

博士論文

気分障害におけるうつの自覚症状と他覚症状の乖離の  
心理社会的要因および脳機能的接続性に関する検討

川上 慎太郎



博士論文

気分障害におけるうつの自覚症状と他覚症状の乖離の  
心理社会的要因および脳機能的接続性に関する検討

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野

指導教員 笠井 清登

申請者 川上 慎太郎

## 目次

【略称一覧】 .....	6
0. 要旨 .....	9
1. 序文 .....	10
1.1. 気分障害におけるうつの概要.....	10
1.1.1. 臨床像と診断基準.....	10
1.1.2. 疫学と社会損失.....	11
1.1.3. 経過と予後.....	13
1.2. うつの異型性.....	14
1.2.1. うつの病因論の衰退と操作的診断基準の問題点.....	14
1.2.2. 気分障害の分類.....	14
1.2.3. 神経症性うつ病概念.....	16
1.2.4. うつの異型性の簡易指標の必要性 .....	18
1.3. うつの MRI に関する先行研究.....	19
1.3.1. 安静時機能 MRI の原理.....	19
1.3.2. うつの脳機能ネットワーク変化 .....	20
1.3.3. うつにおける前頭前野の機能変化 .....	22
1.4. 自覚症状と他覚症状の乖離に関する先行研究.....	25

1.4.1.	自覚症状と他覚症状の乖離に関する臨床指標研究.....	25
1.4.2.	自覚症状と他覚症状の乖離の脳画像研究 .....	26
1.5.	本研究の目的 .....	29
2.	方法 .....	31
2.1.	自覚症状と他覚症状の乖離に関する心理社会的要因研究 .....	31
2.1.1.	研究対象者 .....	31
2.1.2.	臨床指標の測定 .....	32
2.1.3.	自覚症状と他覚症状の乖離の定義 .....	34
2.1.4.	自覚症状と他覚症状の乖離と臨床指標の相関解析 .....	38
2.1.5.	自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子解析 .....	38
2.2.	安静時機能 MRI 研究.....	39
2.2.1.	研究対象者 .....	39
2.2.2.	臨床指標の取得 .....	39
2.2.3.	自覚症状と他覚症状の乖離の定義 .....	40
2.2.4.	MRI データの取得.....	42
2.2.5.	MRI データの前処理.....	43
2.2.6.	安静時機能解析のシード選択 .....	44
2.2.7.	統計解析 .....	46

3. 結果 .....	47
3.1. 自覚症状と他覚症状の乖離に関する心理社会的要因研究 .....	47
3.1.1. 人口統計学的特徴と臨床指標 .....	47
3.1.2. 自覚症状と他覚症状の乖離と臨床指標の相関解析 .....	62
3.1.3. 自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子解析 .....	65
3.2. 安静時機能 MRI 画像研究.....	67
3.2.1. 人口統計学的特徴と臨床指標 .....	67
3.2.2. うつ患者の安静時機能 MRI 解析.....	69
3.2.3. 自覚症状と他覚症状の乖離の安静時機能 MRI 解析.....	76
4. 考察 .....	80
4.1. 自覚症状と他覚症状の乖離と人口統計学的特徴および臨床指標との 関連 .....	81
4.1.1. 自覚症状と他覚症状の乖離と人口統計学的特徴の関連 .....	81
4.1.2. 自覚症状と他覚症状の乖離と臨床指標の関連 .....	82
4.2. 自覚症状と他覚症状の乖離と QOL との関連.....	84
4.3. 自覚症状と他覚症状の乖離の要因 .....	85
4.4. うつ患者における脳機能的接続性 .....	88
4.4.1. 眼窩前頭皮質との機能的接続性 .....	88

4.4.2.	内側前頭皮質との機能的接続性 .....	89
4.5.	自覚症状と他覚症状の乖離の脳神経基盤 .....	91
4.5.1.	前頭極の機能およびうつとの関連 .....	91
4.5.2.	楔前部の機能およびうつとの関連 .....	93
4.5.3.	前頭極と楔前部・後帯状皮質の機能的接続 .....	94
4.5.4.	うつの認知特性との関連 .....	95
4.6.	本研究の意義と今後の発展性 .....	98
4.7.	本研究の限界 .....	99
4.8.	結論 .....	102
5.	引用文献 .....	103
6.	資料 .....	139
7.	謝辞 .....	148

## 【略称一覧】

AQ (Autism-Spectrum Quotient) : 自閉症スペクトラム指数

ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder) : 注意欠陥多動性障害

ASRS (Adult ADHD Self-Report Scale) : 成人期の ADHD 自己記入式症状チェックリスト

BA10 (Brodmann Area 10) : ブロードマン脳地図 領域 10

BDI-II (Beck Depression Inventory-II) : ベック抑うつ質問票

CBT (Cognitive Behavioral Therapy) : 認知行動療法

CES-D (the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) : うつ病自己評価尺度

CP (Chlorpromazine) : クロルプロマジン

DMN (Default Mode Network) : デフォルトモードネットワーク

DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) : 精神疾患の診断・統計マニュアル

DZP (Diazepam) : ジアゼパム

EPI (Echo Planar Imaging) : エコープラナー撮像法

FC (Functional Connectivity) : 機能的接続性

FIQ (Full scale IQ) : 全検査 IQ

FOV (Field Of View) : 撮像視野

FP (Frontal Pole) : 前頭極

GAF (The Global Assessment of Functioning) : 機能の全体的評定尺度

HAMD17 (the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression) : ハミルトンうつ病評

価尺度 17 項目版

ICD (International Classification of Diseases: ICD) : 国際疾病分類

IMP (Imipramine) : イミプラミン

IQ (Intelligence Quotient) : 病前知能指数

JART25 (Japanese Adult Reading Test) : 知的機能の簡易評価

MedFC (Medial Frontal Cortex) : 内側前頭皮質

MNI (Montreal Neurological Institute) : モントリオール神経研究所

MPI (Maudsley Personality Inventory) : モーズレイ性格検査

MRI (Magnetic Resonance Imaging) : 磁気共鳴画像装置

NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) : 近赤外線スペクトロスコピー

OFC (Orbitofrontal Cortex) 眼窩前頭皮質

PIQ (Performance IQ) : 動作性 IQ

QOL (Quality of Life) : 生活の質

ROI (Region of Interest) 関心領域

rsfMRI (resting-state functional MRI) : 安静時機能的接続 MRI

SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV) : 精神科診断面接マニュアル

TE (Echo Time) : エコー時間

ToM (Theory of Mind) : 心の理論

TR (Repetition Time) : 繰り返し時間

VIQ (Verbal IQ) : 言語性 IQ

WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition) : ウェクスラー成人知能検査 第3版

WHO QOL26 (WHO Quality of Life 26) : WHO クオリティ・オブ・ライフ

YMRS (Young Mania Rating Scale) : ヤング躁病評価尺度

## 0. 要旨

気分障害におけるうつの自覚的評価と他覚的評価は必ずしも一致せず指標間に乖離を認めるが、乖離をもたらす患者特性やその脳神経基盤は明らかになっていない。本研究では、乖離の要因の検討を行い、予測因子として神経症傾向と自閉スペクトラム症傾向が抽出された。また、安静時機能 MRI 解析により乖離と関連する脳機能的接続を検討し、自覚症状優位群において両側の前頭極-楔前部間の機能的接続の増加を認め、乖離の脳神経基盤である可能性が示唆された。臨床応用に向けてはさらなる検討が必要であるが、うつの自覚症状と他覚症状の乖離は、既に広範に普及した臨床評価尺度から導出することが可能ながらも有用性の高い臨床情報と考えられ、今後の診断や治療方針決定の一助となる可能性が示された。

## 1. 序文

### 1.1. 気分障害におけるうつの概要

#### 1.1.1. 臨床像と診断基準

うつ病を含む気分障害は、気分と欲動の障害を主体とする疾患であり、気分が低下するうつ状態から気分が高揚する軽躁や躁状態まで、気分や感情の著しい変化がもたらされる。

国際疾病分類（International Classification of Diseases: ICD-10）[1]によると、気分障害は「基本的な障害が、感情または気分の抑うつ（不安を伴う場合と伴わない場合がある）、または高揚への変化である障害を含んでいる。この気分変化は通常は活動性の全体的水準の変化を伴っており、その他の症状のほとんどのものは気分と活動性の変化から二次性に生じるものであるか、そのような変化からの前後関係において容易に理解されるものである。これらの障害のほとんどは反復する傾向があり、個々のエピソードの発病はしばしばストレスの多いできごとや状況に関連させることができる」と記載されている。2018年に改訂されたICD-11 [2]においても、気分障害の診断基準についてはICD-10を踏襲したものであり、後述のDSMと異なり大きな変更はなされていない。

一方、精神疾患の診断基準として汎用されるDSM-5精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition,）[3,4]で

は、DSM-IV-TR [5,6]までとは異なり気分障害は抑うつ症候群と双極性障害群に大別されるようになり、抑うつ症候群はうつ病、気分変調症を含む持続性抑うつ障害などの疾患に分類されている。

気分障害のうち大きな割合を占めるうつ病の診断は、DSM-5 では以下の抑うつエピソードの症状項目を満たしている必要がある。①抑うつ気分、②興味・喜びの喪失、③体重減少/増加または食欲減退/増加、④不眠または過眠、⑤精神運動焦燥または制止、⑥疲労感または気力の減退、⑦無価値感または罪責感、⑧思考力や集中力の減退または決断困難、⑨希死念慮・自殺念慮、の9つの症状のうち、「抑うつ気分」と「興味・喜びの喪失」の少なくとも1つを含む5つ以上が、一日中、毎日のように、2週間以上続くことが要件とされている。そして、これらの症状により、「臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、他の重要な領域における機能の障害」が引き起こされ、さらに物質による生理学的作用、または他の医学的疾患による影響が否定されることで、抑うつエピソードが満たされる。

### 1.1.2. 疫学と社会損失

うつ病は、メンタルヘルス関連疾患の主たる原因として、世界中で推定3億人が影響を受けている[7]。うつ病の12ヵ月有病率は、国によって差があるものの

概ね 6%程度であり[8]、うつ病の生涯リスクはその 3 倍（15-18%）である[9]。

うつ病が発症する可能性が最も高い年代は思春期半ばから 40 代半ばまでであるが、ほぼ 40%が 20 歳前にうつ病の最初のエピソードを経験しており、平均発症年齢は 20 代半ばである[10]。うつ病は、生涯を通じて女性の方が男性よりもほぼ 2 倍の頻度で発症し、男女ともに 2,30 代で有病率のピークを迎え、5,60 代にも緩やかなピークを認める[11]。

うつ病は慢性的な疾患で、1 回のうつ病エピソードを経験した人の半数が再発し[12]、エピソードの頻度と重症度は時間の経過とともに増加する傾向があり、生活の質（Quality Of Life: QOL）の低下をもたらすことが多い[13]。さらに、うつ病は自殺の危険因子として最も影響があるものとされ[14]、自殺を企図した人のうち 3 割近くがうつ病患者であったという報告がある[15]。

このような疾患特性から、うつ病は個人的および経済的損失から多大な疾病負担をもたらす[16]、障害調整生命年（disability-adjusted life year: DALY）で測定した世界の疾病負担の第 3 位、中高所得国では第 1 位の原因であり、2030 年までに世界の疾病負担の第 2 位に上昇すると予測されている[17]。

### 1.1.3. 経過と予後

うつ病の発症パターンには、急性発症から緩徐発症まで様々あり、エピソードの期間、生涯にわたるエピソードの数なども様々である。

うつ病の経過は、約 3-6 ヶ月間の治療期間を経て、概ね 12 ヶ月以内に回復することが多いが[18,19]、長期化した場合の回復率は大幅に低下し、2 年後には約 60%、4 年後には 40%、6 年後には 30%となり、併存する不安が回復を阻害する傾向がある[20]。大うつ病性障害に罹患した患者の半数以上が 6 ヶ月以内に回復し、4 分の 3 近くが 1 年以内に回復するが、患者の 4 分の 1 程度が回復せずに慢性うつ病性疾患を発症するとされている[21]。

うつ病の治療法には、抗うつ薬、心理療法、電気痙攣療法などがあるが、最初の治療で完全寛解を達成するうつ病患者は半数以下である[22]。治療抵抗性を示す患者の治療の選択肢は限られており、薬剤の併用、増量または切り替え、電気痙攣療法の導入などがあるが、高用量の薬物投与は副作用の危険性が高く、奏効率も必ずしも高くはない。その理由として、うつ病は広範な「うつ病症候群」と考えられるため、生物学的に異質なサブタイプが含まれると考えられ、治療反応性の違いや治療抵抗性の要因となっている可能性が示唆されている[23][24]。そのため、うつ病の異型性を考慮に入れた治療法の開発が必要とされている。

## 1.2. うつの異型性

### 1.2.1. うつの病因論の衰退と操作的診断基準の問題点

DSM や ICD といった操作的診断基準は、その普及により精神症状がもれなくチェックされる傾向が強まり、精神科医の間の診断一致率の向上や、経験の浅い精神科医でも症状の見落としなく診断できるようになるといった成果をもたらした。一方で、操作的診断は現時点における横断面の症状に注目することから、従来診断で重視されてきたストレス因やパーソナリティなどの情報を考慮しなくても診断に辿り着くことができ、結果として病因論的な視点は以前ほどは重視されなくなってきた。しかし、操作的診断によって同一の診断名に至っても、精神疾患には病因などの背景を異にした「異型性」が存在し、特にうつは単一の疾患ではなく複数の疾患からなる症候群と考えられることから、さらに精緻な診断を行うためには現時点の精神症状以外の情報についても加味する必要があると考えられる。

### 1.2.2. 気分障害の分類

気分障害は、DSM-5 において抑うつ障害群と双極性障害群に分かれ、前者にはうつ病（大うつ病性障害）と持続性抑うつ障害、後者には双極 I 型障害、双極 II 型障害、気分循環性障害が含まれる[3,4]。以前の DSM-IV における気分変調症

は DSM-5 においては持続性抑うつ障害に包含される。持続性うつ病は症状項目上は「自尊心の低下」と「絶望感」を除けばうつ病とほぼ同様に軽症型のうつ病のようにも捉えられるが、持続性抑うつ障害の基本病像である気分変調症は抑うつ神経症を想定したもので、その意味ではいわゆるうつ病とは異なる疾患と考えられる。

また、大うつ病性障害や気分変調症のように単極性のうつ病と思われた症例のなかに、経過中に双極性障害に移行する一群が存在することから、躁とうつを連続体として捉える気分障害スペクトラムの概念が提唱されている。これは、気分変調症、単一エピソード、慢性、非定型、精神病性、反復性の単極スペクトラムから、双極スペクトラム障害を経て、双極Ⅱ型、双極Ⅰ型、躁病へと至る連続体として捉え、病像がグラデーションのように移行するという考え方である [25]。

うつ病は多様で異質な病像を含み、病前性格や人格統合水準などのさまざまな因子が病像に影響することから、DSM のような操作的診断基準の大分類では捉えることができない病型が存在する (図 1.1) [26]。特に現在の DSM の診断基準には存在しない神経症性うつ病や、学術的に様々なタイプが提唱されている現代型うつ病は、病像理解や治療方針決定に大きく影響するにもかかわらず、操作的診断のみでは捉えられないサブタイプと考えることができる。したがって、

DSM などの操作的診断に追加で施行することで、簡易的にサブタイプ推定や治療方針決定に活用できる補足情報を得ることができれば、臨床上非常に有用と考えられる。

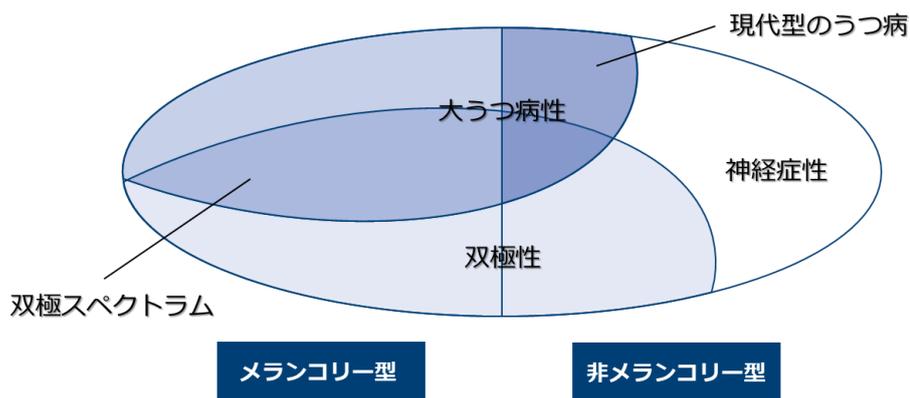


図 1.1 うつ病のサブタイプの概念図  
(野村総一郎, 多様化したうつ病をどう診るか, 医学書院, 2011 から引用)

### 1.2.3. 神経症性うつ病概念

現在の DSM や ICD には「神経症」の診断名は存在しないが、従来よりうつ病のうち一定の特徴をもつサブタイプとして「神経症性うつ病」や「抑うつ神経症」の診断が使われてきた。神経症は抑圧された神経症性葛藤を原因とする疾患であるが、客観的な証明が困難であることから、客観性と普遍性を重視した DSM および ICD では神経症の診断は用いられなくなった。しかしながら、「うつ」を訴えて受診する患者の多くは実際は大うつ病性障害ではなく抑うつ神経症と考えられており、そのため、現在でも実臨床では「神経症性うつ病」の概念を使用

することも多い。また、「新型うつ病」と称される従来とは異なるとされるうつ病のタイプの中にも、従来の神経症的性質を背景因とする患者が少なくない。抑うつ神経症には性格因子や人間関係などの葛藤が背景にあるため薬物療法が奏効しにくい傾向があり、認知行動療法などの精神療法の相対的重要性が高く、治療法の選択に影響する点も、神経症性うつ病の概念がいまだに使用される理由と考えられる。森田療法を提唱した森田正馬の神経症理論によると[27]、神経症は向上欲と完全欲が強く物事にこだわりやすい生得性の「ヒポコンドリー性基調」を持つ神経質が葛藤を引き起こしやすいことが原因とされる。この葛藤は、「かくある自己」と「希求する理想の自己」の乖離を強く意識して「現実の自己」を否認するために不安と緊張が高まり、結果として起こる種々の症状に注意が集中することでさらに症状が強まるという悪循環を来すとされ、日常生活に支障を生じる傾向がある。一般に神経症では身体症状を伴うことが少なく反芻思考などの思考の問題が主体であるのに対して、内因性うつ病は無表情や動作緩慢といった身体症状を伴うことが多い。神経症は理想の自己と実際の自己に乖離が生じることに起因する疾患と考えられ、自らの症状に関する認知についてもうつ病の自覚症状と他覚症状に乖離がみられる傾向がある。

#### 1.2.4. うつの異型性の簡易指標の必要性

うつの治療に十分な反応を示さない患者は 30-60%いるとされ[28]、治療反応性に大きな違いが存在する理由として、うつが治療に対して異なる反応を示す異なるサブタイプを持つ異種症候群であることが寄与している可能性がある[29,30]。操作的診断マニュアルでは、うつ病は概ね単一の実体としての概念を採用しているが、うつのサブタイプ、特に治療抵抗性を示し遷延化を招きやすい一群について判別することができれば、薬物療法主体か精神療法主体かといった治療方針の決定や経過予測に非常に有益である。操作的診断基準が普及した今日であるからこそ、改めてうつの異型性に関する簡便な評価方法が求められている現状がある。

### 1.3. うつの MRI に関する先行研究

#### 1.3.1. 安静時機能 MRI の原理

うつに伴う脳機能変化を捉える手法として安静時機能 MRI (resting-state functional MRI : rsfMRI) を用いた研究報告が年々増加している。安静時機能 MRI は安静時に脳の機能ネットワークに生じる自発的脳活動の相関を指標として、脳の機能的接続の状態を非侵襲的に評価する MRI の手法である。1995 年に Biswal らが血流の状態を評価する BOLD 信号 (Blood-Oxygenation Level-Dependent) の 0.1Hz 以下の自発的な低周波変動が、安静時に脳内の遠隔領域で時系列的に相関していることを見出し[31]、それ以降様々な分野の専門家により盛んに研究されるようになった。安静時の機能的接続データを解析するための手法として、シードベースのアプローチ、独立成分分析、グラフ理論、クラスタリングアルゴリズム、ニューラルネットワーク、パターン分類法など、様々な手法が研究されている[32]。安静時機能ネットワークのうち、特に内側前頭前野、後帯状皮質と楔前部、側頭頭頂結合部から構成されるネットワークは、認知負荷の高い課題を行っているときよりもむしろ安静時に神経活動が高まる脳領域を示すとして 2001 年に Raichle らによって発見され、デフォルトモードネットワーク (Default Mode Network : DMN) と名づけられた[33]。RsfMRI で検出される BOLD 信号の領域間の相関は DMN に限らず多くの領域間で認められ、直接的な

神経線維結合をもたない領域間にも認められる。RsfMRI は、MRI 装置の中で安静に過ごすだけで取得できるため被験者の負担が少なく簡便であり、課題を伴う機能的 MRI (task fMRI) と異なり被験者の課題パフォーマンスが結果の解釈に影響しないという利点がある。RsfMRI 研究は、これまで脳神経科学で十分に解明されてこなかった自発性・内因性の脳活動にも焦点をあて、脳全体を局所的な活動の集合ではなくネットワークとして総合的に評価する比較的新しい研究手法であり、精神医学領域においても精神疾患のバイオマーカーの発見や治療効果の判定などにつながる可能性が期待されている。

### 1.3.2. うつの脳機能ネットワーク変化

現在までに様々な脳構造および脳機能に関する MRI 研究が行われているが、うつの脳画像研究で得られた知見は必ずしも一貫しておらず、同一領域に関して低反応性と高反応性、低接続性と高接続性の両方の報告を認めることがある。脳機能ネットワークの中で、特に DMN のうつ病における関与が多く報告されており、複数の安静時機能研究で DMN の活性化や機能的接続性 (Functional Connectivity : FC) の上昇が報告されている[34,35]。うつ病で DMN が活性化する理由として、抑うつの思考に伴う内省的な自己参照の増加が関係しているとされ[36]、特に前頭前野および前島皮質領域の過剰活性化は過度な反芻思考との

関連が報告されている[37]。一方で、うつ病患者において内側前頭前野・前帯状皮質領域で活動性が増加するものの後帯状皮質・楔前部の活動性は低下を示すという報告もあり[38]、DMN の活動性低下を示す報告も散見される[35,39]。また、再発性のうつ病においてのみ DMN の活動性の低下を認めたとする報告もある[40]。DMN の活動性低下、特に内側前頭前野や角回の関与は、社会不安障害でも報告されている[41]。また、うつ病患者では DMN とその相互作用領域において灰白質の広範な減少が観察され[42]、DMN 領域である内側前頭前野、頭頂部領域と情動に関与する辺縁系や線条体の構成要素の灰白質量減少が報告されるなど[38]、構造的異常も DMN の変調に影響している可能性がある。

また、うつ病におけるサリエンスネットワークの変化も報告されている。サリエンスネットワークは、知覚や外部環境の顕著性の変化の検出に関与しているとされるネットワークで[43]、活性化されることで認知制御を変更するための閾値が過度に低下する可能性がある[44]。うつ病のサリエンスネットワークの研究は中心領域とされる島皮質を中心に行われ、うつ病患者の悲しみや嫌悪の刺激条件で島皮質の過敏性が観察され[45]、抑うつ症状の重症度と島皮質の反応性亢進が正の相関を認める報告もある[46]。うつ病患者の島皮質における機能変化については、DMN と同様に活動性増加と低下の両方が観察されており一貫していない。うつ病患者の機能的接続性については島皮質と扁桃体の FC 低下や[35]、

症状の重症度との相関が報告され[47]、島皮質と扁桃体の FC 低下は社会不安障害の回避症状とも相関しているとされる[48]。構造的異常については、うつ病患者で島皮質の灰白質減少が報告され、体積減少とうつ症状との相関が示されている[45]。

うつ病患者の脳機能変化としては感情回路の変化も知られており、特に扁桃体は脅威刺激に対して反応する領域とされ、全般性不安障害、社会不安障害、パニック障害、特異的恐怖症に加えて、うつ病での過剰反応性が報告されている[49–51]。また、神経症の不安についても扁桃体の過活動との相関が報告されている[52]。

報酬系回路については、うつ病の一部の患者、特にアンヘドニア（無快楽症）の強い患者において、線条体の活動性低下が報告されている[53]。また、うつ病では認知制御回路も障害されるとされ、認知タスク中の背外側前頭前野や背側前帯状皮質の活動性低下が報告されている[54,55]。

### 1.3.3. うつにおける前頭前野の機能変化

うつの脳機能変化として現在までに最も一貫した所見は、内側前頭前野を中心とした前頭葉の機能低下と扁桃体および大脳辺縁系の活動性亢進である。前頭前野は思考と行動の調節を司る重要な神経中枢として、うつ病と関連してい

る[56]。前頭前野は、解剖学的特徴と機能的接続性の観点から前頭前野腹内側部と背外側部の2つの下位領域に分けられるとされ[57]、前頭前野腹内側部は否定的感情を含む感情の調節に関与し、背外側部は意図形成、目標指示行動、注意制御などの認知機能を媒介するとされる[58]。両領域ともうつ病において重要な役割を果たすとされるが、うつ病の進行期には前頭前野腹内側部で活動性上昇、背外側部で活動性低下、回復期には前頭前野腹内側部で活動性低下、背外側部で活動性上昇を認めると報告されている[57]。

前頭前野の腹内側部は否定的感情の発生に関与しているとされ、機能画像研究においても安静時の前頭前野腹内側部の活動と否定的感情の主観的経験の相関が示され[59]、中脳水道周囲灰白質、視床下部、扁桃体への投射を通して否定的感情の調整が行われていると考えられている[60]。うつ病においては、前頭前野腹内側部が自己認識や自己反省に関連しているとされ、前頭前野腹内側部の損傷と自己洞察力喪失との関連[61]、羞恥心、罪悪感、後悔などの否定的感情の減少が報告されている[62,63]。また、うつ病において過度に生じるとされる反芻思考との関係も指摘されており、反芻思考を来している際の前頭前野や前帯状皮質の安静時活動の低下が報告がされている[64]。DMN との関連性においては、Hamilton らによる過度な反芻思考と DMN の活動性増加の関連に関する報告や [37]、Kaiser らによる過度の反芻思考が内側前頭前野-島皮質間の機能的接続の増

