

大うつ病性障害と双極性障害における報酬系の活性化の相違について

橋本 直樹
Naoki Hashimoto

【背景】うつ病エピソード中の双極性障害と大うつ病性障害の鑑別は、臨床上重要な課題である。報酬系の異常は双極性障害と大うつ病性障害の生物学的基盤の1つとして注目されているが、寛解状態と抑うつ状態における報酬系の異常を直接に比較した研究はほとんどない。【方法】33名の双極性障害患者、32名の大うつ病性障害患者、および33名の健常対照者を対象に、金銭報酬遅延課題（Monetary Incentive Delay Task）を用いた、機能的MRI研究である。報酬予期に関する21個の関心領域（region of interest）において、高報酬時と無報酬時の脳賦活の差（ β 値）を抽出して、診断による差を分析した。また、患者群と健常対照者群で有意差を認めた関心領域については、診断による抑うつ状態の重症度と脳賦活の関係の違いについても検討した。【結果】健常対照者群と比較して、双極性障害患者群は前帯状皮質、島前部、被殻で、大うつ病性障害患者群は島前部と脳幹で報酬予期時の脳賦活が有意に減少していた。抑うつ状態の重症度と脳賦活の関係について、右の脳幹と左の島前部で双極性障害患者群と大うつ病性障害患者群の間に傾向レベルの差を認めた。【結論】本研究では、双極性障害と大うつ病性障害の間で、報酬系に対する抑うつ状態の影響に差がある可能性が示された。今後、報酬系に関する研究が進めば、ともに抑うつ状態にある双極性障害患者と大うつ病性障害患者を区別するための生物学的指標のヒントが得られるかもしれない。

索引用語

島前部, 双極性障害, 機能的MRI, 大うつ病性障害, 金銭的報酬遅延

はじめに

大うつ病性障害は10人に1人程度、双極性障害は100人に1人程度の人々が罹患する頻度の高い精神疾患である。この2つの疾患のうつ病エピソードには同一の診断基準が使用されているため、躁病エピソードを確認することが双極性障害と大うつ病性障害を区別する唯一の方法である⁷⁾。しかし、躁病エピソードが占める時間は双極性障害患者の人生のわずか8.5%であるのに対し、うつ病エ

ピソードが占める時間は双極性障害患者の人生のうち35.4%、大うつ病性障害患者の人生のうち46.0%であり、躁病エピソードの確認は難しい⁶⁾。その一方で双極性障害のうつ病エピソードの治療に抗うつ薬を使用することは、効果がないばかりでなく、躁病エピソードを引き起こす可能性があり、有害であるともいわれている⁷⁾。したがって、ともに抑うつ状態にある双極性障害と大うつ病性障害を鑑別する方法を見つけることは、臨床上重要な課題である³⁾。

報酬系は、うつ病エピソードの生物学的基盤の1つと考えられており、双極性障害と大うつ病性障害の双方で、報

著者所属：北海道大学大学院医学研究科精神医学教室

本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文²⁷⁾を編集委員会の依頼により、著者が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

