

201224055A

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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大野 裕

平成25(2013)年3月

総括研究報告 目次

I. 総括研究報告

1. 精神療法の有効性の確立と普及に関する研究…………… 大野 裕 3

II. 研究分担報告

1. うつ病に対する認知行動療法の効果研究…………… 中川 敦夫 11
2. うつ病に対する精神療法のネットワークメタアナリシス…………… 古川 壽亮 19
3. 精神療法の有効性の確立と普及に関する研究…………… 岡本 泰昌 30
4. 慢性うつ病に対する集団認知行動療法の有効性の確立と普及に関する研究
…………… 仲本 晴男 45
5. 精神療法の有効性の確立と普及に関する研究…………… 舘野 周 48
6. 精神療法の有効性の確立と普及に関する研究…………… 岩田 仲生 50
7. 社交不安障害の個人認知行動療法の治療有効性に関する研究 …… 清水 栄司 54
8. 複雑性 PTSD に対する認知行動療法の導入と指導体制の検討 …… 金 吉晴 60
9. 児童の不安障害に対する認知行動療法の有効性の検討…………… 元村 直靖 71
10. 精神療法の実臨床場面での有効性に関する研究…………… 渡辺 範雄 78
11. 摂食障害に対する対人関係療法の効果研究と対人関係療法の均霑化に関する研究
…………… 水島 広子 91
12. 認知行動療法の研修システムに関する研究…………… 藤澤 大介 102

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

精神療法の有効性の確立と普及に関する研究

(独)国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター

大野裕

研究分担者：

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 岡本泰昌

藤田保健衛生大学医学部 岩田仲生

沖縄県立総合精神保健福祉センター 仲本晴男

京都大学大学院医学研究科 古川壽亮

独)国立精神・神経医療研究センター 金吉晴

大阪医科大学看護学部 元村直靖

水島広子こころの健康クリニック 水島広子

千葉大学医学部附属病院 清水栄司

国立がん研究センター東病院外来部精神腫瘍科 藤澤大介

独)国立精神・神経医療研究センター 中川敦夫

名古屋市立大学大学院医学研究科 渡辺範雄

1. 研究目的

本研究の目的は、①平成 16 年以来行ってきた厚生労働科学研究事業「精神療法の実施方法と有効性に関する研究」で開発・使用したマニュアルに準拠して、うつ病に対する認知療法・認知行動療法、さらには不安障害及びその近縁疾患に対する認知療法・認知行動療法と摂食障害に対する対人関係療法の有効性について検証し、その効果の機序や治療可能性を予測する因子について検討すること、②上記のマニュアルをもとに研修を行い、エビデンスに基づく精神療法を行える医師を全国レベルで方法する方法を確立することにある。

本研究を実施した背景には、うつ病および不安障害は有病率が高く、しかも様々な領域での機能を障害することが明らかであ

ることから、こうした精神疾患に適切な治療を提供することは国民の保険、医療、福祉の質の向上のために重要になっていることがある。また近年欧米では、治療効果が実証された精神療法を薬物療法との併用で、もしくは症例によっては単独で使うことが望ましいとされており、エビデンスのある精神療法を提供できる治療環境を整備する施策が重視されるようになってきている。しかし、我が国では、こうした精神療法を提供できる治療者や医療機関が限られていることから、精神療法の有用性のエビデンスをさらに蓄積するとともに、研修の方法論を検証しつつ、能力のある治療者を育成していくことが急務となっている。

そこで本研究では、平成 16 年度から行っている精神療法の実施方法と有効性に関

する研究をさらに発展させ、とくにうつ病に対する認知療法・認知行動療法を中心に、不安障害及びその近縁疾患に対してもマニュアルに準拠した精神療法（認知療法・認知行動療法及び対人関係療法）の効果に関する体系的な研究をさらに発展させることを目的とした。さらに、本研究で用いたマニュアルに準拠しながら、研究を通して効果が実証された精神療法を身につける方法論を開発し、効果的な研修組織のモデルを構築することも目的とした。

2. 研究方法

①精神療法の効果に関する研究：

欧米でエビデンスが蓄積されており、わが国でも平成16年度以来、厚生労働科学研究事業『精神療法の実施方法と有効性に関する研究』以来効果を検証してきた認知療法・認知行動療法のうつ病および不安障害（パニック障害、社会不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害）に対する効果、および対人関係療法の摂食障害に対する効果を検証した。

まずうつ病に対する精神療法であるが、中川らは、うつ病の認知療法・認知行動療法に対する我が国最初の電子システムを利用したシングルブラインド無作為対照比較試験を継続した。対象は、通常治療を2カ月以上受けても、中等度以上のうつ症状を認めているうつ病患者である（目標症例数=80）。平成25年2月末日時点で76例（95.0%）が参加している。

古川らは、コクラン共同計画の枠内で、うつ病に対する種々の精神療法（行動療法、認知行動療法、第3世代認知療法、さらに力動的な精神療法、ヒューマニスティック精神療法、統合的精神療法）について、お互

いで比較した無作為割り付け比較試験とそれらと対照群とを比較した無作為割り付け比較試験すべてのネットワークメタアナリシスを行い、種々の治療の相対的な位置づけを試みた。

岡本らは、認知行動療法のひとつである行動活性化のうつ病に対する有用性の確認と普及を目的とする。そこでまず、昨年までに新たな行動活性化プログラムを組み込み改訂した認知行動療法（CBT）治療プログラムを用いて、うつ病グループを対象として有効性を検討した。

館野らは、前年度の成果に基づいて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、「非機能的思考」を評価する機能的fMRI課題を用いて認知行動療法実施前後の脳活動の経時的変化を機能的MRIを用いて検討し、9名の被験者が参加した。

岩田らは、精神療法は精神医学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。岩田らの研究の目的は、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の一旦を解明すると同時に、うつ病臨床に有用な科学的治療指針を提示することにある。本年は、昨年度同様、精神療法の反応性を具備したサンプリングの基盤整備を図った。さらに、精神療法を補填する効率的治療方法の選択を提案することを目的に、既に開始している薬理遺伝学の研究を推進した。候補となる一塩基多型は、大うつ病性障害における薬理ゲノム関連研究で有意な可能性が示唆されている3遺伝子とした。

