ニューロイメージングを用いたうつ病の可視化と 神経行動的介入方法の有用性

山本 哲也

要 旨

ニューロイメージングを用いた研究知見に基づくことで、うつ病の脳病態の精緻な理解や、可視化された脳病態に直接的に焦点をあてた新たな介入方法の開発につながる可能性が示唆されている。うつ病患者において、一貫して報告されている脳機能画像所見として、(1)外側部、眼窩部、内側部からなる前頭前野領域と、(2)扁桃体や海馬をはじめとした辺縁系領域における機能不全が挙げられる。これらの脳病態に対して有効性が期待される神経行動的(神経認知的)介入方法には、注意訓練や認知バイアス修正法、マインドフルネス瞑想などが考えられる。うつ病の生物学的メカニズムをターゲットにしたこのような介入方法は、治療効果の増大や適用範囲の拡大につながることに加え、容易・簡便に実施できるといった様々な可能性を有することが期待される。

(脳循環代謝 28: 291~295, 2017)

キーワード: fMRI, 抑うつ, 神経認知的アプローチ, ニューロイメージング, 認知神経科学

はじめに

認知神経科学に基づくアプローチが心的現象の理解に応用され、近年はうつ病や統合失調症といった精神疾患の生物学的基盤にも焦点が当てられるようになってきている。たとえば、うつ病の脳病態を明らかにするために、機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI)をはじめとしたニューロイメージングの手法が盛んに用いられてきた。このような研究知見に基づくことで、うつ病患者の状態像に対する生物学的な考察や、脳病態に直接的に焦点をあてた新たな介入方法の開発につながる可能性が期待されている。

本稿では、これまでの筆者らの研究グループにおける研究成果を踏まえながら、最初にfMRIに基づくうつ病の脳病態に関する知見について概観する。そし

て、うつ病の脳病態における機能異常に焦点をあて、これらの脳病態が抑うつをもたらすメカニズムと、脳病態を介入対象とすることの有用性について提起する。なお、このように精神疾患の脳神経基盤を対象としたアプローチには、「neurocognitive」および「neuro-behavioral」といった用語がしばしば用いられているが、本稿で紹介するうつ病の脳病態への行動的介入方法の観点は、「神経行動的」と統一的に呼称することとする。

fMRI 研究に基づくうつ病の脳病態

うつ病患者において顕著な脳機能画像所見として、今日に至るまで様々な脳部位や機能的ネットワークの機能異常が指摘されてきた。これらのうち、一貫して報告されている知見として、(1)外側部、眼窩部、内側部からなる前頭前野領域と、(2)扁桃体や海馬をはじめとした辺縁系領域における機能不全が挙げられる^{1,2)}。

まず、主にトップダウン処理による認知制御に関与している背外側前頭前野(dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)においては、安静時と課題負荷時における活

徳島大学大学院社会産業理工学研究部
〒770-8502 徳島県徳島市南常三島町1丁目1番地
TEL: 088-656-7617 FAX: 088-656-7617
E-mail: t.yamamoto@tokushima-u.ac.jp
doi: 10.16977/cbfm.28.2_291

反復性うつ病には、単極性うつ病と比較して特異的な機能的結合性パターンが顕著に示されている。

Note.

Subject Cluster A: 反復性うつ病クラスター

Subject Cluster B: 単極性うつ病クラスター

* : 単極性うつ病クラスター (Subject Cluster B) の機能的結合性スコアとの比較結果

縦軸は、うつ病患者を示している。

横軸は、最も左の列がうつ病の発症回数を示し、それ以外は脳領域間、および脳領域と機能的ネットワーク間の機能的結合性の強さを示している。各セルの色が赤いほど、(1)発症回数が多い、または(2)機能的結合性が強いことを示している。

Fig. 1. うつ病発症経験の多さと特異的な機能的結合性の関連性
Yamamoto, Siegle, Yoshimoto, under review.

動低下が報告されている^{3,4)}。たとえば、言語流暢性課題の実施時において、うつ病患者では左 LPFC や前部帯状回での十分な賦活が見られず、課題成績が低下していることが報告されている⁴⁾。また、n-back 課題時においては、うつ病患者が健常者と同程度の課題のパフォーマンスを得るためには、DLPFC と前部帯状回が大きく賦活する必要があることが報告されている³⁾。こうした結果を総合すると、①うつ状態では安静時から前頭前野の活動低下が認められ、②健常者に比べて課題の遂行が困難であり、③健常者と同様のパフォーマンスを示すには健常者に比べて多大な脳活動を必要とすることが考えられる。

