

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K14447

研究課題名（和文）反芻思考に焦点づけた認知行動療法の自閉スペクトラム症への効果とその脳基盤の検討

研究課題名（英文）The Effects of Rumination Focused Cognitive Behavioral Therapy on Autism Spectrum Disorder and their Brain Basis

研究代表者

竹市 峻 (Takeichi, Shun)

浜松医科大学・医学部附属病院・臨床心理士

研究者番号：00838237

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、抑うつ症状を併存する成人自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder：ASD）当事者を対象に、反芻思考に焦点づけた認知行動療法（Rumination-focused Cognitive Behavioral Therapy：RFCBT）の治療効果を検討すること、治療効果評価に脳画像解析を応用することでASD当事者における抑うつ症状発現とその回復の脳内メカニズムを検討することを目的として、資料の作成および予備的な無作為化比較試験のプロトコルを作成し実行した。作成したプロトコルに従って30名まで参加者をリクルートして完了させ、その時点の結果で解析する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder：ASD）当事者に併存する抑うつ症状に対する有用な認知行動療法が確立されていない現状で、実証的な基礎研究の知見に基づいた理論的枠組みを有する反芻思考に焦点づけた認知行動療法（Rumination-focused Cognitive Behavioral Therapy：RFCBT）の治療効果を臨床症状および脳活動のレベルで評価可能な予備的な無作為化比較試験のプロトコルを作成し実行した。ASD当事者に対する治療効果を科学的に検討でき、科学的エビデンスに裏付けされた有用なCBTの確立に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine the efficacy of Rumination-focused Cognitive Behavioral Therapy (RFCBT) in adults with Autism Spectrum Disorder (ASD) who have comorbid depressive symptoms, and to investigate the brain mechanisms underlying the development of depressive symptoms and their recovery in people with ASD by applying brain imaging analysis to evaluate the efficacy of the treatment. The purpose of the study was to investigate the efficacy of RFCBT (Rumination-focused Cognitive Behavioral Therapy: RFCBT) and to investigate the brain mechanisms of depressive symptoms and their recovery in ASD patients by applying brain imaging analysis to evaluate the efficacy of the treatment. We plan to recruit up to 30 participants to complete the study according to the developed protocol and analyze the results at that time.

研究分野：臨床心理学

キーワード：自閉スペクトラム症 認知行動療法 反芻思考 脳画像解析

### 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder : ASD) は、コミュニケーションおよび対人相互性の障害、興味の限局と常同的・反復的行動によって特徴づけられる神経発達症である。加えて、ASD では抑うつ症状を併存することが多く、ASD 当事者の約 69-79%が気分障害に罹患すると報告されている (Lever & Geurts., 2016)。

ASD の併存疾患に対する精神療法としては、各併存疾患に対して標準化された認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy : CBT) プロトコルを用いて治療を進めることが推奨されている。しかしながら、ASD 特有の社会的コミュニケーションの障害や認知的柔軟性の欠如が CBT による治療を困難なものとしている (Binnie, 2013)。ASD を対象とした CBT のメタ解析によれば、社会性の障害や併存する不安症状を対象とした研究が多く、CBT は症状の改善に一定の成果を挙げている (Weston et al., 2016)。その一方で、ASD の認知的柔軟性の欠如を考慮した治療法についての知見は少なく、成人 ASD に併存する抑うつ症状に対する有用な CBT の確立はなされていない (Murphy et al., 2016)。

こうした背景から、近年では、ASD に併存する抑うつ症状を説明するメカニズムの解明に関心が向けられている。安静時 fMRI (resting-state fMRI: rs-fMRI) 研究では、デフォルトモードネットワーク (default mode network : DMN) の機能的結合性の異常が社会性の障害や ASD の認知的柔軟性の欠如と関連することが示され、さらに ASD の DMN 機能の異常から反芻思考を介して抑うつ症状が発現するというモデルが提唱されている (Burrows et al., 2017)。反芻思考は、従来からうつ病の発症・維持要因とされているが、ASD は反芻思考を生起する頻度が高くうつ病患者と同程度であるという報告 (Gotham et al., 2014) や ASD の認知的柔軟性の欠如が反芻思考を増加させるという報告 (Mazefsky et al., 2013) がある。これらの知見から、反芻思考は ASD においてもうつ病への罹患を増やすリスク因子といえ、ASD に併存する抑うつ症状に対する治療ターゲットとなり得ることが示唆されている (Snyder, 2013)。

