

【特集 うつ病研究の現状と課題】

うつ病の認知行動療法の脳内基盤

Brain basis of cognitive behavioral therapy for depression

岡本泰昌、吉村晋平、神人蘭、吉野敦雄、松永美希、山脇成人

Yasumasa Okamoto, Shinpei Yoshimura, Ran Jinnin, Atsuo Yoshino,

Miki Matsunaga, Shigeto Yamawaki

【はじめに】

うつ病は抑うつ気分や意欲低下を主症状とする精神疾患であり、これらの症状には認知や感情のバイアスが心理的要因として大きく関与している。うつ病患者の認知や感情のバイアスに介入する心理療法として、認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy: CBT）があるが、近年では主にニューロイメージングなどを用いてCBTの心理-生理学的作用機序に関する研究が始められている。本稿では、うつ病の認知モデルに基づき、認知と感情のバイアスとそれらのバイアスに関連した脳内基盤について概説する。また、これまで発表された研究を挙げながら、バイアスと関連した脳内基盤に対するCBTの効果を論じる。

【うつ病の認知モデル】

代表的なうつ病の心理学的モデルである認知モデルでは、うつ病患者に特有の認知スキーマがストレスイベントをよりネガティブに解釈させるために抑うつ気分が維持・生起すると説明している⁵⁾。その他の心理学的なうつ病の病態モデルも認知と感情の機能障害を中核的な特徴として位置づけており、それに基づいてうつ病患者の認知や感情のバイアスを明らかにする実証的な研究が数多く行われてきた。その中でも記憶、注意、解釈といった認知過程の異常がみられることが知られている¹⁰⁾。

記憶のバイアスに関しては、ネガティブな刺激の記憶の促進や自伝的記憶における過度に一般化された記憶が知られている^{16, 22)}。これらのうつ病患者の記憶バイアスの知見は、うつ病患者では単純にネガティブな情

報の記憶量が増大しているのではなく、うつ病患者の記憶の貯蔵や検索の方略が健常者とは異なることを明らかにしている。注意バイアスに関しては、情動ストループ課題を用いた研究を中心として検証されている。ストループ課題を用いた研究では、一貫してネガティブな情動価を持つ刺激に対する反応時間の遅延が報告されているが、このバイアスは注意資源の配分の偏りでは無く、ネガティブ刺激からの注意の転換が困難であるためと考えられている。さらに解釈に関するバイアスについては、情動価が中性の刺激に対してよりネガティブな評価を行うことや¹⁹⁾、瞬目反応においてうつ病患者が曖昧な刺激に対するネガティブバイアスを示したことが報告されている¹⁴⁾。また、うつ病患者はネガティブ刺激を自己に関連づける傾向があることも知られている。

これらの他にもうつ病患者の知覚バイアス、報酬に対する感受性の低下と罰に対する感受性の上昇、ネガティブ情動のコントロール困難など様々なモダリティにおいて健常者とは異なる機能障害があることが実証されてきた。このようなうつ病患者の非機能的な情報処理の検証は、CBTの理論的背景の実証と新たな技法の開発を進展させた。しかし、うつ病の中核的な特徴である認知と感情の非機能的な相互作用がどのような脳機能によるものかは、近年のニューロイメージング研究の知見の蓄積に伴って明らかにされ始めたばかりである。

【うつ病のニューロイメージング研究】

Positron Emission Tomography (PET) や functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) などのニューロイメージングの方法は、心理実験遂行中の脳活動を測定することで、人間の心の働きとその脳局在の検討を可能にした。つまり、これらの方法を用いればうつ病の生物学的メカニズムと心理学的メカニズムの相互作用を検討することも可能になる。実際、近

1) 広島大学大学院精神神経医科学

Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University

年のニューロイメージング研究は、うつ病患者の特徴的な認知や感情の過程と関連した脳機能の知見を蓄積しつつあり、うつ病の認知モデルと関連した神経基盤が示唆されている。ここではうつ病の認知モデルとの関連が示唆されるニューロイメージング研究の知見を述べるとともに、うつ病における中核的な認知バイアスの一つであるネガティブな自己認知と関連したニューロイメージング研究を概説する。

