

うつ病患者への医学-心理学統合的アプローチに関する研究

上田 一貴* 鈴木 伸一* 岡本 泰昌**
山脇 成人** 利島 保***

* (広島大学大学院教育学研究科附属心理臨床教育研究センター)

** (広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学)

*** (広島大学大学院教育学研究科心理学講座)

問 題

世界保健機関などがまとめた報告(Murray & Lopez, 1996)では、うつ病が人類の健康問題で占める重要度は、1990年の時点において全ての疾患の中で第4位であるとされており、2020年には虚血性心疾患に次いで第2位になると予測されている。多くの疫学的研究においても、うつ病は近年増加の傾向にあることが指摘されている(e. g., Kessler et al., 2003)。また、わが国においては1998年以降、年間自殺者数が3万人を超え(警視庁生活安全局地域課, 2005)、大きな社会問題となっている。自殺既遂者の心理学的剖検によって、自殺者の60~70%が生前にうつ病との診断にあてはまると報告されており(高橋, 2000)、うつ病の病態研究は緊急を要する重要課題であると言える。

現在、うつ病の病態に関しては、うつ病患者の認知・行動面に着目した認知臨床心理学、精神薬理学・神経化学などの生物学的精神医学、心理現象や精神病態の生理学的メカニズムを解明する精神生理学などの様々なアプローチによる検討がなされている。

Beck(1976)は、うつ病患者において特徴的にみられる悲観的な考え方に焦点を当て、抑うつ認知理論を提唱している。この理論では、うつ病患者は、ストレスとなるネガティブなライフイベントにより、抑うつの素因である抑うつスキーマが活性化され、それによって、自己・世界・将来に対するネガティブな自動思考で占められ、抑うつ気分が生じるとしている。Beck(1976)は、特に、将来に対するネガティブな自動思考がうつ病患者における自殺念慮・企図と関連が深いことを指摘している。また、Seligman(1975)は、長時間にわたって回避できない状況で電気ショックを与えられた動物は、行動と結果の随伴性を認知できなくなり、その後の回避学習ができなくなることを発見し、学習性無力感理論を提唱している。この理論は、改訂学習性無力感理論や絶望感理論へと展開し、将来に対する無力感の予期(絶望感)が抑うつ症状を引き起こすとしている。以上のうつ病に関する認知・行動理論から、うつ病患者では自己および自己をとりまく状況から将来を予測する認知機能に障害があることが考えられる。しかしながら、これらの理論の構成概念の基盤となる生理学的メカニズムについては解明されていないのが現状である。

生物学的精神医学的アプローチにおいて、うつ病患者では、血漿中のトリプトファン(セロトニンの前駆物質)濃度が低下しているという報告(e.g., Cowen et al., 1989)や、脳脊髄液中の5-HIAA(セロ

トニンの代謝産物)濃度が低下しているという報告(e.g., Korf & van Praag, 1971)がある。これらのことから、うつ病では脳内のセロトニン神経系の活性が低下していることが指摘されている。一方で、セロトニン神経系の心理的・行動的機能を調べた動物実験においては、薬物により背側縫線核のセロトニン神経を障害すると、時間をおいてもらえる多くの餌よりも、すぐにももらえる少ない餌を選択するなどの衝動性の高い行動をとることが示されており、セロトニン神経系が将来に得られる報酬の評価に関与するとしている(Bizot et al., 1999)。これらの研究より、うつ病患者では、将来の報酬を予測する脳機能が低下していることが推測できる。

以上のような認知臨床心理学的アプローチ、生物学的精神医学的アプローチの知見を総合すると、うつ病の病態をより詳細に検討するために、うつ病患者の将来に対する認知、特に将来の報酬予測に関する認知機能について、その基盤となる脳機能メカニズムを明らかにする必要があると考えられる。

近年、精神生理学分野においては、機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI)などの非侵襲的計測法の発展により、認知情報処理のような高次脳機能の詳細な検討が可能になった。先行研究において、うつ病患者では安静時に、左前頭前野や帯状回前部を中心とした前頭前野の領域で活動が低下していることが示されている(e.g., Videbech, 2000)。一方で、うつ病患者における認知課題遂行中の脳活動の変化を調べた研究として、Tower of London 課題(Elliott et al., 1997)や Wisconsin card sorting 課題(Berman et al., 1993)などの前頭葉機能検査を用いたものがあるが一致した見解は得られていない。また、うつ病の臨床症状に直結した認知課題を作成し脳機能メカニズムを検討した報告はほとんどないのが現状である。