加と相関し、うつ病の頻繁な反芻思考や自己言及的思考と関連しているとする報告がある[65]。

## 1.4. 自覚症状と他覚症状の乖離に関する先行研究

### 1.4.1. 自覚症状と他覚症状の乖離に関する臨床指標研究

うつ症状の重症度を測定するための評価尺度としては、他覚的重症度評価のハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版 (the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression: HAMD17) (資料 1) [66,67]、自覚的重症度評価の BDI-II ベック抑うつ質問票 (Beck Depression Inventory-II : BDI-II) (資料 2) [68,69] や CES-D うつ病自己評価尺度 (the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale : CES-D) (資料 3) [70,71] がある。各尺度の信頼性および妥当性は十分に実証されているものの、他覚的評価尺度と自覚的評価尺度の相関度は大きく異なる。自覚症状が強いものの他覚症状は目立たないうつ病患者がいる一方、他覚症状が強く自覚症状は目立たない患者もおり、ピアソンの相関係数は 0.20 から 0.89 の範囲で幅があることが報告されている[72,73]。相関のばらつきの理由として、各尺度がうつの異なる成分を測定しており、HAMD17 は身体的症状の項目が多く、BDI-II はうつ病性認知に焦点を当てていることが挙げられる[74]。このことから、HAMD17 は身体症状優位型、BDI-II は認知症状優位型の傾向を有するとも考えられる。うつの自覚症状と他覚症状の乖離をもたらす原因として、現在までに多くの人口統計学および性格的要因が指摘されている。うつの自覚的評価尺度を他覚的評価尺度よりも過大に評価する患者は、恐怖症性不安のスコアが高く

[75]、非内因性または神経症性うつ病の特徴を示すとされ[76,77]、高い神経症性[78,79]、低い外向性[78]、低い好意性[75,78]、低い自尊心[77]、併存する境界性パーソナリティ障害[80]が指摘されている。逆とうつの他覚的評価尺度を自覚的評価尺度よりも過大に評価する患者は、よりメランコリックな特徴を示す傾向があるとされる[76,81]。このような、うつの自覚的評価尺度を他覚的評価尺度よりも過大に評価する患者は、症状が遷延して回復に時間がかかる傾向が示されており[82,83]、自殺への脆弱性と関連していることが報告されている[84]。

#### 1.4.2. 自覚症状と他覚症状の乖離の脳画像研究

うつの自覚的評価と他覚的評価の乖離は、従来より広く普及している評価尺度により簡単に導出できる利点があり、うつを来している患者の特性や治療反応性について示唆を得ることのできる有益な情報と考えられる。自覚的評価優位の患者と他覚的評価優位の患者は、生物学的に異なる背景や脳の特性を持つことが推定されるが、自覚的評価と他覚的評価の乖離をもたらす生物学的メカニズムは明らかになっておらず研究報告もほぼ認めない。

現在までに唯一行われているうつの自覚的評価と他覚的評価の乖離に関する神経画像研究として、Akashi らによるマルチチャンネル近赤外線スペクトロフィー（Near-Infrared Spectroscopy : NIRS）を用いた研究が挙げられる[85]。同研究で

は、マルチチャンネル NIRS を用いて、言語課題によって誘発される酸素化ヘモグロビン値の変化を測定し、うつ病患者では健常者と比較して酸素化ヘモグロビンの上昇が有意に小さいことを示し、うつ病患者に共通する機能異常として前頭側頭領野の活性化の低下が示された。また、うつの自覚的評価と他覚的評価に乖離のあるうつ病患者と乖離のない患者を比較したところ、言語課題で誘発される酸素化ヘモグロビンの増加量は、自覚的評価優位な乖離を示すうつ病患者において有意に大きい結果を示した。この有意差を認めた脳領域は前頭極と背外側前頭前野であった。以上より、前頭極と背外側前頭前野が自覚的評価と他覚的評価の生物学的メカニズムに関与している可能性が考えられ、うつ病特有の認知および情動の調節障害を説明する脳基盤の一つである可能性が示された。

一方、同研究の限界として、NIRS の原理上、空間分解能が低く、脳の皮質表面の限局した領域のみが測定対象となり、脳全体の測定が難しい点が挙げられる。また、NIRS では言語課題に伴う酸素化ヘモグロビンの変化を観察するため、言語課題の遂行能力の違いが結果に影響を及ぼしている可能性がある。これらの限界や制約を解消しうる技術として、全脳の機能的接続状態を非侵襲的に測定できる安静時機能 MRI を用いた研究手法が考えられる。しかしながら、現在までにうつの自覚的評価と他覚的評価の乖離に関する MRI 研究は知り得る限り行われていない。



## 1.5. 本研究の目的

うつは本来単一の疾患ではなく複数の異なったサブタイプから成る異型性を伴った症候群と考えられるが、操作的診断の普及に伴い、病因や特性を問わずに現在の症状をチェックするのみで行う画一的な診断が一般化している。操作的診断基準が利便性と診断の均質化の観点において精神医学に大きな進歩をもたらしたことは確かだが、一方で、勘案する情報量の低下によって異型性を考慮した適切な治療機会の喪失を招き、個々の患者の利益として十分に還元されていないという批判が存在した。左様な現状を鑑みるに、うつの自覚症状と他覚症状の乖離は、既に広く普及している臨床評価尺度を用いて取得することが可能でありながら、うつのサブタイプ推定や治療方針決定に資する有益な情報をもたらす可能性があり、将来的な簡易バイオマーカーとしての役割が期待できる貴重な指標と考えられる。

本研究では、うつの自覚症状と他覚症状の乖離が大きい患者を仔細に検討することにより、乖離の傾向が大きい患者に共通する特性が同定できるとの仮説を立てた。そして、うつの自覚症状と他覚症状の乖離と患者特性との関連を調べることで乖離を評価することの意義を明確化し、より確度の高い診断・治療を実現する評価法として将来的な活用につなげることを目標とした。また、うつの自覚症状と他覚症状の乖離の大きい患者群は、一定の共通した生物学的基盤を有

し、その脳機能の特徴を安静時機能 MRI により検出できるとの仮説を立てた。

うつの自覚症状と他覚症状の乖離に関する脳画像研究は、現在までに NIRS を用いた一報のみ報告されており、脳機能の変化を高解像度で検出できる MRI を用いた研究は現在までに報告されていない。本研究では安静時機能 MRI を用いてうつの自覚症状と他覚症状の乖離をもたらす脳機能変化を検出することを目標とした。

これらの仮説を検証するために、(I) うつの自覚症状と他覚症状の乖離と各人口統計学的特徴および臨床指標の検討を行い、(II) うつの自覚症状と他覚症状の乖離と関連する QOL の下位領域を調査し、(III) うつの自覚症状と他覚症状の乖離をもたらす予測因子の検討を行った。また、(IV) うつの患者に特有の脳機能的接続と、(V) うつの自覚症状と他覚症状の乖離と関連する脳機能的接続について、安静時機能 MRI 解析による検討を行った。

本研究は、広く普及した既存の臨床評価尺度から導出できるうつの自覚症状と他覚症状の乖離の指標を用い、乖離と関連する患者特性を明らかにした上で、その生物学的な脳神経基盤について安静時機能 MRI を用いて検討したはじめての報告である。

## 2. 方法

### 2.1. 自覚症状と他覚症状の乖離に関する心理社会的要因研究

#### 2.1.1. 研究対象者

2009年9月8日から2018年11月1日までに東京大学医学部附属病院精神神経科の外来患者および入院患者において研究協力の同意が得られた方のうち気分障害のうつ状態の患者414名を被験者とした。気分障害の包括基準は、精神障害の診断と統計マニュアル第4版(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition : DSM-IV) [86]に準拠した精神科診断面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: SCID-I) [87,88]を行い、大うつ病性障害、気分変調性障害、双極I型障害、双極II型障害の診断基準を満たした者とした。除外基準は、知的機能の簡易評価 (Japanese Adult Reading Test: JART25) [89,90]から算出した病前知能指数が70未満の者、神経疾患を有する者、5分以上の意識消失を伴う頭部外傷の既往を有する者、アルコールまたは違法薬物の乱用・依存の既往を有する者、躁症状を認める者とした。躁症状の測定のためにヤング躁病評価尺度 (Young Mania Rating Scale : YMRS) [91]を施行し、3点以上を躁症状有りとして除外した。

本研究は、東京大学医学部倫理委員会により承認（審査番号：3202-(13)）を受けた上で、ヘルシンキ宣言に基づいた研究主旨の説明を十分に行い、すべての被験者から文書にて同意を取得した。

### 2.1.2. 臨床指標の測定

発症時期および発症年齢は、本人と家族から病歴を詳細に聴取した上で、DSM-IV-TR による気分障害の診断基準を初めて満たした時期とした。発症時期から検査日までの期間を罹病期間とした。

うつ症状の他覚的重症度評価（臨床心理士評価）としてハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版（HAMD17）[66,67]、自覚的重症度評価（自己記入式評価）としてベック抑うつ質問票（BDI-II）[68,69]または CES-D うつ病自己評価尺度（CES-D）[70,71]を取得した。HAMD17 は、1960 年に Max Hamilton により開発されて以降、広く使われているうつ病評価尺度である。HAMD17 は抑うつ気分や意欲、睡眠障害などを評価する 17 項目からなり、各項目について 0-2 の 3 段階で評価する。主として既にうつ病と診断された患者に対する抑うつ症状の重症度評価として用いられ、高い信頼性と妥当性が検証されている。BDI-II は抑うつ症状の重症度を判定するための、21 項目からなる自記式質問票である。BDI は 1961 年に開発され、1994 年に DSM-IV が出版されたことに伴い項目が追加され現在の

BDI-II となった。得点は 0-3 の 4 件法で評価され、合計 63 点である。原版および日本語版の双方において高い信頼性と妥当性が示されている。CES-D は疫学調査を目的として米国国立精神保健研究所 (National Institute of Mental Health: NIMH) によって開発されたうつ病の自己評価尺度であり、十分な信頼性と妥当性が検証されている。20 項目の質問で構成され、過去 1 週間について症状のあった日数で評価され、最高点 60 点から最低点 0 点までの間の得点で抑うつ の程度を判別する。

うつ病評価尺度以外の検査として、うつ の自覚症状と他覚症状の乖離に伴う相違を検出するために、以下の指標及び人口統計学的特徴を取得した。知能検査としてウェクスラー成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd Edition : WAIS-III) [92,93]を施行し、言語性 IQ (Verbal IQ : VIQ)、動作性 IQ (Performance IQ : PIQ)、全検査 IQ (Full scale IQ : FIQ) を算出した。生活における全般的な機能の評価として、機能の全体的評定尺度 (The Global Assessment of Functioning: GAF) [5]、患者の主観的幸福感および生活の質を測定するために、WHO Quality of Life 26 (WHO QOL26 ) [94]を施行し、下位領域である身体的領域、心理的領域、社会的領域、環境的領域、総合的領域の 5 項目の点数を各々算出した。性格検査としてモーズレイ性格検査 (Maudsley Personality Inventory : MPI) [95]を施行し、外向性-内向性および神経症的傾向の二つの性格特性を算出した。発達障

害の評価として、自閉症スペクトラム指数 (Autism-Spectrum Quotient : AQ) [96] と成人期の ADHD (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder : 注意欠陥多動性障害) 自己記入式症状チェックリスト (Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) Symptom Checklist : ASRS) [97] の 6 症状から構成される短縮版を施行し、4 点以上で ADHD 傾向有りとした。双極性 (Bipolarity) は DSM-IV 精神科診断面接による診断で、双極性障害に含まれる双極 I 型障害、双極 II 型障害を有り、単極性うつ病に含まれる大うつ病性障害、気分変調性障害を無しとした。向精神薬を内服中の患者においては、抗うつ薬をイミプラミン、抗精神病薬をクロルプロマジン、抗不安薬をジアゼパムに等価換算した値 (mg/日) を算出した[98]。

以上の評価尺度のうち、面接型の心理指標 (HAMD17、GAF) については面接時に 2 名の心理士が同席して両名の評価の総意として点数を確定し、その他の指標については 1 名の心理士が一貫して施行することで指標の信頼性を確保した。

### 2.1.3. 自覚症状と他覚症状の乖離の定義

うつの自覚症状と他覚症状の乖離を定量化するために、他覚的指標として HAMD17、自覚的指標として BDI-II と CES-D を使用した。自覚的指標は 2016 年 6 月以前は CES-D、それ以降は BDI-II に変更して取得した。CES-D は BDI を

参考として開発された自己評価尺度であり、質問項目の相似性が強く相関性が高い尺度であることから代替が可能と考えられる。これらを Z スコア化することで、平均と標準偏差を揃えて比較可能とした。Z スコア化したうつの自覚症状と他覚症状の分布は、ピアソンの積率相関係数は 0.60 ( $p < 2.2e-16$ ) と中等度の相関を認めたが、自覚的指標が高値にもかかわらず他覚的指標が低値の被験者、逆に自覚的指標が低値にもかかわらず他覚的指標が高値の被験者も一定数認められた (図 2.1)。うつの自覚症状と他覚症状の乖離を定量的に評価するために、自覚的指標の Z スコアから他覚的指標の Z スコアを引いた差分をとり、「自覚優位ディスクレパンシー」と定義した。自覚優位ディスクレパンシー  $> 0.5$  の自覚症状優位群 (自覚優位ディスクレパンシー : 大) (N = 103) と自覚優位ディスクレパンシー  $< -0.5$  の他覚症状優位群 (自覚優位ディスクレパンシー : 小) (N = 105) を極端な乖離を示す比較対象として抽出した (図 2.2)。

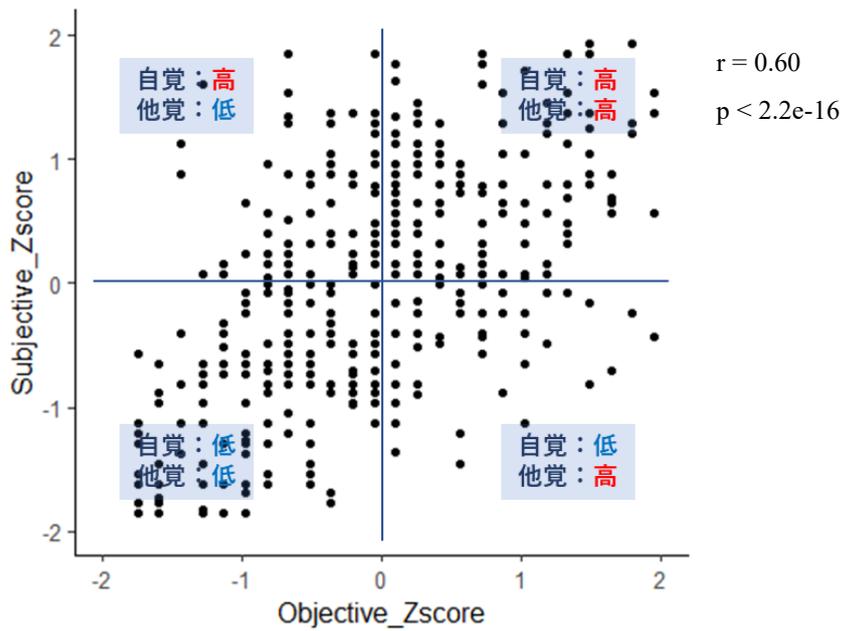


図 2.1 うつの自覚症状と他覚症状の関係性

うつの自覚症状と他覚症状の分布はピアソンの積率相関係数は 0.60 と中等度の相関を認めたが、自覚症状と他覚症状の乖離を示す被験者も一定数存在した。

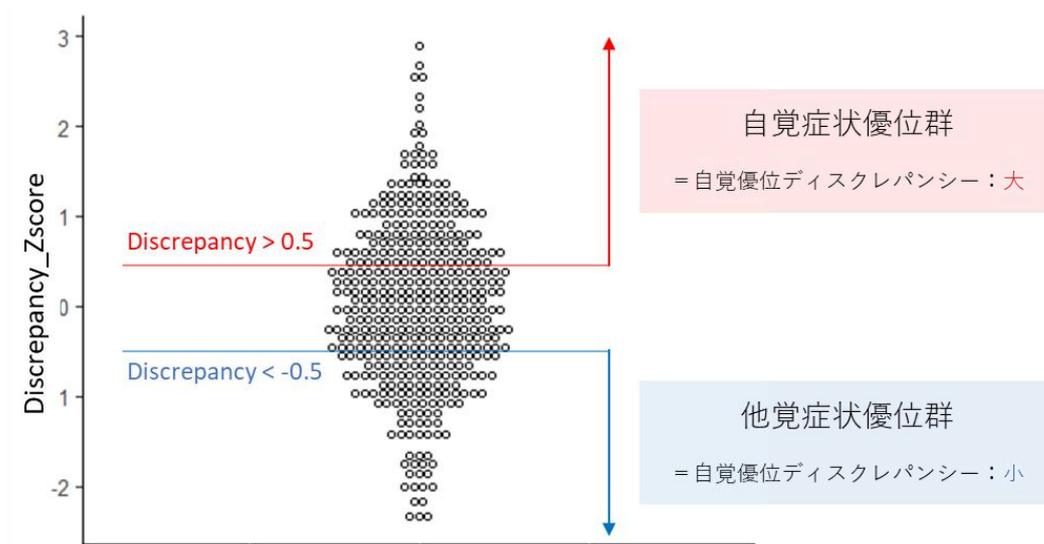


図 2.2 うつの自覚症状と他覚症状の乖離（自覚優位ディスクリパンシー）の分布

自覚優位ディスクリパンシー  $> 0.5$  の自覚症状優位群（自覚優位ディスクリパンシー：大）（ $N = 103$ ）と自覚優位ディスクリパンシー  $< -0.5$  の他覚症状優位群（自覚優位ディスクリパンシー：小）（ $N = 105$ ）を極端な乖離を示す比較対象として抽出した。

#### 2.1.4. 自覚症状と他覚症状の乖離と臨床指標の相関解析

自覚優位ディスクレパンシーの大小に伴う、うつ症状指標と各種臨床指標との間の相関について、スピアマンの順位相関係数を算出した。また、自覚優位ディスクレパンシーの大小に伴う WHO QOL26 下位領域の相違をマン・ホイットニーの U 検定で検討し、 $p < 0.05$  で統計的有意と判断した。

#### 2.1.5. 自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子解析

うつの自覚症状と他覚症状の乖離をもたらす特性を検討するために、ロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）を用いて自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子解析を行った。年齢、性別、教育歴、罹病期間、GAF、AQ、ASRS、Bipolarity、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ、抗うつ薬内服量を説明変数とし、自覚優位ディスクレパンシーの大きい群（ $N = 103$ ）か小さい群（ $N = 105$ ）のいずれに該当するかを目的変数とした。最も適合度の高いモデルを導くために AIC（赤池情報量規準）を最小化させるモデルを採用し、その説明変数を導出することで自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子の同定を試みた。すべての統計分析は、統計ソフトウェア R version 3.6.2 を使用して行った。

## 2.2. 安静時機能 MRI 研究

### 2.2.1. 研究対象者

2014年4月17日から2019年2月28日までに東京大学医学部附属病院精神神経科の外来患者および入院患者において研究協力の同意が得られた方のうち気分障害のうつ状態の患者124名および健常者60名を被験者とした。気分障害の包括基準は、精神障害の診断と統計マニュアル第4版（The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition : DSM-IV）[86]に準拠した精神科診断面接（Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: SCID-I）[87,88]を行い、大うつ病性障害、気分変調性障害、双極I型障害、双極II型障害の診断基準を満たした者とした。除外基準は、心理社会的要因研究と同様とした。

本研究は、東京大学医学部倫理委員会による承認（審査番号：3150-(30)）を受けた上で、ヘルシンキ宣言に基づいた研究主旨の説明を十分に行い、すべての被験者から文書にて同意を取得した。

### 2.2.2. 臨床指標の取得

発症時期および発症年齢は、本人と家族から病歴を詳細に聴取した上で、DSM-IV-TRによる気分障害の診断基準を初めて満たした時期とした。発症時期から検査日までの期間を罹病期間とした。

うつ症状の他覚的重症度評価（臨床心理士評価）としてハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版（HAMD17）[66,67]、自覚的重症度評価（自己記入式評価）としてベック抑うつ質問票（BDI-II）[68,69]または CES-D うつ病自己評価尺度（CES-D）[70,71]を取得した。生活における全般的な機能の評価として、GAF[5]の項目とアンカーポイントを「症状」と「社会機能」に分割し項目の記述が詳細化された mGAF-S（modified GAF-Symptom）と mGAF-F（modified GAF-Functioning）[99]を測定した。知的機能の評価として知的機能の簡易評価（JART25）[89,90]を測定した。双極性（Bipolarity）は DSM-IV 精神科診断面接による診断で双極 I 型障害、双極 II 型障害を有り、大うつ病性障害、気分変調性障害を無しとした。向精神薬を内服していた患者においては、抗うつ薬をイミプラミン、抗精神病薬をクロルプロマジン、抗不安薬をジアゼパムに等価換算した値（mg/日）を算出した [98]。

### 2.2.3. 自覚症状と他覚症状の乖離の定義

うつの自覚症状と他覚症状の乖離を定量化するために、他覚的指標として HAMD17、自覚的指標として BDI-II と CES-D を使用した。2016 年 6 月以前は CES-D、7 月以降は BDI-II を取得していたが、CES-D と BDI-II は相関性の高い尺度であることから、Z スコア化して平均と標準偏差を揃えた上で、一括して解

析を行った。うつの自覚症状と他覚症状の乖離を調べるために、自覚的うつ指標の Z スコアから他覚的うつ指標の Z スコアを引いた差分をとり（自覚優位ディスクレパンシー）、自覚優位ディスクレパンシー  $> 0.2$  の自覚症状優位群（自覚優位ディスクレパンシー：大）（ $N = 48$ ）と自覚優位ディスクレパンシー  $< -0.2$  の他覚症状優位群（自覚優位ディスクレパンシー：小）（ $N = 45$ ）を極端な乖離を示す比較対象として抽出した（図 2.3）。閾値は被験者数と自覚優位ディスクレパンシーの極端性の両立を考慮して自覚優位ディスクレパンシーの絶対値  $> 0.2$  を採用した。

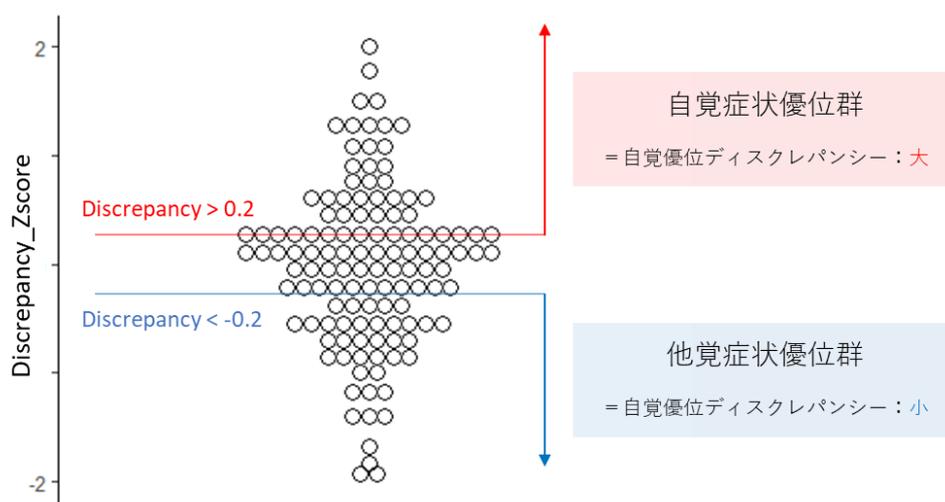


図 2.3 MRI 研究参加者のうつの自覚症状と他覚症状の乖離（自覚優位ディスクレパンシー）の分布

自覚優位ディスクレパンシー  $> 0.2$  の自覚症状優位群（自覚優位ディスクレパンシー：大）（ $N = 48$ ）と自覚優位ディスクレパンシー  $< -0.2$  の他覚症状優位群（自覚優位ディスクレパンシー：小）（ $N = 45$ ）を極端な乖離を示す比較対象として抽出した。

#### 2.2.4. MRI データの取得

東京大学医学部附属病院の GE Discovery MR750w 3.0T スキャナと 24 チャンネルヘッドコイル (General Electric, Waukesha, WI) を用い、T1 強調画像データおよび安静時機能 MRI (resting state functional MRI : rsfMRI) データを同じセッション中に取得した。T1 強調画像はスライス厚 = 1.2mm、TR (Repetition Time: 繰り返し時間) = 7.7ms、TE (Echo Time: エコー時間) = 3.1ms、ボクセルサイズ = 1mm × 1mm × 1.2mm、フリップ角 = 11°、FOV (Field Of View : 撮像視野) = 260mm × 260mm × 240mm のパラメータで SPGR (Spoiled Gradient Echo) パルスシーケンスを利用して取得した。安静時機能画像はスライス厚 3.2mm、TR/TE = 2500/30ms、ボクセルサイズ = 3.3mm × 3.3mm × 3.3mm、フリップ角 = 80°、FOV = 212mm × 212mm × 212mm のパラメータで Gradient Echo EPI パルスシーケンスを利用して 10 分間取得した。検査中、参加者は開眼し鏡越しに見えるスクリーン上の十字固視点を特定のことを考えずに注視するよう指示された。