doi : 10.57369/pnj.23-144

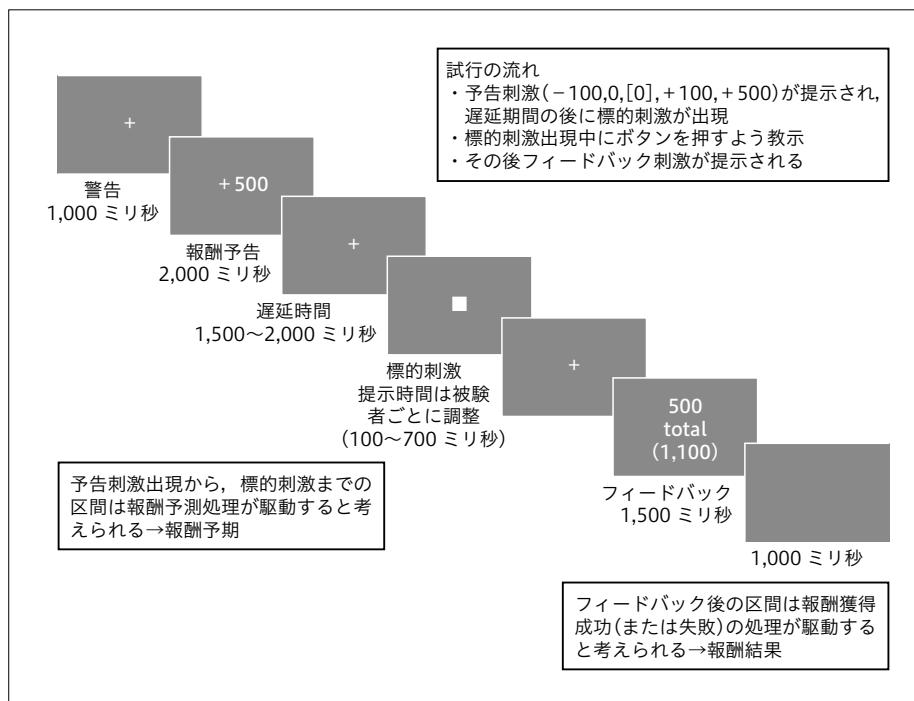


図1 金銭報酬遅延課題

酬系の異常の有無が広く研究されている。金銭報酬遅延課題 (Monetary Incentive Delay Task) は Knutson, B.らによって開発された報酬系の働きを機能的核磁気共鳴 (fMRI) で評価するための課題である¹¹⁾。詳細は方法および図1を参照されたい。報酬が予告されてから、報酬獲得成功 (または失敗) のフィードバックまでの間に遅延時間が設けられており、報酬期待時と報酬獲得成功または失敗時の脳活動を区別して測定できることが本課題の強みである。健常者では、金銭的報酬の期待時には側坐核に、金銭的損失の期待時には島前部に、報酬獲得成功または失敗時には内側前頭前皮質と被殻に、それぞれ頑健な脳活動が誘発されるが¹²⁾、局面や条件による部位特異性はそれほど厳密ではない^{13,14)}。精神疾患では統合失調症において、未服薬の患者や定型薬を服薬している患者で報酬期待時の側坐核の賦活の低下を認めることが示されている¹⁰⁾。報酬系の異常がかかわる疾患として、物質使用障害および嗜癮性障害 (ギャンブル障害) でも先行研究があるが、レビュー論文によると物質の使用状況や、使用する物質の種類が影響するため、結果の解釈は複雑である²⁾。また注意欠如・多動症では、報酬予測時の側坐核の賦活が低下すること、賦活の低下は症状の強さと負の相関を示すことが示されている^{19,24)}。

金銭報酬遅延課題を用いて大うつ病性障害または双極性

障害の患者と健常対照者を比較した過去の fMRI 研究を表1にまとめた。健常対照者と抑うつ状態の大うつ病性障害患者を比較したほとんどの研究で、側坐核^{1,18,23,25,26)}、被殻^{18,25)}、前部帯状皮質²⁶⁾において、報酬予期段階での疾患群の賦活の低下が示されている。一方で寛解状態の双極性障害患者に関するほとんどの研究では、側坐核^{9,20)}、前頭眼窩皮質⁵⁾、背側線条体²⁸⁾の賦活が低下していることが示されている。しかし表1に示すように、寛解状態の大うつ病性障害とうつ状態の双極性障害の探索は乏しく、双極性障害と大うつ病性障害の直接比較もない。つまり、双極性障害、大うつ病性障害および健常対照者の3群を含み、疾患群については、うつ状態と寛解状態の双方を含むような金銭報酬遅延課題を用いた fMRI 研究はまだ行われていない。

また先行研究の多くは、感度を高めるために報酬関連領域の関心領域を設定しているが、関心領域の選択は恣意的で、報酬系の一部の領域しかカバーしていない。金銭報酬遅延課題をはじめとする金銭報酬課題のメタ解析では、側坐核、島前部、内側前頭前皮質以外にも多くの領域の関与が示されており¹⁴⁾、これらの領域も探索する価値があると思われる。

本研究は金銭報酬遅延課題を用いた fMRI 研究であり、健常対照者群、双極性障害患者群、および大うつ病性障害

表 1 金銭報酬遅延課題を用いて双極性障害、大うつ病性障害と健常対照者を比較した研究

著者	発行年	病相	被験者数 (患者/対照者)	報酬予期時の脳活動 (↑患者群で亢進/↓患者群で低下)
大うつ病性障害				
Knutson, et al	2008	抑うつ状態	14/12	↑左前部帯状回
Pizzagalli, et al	2009	抑うつ状態	30/31	↓左被殻
Dichter, et al	2012	寛解状態	19/19	↑両側前部帯状回, 右小脳, 右中前頭回
Arrondo, et al	2015	抑うつ状態	24/21	↓両側側坐核
Admon, et al	2015	抑うつ状態	26/29	
Hagel, et al	2015	抑うつ状態	24/54	↓右腹側線状体
Ubl, et al	2015	寛解状態	23/23	↑海馬, 扁桃体, 上前頭回
Carl, et al	2016	抑うつ状態	33/20	
Takamura, et al	2017	抑うつ状態	12/12	↓被殻, 腹側先状態 (治療で改善)
双極性障害				
Alber, et al	2007	躁状態	12/12	
Berpohl, et al	2009	躁状態	15/26	↑左外側前頭眼窩皮質
Dutra, et al	2015	寛解状態	24/25	↓前頭眼窩皮質, 下前頭回, 右後頭皮質
Yip, et al	2015	寛解状態	20/20	↓右背側線状体
Shreiter, et al	2016	寛解状態	20/20	↓両側腹側線状体, 前頭前皮質
Berghost, et al	2016	寛解状態/ 抑うつ状態	13/15	↑扁桃体 (ストレスなし), ↓扁桃体 (ストレスあり)
Kollman, et al	2017	寛解状態	16/19	↑前部帯状回
Johnson, et al	2019	寛解状態	24/24	↓右側坐核, 右淡蒼球

