確かめられているが、より長期的な効果を検討した報告によれば、寛解に至っていないケースも多くみられている¹⁾。また寛解後、抗うつ薬を中止した後に再発のリスクがあること、抗うつ薬による長期間の維持療法には高いコンプライアンスが必要であること、長期投与に伴う副作用の出現や抗うつ効果が減弱する可能性があることなどの問題点が指摘されている²⁾。したがってうつ病の治療場面において、とりわけ寛解に至らない症例や再発を繰り返す症例においては、薬物療法だけでなく、心理

社会的な治療を含めた総合的な対応が求められている。

心理社会的な治療として、対人関係療法、家族療法、精神分析的治療など様々な方法があるが、今日まで様々な臨床場面でうつ病に対する治療効果の有効性が検証されているのは認知行動療法 (cognitive behavior therapy: CBT) である。認知行動療法は、1970年代から Beck³⁾により本格的に始められた認知療法と、1950年代から盛んとなった行動療法がそれぞれ統合された治療法で、1980年代から盛んに行われるようになった。

今回、われわれはうつ病の寛解、再発防止という観点から認知行動療法に関する知見を紹介する。最初に認知行動療法の急性期の薬物療法への併用効果、続いて認知行動療法の再発予防効果、さらに維持療法 (maintenance treatment) としての認知行動療法の可能性について明らかにした上で、当院で行っている集団認知行動療法の概要や治療効果についても報告する。

Reconsideration of treatment for remission: viewpoint from cognitive behavior therapy for depression.

*広島大学医学部精神神経科

[〒734-8551 広島市南区霞1-2-3]

Atsuo Yoshino, M.D., Yasumasa Okamoto, Ph.D.: Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima, 734-8551 Japan.

表1 急性期治療における認知行動療法の併用

研究	人数(人)	使用する薬	観察期間	結果
Blackburn et al. ²⁾ (1981)	64	amitriptyline もしくは clomipramine	治療前後 (12週前後)	併用療法で、不安、抑うつ症状が有意に改善
Bowers ³⁾ (1990)	30	nortriptyline	30日前後 (入院期間)	併用療法で、HRSDが有意に改善
Hollon ⁴⁾ (1992)	64	imipramine	12週間	併用療法と単独療法で有意差なし
Scott et al. ⁵⁾ (1997)	48	向精神薬	12ヵ月	併用療法で、HRSD、BDIがBCT+TAUの方が有意に改善
Keller et al. ⁶⁾ (2000)	519	nefazodone	12週	併用療法で、HRSDが有意に改善

II. 急性期の薬物療法への 認知行動療法の併用効果

急性期治療として、薬物療法と組み合わせた認知行動療法、いわゆる併用療法 (combined treatment) の有効性については明らかになっている。

Hollon⁴⁾は急性期治療における認知行動療法の併用の意義について①それぞれの患者において治療効果(症状の改善, 生活機能の改善など)をより増強させる, ②治療に反応する患者を増加させる, ③それぞれの患者において治療で取り扱う領域を広げることができる, ④治療に対するコンプライアンスを高める, などを挙げている。

表1に併用療法としての認知行動療法の役割についてまとめた。初期の研究の中には、併用療法が薬物治療のみや認知行動療法のみでの治療と比較して、あまり相違がないという報告もあったが⁷⁾、これらの調査は十分な統計量を満たしていないという報告がある⁸⁾。最近の報告では、併用療法が効果的であるという報告がよくみられてきている。

Scottら⁵⁾は、48例のうつ病患者を対象に、一般治療 (treatment as usual: TAU) と認知療法+TAUにそれぞれランダムに分け、治療効果について調べた。TAUは、さまざまな向精神薬の使用と簡単なカウンセリングを行うものであった。認知療法は、簡易型の認知療法 (brief cognitive therapy: BCT) を使用しており、週に1回の間隔で合わせて6セッション行うものとなっていた。これらの治療を12ヵ月の追跡調査で様子を見ていたところ、17項目ハミルトンうつ病評価尺度

