

特集 1 気分障害の MRI 研究からわかる、寛解と回復に関連した神経回路基盤

2. うつ病における認知行動療法の効果と脳画像変化
—主に functional connectivity と dynamic functional connectivity の変化—

片山奈理子*

抄録：うつ病は罹患率が高くその社会的および経済的な損失は甚大である。近年、脳画像研究の発達が著しく、うつ病の病態解明や治療の新たな可能性を探るべく、さまざまなアプローチが試みられている。わが国でも、AMED 国際脳課題「気分障害における寛解と回復に関連した神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究 (L/R study)」として大規模な多施設共同脳画像縦断研究が行われ、薬物療法、認知行動療法、電気けいれん療法、反復経頭蓋磁気刺激療法といったうつ病の代表的な治療法の前後での脳 MRI データを収集し、その治療効果やメカニズムの解明に取り組んだ。本稿ではうつ病における認知行動療法の効果と脳画像変化として、主に functional connectivity と dynamic functional connectivity の変化に注目して総説する。多様な症状が現れるうつ病の治療において、国際脳の大規模脳画像研究の知見が、脳内変化を想定した効果的な治療法の確立と治療戦略の構築に貢献することを期待する。

日本生物学的精神医学会誌 35 (4) : 163–167, 2024

Key words : major depressive disorder, functional MRI, cognitive behavioral therapy, functional connectivity

うつ病は、世界で3億人以上が罹患する、罹患率が非常に高く、多くの人々の生活に深刻な影響を及ぼす一般的な精神疾患である。うつ病の標準的な治療である、薬物療法、認知行動療法 (cognitive behavioral therapy : CBT)、電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT)、反復経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS) を行っても、寛解に至る患者は60%程度と言われている。その社会的および経済的な負担は計り知れず、治療による寛解が達成されない場合、患者の日常生活における質の低下、仕事や家庭での機能不全、さらには自殺リスクの増加など、多方面にわたる影響が懸念されている。

近年、脳画像研究の発達が著しく、うつ病の病態解明や治療の新たな可能性を探るべく、さまざまなアプローチが試みられている。わが国でも、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development : AMED) 国際脳課題「気分障害における寛解と回復に関連した

神経回路基盤の解明に資する縦断 MRI 研究 (L/R study)」として大規模な多施設共同脳画像縦断研究が行われ、薬物療法、CBT、ECTまたはrTMSといったうつ病の代表的な治療法の前後での脳磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) データを収集し、その治療効果やメカニズムの解明に取り組んだ。この研究は、うつ病の根底にある神経回路の変化を明らかにし、より効果的な治療法の開発につながることを期待されている。本稿ではうつ病におけるCBTの効果と脳画像変化として、主に functional connectivity と dynamic functional connectivity の変化に注目して総説する。

うつ病は、一日中気分が沈んでいる状態 (抑うつ気分)、物事に興味や喜びを感じられない (興味・喜びの喪失)、将来に希望がもてない (絶望感)、疲れやすい (易疲労感)、睡眠障害に悩まされる (睡眠障害)、食欲が落ちる (食欲不振)、反芻思考に陥るなど、多岐にわたる症状によって特徴づけられる。これまでのうつ病における画像研究では、その多様

Effects of cognitive-behavioral therapy and its brain imaging alterations in depressed patients, mainly functional connectivity and dynamic functional connectivity

* 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町35) Nariko Katayama : Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

【片山奈理子 E-mail : narikoktym@keio.jp】

な症状に關与する脳領域の機能変化が報告されている。主に①自動的または無意識的な感情の調節に關与している内側前頭前野 (medial prefrontal cortex : mPFC) と前帯状皮質 (anterior cingulate cortex : ACC) の機能異常, ②認知のコントロールと意識的な感情調節に關与する腹外側前頭前野 (ventrolateral prefrontal cortex : vlPFC) と背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex : dlPFC) の機能低下, ③感情的な反応と報酬系に關与する扁桃核や腹側線条体を含む辺縁系の脳領域の過活動や機能異常, が報告されている^{14, 4)}。さらに, 前頭前皮質 (prefrontal cortex : PFC) の前方に位置する前頭極 (ブロードマン 10 野 [Brodmann area 10 : BA10]) は, 高次の社会的, 感情的, 認知的処理の総合的な役割を担っている脳領域と言われ^{6, 2)}, うつ病患者においては, 自己参照プロセス^{9, 20)} や否定的な反復思考 (反芻思考 : rumination)¹⁰⁾, 未来について考えること (未来性思考 : future thinking)⁷⁾ に關連する行動や感情の障害に寄与すると考えられ, 注目されている。

