

2019 年度 博士論文

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

指導教員：松永美希 准教授

現代心理学研究科

臨床心理学専攻

博士後期課程 6 年

岩山 孝幸

目次

| | |
|--|--------|
| I 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..... | - 1 - |
| I-1 うつ病の社会問題化 | - 1 - |
| I-1-1 うつ病の社会的・経済的損失..... | - 1 - |
| I-1-2 うつ病の疫学 | - 2 - |
| I-1-3 うつ病の診断 | - 3 - |
| I-1-4 うつ病の連続性..... | - 4 - |
| 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..... | - 5 - |
| I-2-1 神経・生化学的研究..... | - 5 - |
| I-2-2 遺伝学的研究 | - 11 - |
| 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..... | - 16 - |
| I-3-1 形態画像研究 | - 16 - |
| I-3-2 機能画像研究 | - 18 - |
| I-3-3 “機能”への着目－基礎研究と臨床の接点..... | - 25 - |
| II 近赤外分光法 (NIRS) の基礎と原理..... | - 27 - |
| II-1 近赤外分光法の原理..... | - 27 - |
| II-1-1 近赤外光とは..... | - 27 - |
| II-1-2 ヘモグロビン濃度変化と脳活動の関連..... | - 29 - |
| II-2 ヘモグロビン濃度変化のイメージング | - 29 - |
| II-2-1 経時的変化のイメージング | - 29 - |
| II-2-2 賦活部位の空間的イメージング | - 31 - |
| II-3 近赤外分光法 (NIRS) の利点と欠点 | - 33 - |
| II-4 近赤外分光法 (NIRS) データの解釈と妥当性..... | - 37 - |
| II-4-1 NIRS データの解釈..... | - 38 - |
| II-4-2 NIRS データの妥当性..... | - 40 - |
| III 近赤外分光法 (NIRS) のうつ病への応用..... | - 45 - |
| III-1 近赤外分光法 (NIRS) の臨床的応用の実際 | - 46 - |
| III-1-1 うつ病における NIRS の臨床的有用性 | - 46 - |
| III-1-2 鑑別診断補助：1つの到達点..... | - 47 - |
| III-2 うつ病に関する NIRS 研究..... | - 50 - |
| III-2-1 精神疾患への応用の始まり | - 51 - |
| III-2-2 NIRS 研究における言語流暢性課題 (VFT) の位置づけ | - 52 - |
| III-2-3 NIRS データが表すもの..... | - 54 - |
| III-2-4 抑うつ症状および抑うつ関連変数と NIRS データの関連性 | - 64 - |

| | |
|---|---------|
| IV うつ病の病態メカニズムと脳機能の関連..... | - 68 - |
| IV-1 認知機能障害..... | - 68 - |
| IV-1-1 実行機能の低下—神経心理学的研究から | - 68 - |
| IV-1-2 実行機能と抑うつ症状の関連 | - 70 - |
| IV-2 認知行動理論と神経生物学的理論の統合 | - 72 - |
| IV-2-1 認知—神経生物学的モデル (CNM) | - 73 - |
| IV-2-2 うつ病に関する NIRS 研究において焦点となる脳領域..... | - 76 - |
| IV-3 臨床心理学的介入に資する研究の方向性 | - 78 - |
| IV-3-1 治療反応性の指標として | - 78 - |
| IV-3-2 ニューロフィードバック (NF)：臨床心理学的介入方法として | - 80 - |
| V 本研究の目的..... | - 83 - |
| 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 | - 83 - |
| V-1-1 うつ病研究に NIRS を用いることの意義 | - 83 - |
| V-1-2 NIRS データにおいて明らかにすべきこと | - 84 - |
| 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 | - 85 - |
| 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..... | - 86 - |
| V-4 研究 3：抑うつ的認知を活性化させる自己関連づけと NIRS データの関連..... | - 87 - |
| 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 | - 88 - |
| VI 研究 1..... | - 90 - |
| VI-1 目的 | - 90 - |
| VI-2 方法 | - 91 - |
| VI-2-1 調査参加者 | - 91 - |
| VI-2-2 調査手続き | - 92 - |
| VI-2-3 評価尺度 | - 94 - |
| VI-2-4 NIRS 測定 | - 96 - |
| VI-2-5 賦活課題 | - 97 - |
| VI-2-6 分析方法 | - 97 - |
| VI-3 結果 | - 98 - |
| VI-3-1 各変数および関心領域別平均賦活量の関連 | - 98 - |
| VI-3-2 重症度別の各変数の比較 | - 102 - |
| VI-3-3 重症度別の関心領域別平均賦活量の比較 | - 102 - |
| VI-4 考察 | - 103 - |
| VI-4-1 抑うつ症状および各種変数と NIRS データの関連 | - 103 - |
| VI-4-2 重症度別の抑うつ症状および各種変数と NIRS データの関連 | - 103 - |
| VI-4-3 限界と展望—縦断的研究の必要性..... | - 106 - |