(Hamilton Rating Scale for Depression: HRSD)、ベック抑うつ評価尺度 (Beck Depression Inventory: BDI) などの抑うつ症状の指標において、BCT+TAUのグループの方がTAUのみのグループよりも有意な改善がみられており、また完全寛解となった割合もBCT+TAUの方がより多くみられた。

またKellerら⁶⁾は、慢性うつ病患者 (519例) を対象とした。これらの患者に薬物療法 (nefazodone, 本邦未発表) のみ、認知行動分析システム療法 (cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy: CBASP) のみ、薬物療法+CBASPの3群をランダムに分けて12週間治療をした。なおCBASPは16回から20回のセッションを行った。改善をHRSDで8点以下もしくは治療前後におけるHRSDの50%以上の減少のどちらか2種類と定義したところ、それぞれの改善率は薬物療法のみとCBASPのみではどちらも48%で、薬物療法+CBASPでは73%となっており、併用療法は単独での治療よりも有意な改善を示していた。

最近のメタアナリシス⁹⁾において、併用療法が、それぞれ単独での治療よりもすぐれた改善効果を示していること、特にこの改善効果はより慢性的な、あるいはより重篤なうつ病患者において顕著であることが明らかになった。すなわち、薬物療法を行うも寛解に至らない患者に対して認知行動療法の併用が有用である可能性が示唆された。

III. 認知行動療法の再発予防効果

表2に、認知行動療法の再発予防効果について

表2 認知行動療法 (CBT) の再発予防効果

研究	人数 (人)	CBTとコントロールの種類	追跡期間	再発率	
				CBT (%)	コントロール (%)
Paykel et al. ¹⁴⁾ (1999, 2005)	158	CBT+薬物療法 (amitriptyline) vs 薬物療法 (amitriptyline)	3年半	29	47
Fava et al. ⁴⁾ (1998, 2004)	40	CBT vs 薬物療法	6年	40	90
Hollon et al. ⁸⁾ (2005)	104	CBT vs 薬物治療 (維持療法なし/あり)	1年	30.8	76.2/47.2 (維持療法なし/あり)
Teasdale et al. ¹⁵⁾ (2000)	145	CBT vs treatment as usual (TAU)	60週	40	66

まとめた。Paykelら¹⁴⁾は、最近2ヵ月間はDSM-III-R (diagnostic and statistical manual of mental disorders, revised 3rd edition) にて大うつ病性障害の基準には当てはまらないが、HRSDで少なくとも8点以上みられていた158例の部分寛解期におけるうつ病患者を対象とした追跡調査を行った。なお、追跡調査を行う前の初期治療は薬物療法 (amitriptyline もしくは fluoxetine) であった。初期治療後から認知行動療法 (80例) と一般外来治療のみ (78例) とを比較対照とし、追跡調査を行った。なお認知行動療法は20週間かけて16セッションを行い、その後26週目と32週目に追加のセッションを行った。一般外来治療の受診は最初の20週間では4週間に1回で、さらに48週間にかけて8週間に1回とし、支持的な関わりを30分間行うものであった。本研究では、両群とも薬物療法を併用していた。認知行動療法終了後から3年半の追跡調査を行ったところ、認知行動療法グループでのうつ病の再発率は29%で、コントロール群では47%であり、認知行動療法グループにおいてより低い再発率となっていた。

Paykelらの研究では、維持療法として薬物治療も併用しているが、Favaら⁴⁾の研究においては、維持療法で薬物治療を使用しなかった。初期治療として抗うつ薬による治療を行い、反応した40例のうつ病患者を対象とし、無作為に認知行動療法グループ (20例) と一般外来グループ (20例) に分けて比較検討した。なお、両グループにおいて抗うつ薬は漸減中止した。6年間にわたって追跡調査を行ったところ、認知行動療法グループでの