以上のようなうつ病における脳機能異常を基盤として, DeRubeis らは 2008 年に, 認知の変容をもたらす CBT は, 認知や意識的な感情のコントロールを担う PFC の機能を増強させることにより, 原始的な感情と報酬系の調節を行う扁桃核の過活動を低下させる top-down 的な効果があり, 一方, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) などの薬物療法は直接的に扁桃核の過活動を抑えることにより, PFC の機能を増加させる bottom-up 的な効果があるという仮説を提唱した³⁾。CBT は, 患者が抱える否定的な思考パターンや行動を変えることに焦点を当てた心理療法であり, 薬物療法と組み合わせることで, より高い寛解率を達成し, 治療終了後の高い維持効果が知られている¹⁵⁾。この CBT による脳への影響を理解するために, task-based 機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) や resting-fMRI といった脳機能画像技術を用いた研究結果が報告されている。ここでは, 以前筆者らの研究チームが行った研究を紹介する。うつ病によって未来に対する認知が否定的になることは, CBT の創始者であるアーロン・ベックのうつ病における否定的な認知の 3 徴としても知られている。うつ病患者は自分の将来について「何をやってもうまくいかないだろう」「将来には希望がない」などと悲観的に考え, 将来について考えることが非常に困難になる。その未来に關する否定的な認知は,

希死念慮を生み, 自殺にもつながる非常に重要な症状である。これまで健常者における未来を想像するときに関与する脳部位として, BA10 が注目されており, 筆者らはその未来を想像するときの BA10 の活動がうつ病では健常者に比べて過活動になっていることを以前報告した¹¹⁾。CBT は, うつ病の未来に対する否定的な認知を是正し, 長期的な目標を設定し, その目標を達成するための問題解決の技法を学んでいき, 気分を改善させる精神療法の一つである。しかし, その未来を考えているときの脳神経活動に対する CBT の効果を検討した研究はなく未解明であった。そのため筆者らは, うつ病患者に対して週 1 回約 45 分間の CBT を 16 回行う CBT 群と, 認知の変容を促さない, いわゆるカウンセリングを行う talking control 群 (TC 群) にランダム化し, 比較試験を行った。その結果, 未来を想像しているときの BA10 の活動が CBT 群では低下 (正常化) し, TC 群では変化がなかった (図 1)¹²⁾。将来について想像して解答するまでの時間を計った反応時間も CBT 群では短縮したが, TC 群では変化がなかった¹⁾。さらに安静時の functional connectivity は, BA10 と側坐核の結合性の変化が両群で差を認め, その変化は治療終了 1 年後の臨床症状と相関があった (図 2)¹³⁾。将来に対して悲観的であるうつ病患者が CBT によって未来性思考中の BA10 機能が改善し, CBT 終了半年後のポジティブな自動思考 (ふと頭のなかに浮かんでくる考えやイメージ) とも相関していたことから, CBT は TC とは異なる治療メカニズムにより, 脳機能を改善させることが示唆された。

筆者らの研究結果も含め, CBT の前後では主に PFC や BA10 の活動改善, さらには fronto-limbic 間の連結性の増強が報告されている¹⁷⁾。Dunlop BW らは, うつ病の寛解群では共通の functional connectivity の変化と, その寛解群のなかでも CBT や薬物療法に特異的な変化があると報告しており, 各々の治療法が患者の感情処理や認知制御をどのように改善させるのか, その具体的なメカニズムを示唆している⁵⁾。また近年, time-varying functional connectivity (TVFC) や dynamic functional connectivity という脳領域間の相互作用が時間的にどのように変化するのか, または脳内のネットワークが経時的にどのように推移するのかを詳細に検討することに注目が集まっている。