| | |
|---|---------|
| VII 研究 2 | - 107 - |
| VII-1 目的 | - 107 - |
| VII-2 方法 | - 107 - |
| VII-2-1 調査参加者 | - 107 - |
| VII-2-2 調査手続き | - 109 - |
| VII-2-3 評価尺度 | - 111 - |
| VII-2-4 NIRS 測定 | - 112 - |
| VII-2-5 賦活課題 | - 113 - |
| VII-2-6 分析方法 | - 114 - |
| VII-3 結果 | - 116 - |
| VII-3-1 語産出数, GAF 得点, 投薬量, QIDS-J 合計および症状別得点の縦断的变化の比較 | - 116 - |
| VII-3-2 関心領域別平均賦活量の縦断的变化の比較 | - 118 - |
| VII-3-3 QIDS-J 変化量と関心領域別平均賦活変化量との関連 | - 119 - |
| VII-4 考察 | - 121 - |
| VII-4-1 抑うつ症状遷延と関連する前頭前野機能の測定可能性 | - 121 - |
| VII-4-2 限界と展望—抑うつ的認知に関する賦活課題の選択 | - 123 - |
| VIII 研究 3 | - 126 - |
| VIII-1 目的 | - 126 - |
| VIII-2 方法 | - 127 - |
| VIII-2-1 実験参加者 | - 127 - |
| VIII-2-2 実験手続き | - 128 - |
| VIII-2-3 質問紙構成 | - 133 - |
| VIII-2-4 NIRS 測定 | - 135 - |
| VIII-2-5 実験課題 | - 135 - |
| VIII-2-6 分析方法 | - 137 - |
| VIII-3 結果 | - 140 - |
| VIII-3-1 年齢, 性別, 抑うつ関連尺度, 偶発再生数の記述統計 | - 140 - |
| VIII-3-2 自己関連づけ課題 (SRT) の操作チェック | - 140 - |
| VIII-3-3 関心領域別平均賦活量の経時的变化の群間比較 | - 145 - |
| VIII-4 考察 | - 147 - |
| VIII-4-1 抑うつ的認知と NIRS データの関連—SRT を用いて | - 147 - |
| VIII-4-2 限界と展望—呈示刺激の調整や課題デザインの最適化 | - 149 - |
| IX 研究 4 | - 151 - |
| IX-1 目的 | - 151 - |
| IX-2 方法 | - 152 - |

