

令和 2 年 9 月 11 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2019

課題番号：15K09857

研究課題名(和文) 認知行動療法の効果予測指標および効果判定指標の開発についての研究

研究課題名(英文) Development of effect prediction and effect evaluation indices of cognitive behavior therapy

研究代表者

大溪 俊幸(Ohtani, Toshiyuki)

千葉大学・総合安全衛生管理機構・准教授

研究者番号：60456118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：認知行動療法(CBT)の効果判定指標と効果予測指標を見出すために臨床指標と脳画像を用いてCBTの効果を検証した。社交不安症者では前頭前皮質関心領域の体積が用手的な測定とFreesurferを用いた測定で健常者と有意差がなく、CBTによる臨床指標の改善は見られても関心領域の体積変化は見られなかった。一方、自閉スペクトラム症者では前頭部の脳活動の大きさが定型発達者よりも小さく、CBTを受けた自閉スペクトラム症者では脳活動の大きさとCBTによる全体的な機能の改善の間に正の相関が見られた。このことから前頭部の脳活動の大きさがCBTの効果予測指標となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社交不安症者の脳画像では前頭前皮質関心領域の脳構造がCBTの効果指標となることを示唆する結果を得ることはできなかった。しかしながらその一方で、自閉スペクトラム症の治療目的で開発したCBTの効果を検証し、自閉スペクトラム症者群は定型発達者群よりも語流暢性課題中の前頭部の脳活動が小さく、自閉スペクトラム症者では前頭部の脳活動が大きいほどCBTによる改善効果が大きくなったことから、前頭部の脳活動がCBTの効果予測指標となる可能性があることを見出した。本研究で得られたこれらの成果は、自閉スペクトラム症者にCBTを適用する際に有益な知見になると思われる。

研究成果の概要(英文)：In order to find out the effect evaluation index and the effect prediction index of cognitive behavior therapy (CBT), we measured the effect of CBT using clinical index and brain images. No significant difference was observed between the patients with social anxiety disorder (SAD) and the healthy controls in the region of interest (ROI) volumes of the prefrontal cortex, which were measured by manual parcellation and Freesurfer analyzation. In addition, no significant ROI volume changes were observed in the patients with SAD who received CBT. On the other hand, the brain activity in the frontal brain areas was less in the patients with autism spectrum disorder (ASD) than in subjects with typical development. Furthermore, the brain activity was positively associated with the improvement of the overall function of subjects with ASD caused by CBT. This might suggest that the frontal brain activity can be the effect prediction index of CBT.

研究分野：精神医学、心理療法、脳画像

キーワード：社交不安症 自閉スペクトラム症 認知行動療法 MRI NIRS

1. 研究開始当初の背景

大学のメンタルヘルス相談室には研究室や学科に適応できないために強い不安を訴えて来室する学生が多数いる。その中でも社交不安症(social anxiety disorder: SAD)や自閉スペクトラム症(autism spectrum disorder: ASD)では学会発表や研究室の人間関係で支障をきたし、環境調整だけでなく治療的介入が必要になるケースが少なからずある。そこで、われわれの研究グループで行っている認知行動療法(cognitive behavioral therapy: CBT)を SAD 者と ASD 者に行い、臨床指標と脳画像を用いて CBT の効果判定指標と効果予測指標について検討した。

(研究 1) SAD 者の前頭前皮質関心領域の体積と CBT による改善効果の関係

全脳の解析では、SAD 者と健常者の灰白質体積を比較した先行研究の結果は必ずしも一致していない(Bas-Hoogendam et al, 2017)。しかしながらその一方で、SAD 者に CBT を行った後に下頭頂小葉と背内側前頭前皮質の体積が変化 (Steiger et al, 2016)し、島や前頭前皮質領域で「怒り」の顔写真に対する賦活量が CBT を行うことで抑えられた(Klumpp et al, 2013)という報告があり、前頭前皮質領域が CBT によって影響を受ける可能性が示唆されている。これまでに、このような全脳を解析した報告は多数見られるが、前頭前皮質を関心領域(region of interest; ROI)として CBT の効果を検証した研究はまだ少ない。そこで、CBT の治療効果について臨床指標を用いて検証し、前頭前皮質を関心領域とする用手的な体積測定と Freesurfer を用いた体積測定を行って治療効果と前頭前皮質における体積変化の関係について解析した。

