

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K04342

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害が併存する強迫性障害の実行機能に着目した心理プログラム開発

研究課題名(英文) Psychological program development focusing on executive function of obsessive-compulsive disorder with autism spectrum disorder

研究代表者

永岡 麻貴 (Nagaoka, Maki)

千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・特任研究員

研究者番号：40757788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：強迫症の治療には、暴露反応妨害法を含む認知行動療法が有効である。しかし、認知機能の低下や自閉スペクトラム症の併存や、それに伴う実行機能の低下が、認知行動療法の治療効果に影響を与えている可能性がある。強迫症の治療効果に影響を与える要因を調査した結果、実行機能の機能の一部である作業記憶と、自閉スペクトラム症の特性を示すコミュニケーション能力の低下が、強迫症の認知行動療法に対する効果を低下させる可能性が示され、自閉スペクトラム症を併存する強迫症の実行機能に着目した心理プログラムを開発の助けとなる知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実行機能の一部であるワーキングメモリを測定する「語音整列」と自閉症スペクトラム指数の「コミュニケーション」の結果から、強迫症の認知行動療法の治療効果を推定できる可能性が示された。一方、抑うつと不安の重症度、強迫症のサブタイプ、および性別は強迫症の重症度の変化に影響していなかった。治療中に視覚補助を行うなど、不十分なワーキングメモリを補うことは治療に有益であり、臨床家がより効果的な治療方針を選択するのに役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Cognitive-behavioral therapy, including exposure and response prevention, is effective in treating obsessive-compulsive disorder. However, deficits in cognitive function, comorbid with autism spectrum disorders, and associated executive function dysfunction may affect the therapeutic effect of cognitive-behavioral therapy. As a result of investigating the factors that influence the therapeutic effect of obsessive-compulsive disorder, working memory, which is a part of executive function, and decreased communication ability, which is characteristic of autism spectrum disorder, affected for cognitive-behavioral therapy of obsessive-compulsive disorder. These results may help develop a psychological program focusing on the executive function of obsessive-compulsive disorder comorbid with autism spectrum disorders.

研究分野：臨床心理学

キーワード：強迫症 自閉スペクトラム症 実行機能 認知行動療法 認知機能改善療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 強迫症に対する認知行動療法と自閉スペクトラム症との併存による抵抗性

強迫症 (Obsessive-compulsive disorder: OCD) は、繰り返し行う強迫行為と強迫観念を特徴とする精神障害で、12 ヶ月の有病率は 1.1~1.8%である¹。NICE ガイドラインは、OCD の治療の第一選択としての暴露反応妨害法 (Exposure and Response Prevention: ERP) を含む認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy: CBT) の使用、中等度から重度の OCD に対しては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) またはより集中的な ERP、または併用療法 (SSRI と ERP を含む CBT) を推奨している²。治療反応が約 45~70%で^{2,3}、ERP を含む CBT の有効性が実証されている⁴⁻⁶。しかし、OCD の約 20%は ERP に対する反応が十分でない³。自閉症スペクトラム (Autism Spectrum Disorder: ASD) や、うつ病、OCD の重症度は、ERP への反応が低下すると報告されている⁷⁻¹⁰。ASD を持つ OCD 患者の 58%が CBT への応答を示さなかったと報告されている¹¹。一方で、うつ病や不安などの併存症は、治療の反応性に影響しないことという報告もある^{12,13}。結果には一貫性がなく、ERP を含む CBT への応答の予測因子を特定するには、さらなる研究が必要である。

(2) 自閉スペクトラム症と実行機能障害仮説

ASD は、感情を共有することや視線を合わせることの困難さに示されるような、社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応に障害を持つ疾患である。ASD は昨今急速に認知度が高まりつつある一方で、適切な支援が得られず二次障害としての精神疾患を引き起こし、引きこもりや自殺といった結果を招くこともあり、社会的に大きな問題となっている。一方で、ASD の中核症状である反復的な行動、同一性の保持や、注意の切り替えの困難などは OCD との類似性が指摘されている。実行機能は、行動の認知的制御に必要な一連の認知プロセスであり、抑制、ワーキングメモリ、認知的柔軟性を核とし、推論、問題解決、計画性などに関連しているが、心身の健康、学校生活や人生での成功、認知的・社会的・心理的発達に不可欠なスキルとされている¹⁴。これらの症状を実行機能と関連づけて説明しようとする実行機能障害仮説^{15,16}を裏付けており、実際に最近のメタ解析においても、中程度の障害があることが示されている¹⁷。

