

# うつ病患者の認知障害メカニズムに関する精神生理学的検討

上田 一貴

広島大学大学院生物圏科学研究科

## Psychophysiological study of the mechanism of cognitive dysfunction in patients with depression

Kazutaka UEDA

*Graduate School of Biosphere Sciences, Hiroshima University,  
Kagamiyama 1-7-1, Higashi-Hiroshima 739-8521, Japan*

### 要 旨

#### 第1章 うつ病研究の現状と問題点

うつ病は、米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition : DSM-IV）では、気分障害の一つに分類されている。その症状は大うつ病エピソードとしてまとめられており、憂うつで、悲しいなどの抑うつ気分がみられ、興味または喜びの喪失、精神運動性の焦燥または制止、思考力や集中力の減退または決断困難、自殺念慮・企図があるとされている。DSM-IVでは、気分障害を大うつ病エピソードのみを持つうつ病性障害と、気分が持続的に高揚するなどの躁病エピソードを併せ持った双極性障害の2つに大別している。さらに、うつ病性障害は大うつ病性障害、症状の軽い気分変調性障害、特定不能のうつ病性障害に分類されている。本研究では、大うつ病エピソードのみを持つ典型的なうつ病である大うつ病性障害を対象とする。

多くの疫学的研究において、うつ病の有病率は近年増加の傾向にあると指摘されている（e.g., Kessler et al., 2003）。また、日本では、1998年以降、年間自殺者数が3万人を突破し（警視庁生活安全局地域課, 2003）、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、自殺の原因として、うつ病が強く関与していることが指摘されており（高橋, 2000）、うつ病の病態解明は重要かつ緊急性の高い研究課題である。

うつ病患者が悲観的な考え方をすることは臨床的によく知られていたが、Beck（1976）は、それをうつ病に特徴的な認知であるとして抑うつ認知理論を提唱した。この理論では、抑うつスキーマが体系的な推論の誤りを引き起こし、さらに、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、ネガティブな自動思考の中でも、特に「将来に対するネガティブな予期」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、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た。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た。以上のうつ病に関する主要な認知理論から、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期する認知機能に障害があると考えられる。しかしながら、それらの理論の構成概念の基盤となる生理的システムについてはほとんど解明されていないのが現状である。うつ病の病態をより詳細に解明するために、うつ病患者の将来の予期に関する認知障害について、その生理学的基盤となる脳内認知メカニズムを明らかにする必要がある。

近年、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達により、脳内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（e.g., Bench et al., 1992）および前頭葉機能検査である言語流暢性課題遂行中（上田ら、2002）において、健常者と比較して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。神経心理学的研究において、前頭前野損傷患者では、不適切な情動反応がみられ、将来的には自分のためにならない行動を繰り返し行うことが知られている（e.g., Bechara et al., 1997）。

以上のことを考え合わせると、うつ病患者における将来に対するネガティブな予期は、将来の予期に関する前頭前野の機能障害により生じることが病態仮説として考えられる。本研究は、うつ病患者の認知障害メカニズムを、将来の予期に関する認知機能に焦点を当てて、脳内認知情報処理の側面から検討することを目的とした。なお本研究は、広島大学医学部倫理委員会の承認を受けたプロトコルに従い、実験参加者には書面によって研究の目的と内容を説明し、文書による同意を得た上で行なった。

## 第2章 うつ病患者の将来に生じる事象の情動的評価に関する脳機能障害メカニズム

本章では、うつ病患者の将来に生じる事象の情動的評価に関する脳機能障害メカニズムについて検討した。快・不快・中性の情動的内容を持つ情動喚起スライドを用いた予期的反応課題遂行中の脳活動をfMRIにより計測し、以下のことを明らかにした。

健常者における検討において、将来に生じる情動事象の予期には前頭前野を含む脳内ネットワークが関与していることが明らかとなった。快事象の予期には左前頭前野（左背外側前頭前野、左内側前頭前野）が関連しており、中性事象の予期においても左前頭前野（左背外側前頭前野、左腹外側前頭前野）が関連していることが示された。一方で、不快事象の予期には右前頭前野（右腹外側前頭前野、右内側前頭前野）、扁桃核、帯状回前部腹側領域を中心とした脳内ネットワークが関連していることが示され、これらの領域におけるトップダウン的処理によりネガティブ情報の入力が調節されている可能性が示唆された。