仲本らは、慢性うつ病に対する集団認知行動療法について、うつ病デイケアのなかで作業療法の併用という形で構造化した。適用範囲を開設当初の平成18年度の反復性うつ病と遷延性うつ病から、テ

キスト及び運用の改善を重ねることによって、双極Ⅱ型や気分変調症等に広げてきた。また、前景となる病像は上記うつ病圏内であるが、これまでパニック障害や社交不安障害、強迫性障害等の神経症圏内や摂食障害、軽度のアスペルガー障害やパーソナリティ障害、アルコール依存症の寛解、軽度の高次脳機能障害による記憶障害等のため二次的にうつ病を併発した者も増えてきており、それらに対応できるシステムを開発してきた。

次に、不安障害に対する精神療法であるが、清水らは、択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)を用いた薬物療法は、国内外を問わず社交不安障害(SAD)に対する標準治療(第一選択肢)として位置づけられている。しかし、約60%の患者は顕著な改善を示さないとされるが、標準治療に対する次の治療戦略は確立されていない。認知行動療法は、この標準治療抵抗性のSADに対する治療として期待されているが、その有効性は検証されておらず、また、国内においては、認知行動療法(CBT)の治療手技が標準化されていない。そこで本研究では、治療効果が最も高いとされるClark & Wellsモデルに基づくCBTのマニュアルを作成した。さらに、SSRI治療により十分な改善を示さないSAD患者に対し、通常診療にCBTを併用することが、通常診療単独と比較して有効であるか、ランダム化比較試験により検証するための整備を行い、リクルートを進めた。金らは、複雑性PTSDに対する認知行動療法として、STAIR/NSTを日本に導入するとともに、効果的な指導、臨床訓練のシステムのあり方を検討した。元村らは、本研究は、児童の不安障害に対する認知行動療法の有効性について、無作為割り付け比較試験(RCT)を用いて検討することを目的とした研究を行った。

渡辺らは、不眠、パニック障害、高機能広汎性発達障害児の母親の心理的負担、社交不安障害、統合失調症、慢性めまいの6領域をとりあげ、精神療法の開発・有効性の検討・治療予後予測因子の検討・普及のための戦略開発を行った。

水島らは、我が国における対人関係療法(interpersonal psychotherapy: IPT)の均霑化に資するため、既存のマニュアルを補強する教材の作成を目的として、トレーニング参加中の治療者、IPTを求める患者それぞれについて予備的調査を行った。

藤澤らは、海外の研修も参考に、ワークショップ(初回2日間+ブラッシュアップ1日間)と16週間からなるスーパービジョンからなる研修システムを整備した。スーパービジョンではITを利用した。また、厚生労働省認知行動療法研修事業を、この研修システムで行い、その受講者を対象に、研修効果を質的・量的に評価した。

3. 研究結果及び考察

①精神療法の効果に関する研究：

うつ病の認知療法・認知行動療法に関する電子システムを利用した中川らのシングルブラインド無作為対照比較試験では、ベースライン時の、認知行動療法施行群の平均年齢は39.2歳、平均HAMD 20.9、平均BDI 27.0に対して、通常治療群では、平均年齢41.5歳、平均HAMD 20.8、平均BDI 25.6であり、両群に差はなかった。現在目標症例数の92.5%に達し、残り6例のエントリーを目指し症例を蓄積中である。介入、対照を問わず研究者参加者全体では16週間においてQIDSの改善が認められ、重篤な有害事象もなく安全に試験が遂行されている。また職種別の認知療法の効果量の違いに関する検討を行ったところ、16週評価時において医師群と十分なトレーニングを受けた

コメディカル群の間に統計的な有意差は認められなかった ($t=0.26, d=34, p=0.42$)。

古川らは、ネットワークメタアナリシスの結果、反応に関してトップ3に入っている可能性は、第3世代認知療法が93%、認知行動療法が87%、対人関係療法が70%であることを明らかにした。治療の受容性に関してトップ3に入っている可能性は、第3世代77%、対人関係療法65%、通常治療49%であった。しかし、アクティブな治療の間では有意差は見られず、上記の推奨は暫定的なものである。

岡本らは、行動活性化プログラムを組み込み改訂した認知行動療法(CBT)治療プログラムは十分な抑うつ症状の改善がみられることを明らかにした。次に、これまでの検討および文献的レビューから本邦で利用可能な行動活性化の治療者マニュアルおよび患者さん向け資料の試案を作成した。脳活動の経時的変化を機能的MRIを用いて検討した館野らの研究では、臨床症状評価尺度の変化からは、CBT開始後一貫して症状が改善するパターンが最も多かったが、一部症状が改善仕切らないパターンや症状改善が遅れて見られるパターンも存在していた。今後は対象となるうつ病患者数を増やし、群解析を行うとともに臨床経過が脳機能変化に影響するかについても検討を行うことが望ましいことが示された。薬理遺伝学の研究を行った岩田らの研究からは有意な予測因子同定は出来ず、大規模サンプルを用いた解析が不可欠であることが示された。

仲本らは、時代の変化に対応できる慢性うつ病の回復システムを構築し、うつ病圏の拡大のみならず他精神疾患の併発にも対応できるようにプログラムおよびテキストを改善してきた。その結果、難治性の慢性うつ病が増えたため、反応率や寛解率は減

少傾向にあったが、中断者は著明に減らすことができた。今後はこうした難治性の慢性うつ病が更に増えることが予想されるため、更なるシステムの改善が求められることが示された。