うつ病における記憶バイアスは、ネガティブな事象の頭在記憶の促進や過度に一般化された記憶として認められる。それと関連して、これまでにうつ病患者においてネガティブ刺激の符号化の促進に伴って扁桃体の活動上昇と扁桃体の活動上昇と関連した海馬や線条体の活動増加が報告されている¹¹⁾。さらに、Bremner et al²⁾はPETにおいて中性刺激語の符号におけるうつ病患者の海馬の糖代謝低下を示している。これらのことからネガティブな情動価を持つ刺激の記憶と関連して扁桃体や海馬などの辺縁系の機能亢進が見られることが示唆される。一方で、Keedwell et al¹²⁾はfMRIにおいて情動価を持つ自伝的記憶の想起に関しては、うつ病患者においてポジティブなイベントの想起に伴う内側前頭前野の活動増加がみられ、ネガティブなイベントの想起に伴って内側前頭前野の活動低下を示したことを報告している。これはうつ病患者がポジティブな記憶の想起の遂行に対する認知的負荷がネガティブ記憶の想起よりも大きいと解釈されている。これらの知見は、うつ病患者の記憶バイアスに内側前頭前野と辺縁系で構成されるネットワークの機能異常が関連することを示唆している。

うつ病患者の注意バイアスはネガティブ刺激に対する過剰な固着によるものと考えられているが、一方でニューロイメージング研究からはネガティブ刺激に対する固着が注意の脱抑制と関連することが示唆されている。Fales et al⁷⁾は中性刺激と恐怖表情の対呈示において恐怖刺激を無視する注意課題において、背外側前頭前野の活動低下がうつ病患者に見られることを報告している。また、Beavers et al¹⁾は、抑うつと注意制御に関連する脳機能を明らかにするために、抑うつ症状の評価尺度によって被験者を高抑うつ群と低抑うつ群に分類し、外的手がかり刺激と位置が一致もしくは不一致に呈示されたプローブ刺激に対してターゲット刺激であるかを反応するように求める外的制御手がかり課題を施行した。同時に測定されたfMRIの結果からは、高抑うつ群にお

いて手がかり刺激とプローブ刺激の位置が不一致の条件で背外側前頭前野や腹外側前頭前野の活動低下が示された。また、情動ストループ課題のネガティブ語に対する前帯状回の活動上昇がうつ病患者でも報告されている¹⁷⁾。これらの知見はうつ病患者においては前頭前野領域の活動低下と関連した扁桃体などの辺縁系の活動上昇が注意課題遂行時に生じることを意味しており、前頭前野の機能低下による注意制御の減弱に伴って辺縁系における情動処理が亢進することを示唆している。

解釈バイアスに関連する神経基盤はうつ病におけるネガティブ事象の自己関連づけの文脈から検討されているものもある。うつ病患者には、ネガティブな事象を自己に関連づけながら非機能的な思考の反復するという、反芻がみられる。反芻は結果として気分の悪化と行動の抑制を生じさせ、抑うつ症状を維持増悪する⁵⁾。Beckの認知モデルでは、うつ病患者特有の認知は自己・他者・未来と言った3つの領域(cognitive triad)を中心に生じるとされており、ネガティブな事象の自己関連づけは、うつ病における認知と情動の複雑な相互作用を理解する上で重要な現象である。そこで、筆者らはうつ病患者の特有の自己に関連したネガティブな認知が、内側前頭前野と腹側前帯状回の活動と関連すると仮定し、うつ病患者の特有な自己に対するネガティブな認知と関連した脳機能を検討することにした²⁰⁾。本研究では、自己に関連した認知を反映する課題として自己関連づけ課題を脳賦活課題(図1)として用いてうつ病患者13名と年齢性別をマッチングした健常対照者13名に対して自己関連づけ課題を実施し、課題遂行中の脳活動をMRIによって測定した。その結果、うつ病患者は健常対照者と比較して、ネガティブな形容詞が自分に当てはまるかどうかを判断している際に内側前頭前野、腹側前帯状回の脳領域の活動が有意に亢進していた。さらに、このときの内側前頭前野、腹側前帯状回の脳活動

