

材としては、スーパービジョン、ケースカンファレンス、陪席など直接指導を希望する治療者が多かった他、教材としてはDVDや症例集など治療の実際がわかるものが望ましいという回答が寄せられた。

#### D. 考察

##### 【効果研究】

現時点ではまだすべての対象のフォローアップ面接が完了していないため、データの詳細な検討は今後行っていきたいが、全体としては、治療終了後1年間無治療でも短期治療で得られた効果が概ね維持されていると言える。

国際的なデータでは、IPTの短期治療を受けた患者は、治療終了後もその効果が伸び続け、1年後の時点では、先行して高い寛解率を示していたCBTとの間の有意差がなくなり、6年後までフォローアップすると、CBTよりも高い寛解率を示すようになることが示されている。本研究の対象も、解離症状の影響が強かった2例を除けばSAS-SRに示される心理社会機能が治療終了後も改善していること、過食が生活の大半を占めている対象数が1年の間に減っていることから、治療効果の中には終了後に伸びている要素もあると考えられる。

1年後のフォローアップ面接まで、対象は、原則として追加治療を控えるように要請され、それは実際に守られた。1年後のフォローアップ面接終了後に追加治療を求めてきた患者を見ると、その1年間に、治療終了時には想定されていなかったような大きなライフイベントに見舞われるなど、治療が必要となる局面があったようである。

小さなライフイベントについては治療で得たスキルを用いて自らのソーシャルサポート内で解決することがさらなる効果につながっていきうるが、大きなライフイベントの場合は、そのタイミングで治療的介入を行っていれば予後も異なっていた可能性があり、追加治療の是非についてもさらなる検討を加える必要がある。なお、大きなライフイベントに見舞われた一例については、電話相談を1回受けただけで状態を改善させていることから、追加治療は強度と頻度の低いものでも十分効果を発揮する可能性がある。

なお、1年後フォローアップ時に治療開始前よりも著しく(0.5以上)SAS-SRのスコアが悪化した対象は、SCID施行時には解離・回避症状のために認識されていなかったトラウマ関連障害を有していたが、今回のフォローアップ調査の呼びかけに無反応であった1例も、治療中盤以降にトラウマ体験によってPTSDを発症していた。本来はそこで本研究から脱落しPTSDに焦点を当てた治療契約をすべきであったとも考えられ、トラウマに関連した摂食障害症例については、マニュアル上もさらなる配慮が必要であると考えられる。

追加治療で明らかになったことの中には、アスペルガー障害を持つ患者が対象に含まれていたことがある。現時点までには、アスペルガー障害を持つ患者に対するIPTの適用について何らかのエビデンスがあるわけではないが、臨床経験からは、言語を用い、感情に根づく治療を行うIPTでは、アスペルガー障害を持つ患者に対して自ずと配慮すべきことがあり、実際に追加治療の中ではアスペルガー障害に対する心理教育

も同時に行っている。残念ながらこの知見は研究終了後の追加治療の中で見出されたものであるため、今後は研究計画に発達障害のスクリーニングを含めることも検討する必要があると考えられる。

これらの課題（ネガティブなライフイベントの多さ、トラウマ関連障害、発達障害）は、本研究の制約として考慮されていた、自由診療クリニックゆえにより重症な患者が対象となっている可能性を反映したものであるとも言える。しかし、摂食障害患者においては、そのような条件を伴う患者が一定割合存在することも事実である。今後、これらの点を踏まえて、スクリーニングをより充実させることによって短期治療の効果が十分に見込まれる症例とより長期にわたる治療が必要となる症例の鑑別を行っていくと同時に、短期治療終了後のネガティブなライフイベントに対してどのような形で介入が望ましいかを検討することによって、短期治療の効果をより安定させることができると考えられる。

これらの制約があり、また、単一の治療者による治療の部分的なデータに過ぎないが、16回の短期治療における効果が無治療のまま1年後にも概ね維持され、心理社会機能も改善されているという結果は臨床的な意味があると考えられる。

#### 【均霑化研究】

入門者においても、実践者においても、何のトレーニングも受けていない群が一定割合含まれていること、それぞれの精神療法についても正式なトレーニングを受けている人はむしろ少ないことから、IPTの均霑化プログラムにおいては精神療法の基本