うつ病再発率は40%でコントロールグループでは90%であり、認知行動療法グループにて有意に低い再発率となっていた。

他方、Hollonら⁸⁾は初期治療 (治療開始16週間) として認知行動療法あるいは薬物療法を行い、それぞれで反応したうつ病患者 (104例) を対象に1年間の追跡調査を行った。認知行動療法グループ (35例) はその後3回の追加セッションを受け、薬物療法群は維持薬物療法を行ったグループ (34例) と行わなかったプラセボグループ (35例) に分けて調査した。その結果、それぞれの再発率は30.8%、47.2%、76.2%で、認知行動療法においてより低い再発率であった。

これらの結果から、認知行動療法はうつ病に対して、より長い期間にわたって効果的であり、再発を予防し寛解を維持することに有効であることが窺えた。

IV. 認知行動療法の維持療法期の実施

薬物療法においては、再発の危険を減少させるために初期治療の時期のみならず、ある程度の寛解時期を過ぎても継続して薬物の投与が行われる。それに対して認知行動療法の場合には、決められたセッションが終了した後に、ブースターセッション (booster session) が行われることもあるが、回数はあまり多くなく、また行われない場合も多い。

Jarrettら¹⁶⁾は、うつ病患者を対象に初期治療として認知行動療法を行い、寛解した (HRSDが9

点以下) 84例に対して、その後8ヵ月にわたって10セッションの認知行動療法を行うグループとコントロールのグループとをランダムに分けて評価を行った。寛解後の認知行動療法では、初期治療での認知行動療法で学んだ一通りのスキルの復習、残存する症状へのアプローチ、再発防止を目的として行い、コントロールでは同じ頻度で受診してもらい症状評価を行った。治療終了後16ヵ月間の追跡調査をした。それによると、すべての治療終了後での再発率は認知行動療法グループでは10%、コントロールのグループでは31%であり、24ヵ月後(8ヵ月の治療期間+16ヵ月の追跡期間)ではそれぞれ16%、67%となっており、明らかに寛解後に追加の認知行動療法を行った方がより再発率が減少する結果となった。

認知行動療法の維持療法期の実施に関してはまだ先行研究は少ないが、再発防止のためのブースターセッションの有効性が示唆された。

V. 広島大学うつ病グループセミナーの概要

先述したように、主に欧米での先行研究から、うつ病への認知行動療法の有効性は十分確かめられている。しかしながら、わが国ではうつ病を対象とした実証的研究は行われていない。そこで最後に、われわれが現在うつ病を対象として行っている集団認知行動療法(group cognitive behavior therapy: Group-CBT)について紹介する。

1グループは、患者4~6名で構成されている。スタッフは3名(精神科医1名、臨床心理士2名)で、1名がメイントレーナーとしてセッション全体のまとめ役となり、残り2名はサブトレーナーとして、患者のサポートを行う形式である。

プログラムは、心理教育セッション2回(各60分)、治療セッション10回(1回/週:各90分)、計12回(約3ヵ月間)から構成されている。プログラム内容はBeckら¹¹⁾に基づいて作成した。心理教育セッションでは、オリジナルのパンフレットを用いて、「うつ病の症状と治療」「認知・気分・行動の関係」「認知行動療法の説明」「治療セッションの概要」についてレクチャーしている。治療

表3 集団認知行動療法導入前の対象背景(N=40)

年齢	43.1±9.3歳(25~57歳)
性別	男性33例/女性7例
病相回数	単一エピソード 18例/反復性 22例
HRSD	13.6±4.8(5~24)
BDI	22.1±7.6(11~37)
GAF	61.9±6.2(40~72)
SF-36	91.0±14.0(70.1~120)
就労状況	就労3例/休職27例/無職10例
抗うつ薬治療抵抗性	stage I 8例/stage II 11例/stage III 21例
GCBT導入までの期間	17.9±12.9ヵ月(2~55ヵ月)