(研究 2) ASD に対する CBT の治療効果の検証と前頭部の脳活動と CBT による効果の関係

ASD の治療では薬物療法がまだ十分に確立されておらず、幼少期に診断されたケースでは療育を中心とした治療的介入が行われている。しかしながら、大学に入学後に ASD と診断されたケースではすでに療育を適用する年齢ではないため、併発する精神症状に対する対症療法としての薬物療法やソーシャルスキルトレーニング(SST)などが行われるものの、まだ決定的な治療法と言えるものはない。そこで、CBT の理論に基づいてスキーマ療法(Young et al, 2003)を ASD 者に適用して治療効果を検証し、光トポグラフィー(Near-infrared Spectroscopy; NIRS)装置を用いて測定した ASD 者の脳活動とスキーマ療法によりもたらされる臨床症状の改善効果の関係について解析する研究を行った。

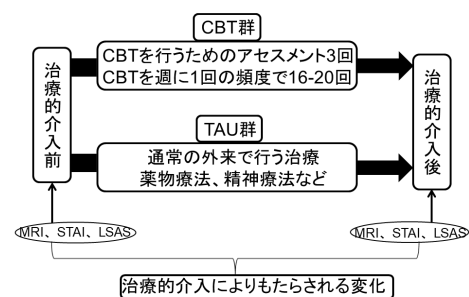
2. 研究の目的

(研究 1) 臨床指標を用いて CBT の治療効果を検証し、臨床指標と MRI 画像を用いて前頭前皮質関心領域の脳構造から SAD に対する CBT の効果判定指標と効果予測指標を開発することを目的とする。

(研究 2) ASD 者に対して効果的な CBT を開発してその治療効果を検証し、前頭部の脳活動と CBT によりもたらされる臨床指標の改善の関係を明らかにすることにより CBT の効果予測指標を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

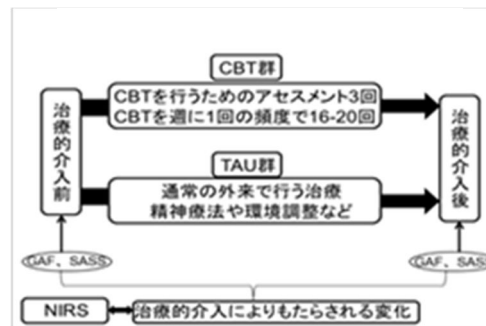
(研究 1) DSM-4 で SAD と診断された 40 名と健常者(healthy control: HC 群)20 名を対象として、SAD 群は CBT による治療的介入と通常の外来治療を併用して行う 20 名(CBT 群)と通常の外来治療のみ行う 20 名(treatment as usual: TAU 群)に無作為割り付けした。CBT 群で行う CBT は 1 回 60 分で合計 16-20 回行った。MRI の撮像は CBT 群、TAU 群ともに治療開始前とすべての治療プログラムが終了した後の 2 回行い(図 1)、HC 群は 1 回のみ行った。また、臨床指標としては不安の程度を評価できる State-Trait Anxiety Inventory (STAI)と社交不安障害に関連する不安症状の評価尺度である Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)を用いた。画像解析では、先行研究で定義された前頭前皮質関心領域(Ohtani et al, 2014)の体積を用手的な手法で測定し、Freesurfer を用いた解析でも前頭前皮質の体積を測定した(図 1)。



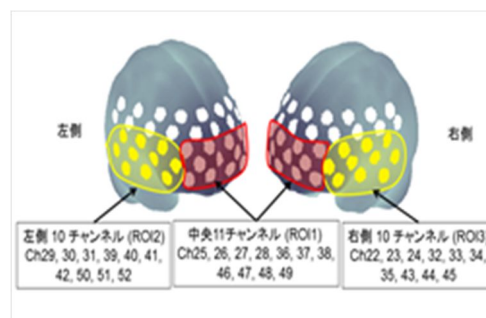
(図 1)研究で行う検査と測定のフロー

(研究2) 対象はDSM-4でASDと診断された20名(男性13名、女性7名、23.1±2.7歳)と定型発達者20名(男性13名、女性7名、22.1±1.6歳)で、ASD群はさらにCBTと通常の外来治療を行う7名(CBT群)と通常の外来治療のみを行う11名(TAU群)に分け、それぞれに対して治療的介入を行った(図2)。この研究で行うCBTは研究協力者である大島を中心に開発したCBTの理論に基づくスキーマ療法で、臨床指標には機能の全体的評定尺度(Global Assessment of Functioning; GAF)、社会適応自己評価尺度(Social Adaptation Self-evaluation Scale; SASS)、シーハン障害尺度(Sheehan Disability Scale; SDS)、自閉症スペクトラム指数(Autism-Spectrum Quotient; AQ)、ウェクスラー成人知能検査(Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition; WAIS-III)を用いた。