うつ病患者では、快事象の予期に関連した左背外側前頭前野の活動上昇、中性事象の予期に関連した左腹外側前頭前野の活動上昇はみられたが、健常者と比較して活動領域は小さく、他の左前頭前野領域の活動上昇は認められなかった。一方で、不快事象の予期に関しては、右前頭前野（右腹外側前頭前野、右内側前頭前野）、帯状回前部腹側領域の活動上昇がみられた。健常者と比較して、右腹外側前頭前野の活動領域は小さいものであったが、右内側前頭前野・帯状回前部腹側領域の活動領域は大きいものであった。

これらのことより、うつ病患者においては、前頭前野の機能障害により、将来に生じる事象の情動的評価に障害がみられることが示唆された。うつ病患者では、左前頭前野の機能低下により、将来に

生じる事象のポジティブあるいはニュートラルな評価が困難であり、また、右前頭前野・帯状回前部腹側領域を含む脳内ネットワークの機能障害により、将来の事象のネガティブな評価やネガティブ情報の入力調節に障害がある可能性が示された。これらのことにより、将来に対するネガティブな予期などの認知障害が生じると考えられる。

### 第3章 うつ病患者の将来の報酬予期に関する脳機能障害メカニズム

本章では、うつ病患者の将来の報酬予期に関する脳機能障害メカニズムを検討するために、将来の報酬予期に基づいた意志決定課題遂行中の脳活動をfMRIにより計測した。

健常者においては、将来の報酬予期に基づいた意志決定課題遂行中に、右前頭前野（右腹外側前頭前野、右背外側前頭前野）、帯状回前部背側領域、右頭頂葉、視床、基底核（淡蒼球）、左小脳の活動上昇がみられた。将来の報酬予期には、これらの領域のネットワークが重要であると考えられる。

一方、うつ病患者では、健常者と同様の領域において活動上昇が認められたが、健常者と比較して、右前頭前野、右頭頂葉、視床、左小脳の信号上昇率は有意に低いものであり、帯状回前部背側領域の活動領域は小さいことが示された。

以上の結果から、うつ病患者では右前頭前野、帯状回前部背側領域、右頭頂葉などの皮質領域、視床、小脳を含む脳内ネットワークの活動性低下により、将来の報酬予期や、反応抑制・衝動性のコントロールに関する機能が低下している可能性が示された。これにより、長期的な報酬評価が十分に行えず、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、衝動行為や自殺企図などの行動障害が生じていると考えられる。

### 第4章 総合考察

本論文は、うつ病患者における認知障害を脳内認知情報処理メカニズムの観点から検討した。うつ病患者の臨床症状により直結した脳機能の評価することが重要と考え、情動や報酬の予期に関連した認知課題を用いることによって、うつ病患者に特徴的にみられる将来に対する悲観的な認知に関連した脳内障害メカニズムを明らかにした。

本研究の結果から、将来に生じる事象の情動的評価に関して、うつ病患者では前頭前野・帯状回前部腹側領域を含む脳内ネットワークの機能障害により、将来に生じる事象のポジティブあるいはニュートラルな評価や、ネガティブな評価・入力処理に障害がある可能性が示された。また、うつ病患者では、将来の報酬予期に関連していると考えられる右前頭前野、帯状回前部背側領域を含む脳内ネットワークの活動性が低下していることが示された。以上のことから、うつ病患者では前頭前野を中心とした複数の脳内ネットワークの機能障害がみられ、それにより将来に対するネガティブな予期が生じていると考えられる。

今後、うつ病患者における脳内認知障害メカニズムをより包括的に捉えるために、Beckの抑うつ認知理論における自己・世界に対するネガティブな認知、さらにスキーマのレベルに関する検討なども必要である。本研究におけるうつ病患者の脳機能評価を含めた認知研究は、最終的には、気分障害の診断や治療法の開発などに寄与することを期待するものである。脳機能画像法が認知行動療法などの精神療法の効果の客観的評価法となる可能性もある。また、重度のうつ病患者だけでなく、軽度のうつ症状における認知障害メカニズムの解明にも貢献することが期待できる。

## 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)
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. & Damasio, A. R. (1997) Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275, 1293-5.
- Beck, A. T. (1976) *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. Madison: International Universities Press.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Scott, L. C., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1992) The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychological Medicine*, 22, 607-15.
- 警察庁生活安全局地域課 (2003) 平成14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.
- 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.
- 上田一貴・岡本泰昌・岡田剛・山下英尚・森信繁・山脇成人 (2002) うつ病患者における前頭葉課題遂行中の脳機能評価 fMRIを用いて 分子精神医学 2、287-8.