| | |
|---|---------|
| IX-2-1 実験参加者 | - 152 - |
| IX-2-2 実験手続き | - 152 - |
| IX-2-3 質問紙構成 | - 155 - |
| IX-2-4 NIRS 測定 | - 159 - |
| IX-2-5 実験課題 | - 160 - |
| IX-2-6 分析方法 | - 162 - |
| IX-3 結果 | - 164 - |
| IX-3-1 年齢, 性別, 抑うつ関連尺度, 偶発再生数の記述統計 | - 164 - |
| IX-3-2 自己関連づけ課題 (SRT), 形態処理課題 (FPT) の操作チェック | - 165 - |
| IX-3-3 関心領域別平均賦活量の群間比較 | - 170 - |
| IX-4 考察 | - 173 - |
| IX-4-1 擬似的介入としての形態処理課題 (FPT) の妥当性 | - 173 - |
| IX-4-2 NIRS データに介入効果は反映されるのか—形態処理課題 (FPT) による ... | - 174 - |
| IX-4-3 限界と展望—介入方法の洗練と, データの蓄積 | - 175 - |
| X 総合考察 | - 177 - |
| X-1 序論のまとめ | - 177 - |
| X-2 NIRS データに反映されるもの—臨床的応用の観点から | - 178 - |
| X-2-1 抑うつ症状の状態像の反映 | - 178 - |
| X-2-2 抑うつの認知に対する介入操作の反映 | - 179 - |
| X-3 今後の研究にむけて—臨床的応用に向けたさらなる展望 | - 180 - |
| 引用文献 | - 183 - |
| 謝辞 | - 226 - |
| 資料 | - 227 - |
| 説明・同意書 | - 227 - |
| 質問紙 | - 227 - |

博士論文要約

本論文では、近年発展が目覚ましい脳機能画像法の中でも、簡便性、非侵襲性、生態学的妥当性に優れる近赤外分光法（NIRS）を用いて、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の関連を検討した。これにより、うつ病および抑うつに対する臨床心理学的介入の効果指標としての NIRS の有用性の検討や、効果判定のために必要な知見を得ることを目的とした。

まず**第 I 部**では、現代社会におけるうつ病の現状と問題を概観した。うつ病は、社会的・経済的損失が大きい疾患であり、その対策が急務であることが示された。続いて、うつ病の基礎研究について包括的レビューを行った。神経・生化学、遺伝学的研究を中心にレビューを行ったが、うつ病は遺伝要因に比べて環境要因の関与が大きく、遺伝子レベルの要因からうつ病発症までの中間領域であるエンドフェノタイプ（endophenotype）として、特に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 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に資する研究の可能性が広がることが示唆された。

第 II 部では、NIRS の基礎と原理を解説し、利点を整理するだけでなく、NIRS に関する欠点や批判についても取り上げ検討を行った。NIRS は既存の脳機能画像法に比べて、脳深部まで測定できないという欠点はあるものの、その利点から繰り返しの測定が可能であり、うつ病などの臨床群を対象とした心理学的研究を行うための利点が多いことが示された。

さらに、**第 III 部**ではうつ病の NIRS 研究をレビューし、鑑別診断補助としての臨床的応用が1つの到達点となっている一方で、抑うつ症状や抑うつ症状の維持悪化に関係する心理学的変数が NIRS データにどのように反映されるのかについて十分に検討されていないことが明らかとなった。また、現時点でうつ病における NIRS データが表すものを概観したところ、横断的研究が主で縦断的研究は限られていることも明らかとなった。

第 IV 部では NIRS データに影響を及ぼす変数を検討するために、既存の脳機能画像法の研究をレビューし、うつ病の病態メカニズムと脳機能の関連を整理した。その結果、NIRS 研究を行う場合は主に前頭前野領域が対象となるため、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唆された。さらに、臨床心理学的介入に資する研究の方向性も明らかとするため、治療反応性の指標および、ニューロ

フィードバック（NF）に関する研究を紹介した。その結果、NIRS データに影響を及ぼす変数に関する検討が不十分な現状においては、NIRS の基礎研究を着実に重ねることが求められることが示唆された。