### 2.2.5. MRI データの前処理

MRI データの前処理および解析は、MATLAB 2019b (MathWorks, Natick, MA, USA)、SPM12 (The Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) および Conn toolbox[100]を使用して行った。安静時機能画像は、撮像開始時の信号不安定性を考慮して最初の 10 スキャンを破棄した後、MATLAB 上で動作する CONN toolbox を使用してスライスの時間的差異をスライス順序に基づいて補正し、SPM12 の統一セグメンテーションおよび正規化手順[101]により構造データと照合して灰白質、白質、および脳脊髄液にセグメント化し、標準的な MNI (Montreal Neurological Institute : モントリオール神経研究所) の EPI (Echo Planar Imaging : エコープラナー撮像法) テンプレートに従って再配置し正規化した。CONN toolbox を使用してフィールドマップによる空間歪み補正、CompCor アルゴリズム[102]による生理的ノイズ要因と動きの影響の最小化を行い、Artifact Detection Tool (ART : [http://www.nitrc.org/projects/artifact\\_detect](http://www.nitrc.org/projects/artifact_detect)) によるスクラブ処理により、変位 2mm、グローバル BOLD 信号変化 9 SD 以上のスキャンは外れ値として処理した。最後に 0.008-0.09 Hz でバンドパスフィルタによるノイズ除去を行い、全幅半値幅 (FWHM) = 8mm のガウスフィルタカーネルを適用し空間的に平滑化を行った。

## 2.2.6. 安静時機能解析のシード選択

前頭前野は高次の脳機能を司る領域とされ、ワーキングメモリー、反応抑制、行動の切り替え、プランニング、推論などの認知・実行機能を担い、高次の情動・動機づけ機能とそれに基づく意思決定過程や社会的行動、葛藤の解決や報酬に基づく選択など、多様な機能に関係している。

うつにおいても前頭前野は病理の中心領域であることが先行研究で示されている[103,104]。特に、自己参照的な処理であるセルフフォーカスは、うつの精神病理学上の中核的問題として自己への注意増加と否定的な刺激への注意増加といった認知バイアスをもたらし、その際の内側前頭前野の活動性変化が報告されている[105]。前頭前野は、現在までに唯一報告されているうつの自覚症状と他覚症状の乖離に関する NIRS を用いた生理学的研究においても、自覚的評価優位な乖離を示すうつ病患者で前頭極と背外側前頭前野において有意に大きい酸化ヘモグロビンの増加を認めており、自覚症状と他覚症状の乖離との関連が示唆されている[85]。

以上より、うつ患者およびうつの自覚症状と他覚症状の乖離を有する患者の病態生理において前頭前野が重要な役割を果たす領域であると考えられ、本研究では前頭前野の前方に位置する前頭極（Frontal Pole：FP）、眼窩前頭皮質

(Orbitofrontal Cortex : OFC)、内側前頭皮質 (Medial Frontal Cortex : MedFC) を  
安静時機能 MRI 解析のシードとして選択した (図 2.4)。

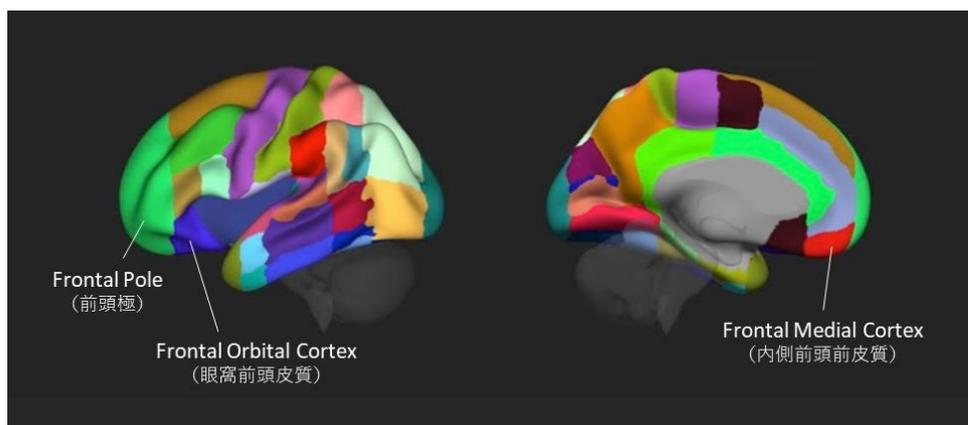


図 2.4 安静時機能 MRI 解析で使したシード ROI

前頭前野で最前方に位置する前頭極 (Frontal Pole : FP)、眼窩前頭皮質 (Orbitofrontal Cortex : OFC)、内側前頭皮質 (Medial Frontal Cortex : MedFC) をシードとして選択した。

### 2.2.7. 統計解析

シードベースの安静時機能 MRI 解析を、前頭極 (Frontal Pole : FP)、眼窩前頭皮質 (Orbitofrontal Cortex : OFC)、内側前頭皮質 (Medial Frontal Cortex : MedFC) をシードとして行った。シードおよび関心領域 (Region of Interest : ROI) のアトラスとして、Conn toolbox のハーバード・オックスフォードアトラスに基づく皮質アトラスを使用した。安静時機能解析により、シードと全脳のボクセル間の機能的接続性 (Functional Connectivity : FC) を同定の上、シードの時系列 BOLD 信号と各ボクセルの時系列 BOLD 信号との間のピアソン相関係数を計算し、フィッシャー変換により正規分布の Z スコアに変換した。グループ解析では、うつ患者群 (N=93) と健常群 (N=60) を、FP、OFC、MedFC をシードとして ROI 間の接続性をグループレベルで推定し、年齢と性別を共変量としてグループ間の FC の差異を t 検定で測定した。また、うつ患者群のうち自覚優位ディスレパシーが大きい群 (N=48) と小さい群 (N=45) について、FP、OFC、MedFC をシードとして ROI 間の機能接続性をグループレベルで推定し、年齢と性別を共変量としてグループ間の FC の差異を t 検定で測定した。多重比較補正として、個々のボクセルを  $p < 0.001$  (uncorrected) で閾値処理して得られたクラスタについて FDR (False Discovery Rate) で  $p < 0.05$  の領域を抽出した。

### 3. 結果

#### 3.1. 自覚症状と他覚症状の乖離に関する心理社会的要因研究

##### 3.1.1. 人口統計学的特徴と臨床指標

本研究の参加者 414 名の人口統計学的特徴および臨床指標について表 3.1 に示す。各人口統計学的特徴および臨床指標とうつ症状の自覚優位ディスクレパンシーとの関係、うつ症状の自覚的評価尺度との関係、うつ症状の他覚的評価尺度との関係を検討するために男女別に分布を示し、スピアマンの順位相関係数を算出した (図 3.1-図 3.23)。

年齢と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男性では 5%水準で有意な相関は認めなかったが ( $\rho = -0.05, p = 0.47$ )、女性で弱い負の相関を認めた ( $\rho = -0.16, p = 0.02$ ) (図 3.1)。生まれ年と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男性では有意な相関は認めなかったが ( $\rho = 0.03, p = 0.64$ )、女性で弱い正の相関を認めた ( $\rho = 0.16, p = 0.02$ ) (図 3.2)。教育年数と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = -0.11, p = 0.10$ 、女性 :  $\rho = -0.04, p = 0.53$ ) (図 3.3)。罹病期間と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = 0.06, p = 0.43$ 、女性 :  $\rho = -0.06, p = 0.53$ ) (図 3.4)。GAF と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = 0.09, p = 0.18$ 、女性 :  $\rho$

= -0.08,  $p = 0.23$ ) (図 3.5)。JART25 と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = -0.11, p = 0.11$ 、女性 :  $\rho = 0.00, p = 0.97$ ) (図 3.6)。WAIS-III 言語性 IQ と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = -0.06, p = 0.40$ 、女性 :  $\rho = -0.03, p = 0.65$ ) (図 3.7)。WAIS-III 動作性 IQ と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = -0.06, p = 0.37$ 、女性 :  $\rho = -0.11, p = 0.15$ ) (図 3.8)。WAIS-III 全検査 IQ と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = -0.07, p = 0.34$ 、女性 :  $\rho = -0.07, p = 0.32$ ) (図 3.9)。AQ と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに弱い正の相関を認めた (男性 :  $\rho = 0.14, p = 0.04$ 、女性 :  $\rho = 0.22, p < 2.2e-16$ ) (図 3.10)。ASRS と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男性では有意な相関は認めなかったが ( $\rho = 0.11, p = 0.11$ )、女性で弱い正の相関を認めた ( $\rho = 0.16, p = 0.02$ ) (図 3.11)。Bipolarity と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = 0.09, p = 0.18$ 、女性 :  $\rho = 0.05, p = 0.50$ ) (図 3.12)。MPI 外向性と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性 :  $\rho = -0.03, p = 0.68$ 、女性 :  $\rho = -0.08, p = 0.27$ ) (図 3.13)。MPI 神経症性と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに弱い正の相関を認めた (男性 :  $\rho = 0.24, p <$

2.2e-16、女性： $\rho=0.22, p<2.2e-16$ ) (図 3.14)。WHO QOL26 身体的領域と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男性では有意な相関を認めなかったが ( $\rho=-0.10, p=0.16$ )、女性で弱い負の相関を認めた ( $\rho=-0.24, p<2.2e-16$ ) (図 3.15)。

WHO QOL26 心理的領域と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに弱い負の相関を認めた (男性： $\rho=-0.23, p<2.2e-16$ 、女性： $\rho=-0.29, p<2.2e-$

16) (図 3.16)。WHO QOL26 社会的領域と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに弱い負の相関を認めた (男性： $\rho=-0.19, p<2.2e-16$ 、女性： $\rho=-0.25, p<2.2e-16$ ) (図 3.17)。

WHO QOL26 環境的領域と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに弱い負の相関を認めた (男性： $\rho=-0.17, p=0.02$ 、女性： $\rho=-0.20, p<2.2e-16$ ) (図 3.18)。

WHO QOL26 総合的領域と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男性では有意な相関は認めなかったが ( $\rho=-0.09, p=0.21$ )、女性では弱い負の相関を認めた ( $\rho=-0.20, p<2.2e-16$ ) (図 3.19)。

WHO QOL26 全体平均と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに弱い負の相関を認めた (男性： $\rho=-0.20, p<2.2e-16$ 、女性： $\rho=-0.29, p<2.2e-$

16) (図 3.20)。抗うつ薬内服量 (イミプラミン換算) と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった (男性： $\rho=-0.10, p=0.17$ 、女性： $\rho=-0.08, p=0.25$ ) (図 3.21)。

抗精神病薬内服量 (クロルプロマジン換算) と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めな

った（男性： $\rho = -0.02, p = 0.81$ 、女性： $\rho = -0.02, p = 0.72$ ）（図 3.22）。抗不安薬内服量（ジアゼパム換算）と自覚優位ディスクレパンシーの関係は、男女ともに有意な相関は認めなかった（男性： $\rho = 0.03, p = 0.63$ 、女性： $\rho = -0.07, p = 0.30$ ）（図 3.23）。

自覚優位ディスクレパンシーの大小に伴う臨床背景の相違を表 3.2 に示す。自覚優位ディスクレパンシーが大きい群（ $N = 103$ ）と、自覚優位ディスクレパンシーが小さい群（ $N = 105$ ）の比較において、年齢、性別、教育期間、罹病期間、GAF、Bipolarity、JART25、WAIS-III、MPI 外向性、内服薬量に有意差は認めなかった。自覚優位ディスクレパンシーが大きい群では、AQ が有意に高値を示し（ $p = 0.002$ ）、ASRS 有が有意に多く（ $p < 0.001$ ）、HAMD17 が有意に低値を示し（ $p < 0.001$ ）、BDI-II が有意に高値を示し（ $p = 0.01$ ）、CES-D が有意に高値を示し（ $p < 0.001$ ）、MPI 神経症的傾向が有意に高値を示した（ $p < 0.001$ ）。WHO-QOL16 は、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群で、身体的領域（ $p = 0.04$ ）、心理的領域（ $p < 0.001$ ）、社会的領域（ $p < 0.001$ ）、全体平均（ $p < 0.001$ ）で有意に低値を示した。

表 3.1 研究参加者の臨床背景

	うつ患者 (N=414)	
	平均値	標準偏差
年齢 (年)	38.3	12.5
性別 (男/女)	207/207	
教育期間 (年)	14.7	2.2
罹病期間 (年)	7.9	6.8
GAF	44.0	11.7
AQ	23.5	7.4
ASRS (有/無)	159/255	
Bipolarity (有/無)	104/310	
JART25	18.6	4.4
WAIS-III		
FIQ	99.5	14.7
VIQ	103.4	14.7
PIQ	94.5	14.5
HAMD17	11.3	6.5
BDI- II (N=43)	27.6	10.7
CES-D (N=371)	28.0	12.4
WHO-QOL26		
身体的領域	2.3	0.7
心理的領域	2.3	0.7
社会的領域	2.9	0.8
環境的領域	3.1	0.6
総合的領域	2.0	0.7
全体平均	2.6	0.5
MPI		
外向性-内向性	17.2	10.4
神経症的傾向	28.8	10.1
内服薬量 (mg/日)		
抗うつ薬 (IMP換算)	116.9	128.8
抗精神病薬 (CP換算)	70.6	132.8
抗不安薬 (DZP換算)	12.1	14.2

略語：GAF：機能の全体的評定尺度、AQ：自閉症スペクトラム指数、  
ASRS:成人期の ADHD(注意欠陥多動性障害)自己記入式症状チェックリスト、  
Bipolarity：双極性、JART25：知的機能の簡易評価、  
WAIS-III:ウェクスラー成人知能検査、FIQ：全検査 IQ、VIQ：言語性 IQ、  
PIQ：動作性 IQ、HAMD17：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版、  
BDI-II：ベック抑うつ質問票、CES-D：うつ病自己評価尺度、

WHO QOL26 : WHO クオリティ・オブ・ライフ、MPI : モーズレイ性格検査、  
IMP : イミプラミン、CP : クロルプロマジン、DZP : ジアゼパム