2. 研究の目的

こうしたこれまでの研究成果と仮説に基づき、本研究では ASD を併存する OCD の認知機能、特に反復的な行動様式、同一性の保持と関連する実行機能が、CBT に対する治療反応に影響を与えるかを明らかにし、ASD を併存する OCD の実行機能に着目した心理プログラムを開発する。

3. 研究の方法

対象：2013 年 3 月から 2018 年 5 月の間に千葉大学の認知行動療法センターを訪れた患者を対象とした。当センター訪問時、他施設ですでに OCD 診断されており、紹介状を持参していた。診断と評価は、千葉大学の IAPT (Improving Access to Psychological Therapies) で十分な教育を受けた精神科医と臨床心理士によって行われた。DSM-IV の構造化臨床面接を使用して精神科医によって OCD と診断された 106 人の患者のうち、除外基準に該当した者、認知機能検査を測定できなかった患者、および ERP による介入を完了しなかった患者も除外された結果、合計 64 人の患者が除外され、最終的に OCD の 42 人の患者 (平

均年齢= 33.2 歳、標準偏差= 7.6 歳、女性= 26、男性= 16) が分析に含まれた。この研究に参加したすべてのセラピストは、千葉大学での IAPT を修了しており、ERP に基づく CBT の質は、精神科医が主導する毎週のグループスーパーバイズを通じて管理した。セラピストは、ビデオ撮影あるいは IC レコーダーを使用してセッションの内容を記録することが推奨された。

尺度：エール・ブラウン強迫尺度 (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: Y-BOCS)、Obsessive-Compulsive Inventory (OCI)、Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)、Generalized Anxiety Disorder -7 (GAD-7)、自閉症スペクトラム指数 (Autism-spectrum Quotient: AQ)、WAIS-III 成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale-third edition) 統計分析: SPSS Statistics ver 26(IBM Corp)を使用した。ピアソンの相関係数を使用して、OCD 重症度の変化に影響を与える要因を調査し、年齢、性別、治療前の強迫性症状の重症度などの他の臨床変数との関係を調査した。次に、相関分析で有意であった変数を独立変数として、OCD 重症度の変化を従属変数として、ステップワイズ回帰分析を実施した。

4 . 研究成果

(1) OCD 重症度の変化と他の臨床変数との相関を解析した結果、性別 ($p = 0.017$)、注意の切り替え ($p = 0.029$)、コミュニケーション ($p = 0.026$)、および語音整列 ($p = 0.005$) に有意な相関が認められた。一方で、OCD 重症度の変化とそれ以外の臨床変数との間に有意な相関は見られなかった。さらに、重回帰分析は、説明変数として性別、コミュニケーション、注意の切り替え、語音整列、従属変数として OCD 重症度の変化量を使用した。その結果、OCD 重症度の変化に、WAIS-III の語音整列 (ワーキングメモリ) と、AQ 尺度のコミュニケーション能力が影響していた (調整済み決定係数 $R^2=0.33$, $P < 0.01$)。適切なコミュニケーションがなければ、適切な治療目標と暴露課題を設定することは困難なため、ASD の中核症状の 1 つであるコミュニケーション障害が治療反応を損なうのは当然かもしれない。一方で、抑うつと不安の重症度、OCI のサブタイプ、および性別は OCD の重症度の変化に影響していなかった。「語音整列」は、約 5~10 分で実行できる簡単なテストである。臨床家は、OCD 患者に対して、CBT を実施する前に、「語音整列」と AQ の「コミュニケーション」の結果に基づいて、治療に対する反応を推定できる可能性がある。不十分なワーキングメモリを補うことは治療に有益であり、この研究の結果は臨床家がより効果的な治療方針を選択するのに役立つ可能性がある。例えば、ワーキングメモリが不十分な患者の反応を改善するために、臨床家はより多くのセッションを提供し、介入中に視覚補助を使用することができる可能性がある。本研究結果は BMC Psychiatry 誌に報告された¹⁸⁾。

2) ASD を併存する OCD の実行機能に着目した心理プログラムの開発

研究成果 (1) において、OCD に対する CBT の治療応答には、自閉スペクトラム傾向と実行機能の影響があることが確認された。OCD に限らず難治化しやすい精神疾患の基盤に ASD の特性が併存している場合には、CBT のみでの対応は困難で、別の方針を検討する必要がある¹⁹⁾。そこで、症状としての反復行動に焦点を当てるのではなく、行動の切り替えの困難さ、抱えている生活上の障害の認知の低さ、症状の不合理性に関する洞察の低さの元となる認知機能に焦点を当てる認知機能改善療法 (Cognitive Remediation Therapy: CRT)²⁰⁾を行うことに着目した。CRT は、CBT のように強迫行為に関する症状そのものにアプローチして認知や行動を変容させようとするのではなく、一旦、症状から