反芻思考を治療ターゲットとした精神療法として、反芻思考に焦点づけた認知行動療法 (Rumination-focused CBT: RFCBT) が開発されている (Watkins et al., 2007)。RFCBT は、反芻思考に対して特異的に介入することが可能な CBT であり、無作為化比較試験において、うつ病に対する治療効果が示されている (Watkins et al., 2011)。RFCBT の治療効果の研究は、うつ病のみに留まっており、ASD への適応は国内外においても見られず、初の試みである。

### 2. 研究の目的

本研究では、抑うつ症状を併存する成人 ASD 当事者を対象に RFCBT の治療効果を検討する (研究 1) ことを目的として、予備的な無作為化比較試験のプロトコルを作成し実行する。さらに、治療効果評価に脳画像解析 (rs-fMRI、<sup>1</sup>H-MRS) を応用し、ASD 当事者における抑うつ症状発現とその回復の脳内メカニズムを検討する (研究 2)。研究 1 および 2 を通じ、ASD 当事者に対して有用で効率の良い CBT を確立し、さらにはその改良に知見を与えることを目指す。

### 3. 研究の方法

RFCBT の全 12 回分のプログラムおよびマニュアルを作成した後、抑うつ症状を併存する成人 ASD 当事者を対象とした RFCBT の予備的な無作為化比較試験のプロトコルを作成し実行する。

#### [予備的な無作為化比較試験のプロトコル]

① 18-50 歳の ASD 当事者を対象とし、背景情報を盲検化し、COMB 群 (Combination 群) と TAU 群 (Treatment as usual 群) にて無作為に割り付ける。本研究は予備的検討と位置づけ、目標症例数は COMB 群と TAU 群で各 15 名ずつとし、検証的試験に必要な症例数の算出を行う。

② COMB 群は、通常診療に加えて、RFCBT にて全 12 回 (週 1 回、1 回 60 分) の介入を行う。

③ TAU 群は、COMB 群と同一期間 (12 週間) 通常診療のみを行う。

④ 各群の治療前後に、認知特性・精神症状の評価、脳画像検査 (rs-fMRI、<sup>1</sup>H-MRS) を実施する。

主要評価項目：ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale: HDRS)

副次評価項目：ベック抑うつ尺度 (Beck Depression Inventory-II: BDI-II)、自記式反芻思考評価尺度 (Ruminative Responses Scale: RRS)、新版 STAI 状

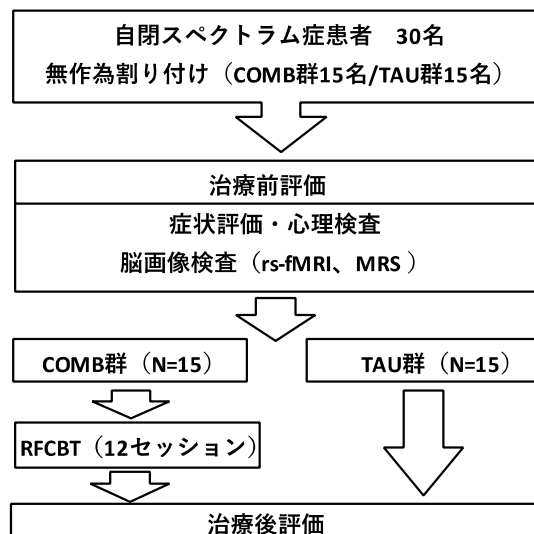


図 1 無作為化比較試験プロトコルの概要

態-特性不安検査 ( State-Trait Anxiety Inventory: STAI ) 反復的行動尺度修正版 ( Repetitive Behavior Scale-Revised: RBS-R ) 日本語版自閉症スペクトラム指数 ( Autism Spectrum Quotient-Ja: AQ ) DMN の安静時機能結合性、前部帯状回の Glx 濃度

rs-fMRI データ：研究対象者に MR 装置内で臥床した状態で固視点を凝視して開眼したまま色々考えないように教示し、2D GRE-EPI 法で撮像。

MRI 構造画像データ：T1 強調画像及び T2 強調画像を取得。

<sup>1</sup>H-MRS データ：前頭葉内側部を関心領域とし、PRESS シークエンスを用いて <sup>1</sup>H-MRS 計測を実施。

研究 1. ASD 当事者の抑うつ・不安・ASD 症状に対する RFCBT の治療効果の検討 治療前後の臨床症状の変化量について、COMB 群と TAU 群を比較する。

