

実験対象；ある行動が気分に影響するのか？

- ・患者の意思を試すテストではない
- ・治療法が正しいかを試すテストではない

治療者は実験協力者

- ・治療者が指示的に行動処方を行い、患者の依存を高めない
- ・治療者は行動の主体は患者にあることを絶えず意識する

4.6. 行動に集中する

例えば「散歩」という行動を行う場合、「考えごと」をしながら「散歩」すると、その行動は「考えごと」になる。考えごとをしないのは難しいので、周囲の景色、風のながれ、道ばたの草花などに注目する。歩くペースも速めて、筋肉や呼吸の変化に着目する。

4.7. 行動中の気分を評価する

行動後の「難易度」「達成感」、「喜び・楽しみ」を評価するとともに、行動前、中、後の気分の変化を評価する。

4.8.1. 設定した行動ができ、好ましい気分の変化が得られた場合

行動実験ができたことを賞賛し、行動後の評価および行動前、中、後の気分の変化、行動を行う前の予想との違いなどについて扱う。この行動によって好ましい気分の変化が得られた場合、試みた行動を定着させるために、活動スケジュール表を利用する。最初は一つの活動から初めて、段階的にリストに挙げた行動を増やしていく。日に複数回行うことになっている行動は“正”の字を用いて回数を記録してもよい。

活動スケジュール表

	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日	土曜日	日曜日
朝 部屋の 掃除		○	○	○	○		
7時まで に起床	○	○	○	○	○		
散歩	○	○	○	○	○	○	○
夕食作り						○	

4.8.2. 設定した行動ができたが、好ましい気分の変化が得られなかった場合

行動実験ができたことを賞賛し、活動後の評価だけでなく、活動前、中、後の気分の変化について細かく確認する。さらに活動にどれくらい集中できていたかを確認する。その上で、好ましい気分の変化がなければ、別の行動に挑戦する。

4.8.3. 計画した行動ができなかった場合

計画したけど行動ができなかったという行動実験の貴重な結果が得られたことを賞賛し、障害要因について検討する。

現実的な障害要因（お金や時間、相手の都合）がある場合は、実現可能なこ

とを具体的にする。大がかりな行動は細分化する。

- ・ 京都に一泊旅行に行く→京都の旅行ガイドを買う
- ・ 自動車免許を取る→近所の自動車学校の情報を IT で調べる
- ・ 机を整理する→一番上の引き出しを整理する
- ・ 母と一緒に隣のデパートへ行く→一人で近所のコンビニに行く
- ・ 友人とレストランへ行く→友人に電話してレストランへ誘う

こころの中の障害物（考え）がある場合は、行動実験をやる時間が近づいた時のこころの見取り図を書いてみる。その時の感情や考えをつかまえよう。

- ・「そんなことして何になる」→「何になるか分からないから実験してみよう」
- ・「一回くらいやっても変わらない」→「何が変わるか実験してみよう」
- ・「本当にこれはやりたいことか」→「目標に向けて最初の実験を踏みだそう」

5. うつ行動を減らすための行動活性化

単に楽しいことを行って気分の改善を目指すのではなく、気分に依存せずに、自分の生活の中で価値をおいている行動を行えるようになることを目指す。そのためには、患者が何を回避して、今の行動パターンになり、どのように行動を取り戻せば良いのか分析を行う必要がある。

5.1. うつ行動、回避行動を見つける

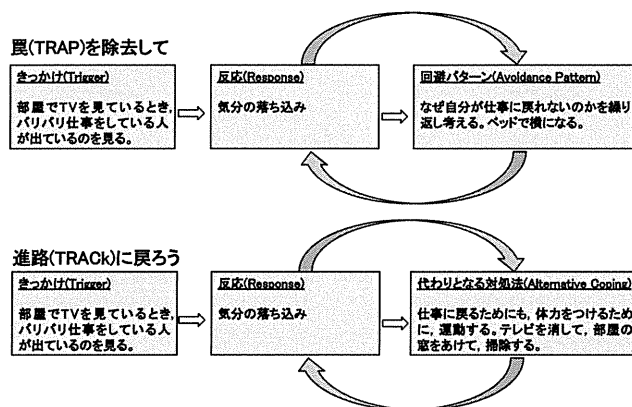
活動記録表から回避行動を見つける。回避行動を見つけるためのヒントは、

- ・ うつ症状の持続に関連する行動
- ・ 嫌な気分を回避するための行動
- ・ 短期的には楽だけど中・長期的にはつらくなる行動
(ベットにそのままいる、仕事を休む、待ち合わせをすっばかす)