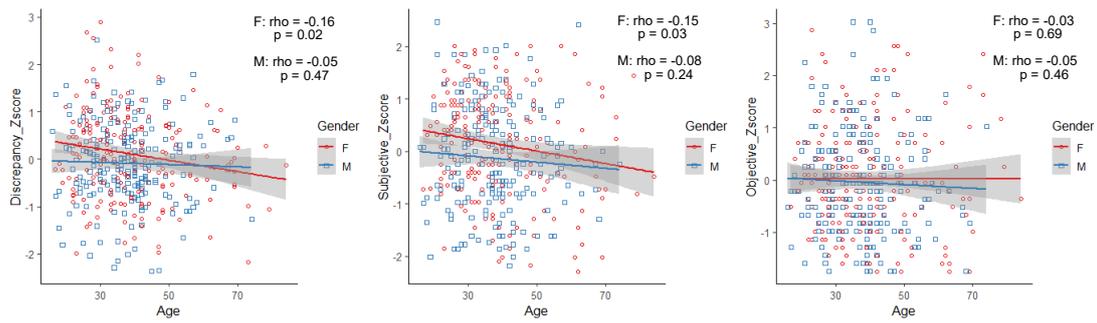


図 3.1 年齢と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

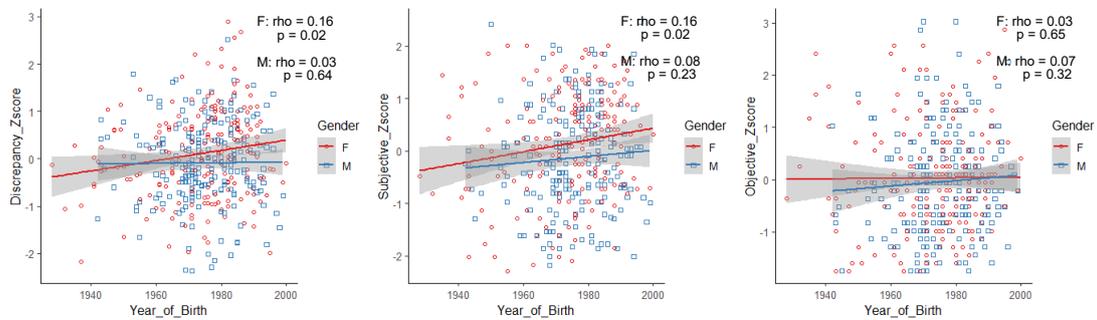


図 3.2 生まれ年と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

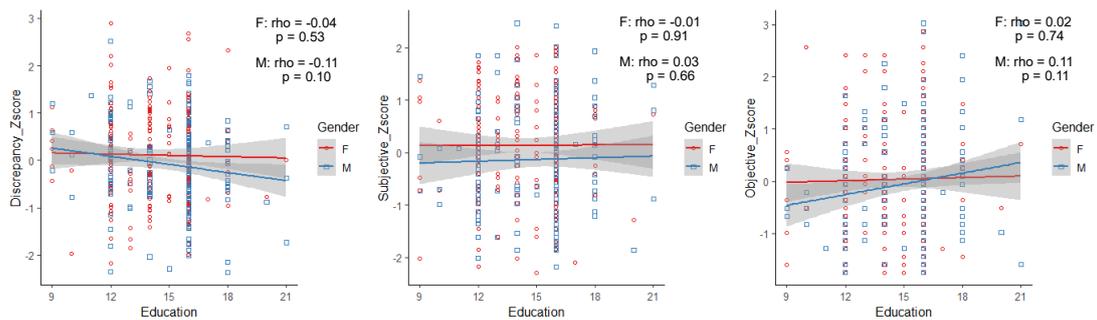


図 3.3 教育年数と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

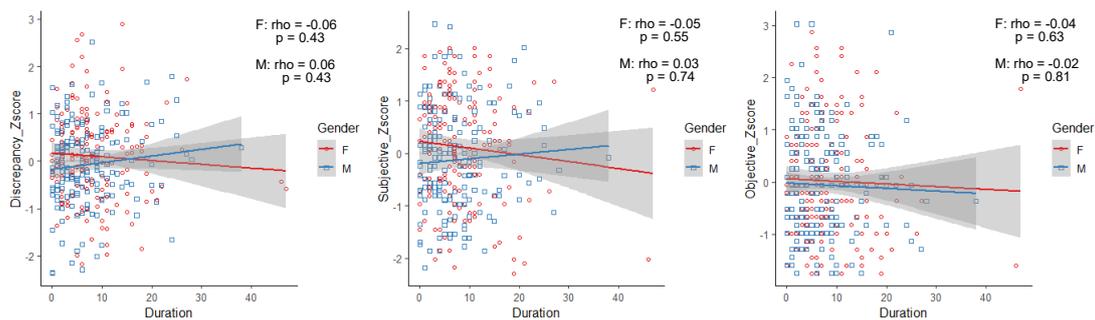


図 3.4 罹病期間と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

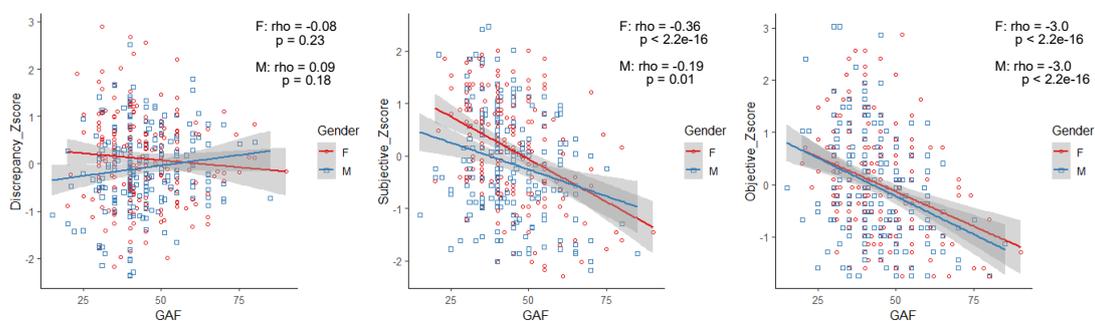


図 3.5 GAF と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

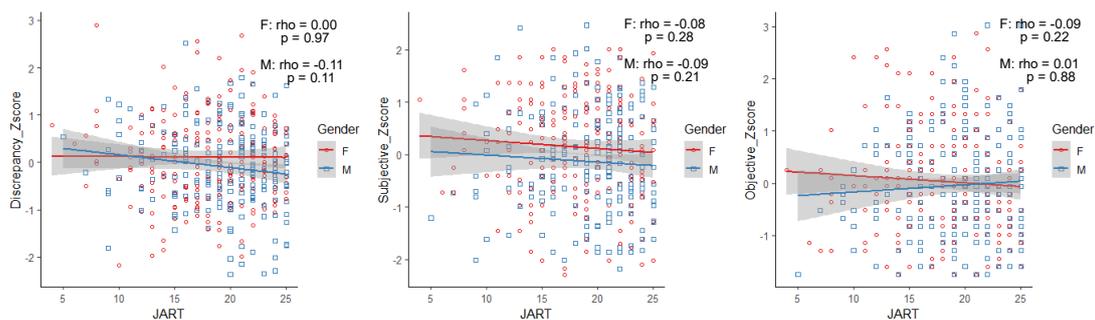


図 3.6 JART25 と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

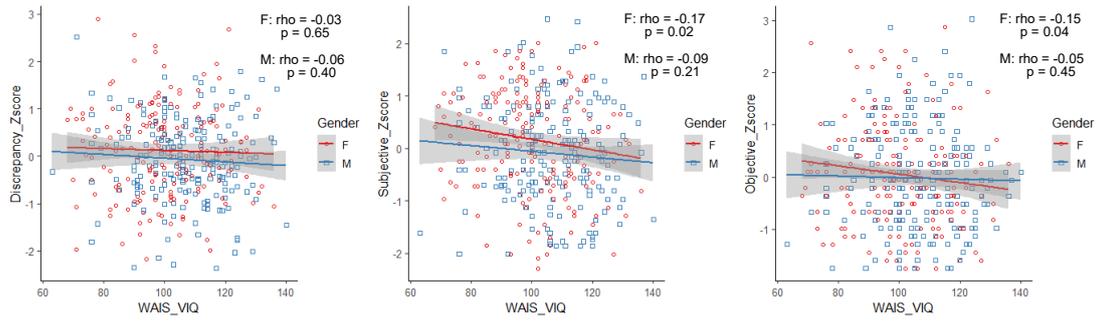


図 3.7 WAIS-III 言語性 IQ と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

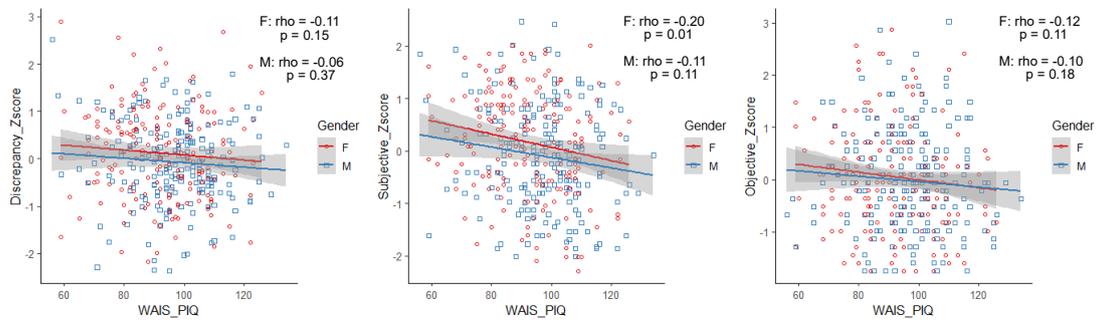


図 3.8 WAIS-III 動作性 IQ と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

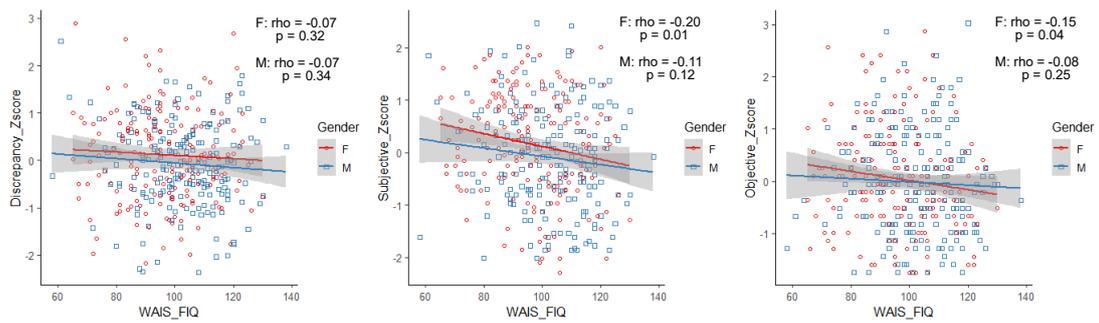


図 3.9 WAIS-III 全検査 IQ と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

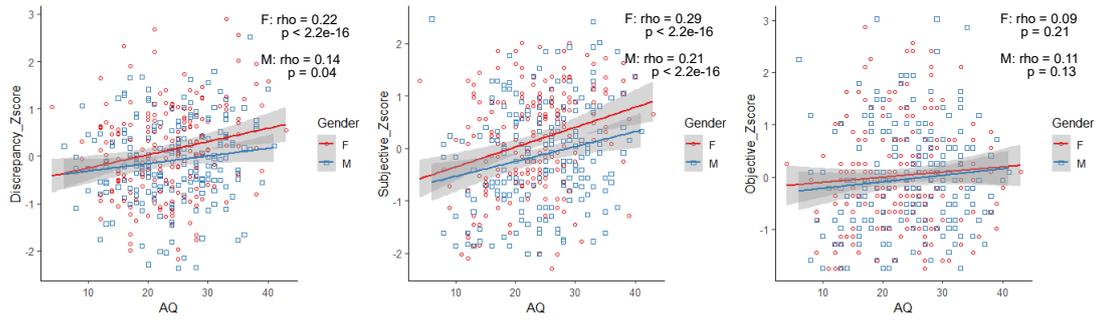


図 3.10 AQ と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

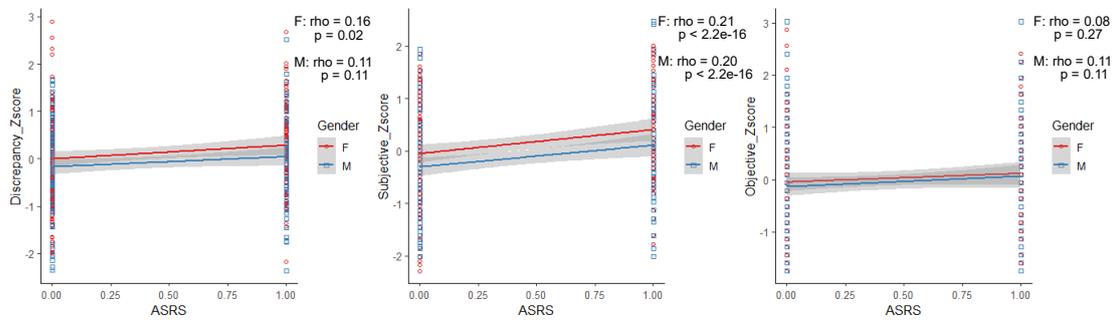


図 3.11 ASRS と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

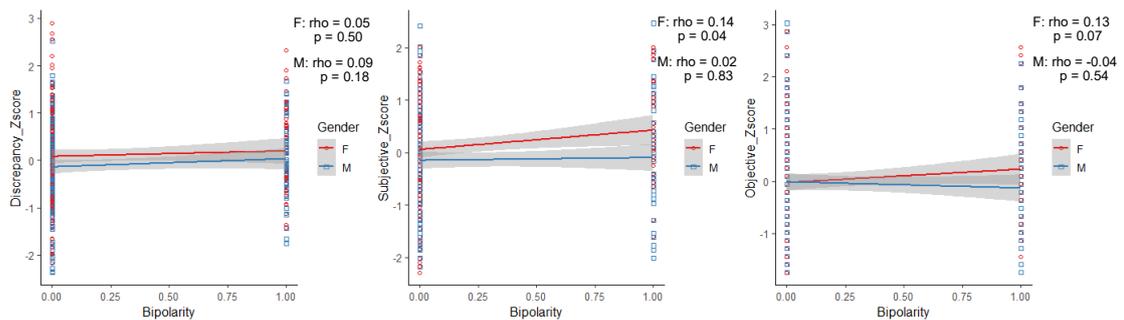


図 3.12 Bipolarity と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

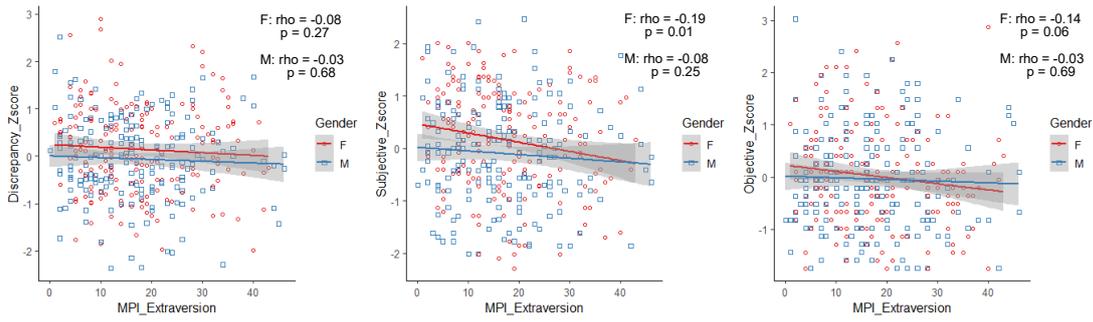


図 3.13 MPI 外向性と自覚優位ディスクレパンシー（左）および自覚的評価（中）・他覚的評価（右）との関係

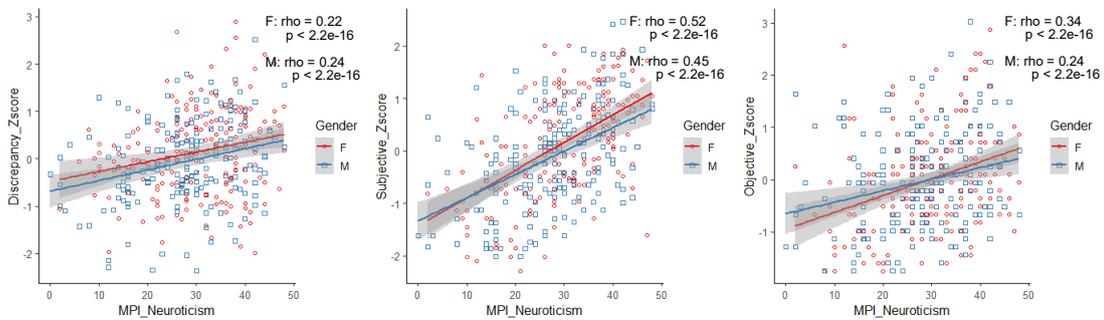


図 3.14 MPI 神経症性と自覚優位ディスクレパンシー（左）および自覚的評価（中）・他覚的評価（右）との関係

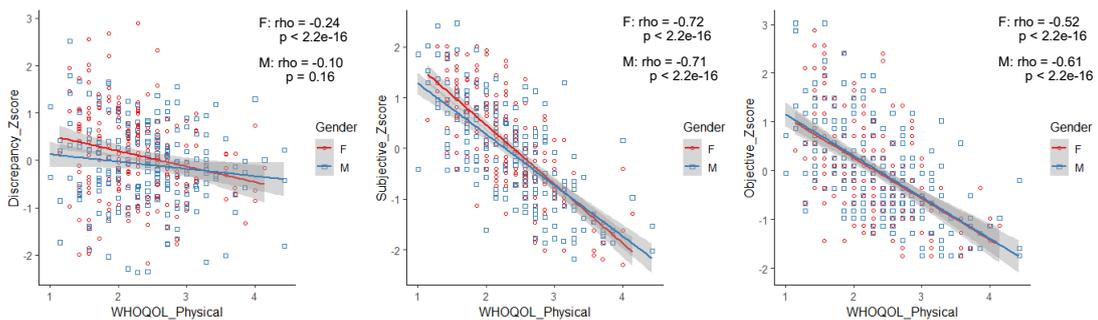


図 3.15 WHOQOL26 身体的領域と自覚優位ディスクレパンシー（左）および自覚的評価（中）・他覚的評価（右）との関係

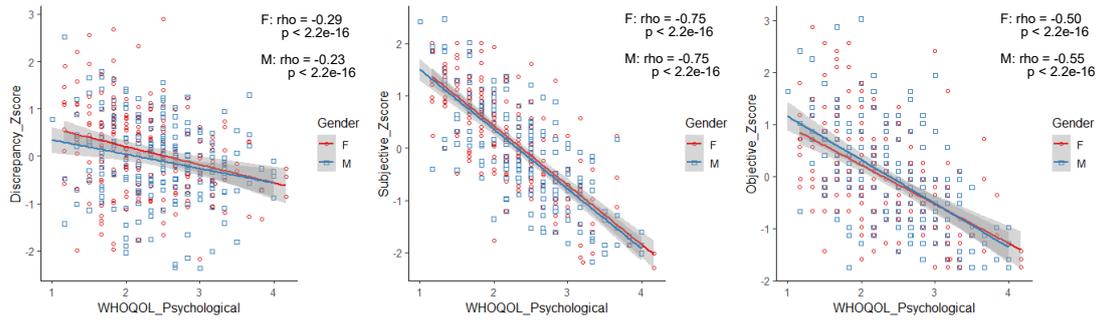


図 3.16 WHOQOL26 心理的領域と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

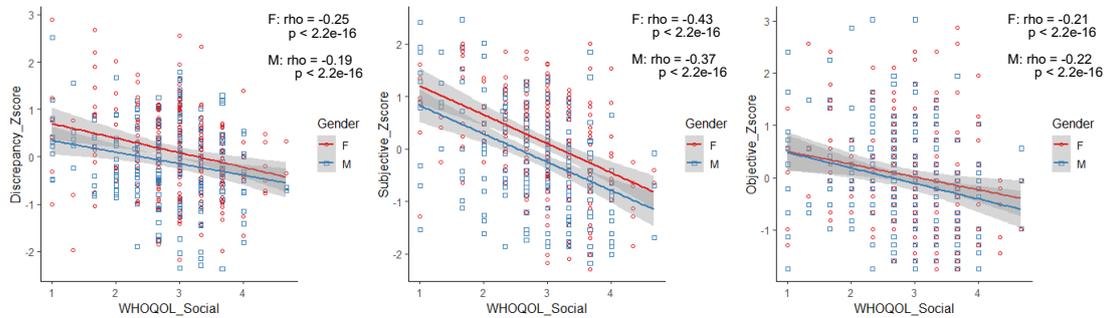


図 3.17 WHOQOL26 社会的領域と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

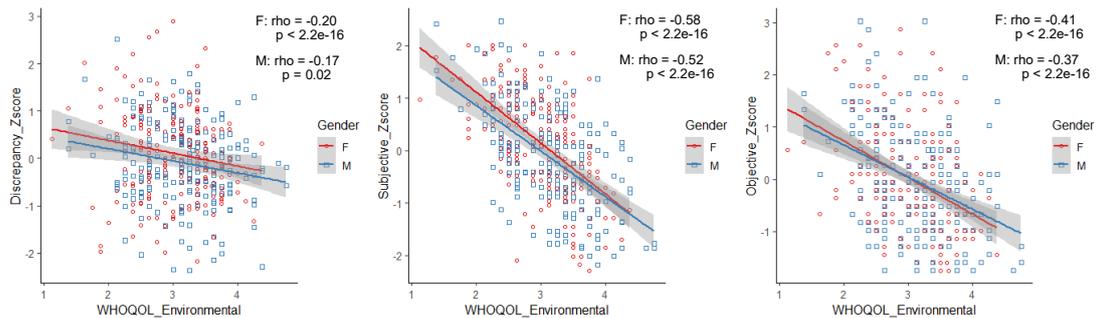


図 3.18 WHOQOL26 環境的領域と自覚優位ディスクレパンシー (左) および自覚的評価 (中)・他覚的評価 (右) との関係

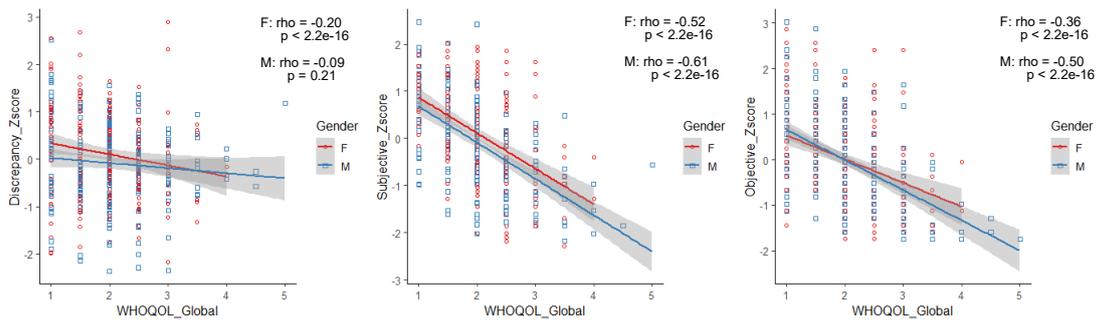


図 3.19 WHOQOL26 総合的領域と自覚優位ディスクレパンシー（左）および自覚的評価（中）・他覚的評価（右）との関係

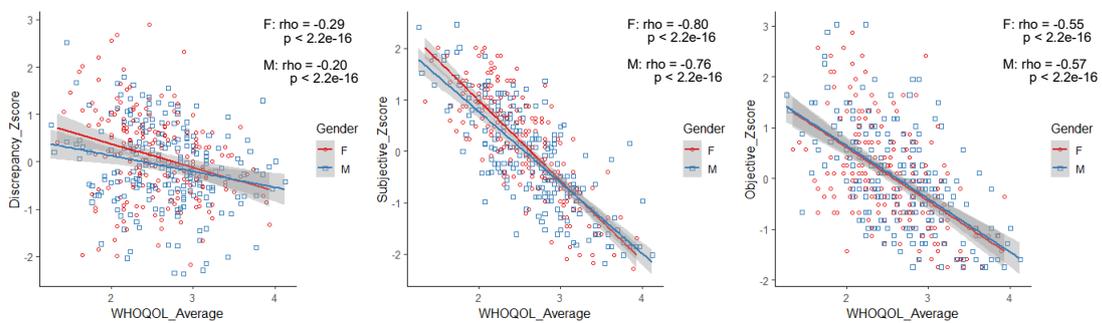


図 3.20 WHOQOL26 全体平均と自覚優位ディスクレパンシー（左）および自覚的評価（中）・他覚的評価（右）との関係

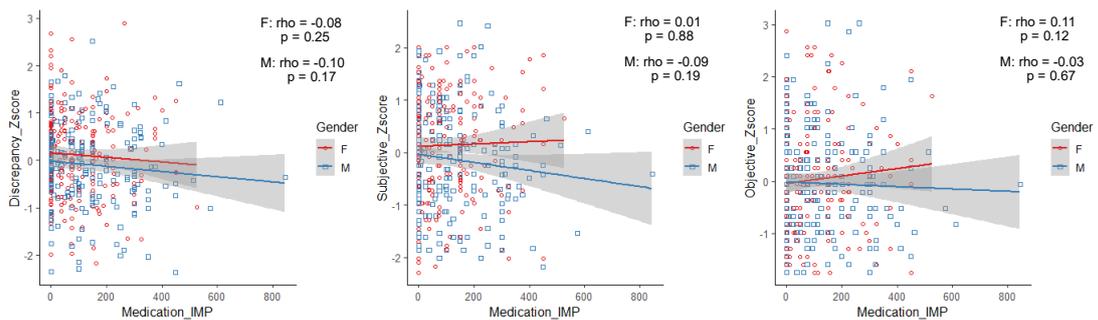


図 3.21 抗うつ薬内服量（イミプラミン換算）と自覚優位ディスクレパンシー（左）および自覚的評価（中）・他覚的評価（右）との関係

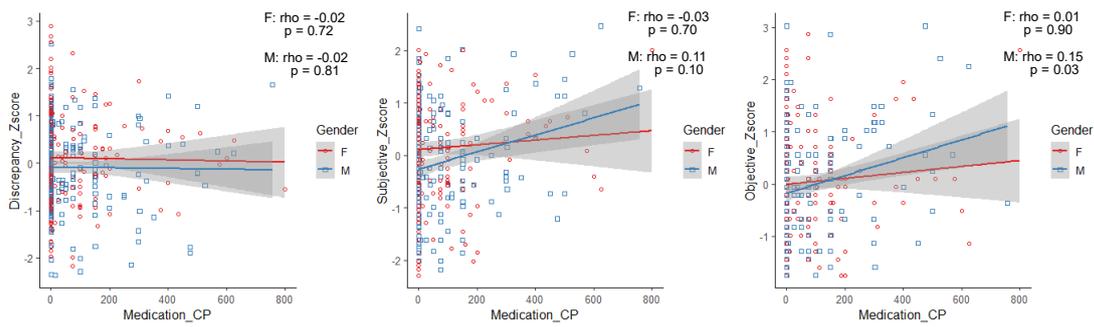


図 3.22 抗精神病薬内服量(クロルプロマジン換算)と自覚優位ディスクレパンシー(左)および自覚的評価(中)・他覚的評価(右)との関係

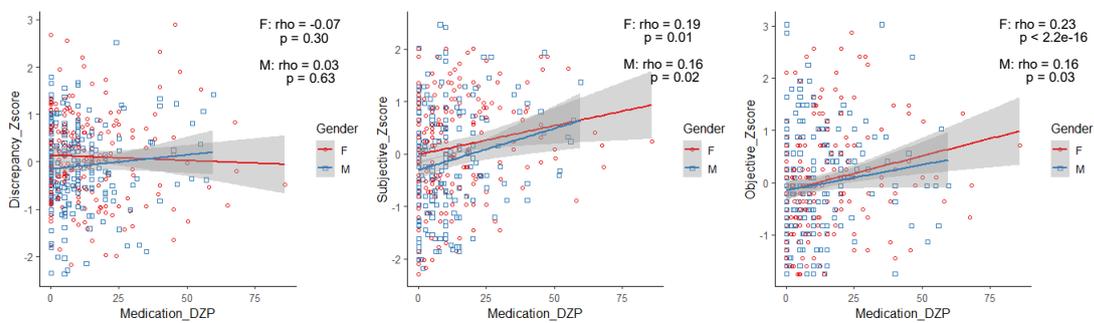


図 3.23 抗不安薬内服量(ジアゼパム換算)と自覚優位ディスクレパンシー(左)および自覚的評価(中)・他覚的評価(右)との関係

表 3.2 自覚優位ディスレパシーの大小による臨床背景の相違

うつ患者 (N=208)					
	自覚優位ディスレパシー：大 (N=103)		自覚優位ディスレパシー：小 (N=105)		p値
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
年齢 (年)	35.6	10.4	38.2	12.2	0.1 <sup>a</sup>
性別 (男/女)	47/56		53/52		0.58 <sup>b</sup>
教育期間 (年)	14.3	2.2	14.9	2.1	0.09 <sup>a</sup>
罹病期間 (年)	8.0	6.3	8.0	7.0	0.10 <sup>a</sup>
GAF	43.9	11.3	42.4	10.7	0.60 <sup>a</sup>
AQ	25.7	7.3	22.4	6.4	0.002 <sup>a</sup>
ASRS (有/無)	49/54		29/73		<0.001 <sup>a</sup>
Bipolarity (有/無)	29/74		23/82		0.38 <sup>a</sup>
JART25	18.0	4.6	18.7	4.0	0.26 <sup>a</sup>
WAIS-III					
FIQ	97.1	15.6	99.7	14.6	0.22 <sup>a</sup>
VIQ	101.4	15.1	103.2	15.6	0.46 <sup>a</sup>
PIQ	92.3	15.8	95.1	13.9	0.12 <sup>a</sup>
HAMD17	8.9	4.2	16.3	6.7	<0.001 <sup>a</sup>
BDI- II (N=26)	35.4	8.4	24.2	9.1	0.01 <sup>a</sup>
CES-D (N=182)	37.1	9.2	24.1	12.1	<0.001 <sup>a</sup>
WHO-QOL26					
身体的領域	2.1	0.6	2.4	0.7	0.04 <sup>a</sup>
心理的領域	2.0	0.6	2.4	0.7	<0.001 <sup>a</sup>
社会的領域	2.6	0.7	3.0	0.7	<0.001 <sup>a</sup>
環境的領域	2.9	0.6	3.1	0.7	0.02 <sup>a</sup>
総合的領域	1.8	0.8	2.0	0.7	0.05 <sup>a</sup>
全体平均	2.4	0.5	2.7	0.6	<0.001 <sup>a</sup>
MPI					
外向性-内向性	16.4	10.3	17.7	9.7	0.17 <sup>a</sup>
神経症的傾向	33.2	7.6	27.4	10.1	<0.001 <sup>a</sup>
内服薬量 (mg/日)					
抗うつ薬 (IMP換算)	116.7	127.3	123.6	116.7	0.44 <sup>c</sup>
抗精神病薬 (CP換算)	62.3	127.9	73.6	134.6	0.52 <sup>c</sup>
抗不安薬 (DZP換算)	12.9	15.5	12.7	13.8	0.74 <sup>c</sup>

略語：GAF：機能の全体的評定尺度、AQ：自閉症スペクトラム指数、  
 ASRS:成人期の ADHD(注意欠陥多動性障害)自己記入式症状チェックリスト、  
 Bipolarity：双極性、JART25：知的機能の簡易評価、  
 WAIS-III:ウェクスラー成人知能検査、FIQ：全検査 IQ、VIQ：言語性 IQ、  
 PIQ：動作性 IQ、HAMD17：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版、  
 BDI-II：ベック抑うつ質問票、CES-D：うつ病自己評価尺度、  
 WHO QOL26：WHO クオリティ・オブ・ライフ、MPI：モーズレイ性格検査、  
 IMP：イミプラミン、CP：クロルプロマジン、DZP：ジアゼパム

a：t 検定

b：カイ二乗検定

c：マン・ホイットニーの U 検定



### 3.1.2. 自覚症状と他覚症状の乖離と臨床指標の相関解析

うつ病の自覚優位ディスクレパンシーとうつ症状および QOL との関連を表 3.3 に示す。うつ病の他覚的指標 (HAMD17) と自覚的指標 (BDI-II/CES-D) は強い相関を示したが、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群は小さい群と比較して低い相関値を示した。WHO QOL26 下位領域と自覚的指標および他覚的指標との負の相関は、概ね各領域とも中等度の負の相関を認めたが、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群で相関は相対的に弱かった。

自覚優位ディスクレパンシーと WHO QOL26 下位領域の関連を図 3.24 に示す。自覚優位ディスクレパンシーが大きい群は小さい群と比較して、各下位領域で QOL の低下を認め、身体的領域、心理的領域、社会的領域、環境的領域、全体平均で有意な QOL の低下を認めた。

表 3.3 自覚優位ディスレパンシーとうつ症状および QOL との関連

	自覚優位ディスレパンシー：大 (N = 103)		自覚優位ディスレパンシー：小 (N = 105)	
	HAMD17	BDI- II /CES-D	HAMD17	BDI- II /CES-D
HAMD17	-	0.71 **	-	0.88 **
BDI- II /CES-D	0.71 **	-	0.88 **	-
GAF	-0.17	-0.31 *	-0.35 **	-0.30 **
AQ	0.15	0.19	0.23 *	0.22 *
WHO-QOL26				
身体的領域	-0.53 **	-0.68 **	-0.70 **	-0.75 **
心理的領域	-0.54 **	-0.68 **	-0.71 **	-0.72 **
社会的領域	-0.09	-0.24 *	-0.22 *	-0.26 **
環境的領域	-0.32 *	-0.44 **	-0.54 **	-0.58 **
総合的領域	-0.33 **	-0.45 **	-0.51 **	-0.56 **
全体平均	-0.52 **	-0.71 **	-0.71 **	-0.77 **
MPI				
外向性-内向性	-0.06	-0.06	-0.10	0.11
神経症的傾向	0.28 **	0.34 **	0.27 **	0.36 **

\* 5%水準で有意、\*\* 1%水準で有意

略語：HAMD17：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版、

BDI-II：ベック抑うつ質問票、CES-D：うつ病自己評価尺度、

GAF：機能の全体的評定尺度、AQ：自閉症スペクトラム指数、

WHO QOL26：WHO クオリティ・オブ・ライフ、MPI：モーズレイ性格検査

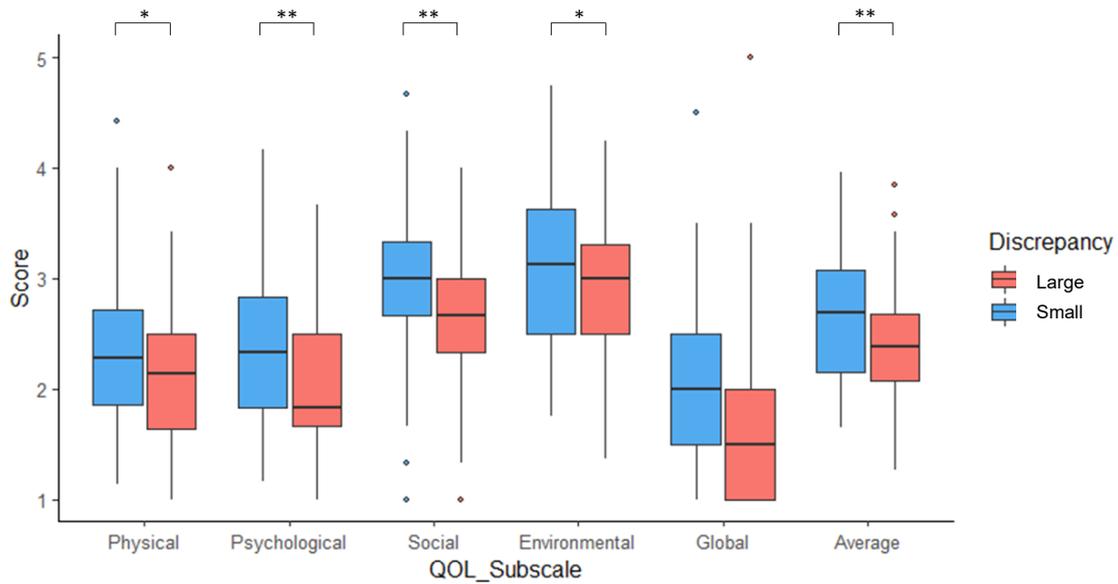


図 3.24 自覚優位ディスクリパンシーと WHO QOL26 下位領域の関連

\* 5%水準で有意、\*\* 1%水準で有意

略語：WHO QOL26 : WHO クオリティ・オブ・ライフ

自覚優位ディスクリパンシーが大きい群は小さい群と比較して、各下位領域で QOL の低下を認め、身体的領域、心理的領域、社会的領域、環境的領域、全体平均で有意な QOL の低下を認めた。

### 3.1.3. 自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子解析

ロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）の結果、うつの自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子が、適合度の高いモデルが選択される過程で抽出された（表 3.4）。年齢、性別、教育歴、罹病期間、家族歴、GAF、AQ、ASRS、Bipolarity、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ、抗うつ薬内服量の説明変数のうち、AQ、GAF、ASRS、MPI 神経症的傾向が抽出された（表 3.5）。特に MPI 神経症的傾向（OR 1.06, 95%CI 1.02-1.10）は 1%水準、AQ（OR 1.05, 95%CI 1.00-1.10）は 5%水準で有意であり、うつの自覚症状と他覚症状の乖離との強い関連が示された。

表 3.4 ステップワイズ法における統計モデルの適合度の変遷過程

AIC	統計モデルの説明変数
281.96	年齢、性別、教育歴、罹病期間、家族歴、GAF、AQ、ASRS、Bipolarity、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ、抗うつ薬内服量
279.96	年齢、教育歴、罹病期間、家族歴、GAF、AQ、ASRS、Bipolarity、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ、抗うつ薬内服量
277.97	年齢、教育歴、罹病期間、家族歴、GAF、AQ、ASRS、Bipolarity、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ
276.04	年齢、教育歴、家族歴、GAF、AQ、ASRS、Bipolarity、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ
274.17	年齢、教育歴、家族歴、GAF、AQ、ASRS、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ
272.3	年齢、教育歴、GAF、AQ、ASRS、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ
270.44	年齢、GAF、AQ、ASRS、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ
268.66	GAF、AQ、ASRS、MPI 外向性-内向性、MPI 神経症的傾向、IQ
267.76	GAF、AQ、ASRS、MPI 神経症的傾向、IQ
267.05	GAF、AQ、ASRS、MPI 神経症的傾向

略語：AQ：自閉症スペクトラム指数、GAF：機能の全体的評定尺度、ASRS：ADHD 自己記入式症状チェックリスト、MPI：モーズレイ性格検査、Bipolarity：双極性、IQ：知能検査、AIC：赤池情報量規準