研究 2. ASD 当事者における抑うつ・不安・ASD 症状の発現とその回復の脳内メカニズムの解明 治療前後の DMN の安静時機能結合性とグルタミン + グルタミン酸 ( Glx ) の代謝産物濃度の変化量について、COMB 群と TAU 群の比較を行う。さらに治療前の臨床症状と脳機能画像指標の関連および臨床症状の変化と脳機能画像指標の変化の関連を検討する。

#### 4 . 研究成果

[RFCBT ハンドアウト資料の作成]

Watkins ら ( 2016 ) の治療マニュアルを参考にして、全 12 回分のプログラムおよびマニュアルを作成した。各セッションの大まかな構成要素は以下の通りである。

表 1 RFCBT の構成要素

1	反芻思考の心理教育	反芻思考に気付き、「サイン」に注目する
2	回避行動の心理教育	回避している活動を記録する
3	セルフモニタリングと目標設定	目標を設定し、ステップを細かく分けて取り組む。
4	機能分析	反芻思考・回避行動の分析を行う。
5	先行事象を変える	状況を具体的にすることで対処のヒントを探す。
6	If-Then plan	反芻・回避行動の状況と対処行動をリストにする。
7	具体的思考	抽象的思考から具体的思考にシフトする。
8	没頭体験	活動に没頭することで、注意を外に向ける。
9	コンパッション	セルフコンパッションを身につける
10	問題解決とリラクセーション	筋弛緩法などのリラクセーション法を活用する。
11-12	これまでの振り返り・まとめ	

[RFCBT の予備的な無作為化比較試験]

ASD 当事者に併存する抑うつ症状の RFCBT の治療効果を検討するために、予備的な無作為化比較試験のプロトコルを作成した ( UMIN 000040092 ) 。本研究は、通常診療のみの群 ( Treatment as usual : TAU ) と通常診療に加えて RFCBT を実施する群 ( Combination : COMB ) の 2 群を比較する無作為化比較試験である。仮説は COMB 群が TAU 群と比較して、主要評価項目であるハミルトンうつ病尺度 ( HDRS ) で測定される抑うつ症状の治療後得点が低いというものである。

[適格性]

18 歳から 50 歳で、DSM-5( 精神疾患の診断・統計マニュアル 第 5 版: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition ) にて自閉スペクトラム症 ( ASD ) の診断基準を満たし、( 1 ) ハミルトンうつ病評価尺度 ( Hamilton Depression Rating Scale: HDRS ) 17 項目版で 8 点以上、( 2 ) ADOS-2( 自閉症診断観察検査 第 2 版: Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition : ADOS-2 ) あるいは ADI-R ( 自閉症診断面接 改訂版: Autism Diagnostic Interview-Revised : ADI-R ) でカットオフを超える、( 3 ) 知能検査で測定される IQ が 80 以上、( 4 ) 研究参加に関して同意が得られた、を満たす者を研究参加対象者とした。また、併存する精神疾患は許容とし、研究参加対象者に含めた。( 1 ) 希死念慮が切迫している、( 2 ) MRI 実施が禁忌となっている、( 3 ) 妊娠中である、を満たす者については研究対象から除外された。

[リクルートおよび評価]

研究参加者は TAU 群または COMB 群のいずれかに 1 対 1 の割合で無作為に割り付けられた。

評価は、訓練を受けた臨床心理士が介入内容に盲検の状態で行われた。

[介入]

両群で行われる通常診療は医師による診察と薬物療法、臨床心理士による認知行動療法以外の心理面接が含まれる。COMB 群では通常診療に加えて、RFCBT にて全 12 回（週 1 回、1 回 60 分）の介入が行われる。TAU 群の介入期間は COMB 群と同等の 12 週間である。通常診療で用いられる薬物療法についての規定は設けていないが、登録前の 4 週間および研究期間中は薬物療法の種類・用量ともに原則変更はないものとし、薬剤の変更が必要な場合は変更内容を記録するものとした。