5.2. TRAP（トラップ）から TRAC（トラック）へ

TRAP は、Trigger（きっかけ）、Response（反応）、Avoidance-Pattern（回避パターン）の頭文字をとったものである。TRAP ツールを使用することで、回避行動の機能分析を簡単に行うことができる。さらに、TRAP の対となるものとして TRAC があり、これは Trigger（きっかけ）、Response（反応）、Alternative Coping（代替りの行動）の頭字語である。これには、生活の中での罠(TRAP)に気づいて、元々進んでいた、もしくは進もうと思っていた進路(TRAC(k))に戻ろうという意味が含まれている。

TRAPとTRACの例



5. 3. 代わりの行動を見つける

4.1.と同じ。

5. 4. その行動を行う場合の「難易度」、「有用度」を予測する

いくつかリストアップした行動の、実際にその行動を行うことを想定して「難易度」「有用度」を評価する（例えば五段階）。「達成感」、「喜び・楽しみ」もあわせて評価を行ってもよい。

5. 5. ホームワークとして行動と実際に行う日時を決定する

4.3と同じ。

5. 6. 行動を行える自信を確認する

4.4と同じ。

5. 7. 実験的態度で行動を行う

4.5と同じ。

5. 8. 行動に集中する

4.6と同じ。

5. 9. 行動中の気分を評価する

行動後の「難易度」、「有用度」、「達成感」、「喜び・楽しみ」を評価するとともに、行動前、中、後の気分の変化を評価する。

5. 10. 1. 設定した行動ができ、好ましい気分の変化が得られた場合

4.8.1.と同じ。

5. 10. 2. 設定した行動ができたが、好ましい気分の変化が得られなかった場合

4.8.2.と同じ。

5. 10. 3. 計画した行動ができなかった場合

4.8.3.と同じ。

5. 11. ACTION

行動活性化のプロセスを表現したものとして ACTION ツールがある。ACTION ツールは患者が変化するために行うプロセスを以下のようにステップ化したものである。まず、最初に、現在の行動の機能を評価する。行動している文脈や気分について測定して、行動の機能を検討する。その行動が回避行動として機能していないかどうか、長期的な目標と一貫しているかに注目する。そして、行う行動や活動を選択する。ここでは、良い行動を選ぶことが重要でなく、意識的に行動を選択することが重要である。選んだ行動はなんでも試し、行う前に行動を評価しない。また、新しい行動は日課に取り入れ、気分の改善に役立つような行動は何度も行って、習慣化する。行動を行ったら、結果を観察し、どのような結果がもたらされたのか、行動する前と変化があったか、目標に近づいたかなどを検討する。最後に、諦めずに、自動的に気分の改善に有効な行動を行えるように何度も上記のステップを繰り返す。

行動活性化のための ACTION

- Assess 行動の機能を査定する
- Choose 行動を選択する
- Try 選んだ行動を試す
- Integrate 新しい行動を習慣に統合する
- Observe 結果を観察する
- Never give up あきらめず、上記のステップを繰り返す

ACTION ツールによって、行動の機能を評価し、代わりとなる行動を選択・実行してみて、その行動の機能を評価できる。いつも良い行動が選べるとは限らないが、行動する前に色々と理由づけをして何もしないより、行動して、行動と結果の随伴性を感じ、行動レパートリーを増やすことが重要である。

5.12. 気分に依らず行動する

気分に依らず行動することが重要となるが、このことは患者の体験している気分（落ち込みや抑うつ）を軽視するのではない。暖かく誠実な態度で、患者の体験を共感的に理解し、協力的実証主義的な態度で行動を援助する。

5.13. 反すうを克服する

反すうは、気分の悪化と行動の減少を招く。そのため反すうが生じたら、それを合図にして別の行動を行う。

反すうを判断する二分間ルール

そのまま二分間考えた後、以下の三つの質問に答えましょう。

- 問題解決の方向に進んだか？
- 理解できなかった問題が理解できるようになったか？
- 自分を責める気持ちや抑うつ気分が減少したか？

三つとも“いいえ”であった場合、その考えは反すうと考える。

参考文献

- 1) 大原健士郎監修, 熊谷久代訳, うつのセルフ・コントロール (Lewinsohn, P. M. et al 著), 創元社, 1993
- 2) 大野裕, 岡本泰昌監訳, うつを克服するための行動活性化練習帳-認知行動療法の新しい技法-(Martell, C. R. & Addis, M.E. 著), 創元社, 2012