表 3.5 うつの自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子

	P値	オッズ比	95%信頼区間
AQ	0.04	1.05	1.00-1.10
GAF	0.15	1.02	0.99-1.05
ASRS	0.09	1.73	0.93-3.23
MPI 神経症的傾向	0.003	1.06	1.02-1.10

AIC: 267.05

略語：AQ：自閉症スペクトラム指数、GAF：機能の全体的評定尺度、  
 ASRS：ADHD 自己記入式症状チェックリスト、MPI：モーズレイ性格検査

## 3.2. 安静時機能 MRI 画像研究

### 3.2.1. 人口統計学的特徴と臨床指標

MRI 研究参加者の臨床背景の相違を表 3.6 に示す。

自覚優位ディスクレパンシーが大きい群 (N=48) と、自覚優位ディスクレパンシーが小さい群 (N=45) を比較し、年齢、性別、教育期間、罹病期間、mGAF-S、mGAF-F、Bipolarity、内服薬量に有意差は認めなかった。JART25 は自覚優位ディスクレパンシーが大きい群で有意に高値を示した ( $p=0.03$ )。また、自覚優位ディスクレパンシーの定義に起因して、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群では自覚的指標が高値、他覚的指標が低値を示す傾向があることから、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群で HAMD17 は有意に高値を示し ( $p<0.001$ )、BDI-II と CES-D は有意に低値を示した (ともに  $p<0.001$ )。

うつ患者群 (N=93) と健常群 (N=60) の比較では、年齢、性別、教育期間、JART25 に有意差は認めなかったが、mGAF-S と mGAF-F は健常群で有意に高値を示した (ともに  $p<0.001$ )。

表 3.6 MRI 研究参加者の臨床背景

	うつ患者群 (N=93)				p値	健常群 (N=60)		
	自覚優位ディスクレパンシー：大 (N=48)		自覚優位ディスクレパンシー：小 (N=45)			p値	p値	p値
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差				
年齢 (年)	38.0	10.4	38.0	13.4	0.67 <sup>a</sup>	38.3	7.7	0.80 <sup>a</sup>
性別 (男/女)	21/27		27/18		0.17 <sup>b</sup>	24/36		0.22 <sup>b</sup>
教育期間 (年)	15.0	1.9	14.8	1.9	0.54 <sup>a</sup>	15.8	2.4	0.08 <sup>a</sup>
罹病期間 (年)	7.9	7.2	8.1	5.5	0.98 <sup>a</sup>	—	—	—
mGAF-S	47.5	11.8	47.4	9.4	0.62 <sup>a</sup>	87.7	4.0	<0.001 <sup>a</sup>
mGAF-F	48.6	11.0	47.2	9.1	0.36 <sup>a</sup>	88.3	3.3	<0.001 <sup>a</sup>
JART25	20.2	3.5	18.6	4.9	0.03 <sup>a</sup>	18.7	4.8	0.19 <sup>a</sup>
Bipolarity (有/無)	17/31		15/30		1.00 <sup>a</sup>	—	—	—
HAMD17	9.6	5.3	13.9	7.0	<0.001 <sup>a</sup>	—	—	—
BDI-II (N=58)	29.4	10.2	21.1	9.6	<0.001 <sup>a</sup>	—	—	—
CES-D (N=35)	34.8	9.1	21.0	9.0	<0.001 <sup>a</sup>	—	—	—
内服薬量 (mg/日)								
抗うつ薬 (IMP換算)	96.1	115.1	130.0	136.2	0.31 <sup>c</sup>	—	—	—
抗精神病薬 (CP換算)	99.6	193.4	63.3	128.3	0.29 <sup>c</sup>	—	—	—
抗不安薬 (DZP換算)	11.3	12.1	8.1	8.8	0.14 <sup>c</sup>	—	—	—

略語：mGAF-S：機能の全体的評定尺度（症状）、  
mGAF-F：機能の全体的評定尺度（社会機能）、  
JART25：知的機能の簡易評価、Bipolarity：双極性、  
HAMD17：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版、  
BDI-II：ベック抑うつ質問票、CES-D：うつ病自己評価尺度、  
IMP：イミプラミン、CP：クロルプロマジン、DZP：ジアゼパム  
a：t 検定  
b：カイ二乗検定  
c：マン・ホイットニーの U 検定

### 3.2.2. うつ患者の安静時機能 MRI 解析

うつ患者群 (N=93) と健常群 (N=60) において、前頭極 (Frontal Pole : FP)、眼窩前頭皮質 (Orbitofrontal Cortex : OFC)、内側前頭皮質 (Medial Frontal Cortex : MedFC) の各シードで機能的接続性に有意差を認めた脳領域を表 3.7 に示す。

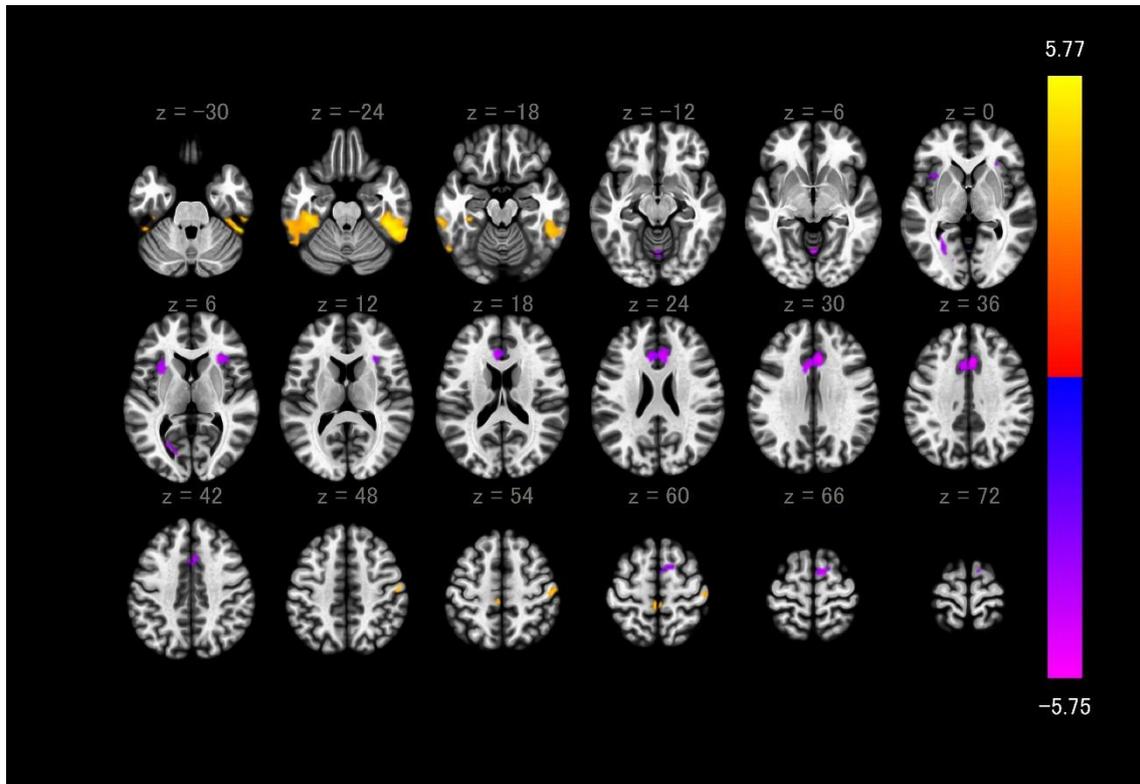
右 OFC シードでは、うつ患者群において、両側下側頭回に有意な FC 上昇領域を認め、前帯状皮質、右上前頭回、両側島皮質に有意な FC 低下領域を認めた (図 3.25)。左 OFC シードでは、うつ患者群において両側下側頭回で有意な FC 上昇領域を認めた (図 3.26)。MedFC シードでは、うつ患者群において、視床と左小脳に有意な FC 上昇領域を認め、両側側頭極、両側眼窩前頭皮質、左前頭極に有意な FC 低下領域を認めた (図 3.27)。FP シードでは、FC 上昇・FC 低下ともに有意な領域は認めなかった。

表 3.7 うつ患者と健常者で機能的接続性に有意差を認めた脳領域

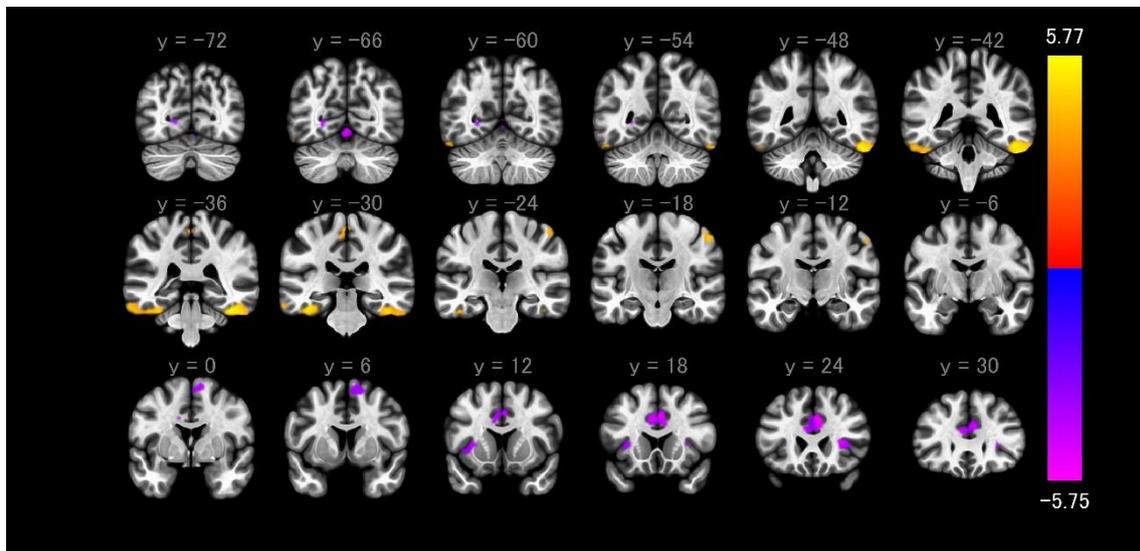
Seed	MNI座標 (x,y,z)	Voxel	領域	R/L	範囲	p-FDR	T値
前頭極							
うつ患者群 > 健常群	—						
健常群 > うつ患者群	—						
右眼窩前頭皮質							
うつ患者群 > 健常群	+52 -46 -26	1064	下側頭回 (側頭後頭部)	R	39%	0.000003	5.77
			下側頭回 (後部)	R	25%		
			紡錘状回 (後部)	R	20%		
	-40 -30 -22	959	下側頭回 (後部)	L	34%	0.000003	5.48
			紡錘状回 (後部)	L	34%		
			下側頭回 (側頭後頭部)	L	18%		
	+54 -18 +52	204	中心後回	R	6%	0.025246	4.65
	+00 -66 -08	182	小脳虫部		33%	0.033554	5.00
	-02 -34 +60	162	中心前回	L	2%	0.04416	4.45
健常群 > うつ患者群	+06 +22 +34	996	前部帯状回		24%	0.000003	5.75
			傍帯状回	R	11%		
			傍帯状回	L	6%		
	+10 +02 +66	277	上前頭回	R	4%	0.014579	4.78
			補足運動皮質	R	15%		
	-30 +12 +06	241	島皮質	L	11%	0.018265	4.48
			前頭弁蓋部	L	14%		
	-24 -68 +04	239	鳥距溝	L	7%	0.018265	4.35
	+28 +24 +08	224	島皮質	R	4%	0.020265	5.17
			前頭弁蓋部	R	18%		
左眼窩前頭皮質							
うつ患者群 > 健常群	+60 -34 -30	698	下側頭回 (側頭後頭部)	R	27%	0.000184	5.61
			下側頭回 (後部)	R	19%		
			小脳	R	3%		
	-54 -44 -24	436	下側頭回 (後部)	L	16%	0.002326	4.99
			下側頭回 (側頭後頭部)	L	17%		
			小脳	L	2%		
内側前頭皮質							
うつ患者群 > 健常群	+08 -18 +08	160	視床	R	9%	0.049337	4.87
	-44 -72 -42	153	小脳	L	7%	0.049337	4.96
健常群 > うつ患者群	-20 +08 -26	791	側頭極	L	12%	0.000023	5.26
			傍海馬回 (前部)	L	16%		
			眼窩前頭皮質	L	5%		
	-20 +28 -14	694	眼窩前頭皮質	L	7%	0.000037	5.35
			前頭極	L	1%		
	+42 +06 -38	344	側頭極	R	10%	0.002925	5.80
			下側頭回 (前部)	R	10%		

略語： MNI：モントリオール神経研究所

(a) 右 OFC シード うつ患者群 > 健常群 (軸位断)



(b) 右 OFC シード うつ患者群 > 健常群 (冠状断)



(c) 右 OFC シード うつ患者群 > 健常群 (矢状断)

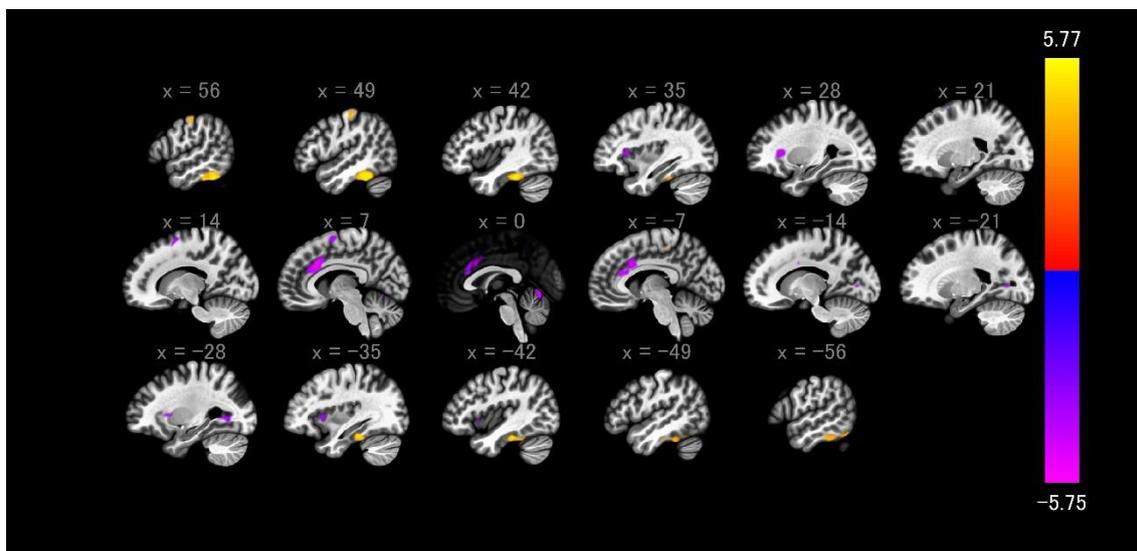
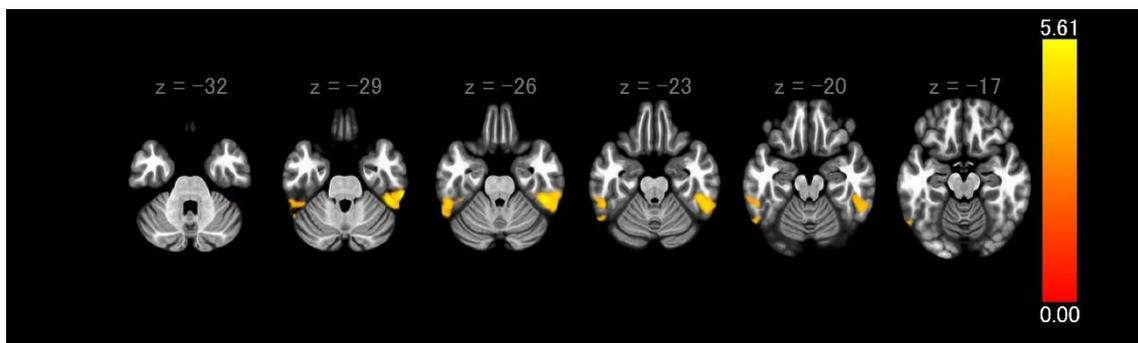


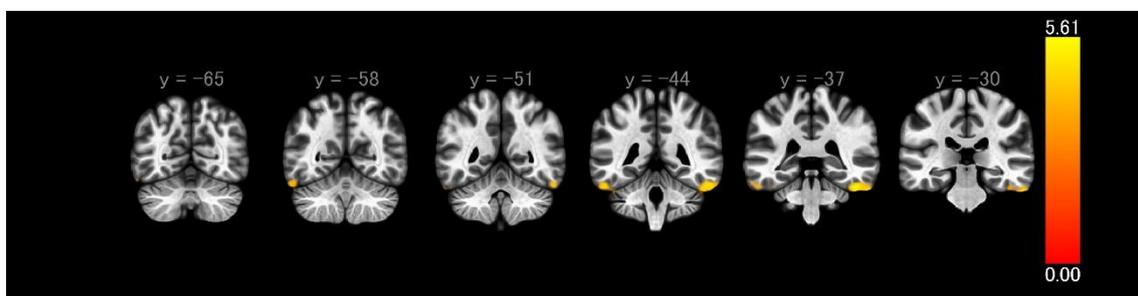
図 3.25 うつ患者群 - 健常群間の機能的接続の有意差領域 (右 OFC シード)

右 OFC シードでは、うつ患者群において両側下側頭回に有意な FC 上昇領域を認め、前帯状皮質、右上前頭回、両側島皮質に有意な FC 低下領域を認めた。うつ患者群 > 健常群の領域の、(a)軸位断、(b)冠状断、(c)矢状断 を示す。

(a) 左 OFC シード うつ患者群 > 健常群 (軸位断)



(b) 左 OFC シード うつ患者群 > 健常群 (冠状断)



(c) 左 OFC シード うつ患者群 > 健常群 (矢状断)

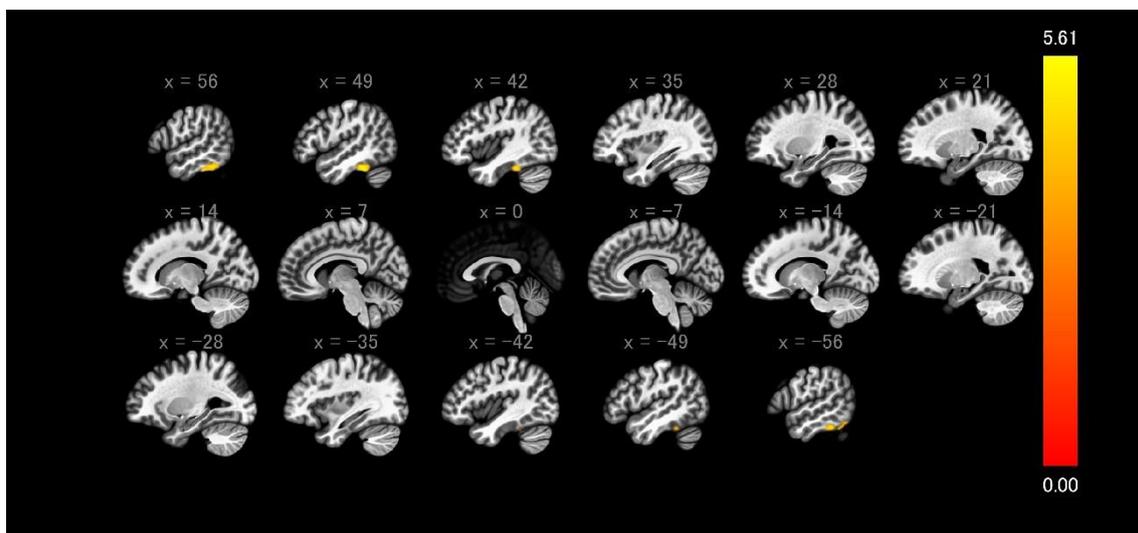
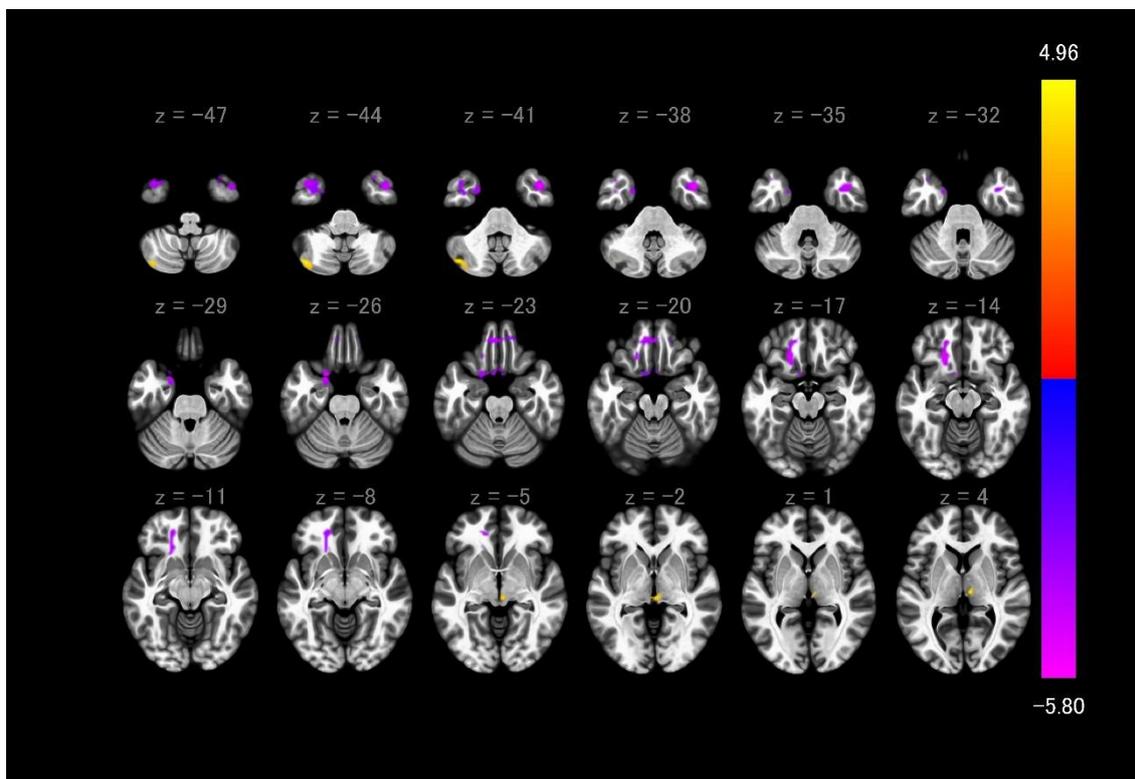


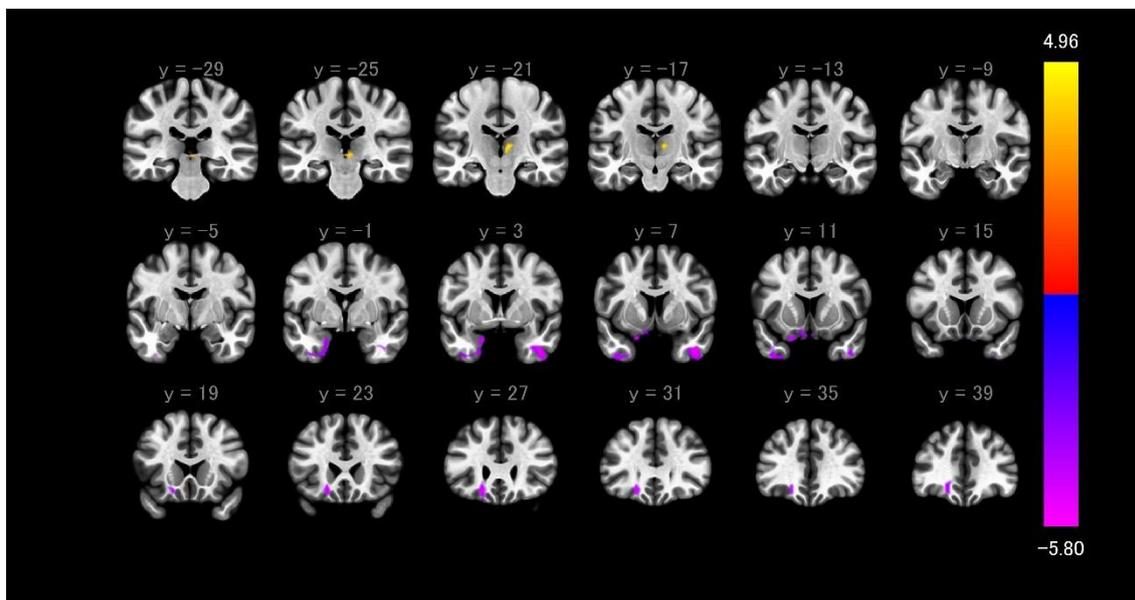
図 3.26 うつ患者群 - 健常群間の機能的接続の有意差領域 (左 OFC シード)

左 OFC シードでは、うつ患者群で両側下側頭回に有意な FC 上昇領域を認めた。うつ患者群 > 健常群の領域の、(a)軸位断、(b)冠状断、(c)矢状断 を示す。

(a) MedFC シード うつ患者群 > 健常群 (軸位断)



(b) MedFC シード うつ患者群 > 健常群 (冠状断)



(c) MedFC シード うつ患者群 > 健常群 (矢状断)