(文献 27 より和訳して引用)

患者群の 3 群を直接に比較した²⁷⁾。躁状態の患者、重度のうつ状態で研究に参加できない患者を除外し、寛解状態と抑うつ状態の双極性障害患者および、大うつ病性患者を対象に含めた。また恣意的な選択の影響を排除するために、過去のメタアナリシスで有意な賦活を示したすべての領域を関心領域に含めた。また、健常対象者群と患者群の間で有意差を認めた関心領域では、大うつ病性障害群と双極性障害群で、抑うつ状態と報酬系の脳活動の関係が異なるかを検討した。

1. 研究の方法および結果

1. 参加者

本研究はヘルシンキ宣言に従って実施されており、北海道大学病院生命・医学系倫理審査委員会の承認を得ている (承認番号: 010-0030, 010-0031)。研究開始前に、すべての参加者に書面を用いて研究の説明を行い、書面による同意を得た。

北海道大学病院から大うつ病性障害患者 32 名と双極性障害患者 33 名が募集された。診断は、5 年以上の臨床経験をもつ精神科医が DSM-5 の診断基準を使用して行った。軽躁状態または躁状態 (Young Mania Rating Scale

(YMRS)²⁹⁾スコア 9 以上] にある双極性障害患者は除外された。また、何らかの物質依存や乱用 (ニコチンを除く)、病的なギャンブルや賭博、重度の頭部損傷、病的な脳萎縮の既往がある患者も除外した。また年齢と性別を疾患群とマッチさせた、精神障害をもたない、33 名の健常対照者をチラシなどの手段で募集した。

2. 人口統計学的データおよび臨床データ

人口統計学的データに加え、うつ病と躁病の症状の重症度を評価するために、17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale: HAMD)⁸⁾と YMRS を大うつ病性障害患者と双極性障害患者に対して実施した。Edinburgh Handedness Inventory¹⁷⁾を用いて利き手を、Japanese Adult Reading Test (JART)¹⁵⁾を用いて病前の IQ を、それぞれ評価した。

潜在的な交絡因子を分析するために、参加者全員が、状態不安と特性不安を評価する State-Trait Anxiety Inventory (STAI)²²⁾、無気力状態を評価する Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)¹⁶⁾に回答した。双極性障害と大うつ病性障害患者の服薬状況はカルテから入手した。

3. 金銭報酬遅延課題

参加者はfMRI撮像の前に研究の説明を受け、トレーニングセッションに参加した。タスクの説明では課題の成績に応じて謝金が支払われると説明されるが、実際には研究終了後、全員に同額の謝金が支払われている。

報酬予測課題の概要を図1に示す。各試行ではまず、5種類の「合図」(-100, 0, [0], 100, 500)のうちの1つが2,000ミリ秒間提示される。この「合図」は、この後行われる課題の成否に応じて、金銭的報酬(500円, 100円)または金銭的損失(-100円)が生じる、報酬や損失の結果が生じない(0, [0])ことをそれぞれ示している。0と[0]について、0では、報酬や損失は発生しないものの成功したかどうかのフィードバックは得られるのに対し、[0]では成功したかどうかも知らされないという違いがあるが、今回の解析では関係しない。合図が提示された1,500~2,000ミリ秒後に、白い正方形(標的刺激)が100~700ミリ秒表示される。参加者は標的刺激が提示されている時間内にボタンを押すことが求められており、成功率が60~70%になるように、各参加者のパフォーマンスに応じて、標的刺激の提示時間が調整される。その後、ボタン押しが成功したかどうか、その結果、金銭的報酬あるいは損失が発生したか、および合計の獲得金額がいくらになったかが参加者にフィードバックされる。

課題は50試行×2回で構成され、それぞれの「合図」は偽ランダム化された順番に従って10回ずつ提示された。実験終了後、参加者は各報酬に関連する喜びとストレスを7段階のリッカート尺度で評価した(高得点は喜びまたはストレスのレベルが高いことを意味する)。

4. fMRI解析 データ取得/前処理/関心領域解析

撮像は北海道大学医歯学研究棟内にあるMAGNETOM Prisma 3Tスキャナー(Siemens Healthcare)で62チャンネルの頭部/頸部コイルを使用して行われた。得られた画像データは、MATLAB R2015b(MathWorks, Inc.)上のStatistical Parametric Mapping (SPM12)ソフトウェア(Wellcome Trust Centre For Neuroimaging)を用いて画像処理および統計解析を行った。