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

平成 24 年度総括報告・精神療法の有効性の確立と普及に関する研究
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
研究分担者 仲本 晴男 沖縄県立総合精神保健福祉センター所長

研究要旨 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生うつ病から、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人格障害、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。

A. 研究目的

平成 18 年度より精神療法の有効性の確立と普及に関する研究の分担研究として、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を行ってきた。平成 24 年度は総括年度に当たるため、これまで 7 年間で振り返って病像の変化や併発症など慢性うつ病を前景とした多彩な病像に対する治療有効性の確立に重点を置いて実践研究を行った。

B 研究方法

対象は治療後 1 年以上を精神科専門医が治療しても改善のみられない、あるいは社会復帰できない慢性うつ病であり、当方では集団認知行動療法を実施し、薬物療法と個人精神療法は引き続き主治医が行なっている。対象者の診断は ICD-10 では、うつ病エピソード、反復性うつ病性障害、持続性気分障害を満たす者である。

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人格障害、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、それらを含めて治療効果が上がるようにプログラムやテキストを改善してきた。

方法は、週 1 回うつ病デイケアとして実施し、午前中に作業療法、午後に集団認知行動療法を行い、定員は 20 人、1 クール 12 回（3 ヶ月）を年 3 回、4 月と 8 月、12 月に定例化して実施した。定員は新規者と継続者がそれぞれ約半数づつ参加している。

（倫理面への配慮）

毎週の専門職の見学研修への参加や県外からの一泊研修、得られた研究成果の学会等での発表、普及のためのマスコミ等への取材協力について、毎回実施前にプライバシーに配慮することを説明した上で、同意書を得ている。

C 研究結果

平成 24 年度で新規に参加した者は計 29

人、そのうち 27 人 (93.1%) が修了し、2 人 (6.9%) は中断している。2 クール目は 9 人全員が修了している。平成 24 年度において新規に修了した 27 人について、以下に結果を記す。

対象者のプロフィールでは男女比は 8 : 19 人、平均年齢は 39.6±7.1 歳、平均罹病期間は 6.7±6.2 年、平均治療期間は 4.7±4.8 年、平均総不就業期間は 1.8±1.3 年であった。

うつ症状の変化を、参加する前と修了後に、客観評価として Hamilton 尺度の構造化面接および自己評価として Zung の SDS 尺度を用いて評価した。Hamilton 尺度では参加前に 16.4±4.7 点から修了後は 10.4±6.9 点に有意に ($P<0.01$) 改善し、反応率は 44.4%、寛解率は 38.5%であった。SDS 尺度においては参加前に 57.4±5.8 点から修了後は 50.2±10.0 点に有意に ($P<0.01$) 改善しており、客観評価および自己評価のいずれにおいても著明な改善を認めた。

D 考察

対象者はうつ病圏を満たす者であるが、これまで神経症圏内や、発達・人格障害圏、嗜癖関連、高次脳機能障害等のため二次的にうつ病を併発した者も増えてきたことは、本研究対象でも述べたとおりである。

平成 24 年度において反応率は 44.4%、寛解率は 38.5%であり、この数値は平成 22-24 年度の反応率 44.3%、寛解率 38.0% とほぼ同等であるが、平成 18 年度からの 7 年間の平均反応率は 50.6%、平均寛解率は 46.2%と比べると明らかに低下している。その理由として受講申請者が毎回定員を超えるため、対象者として難治傾向の者を優先してきたこと、つまりうつ病を主診断と

するものの背景には多彩な病像を抱えている者を多く受け入れてきたことによると考えられる。

一方、中断者をみると平成 24 年度は 2 人 (6.9%) であり、平成 22-24 年度の 3 年間の中断者は 10 人 (11.3%) から減少している。更に平成 18 年度からの 7 年間の総中断者は 56 人 (17.5%) であり、著しく減少していることがわかる。これはプログラムおよびテキストを改善することにより、多様なうつ病像に対応できるシステムを作り、そのため中断者を減らすことができていると考える。

E 結論

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てきたが、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るが、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

①精神療法第 39 巻第 1 号<金剛出版> :
うつ病デイケア・集団認知行動療法

2013 年 1 月号)

2. 学会発表

- ①日本デイケア学会第 17 回年次大会・
教育講演「うつ病デイケアにおける
集団認知行動療法の治療効果を高める
技法と有効性」、平成 24 年 9 月 20 日
- ②第 20 回日本産業ストレス学会・教育

講演「多様化したうつ病像に対する集団認知行動療法の技法と有効性」、平成25年1月19日

G. 知的所有権の取得状況
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）
（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】 前年度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 を用いて検討した。9 名の被験者が本研究に参加した。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