清水らは、CBTの手技に関する標準化(マニュアル作成)を行い、その有用性が非ランダム化比較試験により示唆された。また、エントリー患者の平均年齢は、34.4歳で、働き盛りであるが、初発は17.7歳と思春期に発症し、十数年間、SADに苦しんでいることが伺えた。病態に応じた本治療の特徴を検討した金らの研究からは、米国との緊密な連絡の元に治療を実施し、改善が見られた。今後の指導體制の確立と維持が課題であることが示された。元村らは、包含基準を満たした不安障害の8-15歳の児童青年を対象とし、半構造化面接、自己評定の不安症状、抑うつ症状、認知の誤りの尺度、親評定による子どもの不安症状の尺度、および親自身の不安と抑うつの尺度を測定指標として選択し、先行研究で開発された児童青年の不安障害に対する認知行動療法プログラム(石川・佐藤・下津, 2008)を採用し、11名を割り付けた。

②科学的根拠に基づく精神療法を行える医師の養成するためのシステムの構築:

うつ病の認知行動療法について、ワークショップ→ITを利用したスーパービジョン1例→ブラッシュアップ・ワークショップという形式の研修体制が構築され、教材・評価資料が整備された。

電話やITを活用することによって、治療者が職場を離れることなく全国レベルでスーパービジョンを提供することが可能になった。

この形式の研修体制により、受講者の満足度、自信、知識、技術において一定の効果が認められた。

今後の課題として、

- ・複数症例、多様な疾患のスーパービジョン
 - ・一人のスーパーバイザー以外にも相談できる体制の整備（グループスーパービジョン、ピア・コンサルテーション、相談センター）
 - ・フィードバックや評価の在り方の改善
 - ・精神療法一般について学ぶ必要性
 - ・継続的な研修の場の必要性
 - ・スーパーバイザー育成制度の整備
- が示された。

4. 評価（研究成果）

1) 達成度について

主要な目標であるうつ病の認知療法・認知行動療法のシングルブラインド無作為対照比較試験の目標症例数が本年度中に達成できたこと、研修の仕組みのモデルが提供できたことから本研究の達成度は高い。一方、副次的な目標であった、不安障害の認知療法・認知行動療法のマニュアル作成とその効果の評価や、認知療法・認知行動療法の生物学的評価、対人関係療法の効果研究に関しては、一定の成果があったものの、十分な成果を上げたとは言えない。

2) 研究成果の学術的意義について

本研究で採用した精神医学領域で我が国最初の試みである認知療法・認知行動療法のマニュアルに準拠した電子システムによるシングルブラインド無作為対照比較試験は、今後の精神科領域の薬物療法を含む臨床研究のモデルとなる点を含めて、極めて学術的意義が大きいものである。さらに、研究で用いたマニュアルに準拠した精神療法の研修方法を開発し、研修の効果を実証していくという研究モデルを確立できたことは、我が国にとどまらず、世界的に意義のある研究成果である。

3) 研究成果の行政的意義について

本研究の成果を通して医師による認知療法・認知行動療法が診療報酬の対象になったのは画期的であった。また、シングルブラインド無作為対照比較試験では医師だけでなく、医師とチームを組んだ他の職種による認知療法・認知行動療法の効果を検証しており、今後の認知療法・認知行動療法の臨床応用の基礎となる貴重なデータが得られた点で、有意義な研究であった。さらに、オンラインで認知療法・認知行動療法のスーパービジョンができる仕組みとその効果を検証できたことは、社会的にも医療的にも強く要望されているにもかかわらず研修体制が整っていない精神療法を全国に普及させるための研修モデルを提供する点で、意義が高いものである。平成 23 年度から始まった、厚生労働省によるうつ病の認知療法・認知行動療法の研修事業でも、本研究で開発され検証された研修モデルが使われて成果を上げている。

4) その他特記すべき事項について

特記すべきことなし。

5. 結論

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表	22 件
原著論文による発表	6 件
それ以外（レビュー等）の発表	3 件

そのうち主なもの

論文発表

Fujisawa D, Nakagawa A, Tajima M, Sado M, Kikuchi T, Hanaoka M, Ono Y.: Cognitive behavioral therapy for depression among adults in Japanese clinical settings: a single-group study. BMC Res Notes. 160, 2010

Ono Y, Furukawa TA, Shimizu E, et al:
Current Status of Research on
Cognitive Therapy Cognitive
Therapy/Cognitive Behaviour therapy
in Japan. Psychiatry and Clinical
Neurosciences 2011.3. 65.121-129

学会発表

大野裕、藤澤大介:外国とわが国の精神科
専門医制度の比較－精神療法を中心に、
卒後研修委員会提案シンポジウム－精神
科専門医制度への信頼と魅力を獲得する
ために、札幌、第108回日本精神神経学会
総会、2012.5.25

大野裕:教育講演 認知療法・認知行動療
法の実際と今後の展望、札幌、第108回日
本精神神経学会総会、2012.5.24

7. 知的所有権の出願・取得状況（予定を
含む。）

なし

Ⅱ. 研究分担報告書

「うつ病に対する認知行動療法の効果研究」

研究分担者：中川敦夫（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センター認知行動療法研究室）

研究協力者：満田大*²⁾、中川ゆう子¹⁾、佐渡充洋¹⁾、藤澤大介³⁾、菊地俊暁⁴⁾、岩下覚²⁾、三村将¹⁾、大野裕⁵⁾

¹⁾慶應義塾大学医学部精神神経科学教室、²⁾桜ヶ丘記念病院、³⁾国立がん研究センター東病院精神腫瘍科、⁴⁾コロンビア大学医学部精神科、⁵⁾独立行政法人国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター

*報告書執筆者

研究要旨

通常治療を2カ月以上受けても、中等度以上のうつ症状を認めているうつ病患者に対して、通常治療よりも認知行動療法を併用した治療の方が、有効性、経済性で上回るかを検証する目的で無作為比較対象試験を開始した(目標症例数=80)。平成25年1月末日時点で、平成24年度中に新たに9例がエントリーし、これまでで76例がスクリーニング面接を受け、適格基準を満たさなかった2例を除外し、74例が試験に参加した。74例のうち、認知行動療法併用(COMB)群に37例、通常治療対照(TAU)群に37例が割付けられた。ベースライン時の、COMB群の平均年齢は39.2歳、平均HAMD 20.9、平均BDI 27.0に対して、TAU群では、平均年齢41.5歳、平均HAMD 20.8、平均BDI 25.6であり、両群に差はなかった。現在目標症例数の92.5%に達し、残り6例のエントリーを目指し症例を蓄積中である。介入、対照を問わず研究者参加者全体では16週間においてQIDSの改善が認められ、重篤な有害事象もなく安全に試験が遂行されている。また職種別の認知療法の効果量の違いに関する検討を行ったところ、16週評価時において医師群とコメディカル群の間に統計的な有意差は認められなかった ($t=0.26, d=34, p=0.42$)。(追加：平成25年2月末日時点で76例(95.0%)参加)