500円の報酬が予測されたときの脳賦活と、報酬が予測されないときの脳賦活の差(β 値)を、メタ解析で報告された21個の関心領域において、MarsBaR toolboxを用いて抽出した。本稿では詳細を割愛するが、興味のある読者はWakatsuki, Y.らの論文²⁷⁾を参照されたい。

5. 統計手法

すべての解析はR 3.2.3(The R Foundation for Statistical Computing)を用いて行われた。有意性の閾値は $P < 0.05$ とし、多重比較はBonferroni法で補正した。

診断名(大うつ病性障害、双極性障害、健常対照者)を独立変数、年齢と性別をnuisance変数とした共分散分析(ANCOVA)により、抽出された脳賦活の差(β 値)を3つの診断群間で比較した。Post hoc分析にはTukey's multiple comparison testを用いた。複数の関心領域の繰り返し解析には、Bonferroni補正を適用した。

健常対照者群と患者群の間で有意差が認められた領域について、脳賦活の差(β 値)とうつ状態の重症度(HAMDスコア)の関係に、大うつ病性障害患者群と双極性障害患者群の間で差があるかを、共分散分析を用いて評価した。モデルには、診断名(大うつ病性障害、双極性障害)、うつ病の重症度、およびそれらの交互作用を独立変数として、また年齢と性別をnuisance変数として含めた。複数の関心領域を用いた反復分析には、Bonferroni補正を適用した。

6. 参加者の特徴

表2に参加者の背景を示した。被雇用者の割合は健常対照者群で高く、喫煙者の割合は大うつ病性障害患者群で高く、不安は患者群で高い。疾患間の比較では、薬剤の服用割合について、抗うつ薬は大うつ病性障害患者群で、気分安定薬は双極性障害患者群で高く、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン受容体作動薬は両患者群で差がない。抑うつ状態の重症度はわずかに大うつ病性障害患者群で高い。

7. 神経画像解析結果：予期段階

- 1) 健常対照者、双極性障害患者群、大うつ病性障害患者群における関心領域解析

500円の報酬が予期されたときの脳賦活と、報酬が予期されないときの脳賦活の差(β 値)について共分散分析を行ったところ、右前部帯状回、右脳幹、左島前部、右島前部、被殻の5つの関心領域で有意差が認められた(表3)。Post hocの解析から、前部帯状皮質、両側島前部、被殻では健常対照者群と双極性障害患者群に、右脳幹と右島前部で健常対照者群と大うつ病性障害患者群に有意な差(健常対照者群>患者群)が認められた。大うつ病性障害患者群と双極性障害患者群との間には有意差は認められなかった。

表 2 研究参加者の背景

	健常対照者 (N=33)	双極性障害 (N=33)	大うつ病性障害 (N=32)	P 値
女性の割合	54.5%	45.5%	59.4%	0.520 ^{*1}
年齢 (歳)	36.8 (8)	37.7 (7.7)	36.1 (7.8)	0.729 ^{*1}
JART	20.3 (3.3)	19.9 (3.9)	21.2 (4.3)	0.233 ^{*1}
被雇用者の割合	84.4%	45.5%	60.0%	0.003 ^{*1,2}
喫煙者の割合	24.2%	21.2%	31.2%	0.043 ^{*1,3}
右利きの割合	90.9%	87.9%	93.3%	0.758 ^{*1}
状態不安 (STAI)	39.8 (8)	45.8 (12.1)	50 (12.3)	0.004 ^{*1,4}
特性不安 (STAI)	40.3 (9.2)	53.2 (10.9)	56.1 (12.2)	<0.001 ^{*1,4}
炭酸リチウム	NA	57.6%	25.0%	0.016 ^{*2}
バルプロ酸	NA	30.3%	6.2%	0.029 ^{*2}
ラモトリギン	NA	48.5%	6.2%	<0.001 ^{*2}
第一世代抗精神病薬	NA	9.1%	3.1%	0.628 ^{*2}
第二世代抗精神病薬	NA	45.5%	40.6%	0.887 ^{*2}
抗うつ薬	NA	24.2%	84.4%	<0.001 ^{*2}
ベンゾジアゼピン受容体作動薬	NA	57.6%	62.5%	0.879 ^{*2}
HAMD	NA	7.2 (3.6)	8 (5.6)	0.041 ^{*2}
YMRS	NA	1.6 (2.3)	1.1 (1.8)	0.511 ^{*2}
SHAPS	NA	2.8 (3.3)	3.6 (3.4)	0.278 ^{*2}

平均 (標準偏差), 薬剤は服用者の割合 (%)

HAMD: Hamilton Depression Rating Scale, JART: Japanese Adult Reading Test, STAI: State-Trait Anxiety Inventory, SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale, YMRS: Young Mania Rating Scale. ^{*1}クラスカルウォリス検定, ^{*2} χ^2 検定 (健常対照者群 > 双極性障害患者群: 大うつ病性障害患者群), ^{*3} χ^2 検定 (健常対照者群 < 大うつ病性障害患者群), ^{*4}ウィルコクソン検定 (健常対照者群 < 双極性障害患者群: 大うつ病性障害患者群) (文献 27 より和訳して引用)