[予備的な無作為化比較試験の進行状況]

浜松医科大学附属病院精神科神経科に通院している外来患者を対象とし、適格性の基準を満たした 13 例を研究対象者とした。参加辞退した 1 例を除く 12 例を COMB 群（6 例）と TAU 群（6 例）に無作為に割り付け、各群の介入を実施した。介入が実施された 12 症例に関しては中断なく介入および治療後の症状評価・脳画像検査まで終了し、データが得られている。

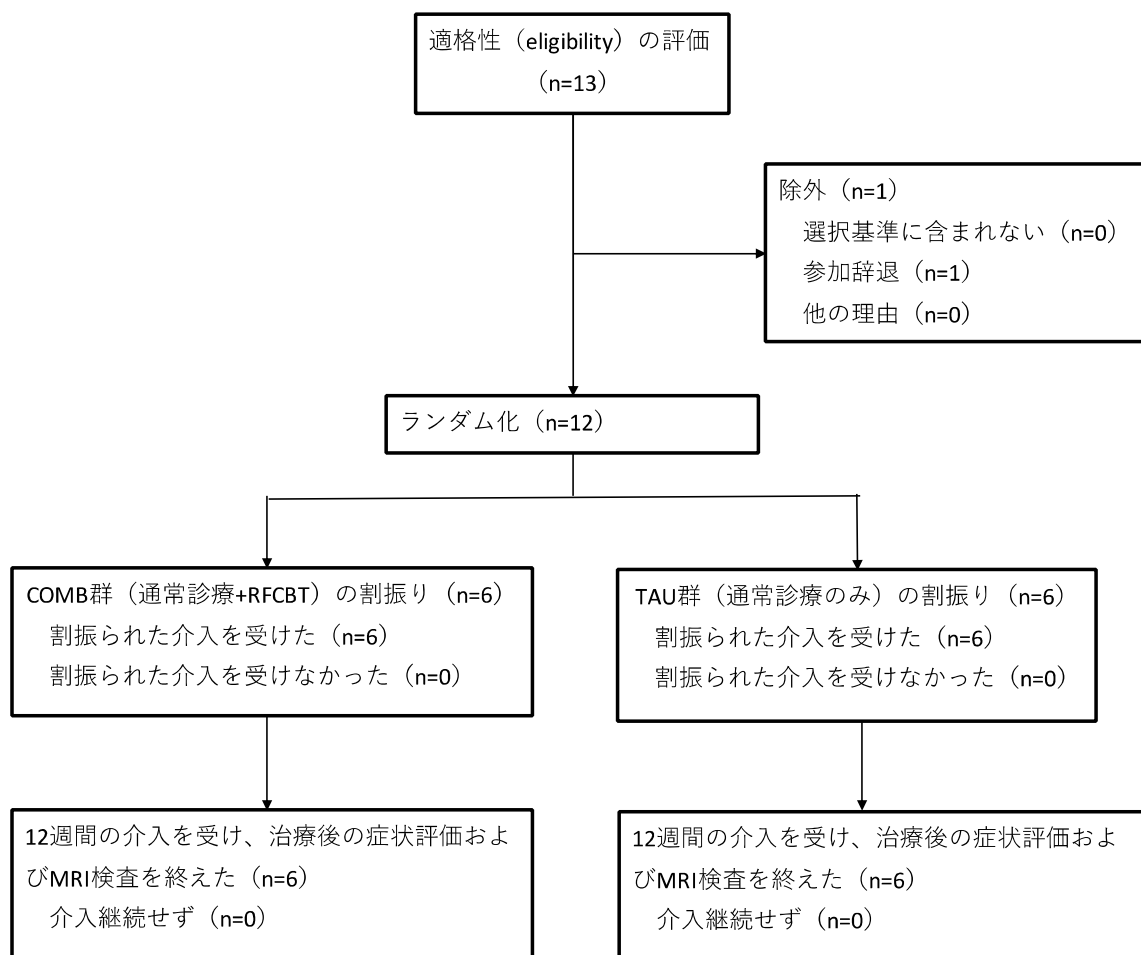


図 2 無作為化比較試験の進行状況

本研究は作成したプロトコルに従って 30 名まで参加者をリクルートして完了させ、その時点の結果で解析をし、検証的試験の計画について再検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------