A.研究目的

Pampallonaら(2004)のうつ病を対象とした16の臨床試験(薬物単独療法 $n=932$ vs. 精神療法+薬物療法の併用療法 $n=910$)のメタ解析でも示されるように、薬物療法単独よりも精神療法を併用した方が、有効性が高まる。うつ病の中でも、重症のうつ病の患者に対する対人関係療法や認知行動療法を対象とした臨床試験のメタ解析ではThaseら(1997)は、対人関係療法や認知行動療法を併用した方が薬物療法単独よりも治療反応が高いと報告している。さらに、重症のうつ病入院患者に、認知行動療法を併用した場合で

も、標準的薬物療法単独よりも治療反応が高まると報告している(Bowers et al.,1990)。しかし、一般診療でよく遭遇する通常のうつ病診療を十分期間行っても、十分な治療反応が示さなかった患者に、認知行動療法を併用した場合の有効性ならびに再発予防に関するエビデンスは限定的である。

本研究では、通常治療を2カ月以上受けても、中等度以上のうつを認めているうつ病患者に対して、薬物療法中心の通常治療に認知行動療法を併用実施した(combination therapy: COMB群)方が、認知行動療法を併用実施しない(treatment

as usual: TAU 群)よりも有効性および費用対効果が上回るという仮説を検証すべく、無作為化・単盲検(評価者のみ)・並行群間比較対照試験(16週間)および、その追跡を12ヶ月間行うものである。

B.研究方法

本研究の対象は研究実施期間内に研究実施機関を受診する20歳以上65歳以下のHAMD-17得点 ≥ 16 を満たしSCIDでDSM-IV大うつ病性障害Major Depressive Disorderの診断を受け、8週間以上の通常のうつ病治療が実施され、試験への参加同意を得られた者である。ただし、躁病エピソード、精神病エピソード、アルコール・物質使用障害の併存や既往を認める者、著しい希死念慮を認める者、過去にCBTを受けたことのある者、臨床診断で生命に関わるような重篤なあるいは不安定な状態の身体・脳器質疾患を認める者は除外する。

本研究の研究期間は合計16か月で、組み入れ後の16週間(4か月)の介入期とその後12ヶ月間の介入後観察期より構成される。

介入群では、通常治療と並行して厚生労働省こころの健康科学「精神療法の実施と有効性に関する研究」研究班作成の治療者マニュアルにもとづく認知行動療法を(1回50分のセッション)、研究の介入期間内に8-16回実施する。介入治療期間に実施される通常治療と認知行動療法以外のあらゆる精神療法、行動療法、アロマセラピー、電気けいれん療法などの精神科的治療は認められない。対照群(通常治療)では、大うつ病性障害の治療上の薬物療法については、アメリカ精神医学会・英国NICE治療ガイドラインに基づき、治療医の臨床判断で実施され、薬剤の内容、用量を制限しない。また、精神疾患、一般身体疾患を問わず、大うつ病性障害に合併する疾患の治療については、それらの疾患が、本研究の選択基準、除外基準に抵触しない

限り、それらの治療を認め、大うつ病性障害に対する治療と同じく、それらの治療に用いられる薬剤の内容、用量は制限されない。なお、通常診療の範囲で行われる、簡便な疾患教育や支持的な介入を行うことは妨げないものとする。

主要評価項目は、試験開始16週後の介入終了時での介入群と対照群のHAMD-17の合計得点の平均値、得点減少率に関して2群間比較する。HAMD-17はブラインド化された評価者によって、試験開始時(0週)、試験中間点(8週)、試験終了時(16週)の介入期終了時点の3回評価する。

副次評価項目は試験開始0, -8, -16週および-7, -10, -16か月における1.寛解率 remission rate (HAMD-17 ≤ 7 ; QIDS score ≤ 5 を満たす者/合計割り付け者)、2.治療反応率 response rate (HAMD-17; QIDS合計スコアのbaseline-50% reductionを満たす者/合計割り付け者)、3.自覚的うつ症状の重症度 (BDI total score and QIDS total score; QIDSは介入期における週ごとの変化も検討する)、4. QOLの程度(EQ-5D total score and SF-36)の2群間比較およびbaseline change scoreを評価する。また0-8週,0-16週,8-16週の間における上記の各項目の差も検討する。寛解患者ひとりあたりのTAU群から1質調整生存年(QALY: Quality Adjusted Life Year)延長するために必要となる追加費用である増分費用対効果(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)を求めCOMB群の費用対効果を検討する。また、1QALYあたりのICERも算出する。なお、研究の安全性モニターのためQIDSを毎診察ごとに実施する。

本研究の目標症例数は、認知療法群40例、通常治療群40例の計80例である。

C.結果

ベースラインデータの検討

平成25年1月末日時点で、平成24年度中に新たに9例が加わり、これまでで76例がスクリ

ーニング面接を受け、適格基準を満たさなかった 2 例を除き、74 例が試験に参加した (図 1)。このうち、COMB 群に 37 例、TAU 群に 37 例が割付けられた。ベースライン時の、COMB 群の平均年齢は 39.2 歳、平均 HAMD 20.9 点、平均 BDI 27.0 点に対して、TAU 群では、平均年齢 41.5 歳、平均 HAMD 20.8 点、平均 BDI 25.6 点であり、両群の間には差はなかった。ベースラインでの、平均の年齢、HAMD、BDI の概要は図 2 に示した。

