

氏 名	岩山孝幸
学 位 の 種 類	博士（臨床心理学）
報 告 番 号	甲第546号
学位授与年月日	2020年3月31日
学位授与の要件	学位規則(昭和28年4月1日文部省令第9号) 第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	近赤外分光法（NIRS）を用いたうつ病および抑うつにおける 精神・心理的活動と前頭前野機能との関連の検討
審 査 委 員	（主査） 松永 美希 浅野 倫子 村松 太郎(慶應義塾大学医学部精神神経科准教授)

## I．論文の内容の要旨

### (1) 論文の構成

本論文は、本文 230 頁（A 4 判・ワープロ打ち；約 154,300 字）と付録 6 点からなる。構成は、下記記載のとおりである。

#### 論文要旨

#### 第 I 部 うつ病の社会問題化とその対策、これからの研究の方向性

##### I-1 うつ病の社会問題化

##### I-2 うつ病の基礎研究—神経・生化学、遺伝学的研究を中心に

##### I-3 うつ病における脳画像研究の意義—基礎研究と臨床の接点

#### 第 II 部 近赤外分光法（NIRS）の基礎と原理

##### II-1 近赤外分光法の原理

##### II-2 ヘモグロビン濃度変化のイメージング

##### II-3 近赤外分光法（NIRS）の利点と欠点

##### II-4 近赤外分光法（NIRS）データの解釈と妥当性

#### 第 III 部 近赤外分光法（NIRS）のうつ病への応用

##### III-1 近赤外分光法（NIRS）の臨床的応用の実際

##### III-2 うつ病に関する NIRS 研究

#### 第 IV 部 うつ病の病態メカニズムと脳機能の関連

##### IV-1 認知機能障害

##### IV-2 認知行動理論と神経生物学的理論の統合

##### IV-3 臨床心理学的介入に資する研究の方向性

#### 第 V 部 本研究の目的

##### V-1 治療的介入に資するうつ病の NIRS 研究に求められること

##### V-2 研究 1：抑うつ症状の重症度と NIRS データの関連について

##### V-3 研究 2：治療転帰による前頭前野機能の変化および NIRS データの変化の関連性について

##### V-4 研究 3：抑うつの認知を活性化させる自己関連づけと NIRS データの関連

##### V-5 研究 4：処理水準の違いが NIRS データに及ぼす影響について

#### 第 VI 部 研究 1

##### VI-1 目的

##### VI-2 方法

##### VI-3 結果

VI-4	考察
第 VII 部	研究 2
VII-1	目的
VII-2	方法
VII-3	結果
VII-4	考察
第 VIII 部	研究 3
VIII-1	目的
VIII-2	方法
VIII-3	結果
VIII-4	考察
第 IX 部	研究 4
IX-1	目的
IX-2	方法
IX-3	結果
IX-4	考察
第 X 部	総合考察
X-1	序論のまとめ
X-2	NIRS データに反映されるもの
X-3	今後の研究にむけてー展望
引用文献	
謝辞	
付録・資料	

## （２）論文の内容要旨

### 第Ⅰ部

現代社会におけるうつ病の現状と問題について概観したうえで、神経・生化学、遺伝学的研究を中心にレビューしている。うつ病は遺伝要因に比べて環境要因の関与が大きく、近年ではうつ病発症に至るモデルとして、エンドフェノタイプ（endophenotype）といういくつかの遺伝子が環境要因と関連することで精神疾患の発症に関与するモデルの存在を示し、脳機能に着目する必要性を指摘した。また脳機能画像法の中でも近赤外分光法（near - infrared spectroscopy; NIRS）を用いることで、医学的基礎研究と臨床心理学的研究をつなぎ、臨床心理学的介入の発展に資する研究を拡大できる可能性を示した。

### 第Ⅱ部

NIRS についてレビューした結果、NIRS は既存の脳機能画像法と比較すると脳深部の活動まで測定できないが、侵襲度が低く、繰り返しの測定が可能であることから、うつ病など精神疾患を対象とした臨床心理学的研究においては利点が多いことを明らかにした。