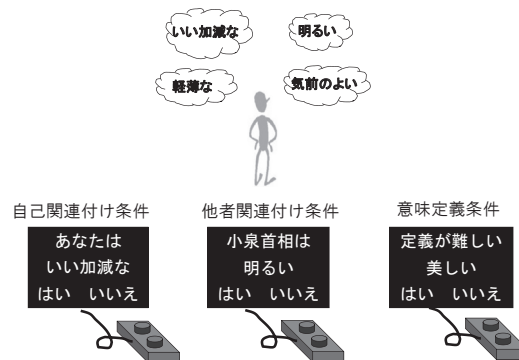


図1 自己関連付け課題

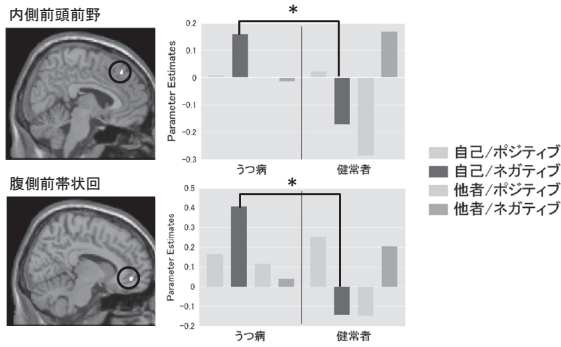


図2 うつ病の自己関連付け処理の脳活動の異常

はうつ病の重症度とも有意な正の相関を示し、sobel-testにより腹側前帯状回は内側前頭前野の活動とうつ病の重症度との間に媒介効果を持つことが示された。これらの結果により、うつ病患者の自己に対するネガティブな解釈が内側前頭前野と腹側前帯状回を含むネットワークと関連していることが明らかになった(図2)。

以上のうつ病の認知モデルに含まれる記憶・注意・解釈のバイアスに関するニューロイメージング研究の知見は、前頭前野と辺縁系の機能異常がこれらのバイアスの背景にあることを示唆している。よって、うつ病に対するCBTは、このような脳の機能障害に対して、より柔軟な思考や認知の学習、あるいは行動の変化を促すことでうつ病の治療を目指す心理療法と考えられる。ところが、うつ病に対するCBT神経科学的メカニズムは十分に議論されていない⁵⁾。それは、これまでCBTによる認知・感情・ストレスの変容とこれらの脳領域の機能の変化は分離して検討されており、CBTの神経科学的メカニズムがほとんど検討されていないためである。よって、うつ病の病態メカニズムを統合的に説明する理論やその理論に基づいて開発された

治療法も無い。うつ病の病態メカニズムの統合的理解および治療の発展のためには、CBTがうつ病の心理社会的要因に関連する脳機能にどのように影響するかを実証的に検討することが必要である。そこで、次にこれまでに行われたうつ病に対するCBTに関するニューロイメージング研究の知見を挙げて、うつ病に対するCBTの神経科学的メカニズムを議論する。

[うつ病に対する認知行動療法の神経科学的作用メカニズム] (表1)

Goldapple et al.⁹⁾やKennedy et al.¹³⁾などのPETの安静時研究では、CBTによって前頭前野や前帯状回の脳内糖代謝の変化が生じると報告されている。Goldapple et al.⁹⁾は未治療のうつ病患者をCBT群とパロキセチン投与群に分けて治療前後にPETの測定を安静時に行った。CBTとパロキセチンに共通して腹外側前頭前野皮質の代謝減少があり、CBTはパロキセチンとは異なり内即前頭前野皮質や外側前頭前野皮質、後部帯状回皮質の代謝減少と背側前帯状回の代謝増加がみられた。また、Kennedy et al.¹³⁾ではうつ病患者をCBT群とVenlafaxine投与群に分けて治療前後のPETによって測定された脳代謝を比較した。両群ともに治療後には眼窩前頭皮質と内側前頭前野の代謝減少と頭頂皮質の代謝増加がみられた。しかし、CBT群ではVenlafaxine投与群と異なり、後部帯状回と視床、島の代謝減少と下側頭部皮質と膝下前帯状回皮質の代謝増加がみられた。この2つの安静時研究からは、CBTが高次認知機能を担う前頭皮質領域に直接的に作用し、認知機能の変化が皮質下領域での情

