

200935032A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

大規模災害や犯罪被害等による精神科疾患の
実態把握と介入手法の開発に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 金 吉晴

平成22年(2010年)4月

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

大規模災害や犯罪被害等による精神科疾患の
実態把握と介入手法の開発に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 金 吉晴

平成22年(2010年)4月

目 次

I. 総括研究報告

- 大規模災害や犯罪被害者等による精神科疾患の実態把握と
介入手法の開発に関する研究1
研究代表者 金 吉晴

II. 分担研究報告

1. 心的外傷後ストレス障害に対する持続エクスポージャー療法の無作為比較試験
.....5
研究分担者 金 吉晴、加茂 登志子、小西 聖子、中島 聡美
研究協力者 下山 晴彦、石丸 径一郎、氏家 由里、丹羽 まどか、
中山 未知、小菅 ニ三恵、廣幡 小百合、堤 亜美、佐合 累
(資料) RCT プロトコル
2. トラウマティックイベントと心的外傷後ストレス障害のリスク
: 閾値下 PTSD の頻度とイベントとの関連17
研究分担者 川上 憲人
研究協力者 土屋 政雄
3. DV 被害を受けた母子へのフォローアップ研究27
- 1年後の精神的健康・行動・生活と母子相互作用の変化に関する検討-
研究分担者 加茂 登志子
研究協力者 丹羽 まどか、中山 未知、廣野 方子、加藤 寿子、
氏家 由里、正木 智子、大澤 香織
研究代表者 金 吉晴
4. 少年施設入所者における被虐待体験と精神医学的問題に関する研究
-被害体験と自殺行動の関連に注目して65
研究分担者 松本 俊彦
研究協力者 千葉 泰彦、今村 扶美、小林桜児
5. 交通外傷後の精神健康に関するコホート研究81
研究分担者 松岡 豊
研究協力者 西 大輔、中島 聡美
研究代表者 金 吉晴

6. 性暴力被害者への急性期対応の現状に関する調査87

研究分担者 中島 聡美、加茂 登志子、小西 聖子
研究協力者 中澤 直子
研究代表者 金 吉晴

7. 日本語版コナー・デビッドソン回復力尺度の信頼性と妥当性の検討93

研究分担者 中島 聡美、小西 聖子
研究協力者 伊藤 正哉、白井 明美
研究代表者 金 吉晴

8. 震災前の身体健康指標を用いた中越地震後の心理的ストレスの予測因子の検討
.....99

研究分担者 鈴木 友理子
研究協力者 深澤 舞子
研究代表者 金 吉晴

(資料) 震災前の身体健康指標を用いた中越地震後の心理的ストレスの予測因子の検討

9. 潜在的な恐怖記憶想起の時間生物学的特性および性差121

研究分担者 栗山 健一
研究協力者 曾雌 崇弘
研究代表者 金 吉晴

10. PTSD 治療ガイドライン作成の予備的研究 125

研究分担者 鈴木 友理子
研究協力者 深澤 舞子
研究代表者 金 吉晴

(資料) オーストラリア PTSD・ASD 治療ガイドライン

豪州ガイドラインの治療推奨要約

豪州ガイドライン (2007) 出版後に発表された PTSD および ASD 治療研究

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	159
---------------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物

Comparative study of the prevalence of suicidal behavior and sexual abuse history in delinquent and non-delinquent adolescents	161
--	-----

Toshihiko Matsumoto, Atsuro Tsutsumi, Takashi Izutsu, Fumi Imamura,
Yasuhiko Chiba, Tadashi Takeshima

Izutsu et al Sexual Risk Behav and Alcohol Drug Use among Young People with Delinquent Behaviors	164
--	-----

Toshihiko Matsumoto, Atsuro Tsutsumi, Takashi Izutsu

矯正施設男性被収容少年における性被害体験の経験率と臨床的特徴 -女性被害者との比較	171
--	-----

松本俊彦、堤敦朗、井筒節、千葉泰彦、今村扶美、竹島正

トラウマと非行・反社会的行動——少年施設男子入所者の性被害体験に注目して——	181
---	-----

松本俊彦

Towards an Explanation of Inconsistent Rates of Posttraumatic Stress Disorder across Different Countries: Infant Mortality Rate as a Marker of Social Circumstances and Basic Population Health	191
---	-----

Yutaka Matsuoka, Daisuke Nishi a, Naohiro Yonemoto, Satomi Nakajima,
Yoshiharu Kim

