The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder with and without Autism Spectrum Disorder: Gray Matter Differences Associated with Poor Outcome
Author(s)	土屋垣内, 晶
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69732
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　土屋垣内　晶　）	
論文題名	Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder with and without Autism Spectrum Disorder: Gray Matter Differences Associated with Poor Outcome （自閉スペクトラム症併存の有無による強迫症に対する認知行動療法の効果：治療効果不良と関連する灰白質体積の差異）

論文内容の要旨

〔　目　的　〕

強迫症 (obsessive-compulsive disorder: OCD) 患者が自閉スペクトラム症 (autistic spectrum disorder: ASD) を併存する場合には認知行動療法 (cognitive behavioral therapy: CBT) の効果が不良であると言われている (Mito et al., 2014; Murray et al., 2015)。しかしながら、ASDが併存することにより、CBTに対する治療抵抗性が高まる要因については明らかになっていない。OCD は従来の不安症の中でも特に、生物学的基盤の関与が注目されてきた疾患である。OCD は、不安や恐怖といった情動反応を伴う反復的な思考・行動が出現するのみならず、これらの思考･行動の制御が困難になることから、情動回路に加えて、実行機能回路の関与も指摘されている。現在は、従来の眼窩前頭野―皮質下領域の神経ネットワークの異常に加え、辺縁系、頭頂後頭葉、側頭葉、小脳などを加えた広範な神経ネットワークの異常が、OCDの情動と実行機能の障害の生物学的基盤であると推測されている (Menzies et al., 2008; Piras et al., 2015)。そこで本研究では、(1) ASD併存の有無がOCD患者に対するCBTの治療効果に及ぼす影響について検討した上で、(2) OCD患者に対するCBTの治療抵抗性に関連する脳部位を同定することを目的とした。

〔　方法ならびに成績　〕

千葉大学医学部附属病院CBT外来を受診したOCD患者39名のうち、精神科医の診断により15名にASDが併存し (OCD (ASD+) 群)、24名はASD併存なしであった (OCD (ASD-) 群)。主要評価項目はY-BOCS（OCD重症度）とし、Y-BOCS12点以下で寛解と定義した。治療開始前に、脳形態画像（灰白質体積）、PHQ-9（抑うつ症状）、GAD-7（不安の程度）、SDS（生活支障度）、AQ（自閉スペクトラム指数）の評価を行った。このうちY-BOCSとSDSは、治療前、中期（6～8週目）、治療後の3時点で評価を行った。目的(1)として各群における治療効果を検討するために、Y-BOCSおよびSDSについて、関連する変数を共変量に用い、線形混合モデルを用いて解析を行った。目的(2)を検討するために、年齢、初発年齢、性別、治療前のY-BOCSの値を共変量とし、治療前の灰白質体積をOCD (ASD+) 群とOCD (ASD-) 群で比較した。さらに、ASD傾向を統制した上でCBTの治療効果に影響を及ぼす脳部位を同定するために、AQを共変量に加え、治療前の灰白質体積をCBT寛解群と非寛解群で比較した。

(1) ASD併存の有無によるCBTの効果

Y-BOCSおよびSDSにおいて、群×時期の交互作用が有意であり、強迫症状の重症度のみならず生活支障度の観点から見ても、ASDが併存することによりCBTの治療効果が得られにくいことが示唆された。

(2) 治療前の灰白質体積の差異

脳画像のデータが得られたOCD (ASD+) 群13名とOCD (ASD-) 群18名を比較したところ、左後頭葉において、OCD (ASD+) 群の方が有意に、灰白質体積が小さかった ($p < .05$, family wise error-corrected)。次に、CBT寛解群14名と非寛解群17名を比較したところ、左背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) において、非寛解群の方が有意に、灰白質体積が小さかった ($p < .05$, family wise error-corrected)。