表1 うつ病に対する認知行動療法の脳機能画像研究

Authors Published	Trial size Treatment	Functional imaging technique.	Results		
			decrease	increase	
Goldapple et al. (2004)	N=14:CBT N=13:Paroxetine	FDG-PET	Resting state	DLPFC VLPFC MPFC PCC OFC	hippo dACC subgenual ACC
Kennedy et al. (2007)	N=12:CBT N=12:Venlafaxine	FDG-PET	Resting state	MPFC PCC	
Fu et al. (2008)	N=16:CBT N=16: Healthy control	fMRI	Implicit face recognition task	amygdala PCC	DLPFC dACC
DeRubeis et al.(2008)	N=9:CBT N=24:Healthy control	fMRI	Digit sorting task Personal relevance task	amygdala	DLPFC
Dichter et al.(2009)	N=9:CBT N=24:Healthy control	fMRI	Reward selection and feedback task	(reward selection) L amygdala L DLPFC (reward anticipation) L inferior temporal cortex	(reward selection) L putamen L dACC (reward anticipation) L DLPFC
Ritchey et al. (2011)	N=22:CBT N=14:Matched control	fMRI	Emotion evaluation task	amygdala (negative stimuli) VLPFC	R ACC L caudate MPFC Amygdala (positive stimuli)

動反応を抑制するという Top-down modulation の作用メカニズムが示唆される。つまり、CBT は直接的に情動反応を担う皮質下領域を制御するのではなく、前頭皮質における認知や行動といった高次の精神機能の変化を通じてうつ症状の改善をもたらすと考えられる。

次に、PET よりも空間解像度が高く、心理的課題を課した fMRI によるニューロイメージング研究を挙げる。Fu et al.⁸⁾ は、未治療の急性期の大うつ病性障害の患者に対して 16 週間の個人 CBT を実施し、CBT 前後の脳活動の変化を fMRI で測定した。また、健常者に CBT を行わず、16 週間の間隔を空けて 2 回の fMRI 測定を行った。この研究ではネガティブな情動処理の促進がうつ病の中核的特徴であると位置づけており、fMRI の最中には悲しみ表情の程度が異なる男女の顔刺激を被験者に呈示し、顔刺激の性別を判断する潜在的顔表情認知課題を実施している。その結果、CBT 前では、うつ病患者は扁桃体の脳活動が健常者よりも有意に上昇していたが、CBT 後には扁桃体の活動が健常者と同等まで低下することを報告している。

DeRubeis et al.⁶⁾ は、うつ病患者に対して 16 週間の CBT を施行し、CBT の前後で脳活動を fMRI によって測定した予備的検討を行っている。また、健常者を比較対象として 1 回の fMRI 測定を行った。fMRI 測定は情動価を持つ単語が被験者自身の性格や能力に当てはまるかを評価する自己関連性判断課題と数個の数字を順番に並び替えて記憶し、並び替えられた数字の中から特定の数字を見つけ出す Digit sorting test を行っている際に行われた。この研究では扁桃体と背外側前頭前野に焦点を当てて解析されており、CBT を行うことにより自己関連性判断課題を遂行中の扁桃体の活動が有意に低下し、さらに Digit sorting test 遂行中の背外側前頭前野の活動が有意に上昇した。これらの脳部位の活動は CBT 後には健常者と同等の水準に変化していた。このことから CBT が背外側前頭前野の機能を高めることで扁桃体における情動処理を制御することが示唆された。

また、Dichter et al.³⁾ は、うつ病患者に対して CBT の技法の一つである行動活性化療法を平均 11.4 週行い、行動活性化療法前後の脳活動の変化を比較した。健常者もうつ病患者と同様の間隔を空けて 2 回の fMRI 測定を行った。被験者は報酬の量と報酬が与えられる確率が異なる選択肢を選ぶ報酬選択課題を行い、課題遂行中の脳活動を fMRI で測定

した。行動活性化療法の結果、扁桃体や眼窩前頭皮質、尾状核の有意な活動減少と背外側前頭前野や背側前帯状回、被殻などの有意な活動増加が示された。この結果は、線条体を含んだ報酬・罰システムに対する CBT の作用を示唆している。さらに、Dichter et al.⁴⁾ は先の研究と同じ対象に対して、不快あるいは中性の画像刺激が呈示される中で特定のターゲットを挿入し、そのターゲットが呈示されたときにボタン押しを行う Cognitive control task を行っている。その結果、行動活性化療法によって眼窩前頭皮質や背外側前帯状回、背側前帯状回の活動減少がみられており、行動活性化療法が報酬・罰システムだけでなく高次認知機能を担う脳部位にも作用することが明らかにされた。

