

学位論文題名

# 大うつ病性障害の心理社会機能に認知機能障害が与える影響および認知機能リハビリテーションの効果に関する研究

## 学位論文内容の要旨

【背景と目的】大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD) は一般的な精神疾患であるが、慢性の経過をたどり、家庭生活、仕事などの日常生活に大きな負荷を与えるとされている。MDDにおける一般的な臨床試験では、臨床症状が Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) などの症状評価尺度においてカットオフ値を下回った時に寛解とみなされる。しかし、臨床症状の寛解後も生活の質 (quality of life :QOL) を含む心理社会機能の障害が残存するということが報告されており、それに対する介入の必要性が叫ばれている。近年、MDDにおける心理社会機能の障害の原因の一つとして、神経認知機能の障害の可能性が指摘されてきている。MDDでは神経認知機能の障害は、臨床症状と多数の認知領域において有意に相関することがわかっているが、一方で抑うつ症状の寛解後も神経認知機能の障害が残存するという報告も近年増えてきている。

しかし、MDDにおける神経認知機能の障害とQOLを含む心理社会機能の関係についての報告はまだ少なく、寛解期のMDDにおけるQOLと神経認知機能の障害の関連についてはこれまでに報告がない。そのため、第1章では臨床症状が寛解に至っているMDDの患者群を対象に神経認知機能の障害がQOLにどの程度関連しているかについて検討を行った。

神経認知機能の障害が心理社会機能と関連しているのであれば、MDDの神経認知機能障害を改善させるような治療戦略が心理社会機能を改善させる可能性が考えられる。統合失調症においては神経認知機能の障害に対しての治療的介入として、近年認知矯正療法 (Cognitive Remediation Therapy: CRT) という神経認知機能の改善に特化したリハビリテーションによる介入が進んでいるが、MDDに対してのCRTの効果についての先行研究は少ない。さらに先行研究では治療導入による社会的交流の増加に起因する改善効果の影響が考慮されておらず、この点を統制した研究が必要と考えられる。そのため、第2章ではその効果の統制をした上で、MDDに対するCRTの効果の検討を行った。

### 第1章 大うつ病性障害の神経認知機能とQOL

【対象と方法】HAM-Dで8点未満と症状評価尺度上は寛解期であるが、過去のうつ病エピソードのため未就労であったMDD患者43名と、年齢、教育年数がマッチする健常者43名を対象とした。両群に神経心理学的検査、自記式の症状評価尺度としてBeck Depression Inventory - Second Edition (BDI-II)を施行した。さらにMDD患者においてはQOLの指標として日本語版short-form 36 item health survey version 2 (SF-36)を施行した。分析方法としては、まず初めにMDD群と健常群の人口統計的データと神経心理学的検査の成績を比較した。続いて、MDD群において健常群との成績に有意差を認めた神経心理検査の項目、人口統計的及び臨床的因子、SF-36の各項目の間で単相関分析を行った。さらに、単相関分析において神経心理検査と有意な相関を示したSF-36の項目を従属変数として、重回帰分析を行った。

【結果】寛解期のMDD患者は精神運動速度、注意、言語記憶の認知領域で健常者に比べ有意に成績が低下していた。残遺抑うつ症状（BDI-IIのスコア）とSF-36で測定されたQOLの間には極めて強い相関が認められた。重回帰分析の結果、言語記憶はエピソード回数や残遺抑うつ症状の影響を考慮しても、SF-36のサブスケールである全体的健康感に関連していた。

【考察】本研究において、寛解期のMDD患者で神経認知機能の障害が認められたことは先行研究の結果と合致した。残遺抑うつ症状とQOLの強い相関からは、症状評価尺度上は寛解であったとしても残遺症状に対する積極的な治療によりQOLが改善される可能性が示唆された。言語記憶とQOLの間には臨床因子とは独立した関連性がある可能性があり、日常臨床において客観的な検査で神経認知機能を評価し、QOLの低下に関与しているかもしれない神経認知機能の障害を検出することは有用であると考えられた。

## 第2章 大うつ病性障害における認知機能リハビリテーションの効果

【対象と方法】作業療法を導入中もしくは導入予定のMDD患者10名を対象（CRT群）とした。対照群としてCRT群と、年齢、教育年数、神経心理学的検査の結果のベースラインがマッチする10名のMDD患者を抽出した（作業療法群）。CRT群、作業療法群ともに研究に参加後の3カ月間作業療法によるリハビリテーションを受けた。CRT群では作業療法の一部としてCRTが行われた。CRTとしてはNeuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) が施行された。ベースラインと3ヶ月後に両群の被検者は、神経心理学的検査、HAM-D・BDI-IIによる抑うつ症状の評価、The Global Assessment of Functioning (GAF)・SF-36による心理社会機能の評価を受け、両群でのその変化を反復測定による二元配置分散分析で比較した。

【結果】CRT群の患者では作業療法群の患者に比して、精神運動速度、言語記憶の認知領域で有意な改善が認められた。心理社会機能は、CRT群において他覚的な指標であるGAFが作業療法群に比して有意な改善を認めたが、自覚的な指標であるSF-36は改善が認められなかった。