2) うつ状態に関する分析

健常者対照群と患者群の間で有意差が認められた関心領域について、脳賦活の差 (β 値) とうつ状態の重症度 (HAMD スコア) の関係に、大うつ病性障害患者群と双極性障害患者群の間で差があるかを、共分散分析を用いて評価した。この解析では、右脳幹、左島前部においてうつ病重症度と診断の交互作用が傾向レベルの効果を示しており、大うつ病性障害患者群では HAMD スコアは脳賦活と負の相関を示したが、双極性障害患者群では正の相関を示した (表 4, 図 2)。

II. 考 察

本研究は、金銭報酬遅延課題を用いて、健常対照者、うつ状態および寛解期の双極性障害、大うつ病性障害の 3 群を直接比較した最初の研究である。健常対照者群と比較して、双極性障害患者群は前部帯状皮質、両側島前部、被殻で、大うつ病性障害患者群は右脳幹と右島前部で報酬予期の賦活が有意に減少していた。抑うつ状態の重症度と脳賦活の関係の検討では、右脳幹と左島前部で双極性障害患

者群と大うつ病性障害患者群の間に傾向レベルの差を認めた。

双極性障害と大うつ病性障害双方の患者群を含めたこと、双方において抑うつ状態と寛解状態の患者が含まれるようにしたこと、メタ解析をもとに報酬系に関連する多くの部位を関心領域解析に含めたことが本研究の特徴であり、上記の結果につながったものと考えている。

本研究では、より抑うつ的な双極性障害患者において、高い報酬を期待した際に島前部がより活性化した。本研究の報酬は、ごく短い時間の間にボタンを押すタスクの成功を条件としているため、参加者は高報酬条件でのボタン押しに高いストレスを感じていた可能性がある¹⁾。つまり本研究では、高報酬課題は、正負両方の高価値刺激となっていた可能性がある。ともに抑うつ状態にある双極性障害と大うつ病性障害の違いに関する最近の総説では、抑うつ状態の双極性障害被験者のサリエンスネットワーク (島前部、前部帯状皮質、視床を含む脳機能ネットワークの 1 つ) の活動は、抑うつ状態の大うつ病性障害被験者よりも不安定で刺激に対して敏感であることが示されている²¹⁾。本研究では、抑うつ状態の双極性障害患者が高報酬刺激の負の

表3 高報酬と無報酬での脳賦活の差(β値)の比較に関する関心領域解析

	高報酬と無報酬での脳賦活の差(β値)*1			共分散分析 (診断の主効果)	P値(Tukey's HSD test)		
	健常対照者 (N=33)	双極性障害 (N=33)	大うつ病性 障害 (N=32)		健常対照者 vs 双極性障害	健常対照者群 vs 大うつ病性 障害	双極性障害 vs 大うつ病性 障害
右前部帯状回1	2.1 (1.52)	0.75 (1.28)	1.27 (1.75)	F(2,93)=6.08, P=0.0033	0.0019	0.082	0.3838
右前部帯状回2	2.06 (1.52)	0.71 (1.26)	1.22 (1.68)	F(2,93)=6.53, P=0.0022*2	0.0014*2	0.0704	0.3699
右前部帯状回3	1.19 (1.43)	0.43 (1.05)	0.54 (1.43)	F(2,93)=3.08, P=0.0509	0.0563	0.1253	0.937
左脳幹	1.83 (1.18)	1.14 (1.63)	0.95 (1.18)	F(2,93)=3.9, P=0.0236	0.1109	0.03	0.8355
右脳幹	1.54 (0.94)	0.9 (1.2)	0.67 (0.78)	F(2,93)=6.7, P=0.0019*2	0.0297	0.002*2	0.6201
左島前部	1.69 (0.89)	0.52 (1.21)	0.87 (1.14)	F(2,93)=9.16, P=0.0002*2	0.0001*2	0.0109	0.4122
右島前部	1.94 (1.2)	0.48 (1.44)	0.6 (1.55)	F(2,93)=10.4, P=0.0001*2	0.0002*2	0.0007*2	0.9372
下頭頂葉	1.23 (1.43)	0.56 (1.18)	0.73 (1.32)	F(2,93)=2.13, P=0.125	0.1072	0.2998	0.8528
左中前頭回	0.96 (0.91)	0.49 (1.05)	0.56 (1.03)	F(2,93)=1.95, P=0.1485	0.1517	0.2538	0.9614
右中前頭回	0.96 (1.15)	0.26 (1.05)	0.37 (1.18)	F(2,93)=3.45, P=0.0357	0.0397	0.0997	0.9247
内側前頭眼窩皮質	0.37 (1)	0.07 (1.05)	-0.1 (1.05)	F(2,93)=1.59, P=0.2103	0.4923	0.1797	0.7896
後部帯状回	1.33 (1.47)	0.52 (1.25)	0.8 (1.35)	F(2,93)=2.74, P=0.0699	0.0505	0.2698	0.7023
中心前回	1.13 (1.11)	0.13 (0.93)	0.46 (1.42)	F(2,93)=5.97, P=0.0036	0.0025	0.0621	0.5039
被殻	1.75 (1.09)	0.73 (1.07)	0.81 (1.18)	F(2,93)=8.1, P=0.0006*2	0.0012*2	0.0033	0.9554
左補足運動野	1.64 (1.26)	0.88 (1.92)	1.21 (1.58)	F(2,93)=1.49, P=0.2298	0.152	0.5557	0.6902
右補足運動野	2.03 (1.45)	1.23 (2.34)	1.41 (1.62)	F(2,93)=1.54, P=0.2191	0.2	0.3768	0.9254
上側頭葉	1.14 (1.28)	0.59 (1.51)	0.55 (1.28)	F(2,93)=1.94, P=0.1495	0.2421	0.1998	0.992
左視床	1.95 (1.28)	0.94 (1.47)	0.77 (1.82)	F(2,93)=5.82, P=0.0041	0.0269	0.008	0.8921
右視床	3.24 (2.29)	1.78 (2.54)	1.65 (2.42)	F(2,93)=4.48, P=0.0138	0.0462	0.0279	0.9743
左側坐核	2.33 (1.43)	1.11 (1.34)	1.5 (1.53)	F(2,93)=5.89, P=0.0039	0.0029	0.0621	0.5297
右側坐核	2.45 (1.4)	1.22 (1.43)	1.55 (1.42)	F(2,93)=6.29, P=0.0027	0.0024	0.0371	0.6322