また、対象患者の不安障害や Axis II の comorbidity について検討したところ、不安障害に関しては何らかの不安障害がある者が全体の 30.1%、パニック障害が 16.4%、社交不安障害が 15.1%、強迫性障害が 5.5%、全般性不安障害が 1.4%で、PTSD はみられなかった(図 3)。また、Axis II に関しては、強迫性が 43.1%、回避性が 26.1%、境界性が 7.7%、妄想性 3.1%、統合失調型、統合失調症質、依存性、演技性がいずれも 1.6%であった(図 4)。

さらに、全参加者 72 名を不安障害があるかないかでグループを 2 つに分けて 16 週評価時の QIDS 得点を比較したところ、不安障害あり群 (n=22) では 10.0 点、不安障害なし群 (n=50) では 7.4 点であった ($t=1.84, d=70, p=0.07$) (図 5)。また、COMB 群を不安障害の有無により 2 つのグループに分けて同様に 16 週評価時の QIDS 得点を比較したところ、不安障害あり群 (n=12) では 10.7 点、不安障害なし群 (n=24) では 7.2 点であった ($t=1.61, d=34, p=0.12$)。

職種による認知行動療法の効果量の検討

認知行動療法実施に際して職種ごとに差異があるかについて医師群とコメディカル群に分けて検討した。ベースライン時の QIDS 得点は医師群 (CBT 実施対象者数=14) が 14.1(SD5.0)点、コメディカル群 (CBT 実施対象者数=22) が 13.9(SD4.5)点でベースライン時は同等であった。16 週評価時の QIDS 得点は医師群が 7.2(SD4.0)

点であったのに対してコメディカル群は 9.0(SD4.8)点であったが両群に統計的な有意差は見られなかった ($t=0.26, d=34, p=0.42$) (図 6)。認知行動療法を担当した医師群は医師 3 名、コメディカル群は看護師 1 名と心理士 1 名によって構成された。コメディカル・スタッフのこれまでの臨床経験年数は 10-16 年、認知療法経験年数は 5-9 年、認知療法経験症例数は 17-25 例であった。彼らは治療開始までに認知行動療法に関する図書を 5 冊読了しており、認知行動療法ワークショップに受講生やファシリテータとして 3 回以上参加し、認知療法意識尺度 (CTAS) で 40 点満点中 30 点以上のスコアが得られている。すべての認知行動療法は厚生労働省の認知療法・認知行動療法マニュアルにもとづき、患者の病態や理解度に沿いながら実施された。すべての症例は、治療者により Academy of Cognitive Therapy の資格を持った精神科医をスーパーバイザーとするグループスーパービジョンの場に提示され、症例の概念化と治療の方向性が検討された。また、その後の認知行動療法の実施については、認知行動療法に精通した精神科医による定期的なスーパービジョンを受け進められた。また、認知行動療法の質を担保するためセッションの録音を適宜行い認知療法尺度 (CTRS) にて許容される水準 (40 点以上) の評価を得ている。

D. 考察

今回の結果から不安障害や Axis II の comorbidity 併存率が明らかとなった。不安障害については、Sourey ら (2007) の結果と比較すると社交不安障害や強迫性障害の割合が多かった。Axis II に関しては、Petersen ら (2002) と比較すると、回避性パーソナリティ障害と強迫性パーソナリティ障害の割合が多かった。今回の研究参加者は強迫傾向の割合が先行研究と比較して高いことが明らかとなった。不安障害の comorbidity はうつ病治療における予後不良因子

の一つとされているが、今後はこれらの結果が実際に認知行動療法の治療に与える影響や、そうした場合の治療戦略などについて検討していく予定である。

また、認知行動療法を実施については、医師だけでの実施では十分な治療者を確保するのは難しいことが臨床場面では想定され、今後の認知行動療法の実施者の担い手としてコメディカルへの期待が予想される。今回の研究では、質の高い認知行動療法の提供を目指すには十分な経験を積み、一定の質が担保された者が治療を実施する体制を整えることによって、コメディカルによる認知療法の実施でも効果が得られるデータが本研究から示された。しかし、十分な教育や研修を受けていない者が認知行動療法を実施した場合、患者に不利益が生じる可能性も考えられるため、今後は教育研修システムや治療者として要件など治療者の *credibility* に関する検討が不可欠となってくるだろう。

本研究は、日本で最初のうつ病に対する認知行動療法の *single-blind, randomized controlled study* である。本研究から得られたデータにより、臨床面では認知行動療法がわが国のうつ病患者にどの程度の効果があるのかを示す判断材料となりうる。研究面では、本研究で実施されている RCT はわが国ではまだ実施件数は少なく、本研究での経験は将来の精神医学領域の *clinical trial* 発展に貢献しうると期待される。

うつ病患者を診療している医師は、臨床家としての経験や技能を通して得られた専門性および患者の価値観とともに、本研究より得られたエビデンスを生かして、より確かな臨床判断を行われることが今後期待される。

E. 結論

通常治療を 2 カ月以上受けても、中等度以上のうつを認めているうつ病患者に対して、通常治療 (*treatment as usual: TAU*) と TAU+CBT の

併用療法 (*combination therapy COMB*) の無作為化比較対象試験を開始し、全体の 93% が終了した。現在、重篤な有害事象の発生もなく順調に、目標症例数を目指し、症例を蓄積中である。また、質の高い認知行動療法の提供を目指すには十分な経験を積み、一定の質が担保された者が治療を実施する体制を整えることによって、コメディカルによる認知療法の実施でも効果が得られるデータが示された。