そこで本研究では、うつ病患者の将来の報酬予測に関する脳機能メカニズムを検討するために、報酬予測を必要とする意志決定課題を作成し、うつ病患者における課題遂行中の脳活動を fMRI を用いて調べることにした。

方 法

参加者 精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM-IV)の大うつ病性障害の診断基準を満たすうつ病患者 12 名(男性 8 名, 女性 4 名, 平均年齢 40.3 ± 9.7 歳), および年齢, 性別, 利き手をマッチングさせた神経精神疾患の既往のない健常対照者 12 名(男性 8 名, 女性 4 名, 平均年齢 41.8 ± 9.5 歳)を対象とした。本研究は、広島大学医学部倫理委員会の承認を受けたプロトコールに従い、参加者には書面によって研究の目的と内容を説明し、文書による実験参加の同意を得た。

課題 参加者は、将来の報酬予測に基づく意思決定課題を行った(図 1)。時間軸(長期 or 短期)と報酬額(50 円 or 10 円)を示した cue 刺激をモニターに呈示し(持続時間 1.5sec), 参加者には cue 刺激が呈示されている間に左右のボタン押しによってどちらを選択するかを決定してもらった。その後、○あるいは×の feedback 刺激を呈示した(持続時間 1.5sec)。1 試行は feedback 刺激呈示終了時点からの 1sec の blank を含め 4sec であった。参加者には、課題全体を通して出来るだけたくさんの報酬が得られるように選択を行うよう教示した。

