

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

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の効果に関する研究として、閾値下うつ病の大学生を行動活性化による介入群と統制群に無作為に割りつけ、行動活性化前後の脳機能変化について内発的動機づけ課題と視点を用いた自己評価課題により統制群との比較検討を行った。その結果、介入群では内発的動機づけ課題施行時の鳥距溝の脳活動上昇と、左線条体前部と楔前部の機能的結合の上昇がみられた。行動活性化により視覚的注意に関連した脳活動が改善し、内発的動機と目標志向行動に関連した脳領域が協働できるようになったことが示された。視点を用いた自己評価課題では、介入群は統制群と比べて自己に対するモニタリング機能が向上し、それに伴って背内側前頭前野の脳活動が上昇することが明らかとなった。

A. 研究目的

閾値下うつ病はうつ病の診断基準を満たさないが抑うつ症状を有する一群で、うつ病同様の機能障害を認める。青年期の閾値下うつ病はうつ病発症の高いリスク要因であり、生物学基盤に基づく治療の検討が急がれる。

うつ病では様々な機能に障害がみられる。特に報酬系の機能低下はアンヘドニアを、セルフモニタリング機能の低下はうつ病に特徴的なネガティブな自己認知をもたらすため重要である。

うつ病において報酬系に関しては、金銭報酬といった外発的な動機づけと、課題自体の達成感や喜びといった内発的な動機づけの低下が示されている。脳機能画像研究では、外発的な動機づけに対する前頭-線条体経路の機能異常が報告されている。セルフモニタリング機能に関しては、自己視点からの自己評価がネガティブに歪んでおり、それに伴った内側前頭前野の活動異常が示

されている。さらに、他者視点から自己を評価する機能(メタ認知)も低下している。

われわれは、閾値下うつ病の金銭報酬に対する外発的な動機づけを調べる課題中の前頭-頭頂の機能異常が、行動活性化後に健常と同程度まで回復することを明らかにした(Mori et al., 2016)。さらに、上述の心理学的作用機序から、行動活性化はメタ認知機能や内発的動機づけに関連した脳活動を変化させることが予想される。しかし、その脳機能変化はいまだ検討されていない。本研究では、閾値下うつ病大学生を対象として行動活性化前後の内発的動機づけと、視点を用いた自己評価に関わる脳活動変化を検討した。

B. 研究方法

1. 介入研究対象: 18-19才の新入大学生で、入学時に測定したBeck Depression Inventory-II (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。こ

の内、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62名と統制群56名へランダムに振り分けた。

2. 介入方法：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」を中心とした行動活性化を実施した。1回のセッションが60分で毎週5回実施された。

3. MRI画像研究対象：5週間の行動活性化を受けた者のうち、MRI撮影の同意が得られた者を内発的動機づけ課題もしくは視点をを用いた自己評価課題にランダムに割り付けた（内発的動機づけ課題29名、視点をを用いた自己評価課題29名）。コントロールとして統制群（内発的動機づけ課題30名、視点をを用いた自己評価課題30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。

4. fMRI撮像：Siemens社の3テスラMRIスキャナを使用し、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前後で2回撮影した。統制群においても同様の期間において2回撮影した。

5. 臨床指標の解析：介入前後で抑うつの変化を検討するために、BDI-IIを用いて群（介入群 vs 統制群）× 時期（介入前 vs 介入後）の分散分析を行った。

6. 実験課題：内発的動機づけを調べるためのストップウォッチ課題もしくは、メタ認

知を調べるための、視点をを用いた自己評価課題を用いた。

6-1. 内発的動機づけ課題（ストップウォッチ課題）

2回の撮影を完了した58名のうち、向精神薬の服薬があった1名、fMRIデータに不備があった1名、体動が4mm以上であった4名を解析から除外した。行動指標の解析は、Reaction timeについて、群（介入群 vs 統制群）× 時期（介入前 vs 介入後）の分散分析を行った。脳画像解析はSPM12（Wellcom Department of Cognitive Neurology、London、UK）を用いて行った。まず、介入群（n=25）で統制群（n=26）に比べて行動活性化前後で変化した脳領域を検討するために、内発的動機づけを調べるストップウォッチ課題施行時の全脳での集団解析を行った。次に、治療前後で線条体前部との機能的結合が変化した脳領域を検討するために Psycho-physiological Interaction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)かつクラスターレベルで多重比較補正（ $p_{fwe} < 0.05$ ）を報告した。

6-2. 視点をを用いた自己評価課題（メタ認知課題）

実験開始後に服薬のあった2名、fMRIデータに不備があった1名を解析から除外した。行動指標の解析は、Reaction timeについて群（介入群 vs 統制群）× 時期（介入前 vs 介入後）× 感情価（ポジティブ vs ネガティブ）の分散分析を行った。脳画像解析はSPM8（Wellcom Department of Cognitive Neurology、London、UK）を用い、各条件の介入前後の群間差を求めた。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。介入効果を検討するために介入前後で有意な賦活の認められた実験条件の介入前後の変化量とBDI-II、Reaction timeの変化率について相関解析を行った。