前頭部の脳活動は52ChのNIRS装置であるETG-4000(日立メディコ社製)を使用して測定し、解析の際には先行研究(Ohtani et al, 2015)と同様に安定して測定することができるCh22~Ch52をROIとした(図3)。課題には語流暢性課題(verbal fluency task: VFT)を使用し、課題施行中のROI内のChにおける酸素化ヘモグロビン濃度([oxyHb])の変化を測定、解析した。



(図2) 研究で行う検査と測定のフロー



(図3) 52Chの位置と関心領域

(研究1)、(研究2)ともに対象者には口頭・文書により研究の主旨と内容を説明し、文書による同意(未成年の場合には本人と保護者両方の書面による同意)を得て研究を実施した。また、本研究は千葉大学の倫理審査会で承認を得て行っており、報告すべき利益相反はない。

4. 研究成果

(研究1) CBTにより臨床指標では改善が見られたが、MRIの画像解析では、前頭前皮質関心領域の体積測定で手動的な手法でもFreesurferを用いた解析でもSAD群と健常者群の間で有意差が見られず、SAD群にCBTを行う前後の比較でも有意な体積変化が見られなかった。

(研究2) ASD群と定型発達群の比較では、ASD群はGAFとSASSのスコアが低く、全体的な機能と社会適応が定型発達者よりも低下している一方で、AQとSDSのスコアが高く、ASDの特性が強く見られ支障をきたしていることが明らかになった(表1)。脳活動についてはROIを被験者内因子、診断を被験者間因子とするrepeated measures analysis of variance (ANOVA)により解析したところ、診断による有意な主効果が見られた($F_{1,38}=5.77, P=0.021$)が、診断と関心領域による交互作用は見られなかった。

治療的介入による変化についての解析では、TAU群では臨床指標に有意な変化が見られなかったが、CBT群ではGAF、SASS、SDS Total、SDS(学業における支障)のそれぞれで有意な改善が見られた(表2)。

また、CBT群では前頭部におけるVFT中の脳活動の大きさとGAFスコアが改善する大きさの間に正の相関が見られた。このことから、前頭部の脳活動の大きさがCBTの効果予測指標になる可能性が示唆された(図4)。

(表1) ASD群と定型発達群の比較

| | ASD群 | | 定型発達群 | |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 平均 | SD | 平均 | SD |
| GAF** | 45.3 | 7.9 | 94.8 | 6.0 |
| SASS** | 27.5 | 7.6 | 38.2 | 6.6 |
| SDS Total** | 13.4 | 7.8 | 3.8 | 6.0 |
| 学業** | 5.0 | 3.1 | 1.7 | 2.7 |
| 社会生活** | 4.7 | 2.9 | 1.3 | 2.3 |
| 家族生活と家族内の役割** | 3.7 | 2.7 | 0.8 | 0.5 |
| WAIS-III 全検査 IQ | 118.4 | 9.7 | 113.2 | 8.8 |
| 言語性 IQ** | 123.4 | 8.4 | 115.4 | 8.8 |
| 動作性 IQ | 107.9 | 13.7 | 107.5 | 9.6 |
| 言語理解** | 125.3 | 11.6 | 114.5 | 10.5 |
| 知覚統合 | 108.6 | 14.4 | 107.2 | 13.3 |
| 作動記憶 | 112.9 | 13.0 | 110.9 | 10.4 |
| 処理速度 | 105.8 | 16.9 | 112.8 | 10.4 |
| AQ-J Total** | 34.9 | 5.4 | 14.6 | 6.0 |
| 社会的スキル** | 8.1 | 1.9 | 2.4 | 2.2 |
| 注意の切り替え** | 7.8 | 1.4 | 3.6 | 1.6 |
| 細かい点への注意** | 4.8 | 1.7 | 3.9 | 1.4 |
| コミュニケーション** | 7.8 | 1.4 | 1.9 | 1.7 |
| 想像力** | 6.5 | 1.6 | 2.8 | 1.7 |
| VFT | 14.5 | 4.9 | 16.4 | 5.3 |
| [oxyHb]の変化量(mM-mm) | | | | |
| ROI1の活動量 | 132.8 | 143.7 | 222.0 | 193.3 |
| ROI2の活動量* | 132.4 | 115.1 | 243.7 | 163.6 |
| ROI3の活動量* | 134.8 | 143.2 | 239.5 | 141.2 |
| Ch22-52の脳活動* | 130.4 | 117.7 | 231.7 | 145.9 |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Independent t test)