【考察】MDDにおいてCRTにより神経認知機能が改善をしたことは過去の研究と一致した。本研究は治療による社会参加の増加に起因する改善効果の影響を考慮してもこの改善が認められるということ、さらに先行研究の対象者よりもより臨床症状が少ない、寛解期に近い患者においてもCRTが有効である可能性を新たに示したといえる。GAFが有意に改善した点からは、本研究はMDDにおいてCRTが心理社会機能の改善に寄与する可能性を示した最初の研究と言えるが、SF-36に改善がみられなかった点については抑うつ症状が交絡因子となった可能性が考えられた。

【結論】第1章では寛解期のMDDにおいて残遺抑うつ症状やエピソード回数とは独立して神経認知機能とQOLの間に関連がある可能性が示された。そのため、日常臨床において神経心理学的検査を用いてQOLに影響を及ぼしているかもしれない神経認知機能の障害を検出することは有用であると考えられた。

第2章ではMDDの治療戦略の選択肢の一つとしてCRTが有用である可能性が示唆された。しかし、自覚的な心理社会機能に改善が認められなかったことから、CRTのみでは心理社会機能のごく一部しか改善が期待できない可能性が考えられた。その観点からは、MDDにおいても認知行動療法など多様な治療戦略を含んだ包括的なリハビリテーションプログラムの中でCRTを行っていくのが望ましいかもしれない。

# 学位論文審査の要旨

主査	教授	田中真樹
副査	教授	生駒一憲
副査	准教授	飛驒一利
副査	教授	久住一郎

## 学位論文題名

### 大うつ病性障害の心理社会機能に認知機能障害が与える影響および認知機能リハビリテーションの効果に関する研究

大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD) は患者の心理社会機能に重篤な障害を与えるとされており、その原因の一つとして神経認知機能障害の可能性が指摘されてきている。しかし、寛解期の両者の関係については報告が少なく、さらに MDD の神経認知機能障害に対する治療法も十分に確立されているとは言い難い。そのため、本研究では神経認知機能と心理社会機能の指標の1つである quality of life(QOL)との関係を調査し、さらにその治療法としての認知矯正療法 (Cognitive Remediation Therapy: CRT) の効果について検討を行った。その結果、言語記憶は残遺抑うつ症状やエピソード回数などの臨床因子の影響を考慮しても QOL と関連していることが示された。また、CRT によって神経認知機能や他覚的な心理社会機能を改善したが、自覚的な心理社会機能の改善は認めず、これには残遺抑うつ症状などの因子が交絡している可能性が示唆された。

質疑応答では、生駒一憲教授より、MDD 寛解期の神経認知機能の障害について実際には患者に自覚があるのかについて質問があった。これに対して申請者は、先行研究で必ずしも自覚的な神経認知機能障害に関する表出と他覚的な検査による評価は必ずしも一致しないこと、リハビリテーションを行う上で自覚があれば介入しやすいが、ない場合は自覚を促すような関わりをしていくことを回答した。また、CRT における神経認知機能の改善について患者や家族からの評価がどうであったかについても質問があり、患者の自覚的な評価は概ね良好であり、これには日常生活との橋渡しをする過程が重要と思われる旨の回答があった。飛驒一利准教授からは、MDD の神経認知機能障害についてどのような脳科学的な基盤が想定されているかについて質問があった。これに対して申請者からは、MDD では海馬の体積が減少すると言われておりそれがエピソード回数と相関することを示す先行研究があること、および事象関連電位などにおいて前頭葉機能の低下を示唆する報告があるが、寛解期の病態については未解明の点が多いという旨の回答があった。田中真樹教授からは、抗うつ薬用量と神経認知機能の相関について質問があり、これに対し申請者は今回の研究では相関がなかったことおよび一般的には三環系抗うつ薬の抗コリン作用などにより急性作用として神経認知機能が低下するということが報告されているが、慢性投与時については三環系抗うつ薬により神経認知機能が改善したという報告もあり、一概には言え

ない部分があると回答した。また、言語記憶の脳における責任部位についての質問があったが、これについては未解明な部分が多いものの、海馬などの一部の部位というよりは神経回路の異常が想定される旨の回答があった。さらに、言語記憶が改善した点についてCRTを言語記憶の領域に特化させることで治療効果が上がるのではないかという指摘があったが、これに対し申請者は、患者によって障害されている認知機能領域が異なり、言語記憶が低下している患者においてはそのようなアプローチを行うのも一手であるが、治療自体のモチベーションの問題もあるため患者が興味を持って取り組めるような他の認知機能領域の課題を併用した方が認知機能の向上が見込める可能性について言及した。久住一郎教授からは、他覚的な心理社会機能は神経認知機能と相関するかについて質問があり、これに対してはMDDで報告は少なく、寛解期の双極性障害においては報告があるものの、研究によって自覚的な指標が有意であるか他覚的な指標が有意であるかについては差があり、これについては患者背景などの要因が関与しているかもしれないという回答があった。最後に、CRTをMDDにおいてどのようなリハビリテーションと組み合わせて行うのがよいと考えているかについて質問があった。これに対して申請者からは、MDDのリハビリテーションにおいて近年は復職デイケアが想定されることが多く、その中で認知機能低下が認められる患者に対して行うことを考えているという旨の回答があった。

この論文はMDDの神経認知機能の障害と心理社会機能の関係およびその治療法について検証した臨床研究の論文として高く評価される。今後、さらに研究を継続することにより、より効率的にMDDの神経認知機能及び心理社会機能の障害を改善させるような治療法が発展していくことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。