

脳画像を用いた認知療法・認知行動療法の効果に関する研究

分担研究者 岡本泰昌 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学）准教授

研究要旨

本年度は、脳画像を用いた行動活性化療法の効果に関する研究として、閾値下うつとコントロールで行動活性化療法前後による脳機能変化について金銭報酬遅延課題を用いて検討を行った。その結果、閾値下うつではコントロールと比較して報酬処理時の前頭-側頭領域に脳機能異常がみられ、行動活性化により前頭前野における負の感情制御機能、前頭-側頭ネットワークの注意・情報統合機能が改善することが示唆された。

A. 研究目的

閾値下うつはうつ病の危険因子で、重度な機能障害や、うつ病と同程度の不良な転帰に関連することが明らかになっている。そのため、閾値下うつを改善させることは重要な課題である。また、より有効な治療法を開発するためには、その神経基盤を明らかにすることは必要である。

うつ病では罰に対する過感受性、報酬に対する低感受性といった報酬系の異常が示されている。近年の脳画像研究から、うつ病における報酬系回路の異常については、主に遅延報酬課題を用いて報酬予期時の脳活動で前頭-線条体経路の機能異常が報告されている。うつ病に対する治療は認知行動療法の有効性が明らかになっており、特に、認知行動療法の構成要素の一つである行動活性化療法は、快活動を増やし正の強化を受けやすくすることに重点を置く、比較的単純で実用的な治療法で注目を集めている。しかし、その神経基盤は明らかになっていない。また、多くの先行研究は薬物療法の影響を除外できていない。

本研究では、脳画像を用いた認知療法・認知行動療法の効果に関する研究として、

閾値下うつをもつ大学生を対象として行動活性化前後の報酬処理に関わる脳活動の変化を検討した。

B. 研究方法

介入研究対象；18-19才の新入大学生で、入学時に測定したBDI-IIの得点が10点以上の者に対してランダムに連絡をとった。そして、研究参加の同意が得られた205名に対して、構造化面接（CIDI）とBDI-IIから適格基準を満たし、かつ除外基準を満たさない118名を介入群（ $n=62$ ）と非介入群（ $n=56$ ）へとランダムに振り分けた。

介入方法；先行研究から、閾値下うつ大学生には、単純な行動活性化が有効であることが指摘されている。そのため、本研究では、個人にあった正の強化を感じることの出来る活動を増やすために、「目標設定」、「行動実験」、「活動記録表」、「活動スケジュール」を中心とした短期行動活性化を実施した。本研究で実施された短期行動活性化は、1回のセッションが60分で毎週5回実施された。

MRI画像研究対象；5週間の行動活性化療法を受けたもののうち、MRI撮影の同意が得られた16名を研究対象とした。健常対照群と

して、BDI- II 点数が10点未満のもの16名を対象とした。構造化診断面接で過去1年に大うつ病の既往があるもの、双極性障害の既往があるもの、精神療法、薬物療法を含む精神的な加療を受けているもの、MRIの安全基準を満たさないものは除外した。

fMRI撮像：Siemens社 (Munich, Germany) の3テスラMRIスキャナを使用し、金銭報酬遅延課題遂行中の脳活動を機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いて行動活性化療法前後で2回撮影した。コントロール群においても同様の期間において2回撮影した。

画像解析：脳解析は、SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて行った。まず、治療開始前の報酬処理時の脳活動で群間差のある領域を検討するために、報酬・罰予期時とそれぞれの失敗・成功時において全脳での集団解析を行った。統計的有意性の閾値は、ボクセルレベルで $p < 0.001$ (uncorrected) に設定し、クラスターレベルで10ボクセル以上の領域を報告した。次に、治療前後での脳活動の変化を調べるために、群間差のあるクラスターの脳活動平均値を抜き出し、群と時間を要因として2要因の分散分析 (群 × 時期) を行った。

すべての研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づき、実施した。すべての被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。

C. 研究結果

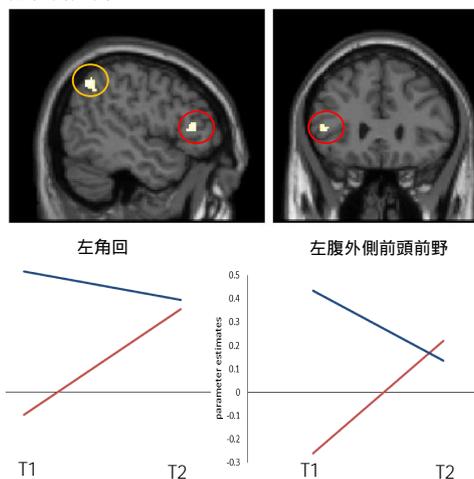
C-1) ITT 解析の結果、介入群は非介入群に比べてBDI-IIの得点が有意に改善し、効果

量は -0.90 (g)であった。QOLについても同様に、介入群では統制群と比べて有意に増加し、効果量は 0.57 (g)であった。さらに、心理指標で測定された行動的特徴も有意に改善した。

C-2) 32名の対象者のうち、2回の撮影を完了した30名(閾値下うつ介入群15名、健常対照群15名)を解析対象とした。治療開始前の脳活動は、閾値下うつは健常対照に比べて報酬予期時の右背外側前頭前野、両側角回、下側頭葉の過活動、罰予期時の左腹外側前頭前野、左角回の低活動が示された。さらに、治療開始前の脳活動に群間差があった領域のうち、罰予期時の左腹外側前頭前野、角回の脳活動に、群 × 時期の交互作用を認めた。健常対照群では2回の測定で変化がなかったが、閾値下うつではこれらの領域の活動が介入後に有意に上昇していた。

罰予期の脳活動

健常>閾値下うつ



D. 考察

D-1) 本研究で実施した行動活性化介入は抑うつ症状とQOLの有意な改善効果を示し、適切な介入が行われたものと考えられた。

D-2) 閾値下うつでは報酬予期時、罰予期時

の脳活動が異常を示しており、それらの一部は行動活性化によりノーマライズされることを示した。

罰予期時に閾値下うつで活動低下がみられた腹外側前頭前野は負の感情の制御を行い、角回はこれらの前頭領域とネットワークを形成し、注意力や情報の統合を行っている。これらの領域はうつ病での低活動が報告されており、これらの領域の低活動が、閾値下うつにおいてもうつ病同様に罰や失敗に対する過大な負の感情制御の困難さ、課題施行中の注意力の低下と関連していることが示唆された。さらに、閾値下うつでは介入後にこれらの領域の活動上昇がみられ、行動活性化が前頭前野における負の感情制御機能、前頭-側頭ネットワークの注意・情報統合機能に影響を与えることが示唆された。

E. 結論

閾値下うつはコントロールと比べて報酬処理時の脳機能に変化があり、その一部は行動活性化により改善されることが明らかになった。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高垣耕企、岡本泰昌、神人 蘭、西山 佳子、行動活性化療法、精神科、393-397、2014
- 2) 国里 愛彦、岡本 泰昌、吉村 晋平、松永 美希、岡田 剛、吉野 敦雄、小野田 慶一、上田 一貴、鈴木 伸一、山脇 成人、うつ病における認知行動療法の神経作用メカニズム、ストレス科学 291、45-54、2014

- 3) Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Okada G, Kunisato Y, Yoshino A, Ueda K, Suzuki SI, Yamawaki S. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. Soc Cogn Affect Neurosci 9, 487-493,2014

H. 知財産権の出願・登録状況

なし