セッションは、3期から構成されている。1期(#1~#3)の目的は、否定的思考が気分に影響していることに気づくことである。具体的には、うまくいった状況とうまくいかなかった状況の「状況」「気分」「考え」を比較して、状況と気分の中に思考が関与していることを理解する。2期(#4~#6)では、思考パターン(考え方のくせ)を分析し、より望ましい考え方を検討することが目的となる。ワークシートを用いて、後ろ向きな考え方のくせを分析して、気分が楽になるような別の考え方を検討する。3期(#7~#10)では、今後予想される問題への対処方法を身につけるため、2期で検討した新しい考え方や取り組みを生活場面で繰り返し練習する。また再発予防に関するレクチャーを行っている¹²⁾。

集団認知行動療法前後の抑うつ症状、心理・社会的機能を評価するため、集団認知行動療法前後、集団認知行動療法終了後3, 6, 12, 24ヵ月で質問紙調査と半構造化面接を行っている。抑うつ症状の評価尺度としてBDIとHRSD、心理・社会的機能の評価尺度として36-item Short-Form Health Survey(SF-36)、非機能的認知の評価尺度としてAutomatic Thought Questionnaire-Revised(ATQ-R)、非機能的態度尺度(Dysfunctional Attitude Scale: DAS)、機能の全体的評価尺度としてGlobal Assessment of Functioning(GAF)を施行している。

現在までに治療を受けた、集団認知行動療法導入以前のうつ病患者の背景について表3に示す。表でみられる抗うつ薬治療抵抗性のステージは

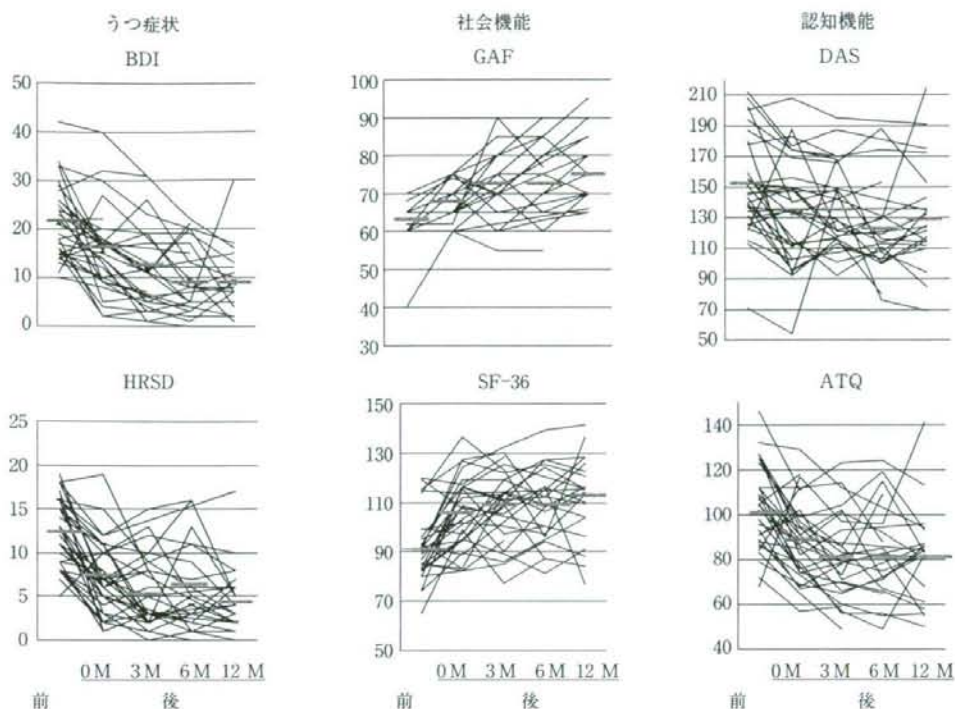


図1 集団認知行動療法の縦断的效果

表4 集団認知行動療法終了後12カ月の転帰 (N=29)

集団認知行動療法終了直後		集団認知行動療法終了12カ月後	
寛解	15例	寛解	22例
非寛解	14例	非寛解	7例
部分寛解	8例	部分寛解	4例
大うつ病エピソード	6例	大うつ病エピソード	3例

Thase と Rush¹⁹⁾ による基準を使用した。反復性うつ病が40例中22例となっており、またすべての患者で少なくとも1種類以上の抗うつ薬に対して効果がみられておらず、寛解に至っていなかった。