(表 2) 治療的介入による変化

| CBT群 (N = 7) | 治療的介入前 | | 治療的介入後 | |
|---------------|--------|------|--------|------|
| | 平均 | SD | 平均 | SD |
| GAF** | 42.1 | 6.4 | 70.0 | 15.3 |
| SASS** | 25.3 | 8.1 | 31.2 | 6.1 |
| SDS Total** | 18.9 | 9.1 | 13.0 | 8.2 |
| 学業** | 6.6 | 3.4 | 4.4 | 3.2 |
| 社会生活 | 6.4 | 3.4 | 4.7 | 3.5 |
| 家族生活/家族内の役割 | 5.9 | 2.9 | 3.9 | 2.7 |
| | | | | |
| TAU群 (N = 11) | 治療的介入前 | | 治療的介入後 | |
| | 平均 | SD | 平均 | SD |
| GAF | 50.9 | 12.0 | 60.9 | 19.5 |
| SASS | 29.0 | 8.3 | 29.8 | 7.0 |
| SDS Total | 10.1 | 7.5 | 9.1 | 6.9 |
| 学業 | 3.9 | 3.2 | 3.4 | 3.3 |
| 社会生活 | 3.2 | 2.7 | 3.1 | 2.7 |
| 家族生活/家族内の役割 | 3.0 | 2.8 | 2.6 | 2.3 |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Independent t test)

本研究の限界としては、対象者数が少ないため、対象者数を十分に増やした研究で今回得られた結果が妥当であったかどうかを検証することが必要になるとと思われる。

< 引用文献 >

Bas-Hoogendam JM, van Steenbergen H, Nienke Pannekoek J, Fouche JP, Lochner C, Hattingh CJ, Cremers HR, Furmark T, Månsson KNT, Frick A, Engman J, Boraxbekk CJ, Carlbring P, Andersson G, Fredrikson M, Straube T, Peterburs J, Klumpp H, Phan KL, Roelofs K, Veltman DJ, van Tol MJ, Stein DJ, van der Wee NJA. Voxel-based morphometry multi-center mega-analysis of brain structure in social anxiety disorder. *Neuroimage Clin.* 2017; 16: 678-688.

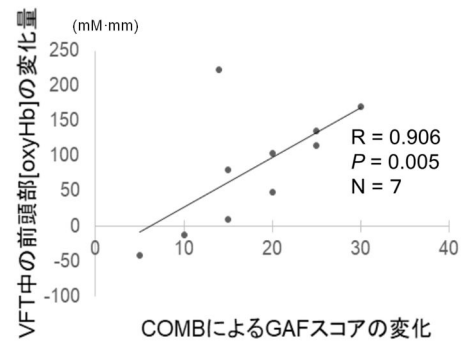
Klumpp H, Fitzgerald D, Phan K. Neural predictors and mechanisms of cognitive behavioral therapy on threat processing in social anxiety disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013; 45: 83-91.

Ohtani T, Levitt JJ, Nestor PG, Kawashima T, Asami T, Shenton ME, Niznikiewicz M, McCarley RW. Prefrontal cortex volume deficit in schizophrenia: a new look using 3T MRI with manual parcellation. *Schizophr Res.* 2014; 152: 184-90.

Ohtani T, Nishimura Y, Takahashi K, Ikeda-Sugita R, Okada N, Okazaki Y. Association between longitudinal changes in prefrontal hemodynamic responses and social adaptation in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2015; 176: 78-86.

Steiger, V.R., Brühl, A.B., Weidt, S., Delsignore, A., Rufer, M., Jäncke, L., Herwig, U., Hänggi, J. Pattern of structural brain changes in social anxiety disorder after cognitive behavioral group therapy: a longitudinal multimodal MRI study. *Mol. Psychiatry* 2016; 22: 1164-1171.

Young, Jeffrey E; Klosko, Janet S; Weishaar, Marjorie E. 2003 Schema therapy: a practitioner's guide. New York: Guilford Press.