*1平均(標準偏差). *2P<0.0023(0.05/21). 有意差はすべて健常対照者群>双極性障害患者群または、健常対照者群>大うつ病性障害患者群(文献27より和訳して引用)

表4 健常対照者群と患者群で有意差を認めた関心領域における、高報酬と無報酬での脳賦活の差(β値)に関する、診断と抑うつ状態の共分散分析

関心領域	共分散分析		
	診断	抑うつ状態	診断と抑うつ状態の交互作用
右前部帯状回2	F(1,59)=1.57, P=0.215	F(1,59)=0.2, P=0.658	F(1,59)=1.49, P=0.228
右脳幹	F(1,59)=1.36, P=0.248	F(1,59)=0.48, P=0.492	F(1,59)=5.55, P=0.022
左島前部	F(1,59)=0.94, P=0.337	F(1,59)=0.06, P=0.814	F(1,59)=4.43, P=0.04
右島前部	F(1,59)=0.01, P=0.919	F(1,59)=0, P=0.96	F(1,59)=3.67, P=0.06
被殻	F(1,59)=0.01, P=0.937	F(1,59)=0.08, P=0.774	F(1,59)=3.09, P=0.084

P<0.01(0.05/5)を満たす項目はなかった(文献27より和訳して引用)

側面の影響をより強く受け、島前部の賦活が、寛解状態の双極性障害患者や抑うつ状態の大うつ病性障害患者と比較して、より増加した可能性がある。

本研究では側坐核の賦活について、健常対照者、大うつ病性障害患者、双極性障害患者の各群で傾向レベルの差しか認めなかった。感情障害患者の金銭報酬遅延課題における側坐核の賦活は、先行研究の結果は必ずしも一致していない。金銭報酬遅延課題では、高額な損害回避条件(-500円など)が可能な選択肢の価値計算のアンカーと

して作用することが先行研究で示されている^{4,25)}。今回の研究では高額な損害回避条件がないため、側坐核の活動のダイナミックレンジが狭まり、結果に影響した可能性がある。この点に加え、対象者の罹病期間や治療期間に関するデータがなくこれらの要因が報酬系に及ぼす影響を評価することができなかったことなどが、研究の主要な限界点である。