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
（総括）研究報告書

大規模災害や犯罪被害等による精神科疾患の
実態把握と介入手法の開発に関する研究

研究代表者 金吉晴 国立精神・神経センター精神保健研究所
成人精神保健部

分担研究者氏名

川上憲人

東京大学大学院

前田正治

久留米大学医学部

加茂登志子

東京女子医科大学付属

女性生涯健康センター

小西聖子

武蔵野大学

松本俊彦

国立精神・神経センター精神保健研究所

松岡豊

国立精神・神経センター精神保健研究所

中島聡美

国立精神・神経センター精神保健研究所

鈴木友理子

国立精神・神経センター精神保健研究所

栗山健一

国立精神・神経センター精神保健研究所

触法の関係についての実態・追跡調査を実施し、被災者、被害者の精神的被害の自然経過を解明し、自然回復の程度と、慢性化する事例の特徴を解明する。トラウマ被害に関するこうした大規模な調査研究は日本では申請者らのグループ以外にない。また診断評価方法の向上のために、災害時の多数住民に対する評価方法と、医療施設における生物学的検査方法を開発する。評価方法はWHOによるWMH研究のデータを援用するもので、他に同等のデータセットはない。また検査方法として睡眠を取り上げているが、これは PTSD では恐怖刺激の過剰学習の中枢メカニズムである睡眠中の学習強化における障害が関与していることに注目し、また臨床的に実用可能な方法として選択した者であり、独創的な着想である。RNA 発現はイスラエルで PTSD 発症要因としての研究があるのみであり、治療前後の変化を検討する研究は世界初である。自然回復の困難な PTSD 患者の治療のために認知行動療法のランダム化比較対照試験を行うが、国立精神・神経センター治験管理センターと連携し、精神療法の研究としては初めて、薬物治験と同等のプロトコルを作成し、研究登録を行う。これらの結果と自然災害等の専門家派遣の経験を踏まえ、また国際的な治療エビデンス評価研究の成果を取り入れ、平成13年度「自然災害時の地域精神保健医療ガイドライン」を改訂し、大規模災害ならびに犯罪被害者の治療支援ガイドラインを作成する。原因となる出来事の特徴に合わせた合理的な治療支援方法を検討する。災害においては行政との連携、犯罪被害においては警察や精神保健福祉センター、民間施設、病院医療との連携を考察する。この目的のために、平成21年度に行われた研究班全体の活動概要は以

1. はじめに

大規模災害、犯罪被害による PTSD 等の精神的被害の実態解明と治療方法の開発は国民的関心事であるが、同時に社会不安が煽られやすく、先の中越沖地震でも「早急に心のケアを実施しないと手遅れである」との誤ったテレビ報道があり、現地にも焦りが生まれ、対応が混乱した。こうした事態を防ぎ、危機に陥って苦しんでいる住民、被害者に適切な支援提供するためにも、データに基づいた実証的な研究が強く求められる。本研究班では3次救急に搬送された交通事故被害者、新潟中越等の地震被災者、DV等の犯罪被害者、トラウマと

下の通りである。

2. 研究概要

金らは、心的外傷後ストレス障害(PTSD)に対する持続エクスポージャー法(Prolonged Exposure:PE)のRCTを実行中である。この治療法は、十分な治療効果があり、その効果が長期間持続する認知行動療法パッケージとして欧米では評価が確立している。本研究は日本における PTSD 患者への PE の治療効果は無作為割り付けによって検証しようとするものである。組み入れ者は治療群、対照群併せて 32 名となり、順調に進行している。結果の途中解析は行えないので、プロトコルと提示することとする。なお、日本での精神療法の効果研究としては初めて、UMIN に治療研究登録をして実施している。

川上らは 2002-2006 年に実施された世界精神保健日本調査(「こころの健康についての疫学調査」、以下 WMHJ 調査)のデータベースを二次的に解析し、わが国の地域住民における心的外傷後ストレス障害(PTSD)の頻度およびトラウマティックイベントの生涯経験と PTSD リスクとの関連を検討した。本年度研究では、DSM-IV 診断基準を満たさない心的外傷後ストレス障害(PTSD)に注目し、その頻度とトラウマティックイベントとの関連性を解析した。WMHJ 調査において国内の 11 地域ごとに無作為に抽出した地域住民のうち合計 4,134 人から回答を得た(平均回収率 55.1%)者のうち、part II 面接に該当した 1,682 人について分析を行った。PTSD は WHO 統合診断面接(CIDI)3.0 版により評価し、DSM-IV 診断による PTSD を診断した。さらに A2 基準(イベント経験時の恐怖)を削除した場合、C 基準(回避と麻痺症状)の個数を 3 個以上から 1 ないし 2 個以上に変更した場合の閾値下 PTSD の診断を作成した。トラウマティックイベントは 28 のリストを 11 に再カテゴリーした。解析では対象者の抽出比率およびトラウマティックイベントの抽出比率に応じた重みづけを行い SAS および SUDAAN で解析した。C 基準を 1 個または 2 個以上にした閾値下を含む PTSD の生涯有病率は 2.2 あるいは 1.8%、12 ヶ月有病率は 1.2 および 0.9%であった。

閾値下 PTSD を含めることで有病率は 1.3 ~2.3 倍に増加した。A2 基準の削除は有病率に影響を与えなかった。閾値下を含む PTSD の生涯有病率は女性、20-34 歳の若年層に多かった。同 12 ヶ月有病率は女性、35-49 歳の中年層に多かった。C 基準を 2 個以上にした閾値下 PTSD の生涯有病率は、暴力被害、性的被害、周囲の不幸、他害の経験者で 4.5~11%と高かった。暴力被害、周囲の不幸は閾値下を含む PTSD と有意に関連していた($p<0.05$)。なお C 基準の該当症状を 1 ないし 2 個以上にした閾値下 PTSD は PTSD とほぼ同等存在すると思われた。特に女性や若年層で頻度が高かった。閾値下を含む PTSD の発症には、暴力被害、周囲の不幸、有意ではないが性的被害、他害が関連する傾向にあった。

加茂らは一時保護施設などを利用後、精神科に通院する母親とその子ども(42 組)を対象に、母子双方の精神状態および問題行動が時間経過に伴ってどのように変化するか、そして母子間でどのように影響し合うかを 1 年間の追跡調査を通じて検討した。その結果、①母親が受けた身体的暴行と性的強要の頻度が多いほど、母親の精神症状(PTSD 症状、解離症状)も悪化する、②調査開始 1 年を経過しても DV が及ぼした生活への悪影響は改善されにくく、母親の PTSD 症状も中等症レベルで維持される、③女兒の方が男児よりも精神的健康の状態は悪く、問題行動も維持される(母親評価)、④子どもの問題行動や精神状態は、母親の精神状態のみならず、母親の養育態度に対する子どもの判断(自分を養護してくれているかどうか)にも左右される、⑤母親は子どもの状態を比較的良好に認識できているが、非行的行動や攻撃的行動などの問題を、子ども自身よりも深刻に捉えている、といったことが明らかにされた。