(図 4) 前頭部の脳活動と CBT と通常の治療を併用した時の GAF スコアの関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 大溪俊幸、須藤千尋、平野好幸、大島郁葉、清水栄司、若林明雄、今関文夫 | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 自閉スペクトラム症に対する治療的介入による効果と効果予測指標の開発についての予備的研究 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 CAMPUS HEALTH | 6. 最初と最後の頁 85-87 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|------------------|
| 1. 著者名 Ohira I, Urao Y, Sato Y, Ohtani T, Shimizu E. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 A pilot and feasibility study of a cognitive behavioural therapy based anxiety prevention programme for junior high school students in Japan: a quasi-experimental study | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health | 6. 最初と最後の頁 40 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13034-019-0300-5 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Oshima F, Shaw I, Ohtani, T, Iwasa K, Nishinaka H, Shimizu E. | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 Individual Schema Therapy for high-functioning autism spectrum disorder with comorbid psychiatric conditions in Young Adults: Results of a Naturalistic Multiple Case Study. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Brain Science | 6. 最初と最後の頁 1-27 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 大溪俊幸、須藤千尋、平野好幸、大島郁葉、松尾幸治、清水栄司、若林明雄、今関文夫 | 4. 巻 55 |
| 2. 論文標題 学生の自閉スペクトラム症に見られる特徴と脳活動についての予備的研究 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 CAMPUS HEALTH | 6. 最初と最後の頁 282-284 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 大深俊幸, 吉田智子, 生稲直美, 岩倉かおり, 太和田暁之, 潤間励子, 今関文夫, 細田豊, 橋本佐, 中里道子, 伊豫雅臣, 清水栄司, 若林明雄 | 4. 巻 94 |
| 2. 論文標題 大学生・大学院生における自閉症スペクトラム傾向と社会適応の関係についての調査 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 千葉医学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 219-220 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 大深俊幸、大島郁葉、須藤千尋、平野好幸、若林明雄、清水栄司 |
| 2. 発表標題 自閉スペクトラム症に見られる特徴と治療的介入によりもたらされる効果についての予備的研究 |
| 3. 学会等名 第7回成人発達障害支援学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Matsumoto K, Nagai K, Hamatani S, Chihiro S, Otani T, Nakagawa A, Shimizu E. |
| 2. 発表標題 One-Year Follow-Up of Internet-based Cognitive Behavioral Therapy Via Videoconferencing for Patients with Obsessive-Compulsive Disorder, Panic Disorder, and Social Anxiety Disorder. |
| 3. 学会等名 9th WCBCT (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Oshima F, Murata T, Ohtani T, Ida S, Seto M, Nakagawa A, Shimizu E. |
| 2. 発表標題 Feasibility of Schema Therapy for young Adults with high functioning Autism Spectrum Disorder in Japan: A Pilot Study. |
| 3. 学会等名 International Society for Autism Research. (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Iwama Y, Oshima F, Mandy W, Tsuchiyagaito A, Seto M, Takahashi N, Shiina A, Hongo M, Hirano Y, Suto C, Taguchi K, Yoshida T, Masuya J, Sato N, Nakamura S, Kuno M, Takahashi J, Ohtani T, Matsuzawa D, Kuwabare H, Nakagawa A, Shimizu E. |
| 2. 発表標題 Family cognitive behavior therapy for psychoeducation in multicenter, Aware and Care for my AS Traits for high-functioning autism spectrum disorders in adolescence: Study protocol. |
| 3. 学会等名 International Society for Autism Research. (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大深俊幸, 大島郁葉, 若林明雄, 羽田野明子, 須藤千尋, 平野好幸, 生稲直美, 潤間励子, 清水栄司, 今関文夫 |
| 2. 発表標題 自閉スペクトラム症における適応改善の予測指標についての予備的研究 |
| 3. 学会等名 第56回全国大学保健管理研究集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究協力者 | 若林 明雄 (Wakabayashi Akio) (30175062) | 千葉大学・大学院人文科学研究院・教授 (12501) | |
| 研究協力者 | 大島 郁葉 (Oshima Fumiyo) (40625472) | 千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・講師 (12501) | |
| 連携研究者 | 清水 栄司 (Shimizu Eiji) (00292699) | 千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 連携研究者 | 平野 好幸 (Hirano Yoshiyuki) (50386843) | 千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・教授 (12501) | |
| 連携研究者 | 小畠 隆行 (Obata Takayuki) (00285107) | 独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング診断治療研究部・次長 (82502) | |
| 連携研究者 | 須藤 千尋 (Suto Chihiro) (30612650) | 千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501) | |