現在, 筆者らうつ病の症状のなかでも, 反芻思考に關連する脳機能画像変化の検証を行っている。反芻思考とは, 自己参照的で否定的なこと (過去の

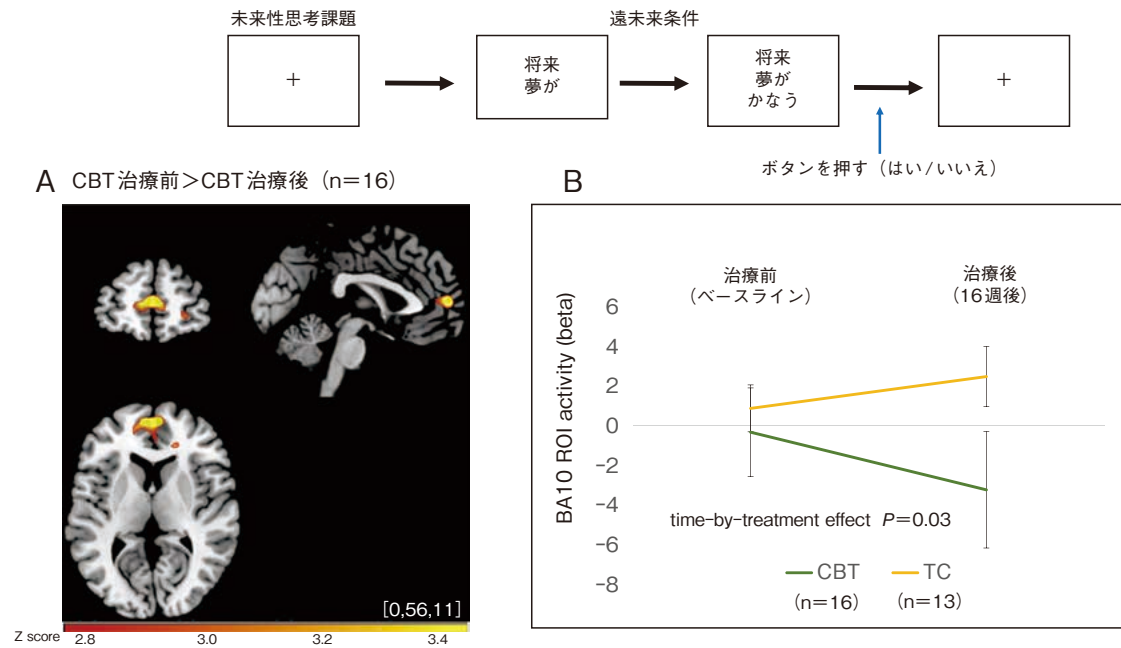


図1 task-based fMRI を用いて CBT と TC の治療前後での脳機能変化を比較した結果

上段：task-based fMRI で用いた未来性思考課題（遠い将来を想像する条件）

下段 A と B：CBT の治療後は治療前と比べて遠い将来を考えるとときの BA10 の活動が減少し ($t = 3.00$, $df = 15$, $P = 0.009$)、TC では変化がなかった。CBT:cognitive behavioral therapy, TC:talking control (Katayama N, et al : J Affect Disord, 298 (Pt A) : 644-655. 2022¹²⁾ を改変して引用)