松本らは、少年鑑別所入所者 820 名に対し、M.I.N.I.を用いた自殺傾向と外傷後ストレス障害(以下、PTSD)診断に関する構造化面接調査を行った。その結果、少年鑑別所入所者では、特に女性において自殺傾向、ならびに外傷体験とそれに関連する精神医学的問題が認められ、女性入所者の約 2 割に高度な自殺傾向が認められ、4.3%が PTSD の診断に該当することが明らかにさ

れた。また、女性の場合には、進行した反社会性の指標である「少年院入所経験」と PTSD の部分症状が有意に関連することが明らかにされた。さらに本研究では、少年鑑別所入所者の男女いずれにおいても、自殺傾向と PTSD 傾向とが有意に関連し、特に女性の場合には、partial PTSD および PTSD の診断は高度な自殺傾向と関連する可能性が示唆された。一方、様々な外傷体験のなかでも特に自殺傾向と関連するものとしては、男性の場合には「火事・天災・紛争」と「近親者の突然死」であり、女性の場合には「性的暴行」であることが明らかにされた。以上により、本研究では、少年鑑別所の女性入所者には高度な自殺リスクや PTSD 症状を呈する者が少なくなく、矯正施設といえども施設内における精神保健的介入、ならびに、対処後の地域の支援資源との連携が必要であることが示唆された。また、少年鑑別所入所者に対するトラウマケアは、社会安全のためにも、また自殺予防のためにも一定の貢献をする可能性も示唆された。

松岡らは三次救急病院に搬送される交通事故患者の精神医学的追跡研究を行い、日本の事故 6 カ月後の PTSD の有病率を明らかにしたうえで、医療技術や公衆衛生の水準および生活水準などを反映する乳児死亡率が各国間の有病率の相違と関連しているかどうかを検討した。このコホート研究では、106 人が 6 カ月後の面接調査に参加した。PTSD の診断基準を満たしたのは 6 人で、有病率は 5.7%であった。各国の乳児死亡率と事故後の PTSD の有病率との関係は、二次曲線モデルが最も妥当であった ($R^2 = 0.82$, $p = 0.01$)。日本を除けば乳児死亡率が高い国ほど事故後の PTSD の有病率が高かった。各国の乳児死亡率は事故後 PTSD の有病率は乳児死亡率と関連し、乳児死亡率は有病率推定に寄与する可能性が示唆された。

中島らは日本語版コナー・デビッドソン回復力尺度 (CD-RISC) を作成し、その信頼性、妥当性を一般成人 ($n=117$) および大学生 ($n=290$) を対象に検証した。Cronbach's α は、成人群 0.94, 大学生群 0.90, テスト-再テスト相関係数は、成人群 0.94, 大学生群 0.83 であり、内的信頼性

と時間的安定性の両方が確認された。また、K6 および、自覚ストレス尺度との間に有意な負の相関が見られたことから、併存的妥当性が評価された。また、近縁概念であるハーディネス、首尾一貫感覚、および構成要素の一部であると考えられるソーシャルサポート尺度との間には有意な中等度の正の相関があり、収束的妥当性が認められた。以上のことから、日本語版 CD-RISC の信頼性と妥当性が確認された。CD-RISC の平均得点は、成人群において大学生群より高かったが、両群とも米国の一般住民 (80.4), 精神科外来患者 (68.0) より低い値であった。CD-RISC は、欧米文化を背景に開発されており、日本人の文化的特性が反映されたのではないかと考えられる。この点については、今後は、無作為抽出による一般住民サンプルを対象とした検証が必要である。

鈴木らは平成 16 年の中越地震で被災した地域住民の精神健康について、震災後 3 年間の推移を調査し、災害 1 年後の精神健康の状態と、震災前の身体健康指標との関連を検討した。新潟県 A 市における健康診査において主要評価項目を精神健康状態 (K6: 得点のレンジは 0-24 点) として、震災 1 年後から 3 年後の推移について種々のカットオフ値で検討した。また、震災 1 年後の精神健康状態について、災害前の健診で収集された体重、血圧、生化学データといった身体健康の指標から予測因子を検討した。震災前と震災後 3 年間の健診データが照合できたものを対象に解析したところ ($n = 3,538$)、軽度ストレス状態 (K6 にて 5 点以上) のものは、震災 1 年後から 3 年後にかけて 23.4%, 20.1%, 18.1%と推移した。中程度ストレス状態 (K6 にて 10 点以上) は震災 1 年後から 5.4%, 5.7%, 3.4%と経年的に変化していた。震災 1 年後の軽度ストレス状態を予測する要因は、震災規模 (OR: 1.36; 95%CI: 1.16 to 1.60)、女性 (OR: 1.38; 95%CI: 1.15 to 1.65)、中程度ストレス状態相当を予測する要因は、中越地震における震災規模 (OR: 1.36; 95%CI: 1.01 to 1.84)、女性 (OR: 1.46; 95%CI: 1.04 to 2.06)、HbA1c (1 単位ごとの上昇) (OR: 1.36; 95%CI: 1.00 to 1.85)、重度ストレス状態については BMI (OR: 1.07; 95%CI: 1.01 to 1.15) であった。