また、主に情動の生起や、情動記憶の形成において重要な役割を果たすことが広く知られている扁桃体においても、数多くの研究知見が蓄積されている。たとえば、抑うつ者における右扁桃体の活動の亢進は、ネガティブな刺激の符号化の増大と関連する一方で、ポジティブな刺激や中性刺激とは関連しなかったことが示されている⁵⁾。そして、扁桃体の活動の亢進はネガティブな情報の想起の増大と関連していたが、ポジティブ情報の想起との間には関連は認められなかった。こうした結果から、うつ病患者が示す特異的な情報処理様式(ネガティブで概括的な記憶想起の増大な

ど)に対して、扁桃体が影響を及ぼす要因の一つであることが示唆されている⁶⁾。

著者らは、うつ病が寛解した 75 名の患者を対象にし、fMRI を用いて自己関連課題中の脳活動を計測した。計測された脳活動データに対して、機械学習法の一つである共クラスタリング法を適用し、脳領域間、および脳領域と機能的ネットワーク間の機能的結合性の特徴を検討した。その結果、大うつ病エピソードを多く経験するほど、(1)DLPFC をはじめとした自己制御に関連する脳領域クラスターと、(2)扁桃体をはじめとした情動系に関連する脳領域クラスターにおいて、特異的な結合性が認められることが明らかになった(Fig. 1)。大うつ病エピソードの経験回数は、うつ病の再発率と密接に関連することが知られており⁷⁾、この結果はうつ病再発をもたらし残遺的な脆弱性を示すものとして考えられる。

ほかにも、うつ病患者においてはネガティブに歪んだ特異的な情報処理様式(認知バイアス)が広く認められているが、こうした認知バイアスの神経基盤についても、fMRI 研究の知見を基にした考察がなされている^{8,9)}(Fig. 2)。

Fig. 2. 抑うつの認知バイアスの神経基盤
主に、山本, 2016⁹⁾に基づいて作成。

認知神経科学に基づく神経行動的介入

うつ病の神経基盤の理解が進んだことにより、①うつ病は、前頭前野や扁桃体をはじめとした脳機能異常と関連し、②これらの脳機能の変化はうつ病からの回復と関連している、といったことが明らかになってきた。以上の結果は、うつ病の背景となる神経基盤に直接的に焦点をあてることの有用性を示唆している。

こうした神経行動的な介入方法をうつ病患者に対して導入した先駆的研究として、うつ病患者の前頭前野機能をターゲットにした研究が挙げられる^{10,11)}。たとえば、Siegleらは19名のうつ病患者に対し、「認知的コントロール訓練 (cognitive control training)」を実施した¹¹⁾。この訓練は、(1)聴覚刺激に対する選択的な注意の切り替えが求められる注意訓練(Wells's attention training¹²⁾)と、(2)連続的に提示される数字の前後2つを加算処理し続けることが求められる聴覚性連続加算課題(adaptive Paced Auditory Serial Addition Task: PASAT)から構成されている。これらの訓練は、自動的に始発する反すう思考やフラストレーションがある状況下における前頭前野機能を向上させることを意図している。1回のセッションにつき35分間の訓練が、

2週間にわたって計6回行われた。訓練の結果、訓練群では認知機能のみならず、心理指標や行動指標、ならびに生理指標における改善が見られた。近年、PASATが直接的にDLPFC活動を増大させ、扁桃体活動を減少させる知見が報告されていることを踏まえると¹³⁾、上記の結果はうつ病患者の神経基盤に直接的に焦点をあてた介入方法の有効性を示しているといえる。

ほかにも、効果が期待される神経行動的介入方法としては、(1)コンピュータを用いた課題の反復的な遂行を通して、解釈やイメージなどの認知バイアスを修正する認知バイアス修正法(cognitive bias modification)^{14,15)}、(2)記憶や遂行機能と密接に関連するワーキングメモリに焦点をあてたワーキングメモリ訓練(working memory training)¹¹⁾、(3)マインドフルネス瞑想(mindfulness meditation)^{9,16)}、(4)最新のセンシング技術に基づくバイオフィードバック(biofeedback)など、多くの手法が挙げられる。

このような神経行動的介入方法は、(1)心理療法が実施困難となる重篤な症状を呈する患者にも適応できる、(2)うつ病に対する従来の治療方法の効果を増大させる、(3)言語的な関わりが困難な状態にある患者にも使用できる、といった様々な可能性を有すること

が考えられる¹¹⁾。さらに、従来の対面形式による心理臨床実践とは異なっており、インターネットによる個別の実施が可能であり、その有効性も報告されている^{17,18)}。また、コストが大きい機器や薬物を用いない行動的な介入方法であることから、数多くの手法が容易・簡便にうつ病患者に提供可能である。そのため、様々な臨床現場で実施可能である点が大きな魅力であるといえる。

おわりに

ニューロイメージングを用いてうつ病の脳病態を可視化することは、うつ病患者の状態像の理解につながり、うつ病治療のための有効な介入方法の開発につながることを期待される。今後は、こうした知見に基づく高精度の診断技術の確立や、介入方法の有効性のさらなる検証がのぞまれる。

