

# 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

—有効な治療選択を可能にするための試み—

大浜俊幸<sup>1,2</sup>、大島郁葉<sup>2</sup>、平野好幸<sup>2</sup>、須藤千尋<sup>3</sup>、清水栄司<sup>2,3</sup>、若林明雄<sup>4</sup>

1. 千葉大学総合安全衛生管理機構、
2. 千葉大学子どものこころの発達教育研究センター、
3. 千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学、
4. 千葉大学文学部

## <要 旨>

自閉スペクトラム症(ASD)に対する認知行動療法(CBT)の効果は先行研究ですでに報告されているが、治療効果予測指標についての研究はまだ十分にされていない。そこで本研究は効果予測指標の開発を目的として、ASD群と定型発達群の比較で有意差が見られた項目に注目し、ASD群にCBTや通常の治療(TAU)による治療的介入を行った時に見られる変化と脳活動の関係について解析した。対象は17名のASD患者と年齢性別を一致させた17名の定型発達者で、被験者は各種臨床指標によるアセスメントを行い、語流暢性課題(VFT)中の脳活動を近赤外線分光法により測定した。次にASD群に対してはCBTとTAUを施行した後に再度アセスメントを行い、ASD群と定型発達者群の間で有意差が見られた指標でCBTやTAUによりもたらされる変化と脳活動の関係について相関解析した。ASD群は定型発達群よりもVFT中の脳活動( $F_{1,32} = 4.94, p = 0.03$ )と機能の全体的評定尺度(GAF)のスコア( $t = 21.0, p < 0.001$ )が低下していたが、CBTを行った7名ではGAFスコアが改善( $t = 7.75, p < 0.001$ )しており、VFT中の脳活動の大きさとGAFスコアの改善の程度の間には正の相関が見られた( $R = 0.906, p = 0.005$ )。本研究は対象者数が少なく予備的な研究ではあるが、ASD患者の脳活動がCBTによりもたらされる機能の全体的な改善の予測指標となる可能性が示唆された。

<キーワード> 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) ・ 近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy; NIRS) ・ 認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy; CBT)

## 【はじめに】

大学生になってから環境の変化によってそれまで目立たなかった問題が顕在化し、自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) と診断される学生が少なからず存在する。思春期以降のASD患者は社会性の障害、コミュニケーション

の障害、想像力の障害の他にも独特の認知機能に由来する過敏性や感覚鈍麻があり、自己に対するモニター力の弱さのためにストレスにさらされることが多い。その結果、慢性的にストレスを抱えるようになるとうつや不安などの精神症状

が出現し、不登校や引きこもりになることも少なくない。しかしながらその一方で、一定以上の知能を持つケースでは表面的な適応性から、学童期以降に不適応状態が慢性的に続いて家族や支援者から見落とされることがあり、適切なケアやサポートを受けていないケースが多い。また、青年期には進路や生活上の環境変化があるため、ASD 患者ではその発達特性が影響して二次的に生じる精神障害が多くみられる。このため、ASD 患者が医療機関を受診する際には環境への不適応だけではなく二次的な精神障害を主訴とすることが多く、その治療に終始するケースが多い。しかし、治療の過程では ASD の中核的な障害特性が症状維持に関与していることが少なからずあり、中核的な障害特性に対する理解とマネジメントを行わないと治療が難航するケースが多い(井上, 2008; 山下ら, 2010)。

本学のメンタルヘルス相談室では、このような状況を踏まえ、ASD の学生に対して本人が抱える問題の解決と適応の改善を目的とした治療的介入を行うとともに、発達障害の特性や認知機能に注目した対応をしている。ASD に対して行う治療的介入の方法としては、疾患教育、環境調整、生活や仕事、学校で生じる問題への対処法についての助言、二次的な精神障害に対する薬物療法などを行う通常の治療(Treatment as Usual; TAU)の他にも認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy; CBT)やソーシャルスキルトレーニング(Social Skill Training; SST)などがあり、様々な取り組みがされている。その中でも CBT は ASD に対する治療選択肢として有効であることが報告(大島, 2018)されており、有望な治療選択肢と言える。しかしながらその一方で、CBT の治療効果予測指標についての研究はまだ十分にはされ

ていないことから、本研究は CBT の効果予測指標を開発することを目的とした。

これまでの我々の先行研究から、ASD 群は定型発達群よりも語流暢性課題(Verbal Fluency Test; VFT)施行時に脳賦活が小さく、VFT 施行中の脳活動の大きさと ASD の特徴の一つである想像力の障害の間には負の相関が見られることが明らかになった(大塚ら, 2018)。このことから、VFT 施行時の脳活動の大きさが治療的介入による効果予測指標になり得るという仮説を立て、近赤外線分光法(Near-infrared spectroscopy; NIRS)装置を用いて ASD 患者の VFT 施行中の脳活動を測定し、脳活動と治療的介入による効果の関係を解析することにした。