昨年度の成果に基づいて認知行動療法 (CBT) 実施前後の脳活動の変化を評価するために、非機能的思考を評価する機能的 MRI 用課題を用いる事とした。SCID による大うつ病性障害として診断された患者を対象とし、文書による説明を行った上で同意が得られた者を対象とした。なお本研究は日本医科大学倫理委員会の承認を得て実施されている。うつ症状の評価尺度としては 17 項目のハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD)、自己記入式簡易抑うつ症状尺度 (QIDS-SR)、ベック式うつ状態チェックリスト (BDI) を用いた。うつ病患者に対して認知行動療法の実施前 (第 1 評価)、開始 8 週間後 (第 2 評価)、

開始 16 週間後 (第 3 評価) 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した。脳活動の結果をうつ病患者と健常者 23 名で比較した。またうつ病患者のうち CBT を受け全ての評価を受けたものを CBT 群、それ以外を通常治療 (TAU) 群とした。

C. 研究結果

今年度はうつ病患者 17 名 (CBT 群 9 名、TAU 群 8 名) を対象に fMRI 検査を実施した。TAU 群では平均 HAMD 得点は 8.9 であった。CBT 群では平均 HAMD 得点、QIDS-SR 得点、BDI 得点は第 1 評価 (16.1 点、13.3 点、28.4 点)、第 2 評価 (10.0 点、6.9 点、15.9 点)、第 3 評価 (4.3 点、5.1 点、10.8 点) であった。第 2 評価までに HAMD 得点が 50%低下したものは 4 名、25%低下したものは 3 名であり、第 3 評価までに HAMD 得点が 50%低下したものは 8 名、25%低下したものは 1 名であった。

9名中6名では第2評価、第3評価と順調にHAMD得点は低下したが、3名では低下は第1、第2評価あるいは第2、第3評価で得点が殆ど変化しなかった。第2評価までにQIDS-SR得点が50%低下したものは5名、25%低下したものは3名であり、第3評価までにQIDS-SR得点が50%低下したものは5名、25%低下したものは3名であった。第2評価までにBDI得点が50%低下したものは4名、25%低下したものは3名であり、第3評価までにHAMD得点が50%低下したものは7名、25%低下したものは2名であった。またHAMDと自記式検査で得点の推移がほぼ一致しているものは5名であった。fMRI検査の結果では、内側前頭前皮質の顕著な賦活が、適応的な行動に関する自己参照を行う時は第1評価時のCBT群とTAU群を併せたうつ病患者群、非適応的な行動に関する自己参照を行う時は健常者群でみられた。CBT群では、治療終了時に内側前頭前皮質の賦活が健常者に似たパターンを示した。

D. 考察

CBTによる症状の改善のパターンは約半数は同じであるが、改善の早さやHAMDと自記式検査と違いがあるものも約半数おり、CBTの効果発現が一樣ではない事が示された。我々の仮説である「非機能的思考」課題により、認知行動療法開始前には機能的思考をしている間に内側前頭前皮質の活動が亢進し、非機能的思考時には低下するという健常者と逆の脳活動が、認知行

動療法による症状改善後は健常者と同じになるというfMRIの結果、9名と少数例の検討ではあるが、今回の結果から示された。fMRIの群解析では15～20症例は必要とされているため、今後も引き続き症例を集めたい。一定の数が集まる事で、症状の経過による違いや通常治療による症状経過との比較を検討したい。

E. 結論

本年度は本研究の1例報告で示されたうつ病における認知行動療法の治療効果が、脳活動の点からも評価しうる可能性について、群解析を行うために症例数を集めた。9名と少数例での検討ではあるが、これを支持する結果が得られた。臨床経過からは幾つかの類型が存在している可能性が示された。このため、一定の数が集まった段階で臨床経過による脳機能変化や治療方法による違いを検討したい。

F. 研究発表

- ① 論文発表 なし
- ② 学会発表 なし

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。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。しかし、結果は、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。

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は、精神療法が大きなウェイトを占めていることが特徴であり、薬物療法とともに治療の2本柱と言える。しかし、精神療法の生物学的研究を施行することは困難であった。

分子遺伝学が進展するとともに、2011年に入り、精神療法の一つである認知行動療法（CBT）と遺伝子多型の関連が *Molecular Psychiatry* 誌に掲載され、大きなインパクトを与えた。この研究では、小児不安障害を対象に CBT を