離れることで、そこにまつわる不安に直面するという極めて強い心理的負担や複雑さなしに認知的活動を刺激し、日常生活での変化を促進させることができる。CRTは、セットシフティング(認知の柔軟性)とセントラルコヒーレンス(全体統合性)という認知機能に焦点を当てている²⁰。簡単で、かつ患者が興味を持ちそうな課題を通して、患者自身が自分の思考スタイルに気づけるように問題解決のためにとった戦略の「振り返りとホームワーク」を実施し、患者が自身の思考スタイルについてのメタ認知的能力を高めるのに役だつと考えられる。また、CRTは、脳には可塑性があり、脳が環境の変化に応じて、自らを修復する能力を持っていることを前提にしている。脳は使われることで形作られ、特定の技法を実践することで関連領域が活性化され、さらに使用される領域が拡大する。これにより、認知機能の改善が期待できる。さらに、患者が自身の思考スタイルに気づき、そのスキルを意識的に何度も実践し、評価し(振り返り)、行動への応用を導くことを狙いとしている。今後、少数例の患者に試験し、開発を進め、有効性を確認していく。

<引用文献>

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (American Psychiatric Publishing, 2013).
2. National Institute of Health and Care Excellence. Obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder: treatment. NICE Clinical Guideline CG31. (2005).
3. Abramowitz, J. S. The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* **51**, 407–416 (2006).
4. Foa, E. B. *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **162**, 151–161 (2005).
5. Hofmann, S. G. & Smits, J. A. J. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* **69**, 621–632 (2008).
6. Matsumoto, K. *et al.* Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy with Real-Time Therapist Support via Videoconference for Patients With Obsessive-Compulsive Disorder, Panic Disorder, and Social Anxiety Disorder: Pilot Single-Arm Trial. *J Med Internet Res* **20**, e12091 (2018).
7. Keeley, M. L., Storch, E. A., Merlo, L. J. & Geffken, G. R. Clinical predictors of response to cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* **28**, 118–130 (2008).
8. Kyrios, M., Hordern, C. & Fassnacht, D. B. Predictors of response to cognitive behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Int J Clin Health Psychol* **15**, 181–190 (2015).
9. Murray, K., Jassi, A., Mataix-Cols, D., Barrow, F. & Krebs, G. Outcomes of cognitive behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder in young people with and without autism spectrum disorders: A case controlled study. *Psychiatry Res* **228**, 8–13 (2015).
10. Tsuchiyagaito, A. *et al.* Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder with and without Autism Spectrum Disorder: Gray Matter Differences