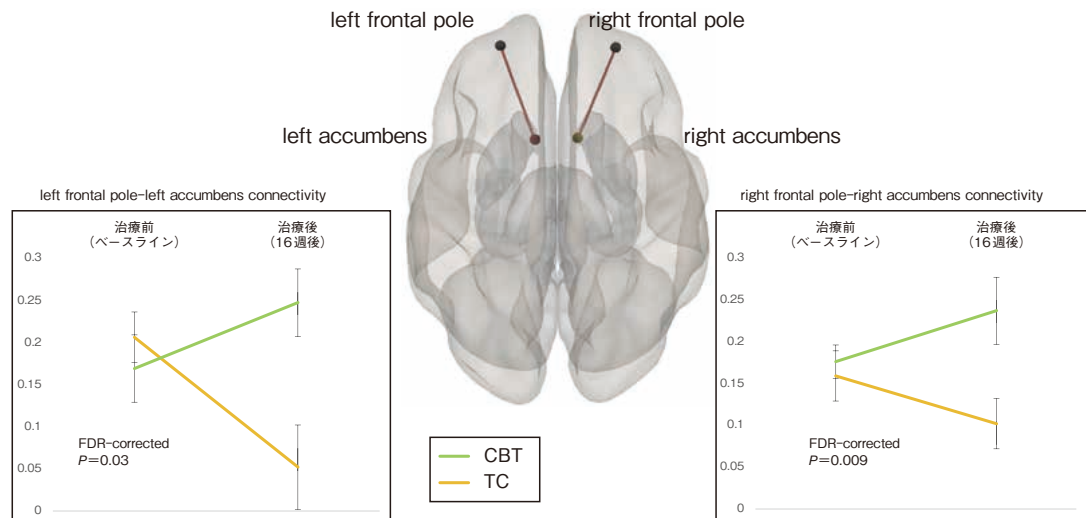


図2 resting-fMRI を用いて CBT と TC の治療前後での脳機能変化を比較した結果

前頭極 (frontal pole) と側座核 (accumbens) の機能的結合が CBT 後には両側性に増強し TC との交互作用を認めた。CBT : cognitive behavioral therapy, TC : talking control (Katayama N, et al : Psychiatry Res Neuroimaging, 332 : 111643. 2023¹³⁾ を改変して引用)

出来事、特にネガティブな体験、自分の心配事や問題) について繰り返し思い出し、それについて深く考えこむ状態であり、近年うつ病の慢性化や再燃・再発のリスクとして重要視されている¹⁶⁾。健常者も問題に対して具体的かつ目標指向的に繰り返して深く熟考すること (reflection) はあるが、うつ病患者は、抽象的かつ非機能的でネガティブな思考の繰

り返し (brooding) に囚われる傾向がある。うつ病の治療のなかでも CBT による反芻思考への効果は、大きな注目が集まっている¹⁹⁾。反芻思考と脳機能の関係では、デフォルトモードネットワーク (default mode network : DMN) とよばれる mid-line 脳領域を中心とした活動が報告されている⁸⁾。うつ病の TVFC 解析を用いた研究では、うつ病では DMN の

滞在時間の延長がみられ、抑うつ重症度との相関などが報告されている¹⁸⁾。筆者らは大規模な L/R study のデータを用いて、うつ病の反芻思考に関連する TVFC 解析を行った。CBT 前後と薬物療法前後では DMN の時間的変化が異なることなど興味深い結果を得ている。これらの TVFC 解析を用いた研究は、CBT がうつ病患者の脳ネットワークにおけるこれらの不健康な思考パターンをどのように変化させるかについて、貴重な知見を提供すると考えられる。