F. 健康危険情報

重篤な有害事象なし

G. 研究発表

1. Takagi S, Iwata K, Nakagawa A. Relationship between body mass index and blood pressure elevation during electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth.* 2012 Feb;24(1):33-7
2. 中川敦夫, 稲垣中, 三島和夫: 診療報酬および診療録データを用いた向精神薬処方に関する実態調査, *臨床精神医学*, 42(2): 153-158, 2013
3. 中川敦夫: うつ病の症状評価—ハミルトンうつ病評価尺度を中心として—, 気分障害の治療ガイドライン新訂版, *精神科学治療学* 27:48-53, 2012
4. 坂本友香, 中川敦夫: 大うつ病性障害—薬剤師に必要な精神疾患の基礎知識—, *日本病院薬剤師会雑誌*, 48(11): 1331-1334, 2012
5. 櫻井準, 中川敦夫: 【生活の視点から薬物療法をとらえなおす: 薬にできること・できないこと】 (第 5 章) 薬についてのよくある疑問に答える 薬は中止できるの?(抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬), *精神科臨床サービス*, 12(1): 115-116, 2012
6. 田村法子, 中川敦夫: うつ病の認知行動療法—わが国における実証的研究, *医学のあゆみ*, 242(6/7): 501-504, 2012

学会発表

- 1.○Nakagawa A:Conducting depression CBT trial in Japan. 15th Pacific Rim College of psychiatrists Scientific Meeting, Korea, 25 Oct 2012.
- 2.○中川敦夫:うつ病の症状評価実施：その課題と対応，第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会合同年会，栃木，2012年10月
- 3.○中川敦夫:臨床研究の倫理を考える，第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会合同年会，栃木，2012年10月
- 4.橋本保彦，○中川敦夫，堀輝，加瀬浩二，毛利彰宏:スタディーグループ「処方設計」，第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会合同年会，栃木，2012年10月
- 5.○中川敦夫:臨床研究の歴史、意義、研究の形式化，第25回日本総合病院精神医学会，東京，2012年11月

H.知的財産の出願・登録状況

該当事項なし

図1: ECAM研究のリクルート状況
Total n=74 (2013/1/31) Target sample=80

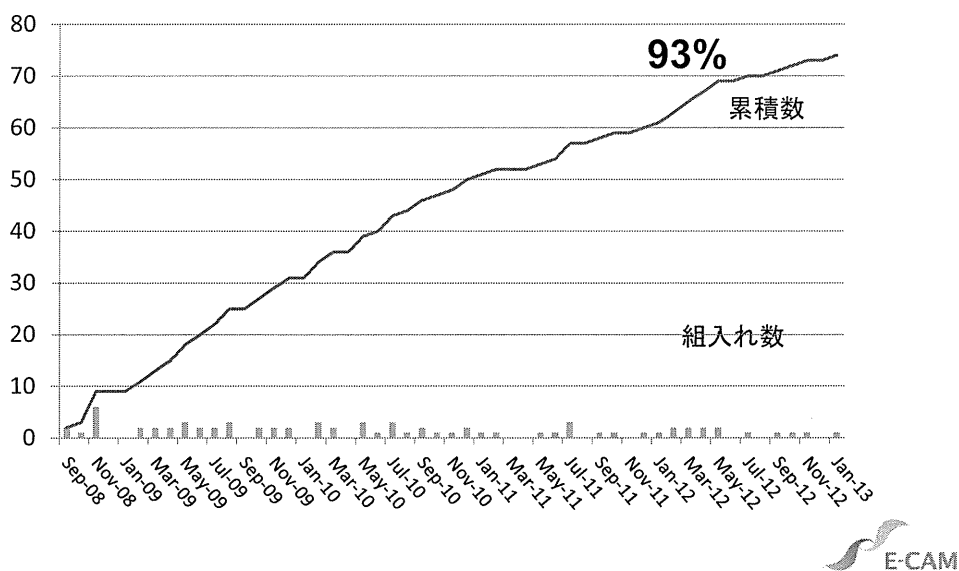
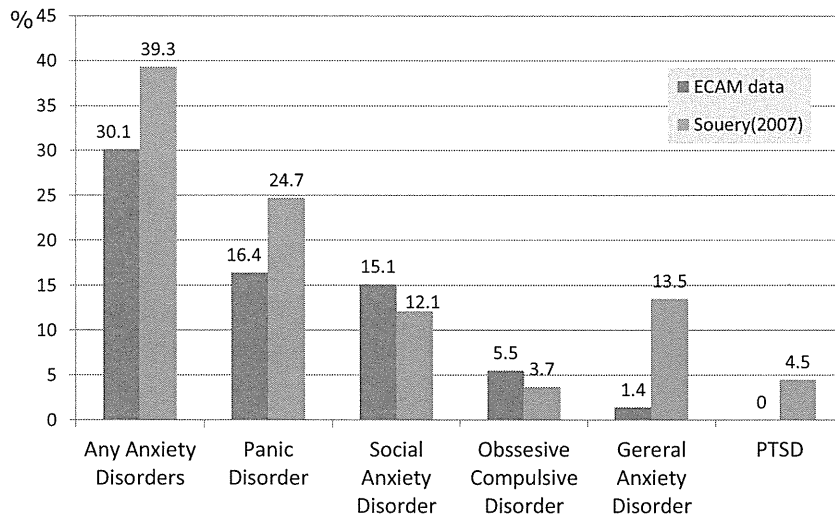


図2: ECAM研究 Baseline data (n=74)

Demographic and clinical characteristics at baseline assessment	
Sex	Male 46 (63%), Female 27 (37%)
Age	40.4(SD 10.1) years Male 41.9(SD 9.0), Female 37.7 (SD 11.5)
Length of current depression episode	Median 18.5month (range3-228)
Number of Lifetime depression episode	1.6(SD1.0) (range1-8)
Depression severity	
HAMD17	20.8(SD3.5)
BDI	26.3(SD10.1)