的な要素の扱いについても検討すべきだということが示唆される。

IPTの普及においては、一般書を中心に、書物による影響が大きいようである。また、学会で講演を聞く、同僚に聞くという形で初めて知った人も少なくなく、普及のプロセスが始まりつつあると言える。

IPTについて難しいと感じるところは、入門者・実践者ともフォーミュレーションを挙げる人が最多であるが、実践を重ねてグループスーパービジョンに6回以上参加している治療者においては、その問題意識はフォーミュレーションと治療焦点の維持にほぼ集約されてくることが示されている。実践者の方がもとの精神療法経験年数も長いため、肯定的治療姿勢の維持という基本的な課題がすでに達成されている可能性もある。また、期間限定での終結という課題は、国際的にも指摘されていることだが、当初困難に感じられても実践の中で困難感が払拭されてくる種のものである。今後均霑化のプログラムを作るに当たっても、フォーミュレーションと治療焦点の維持に重きを置く必要があると示唆される。

#### E. 結論

本研究の結果からは、我が国における神経性大食症に対して、IPTが、短期治療により効果があるのみならず、その効果が治療終了後も持続する可能性が示唆された。今後、治療者の養成を進め、複数の治療者による、より大規模な無作為化臨床研究を行う必要性が示唆されると同時に、治療マニュアルについても、特にトラウマ関連や発達障害関連について、また、治療終了後

のライフイベントへの対応について、さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

水島広子

対人関係療法 (IPT)

別冊・医学のあゆみ 最新うつ病のすべて  
医歯薬出版株式会社 東京 121-124,2010

水島広子

うつに対する対人関係療法 (IPT)と漢方  
漢方と最新治療 19(3),195-199, 2010

水島広子

サリヴァンと対人関係療法 (IPT)  
治療の聲 11(1), 41-45, 2010

水島広子

若年うつ病の対人関係療法 (IPT)  
精神科 17(6), 581-585, 2010

2. 学会発表

水島広子

教育講演 うつ病の対人関係療法  
第7回 日本うつ病学会総会 2010年6月  
12日 金沢

水島広子

双極性障害の対人関係・社会リズム療法 (I  
P S R T)

第1回 ISBD Japanese Chapter Meeting  
第7回 日本うつ病学会総会 2010年6月  
12日 金沢

水島広子

教育講演 肥満症患者に精神的サポートを  
提供する上で必要な基本姿勢

第3回 日本肥満症治療学会学術集会  
2010年9月10日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も  
含む)

なし

参考文献

1. 水島広子. 対人関係療法 (IPT) の有効性に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)精神療法の実施方法と有効性に関する研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010:76-82.

2. 水島広子. 対人関係療法マスターブック —効果的な治療法の本質—. 東京: 金剛出版; 2009.

3. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version (SCID-CV). Washington, DC American Psychiatric Press.; 1997.

4. Garner DM. The Eating Disorders Inventory-2 professional manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1991.

5. Fairburn CG, Cooper Z. The

- eating disorder examination. In: Fairburn CG, Wilson GT, editors. Binge eating: Nature, assessment and treatment. 12th ed. New York: Guilford Press; 1993. p. 317.
6. Beck AT, Steer RA. Manual for the Beck Depression Inventory-2. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1996.
  7. Weissman MM, Bothwell S. Assessment of social adjustment by patient self-report. Arch Gen Psychiatry. 1976 Sep;33(9):1111-5.
  8. Parker G, Tupling H, Brown LB. A parental bonding instrument. Br J Med Psychol. 1979;52:1-10.
  9. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry. 1993 Dec;50(12):975-90.
  10. Olson DH, Portner J, Lavee Y. Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales III (FACES-III). St Paul: University of Minnesota Press; 1985