## 【方法】

### <対象>

DSM-5 の診断基準により ASD と診断された患者 17 名(男性 10 名、女性 7 名、 $23.5 \pm 2.8$  歳)と DSM5 の診断基準を満たす精神疾患の存在が否定された定型発達者 17 名(男性 10 名、女性 7 名、 $22.4 \pm 2.0$  歳)で、左利き、IQ80 以下、頭部外傷の既往、神経疾患の併発、ASD 以外の精神疾患が主診断となっているケースは対象から除外した。なお、本研究は対象者に研究の主旨について口頭および文書による説明を行い、文書による同意を得て実施した。

### <臨床指標と認知機能検査>

ASD の特徴を評価する項目としては自閉症スペクトラム指数日本語版(Autistic-Spectrum Quotient Japanese version; AQ-J)(若林ら, 2004)

と 5 つの subscale (社会的スキル、注意の切り替え、細かい点への注意、コミュニケーション、想像力)を用いた。また、本研究で行う治療的介入の前後には評価者(精神科専門医)が機能の全体的評定尺度(Global Assessment of Functioning; GAF) (APA, 2000)を用いて客観的に状態評価を行うだけでなく、社会適応自己評価尺度 (Social Adaptation Self-evaluation Scale; SASS) (Goto et al., 2005) とシーハン障害尺度 (Sheehan Disability Scale; SDS) (Sheehan et al, 2008) を用いて被験者の主観的な社会適応の程度と精神的な問題のために学業、社会生活、家族内のコミュニケーションや役割で感じている支障の程度を評価した。

認知機能については、ウェクスラー成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition; WAIS—III) (Wechsler, 1997)を施行し、全検査 IQ、言語性 IQ、動作性 IQ、言語理解、知覚統合、作動記憶、処理速度を測定した。また、後述する語流暢性課題 (Verbal Fluency Test; VFT) の単語産生数も評価指標とした。

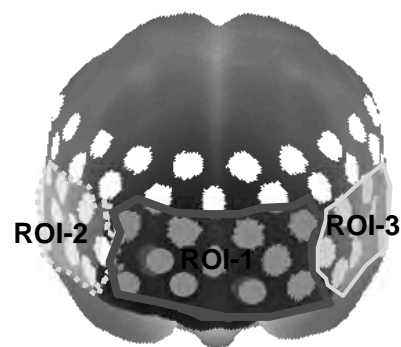
#### <脳機能の測定>

脳機能は 52 チャンネル(Ch)の NIRS 装置である ETG-4000 (日立メディコ社製) を使用して測定した。NIRS 装置のプローブ設置にあたっては、最も前下方にある測定部位の列が国際 10-20 法における T3-Fpz-T4 を結ぶ線上に並ぶよう左右対称に位置を決め、左右前頭部にプローブを装着した(図 1)。測定では、後述する VFT 施行中の酸素化ヘモグロビン濃度([oxyHb])の変化を測定した(福田, 2011)。

解析にあたっては、先行研究(Takizawa et al., 2014; Ohtani et al., 2015)の定義を一部変更し

て 3 つの関心領域(region of interest; ROI)を設け、その領域内の Ch で測定されたデータを解析した。

3 つの ROI のうち、ROI-1 は Ch25, 26, 27, 28, 36, 37, 38, 46, 47, 48, 49 の 11 Ch を含む前頭極と腹外側前頭前皮質に相当する領域、ROI-2 は Ch29, 30, 31, 39, 40, 41, 42, 50, 51, 52 の 10 Ch、ROI-3 は Ch22, 23, 24, 32, 33, 34, 35, 43, 44, 45 の 10 Ch を含み、それぞれ左右の腹外側前頭前皮質と側頭皮質前部の位置に相当する領域となる(図 1)。



(図 1) NIRS プローブの位置と関心領域

中央の太線で囲んだ領域にある 11 Ch が ROI-1、点線で囲んだ領域にある 10 CH が ROI-2、細線で囲んだ領域にある 10 CH が ROI-3

#### <語流暢性課題(VFT)>

前頭葉機能検査として一般に用いられる検査で、VFT では認知機能の柔軟性を評価することができる。最初に「あ・い・う・え・お」という発声を 30 秒間繰り返し、次に音声で指示した頭文字で始まる言葉について口頭でできるだけ多く答えるように被験者に教示する。頭文字は 20 秒ごとに新しい文字が提示され、被験者は 3 つの頭文字で始まる言葉を合計 60 秒間できるだけ多く答えることになる。最後に再び「あ・い・う・え・お」の発声を 70 秒間繰り返して終了となる。検