このことから、中越地震前の健康診査における身体健康指標として、HbA1c は震災 1 年後の中程度ストレス状態を、BMI が重度ストレス状態は予測していた。

栗山らは PTSD の基盤病態を構成する恐怖記憶の潜在的想起に関する生理学的・時間生物学的特性を検討した。PTSD における侵入性想起症状やフラッシュバルブ記憶と呼ばれる潜在的な想起過程に関して、サスペンス映画記銘課題を用い、2 条件（恐怖 vs. 中性）の音声言語刺激による想起パターンを、性（男/女）、記銘時間帯（日常覚醒時間内/日常睡眠時間内）を検討要因にし、顕在的想起特性（想起度、恐怖度）および潜在的想起特性（潜在的恐怖想起度、事象関連電位）により検討した。顕在的想起特性においては、恐怖条件が一貫して性、記銘時間帯に関係なく、想起度および恐怖度が高かった。一方で、潜在的想起特性においては、日常睡眠時間帯に記銘した女性においてのみ、潜在的恐怖想起度は恐怖条件に比べ中性条件で高く、より強く恐怖情動が惹起されている特性がうかがえ、顕在想起特性とは逆の行動特性を示した。これは、女性において、情動の強い影響下では、潜在記憶能力は時間生物学的特性をもつことを示唆しており、PTSD の臨床疫学的エビデンスの基盤となる生物学的特性が明らかとなった。

3. 研究により得られた成果の今後の活用等に関する意義

本研究班は 3 年計画の 2 年度を終了したところであり、成果の活用は最終年度に待つところが大きいですが、これまでの成果から、次のような活用が期待できる。① 3 次救急実態災害医療センターに搬送される交通事故被害者の精神医学的被害の実態からは、今後の救急医療における精神医学的支援の重要性が示唆され、具体的な制度の改良の基礎資料となることが期待される。② 東京女子医大女性生涯健康センターを受診する DV 被害母子および性暴力被害者の実態からは、母子精神保健医療への応用が期待でき、されにこの研究班の結果に加えて、DV 被害母子を対象とした CBT を開発導入中であるので、実際の臨床現場への波及

効果も期待できる。③ 新潟中越大地震被災者を対象とした調査結果からは、自然災害後の対策ガイドライン作成への重要な示唆を得ることが出来、本研究班の 3 年目の課題にとって重要な資料となる。④ WHO の WMH 研究の面接データによるライフイベントと PTSD および併存疾患との関連についても、トラウマ的なライフイベントのもたらず精神医学的影響についての基礎情報と成り、今後のガイドライン作成の重要な基礎資料である。⑤ 認知行動療法研究として、PTSD に対するエクスポージャー療法の RCT を実施しているが、これはガイドラインの最終段階としての難治性 PTSD 患者への医療対応を構成する要素であるとともに、一般精神医学における PTSD 治療の推進に貢献できる。また少年鑑別所の女性入所者には高度な自殺リスクや PTSD 症状を呈する者が少なくないことは、少年鑑別所入所者に対するトラウマケアの推進のために有益な知見である。

II. 分担研究報告

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
大規模災害や犯罪被害等による精神科疾患の実態把握と介入方法の開発に関する研究
分担研究報告書

心的外傷後ストレス障害に対する持続エクスポージャー療法の無作為比較試験

分担研究者 金吉晴 1)、加茂登志子 2)、小西聖子 3)、中島聡美 1)
研究協力者 下山晴彦 4)、石丸径一郎 4)、氏家由里 2)、丹羽まどか 2)、
中山未知 2)、小菅二三恵 2)、廣幡小百合 5)、堤亜美 4)
佐合累 5)

- 1) 国立精神・神経センター 精神保健研究所 成人精神保健部
- 2) 東京女子医科大学 附属女性生涯健康センター
- 3) 武蔵野大学人間関係学部
- 4) 東京大学大学院教育学研究科
- 5) とよさと病院
- 6) お茶の水大学大学院

研究要旨：心的外傷後ストレス障害(PTSD)に対する持続エクスポージャー法 (Prolonged Exposure:PE) は、十分な治療効果があり、その効果が長期間持続する認知行動療法パッケージとして欧米では評価が確立している。本研究は日本における PTSD 患者への PE の治療効果は無作為割り付けによって検証しようとするものである。組み入れ者は治療群、対照群併せて 32 名となり、順調に進行している。結果の途中解析は行えないので、プロトコルと提示することとする。なお、日本での精神療法の効果研究としては初めて、UMIN に治療研究登録をして実施している。

A. 背景・研究目的

PTSD は生命の危険に匹敵するような危険、被害に直面した後、その体験の情動記憶が本人の意思と関係なくフラッシュ様に想起され、当時と同じ恐怖が再体験されるという現象を中核とし、それに伴って回避麻痺、過覚醒が生じ、これらが 1 ヶ月以上持続する病態である 1)。PE は、Pennsylvania 大学 Edna Foa 教授によって作成され、遷延する PTSD 症状の原因を回避 avoidance であるとの仮定の上に立ち、avoidance とは逆の直面化 confrontation を系統的に行うことによって、体験記憶の馴化 habituation、処理 processing を促進する技法である。当初は rape 被害者を主な対象としていた 8,9) が、現在では体験の種別によらず、PTSD 一般に対する治療として高く評価

されている。国際トラウマティックストレス学会による治療ガイドライン 7)、米国精神医学界によるエキスパートコンセンサス・ガイドライン 2) を始め、PTSD に対する治療法としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)による薬物療法と並んで、第一選択にあげられている。

かつては、体験直後の心理的デブリーフィング psychological debriefing が PTSD の予防に有効であるとされ、米軍マニュアル等に記されたこともあって日本でも一部に広まったが、その後 Cochrane Library を始め、この技法が無効であるばかりか時には PTSD を増加させる危険が指摘された。2005 年 11 月の Toronto における International Society for

Traumatic Stress Studies (ISTSS) において、この技法の主張者である Everly 教授を招いて討論会が行われ、同教授も自分たちの研究の evidence の不足を認め、この論争には決着がついた。