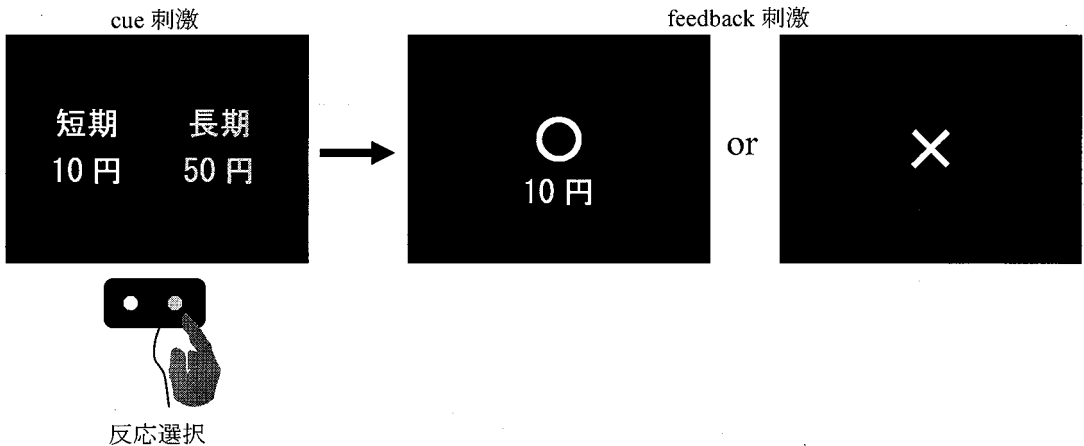


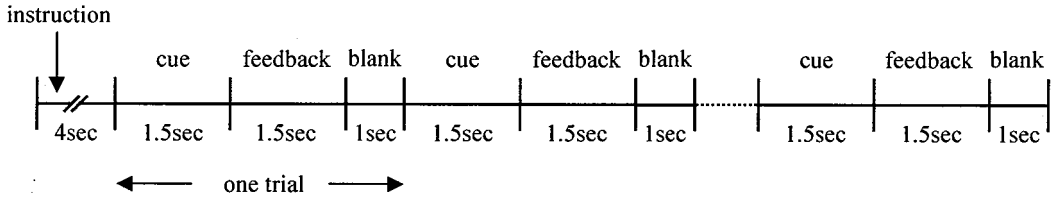
図1 将来の報酬予測に基づく意志決定課題

手続き 参加者は以下の2条件を交互に4ブロックずつ(計8ブロック, 1ブロックは52sec)行い, その間のfMRIを撮像した(図2, A, B). 意志決定条件は, 時間軸と報酬額の異なる条件である. cue刺激として, 左に短期10円, 右に長期50円と呈示した. 参加者は短期10円を選択すると○が1回出れば10円がもらえる. 一方で, 長期50円を選択すると○が1回出ただけでは報酬がもらえず, 3回連続で○が出ると50円がもらえる. 意志決定条件ではブロックが変わるごとに○が出る確率を60~90%の間で変化させており, 参加者はfeedbackを参照してどちらの選択を行なうかを決定した. 対照条件は, 時間軸を含まず報酬額のみ異なる条件である. cue刺激として, 短期10円, 短期50円を呈示した. 参加者はどちらを選択しても, ○が1回出ると選択した報酬額がもらえる. したがって, 対照条件では短期50円が適切な選択である. 参加者の注意を持続させるため, 呈示の左右はランダムに入れ替えた. また, 報酬の期待値を意思決定条件と揃えるため, 対照条件では○が出る確率を30%とした. 各条件のブロック開始時には「短期・長期」「短期」を示すinstructionを呈示した. 参加者には, 実験前に, 課題で得られた報酬額は実験後に支払うことを教示した.

撮像と分析 1.5 TeslaのMRI装置Magnetom Symphony Maestro Class(Siemens, Tokyo, Japan)を用いて, 各試行の開始時点と同期して機能的撮像を連続的に行った. 得られたfMRI画像は, Statistical Parametric Mapping(SPM2, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を用いて画像処理および統計分析を行った. 対照条件のブロック(instructionの4secを除いた48sec)と比較して, 意思決定条件のブロック(48sec)で有意に高いMRI信号値を示した脳領域を同定した($p < .05$, corrected). これにより, 将来の報酬予測に関連した脳活動領域を検討した. 以上の脳機能解析は, うつ病患者群, 健常対照者群それぞれについて行った.

A

a block of a condition



B

8 experimental blocks

D: 意志決定条件(Decision making condition)

C: 対照条件(Control condition)

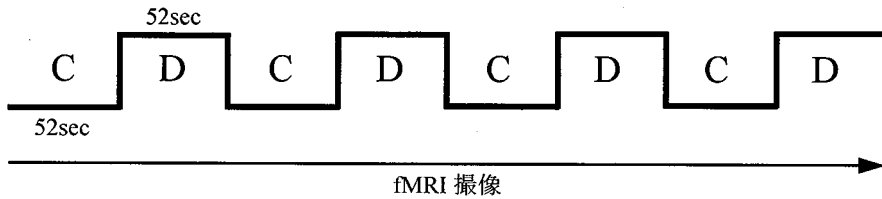


図2 実験の手続き(A, B)

結果と考察

対照条件と比較して、意志決定条件で有意に高い活動が認められた脳領域について、健常対照者、うつ病患者の個人典型例を図3に示した。健常対照者では、右前頭前野や右頭頂葉などの右半球優位の皮質領域、帯状回前部、視床、左小脳などの活動が認められた。うつ病患者では、これらの領域の多くは有意な活動が認められず、活動が認められた領域に関しても、その範囲は健常対照者と比較して小さいものであった。

さらに詳細な脳活動領域の検討を行うために、健常対照者群、うつ病患者群それぞれについてグループ解析を行った(図4)。健常対照者群においては、右前頭前野(右背外側前頭前野、右腹外側前頭前野)、帯状回前部、右頭頂葉の皮質領域、視床、基底核(尾状核)、左小脳の活動がみられた。将来の報酬予測には、これらの脳領域のネットワークが重要であると考えられる。一方で、うつ病患者群では、健常対照者群と同様の領域における有意な活動は認められなかった。

健常者を対象とした脳機能画像研究では、右前頭前野や右頭頂葉を含む右半球優位の脳内ネットワークが、反応の抑制(Liddle et al., 2001)や意志決定(Ernst et al., 2002)に重要な役割を果たしていることが報告されている。帯状回前部においても、競合モニタリング機能、つまり、行動をモニターし、反応競合を検出し、適切でない反応を抑制する機能に関連していることが一連の研究で指摘されている(e.g., Peterson et al., 1999)。また、前頭前野の腹側部(前頭眼窩野)が、刺激や反応の「報酬値」