〔　総　括　〕

ASD傾向の他、DLPFCの灰白質体積低下から示唆される実行機能回路の異常が、OCDに対するCBTの治療抵抗性に関与している可能性が示された。ASDの病態背景として、心の理論、セントラル・コヒーレンスや認知の柔軟性の欠如などが推測されており、これらがASDの中核症状である社会的コミュニケーション障害と反復的行動／興味の限局に影響していると考えられている (Hill & Frith, 2003; Pisula, 2010)。したがって、OCDとASDの認知機能不全は互いにオーバーラップしている可能性があり、OCDの背後にASDが存在することで、CBTの治療抵抗性が高まると考え得る。OCDとASDの認知機能不全の差異を詳細に検討することが、両病態の解明に迫り、CBTの治療効果を高めることにつながると考えられる。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　土屋垣内　晶　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	佐藤　真
	副 査	教授	友田　明美
	副 査	准教授	桑原　斉

論文審査の結果の要旨

本研究は、自閉スペクトラム症（autistic spectrum disorder: ASD)を伴う強迫症（obsessive-compulsive disorder: OCD）患者に対する認知行動療法（cognitive behavioral therapy: CBT)の効果と関連する脳部位について検討したものである。ASDを併存する場合にはCBTの効果が不良であると言われている（Mito et al., 2014; Murray et al., 2015)。しかしながら、ASDが併存することにより、CBTに対する治療抵抗性が高まる要因については明らかになっていない。OCDは従来の不安症の中でも特に、生物学的基盤の関与が注目されてきた疾患である。OCDは、不安や恐怖といった情動反応を伴う反復的な思考・行動が出現するのみならず、これらの思考･行動の制御が困難になることから、情動回路に加えて、実行機能回路の関与も指摘されている。現在は、従来の眼窩前頭野―皮質下領域の神経ネットワークの異常に加え、辺縁系、頭頂後頭葉、側頭葉、小脳などを加えた広範な神経ネットワークの異常が、OCDの情動と実行機能の障害の生物学的基盤であると推測されている（Menzies et al., 2008; Piras et al., 2015)。そこで本研究では、ASD併存の有無がOCD患者に対するCBTの治療効果に及ぼす影響について検討した上で、OCD患者に対するCBTの治療抵抗性に関連する脳部位を同定することを目的とした。

千葉大学医学部附属病院CBT外来を受診したOCD患者39名のうち、精神科医の診断により15名にASDが併存し（OCD（ASD+）群)、24名はASD併存なしであった（OCD（ASD-）群)。主要評価項目はY-BOCS（OCD重症度）とし、Y-BOCS12点以下で寛解と定義した。治療開始前に、脳形態画像（灰白質体積）、PHQ-9（抑うつ症状）、GAD-7（不安の程度）、SDS（生活支障度）、AQ（自閉スペクトラム指数）の評価を行った。このうちY-BOCSとSDSは、治療前、中期（6～8週目）、治療後の3時点で評価を行った。

最初に、ASD併存の有無によるCBTの効果について検討を行ったところ、Y-BOCSおよびSDSにおいて、群×時期の交互作用が有意であり、強迫症状の重症度のみならず生活支障度の観点から見ても、ASDが併存することによりCBTの治療効果が得られにくいことが示唆された。次に、治療前の灰白質体積の差異について検討を行った。脳画像のデータが得られたOCD（ASD+）群13名とOCD（ASD-）群18名を比較したところ、左後頭葉において、OCD（ASD+）群の方が有意に、灰白質体積が小さかった（$p < .05$, family wise error-corrected)。次に、CBT寛解群14名と非寛解群17名を比較したところ、左背外側前頭前野（dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC）において、非寛解群の方が有意に、灰白質体積が小さかった（$p < .05$, family wise error-corrected)。

ASD傾向の他、DLPFCの灰白質体積低下から示唆される実行機能回路の異常が、OCDに対するCBTの治療抵抗性に関与している可能性が示された。ASDの病態背景として、心の理論、セントラル・コヒーレンスや認知の柔軟性の欠如などが推測されており、これらがASDの中核症状である社会的コミュニケーション障害と反復的行動／興味の限局に影響していると考えられている（Hill & Frith, 2003; Pisula, 2010)。したがって、OCDとASDの認知機能不全は互いにオーバーラップしている可能性があり、OCDの背後にASDが存在することで、CBTの治療抵抗性が高まると考え得る。OCDとASDの認知機能不全の差異を詳細に検討することが、両病態の解明に迫り、CBTの治療効果を高めることにつながると考えられる。

以上の成果は、OCDに対するCBTの治療抵抗性に関係する要因について新たな知見を与えるものであり、学位の授与に値すると考えられる。