B 治療の構成

治療プログラムでは、Pennsylvania 大学 Edna Foa 教授の作成したプロトコルに従い、週 1 回として、合計 10 回の面接が行われる。所要時間はそれぞれ 90~120 分間である。ひとつのセッションの中に異なった治療課題があり、また各セッションごとに治療課題が段階的に進展するように定められている。

これまで Foa らは PE の治療プロトコルをワークショップの参加者だけに配布しており、公刊していなかったが、今春 Oxford University Press から出版の予定 5) であり、著者らがその日本版を翻訳出版の準備中である。以下に、従来のプロトコルに従い、各治療セッションの内容を紹介するが、細部については新しいプロトコルで改訂される可能性がある。なお実際のプロトコルは遙かに詳しいものであり、以下に示すのはその目次程度の概要である。

技法としては、治療の中で体験を想起させ、体験に伴う感情を十分に感じながら体験について語る想像曝露 imaginary exposure と、実生活の中で回避をしている対象を選んで、あえてそのような対象に接することによる現実曝露 in vivo exposure が主なものである。それ以外に、想起した体験内容について話し合い、被害に伴う認知の歪みを再構成するという作業 cognitive restructuring など含まれる。

全体的なプログラムを提示し、治療の中でどの様なことが行われるのか、その目的は何であるのかを説明する。トラウマ記憶を回避してきたために自然治癒が妨げられていることを説明し、その回避を解消するためにエクスポージャーが行われることを納得させる。回避が行われてきた理由を話し合い、トラウマ記憶に向き合う事への恐怖を取り除く。良く使われる説明は “memory does not hurt you (記憶はあなたを傷つけない)” である。患者はまさに、記憶を想起することそれ

自体が、再び自分を傷つけるかのように感じているのであるが、それはあり得ないと言うことを説明する。

説明は決して一方的な講義のような形ではなく、患者に自分の体験を振り返らせ、特にどのような形で回避を行ってきたのか、なぜ回避をせざるを得なかったのか、それが症状の軽減に役立ったのか、などについて具体的に振り返らせ、気づきを促しながら進められる。この段階で説明が表面的であったり難解に感じられたために患者の理解が不十分であると、後の治療で十分な安心感をもってトラウマ体験の想起を行うことができず、治療の中でも回避が生じてしまうことになる。

よく誤解されることだが、回避をせずにトラウマ記憶に向かい合うという治療は、決して恐怖に耐えることを目標とした苦行ではない。記憶を想起して不安になっても、治療の中でその不安が軽減し、想起することで自分が新たに傷つくことはないという安心感を体験させることが目標である。ここを誤ると、性急な想起を促したり、想起をして患者が大声で泣く光景を見て、一種のカタルシスが重要であるかのように誤解することになりかねない。また患者にはそもそも想起することへの不安があり、そのために回避を行い、症状が遷延化して治療を受けに来ているのであるから、エクスポージャー法の治療原理を聞いただけで不安になり、第 3 セッションでの想像エクスポージャーの導入前に強い不安を感じさせることもある。

実際、患者からは、自分は回避をしないように努力してきたという話を聞くことが希ではない。その内容を良く聞くと、強い恐怖を感じるような状況にあえて身を置いて、恐怖に耐えようとしたが失敗したと言うことが多い。つまりこれは想起に伴う失敗体験であり、このような失敗は恐怖を一層強め、回避を強化するのである。エクスポージャー法の治療原理はそれとは全く逆であり、想起に伴う不安を自分がコントロールし、耐えることができるという成功体験を積み重ねることが重要である。

同時にトラウマ体験についての情報を収集する。情報収集では、当然のことながら体験そのものについて患者自身が説

明することになるので、ある程度のエクスポージャーが自ずと含まれることになるが、この段階では一般診察における問診をやや詳しくしたにとどめ、以下のセッションにおけるような細部にわたる語りを唸がしたり、トラウマ体験時の恐怖を再体験することは求めない。

もし、この段階でのトラウマ体験の情報収集の途中で収集できないパニックが生じたり、幻覚妄想体験が生じるようであれば、PEの適用は再検討する必要がある。

呼吸法は、呼吸を重視した緩徐な呼吸によって緊張と不安を和らげるためのものである。米国ではPEは心理士によって行われることが多く、不安に対する投薬を行うことができないこともあってか、呼吸法が重視される。投薬に比べると患者が自分で不安をコントロールしている実感が得られるという利点がある。

第3セッション以降に行われる想像エクスポージャーは、この治療法の核心であり、もっとも患者の負担の大きい部分なので、ここまでの治療が適切に行われていることが重要である。この回で始めて、想像エクスポージャーの説明と導入がある。第1セッションで想像エクスポージャーについて簡単に説明はしてあるのだが、第2セッションでは全く触れていない。この回に詳しい説明をして、ただちに実施することになる。

初回の想像エクスポージャーでは、患者が順調に話すことはまず無い。多くは感情がこみ上げてきて言いよんだり、話すことを回避したり、あるいは他人事のように淡々と事件の外枠だけを話す、などの反応が見られる。想像エクスポージャーは、患者が体験記憶に感情的に適切に触れながら、体験について話すことを促していく技法である。想像エクスポージャーの最中には、治療者は患者と対話をするのではなく、患者が事件記憶を再体験し、それについて話すことを促したり、患者が内診の恐怖に打ち勝って話し続けていることに対する支持的なコメントを挟むが、想起の流れを妨げるようなことは言わない。

その際にも問題となるのは感情的な関与の程度によって新たな回避が生じることである。すなわち、体験当時の感情を

強く再体験し、コントロールができなくなるために語ることが妨げられるという overengagement、また感情を切り離し、体験の表面的な概要だけを他人事のように、一見平静に語り続けるという underengagement である。それらを調整するための手段として、開眼、閉眼や、現在時制、過去時制の使い分けを行ったり、治療原理の再説明を行う。