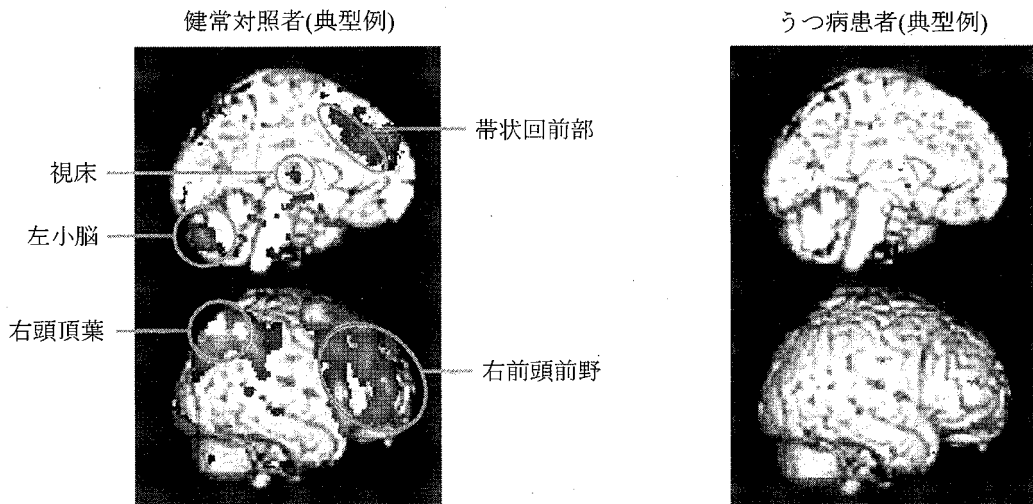


図3 健常対照者・うつ病患者における脳活動領域(典型例)
 (それぞれの図は、上側が左半球内側、下側が右半球外側を示す)

の評価に関与しているとする研究(Elliott et al., 2000a)では、前頭眼窩野の外側部が、以前に報酬に連合していた反応を抑制することに関与しているとされている。本研究の結果から、うつ病患者においては、右前頭前野、右頭頂葉、帯状回前部を含む脳領域の機能低下により、報酬に関連した反応抑制機能および意志決定機能に障害がみられると考えられる。特に右前頭前野の腹外側部の機能低下は、すぐ得られる小さい報酬に対する反応を抑制できず、将来得られる大きい報酬を選択しないなどの高い衝動性と関連している可能性が考えられる。

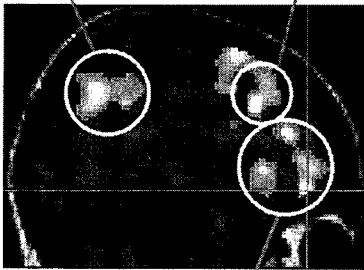
視床は、基底核(尾状核)からの報酬情報の入力を受け、前頭前野や運動野に出力していることが報告されている(Middleton & Strick, 2000)。また、ギャンブル課題遂行中に、高い報酬が得られる反応選択をした時に、視床、基底核の活動が上昇することがfMRI研究によって明らかになっている(Elliott et al., 2000b)。これらの研究から、視床および基底核は、いくつかの報酬情報を受け、適切な行動を出力することに関与していると考えられる。また、小脳は、対側の前頭前野や運動野との神経連絡があることが知られており(Middleton & Strick, 2001)、それらの神経ネットワークが高次認知機能に関連していることが報告されている。本研究においても、課題遂行中に左小脳およびその対側の右前頭前野の活動がみられたことから、左小脳が将来の報酬予測に関する認知機能に関与していると考えられる。本研究の結果から、うつ病患者では、視床、基底核、左小脳を含む脳領域の機能低下により、将来の報酬情報に基づき決定された行動の出力過程に障害があることが考えられる。

以上のことから、うつ病患者では右前頭前野、帯状回前部、右頭頂葉などの皮質領域、視床、基底核、左小脳を含む脳内ネットワークの活動性低下により、将来の報酬予測に関する一連の認知機能が低下している可能性が示された。

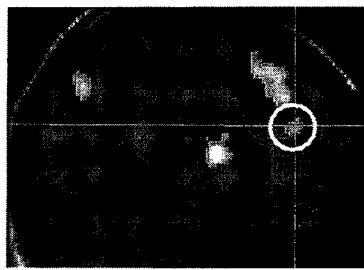
健常対照者群 (N=12)

右頭頂葉

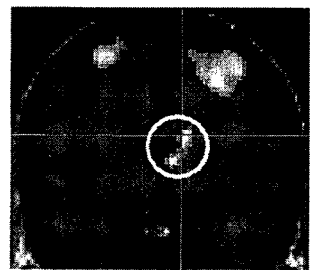
右背外側前頭前野



右腹外側前頭前野



帯状回前部



基底核 (尾状核)

うつ病患者群 (N=12)