### 第Ⅲ部

うつ病を対象とした NIRS 研究をレビューした結果、NIRS は鑑別診断の補助としての応用的利用が中心であり、抑うつ症状やそれらの維持悪化に関連する心理的変数との検討や、縦断的な研究が不足していることを明らかにした。

### 第Ⅳ部

既存の脳機能画像法による研究をレビューした結果、うつ病において NIRS 研究を行う場合は、注意や実行機能などに関連する腹外側前頭前野（VLPFC）や背外側前頭前野（DLPFC）などの外側部が関心領域とされることが多いことが明らかとなった。しかしながら、臨床心理学的介入に NIRS を活かしていくためには、抑うつ症状の遷延と関連する自己参照的思考などの抑うつの認知と関連する内側前頭前野（MPFC）も関心領域とした研究が必要となることも示された。

### 第Ⅴ部

第Ⅰ部から第Ⅳ部までの要点を整理し、臨床心理学的介入に NIRS を用いる際に生じる問題について明らかにした。そして、それらにもとに、本研究における目的とのつながりを論じた。

## 第Ⅵ部

精神科外来に通院するうつ病患者を対象に、言語流暢性課題中の脳血流量変化をNIRSによって測定した（研究1）。抑うつ症状尺度を用いて重症度別に分析した結果、軽症群では左前頭前野（LPFC）領域の機能低下が確認された。一方、重症群では右前頭前野（RPFC）領域の機能低下も見られるなど、重症度の違いによって関連の見られる前頭前野領域が異なることが分かった。

## 第Ⅶ部

精神科外来に通院するうつ病患者を対象に、約2か月間の間隔をあけて、NIRSを2回測定し、治療転帰とNIRSデータとの関連について検討した（研究2）。2か月間の抑うつ症状変化によって部分寛解群と非寛解群にわけて分析したところ、非寛解群において前頭極（FP）領域における賦活亢進および左前頭前野（LPFC）領域における賦活低下が確認された。

## 第Ⅷ部

健常大学生を対象に、研究2で明らかになった前頭極（FP）領域を含む内側前頭前野（MPFC）が関連するとされる抑うつの認知がNIRSデータに反映されるかについて検討を行った（研究3）。ネガティブ語もしくはポジティブ語が自分の性格にあてはまるか否かを判断させる自己関連づけ課題を実施し、その課題中の脳血流変化を測定したところ、ネガティブ語において内側前頭前野（MPFC）領域および左前頭前野（LPFC）領域の賦活が確認された。これらの領域は、従来の脳機能画像研究でも、ネガティブ感情の処理や制御との関連が指摘されている領域であることから、NIRSデータにおいても同様の結果が示される可能性が明らかになった。

## 第Ⅸ部

NIRSが心理的介入の効果指標として利用可能かどうかを検討するため、健常大学生を対象に、研究3と同様の自己関連づけ課題に加えて、擬似的な心理的介入として処理水準の浅い形態処理課題（FPT）を実施した（研究4）。その結果、抑うつ傾向群において自己関連づけ課題（SRT）後に形態処理を行った際に、前頭前野領域全般の平均賦活量が低下していた。抑うつ傾向群ではネガティブな自己関連づけによって前頭前野領域が活性化したが、意味処理ではなく形態処

理を行うことで平均賦活量の低減がもたらされたものと思われる。

## 第X部

本研究における研究知見を総括した。抑うつの重症度や治療転帰の違いによって前頭前野の機能低下が見られる領域が異なったことから、NIRS を用いることで抑うつ症状と関連した脳機能の変化を測定できる可能性が示唆された。また、抑うつ症状の維持悪化に係る心理的変数と前頭前野との関連を明らかにでき、さらには、心理的変数をターゲットとした臨床心理学的介入の効果についても NIRS を用いて検証できる可能性が示されたと考える。