想像エクスポージャーの最中には治療者は基本的に、通常の方法で行われるような治療的なコメントは発しないが、想像エクスポージャーが終了した後に、体験内容と想像エクスポージャーそれ自体の過程を振り返ってコメントを行う。想像エクスポージャーによって実際に不安が終了した場合、不安が軽減しなかった場合などによって、治療者が与えるべきコメントがプロトコルに定められているが、いずれにしても初回の想像エクスポージャーは患者にとっても大きな体験であり、患者に対して情緒的なサポートを与えることによって、次回以降の想像エクスポージャーの内容を深めていくことが期待される。

C. 今回の RCT の特徴

プロトコルに記載されていない点を補足する。治療は国立精神・神経医療研究センター、東京女子医大女性生涯健康センター、武蔵野大学心理センターにて行っている。PEのSV資格を持っているのは金吉晴、小西聖子であるので、各治療が適切に遂行されているかどうかはこれら両名が監督、指導をしている。TAUは東京女子医大女性生涯健康センターでは実施している。評定者は治療者チームとは独立とし、東京大学下山研究室等の大学院生に対して広幡によるCAPS評価の講習会を行い、その後、実際の評定面接テープ5本を聞いて評価者間一致度を検定している。患者には2名同席での評価を行い、不一致の項目についてはその場で評定の問題をチェックし、解決できない場合には広幡が評定の録音テープを聞いて判断する。また10回の評定に1回の割合でランダムに評定テープを広幡が聴き、評価の問題点がないかを確認している。

参考文献

1. Foa EB, Hembree EA, Rothbaum BO: Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Emotional Processing of Traumatic Experiences, Therapist Guide (Treatments That Work). New York, Oxford University Press, 2007
2. Foa EB, Hembree EA, Cahill SP, Rauch SA, Riggs DS, Feeny NC, Yadin E: Randomized trial of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder with and without cognitive restructuring: outcome at academic and community clinics. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73(5):953-64
3. Rothbaum BO, Cahill SP, Foa EB, Davidson JR, Compton J, Connor KM, Astin MC, Hahn CG: Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2006; 19(5):625-38
4. Schnurr PP, Friedman MJ, Engel CC, Foa EB, Shea MT, Chow BK, Resick PA, Thurston V, Orsillo SM, Haug R, Turner C, Bernardy N: Cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder in women: a randomized controlled trial. *Jama* 2007; 297(8):820-30
5. Foa EB, Cahill SP: Psychological therapies: Emotional processing, in *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Edited by Smelser NJ, Baltes PB. Oxford, Elsevier, 2001, pp12363-12369
6. フォア・ヘンブリー・ロスバウム(著) 金吉晴・小西聖子(監訳) PTSDの持続エクスポージャー療法:トラウマ体験の情動処理のために 星和書店 2009 (Foa, Hembree, & Rothbaum, *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Emotional Processing of Traumatic Experiences Therapist Guide*, Oxford University Press, NY, 2007)

PTSDに対する持続エクスポージャー療法の有効性に関する無作為割り付け研究試験 Randomized controlled trial on the efficacy of the prolonged exposure therapy for PTSD

実施計画書

1. 試験の背景

対象疾患:外傷後ストレス障害(posttraumatic stress disorder: PTSD)。本疾患は、生命が危険にさらされるような強い恐怖を体験した後、その体験に関する侵入的思考や侵入的想起、外傷の出来事を想起させる刺激の回避、感情麻痺、過覚醒などの症状が生じた状態である。PTSDは人口の約8%に発生し、最大50%の患者が慢性経過をたどる(Kesslerら、1995;Breslauら、1991;Kesslerら、2000)。最新の大規模な米国の疫学調査によれば、人口の12%の人が20年以上にわたりPTSDが続いている(Breslauら、1998;Kessler、2000)。なお、川上らの調査に依れば、山口、長崎などの地域で20-34才の人口の生涯有病率は3%(DSM-IV基準)、または4.1%(ICD-10基準)である。PTSDが身体疾患の危険因子であるというエビデンスも増加している(SchnurrとGreen、2004)。PTSDは不安障害全体の中で最も経済的損失が大きく、特に、かなりの休業および/または労働力の損失を伴うことがわかっている(Greenbergら、1999)。PTSDは、世界的に重大な公衆衛生問題になろうとしている(Davidson、2001)。世界保健機関の予測では、PTSDに係わる世界的負担は今後20年間に劇的に増加することが示唆されており、道路交通事故、戦争による負傷、およびその他の暴力によって引き起こされるPTSDは、全世界の障害原因の上位12位に入ると予想されている(MurrayとLopez、1997)。

PTSDの従来の治療法とその問題点:PTSD治療の第一選択は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)と持続エクスポージャー療法(prolonged exposure therapy: PE)などのPTSDに特化した認知行動療法であり、これらは諸外国におけるRCTによってその効果が確認されている。しかし日本では、RCTによって治療効果が確認されたPTSDの治療法は存在していない。なお、SSRIについては、The National Institute for Health and Clinical Excellenceによるガイドラインではその治療効果の検証は不十分とされているが、PEについては同ガイドラインを含め、国際トラウマティックストレス学会や米国精神医学会のPTSD治療ガイドラインで、治療の第一選択として常に推奨されている。研究代表者は、2005年にPEの創始者であるPennsylvania大学精神科Edna Foa教授を日本に初めて招聘し、ワークショップを主催し、それ以降PEの治療経験を積み、同教授の下で研修し、日本でのワークショップ開催を許可され、2007年10月に国立精神・神経センターで4日間の研修コースを主催した。これまで共同研究者を含め、約30例のPTSD患者をPEによって治療し、90%以上の寛解率を上げている。しかしその治療効果について、日本ではまだ対照群を用いた研究が行われていない。PEは時間および労力の上で、治療者、患者双方にとって負担の大きい治療であり、今後この治療法によってPTSD治療を推進するためには、対照群を用いた確実な効果研究が必要である。