第 V 部では、第 I 部から第 IV 部までの要点を整理するとともに、本論文で行う研究 1～4 までの研究目的とそのつながりを明らかにした。

第 VI 部では、精神科外来に通院するうつ病患者を対象として、対象者の属性や重症度、社会的機能など関連する変数を考慮したうえで、抑うつ症状と NIRS データがどのように関連するのか詳細に検討した（**研究 1**）。抑うつ症状評価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）領域の機能低下が見られた一方で、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、重症度により関連が見られる前頭前野の領域が異なることが示唆された。

第 VII 部では、精神科外来に通院するうつ病患者を対象として、治療転帰と NIRS データの関連について縦断的に検討した（**研究 2**）。約 2 ヶ月間の間隔を空け、部分寛解群と非寛解群に分け比較をしたところ、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見られた。このことから、抑うつ症状の遷延に関連する前頭前野機能の変化を NIRS によっても測定できる可能性が示唆された。

第 VIII 部では、**研究 2**で示唆された FP 領域を含む内側前頭前野（MPFC）の機能、すなわち自己参照や反すうといった抑うつの認知が NIRS データに反映されるかについて健常大学生を対象に検討した（**研究 3**）。研究 3 では抑うつの認知と関連する自己関連づけ課題（SRT）を採用し、性格特性語に対する自己関連づけ処理中の前頭前野機能の経時的変化を分析した結果、ネガティブ語において内側前頭前野（MPFC）領域の賦活が見られたほか、自己関連づけ処理によって生じた感情を調節する左前頭前野（LPFC）領域の賦活も確認できた。さらに、自己意識と関連する右前頭前野（RPFC）領域の賦活も見られるなど、従来の脳機能画像法と同様の結果が NIRS データにも反映されることが示唆された。

第 IX 部では、**研究 3**と同様に健常大学生を対象に自己関連づけ課題（SRT）に対して処理水準の浅い形態処理課題（FPT）を擬似的な心理的介入として用いることで、心理的介入の効果指標としての利用可能性を検討した（**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減していた。したがって、抑うつ傾向群では形態処理による擬似的介入によって、ネガティブな自己関連づけによって賦活された前頭前野に対するダウンレギュレーションが生じ、平均賦活量の低減がもたらされたものと思われる。

しかしながら、**研究 3** も **研究 4** も抑うつ傾向のある健常大学生を対象としたアナログ研究であったため、これらの結果がうつ病を対象にした場合でも同様であるか検討すべき課題も残っている。このような限界はあるものの、臨床心理学的介入の効果指標として NIRS を用いた場合に効果判定のためのデータを得られた点は意義が大きいと考えられる。

第 X 部では、**研究 1~4** の結果について総合的な考察を行った。まず、**研究 1** では NIRS データと前頭前野機能の対応が先行研究間で一致していないことを受け、抑うつ重症度別に前頭前野領域との関連を詳細に検討したところ、重症度によって機能低下が見られる部位が異なることが明らかとなった。さらに、罹病期間や社会的機能など複数の変数から影響を受けるため、横断的研究のみでは NIRS データと抑うつ症状の関連が十分に検討できないことが明らかとなった。**研究 2** では、治療転帰と NIRS データの関連を縦断的に検討することで、抑うつ症状の遷延と関わる自己参照的思考と内側前頭前野（MPFC）領域における亢進が関連していることが示唆された。このことにより、NIRS を用いることで抑うつ症状の変化と関連した脳機能の変化が測定できる可能性も示唆された。そこで**研究 3** では、抑うつ的認知を活性化させる自己関連づけ課題（SRT）を用いることで、ネガティブな自己参照的思考と内側前頭前野（MPFC）領域の賦活が関係することを明らかとした。その上で、**研究 4** では、自己関連づけ処理に対して処理水準の浅い形態処理を擬似的な介入として用いることで、ネガティブな処理によって賦活された前頭前野の過活動に対する介入効果を NIRS によって確認できることが示唆された。

以上の点から、うつ病および抑うつに対する臨床心理学的介入の効果指標や効果判定における NIRS の有用性が示唆され、臨床心理学的介入の向上に資する研究が期待されることが明らかとなった。