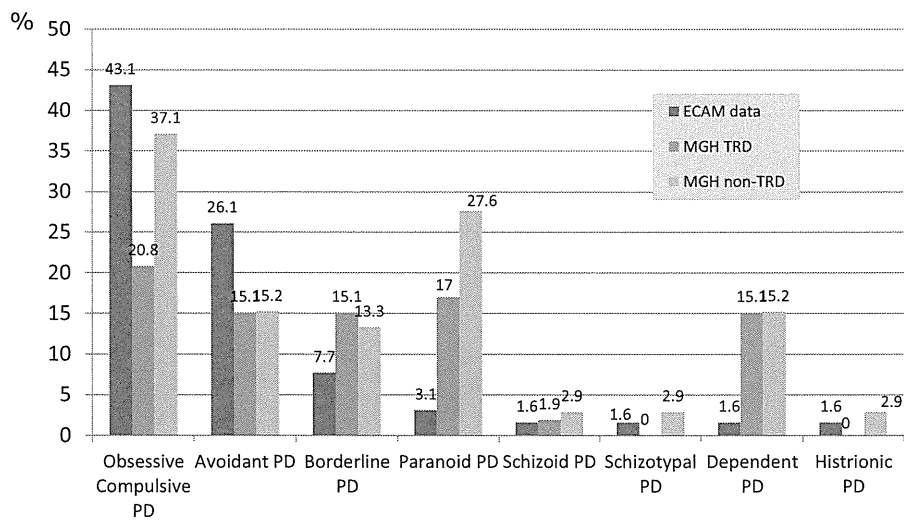
Figure 3: MDD and Anxiety disorder comorbidity



Group for Resistant Depression (GSRD) data : Souery et al. J Clin Psychiatry 2007;68:1062-107



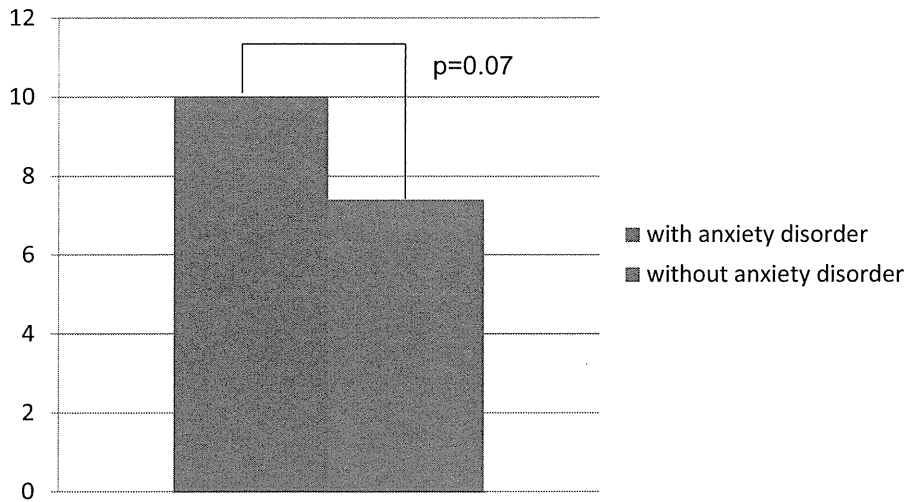
Figure 4: MDD and Axis II comorbidity



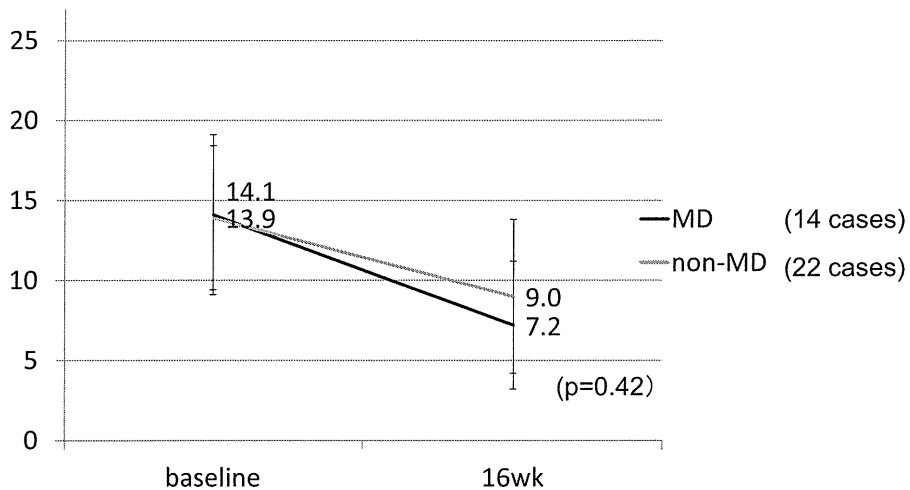
MGH data source: Petersen et al., Psychotherapy and Psychosomatics 2002;71:269-274



☒5: Comparison of mean QIDS score at 16-weeks in MDD patients with or without anxiety disorder comorbidity (n=72)



☒6: Comparison of mean QIDS score at 16-weeks between MD vs non-MD CBT therapist



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

うつ病に対する精神療法のネットワークメタアナリシス

研究分担者 古川壽亮 京都大学大学院医学研究科 教授

研究要旨 うつ病の治療には大きく分けて薬物療法と精神療法がある。薬物療法の効果（のエビデンス）について疑義が唱えられ、精神療法に関心が集まるにつれて、今度は精神療法の効果（のエビデンス）についても疑義が唱えられるようになってきた。そこでわれわれは、うつ病に対する種々の精神療法（行動療法、認知行動療法、第3世代認知療法、さらに力動的な精神療法、ヒューマニスティック精神療法、統合的精神療法）について、お互いで比較した無作為割り付け比較試験とそれらと対照群とを比較した無作為割り付け比較試験すべてのネットワークメタアナリシスを行い、種々の治療の相対的な位置づけを試みた。

古川壽亮 1)、本屋敷美奈 1)、篠原清美 1)、陳需瑤 1)、今井必生 2)、Rachel Churchill 3)、Vivien Hunot 3)、Debbi Caldwell 3)

- 1) 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康増進・行動学分野
- 2) 京都大学大学院医学研究科医学専攻フィールド医学分野
- 3) University of Bristol, UK

A. 研究背景と目的

近年、うつ病に対する薬物療法のエビデンスに対して深刻な疑義が呈されるようになってきた[1-3]。そのため、大うつ病の治療方法として精神療法、とくに認知行動療法に力点を置くガイドラインも見られる[4]。ところが、皮肉なことに、精神療法についても、そのエビデンスが批判されるようになってきた[5-7]。また、種々の精神療法のあいだに有効性の差が見いだせないという議論も昔からある[8]