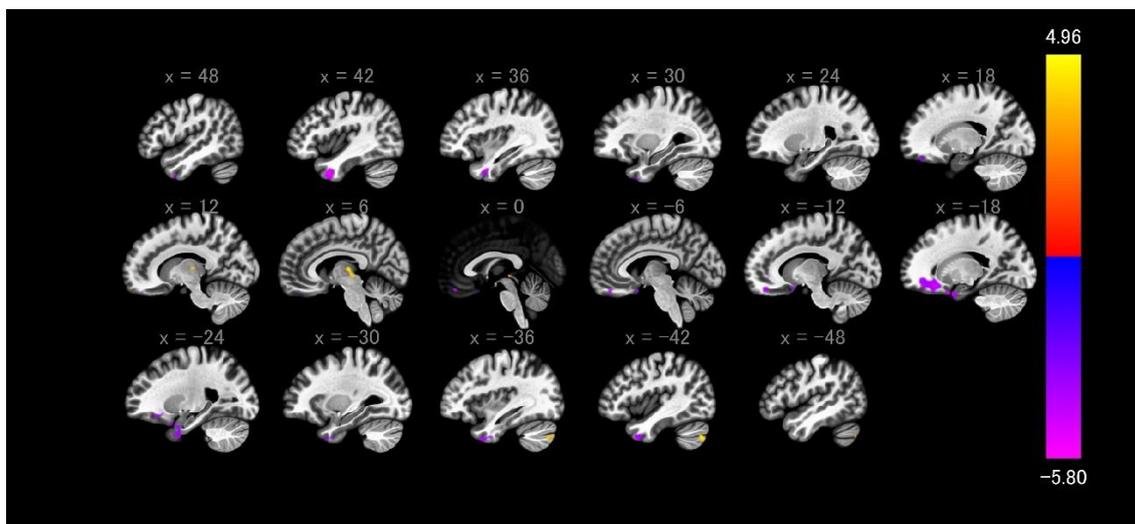


図 3.27 うつ患者群 - 健常群間の機能的接続の有意差領域 (MedFC シード)

MedFC シードでは、うつ患者群において視床と左小脳に有意な FC 上昇領域を認め、両側側頭極、両側眼窩前頭皮質、左前頭極に有意な FC 低下領域を認めた。うつ患者群 > 健常群の領域の、(a)軸位断、(b)冠状断、(c)矢状断 を示す。

### 3.2.3. 自覚症状と他覚症状の乖離の安静時機能 MRI 解析

自覚優位ディスクレパンシーが大きい群 (N=48) と小さい群 (N=45) において、前頭極 (Frontal Pole : FP)、眼窩前頭皮質 (Orbitofrontal Cortex : OFC)、内側前頭皮質 (Medial Frontal Cortex : MedFC) の各シードで機能的接続性に有意差を認めた脳領域を表 3.8 に示す。

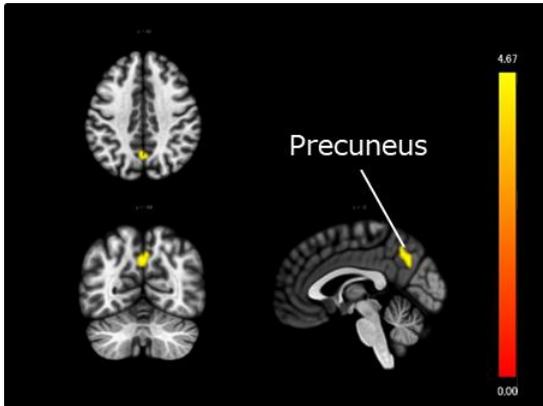
右 FP シードでは、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群において、右楔前部 (Precuneus) に有意な FC 上昇領域を認め、左 FP シードでは、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群において、左楔前部 (Precuneus) (若干の後帯状皮質 (Posterior Cingulate Cortex : PCC) を含む) に有意な FC 上昇領域を認めた (図 3.28)。前頭極-楔前部の FC は自覚優位ディスクレパンシーの大きい群で小さい群と比較して Bonferroni 法による多重補正後も有意に高値を示し、健常群はその中間の分布を示した (図 3.29)。OFC シードおよび MedFC シードでは有意な FC 変化を示す領域は認めなかった。

表 3.8 自覚優位ディスクレパンシーの大小で機能的接続性に有意差を認めた脳領域

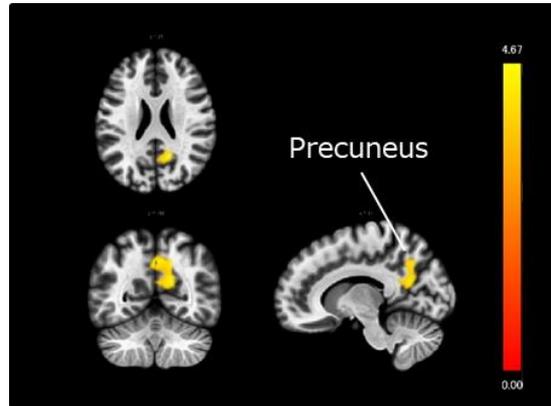
Seed	MIN座標 (x,y,z)	Voxel	領域	R/L	範囲	p-FDR	T値
右前頭極							
自覚優位ディスクレパンシー大 > 小	-02, -64, +36	254	楔前部 (Precuneus)	R	5%	0.018443	3.97
左前頭極							
自覚優位ディスクレパンシー大 > 小	+14, -56, +24	767	楔前部 (Precuneus)	L	14%	0.000006	4.67
		7	後帯状回 (PCC)	L	0%		
眼窩前頭皮質							
自覚優位ディスクレパンシー大 > 小	—						
内側前頭皮質							
自覚優位ディスクレパンシー大 > 小	—						

略語： MNI：モントリオール神経研究所

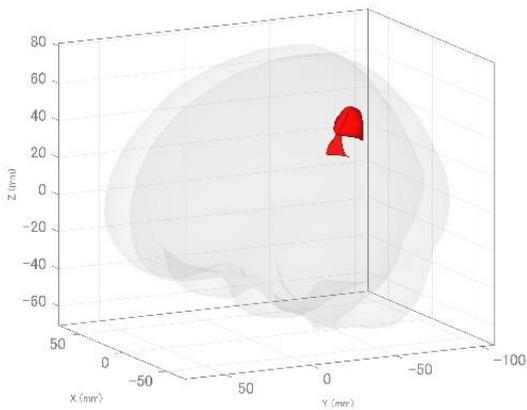
(a) 右前頭極との機能的相関領域



(b) 左前頭極との機能的相関領域



(c) 左右前頭極と機能的相関を認めた領域



(d) 自覚優位ディスクレパンシーと左右前頭極-楔前部 FC の相関

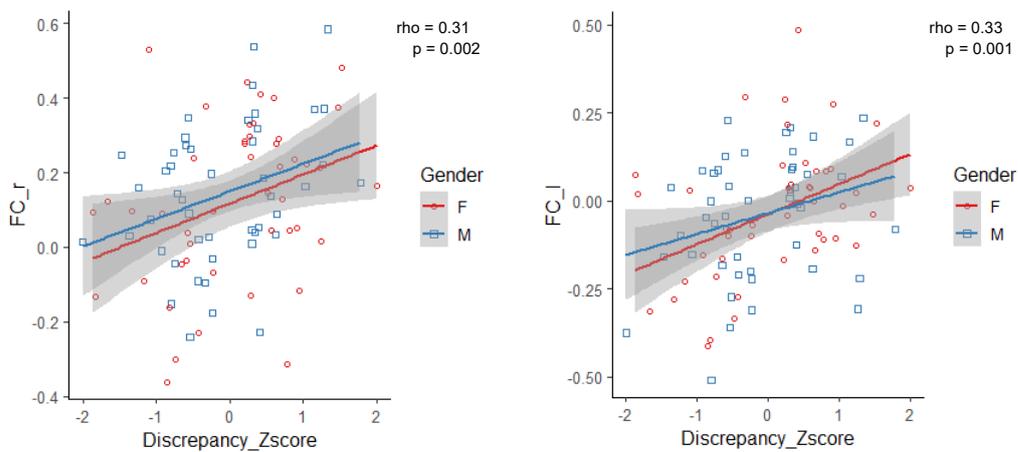


図 3.28 自覚優位ディスクレパンシーが大きい群で前頭極と機能的相関を認めた脳領域

右 FP シードでは、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群において、右楔前部 (Precuneus) に有意な FC 上昇領域を認め、左 FP シードでは、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群において、左楔前部 (Precuneus) (若干の後帯状皮質 (PCC) を含む) に有意な FC 上昇領域を認めた。

(a) に右前頭極との機能的相関領域、(b) に左前頭極との機能的相関領域、(c) に左右前頭極と機能的相関を認めた領域、(d) に自覚優位ディスクレパンシーと左右前頭極-楔前部 FC の相関を示す。

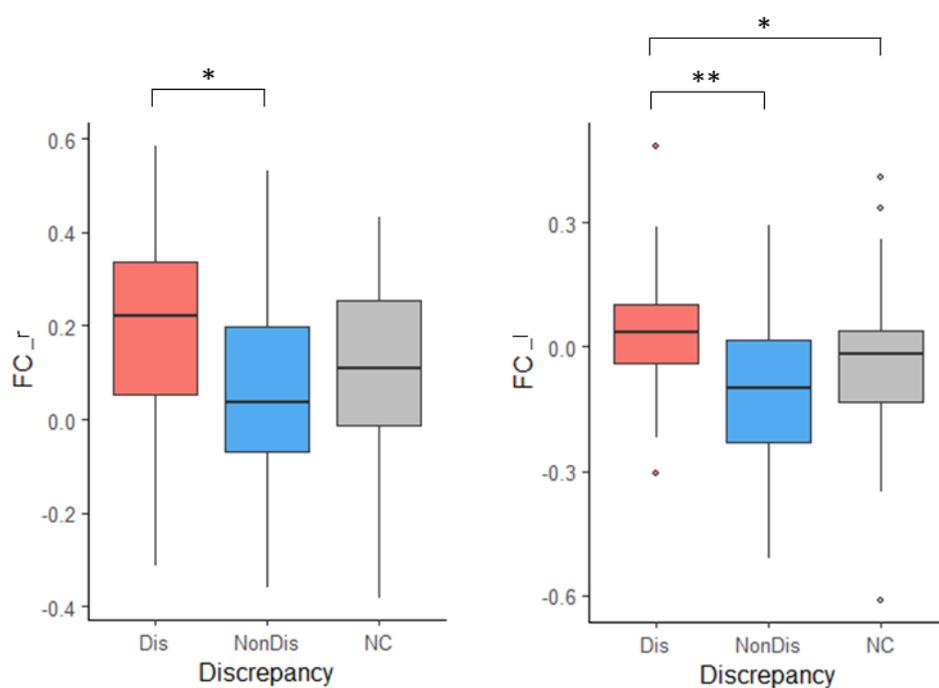


図 3.29 自覚優位ディスクレパンシーの大小および健常群の前頭極-楔前部の FC 分布

(左) 右 FP-Precuneus FC、(右) 左 FP-Precuneus FC

\* 5%水準で有意、\*\* 1%水準で有意

前頭極-楔前部の FC は自覚優位ディスクレパンシーの大きい群で小さい群と比較して有意に高値を示し、健常群はその中間の分布を示した。

#### 4. 考察

本研究の結果は以下のようにまとめられる。

① うつの自覚症状と他覚症状の乖離が大きい群は小さい群と比較して、QOL の各下位領域において低下を認め、特に身体的領域、心理的領域、社会的領域、環境的領域、全体平均で有意な QOL の低下を認めた。

② うつの自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子として、AQ、GAF、ASRS、MPI の神経症傾向が抽出され、特に AQ および MPI の神経症傾向で強い関連を認めた。

③ うつ患者群で、右眼窩前頭皮質と両側下側頭回との FC 上昇、前帯状皮質、右上前頭回、両側島皮質との FC 低下、左眼窩前頭皮質と両側下側頭回の FC 上昇を認めた。内側前頭皮質と視床、左小脳に FC 上昇を認め、両側側頭極、両側眼窩前頭皮質、左前頭極に FC 低下を認めた。

④ うつの自覚症状と他覚症状の乖離が大きい群は小さい群と比較して、左右独立して前頭極と楔前部の間の FC 上昇を認めた。

#### 4.1. 自覚症状と他覚症状の乖離と人口統計学的特徴および臨床指標との関連

##### 4.1.1. 自覚症状と他覚症状の乖離と人口統計学的特徴の関連

うつの自覚症状と他覚症状の乖離の年齢に関する傾向として、若年者や女性において自覚症状優位に乖離が増加する傾向が報告されている[76–78]。本研究においても先行研究と同様に、女性の若年者で自覚優位ディスクレパンシーの増加を認めた。一方、男性については年齢に伴う自覚優位ディスクレパンシーの有意な変化は認めなかった。若年者の方が自覚症状の優位傾向が強まる理由として、Ennsらは年齢を経るに従いうつ病に関連した心理的苦痛を経験したり報告することが相対的に減少する可能性があることを述べている[78]。本研究でも、年齢の影響は他覚的評価では認めないものの、自覚的評価では女性優位に若年者で強まる傾向を示している。生まれ年との関係については、近代に近づくほど女性において自覚優位ディスクレパンシーが増加する傾向を示し、男性では明らかな相関傾向を認めなかった。

うつの自覚症状と他覚症状の乖離の知能に関連した傾向として、患者のIQが低いほど自覚症状優位に乖離が大きくなる傾向が報告されている[106]。本研究においても、IQが低いほどうつの自覚症状が強い傾向を認め、自覚症状と他覚症状の乖離もIQが低い方が自覚症状優位に大きい傾向を認めた。また、本研究

ではうつ病の自覚症状と他覚症状の乖離と教育年数との相関も認め、教育年数が短い方が自覚症状が強まる傾向を認めた。その理由として、高い知的能力は否定的感情を管理するために多くの認知資源を確保できる傾向があるとされ[107]、低い知的能力は否定的感情に対処するために限られた認知資源しか確保できないとされることから[108]、本研究でも教育年数が短い方がより強い自覚症状を示した可能性が考えられる。

#### 4.1.2. 自覚症状と他覚症状の乖離と臨床指標の関連

自覚優位ディスクレパンシーが大きい群は小さい群と比較して、自覚的評価 (BDI-II/CES-D) と他覚的評価 (HAM-D17) の相関が小さかった。また、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群の方がうつ病の他覚的評価が有意に低く、自覚的なうつ症状がより強かった。この結果は、うつ病に伴う自覚症状が強く QOL 低下が大きいものの他覚的評価のみでは捕捉されずに見逃されていた患者群の存在を示唆している。先行研究においても、非内因性うつ病 (非メランコリー性うつ病) や気分変調症では内因性うつ病と比較して HAM-D17 と BDI の相関が小さく、主観的評価と客観的評価の乖離を示すことが報告されている[76]。また、自覚優位ディスクレパンシーは、パーソナリティ障害や不安症状の強さと関連するとされ[83]、外向性や調和性に乏しい傾向があることも報告されている[78]。

本研究においても自覚優位ディスレパンシーが大きい群は非内因性のうつ病が大部分を占めている可能性が考えられ、背景にパーソナリティ障害や不安症状などの遷延化しやすい傾向の存在が推察される。

#### 4.2. 自覚症状と他覚症状の乖離と QOL との関連

うつ病の自覚優位ディスクレパンシーが大きい群は小さい群と比較して、QOL の各下位領域で低下を認め、特に心理的領域と社会的領域では 1%水準で有意な QOL 低下を認めた。

WHO QOL26 の下位領域である心理的領域には、「肯定的感情」、「思考、学習、記憶、集中力」、「自己評価」、「容姿 (ボディーイメージ) と外見」、「否定的感情」、社会的領域には、「人間関係」、「実質的な支え」、「支える側としての活動」といった項目が含まれ、いずれもうつ病やうつ病的認知と関係をもつ項目であることから、自覚優位のうつ症状が QOL 低下と関連している可能性が考えられる。

辻井らによる先行研究で、QOL 評価として 8 つの健康概念因子 (身体機能、日常役割機能 (身体)、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康) を測定する SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) を指標として用いた研究においても、自覚症状優位に乖離が大きい群において QOL の低下傾向を認め、特に日常役割機能 (身体) と日常役割機能 (精神) において有意な低下を認めた[109]。これは本研究の全般的な QOL 低下傾向および精神・身体領域の有意な QOL 低下と部分的に一致する結果と考えられる。

#### 4.3. 自覚症状と他覚症状の乖離の要因

本研究では、うつ病の自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子として、AQ、GAF、ASRS、MPI 神経症傾向がロジスティック回帰分析によりモデル適合度の高い予測因子として抽出され、オッズ比で示される影響は限定的であるものの、特に AQ と MPI 神経症傾向において 5%水準で有意な関連を認めた。

本研究結果で得られた予測因子である神経症傾向に関連して、Duberstein らは神経症的性格の強い患者はうつ病の情動症状を過剰に報告する傾向があること、頻繁で激しい否定的な感情を経験する傾向がある人は観察者評価の HAMD17 と比較して自己評価の BDI-II のスコアが高く、自覚症状と他覚症状の乖離を認めることを報告している[79]。また、Schneibel らは神経症的性格および内向性が自覚症状と他覚症状の乖離に関連していること、内向的な人はうつ病の心理的症状を過大に評価する傾向があることを報告している[110]。他にも、自覚症状と他覚症状の乖離と低い自尊心および高いレベルの神経症的性格との関連を示す報告や[77]、神経症的性格と低い外向性および低い協調性に関連しているとする報告[78]、反芻思考や神経症的防衛と関連しているとする報告がある[111]。本研究で得られた自覚症状と他覚症状の乖離と神経症傾向との関連を示す結果も、これらの先行研究と一致する結果と考えられる。

神経症の中心症状は、「恐怖、悲しみ、恥ずかしさ、怒り、罪悪感、嫌悪感などの否定的な影響を経験する一般的な傾向」と説明される[112]。神経症スコアが高い人は、より否定的な記憶、特に自分自身に関連する記憶に持続的にアクセスする傾向が示され[113]、それに伴う永続的な認知機能障害も指摘されている[114]。情報の認識と処理の障害はネガティブな事象の過大評価とポジティブな事象の過小評価につながることから[115]、神経症傾向に伴う認知バイアスがうつつの自覚症状と他覚症状の乖離に影響を与えた可能性が推測される。

もう一方の有意な予測因子である AQ については、自閉スペクトラム症が注目され始めてからの年数が浅いこと、AQ が 2001 年に作成された比較的新しい指標であることから[96]、うつつの自覚症状と他覚症状の乖離との関連を示す先行研究は認めなかった。自閉スペクトラム症の特徴とされる内受容感覚の特異性、認知の歪み、自尊心低下、併存する社会不安や全般性不安などは[116]、自覚症状と他覚症状の乖離に影響する可能性があると考えられ、更なる研究を進める必要があると考えられる。

ASRS も AQ と同様に、ADHD が注目され始めてからの年数が浅く、ASRS の指標も 2005 年発表と比較的新しいことから[117]、現時点でうつつの自覚症状と他覚症状の乖離との関連を示す報告は、その他の ADHD 指標を含めても認めなかった。

GAF についても先行研究の報告は確認できなかった。本研究結果からはうつ  
の自覚的指標と GAF との関連が示唆され、臨床的感觉とも合致する傾向ではあ  
るが、この点においても今後の更なる研究を進める必要がある。

#### 4.4. うつ患者における脳機能的接続性

##### 4.4.1. 眼窩前頭皮質との機能的接続性

本研究では、うつ患者において両側眼窩前頭皮質と両側下側頭回との FC 上昇、右眼窩前頭皮質と前帯状皮質、右上前頭回、両側島皮質との FC 低下を認めた。

うつ病における眼窩前頭皮質と前帯状皮質の FC 低下は先行研究でも報告されている[118]。前帯状皮質には感覚、運動、認知、感情の情報処理モジュールが含まれ、健常者において認知制御や感情調節の際の機能的接続性の変化を認め[119]、うつ病患者の悲しみの感情により活性化する領域であると考えられている[120]。前帯状皮質のうち、特に背側前帯状皮質は眼窩前頭皮質との機能的接続の低下を認め、これは感情処理の機能障害によってうつ病に負の認知バイアスをもたらしている可能性があり[118]、本研究でも同様の傾向を示した可能性が考えられる。

眼窩前頭皮質と下側頭回の接続性については、本研究ではうつ患者における FC 上昇を認めたが、うつ病の患者において FC が低下するとの報告もある[118]。一方、出生後に母親が抑うつ症状を来した 4 歳児の左眼窩前頭皮質と左下側頭皮質の構造的接続性が増強していた報告もあり[121]、更なる研究が必要な領域である。

うつ病における眼窩前頭皮質と島皮質の機能的接続に関する先行研究は確認されていないが、隣接する背外側前頭前野と島皮質の FC 低下が双極性障害の患者で報告されている[122]。島皮質は身体表象と主観的感情体験の機能を持つとされ、うつ患者では前頭前野との機能的接続低下により身体表象や感情体験の認知の低下が生じている可能性が考えられる。

#### 4.4.2. 内側前頭皮質との機能的接続性

本研究で、内側前頭皮質は視床、左小脳との間に FC 上昇を認め、両側側頭極、両側眼窩前頭皮質、左前頭極との間に FC 低下を認めた。内側前頭皮質は DMN 前部と機能的に接続し、学習と記憶に関与する腹内側前頭皮質と、メンタライジングや自己反省に関与する背内側前頭前皮質に分けられるとされる。

内側前頭皮質と視床の間の機能的接続に関して、前頭前皮質と視床との間に線維連絡は存在するものの、うつ病、特に難治性うつ病において前頭前皮質と視床の機能的接続性が本研究とは逆に低下する報告を認める[123]。本研究では比較的軽症のうつが多く含まれていたことが影響している可能性が推察される。

内側前頭皮質と小脳との間の機能的接続性については、Emam らが高齢者のうつ病で本研究と同様に腹内側前頭皮質と小脳との機能的接続が増加していることを報告している[124]。また、うつ病患者において右小脳から内側前頭皮質への

機能的接続性の因果関係の増加を示した報告も存在する[125]。小脳機能は不均一かつ複雑であり、小脳の局所的な機能は大脳皮質ほど特異的ではないものの、本研究で機能的接続の増加を認めた小脳半球では主として大脳皮質や各種感覚器からの情報入力を受けて随意運動を調節しているとされる。小脳のうつ病との関連を示す先行研究として、治療抵抗性の中年うつ病における小脳の安静時局所機能的接続の低下が示されている[126]。

内側前頭皮質と眼窩前頭皮質および前頭極の間に認めた機能的接続の低下は、脳のトップダウン制御を担う前頭極や眼窩前頭皮質と、情動反応を担う辺縁系領域とのコミュニケーションを仲介する内側前頭皮質との間のネットワークがうつ病において機能低下し、感情調節の障害をもたらしている可能性が考えられる[127]。側頭極については、うつ病患者における内側眼窩前頭皮質との機能的接続の低下を示す報告があり[128]、側頭極と内側前頭前野との機能的接続が低下している点において本研究結果との類似性を認める。

#### 4.5. 自覚症状と他覚症状の乖離の脳神経基盤

本研究では、前頭極と楔前部との間にうつの自覚症状と他覚症状の乖離に相関する FC 上昇を認め、右前頭極は右楔前部と、左前頭極は左楔前部との、左右両側の独立した相関を認めた。前頭極-楔前部の FC は自覚優位ディスクレパンスーの大きい群において小さい群と比較して有意に高値を示し、健常群はその中間に分布する結果を得た。

##### 4.5.1. 前頭極の機能およびうつの関連

前頭極はブロードマン脳地図の領域 10 (Brodmann Area 10 : BA10) と概ね一致する領域で、前頭葉の最前方部に位置する。前頭極はヒトにおいて類人猿と比較して著明に発達している脳領域であり[129]、他の脳領域より遅れて青年期まで時間をかけて発達し、人間特有の多様な高次認知機能において重要な役割を果たすことが知られている[130–132]。前頭極の主な機能は、①遂行機能とエピソード記憶、②メンタライジング機能、③マルチタスク機能、④予測機能と未来思考の 4 つの機能に大別される。①の遂行機能とエピソード記憶は、前頭極外側領域における意識的な想起と関係があることが示唆されている[133]。②のメンタライジングは自他の心を推論する機能を意味し、心の理論 (Theory of Mind : ToM) と強く関係している。メンタライジング機能の低下を示す自閉スペクトラ

ム症において、BA10 内側部の機能低下を認めることがメタ分析で明らかにされている[134]。③のマルチタスク機能は、BA10 内側前方領域において作動記憶を活用し、ルール守りながら予測を立てて目標に向けた適切な行動を遂行する複雑な処理に関与するとされている[135]。④の予測や未来思考については、BA10 の内側領域が、未来の出来事の詳細について考えて注意を未来方向にシフトさせることに関与するとされている[136]。これらの前頭極 (BA10) の機能は、時間軸の観点ではすべて未来や目的が関与し、前向きな行動と関連がある脳領域と考えられる。求められるタスクの遂行機能性が高く外的な刺激に対する処理が必要な場合は前頭極の外側が活動し、自発的な未来思考、マインドワンダリングといった内的処理や自らの身体内部に注意を向ける処理が必要な場合は前頭極の内側が活動するとされる。

BA10 は自己参照処理や反芻思考にも関与するため、うつ病患者の自己否定感情を強める可能性がある。Hach らは、うつ病患者が将来について思考する際に前頭極の活動性増加を伴い、内側側頭葉と内側頭頂皮質は逆に活動性低下を示したと報告している[137]。また、前頭極は、近い将来の思考よりも遠い将来の思考とより密接に関連していることが示されており[138,139]、うつ病に特徴的な思考パターンと関連している可能性が考えられる。

#### 4.5.2. 楔前部の機能およびうつとの関連

本研究で前頭極との間の FC 上昇を認めた楔前部は、アルツハイマー型認知症において頭頂葉等とともに血流低下が知られている領域であり、健常者の機能画像的研究により、視覚空間イメージ、エピソード記憶の検索、自己処理操作、自己視点の変換などの広範囲の高度に統合化されたタスクにおいて中心的な役割を果たすことが明らかになってきている[140]。また、楔前部とその周辺部は安静時の代謝率が最も高い脳領域の一つであり、後帯状皮質、前帯状皮質、内側前頭前野、両側頭頂部接合部と共にデフォルトモードネットワーク（DMN）を構成している。DMN は安静時に活動性が増加する脳領域で[33,141,142]、注意や認知の調節に関与していることが示されている[143,144]。楔前部・後帯状皮質は DMN の機能的コアを構成していると考えられるが、同領域はより大きなネットワークとは異なる活動パターンを示し、安静時には背側の楔前部・後帯状皮質が DMN とタスクネットワークとの両方との接続性を示すことが報告されている[145]。また、自伝的記憶検索[146,147]、報酬結果モニタリング[148]、感情刺激処理[140,149]などの多くのタスクで楔前部・後帯状皮質の活性が増加することが示されており、心の理論の回路に関与する領域としても知られている。