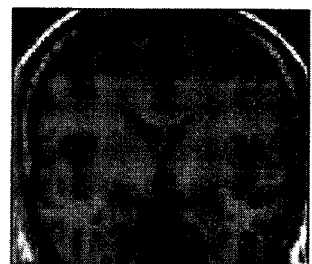
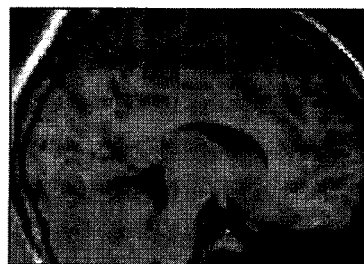
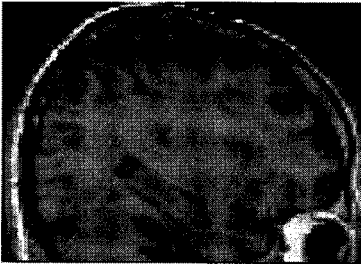


図4 健常対照者群とうつ病患者群の脳活動領域

うつ病患者は、DSM-IVに大うつ病エピソードとして記述されているように、精神運動性の制止などの行動量の低下がみられる一方で、自殺を企図するなどの衝動的な行動がみられるという一見矛盾した行動様式を持つ。本研究の知見から解釈すると、うつ病患者では将来の報酬を予測する脳機能に障害があるために、長期的な報酬の評価が十分に行えず、将来をネガティブに考えるなどの認知障害が生じ、また、短期的なコストを支払わずにじっとしていること(精神運動性の制止)や、短絡的な行為(衝動行為、自殺企図)を選択するなどの行動障害が生じていることが考えられる。

本研究は、従来の認知・行動理論により指摘されてきたうつ病患者の「将来に対するネガティブな認知」に関して、報酬予測という側面に焦点を当て、精神生理学的手法を用いることによって、その生理学的メカニズムを明らかにすることができた。今後、うつ病の病態を解明するためには、本研究のような医学-心理学統合アプローチなどによる学際的な検討が必要となるであろう。本研究では引き続き、うつ病患者に対して、認知行動面の改善に焦点を当てた認知行動療法を基盤とした介入プログラムを実施し、介入に伴う脳機能および心理社会的機能の変化を検討する予定である。

引用文献

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition*. Washington D.C.: APA. (高橋三郎・大野裕・染矢俊幸訳 (1996). DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院.)
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. Madison: International Universities Press.
- Berman, K. F., Doran, A. R., Pickar, D. & Weinberger, D. R. (1993). Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. *British Journal of Psychiatry*, 162, 183-92.
- Bizot, J., Le Bihan, C., Puech, A. J., Hamon, M. & Thiebot, M. (1999). Serotonin and tolerance to delay of reward in rats. *Psychopharmacology*, 146, 400-12.
- Cowen, P. J., Parry-Billings, M. & Newsholme, E. A. (1989). Decreased plasma tryptophan levels in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 16, 27-31.
- Elliott, R., Baker, S. C., Rogers, R. D., O'Leary, D. A., Paykel, E. S., Frith, C. D., Dolan, R. J. & Sahakian, B. J. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: A study using positron emission tomography. *Psychological Medicine*, 27, 931-42.
- Elliott, R., Dolan, R. J. & Frith, C. D. (2000a). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: Evidence from human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 10, 308-17.
- Elliott, R., Friston, K. J. & Dolan, R. J. (2000b). Dissociable neural responses in human reward systems. *The Journal of Neuroscience*, 20, 6159-65.
- Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J. A., Kurian, V., Cadet, J. L., Kimes, A. S. & London, E. D. (2002). Decision-making in a risk-taking task: A PET study. *Neuropsychopharmacology*, 26, 682-91.
- 警察庁生活安全局地域課 (2005). 平成 16 年度中における自殺の概要資料. 警察庁生活安全局地域課.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., Rush, A. J., Walters, E. E. & Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *The Journal of the American Medical Association*, 289, 3095-105.
- Korf, J. & van Praag, H. M. (1971). Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: A biochemical classification? *Psychopharmacologia*, 19, 148-52.
- Liddle, P. F., Kiehl, K. A. & Smith, A. M. (2001). Event-related fMRI study of response inhibition. *Human Brain Mapping*, 12, 100-9.
- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Brain Research Reviews*, 31, 236-50.

- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *The Journal of Neuroscience*, 21, 700-12.
- Murray, C. J. L. & Lopez, A. D. (1996). *The Global Burden of Disease : A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Massachusetts: Harvard University Press.
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Zhang, H., Anderson, A. W. & Gore, J. C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: Evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological Psychiatry*, 45, 1237-58.
- Seligman, M. E. P. (1975). *Helplessness: On Depression, Development, and Death*. San Francisco: W. H. Freeman.
- 高橋祥友 (2000). 気分障害と自殺. *臨床精神医学*, 29, 877-84.
- Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: A critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, 11-20.