そこでわれわれは、コクラン共同計画の枠内で、うつ病および抑うつ状態に対する精神療法を区分し、

- 行動療法
 - 認知行動療法
 - 第3世代認知療法
 - 力動的な精神療法
 - ヒューマニスティック精神療法
 - 対人関係療法その他の統合的精神療法
- に大別し、これら相互を比較した RCT 及び、
- 通常治療
 - 待機群
 - 無治療群

- 注意プラセボ
 - 心理プラセボ
- と比較した RCT を包括的に集積した上で、ネットワークメタアナリシスを行うことにした。

B. 研究方法

対象となる研究の種類：RCT、cross-over trial の場合はその前半のみ、cluster RCT を対象とする。

対象となる参加者：18 歳以上 75 歳未満。

対象となる診断：操作的診断(DSM-IV, DSM-III-R, DSM-III, ICD-10, RDC, Feighner)による大うつ病急性期。確立された評価尺度の閾値によってエントリーされた場合も包含する。一方、治療抵抗性の大うつ病や、大うつ病の再発の予防を目的とした試験は除外する。

実験群介入：行動療法、認知行動療法、第3世代認知療法、力動的な精神療法、ヒューマニスティック精神療法、対人関係療法その他の統合的精神療法

対照群介入：通常治療、待機群、無治療群、注意プラセボ、心理プラセボ

除外される介入として、再発予防のための介入、治療者付きのセルフヘルプ、薬物との併用療法、夫婦療法、家族療法。

アウトカム尺度：主要アウトカムは、抑うつを測定する連続尺度に基づき判定された回復/改善と、治療受容率。副次アウトカムは、抑うつを測定する連続尺度、全体評価、不安を測定する連続尺度、副作用、社会適応、QOL、経済的アウトカム。

研究の検索：CCDANCTR、引用文献リスト、個人的連絡を用いる

二人の独立した評価者が各研究が選択基準を満たしているかを検討し、二人の意見が不一致の場合は第三の著者と検討する。

データ抽出:二人の独立した評価者によってあらかじめ定められたデータを抽出する。二人の意見が不一致の場合は第三の著者と検討する。

バイアスの危険の評価:コクラン共同計画の risk of bias tool(ROB)に従って評価する。それには以下の6項目が含まれる

- 1) 割り付けの順番の決定
- 2) 割り付けの隠蔽化
- 3) 主要アウトカムについて参加者、治療者および評価者をブラインド化
- 4) アウトカムデータの欠損
- 5) 選択的アウトカム報告
- 6) その他

二人の独立した評定者が ROB を評価する

治療効果の表現:異なる連続尺度が用いられている場合 SMD を用いる。二値尺度については OR を用いる

欠損値の扱い:二値尺度については、脱落した者は不良なアウトカムであったと想定して ITT を行う。連続尺度については、LOCF を用いる。SD が報告されていない研究が一部に見られるときは、Furukawa et al の補完方法[9, 10]を用いる。

異質性の評価:カイ 2 乗検定、 I^2 , τ^2 を用いる

報告バイアスの評価:出来る限りもれなく研究を同定すること、各研究において重要なアウトカムが欠落していないかを検討し場合によっては原著者に問い合わせる。十分な数の研究があれば漏斗図分析を行う。

データの統合:ランダム効果モデルを使う

サブグループ分析:異質性を検討するため以下のサブグループ分析をアプライオリに計画している

- 1) ベースラインの抑うつ重症度
- 2) セッション回数
- 3) 対照群介入の種類
- 4) 治療同盟

感度分析:得られた結果の頑健さを検討するため以下の感度分析を行う

- 1) 治療の忠実性
- 2) 研究の質
- 3) 欠損値の補完
- 4) 抗うつ剤の使用

「その他」の認知行動療法とされた研究

(倫理面への配慮)

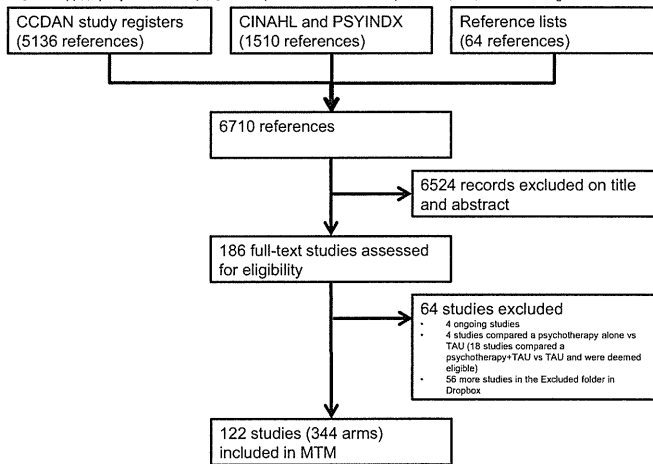
出版されたデータの二次利用であるので、倫理委員会の承認は要さない。

C. 結果

同定された研究

われわれはこのプロトコルに則り、Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Group の RCT レジストリーなどから 2011 年 6 月までの検索により該当 RCT の同定およびそれからのデータ抽出を進めた。

その結果、122 研究 (344 アーム) を同定した。



344 アームの内訳は、

	No of arms	No of subjects per arm Median (range)	Baseline depression severity: BDI mean (range)	First year	Last year
BT	39	10 (6-56)	25 (18-31)	1975	2002
CBT	131	16 (3-167)	25 (15-35)	1974	2011
3rd wave	9	20 (3-53)	27 (14-35)	1984	2011
Psycho-dynamic	14	26 (7-44)	25 (19-30)	1969	2009
Humanistic	23	14 (6-50)	25 (17-40)	1974	2009
Integrative	30	30 (6-139)	25 (18-30)	1977	2011
Control	98	20 (6-170)	24 (14-40)	1969	2011

で、エビデンスネットワークは