楔前部はうつ病患者においても FC 変化が多数報告されている部位であり、うつ病の病態解明において重要な領域と考えられている。楔前部と背内側前頭前

野、中前頭回、前帯状皮質が HAMD17 のスコアと相関しているとの報告[150]や、薬物治療中のうつ病患者で楔前部と前帯状皮質、前頭前野背側核との間の FC が上昇していた報告がある[34,151]。また、大規模な安静時脳機能ネットワークに関するメタ解析では、前頭頂部ネットワーク内の低接続性、DMN 内部の過接続性、前頭頂部制御系と DMN の領域間の過接続性が報告されている[103]。また、うつ病では否定的な出来事を考えるだけで現実が発生する可能性が高まると信じる認知バイアスが存在するとされるが[152–154]、その際に楔前部の安静時機能 MRI の局所的均一性が変化することが報告されている[150,155]。この認知バイアスは、自己言及的処理の反芻と関連し[155]、うつ病の重症度に比例して楔前部と前頭前野との機能的接続の変化をもたらすとされる[150,156]。また、楔前部は主観的幸福感との関連が示唆されており、主観的幸福スコアが高いほど楔前部の活動性が低下することが報告されている[157]。以上の先行研究より、楔前部はうつにおいて生理学的に重要な脳領域であると考えられる。

#### 4.5.3. 前頭極と楔前部・後帯状皮質の機能的接続

本研究で得られた、うつの自覚症状と他覚症状の乖離が大きい群は小さい群と比較して前頭極と楔前部（若干の後帯状皮質を含む）の間の FC 上昇を認めた結果は、過去に同様の研究が報告されていないために先行研究との直接比較は

困難である。Cheng らは、未投薬のうつ病患者の楔前部と眼窩前頭皮質における FC 上昇と、投薬を受けた患者の FC 低下を報告している[158]。また、アンヘドニア（無快楽症）を伴ううつ病患者の重症度と関連して、楔前部と前頭極に隣接する内側前頭前野との FC 低下を認めた報告もある[159]。

後帯状皮質については、DMN のコアコンポーネントとされ、前頭極との密接な神経解剖学的接続を持つことが知られている[160]。後帯状皮質は将来の計画[136]、感情的な意思決定[161]、および自己参照[162]に関与し、うつ病患者においても後帯状皮質と眼窩前頭皮質の FC 上昇[127]や、後帯状皮質と中前頭回の FC 上昇が報告されている[163]。本研究でも楔前部と後帯状皮質の FC 上昇を認めたことから、過度な自己参照や未来思考に伴う不安や否定的認知の増強がうつ病の自覚症状と他覚症状の乖離に影響していた可能性が考えられる。

#### 4.5.4. うつの認知特性との関連

うつ病患者は健常者と比較して遠い未来について考える傾向があり、その際に内側前極皮質（BA10）の活動性が増加するとされるが[137]、未来に関する悲観的思考は抑うつ症状の重症度と相関することが報告されており[164]、そのような傾向がうつ病患者における内側前極皮質の活動性増加と関連している可能性が考えられる。内側前頭極は未来の結果を想像する際の感情信号のトリガー

として重要な脳領域であることが知られており[165]、うつ病患者は、遠い未来の悲観的な結果に関連する感情を事前に経験している可能性が推測される。また、前頭極は DMN に関連する脳領域であり、抑うつ的思考に関連する DMN の変動がうつ病患者の BA10 の活動性増加に関連している可能性が考えられる[103]。本研究で FC 上昇を認めた前頭極と楔前部はともに DMN の部分領域であり、うつ病患者における前頭前野の活動性増加が DMN が適切に抑制されずに認知プロセスが障害されるために生じるとする先行研究の結果に一致している[105]。

また、「苦痛の症状や、その症状の原因や結果に焦点を当てることを繰り返し、受動的に行う苦痛への対応様式」と定義される反芻思考はうつ病の特徴とされ[166]、その原因として悲観的な情報を記憶から除去できないプロセス障害が存在するとされている[167]。反芻思考の神経基盤として DMN の 2 つの主要ノードである内側前頭前野皮質と後帯状皮質が関与していることが示唆され[168]、内側前頭前野と後帯状皮質はともに自己言及的および否定的自伝的記憶において活性化することが報告されている領域である[169,170]。うつ病患者の反芻思考についても前頭前野および前島皮質領域の過剰活性化が関連していることが報告されている[37]。

また、うつ病の一部のサブタイプとの関連が示唆される神経症は、感情処理バイアスに関する神経基質と考えられ、心配性と不安性の傾向を含み[171]、否定的感情との関連が示されている[172]。神経症はまた、感情調節、自己意識、自己調節などの認知感情機能の変化と関連するとされ[172]、うつ病を含む情動障害との関連が報告されている[173]。神経症をもたらす神経基盤として、感情調節に関連する扁桃体に加えて内側前頭前野や前帯状回の関与が機能画像研究で示されている[174–176]。本研究では自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子の検討で神経症傾向が検出されており、また、安静時機能画像研究で前頭極-楔前部のFC上昇が確認されており、神経症傾向を有するうつのサブタイプの神経基盤を捕捉している可能性が考えられる。

本研究結果より、うつの自覚症状と他覚症状の乖離が大きい群は、前頭極-楔前部の機能的接続の増加という特徴をもち、過度な自己参照や反芻思考により不安を強める神経症的認知傾向を持つうつの一群の生理学的変化を検出した可能性が示唆される。

#### 4.6. 本研究の意義と今後の発展性

うつの自覚症状と他覚症状の乖離の評価は、比較的 low コストで、非侵襲的であるなど多くの利点があり、臨床場面で操作的診断に付加的に施行することにより、うつのサブタイプ判定や治療方針決定に資する有益な情報をもたらす可能性が期待される。

特に、本研究の結果より前頭極-楔前部の機能的接続の増加が明らかになったことから、過度な自己参照や反芻思考によって不安を強める神経症的認知傾向との相同性が推察され、反芻思考や自己参照の修正に効果があるとされるマインドフルネスや、自己に関する否定的認知の改善に効果があるとされる認知行動療法 (Cognitive behavioral therapy : CBT) が相対的に治療効果をもたらしやすい患者群を簡易的に抽出できる可能性が考えられる。

今後、他の解析手法や他の脳領域に焦点を当てた脳画像研究を行うことで、うつの自覚症状と他覚症状の乖離の脳神経基盤解明が一段と進み、より確度の高い診断や治療方針決定に寄与する知見が蓄積することが期待される。

#### 4.7. 本研究の限界

本研究における第一の限界として、うつの自覚的指標として患者ごとに BDI-II と CES-D のいずれか一つのみが取得されたことが挙げられる。これは、他の研究プログラムとの整合性を考慮して本研究プログラムの途中で指標を切り替えたことに起因する。異なる指標の混在により素点での比較は困難となったが、CES-D はその成り立ちとして BDI-II を基盤として作成された指標であるため両指標の類似性は非常に高く、さらに Z スコアによる標準化を行っていることから、本研究の有意性を損なうものではないと考えられる。今後、被験者数は半減するものの、いずれかの指標に絞った解析も検討される。

第二に、対象としたうつ状態にある患者の診断が、操作的診断上は大うつ病性障害、気分変調性障害、双極 I 型障害、双極 II 型障害と複数の病態を含む点が挙げられる。これは本研究が操作的な診断名に拘泥せず、うつを来した患者全般の自覚症状と他覚症状の乖離に着目した研究方針を採ったことの帰結であるが、疾患固有の脳機能変化を検出できていない可能性は否定できず、今後の疾患別の解析が検討される。

第三に、本研究で用いた自己記入式の自覚的重症度評価と臨床心理士による他覚的重症度評価は、本質的な自覚評価と他覚評価の違いのみならず評価尺度

の項目の違いから生じる差異も内包しており、手法上の限界として解釈に際して留意する必要がある。

第四に、被験者の内訳として比較的軽症のうつ患者が多く、重症うつ患者が相対的に少なかった点が挙げられる。その理由として病態精査目的の短期検査入院からの研究参加者が多く、既に治療が開始され一定の改善が図られていた患者が含まれていたことが考えられる。このことは結果の妥当性を大きく損なうものではないと考えられるが、本結果の重症うつ患者への適応に関しては今後更なる検討が必要である。

第五に、心理社会的要因研究において、人口統計学的特徴および臨床指標の自覚優位ディスクレパンシーとの相関解析については、個別に 5%水準の相関傾向を導出しており、多重検定を考慮した際の有意性は限定的と考えられる。

第六に、本研究では心理社会的研究において自覚と他覚の標準偏差の差分 0.5、安静時機能 MRI 研究では標準偏差の差分 0.2 を閾値としているが、閾値設定は被験者数と極端性の両立に依拠しており、その一義性については検討の余地がある。今後、更なる被験者数が確保された際には閾値設定の洗練化が検討される。

第七に、脳機能的接続の検討において、内服薬の影響が考慮されていない点が挙げられる。抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬の内服量はうつの自覚優位ディスクレパンシーが大きい群と小さい群との間で有意な差を認めなかったが、特に

抗うつ薬量はうつ病の重症度に強く影響する要因であり、今後、共変量に組み込むなど、影響を考慮することが検討される。

第八の限界として、本研究の安静時機能 MRI 解析では、前頭前野領域のみをシードとして選択したことが挙げられる。先行研究の結果を踏まえて、うつ病の自覚症状と他覚症状の乖離をもたらす中心領域である可能性が高いと判断して選択した領域ではあるが、うつ病の疾患関連領域としては前頭前野以外にも辺縁系などが知られており、今後、前頭前野以外にも焦点を当てた解析を検討していく必要がある。

#### 4.8. 結論

本研究では、うつの自覚症状と他覚症状の乖離に関して、臨床指標との関連性の検討および予測因子の検討を行い、乖離の予測因子として神経症傾向と自閉スペクトラム症傾向が抽出された。また、うつ患者に特有の脳機能的接続およびうつの自覚症状と他覚症状の乖離と関連する脳機能的接続について安静時機能MRIによる解析を行い、うつの自覚症状が優位な群において両側の前頭極-楔前部間の機能的接続の増加を認めた。前頭極および楔前部は過度の自己参照や反芻思考を特徴とする神経症的認知傾向をもつ患者で賦活される領域とされ、同傾向をもつサブタイプの神経基盤を検出した可能性が考えられる。今後の臨床における活用に向けてはさらなる研究が必要であるが、うつの自覚症状と他覚症状の乖離は、既に広範に普及した指標から導出できる有用性の高い臨床情報と考えられ、将来的な診断補助や治療方針決定の一助となり得る可能性が示された。

## 5. 引用文献

- [1] World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research. 1992.
- [2] World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision. 2018.
- [3] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. American Psychiatric Association; 2013.
- [4] 高橋三郎, 大野裕. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院; 2014.
- [5] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association; 2000.
- [6] 高橋三郎, 大野裕, 染谷俊幸. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院; 2002.
- [7] Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, Ferrari AJ, Hyman S, Laxminarayan R, Levin C, Lund C, Mora MEM, Petersen I, Scott J, Shidhaye

R, Vijayakumar L, Thornicroft G, Whiteford H, Group DMA. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*. 387 (2016) 1672–1685.

[8] Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Publ Health*. 34 (2013) 119–138.

[9] Bromet E, Andrade L, Hwang I. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*. 9 (2011) 90.

[10] Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiat*. 62 (2005) 593–602.

[11] Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, Poulton R. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med*. 40 (2010) 899–909.

[12] World Health Organization. The world health report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope. 2001.

[13] Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Brit J Psychiat*. 184 (2004) 386–392.

[14] MartaMiret, LuisAyuso-Mateos J, JoseSanchez-Moreno, EduardVieta. Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden - ScienceDirect. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 37 (2013) 2372–2374.

[15] Bernal M, Haro JM, Bernert S, Brugha T, Graaf R de, Bruffaerts R, Lépine JP, Girolamo G de, Vilagut G, Gasquet I, Torres JV, Kovess V, Heider D, Neeleman J, Kessler R, Alonso J, Investigators the E. Risk factors for suicidality in Europe: Results from the ESEMED study. *J Affect Disorders*. 101 (2007) 27–34.

[16] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez M-G, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Abdulhak AB, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello

C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT-A, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, Vaccaro KC de, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, Leo DD, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Jarlais DCD, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo J-P, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T,

Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Meyer A-C, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KV, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, León FRD, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Silberberg D, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL,

Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, Werf MJ van der, Os J van, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh P-H, Zaidi AK, Zheng Z-J, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 380 (2013) 2163–2196.

[17] World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. 2008.

[18] Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RMA, Shea T. Time to Recovery, Chronicity, and Levels of Psychopathology in Major Depression: A 5-Year Prospective Follow-up of 431 Subjects. *Arch Gen Psychiat*. 49 (1992) 809–816.

- [19] Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F. The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *J Affect Disorders*. 152 (2014) 65–75.
- [20] Burcusa SL, Iacono WG. Risk for Recurrence in Depression. *Clin Psychol Rev*. 27 (2007) 959-85.
- [21] Angst J, Gamma A, Rössler W, Ajdacic V, Klein DN. Long-term depression versus episodic major depression: Results from the prospective Zurich study of a community sample. *J Affect Disorders*. 115 (2009) 112–121.
- [22] Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 68 Suppl 8 (2007) 4–10.
- [23] Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho RN, Zebley B, Oathes DJ, Etkin A, Schatzberg AF, Sudheimer K, Keller J, Mayberg HS, Gunning FM, Alexopoulos GS, Fox MD, Pascual-Leone A, Voss HU, Casey B, Dubin MJ, Liston C. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 23 (2017) 4246.

[24] Williams LM. Precision psychiatry: a neural circuit taxonomy for depression and anxiety. *Lancet Psychiatry*. 3 (2016) 472–480.

[25] Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin F er ick K. “Cade’s Disease” and Beyond: Misdiagnosis, Antidepressant Use, and a Proposed Definition for Bipolar Spectrum Disorder. *Can J Psychiatry*. 47 (2002) 125–134.

[26] 野村 総一郎. 多様化したうつ病をどう診るか. 医学書院; 2011.

[27] 森田正馬. 神経質の本態と療法—森田療法を理解する必読の原典. 白揚社; 2004.

[28] Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Rush AJ. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: A STAR\*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*. 41 (2007) 214–221.

[29] Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disorders*. 139 (2012) 126–140.

[30] Henkel V, Mergl R, Allgaier A-K, Kohlen R, Möller H-J, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: A meta-analytic approach. *Psychiat Res.* 141 (2006) 89–101.

[31] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine.* 34 (1995) 537–41.

[32] Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *Am J Neuroradiol.* 34 (2013) 1866–1872.

[33] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc National Acad Sci.* 98 (2001) 676–682.

[34] Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc National Acad Sci.* 107 (2010) 11020–11025.

[35] Veer IM, Beckmann CF, Tol M-J van, Ferrarini L, Milles J, Veltman DJ, Aleman A, Buchem MA van, Wee NJ van der, Rombouts SARB. Whole Brain Resting-State

Analysis Reveals Decreased Functional Connectivity in Major Depression. *Frontiers Syst Neurosci.* 4 (2010) 41.

[36] Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiat.* 78 (2015) 224–230.

[37] Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-Mode and Task-Positive Network Activity in Major Depressive Disorder: Implications for Adaptive and Maladaptive Rumination. *Biol Psychiat.* 70 (2011) 327–333.

[38] Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W, Yao S. Evidence of a Dissociation Pattern in Resting-State Default Mode Network Connectivity in First-Episode, Treatment-Naive Major Depression Patients. *Biol Psychiat.* 71 (2012) 611–617.

[39] Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, Mathews VP, Kalnin A, Lowe MJ. Activity and Connectivity of Brain Mood Regulating Circuit in Depression: A Functional Magnetic Resonance Study. *Biol Psychiat.* 57 (2005) 1079–1088.

[40] Yan C-G, Chen X, Li L, Castellanos FX, Bai T-J, Bo Q-J, Cao J, Chen G-M, Chen N-X, Chen W, Cheng C, Cheng Y-Q, Cui X-L, Duan J, Fang Y-R, Gong Q-Y, Guo W-B, Hou Z-H, Hu L, Kuang L, Li F, Li K-M, Li T, Liu Y-S, Liu Z-N, Long Y-C, Luo Q-H, Meng H-Q, Peng D-H, Qiu H-T, Qiu J, Shen Y-D, Shi Y-S, Wang C-Y, Wang F, Wang K, Wang L, Wang X, Wang Y, Wu X-P, Wu X-R, Xie C-M, Xie G-R, Xie H-Y, Xie P, Xu X-F, Yang H, Yang J, Yao J-S, Yao S-Q, Yin Y-Y, Yuan Y-G, Zhang A-X, Zhang H, Zhang K-R, Zhang L, Zhang Z-J, Zhou R-B, Zhou Y-T, Zhu J-J, Zou C-J, Si T-M, Zuo X-N, Zhao J-P, Zang Y-F. Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proc National Acad Sci.* 116 (2019) 9078-9083.

[41] Qiu C, Liao W, Ding J, Feng Y, Zhu C, Nie X, Zhang W, Chen H, Gong Q. Regional homogeneity changes in social anxiety disorder: A resting-state fMRI study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 194 (2011) 47–53.

[42] Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM. Widespread reductions in gray matter volume in depression. *Neuroimage Clin.* 3 (2013) 332–339.

- [43] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J Neurosci.* 27 (2007) 2349–2356.
- [44] Sylvester CM, Corbetta M, Raichle ME, Rodebaugh TL, Schlaggar BL, Sheline YI, Zorumski CF, Lenze EJ. Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends Neurosci.* 35 (2012) 527–535.
- [45] Sprengelmeyer R, Steele JD, Mwangi B, Kumar P, Christmas D, Milders M, Matthews K. The insular cortex and the neuroanatomy of major depression. *J Affect Disorders.* 133 (2011) 120–127.
- [46] Suslow T, Konrad C, Kugel H, Rumstadt D, Zwieterlood P, Schöning S, Ohrmann P, Bauer J, Pyka M, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Dannlowski U. Automatic Mood-Congruent Amygdala Responses to Masked Facial Expressions in Major Depression. *Biol Psychiat.* 67 (2010) 155–160.
- [47] Manoliu A, Meng C, Brandl F, Doll A, Tahmasian M, Scherr M, Schwerthöffer D, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Riedl V, Wohlschläger AM, Sorg C. Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci.* 7 (2014) 930.

- [48] Liao W, Qiu C, Gentili C, Walter M, Pan Z, Ding J, Zhang W, Gong Q, Chen H. Altered Effective Connectivity Network of the Amygdala in Social Anxiety Disorder: A Resting-State fMRI Study. *Plos One*. 5 (2010) e15238.
- [49] Peluso MAM, Glahn DC, Matsuo K, Monkul ES, Najt P, Zamarripa F, Li J, Lancaster JL, Fox PT, Gao J-H, Soares JC. Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 173 (2009) 158–161.
- [50] Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SCR, Phillips ML. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiat*. 57 (2005) 201–209.
- [51] Yang TT, Simmons AN, Matthews SC, Tapert SF, Frank GK, Max JE, Bischoff-Grethe A, Lansing AE, Brown G, Strigo IA, Wu J, Paulus MP. Adolescents with major depression demonstrate increased amygdala activation. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 49 (2010) 42–51.
- [52] Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, Hirsch J. Individual Differences in Trait Anxiety Predict the Response of the Basolateral Amygdala to Unconsciously Processed Fearful Faces. *Neuron*. 44 (2004) 1043–1055.

- [53] Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev.* 35 (2011) 537–555.
- [54] Elliott R, Sahakian BJ, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. *J Neurology Neurosurg Psychiatry.* 63 (1997) 74.
- [55] Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features. *Biol Psychiat.* 61 (2007) 198–209.
- [56] Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, Holmes AJ, Park MTM, Chakravarty MM, Dutra SJ, Polli FE, Iosifescu DV, Fava M, Gabrieli JDE, Pizzagalli DA. Illness Progression, Recent Stress, and Morphometry of Hippocampal Subfields and Medial Prefrontal Cortex in Major Depression. *Biol Psychiat.* 77 (2015) 285–294.
- [57] Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 201 (2009) 239–243.

[58] Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*. 24 (2001) 167–202.

[59] Zald DH, Mattson DL, Pardo JV. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proc National Acad Sci*. 99 (2002) 2450–2454.

[60] Öngür D, Price JL. The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cereb Cortex*. 10 (2000) 206–219.

[61] Barrash J, Tranel D, Anderson SW. Acquired Personality Disturbances Associated With Bilateral Damage to the Ventromedial Prefrontal Region. *Dev Neuropsychol*. 18 (2000) 355–381.

[62] Camille N, Coricelli G, Sallet J, Pradat-Diehl P, Duhamel J-R, Sirigu A. The Involvement of the Orbitofrontal Cortex in the Experience of Regret. *Science*. 304 (2004) 1167–1170.

[63] Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel D, Cushman F, Hauser M, Damasio A. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature*. 446 (2007) 908–911.

- [64] Kühn S, Vanderhasselt M-A, Raedt RD, Gallinat J. Why ruminators won't stop: The structural and resting state correlates of rumination and its relation to depression. *J Affect Disorders*. 141 (2012) 352–360.
- [65] Kaiser RH, Whitfield-Gabrieli S, Dillon DG, Goer F, Beltzer M, Minkel J, Smoski M, Dichter G, Pizzagalli DA. Dynamic Resting-State Functional Connectivity in Major Depression. *Neuropsychopharmacol*. 41 (2016) 1822.
- [66] Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurology Neurosurg Psychiatry*. 23 (1960) 56.
- [67] 中根允文, B.W. Williams J. HAM-D 構造化面接 SIGH-D. 星和書店; 2004.
- [68] Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II, Beck depression inventory : manual. San Antonio, Tex. : Psychological Corp; 1996.
- [69] Beck AT, Steer RA, Brown GK, 小嶋雅代, 古川壽亮. BDI-II ベック抑うつ質問票. 日本文化科学社; 2003.
- [70] LS R. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. 1 (1977) 385–401.

[71] 島悟, 鹿野達男, 北村俊則. 新しい抑うつ自己評価尺度について. 精神医学. 27 (1985) 717–723.

[72] Möller HJ, Zerssen D von. Self-Rating Procedures in the Evaluation of Antidepressants. *Psychopathology*. 28 (1995) 291–306.

[73] Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the Validity of the Beck Depression Inventory. 31 (1998) 160–168.

[74] Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, Mors O, Elkin A, Williamson RJ, Schmael C, Henigsberg N, Perez J, Mendlewicz J, Janzing JGE, Zobel A, Skibinska M, Kozel D, Stamp AS, Bajs M, Placentino A, Barreto M, McGuffin P, Aitchison KJ. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med*. 38 (2008) 289–300.

[75] Corruble E, Legrand JM, Zvenigorowski H, Duret C, Guelfi JD. Concordance between self-report and clinician's assessment of depression. *J Psychiatr Res*. 33 (1999) 457–465.

[76] Rush AJ, Hiser W, Giles DE. A comparison of self-reported versus clinician-related symptoms in depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 48 (1987) 246–248.

[77] Domken M, Scott J, Kelly P. What factors predict discrepancies between self and observer ratings of depression? *J Affect Disorders*. 31 (1994) 253–259.

[78] Enns MW, Larsen DK, Cox BJ. Discrepancies between self and observer ratings of depression The relationship to demographic, clinical and personality variables. *J Affect Disorders*. 60 (2000) 33–41.

[79] Duberstein PR, Heisel MJ. Personality traits and the reporting of affective disorder symptoms in depressed patients. *J Affect Disorders*. 103 (2007) 165–171.

[80] Stanley B, Wilson ST. Heightened subjective experience of depression in borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorder*. 20 (2004) 307–318.

[81] Prusoff BA, Klerman GL, Paykel ES. Concordance between clinical assessments and patients' self-report in depression. *Archives of General Psychiatry*. 26 (1972) 546–552.

[82] Dunlop BW, Li T, Kornstein SG, Friedman ES, Rothschild AJ, Pedersen R, Ninan P, Keller M, Trivedi MH. Concordance between clinician and patient ratings as predictors of response, remission, and recurrence in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 45 (2011) 96–103.

[83] Rane LJ, Fekadu A, Wooderson S, Poon L, Markopoulou K, Cleare AJ.

Discrepancy between subjective and objective severity in treatment-resistant depression:

Prediction of treatment outcome. *J Psychiat Res.* 44 (2010) 1082–1087.

[84] Tsujii N, Akashi H, Mikawa W, Tsujimoto E, Niwa A, Adachi T, Shirakawa O.

Discrepancy between self- and observer-rated depression severities as a predictor of

vulnerability to suicide in patients with mild depression. *J Affect Disorders.* 161 (2014)

144–149.

[85] Akashi H, Tsujii N, Mikawa W, Adachi T, Kirime E, Shirakawa O. Prefrontal

cortex activation is associated with a discrepancy between self- and observer-rated

depression severities of major depressive disorder: A multichannel near-infrared

spectroscopy study. *J Affect Disorders.* 174 (2015) 165–172.

[86] 高橋三郎, 大野裕, 染谷俊幸. *DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル*.

医学書院; 2002.

[87] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for*

*DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version, Administration Booklet.*

American Psychiatric Publishing; 2012.

- [88] 高橋三郎, 北村俊則, 岡野禎治. 精神科診断面接マニュアル SCID [第2版]. 日本評論社; 2010.
- [89] Matsuoka K, Uno M, Kasai K, Koyama K, Kim Y. Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiat Clin Neuros.* 60 (2006) 332–339.
- [90] 植月美希, 松岡恵子, 笠井清登. 統合失調症患者の発病前知能推定に関する日本語版 National Adult Reading Test(JART)短縮版妥当性の検討. *精神医学.* 49 (2007) 17–23.
- [91] 稲田俊也, 中稲垣, 岩本邦弘, 中谷真樹, 宏治堀, 樋口輝彦. YMRS を使いこなす 改訂版 ヤング躁病評価尺度日本語版 (YMRS-J) による躁病の臨床評価. じほう; 2012.
- [92] D W. Wechsler Adult Intelligence Scale Third Edition. Psychological Corporation; 1997.
- [93] 藤田和弘, 前川久男, 大六一志, 山中克夫. 日本版 WAIS-III 成人用知能検査法. 日本文化科学社; 2006.