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
水島広子			摂食障害の不安に向き合う 対人関係療法によるアプローチ	岩崎学術出版社	東京	2010	
水島広子			対人関係療法でなおす 社交不安障害	創元社	大阪	2010	
水島広子			DVD版 対人関係療法の 実際	創元社	大阪	2010	
水島広子			対人関係療法でなおす 双極性障害 — 躁うつ病への 対人関係・社	創元社	大阪	2010	
水島広子	うつの対人関係療法	下田和孝	脳とこころのプライマリケア うつと不安	シナジー	東京	2010	455-460
水島広子	対人関係療法	上島国利、平島奈津子	治療者のための女性の うつ病ガイドブック	金剛出版	東京	2010	279-288
水島広子			対人関係療法でなおす 気分変動性障害	創元社	大阪	2010	
水島広子			トラウマの現実に向き合う セッションを放手すること	岩崎学術出版社	東京	2010	

水島広子	摂食障害に対する対人関係療法 (IPT) とその応用	西園マールハ文	専門医のた めの精神科 臨床リミ ュール28 摂食障害 の治療	中山書店	東京	2010	82-91
水島広子	対人関係療法 (IPT)	大野裕	うつ病治療 ハンドブッ ク	金剛出版	東京	2011	271-276
水島広子			対人関係カ ウンセリン グ (IPC) の 進め方	創元社	大阪	2011	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
水島広子	対人関係療法 (IPT)	別冊・医学のあ ゆみ 最新う つ病のすべて		121-124	2010
水島広子	うつに対する対人関係療法 (IPT) と漢方	漢方と最新治 療	19(3)	195-199	2010
水島広子	サリヴァンと対人関係療法 (IPT)	治療の聲	11(1)	41-45	2010
水島広子	若年うつ病の対人関係療法 (IPT)	精神科	17(6)	581-585	2010

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

（分担）研究報告書

精神療法の有効性の確立と普及に関する研究

研究協力者 舘野 周

【研究要旨】認知行動療法によりうつ病が改善することは、行動観察などに基づいた症状評価により認められている。しかし、その効果を裏付けるバイオマーカーなどの客観的指標はまだ確立されていない。このため、認知療法に特異的な作用機序及び治療効果の客観的指標を探索するために、認知行動療法実施前後の脳活動の変化を機能的MRIを用いて検討した。うつ病の改善に伴って変化することが予想される「低い自尊心」「非機能的思考」を評価する課題を健常者と少数のうつ病患者を対象に実施したところ、うつ病患者では、認知行動療法実施前には、内側前頭前皮質の活動は健常者と逆のパターンを示し、認知行動療法終了時には健常者と同じパターンを示した。この事から認知行動療法に特異的な脳活動の変化を機能的MRIで評価できる可能性が示されたと考える。今後は対象となるうつ病患者数を増やすとともに、他の治療法による脳機能変化とも比較検討を行っていきたい。

A. 研究目的

認知行動療法による脳活動の変化を評価する事で、治療による特異的な作用部位および治療効果の客観的指標を確立する。

B. 研究方法

認知行動療法実施前後の脳活動の変化を評価する機能的MRI用課題を健常者を対象として作成する。作成した課題を用いてうつ病患者に対して認知行動療法の実施前後での変化を評価することで、治療特異的な脳活動の変化を評価する。

C. 研究結果

うつ病により変化することが予想される低い自尊心、非機能的思考を評価する課題を作成した。23名の健常者を対象として、その課題を用いて機能的MRI検査を実施した。「低い自尊心」課題は内側前頭前皮質、前部帯状回の活動の亢

進を示した。「非機能的思考」課題は、健常者では内側前頭前皮質の活動は、機能的思考をしている間は亢進せず、非機能的思考をしている間は亢進をした。うつ病患者1名では、認知行動療法開始前は内側前頭前皮質の活動は健常者とは逆のパターン、認知行動療法終了時のうつ病患者は健常者と同じパターンを示した。

D. 考察

認知行動療法により脳内の特定の部位の脳活動が変化する事が示唆された。少数例ではあるが、治療により特徴的な変化がある事は、今後治療効果の客観的指標を作成しうる可能性が示されたと考える。

E. 結論

うつ病における認知行動療法の治療は、脳活動の点からも評価しうる可能性が示された。

F. 研究発表

- ① 論文発表 なし
- ② 学会発表 藤澤洋輔、八幡憲明、野守美千子、神山貴弘、森田健太郎、増岡孝浩、舘野周、川島義高、大久保善朗：  
自尊心の神経基盤の探索：機能的MRIによる検討 第7回  
日本うつ病学会総会、2010.6、  
富山