査者は 20 秒ごとに回答された語数を課題成績として記録する。本研究では産生された単語数と VFT 施行中の脳活動を解析する。

### <本研究で行う CBT>

アセスメント目的の面談を 3 回行った後、トレーニングを受けて十分に技能を修得した心理士が大島ら(2015)が用いた CBT のプログラムに沿って週に 1 回の頻度で 16~20 回の CBT を施行する。

### <本研究で行う TAU>

精神科専門医が定期的に疾患教育、環境調整、生活や仕事、学校で生じる問題への対処法や助言、二次的な精神障害に対する薬物療法など通常の外来診療で行う治療を 6 か月間程度施行する。なお、服薬による影響を考慮し、上記の薬物療法は頓用薬のみで対応できるケースに限定し、抗うつ薬や抗精神病薬などの定時処方をするケースは本研究の対象者からは除外した。

### <統計解析>

GAF、質問紙への回答、WAIS-III、VFT の語産生数の結果は ASD 群と定型発達者群の間で独立したサンプルの t 検定により比較した。また、治療的介入による変化については、CBT と TAU を行った CBT+TAU 群と TAU のみを行った TAU 群について治療的介入前後の GAF、SASS、SDS のスコアを対応のあるサンプルの t 検定により解析した。

NIRS で測定した前頭部の脳活動量は先行研究(Takizawa et al, 2014, Ohtani et al, 2015)と同様に課題中の [oxyHb] の変化量の積分値として算出し、3 つの ROI 内の各 Ch の脳活動量を統計解析に用いた。次に、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) を施行し、脳活動量と治療的介入によりもたらされる GAF、SASS、SDS スコアの変化の関係は Pearson の相関係数を用いて解析した。なお、本研究では  $p < 0.05$  を有意とした。

本研究は千葉大学総合安全衛生管理機構・フロンティア医工学センター倫理審査会の承認を得て実施しており、報告すべき利益相反はない。

### 【結果】

GAF、SASS、SDS、WAIS-III、VFT の単語産生数、AQ-J の結果を ASD 群と定型発達者群で比較すると、GAF ( $df = 32.0$ ,  $t = 21.0$ ,  $p < 0.001$ ) と SASS ( $df = 32.0$ ,  $t = 4.4$ ,  $p < 0.001$ ) では ASD 群の方が定型発達者群よりもスコアが低く、主観的にも客観的にも全体的な機能や社会適応が低下している一方で、SDS の学業における支障 ( $df = 32.0$ ,  $t = 3.0$ ,  $p = 0.005$ )、社会生活における支障 ( $df = 32.0$ ,  $t = 3.3$ ,  $p = 0.002$ )、家族内のコミュニケーションや役割における支障 ( $df = 25.0$ ,  $t = 3.7$ ,  $p = 0.001$ )、SDS-total (SDS の 3 つのサブスケールの合計) ( $df = 32.0$ ,  $t = 3.7$ ,  $p = 0.001$ )、AQ-J の社会的スキルの障害 ( $df = 32.0$ ,  $t = 7.8$ ,  $p < 0.001$ )、注意の切り替えの障害 ( $df = 32.0$ ,  $t = 8.4$ ,  $p < 0.001$ )、コミュニケーションの障害 ( $df = 32.0$ ,  $t = 9.9$ ,  $p < 0.001$ )、想像力の障害 ( $df = 32.0$ ,  $t = 8.1$ ,  $p < 0.001$ )、AQ-J total ( $df = 32.0$ ,  $t = 10.7$ ,  $p < 0.001$ ) では ASD 群の方がスコアが大きく、精神的な問題のためにより重度の支障を来しており、自閉症スペクトラム傾向が大きいことが明らかになった (表 1)。また、WAIS

のスコアは言語性 IQ(df = 32.0, t = 3.4, p = 0.002)と言語理解(df = 32.0, t = 3.3, p = 0.002)ではASD群の方が定型発達者群よりも高値となった(表1)。