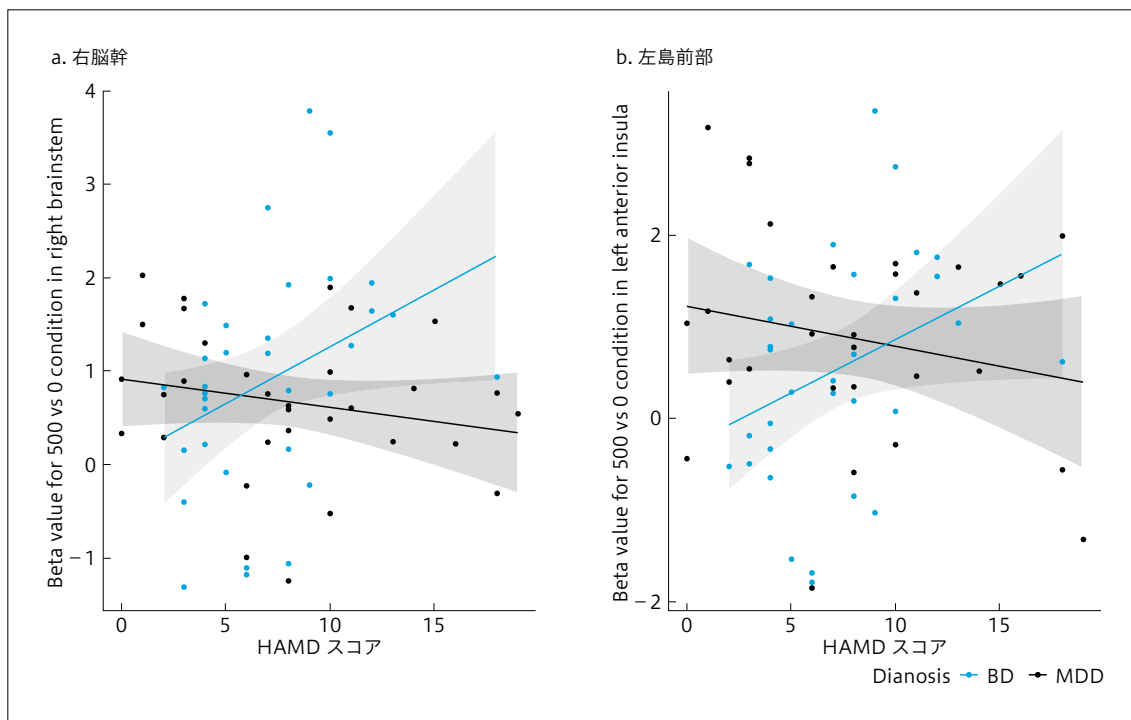


図2 双極性障害患者群と大うつ病性障害患者群における脳賦活と HAMD スコアの関連性

診断名 (双極性障害, 大うつ病性障害), 抑うつ状態の重症度 (HAMD スコア), およびそれらの交互作用を共変量として, また年齢と性別を nuisance 変数とした共分散分析モデルでは, a: 右脳幹 ($F(1,59) = 5.55, P = 0.022$) と b: 左島前部 ($F(1,59) = 4.43, P = 0.04$) に傾向レベルの抑うつ状態の重症度と診断名の相互関係がみられた. (文献 27 より和訳して引用)

おわりに

本研究では, 双極性障害と大うつ病性障害の間で, 抑うつ状態の報酬系に対する影響に差がある可能性が示された. 本研究のすべての検査は臨床とは別に研究目的で実施している. 協力をいただいたすべての被験者の皆様のおかげで本研究が成立しており, この場を借りてあらためて御礼を申し上げたい.

課題を行いながら MRI を撮像して脳機能を測定することは臨床では一般的ではなく, 今回の結果が直ちに臨床に活用できるわけではない. 報酬系の働きを反映する行動課題や, 報酬系に関与する脳部位の構造画像など, より臨床で実施できる可能性が高い検査でともうつ状態にある双極性障害と大うつ病性障害の鑑別に役立つ結果が得られるか, さらなる研究が必要である.

なお, 本論文に関連して開示すべき利益相反はない.