## II. 論文審査の結果の要旨

### (1) 論文の特徴

本論文は、NIRS の臨床心理学的介入での応用を目指して、うつ病あるいは抑うつ状態の前頭前野の活動を検討した研究である。うつ病の重症度や治療転帰の違いによって NIRS データを分析することで、うつ病患者の前頭前野機能とその変化を NIRS によって説明できるかどうかを検証している。また抑うつ状態における否定的な情報処理が、NIRS データにてどのように反映されるのかを明らかにしようとしている。

これらの一連の試みは、従来、主に精神疾患の鑑別診断補助が目的となっていた NIRS 研究の枠組みを拡張し、うつ病や抑うつ状態の前頭前野における活動を簡便性の高い NIRS にて明らかにしようとする挑戦的なものである。また、臨床心理学的にも、うつ病あるいは抑うつ状態の症状や転帰に関する NIRS データを蓄積する意義深いものである。さらには、臨床心理学的介入、おもには認知行動的介入によって前頭前野にどのような変化が生じるのかという、介入の効果を判断するうえでの重要な知見の蓄積にもつながる点で、臨床的にも画期的な成果である。

### (2) 論文の評価

本論文の評価は以下のとおりである。第1に、本研究は、うつ病の重症度や治療転帰の違いによって、前頭前野の機能低下がみられる領域が異なる可能性を示した点である。従来、うつ病の脳機能研究で用いられる fMRI(functional magnetic resonance imaging) や PET(positron emission tomography)などは

侵襲性があり、高価な機器であるが、侵襲性が低く安価な NIRS においてもうつ病の症状や変化を測定することが可能であり、それらの基準となるようなデータを集積できたことは大変意義深い。

また第 2 に、本論文は、うつ病あるいは抑うつ状態にある人を対象にした臨床心理学的介入の効果指標として NIRS を用いるうえで、どのような問題点があるかを先行研究の調査に基づき丁寧に整理したうえで、それらの解決にあたり実証的なデータを示した点である。これまでうつ病においては主に鑑別診断補助として用いられていた NIRS について、横断的のみならず、縦断的データを測定し、抑うつ変化と関連のある領域を明らかにできた点は、臨床的にも意義が高い。また抑うつ症状の維持悪化に関連のあるネガティブな認知・感情の賦活と制御に関連する領域を明らかにできたことも、臨床心理学的介入への応用に大きく近づくための知見となった。

第 3 には、模擬的ではあるが、臨床心理学的介入による NIRS データの変化を明らかにし、臨床心理学的介入の効果を確認するために重要な知見を集積できた点である。第 8 章で報告されているように、抑うつの認知を活性化させるような自己参照的課題をおこなったところ、抑うつ傾向群は非抑うつ傾向群に比べて前頭極領域や右前頭前野領域における賦活が確認され、従来の脳機能画像法と同様に、内側前頭前野といった抑うつの認知とその制御のプロセスと関連する領域の賦活が確認された。また、そのような抑うつの認知を活性化させた後に、性格特性語の意味を自分に引き付けて考えるのではなく、言葉の形態を考えさせるような処理水準の浅い課題をおこなった結果、抑うつ傾向群にのみ平均賦活量の低減が確認された。このような結果から、臨床心理学的介入の対象となる抑うつの認知や、その介入の効果も NIRS データによって確認できる可能性が示された。しかしながら、これらの研究は、抑うつ傾向のある大学生を対象にした研究であったため、うつ病患者をはじめとした臨床群においても今回の結果を再現できるかどうかはさらなる検討が必要である。

また全体として、うつ病という疾患の多様性や複雑性に考慮する必要があるという指摘があった。実際に、本研究では、対象の重症度や病相の違いによっても、関連のある脳領域やパターンが異なっていることから、NIRS データの解釈には慎重さが求められる。しかしその一方で、うつ病の多様性や複雑性を示せたことも本研究の意義の一つであると評価した。

なお、本審査委員会は審査の過程で、本論文の完成度をさらに高めるために限定的な修正（説明の明確化）を求め、申請者はこの要求にもとづく修正を行った。

本審査委員会は本論文を総合的に判断し、その価値、意義および課題について検討した結果、本論文が期待される要求水準を十分に満たしたものであり、博士学位の授与に値すると判断する。