- [94] 田崎美弥子, 中根允文. WHO QOL26 クオリティ・オブ・ライフ World Health Organization Quality of Life. 金子書房; 1997.
- [95] Eysenck HJ. モーズレイ性格検査. 誠信書房; 1964.
- [96] Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *J Autism Dev Disord.* 31 (2001) 5–17.
- [97] Adler L, Kessler RC, Spencer T. Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS-v1.1) Symptom Checklist. World Health Organization; 2003.
- [98] Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiat Clin Neuros.* 69 (2015) 440–447.
- [99] Eguchi S, Koike S, Suga M, Takizawa R, Kasai K. Psychological symptom and social functioning subscales of the modified Global Assessment of Functioning scale: reliability and validity of the Japanese version. *Psychiat Clin Neuros.* 69 (2015) 126–127.

- [100] Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*. 2 (2012) 125–141.
- [101] Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 26 (2005) 839–851.
- [102] Behzadi Y, Restom K, Liao J, Liu TT. A Component Based Noise Correction Method (CompCor) for BOLD and Perfusion Based fMRI. *Neuroimage*. 37 (2007) 90–101.
- [103] Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*. 72 (2015) 603–611.
- [104] Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*. 29 (2008) 683–695.
- [105] Lemogne C, Delaveau P, Freton M, Guionnet S, Fossati P. Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *J Affect Disorders*. 136 (2012) e1–e11.
- [106] Kim EY, Hwang SS-H, Lee NY, Kim SH, Lee HJ, Kim YS, Ahn YM. Intelligence, temperament, and personality are related to over- or under-reporting of

affective symptoms by patients with euthymic mood disorder. *J Affect Disorders*. 148 (2013) 235–242.

[107] Macklin ML, Metzger LJ, Litz BT, McNally RJ, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK. Lower Precombat Intelligence Is a Risk Factor for Posttraumatic Stress Disorder. *J Consult Clin Psych*. 66 (1998) 323–326.

[108] Orr SP, Lasko NB, Macklin ML, Pineles SL, Chang Y, Pitman RK. Predicting post-trauma stress symptoms from pre-trauma psychophysiologic reactivity, personality traits and measures of psychopathology. 18 (2012) 2-8

[109] 辻井農亜、明石浩幸、三川和歌子、辻本江美、丹羽篤、安達融、高屋雅彦、切目栄司、小野久江、白川治. 気分障害における自他覚症状の乖離と自覚症状評価の有効性. *精神医学*. 55 (2013) 653–661.

[110] Schneibel R, Brakemeier E-L, Wilbertz G, Dykieriek P, Zobel I, Schramm E. Sensitivity to detect change and the correlation of clinical factors with the Hamilton Depression Rating Scale and the Beck Depression Inventory in depressed inpatients. *Psychiat Res*. 198 (2012) 62–67.

- [111] Carter JD, Frampton CM, Mulder RT, Luty SE, Joyce PR. The relationship of demographic, clinical, cognitive and personality variables to the discrepancy between self and clinician rated depression. *J Affect Disorders*. 124 (2010) 202–206.
- [112] Costa, McCrae. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI). Psychological Assessment Resources; 1992.
- [113] D W, A CL. Negative affectivity: The disposition to experienceaversive emotional states. *Psychological Bulletin*. 96 (1984) 465–490.
- [114] Tondo L, Burrai C, Scamonatti L, Weissenburger J, Rush J. Biological Psychiatry Comparison between Clinician-Rated and Self-Reported Depressive Symptoms in Italian Psychiatric Patients. *Neuropsychobiology*. 19 (1988) 1–5.
- [115] Beck AT, Dozois DJA. Cognitive Therapy: Current Status and Future Directions. *Medicine*. 62 (2011) 397–409.
- [116] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 392 (2018) 508–520.
- [117] Kessler RC, Adler L, Ames M, Demler O, Faraone S, Hiripi E, Howes MJ, Jin R, Secnik K, Spencer T, Ustun TB, Walters EE. The World Health Organization adult

ADHD self-report scale (ASRS): a short screening scale for use in the general population. *Psychol Med.* 35 (2005) 245–256.

[118] Frodl T, Bokde ALW, Scheuerecker J, Lisiecka D, Schoepf V, Hampel H, Möller H-J, Brückmann H, Wiesmann M, Meisenzahl E. Functional Connectivity Bias of the Orbitofrontal Cortex in Drug-Free Patients with Major Depression. *Biol Psychiat.* 67 (2010) 161–167.

[119] Mohanty A, Engels AS, Herrington JD, Heller W, Ho MR, Banich MT, Webb AG, Warren SL, Miller GA. Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function. *Psychophysiology.* 44 (2007) 343–351.

[120] Bush G, Luu P, Posner MI, Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.* 4 (2000) 215–222.

[121] Wang Q, Poh JS, Wen DJ, Broekman BFP, Chong Y, Yap F, Shek LP, Gluckman PD, Fortier MV, Qiu A. Functional and structural networks of lateral and medial orbitofrontal cortex as potential neural pathways for depression in childhood. *Depress Anxiety.* 36 (2019) 365–374.

[122] Ambrosi E, Arciniegas DB, Madan A, Curtis KN, Patriquin MA, Jorge RE, Spalletta G, Fowler JC, Frueh BC, Salas R. Insula and amygdala resting-state functional connectivity differentiate bipolar from unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 136 (2017) 129–139.

[123] Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan RCK, Huang X, Kemp GJ, Mechelli A, Gong Q. Resting-State Functional Connectivity in Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatr.* 168 (2011) 642–648.

[124] Emam H, Steffens DC, Pearlson GD, Wang L. Increased ventromedial prefrontal cortex activity and connectivity predict poor sertraline treatment outcome in late-life depression. *Int J Geriatr Psych.* 34 (2019) 730–737.

[125] Jiang Y, Duan M, Chen X, Zhang X, Gong J, Dong D, Li H, Yi Q, Wang S, Wang J, Luo C, Yao D. Aberrant Prefrontal–Thalamic–Cerebellar Circuit in Schizophrenia and Depression: Evidence From a Possible Causal Connectivity. *Int J Neural Syst.* 29 (2019) 1850032.

[126] Guo W, Liu F, Dai Y, Jiang M, Zhang J, Yu L, Long L, Chen H, Gao Q, Xiao C. Decreased interhemispheric resting-state functional connectivity in first-episode, drug-

naive major depressive disorder - ScienceDirect. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 41 (2013) 24–29.

[127] Cheng W, Rolls ET, Qiu J, Xie X, Wei D, Huang C-C, Yang AC, Tsai S-J, Li Q, Meng J, Lin C-P, Xie P, Feng J. Increased functional connectivity of the posterior cingulate cortex with the lateral orbitofrontal cortex in depression. *Transl Psychiat*. 8 (2018) 90.

[128] Rolls ET, Cheng W, Gilson M, Qiu J, Hu Z, Ruan H, Li Y, Huang C-C, Yang AC, Tsai S-J, Zhang X, Zhuang K, Lin C-P, Deco G, Xie P, Feng J. Effective Connectivity in Depression. *Biological Psychiatry Cognitive Neurosci Neuroimaging*. 3 (2018) 187–197.

[129] Semendeferi K, Armstrong E, Schleicher A, Zilles K, Hoesen GWV. Prefrontal Cortex in Humans and Apes: A Comparative Study of Area 10. *American Journal of Physical Anthropology*. 114 (2001) 224–241.

[130] Duncan J. The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends Cogn Sci*. 14 (2010) 172–179.

[131] Kovach CK, Daw ND, Rudrauf D, Tranel D, O’Doherty JP, Adolphs R. Anterior Prefrontal Cortex Contributes to Action Selection through Tracking of Recent Reward Trends. *J Neurosci.* 32 (2012) 8434–8442.

[132] Waskom ML, Kumaran D, Gordon AM, Rissman J, Wagner AD. Frontoparietal Representations of Task Context Support the Flexible Control of Goal-Directed Cognition. *J Neurosci.* 34 (2014) 10743–10755.

[133] Umeda S, Akine Y, Kato M, Muramatsu T, Mimura M, Kandatsu S, Tanada S, Obata T, Ikehira H, Suhara T. Functional network in the prefrontal cortex during episodic memory retrieval. *Neuroimage.* 26 (2005) 932–940.

[134] Martino AD, Ross K, Uddin LQ, Sklar AB, Castellanos FX, Milham MP. Functional Brain Correlates of Social and Nonsocial Processes in Autism Spectrum Disorders: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Biol Psychiat.* 65 (2009) 63–74.

[135] Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature.* 399 (1999) 148–151.

[136] Addis DR, Wong AT, Schacter DL. Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*. 45 (2007) 1363-1377.

[137] Hach S, Tippett LJ, Addis DR. Neural changes associated with the generation of specific past and future events in depression. *Neuropsychologia*. 65 (2014) 41–55.

[138] Okuda J, Fujii T, Ohtake H, Tsukiura T, Tanji K, Suzuki K, Kawashima R, Fukuda H, Itoh M, Yamadori A. Thinking of the future and past: the roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *Neuroimage*. 19 (2003) 1369–1380.

[139] D'Argembeau A, Xue G, Lu Z-L, Linden MV der, Bechara A. Neural correlates of envisioning emotional events in the near and far future. *Neuroimage*. 40 (2008) 398–407.

[140] Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 129 (2006) 564–583.

[141] Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cognitive Neurosci*. 9 (1997) 648–663.

[142] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Essen DCV, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *P Natl Acad Sci Usa*. 102 (2005) 9673–9678.

[143] Pearson JM, Heilbronner SR, Barack DL, Hayden BY, Platt ML. Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends Cogn Sci*. 15 (2011) 143–151.

[144] Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 137 (2014) 12–32.

[145] Leech R, Kamourieh S, Beckmann CF, Sharp DJ. Fractionating the Default Mode Network: Distinct Contributions of the Ventral and Dorsal Posterior Cingulate Cortex to Cognitive Control. *J Neurosci*. 31 (2011) 3217–3224.

[146] Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*. 104 (2001) 667–676.

[147] Lundstrom BN, Ingvar M, Petersson KM. The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage*. 27 (2005) 824–834.

[148] Hayden BY, Nair AC, McCoy AN, Platt ML. Posterior Cingulate Cortex Mediates Outcome-Contingent Allocation of Behavior. *Neuron*. 60 (2008) 19–25.

[149] Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp*. 18 (2003) 30–41.

[150] Peng D, Liddle EB, Iwabuchi SJ, Zhang C, Wu Z, Liu J, Jiang K, Xu L, Liddle PF, Palaniyappan L, Fang Y. Dissociated large-scale functional connectivity networks of the precuneus in medication-naïve first-episode depression. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 232 (2015) 250–256.

[151] Nixon NL, Liddle PF, Nixon E, Worwood G, Liotti M, Palaniyappan L. Biological vulnerability to depression: linked structural and functional brain network findings. *Brit J Psychiat*. 204 (2014) 283–289.

- [152] Yuan C, Zhu H, Ren Z, Yuan M, Gao M, Zhang Y, Li Y, Meng Y, Gong Q, Lui S, Qiu C, Zhang W. Precuneus-related regional and network functional deficits in social anxiety disorder: A resting-state functional MRI study. *Compr Psychiat.* 82 (2018) 22–29.
- [153] Olson EA, Kaiser RH, Pizzagalli DA, Rauch SL, Rosso IM. Regional Prefrontal Resting-State Functional Connectivity in Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry Cognitive Neurosci Neuroimaging.* 4 (2018) 390–398.
- [154] Rassin E, Merckelbach H, Muris P, Schmidt H. The thought-action fusion scale: further evidence for its reliability and validity. *Behav Res Ther.* 39 (2001) 537–544.
- [155] Jones R, Bhattacharya J. A role for the precuneus in thought–action fusion: Evidence from participants with significant obsessive–compulsive symptoms. *Neuroimage Clin.* 4 (2014) 112–121.
- [156] Wang L, Li K, Zhang Q, Zeng Y, Dai W, Su Y, Wang G, Tan Y, Jin Z, Yu X, Si T. Short-term effects of escitalopram on regional brain function in first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder assessed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med.* 44 (2014) 1417–1426.

- [157] Sato W, Kochiyama T, Uono S, Sawada R, Kubota Y, Yoshimura S, Toichi M. Resting-state neural activity and connectivity associated with subjective happiness. *Sci Rep-uk.* 9 (2019) 12098.
- [158] Cheng W, Rolls ET, Qiu J, Yang D, Ruan H, Wei D, Zhao L, Meng J, Xie P, Feng J. Functional Connectivity of the Precuneus in Unmedicated Patients With Depression. *Biological Psychiatry Cognitive Neurosci Neuroimaging.* 3 (2018) 1040–1049.
- [159] Rzepa E, McCabe C. Anhedonia and depression severity dissociated by dmPFC resting-state functional connectivity in adolescents. *J Psychopharmacol.* 32 (2018) 1067–1074.
- [160] Mansouri FA, Buckley MJ, Mahboubi M, Tanaka K. Behavioral consequences of selective damage to frontal pole and posterior cingulate cortices. *Proc National Acad Sci.* 112 (2015) E3940–E3949.
- [161] Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron.* 65 (2010) 550–562.

- [162] Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proc National Acad Sci.* 98 (2001) 4259–4264.
- [163] Zhang Y, Han Y, Wang Y, Zhang Y, Jia H, Jin E, Deng L, Li L. Characterization of resting-state fMRI-derived functional connectivity in patients with deficiency versus excess patterns of major depression. *Complement Ther Med.* 23 (2015) 7–13.
- [164] Katayama N, Nakagawa A, Umeda S, Terasawa Y, Kurata C, Tabuchi H, Kikuchi T, Mimura M. Frontopolar cortex activation associated with pessimistic future-thinking in adults with major depressive disorder. *Neuroimage Clin.* 23 (2019) 101877.
- [165] Schacter DL, Benoit RG, Szpunar KK. Episodic future thinking: mechanisms and functions. *Curr Opin Behav Sci.* 17 (2017) 41–50.
- [166] Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking Rumination. *Perspect Psychol Sci.* 3 (2008) 400–424.
- [167] Joormann J, Hertel PT, Brozovich F, Gotlib IH. Remembering the Good, Forgetting the Bad: Intentional Forgetting of Emotional Material in Depression. *J Abnorm Psychol.* 114 (2005) 640–648.

- [168] Berman MG, Jonides J. Ruminating on Rumination. *Biol Psychiat*. 70 (2011) 310–311.
- [169] Kross E, Davidson M, Weber J, Ochsner K. Coping with Emotions Past: The Neural Bases of Regulating Affect Associated with Negative Autobiographical Memories. *Biol Psychiat*. 65 (2009) 361–366.
- [170] Nejad AB, Fossati P, Lemogne C. Self-Referential Processing, Rumination, and Cortical Midline Structures in Major Depression. *Front Hum Neurosci*. 7 (2013) 666.
- [171] Canli T, Zhao Z, Desmond JE, Kang E, Gross J, Gabrieli JDE. An fMRI Study of Personality Influences on Brain Reactivity to Emotional Stimuli. *Behav Neurosci*. 115 (2001) 33–42.
- [172] Robinson MD, Clore GL. Traits, States, and encoding speed: support for a top-down view of neuroticism/state relations. *J Pers*. 75 (2007) 95–120.
- [173] Bienvenu OJ, Samuels JF, Costa PT, Reti IM, Eaton WW, Nestadt G. Anxiety and depressive disorders and the five-factor model of personality: A higher- and lower-order personality trait investigation in a community sample. *Depress Anxiety*. 20 (2004) 92–97.

[174] Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci.* 7 (2006) 268–277.

[175] Northoff G, Bermpohl F. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci.* 8 (2004) 102–107.

[176] Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci.* 9 (2005) 242–249.

## 6. 資料

### 資料1 ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版

(the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D17)

#### 1. 抑うつ気分

- (0) なし
- (1) 質問したときだけ訴える
- (2) 自発的に言葉で訴える
- (3) 顔つき、姿勢、声、泣きやすいことでわかる
- (4) 抑うつ気分だけが言葉や態度に認められる

#### 2. 罪業感

- (0) なし
- (1) 人をがっかりさせたと自分を責める
- (2) 罪業観念（罪深い行為をしたなどとくよくよ考える）
- (3) 現在の病気は何かの罰であると考え。罪業妄想
- (4) 非難や威嚇の幻聴および（または）脅迫的な幻視

#### 3. 自殺

- (0) なし
- (1) 生きていてもつまらないと感じる
- (2) 死んだほうがましと死ぬ方法などを考えている
- (3) 自殺を考えたり、自殺の素振りをみせる
- (4) 自殺企図（真剣に自殺を企てた場合）

#### 4. 入眠障害

- (0) なし
- (1) ときどき寝入りにくいことがある
- (2) 毎夜眠れないと訴える

#### 5. 熟眠障害

- (0) なし
- (1) 一晩中うつらうつらして熟眠できない
- (2) 夜中に目が覚める。トイレ以外にベッドから離れる

6. 早朝覚醒

- (0) なし
- (1) 朝早く目が覚めるがまた眠れる
- (2) 朝早く目が覚め、いったん起きるともう眠れない

7. 仕事と活動

- (0) 問題なし
- (1) 仕事や趣味に気がしない、無能感、疲労感
- (2) 仕事や趣味への興味の喪失。気乗りがしない。
- (3) 活動時間の減少または生産力の低下。
- (4) 仕事を中断している。手助けがないと雑用も出来ない

8. 精神運動抑制

- (0) なし
- (1) 面接時、軽度
- (2) 面接時、明らかな精神運動抑制が認められる
- (3) 精神運動抑制が強く、面接が困難である
- (4) 完全な昏迷

9. 激越

- (0) なし
- (1) 手や髪などをもて遊ぶ
- (2) 手をねじる、爪をかむ、髪を引っ張る、唇をかむなど

10. 精神的不安

- (0) なし
- (1) 主観的緊張感やいらいら
- (2) 些細なことに悩む
- (3) 心配している態度が顔や話に出ている
- (4) 明らかに恐怖感が現れている

11. 身体的不安

- (0) なし
- (1) 軽度にある
- (2) 中等度にある
- (3) 高度にある

- (4) なにもできないほど高度
- 12. 身体症状（消化器系）
  - (0) なし
  - (1) 食欲低下はあるが励ましなしに食べる。腹部膨満感
  - (2) 励ましがないと食事をとらない。胃腸薬投与の要求
- 13. 身体症状（一般症状）
  - (0) なし
  - (1) 四肢、頭重感、背部痛、頭痛、疲労感、無力感
  - (2) はっきりとした症状がある場合
- 14. 生殖器症状：性欲の減退、月経異常
  - (0) なし
  - (1) 軽度にある
  - (2) 明らかにある
- 15. 心気症
  - (0) なし
  - (1) 体のことが気になる
  - (2) 健康のことばかりにとらわれている
  - (3) 頻繁に症状を訴え助けを求める
  - (4) 心気妄想
- 16. 体重減少（1週間での体重減少）
  - (0) 2kg 以上の変化
  - (1) 5kg 以上の変化
  - (2) 7kg 以上の変化
- 17. 病識
  - (0) うつ病であり病気と自覚
  - (1) 原因が気候、休息不足、オーバーワークのせいにする
  - (2) 病気ではないといいきる

## 資料2 ベック抑うつ質問票 (Beck Depression Inventory-II : BDI-II)

過去2週間の気持ちに最も近い文章を一つ選択する

### 1. 悲しみ

- (0) わたしは気が滅入っていない
- (1) しばしば気が滅入る
- (2) いつも気が滅入っている
- (3) とても気が滅入ってつらくて耐えがたい

### 2. 悲観

- (0) 将来について悲観していない
- (1) 以前よりも将来について悲観的に感じる
- (2) 物事が自分にとってうまくいくとは思えない
- (3) 将来は絶望的で悪くなるばかりだと思う

### 3. 過去の失敗

- (0) 自分を落伍者だとは思わない
- (1) 普通の人より失敗が多かったと思う
- (2) 人生を振り返ると失敗ばかりを思い出す
- (3) 自分は人間として完全な落伍者だと思う

### 4. 喜びの喪失

- (0) 自分が楽しいことには以前と同じくらい喜びを感じる
- (1) 以前ほどものごとを楽しめない
- (2) 以前は楽しめたことにもほとんど喜びを感じなくなった
- (3) 以前は楽しめたことにもまったく喜びを感じなくなった

### 5. 罪悪感

- (0) 特に罪の意識はない
- (1) 自分のしたことやすべきことだったことの多くに罪悪感を感じる
- (2) ほとんどいつも罪悪感を感じている
- (3) 絶えず罪悪感を感じている

### 6. 被罰感

- (0) 自分が罰を受けているようには感じない
- (1) 自分は罰を受けるかもしれないと思う
- (2) 自分は罰を受けるだろう
- (3) 自分は今罰されていると感じる

7. 自己嫌悪

- (0) 自分自身に対する意識は以前と変わらない
- (1) 自分自身に対して自信をなくした
- (2) 自分自身に失望している
- (3) 自分自身が嫌でたまらない

8. 自己批判

- (0) 以前よりも自分自身に批判的ということはない
- (1) 以前より自分自身に批判的だ
- (2) あらゆる自分の欠点が気になり自分を責めている
- (3) 何か悪いことが起こると、全て自分のせいだと思う

9. 自殺念慮

- (0) 自殺したいと思うことはまったくない
- (1) 自殺したいと思う事はあるが、本当にしようとは思わない
- (2) 自殺したいと思う
- (3) 機会があれば自殺するだろう

10. 落涙

- (0) 以前よりも涙もろいということはない
- (1) 以前より涙もろい
- (2) どんなささいなことにも涙が出る
- (3) 泣きたいと感じるのに涙が出ない

11. 激越

- (0) 普段以上に落ち着きがなかったり緊張しやすくない
- (1) 普段より落ち着きがなかったり緊張しやすい
- (2) 気持ちが落ち着かずじっとしているのが難しい
- (3) 気持ちが落ち着かず絶えず動いたり何かしていないと気が済まない

12. 興味喪失

- (0) 他の人や活動に対する関心を失ってはいない
- (1) 以前より他の人や物事に対する関心が減った
- (2) 他の人や物事への関心がほとんどなくなった
- (3) 何事にも興味を持つことが難しい

13. 決断力低下

- (0) 以前と同じように物事を決断できる
- (1) 以前より決断するのが難しくなった
- (2) 以前より決断するのがずっと難しくなった
- (3) どんなことを決めるにもひどく苦勞する

14. 無価値感

- (0) 自分に価値がないとは思わない
- (1) 以前ほど自分に価値があり、人の役に立てる人間だと思えない
- (2) 他の人に比べて自分は価値がないと思う
- (3) 自分はまったく価値がないと思う

15. 活力喪失

- (0) 以前と同じように活力がある
- (1) 以前と比べて活力が減った
- (2) 活力が足りなくて十分動けない
- (3) 活力がなく何もできない

16. 睡眠習慣の変化

- (0) 睡眠習慣に変わりはない
- (1a) 以前より少し睡眠時間が長い
- (1b) 以前より少し睡眠時間が短い
- (2a) 以前よりかなり睡眠時間が長い
- (2b) 以前よりかなり睡眠時間が短い
- (3a) ほとんど一日中寝ている
- (3b) 以前より 1~2 時間早く目がさめて、再び眠れない

17. 易刺激性

- (0) 普段よりイライラしやすいわけではない
- (1) 普段よりイライラしやすい

- (2) 普段よりかなりイライラしやすい
- (3) いつもイライラしやすい

18. 食欲の変化

- (0) 食欲は以前と変わらない
- (1a) 以前より少し食欲が落ちた
- (1b) 以前より少し食欲が増えた
- (2a) 以前よりかなり食欲が落ちた
- (2b) 以前よりかなり食欲が増えた
- (3a) まったく食欲がなくなった
- (3b) いつも何か食べたくてたまらない

19. 集中困難

- (0) 以前と同じように集中できる
- (1) 以前ほどは集中できない
- (2) 何事にも長い間集中することは難しい
- (3) 何事にも集中できない

20. 疲労感

- (0) 以前と比べて疲れやすいわけではない
- (1) 以前より疲れやすい
- (2) 以前ならできた多くのことが疲れてしまってできない
- (3) 以前ならできたほとんどのことが疲れてしまってできない

21. 性欲減退

- (0) 性欲は以前と変わらない
- (1) 以前ほど性欲がない
- (2) 最近めっきり性欲が減退した
- (3) まったく性欲がなくなった

資料3 CES-D うつ病自己評価尺度

(the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale : CES-D)

過去1週間のうちの日数を一つ選択する

- (1) まれにあるいはなかった (1日未満)
- (2) いくらか (1~2日)
- (3) たまにあるいはある程度の時間 (3~4日)
- (4) ほとんどあるいは全ての時間 (5日以上)

1. 普段は何でもないことがわずらわしい。
2. 食べたくない。食欲が落ちた。
3. 家族や友達からはげましてもらっても、気分が晴れない。
4. 他の人と同じ程度には、能力があると思う。\*
5. 物事に集中できない。
6. ゆううつだ。
7. 何をするのも面倒だ。
8. これから先のことについて積極的に考えることができる。\*
9. 過去のことについてくよくよ考える。
10. 何か恐ろしい気持ちにする。
11. なかなか眠れない。
12. 生活について不満なくすごせる。\*
13. ふだんより口数が少ない。口が重い。
14. 一人ぼっちでさびしい。

15. 皆がよそよそしいと思う。
16. 毎日が楽しい。\*
17. 急に泣きだすことがある。
18. 悲しいと感じる。
19. 皆が自分をきらっていると感じる。
20. 仕事が手につかない。

\*はポジティブ項目（点数計算時に逆転）

## 7. 謝辞

まずは、本研究を行うにあたり、精神神経疾患研究の発展のために多大なご協力をくださった研究参加者の皆様に心より御礼申し上げます。

また、研究に関する多くのご指導をいただき、様々なご支援くださった共同研究者の方々である岡田直大先生、森田進先生、森田健太郎先生、越山太輔先生、榊原英輔先生、里村嘉弘先生、および笠井清登先生に心より御礼申し上げます。

そして、本研究において多くのご指導およびご協力をいただいた東京大学医学部附属病院精神神経科の皆様、小池進介先生、青木藍先生、金原明子先生、森田正哉先生、藤岡真生先生、森島遼先生、清田正紘先生、庄司瑛武先生、森俊輔先生、伊藤友香先生に心より深謝申し上げます。