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

精神療法の有効性の確立と普及に関する研究

研究分担者 岩田仲生 藤田保健衛生大学医学部精神医学講座

#### 研究要旨

精神療法は精神疾患における主要な治療法であるにもかかわらず、その生物学的メカニズムについての報告は乏しい。本分担研究の目的は、遺伝子からアプローチすることで精神療法の生物学的側面を解明することにある。本年は、その最先端の調査に加え、サンプリングの整備を図った。また、既に開始している薬理遺伝学の研究を押し進めることで、薬物療法の治療効果予測因子同定をめざす。精神療法を補填する効率的な治療方法の選択を提案することも大きな目的とし、研究を推進していく。

#### A. 研究目的

大うつ病性障害をはじめとした精神疾患の治療の特徴は、精神療法が大きなウェイトを占めていることであり、薬物療法とともに治療の2本柱と言える。しかし、現在までに精神療法の生物学的研究はほとんど行われておらず、確固たる結果は得られていない。理由としては、1) 精神療法は薬物療法と異なり、脳内の神経伝達物質に直接作用する介入を行うわけではないため、生物学的証左に結びつけにくいと一般的に考えられている、2) 精神療法がいわゆる記述的な精神医学に分類されることが多く、生物学的精神医学と相容れない雰囲気が存在する、などという理由が考えられる。一方、薬物

療法は、例えばうつ病のモノアミン仮説、統合失調症のドーパミン仮説など、薬物プロフィールから多くの仮説が提案され、精神薬理学の隆盛をみている。また、遺伝子多型から薬剤の効果や副作用を予測しようとする試み、薬理遺伝学的研究も分子遺伝学の進展とともに盛んとなり、数多くの報告がなされている。

近年精神療法、特に認知行動療法（CBT）は、多くの精神疾患に対し、明確な治療効果に対するエビデンスが示され、今後積極的な展開が切望されている。また、その生物学的基盤が着目されつつあり、主に画像研究などで精神療法による脳機能変化などが示されてきている。しかし、現状のままでは不

十分であり、認知行動療法を積極的に導入するためにも、さらなる生物学的基盤を探索する研究は必須であると考えます。

本研究における最終目標は、CBTの生物学的基盤に着目するべく、CBT治療の効果を予測する遺伝子の同定である。一方で、薬物療法の効果を効率的に得られる患者に対して、最初から面接時間がかかる認知行動療法を積極的に行うことは、医療経済的にもベネフィットが低い選択と言える。すなわち、そのような患者には当初薬物療法を積極的に行い、その後再発防止に対するエビデンスを持つ CBTを地固めで行うのが効率的である。従って、サンプリングをすでに開始している抗うつ薬の薬理遺伝学的研究も同時に行い、より効率よい治療選択の予測因子を同定することを目指す。本年度は、その目標に向け、文献検索、学会にて最新の状況を調査するとともに、我々が行っている selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI)のうつ病に対する薬理遺伝学を進めていく。

## B. 研究報告

### 1) うつ病患者の SSRI 治療反応性における薬理遺伝学的研究

本研究は、藤田保健衛生大学の倫理審査委員会の承認を得た上で、患者から文書による十分な説明と書面による同意を得た上で行われている。大うつ病性障害の患者に、Fluvoxamine を単剤投与し、初診時と 6 週後でうつ病スケールである Hamilton Depressive Scale(HAM-D)の改善率を測定する。同時に患者から DNA を採取し、遺伝子多型と改善率との関連を検討する。

### 2) XII<sup>th</sup> International Society for the Study of Personality Disorder (ISSPD)での調査

本学会では、特に personality disorder とその認知行動療法について数多く報告される。特に遺伝学的アプローチを組み入れたシンポジウムが開催され、本学会に参加し、その最前線を把握する。

### 3) CBT 施行患者の DNA 収集

現在、CBT の治療反応性が遺伝子多型で予測できるかどうかを検討するため、本班研究に参画されている研究者にサンプル収集を提案している。本目的のために、現在倫理審査委員会の承認を諮る準備を行っている。