集団認知行動療法前から治療後12ヵ月までを比較した縦断的結果を図1に示す。まず治療前後に関しては、抑うつ症状と非機能的認知において、軽度～中等度の改善を認めた。心理・社会的機能については、全般的に改善を認め、特に活動性が上昇していた。さらに集団認知行動療法直後と12

ヵ月後を比較検討したところ、抑うつ症状、社会的機能の改善は維持されていた。また表4では29例における治療12ヵ月後の転帰について示している。寛解はHRSDで7点未満とした。これによると、治療直後に比べて寛解の割合が増加し、非寛解の割合が低下していた。これらのことより、治療終了後も治療効果が継続してみられる可能性が考えられた。これらの結果から、認知行動療法の非寛解例に対する急性期治療効果、再発防止効果の可能性が本邦においても示唆された。

VI. まとめ

うつ病に対する寛解、再発について、認知行動療法の研究結果を中心にまとめた。これまでに得られた知見では、認知行動療法の長期間の有効性、薬物と合わせた併用療法の有効性についての可能性が示されている。また先行研究はまだ少ないが、認知行動療法の維持療法も有効ではないか

と考えられた。

文 献

- 1) Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. et al.: *Cognitive Therapy of Depression*. Guilford press, New York, 1979.
- 2) Blackburn, I.M., Bishop, S., Glen, A.I.M. et al.: The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone and in combination. *Br. J. Psychiatry*, 139; 181-189, 1981.
- 3) Bowers, W.A.: Treatment of depressed in-patients cognitive therapy plus medication, relaxation plus medication, and medication alone. *Br. J. Psychiatry*, 156; 73-78, 1990.
- 4) Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S. et al.: Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am. J. Psychiatry*, 155; 1443-1445, 1998.
- 5) Fava, G.A., Ruini, C., Rafanelli, C. et al.: Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *Am. J. Psychiatry*, 161; 1872-1876, 2004.
- 6) Fava, G.A., Ruini, C. and Sonino, N.: Management of recurrent depression in primary care. *Psychosom.*, 72; 3-9, 2003
- 7) Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Evans, M.D. et al.: Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49; 774-781, 1992.
- 8) Hollon, S.D., DeRubeis, R.J., Shelton, R.C. et al.: Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62; 417-422, 2005.
- 9) Hollon, S.D., Jarrett, R.B., Nierenberg, A.A. et al.: Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J. Clin. Psychiatry*, 66; 455-468, 2005.
- 10) Jarrett, R.B., Kraft, D., Doyle, J. et al.: Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58; 381-388, 2001.
- 11) Keller, M.B., McCullough, J.P., Klein, D.N. et al.: A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N. Engl. J. Med.*, 342; 1462-1470, 2000.
- 12) 松永美希, 岡本泰昌: うつ病の集団認知行動療法. *医学のあゆみ*, 219; 1114-1119, 2006.
- 13) Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G. et al.: Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 61; 714-719, 2004.
- 14) Paykel, E.S., Scott, J., Cornwall, P.L. et al.: Duration of relapse prevention after cognitive therapy in residual depression: follow-up of controlled trial. *Psychol. Med.*, 35; 59-68, 2005.
- 15) Paykel, E.S., Scott, J., Teasdale, J.D. et al.: Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56; 829-835, 1999.
- 16) Ramana, R., Paykel, Z., Cooper, Z. et al.: Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol. Med.*, 25; 1161-1170, 1995.
- 17) Scott, C., Tacchi, M.J., Jones, R. et al.: Acute and one-year outcome of a randomized controlled trial of brief cognitive therapy for major depressive disorder in primary care. *Br. J. Psychiatry*, 171; 131-134, 1997.
- 18) Teasdale, J.D., Segal, Z.V., Williams, J.M. et al.: Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 68; 615-623, 2000.
- 19) Thase, M.E. and Rush, A.J.: When at first you don't succeed: Sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J. Clin. Psychiatry*, 58; 23-29, 1997.