2. 試験の目的と必要性

PTSDを対象疾患とし、通常の治療(treatment as usual)を対照群とし、通常の治療にPEを加えた場合の治療群とのあいだの効果を、無作為割り付けによって、治療終了時と終了後3ヶ月の時点で、盲検をかけた評価者によって比較検討する。評価項目は、CAPSによるPTSD重症度である。これにPTSD診断、他の精神症状、指尖脈波による生理状態、記憶検査、細胞免疫、唾液中コルチゾルを測定し、副次的な効果指標とする。これにより、一般外来治療にPEを加えた場合の治療効果を検証する。日本ではPTSD治療に関しては、薬物療法を含め、RCTによって効果が確認されたものは全く存在していない。PTSDへの社会的関心は高まっており、今後治療を求める患者数の増加が予想されるが、PEは患者、治療者にとって負担の大きい治療法であるため、その普及のためには治療効果を科学的に十分検証することが必要である。

3. 治療方法の概要

PEとは、認知行動療法の一つで、トラウマ記憶への持続的な直面化を通じて、恐怖への馴化と認知の修正を行うものである。そのために、治療セッション中の想像エクスポージャーを通じてトラウマ体験とその時の情動を喚起し、自宅でもそのテープを聞いてエクスポージャーを続けるとともに、現実エクスポージャーとして、恐怖のために回避している状況への段階的な接近を行うものである。治療は、所定の研修コースを受講した治療者が担当し、原則として全てのセッションはビデオ記録され、指導者のモニタリングと助言を受ける。同治療法はトラウマ

記憶を賦活するため、治療の途中で一時的に症状の悪化が見られることがあり得る。

4. 対象患者

(1) 選択基準:

- CAPSでPTSDの診断基準を満たし、かつCAPS得点が40点以上
- PTSDの罹病期間が6ヶ月以上
- 外傷体験が対人暴力(性暴力、配偶者間暴力、その他傷害など)
- 外傷体験が15才以降
- 性別:女性
- 年齢 16歳~65歳
- 通院が可能な圏内に在住している
- 自宅にて毎日2時間の課題が可能な者
- 日本語を母国語とする

(2) 除外基準:

以下の事項について可能な限り具体的に数値で表現する。また、各条件の設定根拠について記載する。

- 次の精神疾患が併存している(統合失調症、双極性障害、アルコール・薬物関連障害、人格障害A群)
- 緊急に治療を要する精神症状の存在(重度のうつ症状、自傷行為、自殺企図等)
- 治療に支障のある身体疾患の存在
- てんかん発作の既往があり脳波が正常化していない者
- 妊娠中
- 非識字等調査内容や説明における理解が困難なもの
- すでにエクスポージャーの要素を含む社会心理療法(EMDRも含む)を受けたことのある者
- PTSD診断が有利になるような訴訟の継続中または3ヶ月以内に予定されている者(ただし離婚訴訟・調停は除く)
- 過去6ヶ月以内の自殺企図または深刻な自傷行為(縫合を必要とする切創、意識を消失する加量服薬、他者を威嚇するためなどの操作的な自傷等)
- 他の臨床治験に参加中の者
- その他、研究責任者、研究分担医師が被験者として不適当と判断した患者(知的能力の低下、意識障害、治療契約の遵守の不良、不安定な家庭環境など)

5. 被験者に説明し同意を得る方法

- 倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。
- 患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得る。

6. 試験の方法

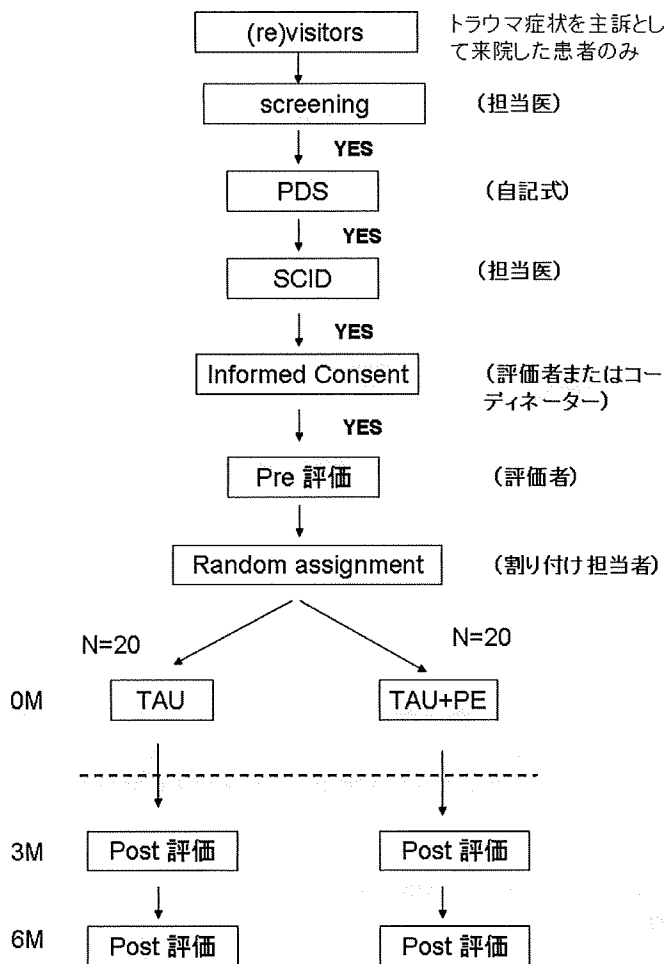
以下の項目について記載すること。

(1) 試験の種類・デザイン

- 評価者に盲検をかけたランダム化比較試験、探索的臨床試験
- 臨床介入が認知行動療法であるため、被験者と治療者に盲検をかけることは不可能。先行研究から α の過誤については有意差を以って棄却できると予想されるが、 β の過誤についてはやや不明確さが残るため、探索的臨床試験とした。なお、 β の過誤については推定の根拠とすべき臨床研究データが日本に存在しないため、まず各群20例で試験を行い、その結果にもとづいて大規模な臨床研究をデザインし、行なう計画である。