(表1) ASD群と定型発達者群の比較

	ASD群		定型発達者群	
	平均	SD	平均	SD
GAF**	43.8	7.6	94.7	6.5
SASS**	27.2	8.0	38.3	6.7
SDS total	13.2	8.4	3.9	6.2
学業**	4.9	3.3	1.8	2.8
社会生活**	4.5	3.0	1.4	2.4
家族内のコミュニケーションと役割**	3.8	2.9	0.8	1.6
WAIS-III 全検査 IQ	120.0	8.8	113.8	9.3
言語性 IQ**	124.2	7.8	114.5	8.6
動作性 IQ	110.4	13.1	109.8	10.8
言語理解**	126.5	11.7	113.8	10.7
知覚統合	111.8	12.4	109.0	13.6
作動記憶	114.3	13.3	110.5	10.6
処理速度	108.8	16.4	113.4	9.9
VFTの単語産生数	14.5	4.9	15.7	4.2
AQ-J 合計**	35.0	5.8	14.1	5.7
社会的スキル**	8.1	2.1	2.4	2.1
注意の切り替え**	7.9	1.4	3.6	1.6
細かい点への注意	4.6	1.8	3.6	1.2
コミュニケーション**	7.7	1.5	2.0	1.8
想像力**	6.7	1.4	2.5	1.6
ROI-1の脳活動	124.1	153.4	181.6	116.7
ROI-2の脳活動*	125.4	118.6	229.4	168.4
ROI-3の脳活動*	113.4	135.9	228.2	117.7
Ch22-52の脳活動*	117.9	118.8	209.5	116.3

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (Independent t test)

### <CBT+TAUによる変化>

ASD群に対してCBTとTAUによる治療的介入を行ったところ、GAF(df = 6, t = 7.75,  $p < 0.001$ )、SASS(df = 5, t = 4.48,  $p = 0.007$ )、SDSの学業における支障(df = 6, t = 8.22,  $p < 0.001$ )、SDS total(df = 6, t = 3.94,  $p = 0.008$ )のそれぞれで有意な改善が見られた(表2)。

### <TAUによる変化>

ASD群に対してTAUによる治療的介入を行ったところ、GAF(df = 9, t = 3.26,  $p = 0.01$ )で改善が見られたが、それ以外の指標では有意な改善は見られなかった(表3)。

(表2) ASD群で行ったCBT+TAU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	15.3
SASS**	25.3 <sup>a)</sup>	8.1	31.2	6.1
SDS Total**	18.9	9.1	13	8.2
学業**	6.6	3.4	4.4	3.2
社会生活	6.4	3.4	4.7	3.5
家族内のコミュニケーションと役割	5.9	2.9	3.9	2.7

\*\* $P < 0.01$  (Paired t test)

a) N = 6

(表3) ASD群で行ったTAUによる変化

TAU群 N = 10	治療的介入前		治療的介入後	
	平均	SD	平均	SD
GAF*	45	8.5	62.1	18
SASS	28.4	8.7	28.2	6.5
SDS Total	9.3	5.4	9.5	6.0
学業	3.8	2.9	3.8	3.2
社会生活	3.1	1.9	3.6	2.6
家族内のコミュニケーションと役割	2.4	2.1	2.1	2.0

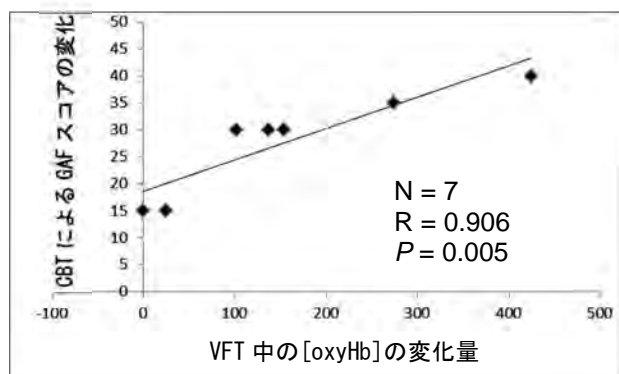
\* $p < 0.05$  (Paired t test)

### <NIRSで測定した脳活動>

NIRSで測定する52ChにおけるVFT施行中の脳活動の大きさについて、ROI(ROI-1、ROI-2、ROI-3)

を被験者内因子、診断(ASD 群、定型発達群)を被験者間因子とする repeated measures ANOVA を行った結果、診断についての有意な主効果が見られた( $F_{1,32} = 4.94, p = 0.03$ )が、ROI×診断の交互作用は見られなかった。

また、CBT 群の ROI-1, ROI-2, ROI-3 内の Ch (Ch22-52) の VFT 施行中の脳活動の大きさの平均と CBT による治療的介入を行った時の GAF の変化量の間には正の相関が見られ( $N = 7, R = 0.906, p = 0.005$ ) (図 2)、VFT 中の脳活動が大きいほど CBT によりもたらされる全体的な機能の改善が大きくなることが明らかになった。



