

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

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、行動活性化をもちいた介入研究を行った。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、遅延金銭報酬課題、内発的動機づけ課題、視点をを用いた自己評価課題を用いて課題遂行中の脳活動を比較検討した。その結果、介入群では、遅延金銭報酬課題時の負の感情制御機能に関連した左腹外側前頭前野前頭前野と注意・情報統合機能に関連した左角回の脳活動の上昇、内発的動機づけ課題時の視覚的注意に関連した鳥距溝の脳活動上昇と、内発的動機と目標志向行動に関連した左線条体前部と楔前部の機能的結合の上昇、視点をを用いた自己評価課題時、セルフモニタリングに関連した背内側前頭前野の脳活動の上昇が認められた。以上の結果から、行動活性化が様々な脳内機能に変化を与え、抑うつを改善することが明らかになった。

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。

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、閾値下うつ病大学生を対象として行動活性化前後の外発的動機づけ、内発的動機づけ、視点を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

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。

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。

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それぞれの課題にランダムに割りつけた。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。

実験課題：外発的動機づけを調べるために遅延金銭報酬課題、内発的動機づけを調べるためにストップウォッチ課題、メタ認知を調べるために視点を用いた自己評価課題を用いた。

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

C-1) 臨床指標

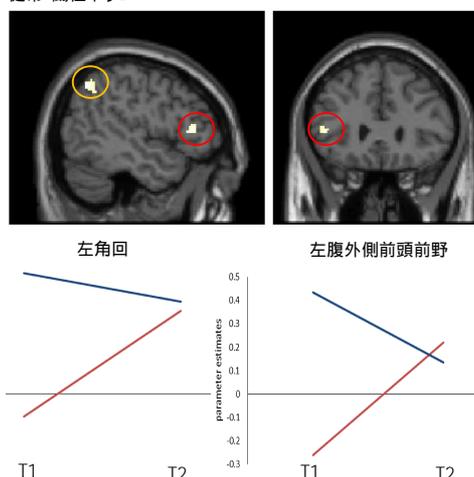
ITT 解析の結果、介入群は非介入群に比べてBDI-IIの得点が有意に改善し、効果量は-0.90(g)であった。QOLについても同様に、介入群では統制群と比べて有意に増加し、効果量は0.57(g)であった。さらに、心理指標で測定された行動の特徴も有意に改善した。

C-2) 遅延金銭報酬課題

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。

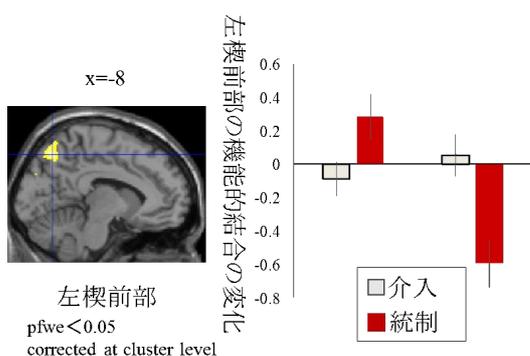
罰予期の脳活動

健常>閾値下うつ



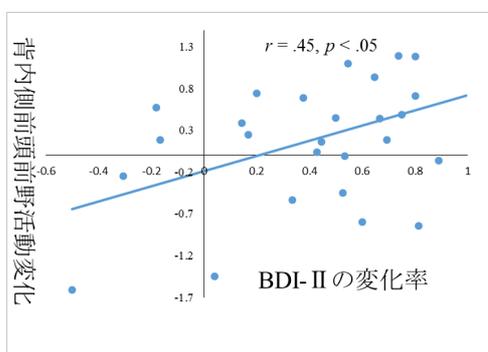
C-3) 内発的動機づけ課題

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プ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。



C-4) 視点をういた自己評価課題

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。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。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。



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。

D-3) 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。

D-4) 視点をう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。

E. 結論

行動活性化が様々な脳内機能に変化を与え、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) 高石佳幸、岡本泰昌、脳画像研究からみたうつ病の神経回路、医学のあゆみ 244、432-438、2013
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Mori A, Okamoto Y, Okada G, Takagaki

K, Jinnin R, Takamura M, Kobayakawa M, Yamawaki S. Behavioral activation can normalize neural hypoactivation in subthreshold depression during a monetary incentive delay task. *Journal of affective disorders* 189: 254-262, 2016