(2) 試験のアウトライン(試験のフローチャート参照)

- 休薬期間なし。前観察期間なし。治療期間はPE群、対照群とも3カ月。後観察期間なし。追跡期間3カ月。試験を中止した場合に追加期間は置かない。



(3) 被験者の試験参加予定期間

- 事前評価、治療、追跡を含め、合計で6ヶ月間。

(4) 治療法の期間、内容等

- Edna Foaによるプロトコルに従い、1回90分のセッションを毎週1回、10セッション行なう。治療中は両群とも、自記式の質問紙 (IES-R, BDI) を用いて状態像の変化をチェックする。これらによって状態像の変化を患者がモニタリングし、治療者と話し合うことはPEの治療上必要であるため、この質問紙の結果は治療者にその場で開示される。ただしIES-R, BDI得点は治療効果を判定する指標ではない。PE治療は、Edna Foaのプロトコルに従って、セッション中には想像エクスポージャーを行ない、セッション間には、毎日、セッションのテープを自宅で聞き、現実エクスポージャーの課題を30分行なう。

(5) 併用療法に関する規定

- 併用療法: PTSDへの通常治療 (treatment as usual) を行なう。1回の治療時間は15分以内とする。投薬内容に制限は設けない。
- 併用禁止薬 (療法): 通常治療においては、被害体験の想起を促す心理介入は行なわない。また治療期間中は、入眠剤以外の処方内容 (薬種、用量) を変更してはならない。但し症状悪化時に、抗精神病薬、抗不安薬を投与することは認められる。投与については記録に残し、連用させない。

3) 併用注意薬(療法):なし。

(6) 症例登録、割付方法

- 研究責任者あるいは研究分担医師は、1) 文書による同意を取得する。2) 研究責任者が保管する被験者識別コードリストに、同意取得日および被験者と被験者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。3) 被験者識別コードを用いた症例登録書を、試験事務局に提出する。
- 被験者の各治療群への割付は、中央登録方式にて行う。研究事務局は、研究責任者から得られた登録情報を、割付担当者に送付する。割付担当者はランダム割付を行い、症例登録順に順次各治療群に割付け、治療群名を記載した割付確認書を研究事務局に発行する。割付は割付担当者のみが行い、研究責任者および共同研究者は関与しない。割付は最小化法による動的割付を行う。割付因子はCAPS得点(70点未満、70点以上)、DES得点(500点未満、500点以上)、原因となる被害(単回性の暴力、持続性の配偶者間暴力)の3つとする。
- 研究事務局は、ランダムに割り付けられた結果(中央割り付け)を受け取り、患者本人に通知するとともに、TAUの担当主治医ならびにPE担当者に知らせ、スケジュール調整をする。

7. 評価項目

- (1) 主要評価項目(Primary endpoint)
 - CAPSによるPTSD症状の重症度
 - TAUで12週間観察時の症状の減少度を30%とする。PEのこれまでの代表者の治療研究の成績では80%の減少度であるが、これを60%とし、それぞれの分散を20とすると、両群でN=20の場合、対応のないT検定でのpowerは100%となる。
- (2) 副次的評価項目(Secondary end- point)
 - CAPSによるPTSD診断の有無
 - PTSD症状以外の心理症状 STAI, SCL-90R, WHOQOL, PTCI
 - 安静時血中コルチゾール濃度
 - 安静時自律神経機能
- (3) 基本心理情報
 - 治療前後でDES, TCI, IES-R, BDI, PDS, K6/K10, MINI, SCID(PTSD)、性ホルモン
- (4) 安全性評価項目
 - 両群とも、毎回のTAUの治療毎にMINIの自殺の危険評価項目を用いて、自殺の危険度を評価する。除外基準に挙げられた自殺企図、未遂行為が生じた場合はPEを中止とする。

8. 観察および検査項目

- (1) 患者背景:カルテ番号、ID番号、患者イニシャル、性別、生年月日、人種、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、原病歴、前治療
- (2) PE治療実施記録
- (3) TAU実施記録:投薬内容、治療日時、時間。
- (4) 精神・心理測定:毎回の治療毎にPTSD症状をIES-Rによって、抑うつ症状をBDIによって、測定する
- (5) 有害事象の確認:PEは心理的介入であり、これまで生物学的な有害事象は報告されていない。ただしトラウマ体験の記憶を賦活するために一時的にPTSD症状が悪化する場合があるが、その場合でも予後には影響を与えないので、基本的にこれは有害事象ではない。ただし、一般論として精神症状が悪化した時に生命に危険がおよぶ有害事象としては深刻な自殺念慮がある。深刻な自殺念慮については、毎回の面接で、構造化面接であるMINIの自殺評価項目を用いて確認する。これ以外に、PEとの関係が不明であっても、好ましくないすべての事象は有害事象として扱う。有害事象は、TAUを担当する主治医が判断し、研究代表者に報告する。
- (6) 血圧・脈拍数
- (7) 血液検査:細胞性免疫^a
- (8) 唾液検査:唾液中コルチゾール
- (9) 血液生化学検査:血液分画
- (10) 尿検査:施行しない
- (11) その他の特殊検査