さらに、Ritchey et al.¹⁸⁾ はうつ病患者に平均 21 週間の CBT を行い、情動画像の情動価（快・不快・中性）を評価する課題を行っている最中の脳活動を fMRI で測定し、CBT 前後の変化を比較した。その結果、扁桃体の活動は CBT 前にはどの情動価に対しても活動の変化を示さなかったが、CBT 後には快情動価画像に対しては活動増加がみられ、不快、中性情動価画像に対しては活動が減少することが示された。このような扁桃体の活動のパターンからは、うつ病において扁桃体が持続的に機能亢進するという機能障害を起こしており、CBT が扁桃体の機能を正常化させる働きを持つことが示唆される。

ここまでの fMRI 研究の知見は、認知あるいは情動のどちらか一側面に注目して CBT の影響を検討しており、情動刺激に対する認知に関連した脳機能に CBT がどのような影響を与えるかは検討されていない。そこで、われわれは情動刺激を用いた自己関連づけ課題を用いて、CBT 前後の脳機能の変化を検討した²¹⁾。うつ病患者（23 例）では CBT 開始前と終了後の 2 回測定し、健常者（15 例）は CBGT と同様の期間（約 3 ヶ月）の間隔を空けて 2 回測定を行った。CBT の結果、Beck 抑うつ尺度の得点は平均 21.4 点から平均 13.1 点に低下し、抑うつ症状の有意な改善がみられた。fMRI の結果に関しては、うつ病患者ではポジティブ刺激の自己関連づけにおいて CBT 後に内側前頭前野、腹側前帯状回の活動が有意に上昇し、ネガティブ刺激の自己関連づけにおいてこれらの領域の活動が有意に低下した。健常者では 3 ヶ月前後の変化はみられなかった。つまり、自己関連づけ処理によってネガティブな認

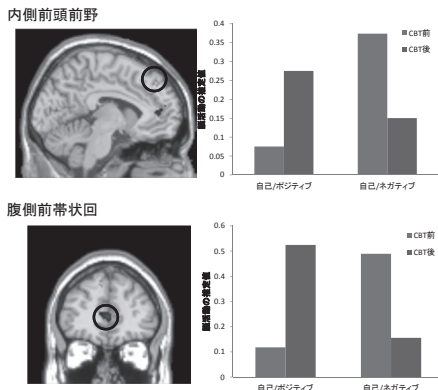


図3 うつ病の認知行動療法による脳活動の変化

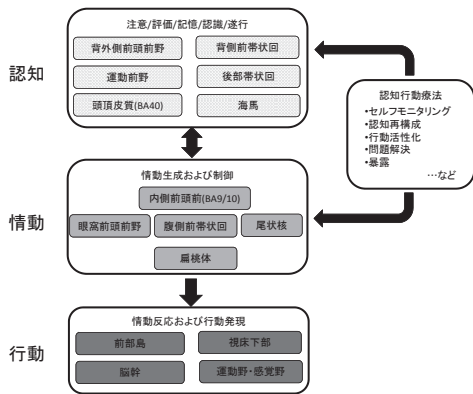


図4 うつ病の認知行動療法の脳内基盤

知が促進され、それが反復的に生じることでうつ病が維持・増悪すると考えられる (図3)。

これらのニューロイメージング研究の知見は、これまでうつ病において機能障害がみられるとされてきた前頭皮質や辺縁系の部位に対してCBTが直接作用することにより治療効果をもたらされることを明らかにした。CBTによって活動が変化する脳領域は、うつ病患者のネガティブな認知と感情の相互作用の神経基盤であり、CBTによる認知と感情の適応的な変化が直接的に脳機能の変化と結びつくことを示唆している。しかし、うつ病は複雑な認知・感情・身体的ストレスの相互作用によるシステム障害であり、CBTは単一の技法ではなく複数の技法を用いたパッケージとして提供される精神療法である。よって、うつ病に対するCBTは、CBTの技法の違いによって脳機能に対する影響も異なると考えられる。この仮説に基づけば、セルフモニタリングや認知再構成などの高次の認知機能に対してアプローチする技法は前頭皮質領域に対して作用し、行動活性化や曝露のような行動にアプローチする技法は線条体や扁桃体などの報酬/罰のモジュールに作用すると考えられる (図4)。だが、これまでCBTの構成要素ごとに脳機能への影響を検討した研