- Associated with Poor Outcome. *Front Psychiatry* **8**, 143 (2017).
11. Russell, A. J., Mataix-Cols, D., Anson, M. a. W. & Murphy, D. G. M. Psychological treatment for obsessive-compulsive disorder in people with autism spectrum disorders--a pilot study. *Psychother Psychosom* **78**, 59–61 (2009).
 12. Knopp, J., Knowles, S., Bee, P., Lovell, K. & Bower, P. A systematic review of predictors and moderators of response to psychological therapies in OCD: do we have enough empirical evidence to target treatment? *Clin Psychol Rev* **33**, 1067–1081 (2013).
 13. Olatunji, B. O., Davis, M. L., Powers, M. B. & Smits, J. A. J. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and moderators. *J Psychiatr Res* **47**, 33–41 (2013).
 14. Diamond, A. Executive Functions. *Annu. Rev. Psychol.* **64**, 135–168 (2013).
 15. Hill, E. L. Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci* **8**, 26–32 (2004).
 16. Ozonoff, S., Pennington, B. F. & Rogers, S. J. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* **32**, 1081–1105 (1991).
 17. Demetriou, E. A. *et al.* Autism spectrum disorders: a meta-analysis of executive function. *Mol Psychiatry* **23**, 1198–1204 (2018).
 18. Hamatani, S. *et al.* Predictors of response to exposure and response prevention-based cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. *BMC Psychiatry* **20**, 433 (2020).
 19. 松永, 寿人. 強迫性障害の臨床像・治療・予後：難治例の判定,特徴,そして対応. *精神誌* **115**, 967–974 (2013).
 20. Lindvall Dahlgren, C. & Rø, O. A systematic review of cognitive remediation therapy for anorexia nervosa - development, current state and implications for future research and clinical practice. *J Eat Disord* **2**, 26 (2014).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Hamatani S, Tsuchiyagaito A, Nihei M, Hayashi Y, Yoshida Y, Takahashi J, Okawa S, Arai H, Nagaoka M, Matsumoto K, Shimizu E, Hirano Y | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Predictors of response to exposure and response prevention-based cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 BMC Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 433 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12888-020-02841-4 | 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 Koike H, Tsuchiyagaito A, Hirano Y, Oshima F, Asano K, Sugiura Y, Kobori O, Ishikawa R, Nishinaka H, Shimizu E, Nakagawa A | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Reliability and validity of the Japanese version of the Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R) | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Current Psychology | 6. 最初と最後の頁 89-95 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12144-017-9741-2 | 査読の有無 有 |
| 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 Kuno M, Hirano Y, Nakagawa A, Asano K, Oshima F, Nagaoka S, Matsumoto K, Masuda Y, Iyo M, Shimizu E. | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 White matter features associated with autistic traits in obsessive-compulsive disorder. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 216 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsy.2018.00216 | 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 Nakagawa A, Olsson N C, Hiraoka Y, Nishinaka H, Miyazaki T, Kato N, Nakatani E, Tomita M, Yoshioka K, Murakami S, Aoki S | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Long-term outcome of CBT in adults with OCD and comorbid ASD: A naturalistic follow-up study. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Current Psychology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12144-018-9952-1 | 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 該当する |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Matsumoto K, Sutoh C, Asano K, Seki Y, Urao Y, Yokoo M, Takanashi R, Yoshida T, Tanaka M, Noguchi R, Nagata S, Oshiro K, Numata N, Hirose M, Yoshimura K, Nagai K, Sato Y, Kishimoto T, Nakagawa A, Shimizu E. | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy With Real-Time Therapist Support via Video Conference for Patients With Obsessive-Compulsive Disorder, Panic Disorder, and Social Anxiety Disorder. Pilot Single-Arm Trial | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medical Internet Research | 6. 最初と最後の頁 e12091 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/12091 | 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 Tsuchiyagaito Aki, Hirano Yoshiyuki, Asano Kenichi, Oshima Fumiyo, Nagaoka Sawako, Takebayashi Yoshitake, Matsumoto Koji, Masuda Yoshitada, Iyo Masaomi, Shimizu Eiji, Nakagawa Akiko | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder with and without autism spectrum disorder: gray matter differences associated with poor outcome. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Front Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 143-143 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2017.00143 | 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 - |

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hamatani S, Nihei M, Hayashi Y, Tsuchiyagaito A, Nakagawa A, Shimizu E, Hirano Y |
| 2. 発表標題 Correlations Between the Clinical Profiles and the Profile of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Obsessive Compulsive Disorder |
| 3. 学会等名 9th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 平野好幸 |
| 2. 発表標題 認知行動療法の治療効果予測に向けて：脳画像研究からの検討 |
| 3. 学会等名 日本認知・行動療法学会第44回大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tsuchiyagaito A, Hirano Y, Tazaki M, Nakagawa A |
| 2. 発表標題 Neurostructural predictors of cognitive behavioral therapy (CBT) for obsessive-compulsive disorder: implications for the integration of neurofeedback training and CBT |
| 3. 学会等名 2017 ISNR Annual Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tsuchiyagaito A, Hirano Y, Shimizu E, Nakagawa A |
| 2. 発表標題 OCD with and without ASD: Do differential brain alternative predict CBT outcomes? |
| 3. 学会等名 24th Annual OCD Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 平野好幸 |
| 2. 発表標題 認知行動療法と脳画像 |
| 3. 学会等名 第34回日本行動科学会ウィンターカンファレンス (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Haruko Miyata, Yoshiyuki Hirano, Fumiyo Oshima, Kenichi Asano, Junko Matsumoto, Maki Nagaoka, Haruna Koike, Eiji Shimizu, Akiko Nakagawa |
| 2. 発表標題 Do neuropsychological test give a clue for ASD tendency in adult OCD patients? |
| 3. 学会等名 The 46th European Association of Behavioral and Cogniitive Therapies Congress |
| 4. 発表年 2016年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究内容 | 研究者の方へ | 千葉大学 子どものこころの発達教育研究センター
<https://www.m.chiba-u.ac.jp/class/rccmd/researcher/research.html>

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 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 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) | |
| 研究分担者 | 中川 彰子 (Nakagawa Akiko) (70253424) | 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) | |
| 研究分担者 | 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) | |

| | 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 | 濱谷 沙世 (Hamatani Sayo) (30771414) | 千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・特任研究員 (12501) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 沼田 法子 (Numata Noriko) (10725253) | 千葉大学・子どものこころの発達教育研究センター・特任助教 (12501) | |

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 |
|---------|---------|
| | |