これらの脳機能に関する研究成果は、CBT やほかの治療法がうつ病の症状改善にどのように寄与するか、その科学的根拠を強化するものである。さらに、脳画像研究から得られる知見は、個々の患者に合わせたより効果的な治療法の選択や、新たな治療戦略の開発に大きく貢献することが期待されている。今後も、うつ病治療に関するこれらの研究は、疾患の根本的な理解を深め、患者の生活の質の向上につながる重要な役割を果たすことが期待される。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Amano M, Katayama N, Umeda S, et al (2023) The effect of cognitive behavioral therapy on future thinking in patients with major depressive disorder : a randomized controlled trial. *Front Psychiatry*, 14 : 997154.
- 2) Burgess PW, Dumontheil I and Gilbert SJ (2007) The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci*, 11 (7) : 290-298.
- 3) DeRubeis RJ, Siegle GJ and Hollon SD (2008) Cognitive therapy versus medication for depression : treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, 9 (10) : 788-796.
- 4) Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, et al (2011) Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*, 12 (8) : 467-477.
- 5) Dunlop BW, Cha J, Choi KS, et al (2023) Shared and unique changes in brain connectivity among depressed patients after remission with pharmacotherapy versus psychotherapy. *Am J Psychiatry*, 180 (3) : 218-229.
- 6) Gilbert SJ, Gonen-Yaacovi G, Benoit RG, et al (2010) Distinct functional connectivity associated with lateral versus medial rostral prefrontal cortex : a meta-analysis. *Neuroimage*, 53 (4) : 1359-1367.
- 7) Hach S, Tippett LJ and Addis DR (2014) Neural changes associated with the generation of specific past and future events in depression. *Neuropsychologia*, 65 : 41-55.
- 8) Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, et al (2012) Functional neuroimaging of major depressive disorder : a meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *Am J Psychiatry*, 169 (7) : 693-703.
- 9) Johnson MK, Nolen-Hoeksema S, Mitchell KJ, et al (2009) Medial cortex activity, self-reflection and depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4 (4) : 313-327.
- 10) Jones NP, Fournier JC and Stone LB (2017) Neural correlates of autobiographical problem-solving deficits associated with rumination in depression. *J Affect Disord*, 218 : 210-216.
- 11) Katayama N, Nakagawa A, Umeda S, et al (2019) Frontopolar cortex activation associated with pessimistic future-thinking in adults with major depressive disorder. *Neuroimage Clin*, 23 : 101877.
- 12) Katayama N, Nakagawa A, Umeda S, et al (2022) Cognitive behavioral therapy effects on frontopolar cortex function during future thinking in major depressive disorder : a randomized clinical trial. *J Affect Disord*, 298 (Pt A) : 644-655.
- 13) Katayama N, Nakagawa A, Umeda S, et al (2023) Functional connectivity changes between frontopolar cortex and nucleus accumbens following cognitive behavioral therapy in major depression : a randomized clinical trial. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 332 : 111643.
- 14) Kupfer DJ, Frank E and Phillips ML (2012) Major depressive disorder : new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*, 379 (9820) : 1045-1055.
- 15) Nakagawa A, Mitsuda D, Sado M, et al (2017) Effectiveness of supplementary cognitive-behavioral therapy for pharmacotherapy-resistant depression : a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 78 (8) : 1126-1135.
- 16) Nolen-Hoeksema S, Wisco BE and Lyubomirsky S (2008) Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci*, 3 (5) : 400-424.
- 17) Nord CL, Barrett LF, Lindquist KA, et al (2021)

- Neural effects of antidepressant medication and psychological treatments : a quantitative synthesis across three meta-analyses. *Br J Psychiatry*, 219 (4) : 546-550.
- 18) Piguet C, Karahanoglu FI, Saccaro LF, et al (2021) Mood disorders disrupt the functional dynamics, not spatial organization of brain resting state networks. *Neuroimage Clin*, 32 : 102833.
- 19) Watkins ER, Mullan E, Wingrove J, et al (2011) Rumination-focused cognitive-behavioural therapy for residual depression : phase II randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 199 (4) : 317-322.
- 20) Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, et al (2014) Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9 (4) : 487-493.

■ ABSTRACT

Effects of cognitive-behavioral therapy and its brain imaging alterations in depressed patients, mainly functional connectivity and dynamic functional connectivity

Nariko Katayama

Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

Depressed patients are highly prevalent and their social and economic losses are enormous. In recent years, brain imaging studies have made remarkable progress, and various approaches have been attempted to elucidate the pathophysiology of depressed patients and to explore new possibilities for their treatment. In Japan, a large-scale multicenter longitudinal brain imaging study was conducted. We collected brain MRI data before and after typical treatments for depression : pharmacotherapy, cognitive-behavioral therapy, electroconvulsive therapy, and repeated transcranial magnetic stimulation to elucidate the treatment effects and mechanisms. In this paper, we reviewed the effects of cognitive-behavioral therapy and brain imaging alterations in depressed patients, focusing mainly on alterations in functional connectivity and dynamic functional connectivity. In the treatment of depressed patients with various symptoms, we hope that the findings of the large brain imaging study will contribute to the establishment of effective treatment methods and therapeutic strategies based on the assumption of alterations in the brain.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (4) : 163-167, 2024)