## C. 研究結果

### 1) 薬理遺伝学的研究

現在までのところ、約 210 名のサンプリングが終了している。過去に様々な候補遺伝子について検討してきたが、本年度は、serotonin 2A receptor (*HTR2A*)、Nitric oxide synthase 1 (*NOS1*)、Translin-associated factor X (*TSNAX*)、sigma 1 receptor (*SIGMAR1*)を候補遺伝子として検討し、唯一 *HTR2A* の一塩基多型で有意な関連を得た(Kishi et al, *Nuromol Med*, 2010)。

### 2) ISSPD

2011年3月1日から4日までオーストラリアのメルボルンで annual meeting が開催された。とくに、personality disorder の生物学的側面を報告したシンポジウム「Genetic strategies for borderline personality disorder (BPD)」について報告する。本シンポジウムでは、3人の authority が報告を行った。まず、McLean Hospital の Dr. Gunderson が BPD を含めた大規模家系研究を報告した。着目すべきは、BPD の遺伝率が過去に報告されているものより高く、55-74%を示していた。このことは、今まであまり行われ

ていなかった BPD の遺伝子研究の促進が必要であることを示す結果である。次に発表したのは Gutenberg 大学の Dr. Mobasche で、候補遺伝子である Dopa Decarboxylase と BPD の関連研究 (BPD=475, Control 632) を報告した。そのうち、intron にある SNP rs12718541 が有意な関連を示した (P=.010, OR=1.3)。最後は、Mount Sinai School of Medicine の Dr. Siever が、複数の候補遺伝子についての関連研究を報告した。いくつかの下位項目との関連を示したが、サンプル数が少なく (235BPD, 158 control)、解釈には留意が必要であろう。

## D. 考察

本薬理遺伝学的研究により、いくつかの予測因子となる可能性のある遺伝子が同定されてきた。しかし、限られたサンプル数であるために、擬陽性の可能性も十分に考えられる。従って、確定的な結果を得るためには、より大規模なサンプル数を用いた追試が必要である。また、最近報告されたメタ解析では、旧来の候補遺伝子であるセロトニントランスポーター遺伝子 (*SLC6A4*) の多型 5HTTLPR が

最も有意としている(Kato et al, *Mol Psychiatry*, 2010 p473-500) (図 1)。以前、少数サンプルで行った予備的研究では、5HTTLPR に関連は認められなかったが、来年度は再度この多型について評価をし、メタ解析のアップデートを行う予定である。また、ISSPD でも *personality disorder* の遺伝子研究の有用性が報告され、常に update していく必要がある。

#### E. 結論

現在までに精神療法と直接関連する生物学的基盤、遺伝子は同定できていない。しかし、少しでもその目的に到達するよう今後サンプリングをすすめる。また、医療経済的にもベネフィットの大きい治療法選択（薬物療法→CBT や最初から CBT など）を予測するためにも、さらなる薬理遺伝学的研究が必須であり、今後も同様に推進していく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. Okumura, T., et al., *Genetic association analysis of functional polymorphisms in*

*neuronal nitric oxide synthase 1 gene (NOS1) and mood disorders and fluvoxamine response in major depressive disorder in the Japanese population.*

*Neuropsychobiology*, 2010. 61(2): p. 57-63.

2. Okuda, A., et al., *Translin-associated factor X gene (TSNAX) may be associated with female major depressive disorder in the Japanese population.*

*Neuromolecular medicine*, 2010. 12(1): p. 78-85.

3. Kishi, T., et al., *Association analysis of SIGMAR1 with major depressive disorder and SSRI response.*

*Neuropharmacology*, 2010. 58(7): p. 1168-73.

4. Kishi, T., et al., *HTR2A is associated with SSRI response in major depressive disorder in a Japanese cohort.*

*Neuromolecular medicine*, 2010. 12(3): p. 237-42.

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

☒ 1

## Pharmacotherapy and gene for depressive patients (PGt)

- SSRIを中心(こ)intensive(こ)search
- Meta analysis (Molecular Psychiatry 2010)  
– 5HTTLPR in 5HT transporter gene