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。すべな説明を行い文章にて同意を得た。

C. 研究結果

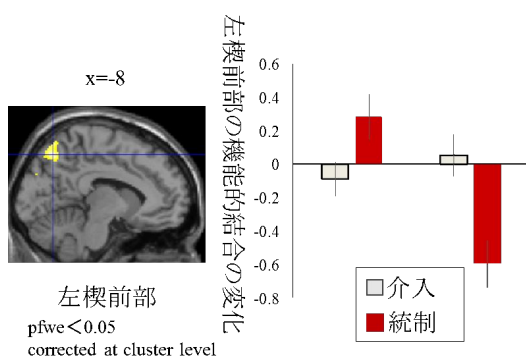
1. 臨床指標の解析

介入群は統制群に比べて介入前後でBDI-IIの得点が有意に改善した ($p < 0.01$)。

2-1. 内発的動機づけ課題

Reaction timeに有意な群間差はなかったが、脳活動では介入群では統制群と比べて、行動活性化後にストッパウォッチ課題施行時の右鳥距溝の活動が上昇していた。さらに、左線条体前部と楔前部の機能的結合は、介入群で統制群と比べて行動活性化後に増加していた (Figure1)。

Figure1: 行動活性化前後で変化した左線条体と左楔前部の機能的結合

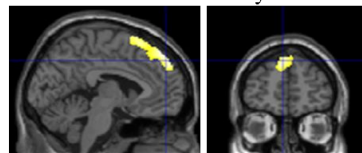


2-2. 視点を用いた自己評価課題

ポジティブ語へのメタ認知課題において、Reaction time に交互作用が認められ、介入群は統制群に比べて介入前後で有意に伸

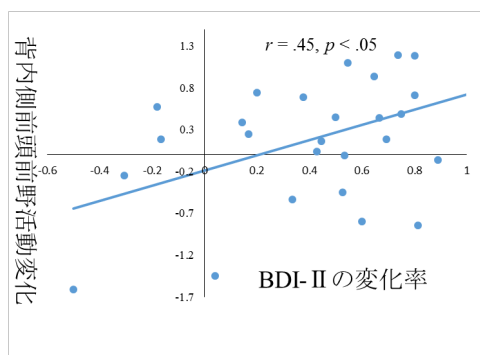
びていた。脳活動では、介入群におけるポジティブ語へのメタ認知課題時に、介入群は統制群に比べて介入前後で背内側前頭前野に有意な活動上昇が認められた (Figure2)。背内側前頭前野の介入前後の変化量と介入前後のBDI-IIの変化率は有意な正の相関が認められた (Figure3)。介入群における介入前後のBDI-IIの変化率とReaction timeの変化率には有意な正の相関が認められた。

Figure2: 行動活性化前後で変化した脳活動



背内側前頭前野

Figure3: 抑うつ症状と背内側前頭前野の相関



D. 考察

内発的動機づけ課題の結果、行動活性化により視覚的注意に関連した脳活動の上昇と、左線条体前部と楔前部の機能的結合の増加が明らかになった。報酬系の中で、線条体前部は価値表現を司り、動機づけと密接に関連しており、楔前部は目標志向行動の認知制御を行う。これらの領域が協働することで、行動活性化により、内発的動機を得て目標志向行動ができるようになったことを示唆し、閾値下うつに対する行動活性化

の作用機序を内発的動機づけの神経基盤から支持する結果である。

視点を用いた自己評価課題の結果、ポジティブ語へ他者視点から自己評価を行う際、統制群と比べて介入群に背内側前頭前野の有意な活動上昇が認められた。背内側前頭前野は、他者視点を用いた認知的評価に関わる部位であり、その活動増加は自己を抽象的に捉えるモニタリング機能が促進されたことを示唆する。さらに、介入前後で介入群において、Reaction time が長くなっていた。先行研究から Reaction time はモニタリング機能と関連し、うつ病ではモニタリング機能が低下することが報告されている。介入群におけるポジティブ語のメタ認知課題時に背内側前頭前野の介入前後の変化量と介入前後の BDI-II の変化率に有意な正の相関が認められ、BDI-II の変化率と Reaction time の変化率についても有意な正の相関が認められた。以上より、行動活性化によって閾値下うつのモニタリング機能とそれに関わる脳機能が改善することが明らかとなった。

結論

行動活性化によって内発的動機づけに関連する脳機能の改善と、閾値下うつのモニタリング機能ならびにそれに関わる脳機能の改善がみられた。行動活性化が様々な神経基盤に変化を与え、抑うつを改善す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) Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Horikoshi M, Oshita K, Nakamura R, Otsuru N, Yoshimura S, Tanaka K, Takagaki K, Jinnin R, Yamashita H, Kawamoto M, Yamawaki S. Effectiveness of group cognitive behavioral therapy for somatoform pain disorder patients in Japan: A preliminary non-case-control study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 69,763-72, 2015
- 2) Mori A, Okamoto Y, Okada G, Takagaki K, Jinnin R, Takamura M, Kobayakawa M, Yamawaki S (2016) Behavioral activation can normalize neural hypoactivation in subthreshold depression during a monetary incentive delay task. *Journal of affective disorders* 189:254-262.
- 3) 森 麻子, 岡田 剛, 岡本 泰昌, うつ病の認知行動療法の神経科学的基盤、精神科治療学 30、 81-86、2015
- 4) 岡本 泰昌, 神人 蘭, 吉野 敦雄, 菊地 俊暁, 中野 有美, 堀越 勝, 大野 裕、認知行動療法の有害事象と実践に際しての留意点、精神神経学雑誌 117、 445-451、2015
- 5) 尾形 明子, 田辺 紗矢佳, 岡本 泰昌、広島での認知行動療法勉強会の報告、認知療法研究 8、 174-177、2015