(図 2) ASD 群で見られる VFT 施行中の脳活動量と CBT による GAF スコアの変化量の関係 VFT 施行中の [oxyHb] の変化量と CBT によりもたらされる GAF スコアの変化の間には正の相関が見られた。

### 【考察】

ASD 群と定型発達群の比較では、GAF、SASS、SDS で有意差が見られ、ASD 群では主観的にも客観的にも全体的な機能や適応が低下して支障を来しており、VFT 施行中の脳活動についても ASD 群は定型発達群よりも低下していた。また、ASD 群の

脳活動と CBT によりもたらされる GAF スコアの変化量の間には正の相関が見られ、VFT 施行中の脳活動が大きいケースでは CBT による改善効果が期待できることが明らかになった。

本研究で VFT 施行中の ASD 群の脳活動が定型発達者群よりも小さかったことは広汎性発達障害群の VFT 施行中の脳活動が定型発達者群よりも小さいことを報告した先行研究(Kuwabara et al., 2006)と一致しており、発達障害患者では認知課題施行中の脳活動が定型発達者よりも低下していることが示唆された。

次に、ASD 患者に対して CBT と TAU による治療的介入を行ったところ、CBT と TAU を併用した群と TAU のみ行った群の両方で GAF スコアの有意な改善が見られたが、CBT 群では SASS と SDS でも改善が見られた。このことから、CBT と TAU を併用しても TAU を単独で行っても全体的機能の改善効果は見られるが、CBT と TAU を併用すると主観的な適応の改善効果が得られ、支障を来している程度が軽減していたことから、主観的にも客観的にもより大きな効果が得られることが明らかになった。

また、VFT 施行中の脳活動の大きさと CBT によりもたらされる GAF スコアの変化量の間には正の相関が見られたことから、認知課題施行中の脳活動の大きさが CBT による治療効果の予測指標になる可能性が示唆された。

### <本研究の限界と今後の展望>

本研究では治療的介入を行う過程や治療プログラムが終了した後の面談と質問紙による調査の段階で drop out する被験者がいたため、十分な対象者数で解析を行うことができなかった。このため、今後は対象者数を増やして今回の結果が

妥当かどうか検証する必要があると考えている。また、相関解析では補正を行っていないが、本研究は予備的な研究であるため相関解析については探索的に解析を行っている。さらに対象者数を増やして研究を継続し、十分なサンプルサイズとなった時点であらためて解析を行い、成果を国際誌で公表する予定である。

### 【参考文献】

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. Text Revision 2000. p 34.

福田正人. NIRS 波形の臨床判読 - 「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック. 中山書店, 東京. 2011

Goto M, Ueda N, Yoshimura R, Kihara S, Kaji K, Yamada Y, Shinkai K, Nakashima M, Iwata N, Higuchi T: Reliability and validity of the Japanese version of the Social Adaptation Self-Evaluation Scale (SASS). Clin Psychiatry 2005; 47: 483-489.

井上由美子, 山田和男, 神庭重信 気分障害と心の理論. 臨床精神医学 2007; 36(8): 981-986.

Kuwabara H, Kasai K, Takizawa R, Kawakubo Y, Yamasue H, Rogers MA, Ishijima M, Watanabe K, Kato N. Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders: a near-infrared spectroscopy study. Behav Brain Res. 2006; 172(2): 272-7.

大島郁葉 成人期の高機能自閉スペクトラム症に対するスキーマ療法 高機能自閉スペクトラム症者の複雑事例に対する治療可能性につい

て 北海道医療大学心理科学部心理臨床・発達支援センター研究 2018; 13(1): 1-12.

大島郁葉, 杉山崇, 久保田裕, 清水栄司. 複合的な心的外傷体験を主訴とする高機能自閉スペクトラム症の成人に対して認知行動療法およびスキーマ療法を導入した事例 認知療法研究 2015; 8(2): 280-290.

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 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 CAMPUS HEALTH 2018; 55, 282-284.

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.

Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. Int Clin Psychopharmacol. 2008; 23: 70-83.

Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y; Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group.. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage. 2014; 85 Pt 1: 498-507.

若林明雄、東條吉邦、Simon Baron-Cohen、Sally Wheelwright. 自閉症スペクトラム指数 (AQ) 日本語版の標準化-高機能臨床群と健常成人による検討- The Japanese Journal of Psychology 2004; 75 (1): 78-84

Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd ed. San Antonio, Tex, USA: Psychological Corporation, 1997.

山下陽子 広汎性発達障害を伴う強迫性障害についての研究. 精神神経学雑誌 2010; 112(9): 853-866.