文献

- 1) Arrondo, G., Segarra, N., Metastasio, A., et al. : Reduction in ventral striatal activity when anticipating a reward in depression and schizophrenia : a replicated cross-diagnostic finding. *Front Psychol*, 6 ; 1280, 2015
- 2) Balodis, I. M., Potenza, M. N. : Anticipatory reward processing in addicted populations : a focus on the monetary incentive delay task. *Biol Psychiatry*, 77 (5) ; 434-444, 2015
- 3) Chase, H. W., Nusslock, R., Almeida, J. R., et al. : Dissociable patterns of abnormal frontal cortical activation during anticipation of an uncertain reward or loss in bipolar versus major depression. *Bipolar Disord*, 15 (8) ; 839-854, 2013
- 4) Cooper, J. C., Hollon, N. G., Wimmer, G. E., et al. : Available alternative incentives modulate anticipatory nucleus accumbens activation. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 4 (4) ; 409-416, 2009
- 5) Dutra, S. J., Cunningham, W. A., Kober, H., et al. : Elevated striatal reactivity across monetary and social rewards in bipolar I disorder. *J Abnorm Psychol*, 124 (4) ; 890-904, 2015
- 6) Forte, A., Baldessarini, R. J., Tondo, L., et al. : Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*, 178 ; 71-78, 2015
- 7) Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., et al. : Bipolar disorder. *Lancet*, 387 (10027) ; 1561-1572, 2016
- 8) Hamilton, M. : A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry, 23 (1) ; 56-62, 1960
- 9) Johnson, S. L., Mehta, H., Ketter, T. A., et al. : Neural responses to monetary incentives in bipolar disorder. *Neuroimage Clin*, 24 ; 102018, 2019
 - 10) Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., et al. : Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*, 187 (2) ; 222-228, 2006
 - 11) Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., et al. : fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage*, 12 (1) ; 20-27, 2000
 - 12) Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., et al. : A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes : characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*, 18 (2) ; 263-72, 2003
 - 13) Knutson, B., Greer, S. M. : Anticipatory affect : neural correlates and consequences for choice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363 (1511) ; 3771-3786, 2008
 - 14) Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., et al. : Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages : a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 35 (5) ; 1219-1236, 2011
 - 15) Matsuoka, K., Uno, M., Kasai, K., et al. : Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words : Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60 (3) ; 332-339, 2006
 - 16) Nagayama, H., Kubo, S., Hatano, T., et al. : Validity and reliability assessment of a Japanese version of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Intern Med*, 51 (8) ; 865-869, 2012
 - 17) Oldfield, R. C. : The assessment and analysis of handedness : the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1) ; 97-113, 1971
 - 18) Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., et al. : Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 166 (6) ; 702-710, 2009
 - 19) Scheres, A., Lee, A., Sumiya, M. : Temporal reward discounting and ADHD : task and symptom specific effects. *J Neural Transm (Vienna)*, 115 (2) ; 221-226, 2008
 - 20) Schreier, S., Spengler, S., Willert, A., et al. : Neural alterations of fronto-striatal circuitry during reward anticipation in euthymic bipolar disorder. *Psychol Med*, 46 (15) ; 3187-3198, 2016
 - 21) Siegel-Ramsay, J. E., Bertocci, M. A., Wu, B., et al. : Distinguishing between depression in bipolar disorder and unipolar depression using magnetic resonance imaging : a systematic review. *Bipolar Disord*, 24 (5) ; 474-498, 2022
 - 22) Spielberger, C. D. : Assessment of state and trait anxiety : conceptual and methodological issues. *Southern Psychologist*, 2 (4) ; 6-16, 1985
 - 23) Stoy, M., Schlagenhauf, F., Sterzer, P., et al. : Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol*, 26 (5) ; 677-688, 2012
 - 24) Ströhle, A., Stoy, M., Wrase, J., et al. : Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*, 39 (3) ; 966-972, 2008
 - 25) Takamura, M., Okamoto, Y., Okada, G., et al. : Patients with major depressive disorder exhibit reduced reward size coding in the striatum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 79 (Pt B) ; 317-323, 2017
 - 26) Ubl, B., Kuehner, C., Kirsch, P., et al. : Altered neural reward and loss processing and prediction error signalling in depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10 (8) ; 1102-1112, 2015
 - 27) Wakatsuki, Y., Ogura, Y., Hashimoto, N., et al. : Subjects with bipolar disorder showed different reward system activation than subjects with major depressive disorder in the monetary incentive delay task. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (8) ; 393-400, 2022
 - 28) Yip, S. W., Worchunsky, P. D., Rogers, R. D., et al. : Hypoactivation of the ventral and dorsal striatum during reward and loss anticipation in antipsychotic and mood stabilizer-naïve bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40 (3) ; 658-666, 2015
 - 29) Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., et al. : A rating scale for mania : reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133 ; 429-435, 1978

Activation of the Reward System Contributes to the Differentiation between Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder

Naoki HASHIMOTO

Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Background : Differentiating bipolar disorder (BD) from major depressive disorder (MDD) during a depressive episode is an important clinical issue. Although reward system abnormalities have been highlighted as biological bases of BD and MDD, few studies have directly compared reward system abnormalities during remission and depression periods.

Methods : We performed a functional MRI study of 33 BD patients, 32 MDD patients, and 33 healthy controls (HCs) using a Monetary Incentive Delay Task. In 21 regions of interest (ROIs) related to reward anticipation, differences in brain activation (beta values) between highly rewarded and un-rewarded conditions were extracted, and differences by diagnosis were analyzed. We also examined differences in the relationship between the severity of depression and brain activation by diagnosis in the ROIs that showed significant differences among the disease groups and HCs.

Results : BD patients showed significantly reduced brain activation during reward anticipation in the anterior cingulate cortex, anterior insula, and putamen compared to HCs, and MDD patients showed significantly reduced brain activation in the anterior insula and brainstem compared to HCs. A trend-level difference in the relationship between depression severity and brain activation between BD and MDD was found in the right brainstem and left anterior insula.

Conclusions : Our findings suggest differences in the effects of depression on the reward system between BD and MDD. Further research is needed to determine whether behavioral tasks that reflect the function of the reward system and structural imaging of brain regions involved in the reward system that are implemented in clinical practice can help differentiate between BD and MDD.

Author's abstract

Keywords anterior insular, bipolar disorder, functional MRI, major depressive disorder, monetary incentive delay