

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 川上 慎太郎

1. 序文・目的

気分障害に伴ううつは、WHO（世界保健機関）の報告で世界中で推定 3 億人が影響を受けているとされ、個人の QOL（生活の質）および自殺リスク、そして経済的損失の観点からも多大な疾病負担をもたらしている。

うつの診断は、従来は「大うつ病性障害」や「双極性障害」といった大分類のみならず「神経症性うつ病」などのさらに細分化されたサブタイプから成る異型性を伴った症候群として捉えられてきたが、DSM（精神疾患の診断・統計マニュアル）や ICD（国際疾病分類）といった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の有無で診断することが可能となった。しかし、それに伴い利便性向上と診断の均質化は実現されたものの、情報量低下による診断や治療の精緻性の低下により患者の不利益がもたらされている可能性がある。

このような現状から、本研究ではうつの自覚的評価尺度と他覚的評価尺度の差分を取る「うつの自覚症状と他覚症状の乖離」に着目した。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容易に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情報と考えられる。うつの自覚症状と他覚症状の乖離については、疾患や特性との関係についての先行研究が行われてきたが、MRI に関する先行研究は行われておらず、その脳神経基盤については明らかになっていない。

本研究では、うつの自覚症状と他覚症状の乖離を示す患者の特徴を明らかにし、乖離を予測する因子を同定することを試みた。その上で、安静時機能 MRI 画像を用いてうつの自覚症状と他覚症状の乖離に特徴的な脳機能変化を明らかにすることを目標とした。

2. 方法

うつの自覚症状と他覚症状の乖離に関する心理社会的要因の研究として、外来に通院中または入院中に研究協力の同意が得られた患者のうち、気分障害のうつ状態の患者 414 名を被験者とした。うつ症状の他覚的重症度評価（臨床心理士評価）として HAMD17（ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版）、自覚的重症度評価（自己記入式評価）として BDI-II（ベック抑うつ質問票）または CES-D（CES-D うつ病自己評価尺度）を取得した上で、Z スコア化した自覚的重症度評価から他覚的重症度評価を引いた差分（自覚優位ディスクレパンシー）をとり、自覚優位ディスクレパンシーが 0.5 以上の自覚症状優位群と 0.5 以下の他覚症状優位群を抽出した。その上で、自覚優位ディスクレパンシーが大きい群と小さい群の人口統計学的特徴と臨床指標について分析し、うつ症状指標と各種臨床指標との関連性を調べ、自覚症状と他覚症状の乖離が QOL に与える影響を調査した。また、各種臨床指標を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い、自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子の同定を試みた。

安静時機能 MRI 研究として、外来に通院中または入院中に研究協力の同意が得られた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、安静時機能 MRI 画像を取得した。うつ患者に特徴的な脳機能変化を捉えるために、先行研究を踏まえて前頭極、眼窩前頭皮質、内側前頭皮質をシードとし、脳画像解析ソフトウェアである SPM および Conn toolbox を用いて安静時機能 MRI 解析を行った。また、自覚症状と他覚症状の乖離が大きい群と小さい群に関しても前頭極、眼窩前頭皮質、内側前頭皮質をシードとした安静時機能 MRI 解析を行い、うつの自覚症状と他覚症状の乖離に特徴的な脳機能変化の検出を試みた。

3. 結果

うつの自覚症状と他覚症状の乖離に関連する人口統計学的指標として、若年の女性で自覚優位ディスクレパンシーが有意に高値を示す傾向を認めた。また、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、全ての QOL 下位領域で低下を認め、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 低下を認めた。うつの自覚症状と他覚症状の乖離の予測因子を同定するためのロジスティック回帰分析の結果、AQ（自閉症スペクトラム指数）、GAF（機能の全体的評定尺度）、ASRS（成人期の 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）の神経症的傾向が抽出された。特に MPI 神経症的傾向と AQ は著明な有意性を示し、自覚優位ディスクレパンシーとの強い関連が示唆された。

安静時機能 MRI 研究の結果として、うつ患者と健常者の比較において、右眼窩前頭皮質と両側下側頭回との間に有意な機能接続性（Functional Connectivity : FC）の上昇、前帯状皮質、右上前頭回、両側島皮質との間に有意な FC 低下を認め、左眼窩前頭皮質と両側下側頭回との間に有意な FC 上昇を認めた。内側前頭皮質は視床および左小脳との間に有意な FC 上昇を認め、両側側頭極、両側眼窩前頭皮質、左前頭極との間に有意な FC 低下を認めた。また、うつ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前頭極-楔前部の間 FC 上昇を認め、その機能接続性は左右独立の相関を示し、健常群は乖離が大きい群と小さい群の中間の分布を示した。

4. 考察

本研究結果から、うつの自覚症状と他覚症状の乖離は、心理的領域、社会的領域を中心として著明な QOL 低下と関連することが示された。うつ症状と他覚症状の乖離を示す患者には、うつ症状の自覚的指標は高値を示すものの他覚的指標では低値を示す傾向があり、QOL 低下に示される苦痛が強いにもかかわらず臨床現場で頻用される他覚的指標のみでは検出できずに見過ごされていた患者群の存在が示唆された。また、本研究結果で乖離の予測因子として導出された神経症傾向は、反芻思考や神経症的防衛と関連してうつ症状を過大に評価して自覚症状優位の乖離を示す傾向があると報告されている特性であり、先行研究と一致する結果であった。他方の予測因子として導出された自閉スペクトラム傾向に関する先行研究は認めなかったが、その特徴である内受容感覚の特異性、認知の歪み、自尊心低下などが乖離に影響した可能性が考えられる。

安静時機能 MRI 研究の結果として、うつ患者と健常者の比較において先行研究と部分的に一致する領域の FC 変化を認めた。特に眼窩前頭皮質と前帯状皮質の FC 低下は先行研究においても数多く報告されており、感情処理の機能障害に伴う負の認知バイアスが影響した可能性が考えられる。また、うつ症状と他覚症状の乖離に伴う前頭極-楔前部の間の FC 上昇を認めた結果に関しては、前頭極はヒトで著明に発達している脳領域として未来に関する思考や予測機能を司る領域とされ、自己参照処理や反芻思考と関連してうつ患者の自己否定感情を強める特徴的な思考との関連が示唆されていることから、本研究においても同様の思考パターンの関連領域を検出した可能性が考えられる。一方の楔前部は、感覚情報を基にした自己の身体マップや自己視点の変換などの自己に関する高度な処理を担うとされ、うつ病の負の認知バイアスや自己言及的処理との正の相関、主観的幸福感との負の相関が示唆されている領域であり、本研究結果で得られた機能接続性亢進との関連が考えられる。

以上より、本研究ではうつ症状と他覚症状の乖離に伴う脳機能変化として前頭極-楔前部の機能的接続の増加が示され、心理社会的要因研究の結果に鑑みると、自己参照や反芻思考により過度な不安を来す神経症的認知傾向を伴ううつ病の一群の脳神経基盤を検出した可能性が考えられる。うつ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から取得できる有用性の高い臨床情報として、今後の診断や治療方針決定の一助となる可能性が期待される。