究はなく、各技法の作用機序の違いや技法の相互作用には不明な点が多い。

【おわりに】

これまで、うつ病に対するCBTのメカニズムは心理学的事象として扱われており、そのメカニズムの検討は症状と社会的適応の変化の測定や主観的体験の評価、行動などの心理的変数の測定を通して行われてきた。しかし、本稿で挙げたような近年のニューロイメージング研究の知見は、CBTによる心理学的事象の変化が脳機能と関連することを示している。このようにCBTが脳のどの領域に対してどのような変化をもたらすかを明らかにすることで、うつ病の病態メカニズムの解明だけでなく新たなCBTの技法開発にも役立つはずである。すでに、特定の脳領域の活動をfMRIの測定を通してうつ病患者にフィードバックするNeuro-feedbackを通して、直接的に脳活動をセルフコントロールすることで症状が改善するという報告がされている¹⁵⁾。今後脳情報の解釈を進め、CBTの神経科学的メカニズムが明らかにするとともに、それらの知見を元にしたNeuro-feedbackのような新たな介入方法の開発の進展が期待される。

文 献

- 1) Beevers CG, Clasen P, Stice E et al, Depression symptoms and cognitive control of emotion cues: a functional magnetic resonance imaging study. Neuroscience.167: 97-103, 2010.
- 2) Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E et al, Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. The American Journal of Psychiatry. 2004; 161 (4): 637-45.
- 3) Dichter GS, Felder JN, Petty C et al. The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression. Biol Psychiatry. 66: 886-97, 2009.
- 4) Dichter GS, Felder JN, Smoski MJ, The effects of Brief Behavioral Activation Therapy for Depression on cognitive control in affec-

- tive contexts : An fMRI investigation. *Journal of Affective Disorders*. 126 : 236-44, 2010.
- 5) Disner SG, Beevers CG, Haigh E a P, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature reviews. Neuroscience*. 12 467-77, 2011.
 - 6) DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression : treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 9 : 788-96, 2008 ; .
 - 7) Fales CL, Barch DM, Rundle MM et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry*. 63 : 377-84, 2008
 - 8) Fu CH, Williams SC, Cleare AJ et al. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry*. 64 : 505-12, 2008.
 - 9) Goldapple K, Segal Z, Garson C et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression : treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 61 : 34-41, 2004.
 - 10) Gotlib, IH. Joorman J. Cognition and depression : current status and future directions. *Annual review of clinical psychology* 6 : 285-312, 2010.
 - 11) Hamilton JP, Gotlib IH. Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biological psychiatry*. 63 : 1155-62, 2008.
 - 12) Keedwell PA, Andrew C, Williams SCR et al. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biological psychiatry*. 58 : 495-503, 2005.
 - 13) Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV et al. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 164 : 778-88, 2007.
 - 14) Lawson C, MacLeod C, Hammond G. Interpretation revealed in the blink of an eye : depressive bias in the resolution of ambiguity. *Journal of Abnormal Psychology*. 111 : 321-8, 2002.
 - 15) Linden DEJ, Habes I, Johnston SJ, et al. Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PloS one*. 7 : e38115, 2012.
 - 16) Matt GE, Vazquez C, Campbell WK. Mood-congruent recall of affectively toned stimuli : A meta-analytic review. *ClinPsycholRev*. 12 : 227-55, 1992.
 - 17) Mitterschiffthaler MT, Kumari V, Malhi GS et al. Neural response to pleasant stimuli in anhedonia : an fMRI study. *NeuroReport*. 14 : 177-82, 2003.
 - 18) Ritzey M, Dolcos F, Eddington KM et al. Neural correlates of emotional processing in depression : changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *Journal of psychiatric research*. 45 : 577-87, 2011.
 - 19) Yoon KL, Joorman J, Gotlib IH. Judging the intensity of facial expressions of emotion : depression-related biases in the processing of positive affect. *Journal of Abnormal Psychology*. 118 : 223-8, 2009.
 - 20) Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K et al. Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity. *J Affect Disord*. 122 : 76-85, 2010.
 - 21) Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K et al. Cognitive behavioral therapy for depression reduces hyperactivity in the medial prefrontal cortex and the ventral anterior cingulate cortex associated with self-referential processing of negative emotion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* (in press)
 - 22) Williams JMG, Barnhofer T, Crane C et al. Autobiographical Memory Specificity and Emotional Disorder. *Psychological Bulletin*. 133 : 122-48, 2007.