謝辞：本論文内の研究は、Grant-in-aid for JSPS Research Fellows (25-2106) および JSPS KAKENHI Grant Number JP16H07011 の助成を受けて行われました。また、本論文内で発表された研究のデータ取得およびデータ解析に際して、多大なるご助力を賜りましたピッツバーグ大学准教授 Greg J. Siegle 先生と、奈良先端科学技術大学院大学准教授吉本潤一郎先生に記して深く感謝いたします。

本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

文 献

- DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD: Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 9: 788-796, 2008
- Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME: Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 61: 198-209, 2007
- Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, Levy R, Lebastard G, Lehericy S, Allilaire JF, Dubois B: Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 26: 860-869, 2005
- Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 47: 21-26, 2003
- Hamilton JP, Gotlib IH: Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biol Psychiatry* 63: 1155-1162, 2008
- 山本哲也：抑うつにおける記憶の病態。In: 記憶心理学と臨床心理学のコラボレーション, 杉山 崇, 越智啓太, 丹藤克也編。北大路書房, 京都, 2015, pp 117-134
- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th Ed, text revision. text Washington, 2000
- Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT: Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 12: 467-477, 2011
- 山本哲也：マインドフルネスとストレス脆弱性。In: マインドフルネス—基礎と実践—, 貝谷久宣, 熊野宏昭, 越川房子編, 日本評論社, 東京, 2016, pp 51-63
- Papageorgiou C, Wells A: Treatment of recurrent major depression with Attention Training. *Cogn Behav Pract* 7: 407-413, 2000
- Siegle GJ, Ghinassi F, Thase ME: Neurobehavioral therapies in the 21st century: summary of an emerging field and an extended example of cognitive control training for depression. *Cognit Ther Res* 31: 235-262, 2007
- Wells A: Emotional disorders and metacognition: innovative cognitive therapy 1st edition. Wiley, New Jersey, 2000
- Price RB, Paul B, Schneider W, Siegle GJ: Neural correlates of three neurocognitive intervention strategies: a preliminary step towards personalized treatment for psychological disorders. *Cognit Ther Res* 37: 657-672, 2013
- Holmes EA, Lang TJ, Shah DM: Developing interpretation bias modification as a “cognitive vaccine” for depressed mood: imagining positive events makes you feel better than thinking about them verbally. *J Abnorm Psychol* 118: 76-88, 2009
- Lang TJ, Moulds ML, Holmes EA: Reducing depressive intrusions via a computerized cognitive bias modification of appraisals task: developing a cognitive vaccine. *Behav Res Ther* 47: 139-145, 2009
- Yamamoto T, Toki S, Siegle GJ, Takamura M, Takaishi Y, Yoshimura S, Okada G, Matsumoto T, Nakao T, Muranaka H, Kaseda Y, Murakami T, Okamoto Y, Yamawaki S: Increased amygdala reactivity following early life stress: a potential resilience enhancer role. *BMC Psychiatry* 17: 27, 2017
- Blackwell SE, Browning M, Mathews A, Pictet A, Welch J, Davies J, Watson P, Geddes JR, Holmes EA: Positive imagery-based cognitive bias modification as a web-based treatment tool for depressed adults: a randomized controlled trial. *Clin Psychol Sci* 3: 91-111, 2015
- Williams AD, O'Moore K, Blackwell SE, Smith J, Holmes EA, Andrews G: Positive imagery cognitive bias modifica-

Abstract

Neurocognitive approaches to depression from the perspective of neuroimaging

Tetsuya Yamamoto

Graduate School of Technology, Industrial and Social Sciences, Tokushima University,
Tokushima, Japan

Identifying the neurobiological basis of depression using neuroimaging techniques has generated considerable interest amongst researchers. It may enable researchers to formulate effective interventions for major depressive disorders (MDD). Despite the development of many pharmacological and psychological interventions, many individuals with MDD fail to respond to treatment, and instead relapse. It is therefore essential that we continue exploring the underlying nature of MDD, as a greater understanding of vulnerability and phenomenological models will help us identify future intervention research efforts. Functional neuroimaging data suggest that depression is characterized by decreased prefrontal control, which has been implicated in inhibiting limbic regions, as well as by an increased and sustained limbic reactivity to emotional information. Since these mechanisms are potentially important in maintaining depression, addressing them in treatment could be useful. This article reviews a variety of neurobehavioral/neurocognitive techniques that target brain mechanisms underlying disruptions of emotional reactivity in depression. Their use as potential interventions, targeted to address neurobiological mechanisms, is discussed. In addition, this review also indicates the potential utility of these interventions as adjuncts to conventional treatment.

Key words: fMRI, depression, neuroimaging, neurocognitive approach, cognitive neuroscience