行い、セロトニントランスポーターの多型、5HTTLPR の S/S genotype を持つ群は、それ以外の群よりも治療成績が良いことを示した。すなわち、遺伝子多型が精神療法の反応性を予測できる可能性を示唆した初めての研究である。しかし、成人の大うつ病性障害患者を用いて同様の研究では、5HTTLPR は有意な予測因子である可能性は否定的であり、effect size は期待されるほど大きいものではない可能性が示唆された。言い換えれば、大規模サンプルを用いた今後の解析が必要不可欠であ

ることを示唆する。

他方、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、これら薬剤の標的遺伝子に位置する遺伝子多型から、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。この方法論は、病態生理の解明をスキップしながら、薬物選択の指標を与えることが可能となり、臨床に直結するため、期待される分野である。しかし、この方法論でも現在までのところ確定的な予測因子（遺伝子多型）は同定できていない。一つの問題点は、白人など遺伝学的に民族性が不均一なサンプルを用いていることがあげられる。従って、民族均一性の高い日本人を対象とすることで、一つの交絡因子をコントロールし、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。

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。103 名の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、DNA を採取した。予測因子としての候補遺伝子多型として、STAR*D における citalopram の薬剤反応性ゲノムワイド関連研究 (GWAS) で、疾患感受性との関連が示唆された 3 個の遺伝子型を決定した (rs6966038 、 rs6127921、rs809736)。解析は、初診時と 8 週後の HAM-D の値から算出した、responder (HAM-D が初診時より 50 % 減少) と non-responder の 2 群での遺伝子頻度の差を検討する。その際、うつ病との関連が推定される Harm Avoidance、初診時の HAM-D 値、年齢、性別を調整するため、ロジスティック回帰分析をおこなった。

2) CBT 治療反応性を具備したサンプルの収集準備

藤田保健衛生大学の倫理審査委員会の承認を得ている。また、他の研究グループの倫理審査委員会の

申請を行い、協力を仰ぐ。

C. 研究結果

1) 薬理遺伝学的研究

Responder vs non-responder の解析において、すべての SNPs は有意な予測因子として認められず、唯一初診時の HAM-D 値が有意な関連を示した。すなわち、初診時の HAM-D が高ければ、治療反応性が良いという臨床的にも納得のいく結果であった (表 1)。

D. 考察

既報の大規模薬理ゲノム学研究で関連が示唆されている遺伝子多型は、日本人サンプルにおけるうつ病反応性と関連する可能性は低いことが示唆された。原因としては、白人と日本人の人種差による可能性が最も大きいと考えられる。日本人は、遺伝学的に非常に均一であることが判明しており、日本人サンプルを用いる有用性は極めて高い。従って、本サンプルを用いた薬理ゲノム解析を行い、トップダウンのストラテジーを取る必要が考えられる。

E. 結論

現在までに CBT 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基盤整備を進める。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 Kishi T, Ichinose H, Yoshimura R, Fukuo Y, Kitajima T, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Musso GM, Umene-Nakano W, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. GTP cyclohydrolase 1 gene haplotypes as predictors of SSRI response in Japanese patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2012 Dec 15;142(1-3):315-22

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

factors	rs6966038		rs6127921		rs809736	
	OR	P	OR	P	OR	P
SNP	1.57	0.49	0.58	0.094	0.73	0.37
Harm Avoidance	1.04	0.46	1.05	0.49	1.03	0.53
登録時の HAMD	0.909	0.015	0.902	0.011	0.91	0.018
age	1.01	0.48	1.01	0.37	1.01	0.48
Sex	0.646	0.3	0.633	0.29	0.67	0.35

表 1 : responder vs non-responder のロジスティック回帰解析

精神療法の有効性の確立と普及に関する研究班

（課題名） 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
（標準治療に抵抗性を示す社交不安障害に対する認知行動療法の有効性検証）

分担研究者 （氏名 千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学・子どものこころの発達
研究センター 清水栄司）

研究協力者 （氏名 千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学・子どものこころの発達
研究センター ◎吉永尚紀、松木悟志、大島郁葉、千葉大学社会精神保健
教育センター 小堀修）

研究要旨：選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、リクルートを進めてきた。本邦において、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。

A. 研究目的

社交不安障害（SAD）とは、「社交場面における強度の不安を主症状とする精神疾患」であり、有病率の高さと併存疾患の多さが特徴とされている。本邦においてSADに関する有効な疫学データは存在しないが、12ヶ月有病率を0.5%（海外では7～12%）と少なく見積もった場合でも、SADに罹患した集団が獲得する賃金は一般集団より2000億円以上少ないと推定されている（亀井, 2009）。また、SAD

罹患により発生する直接的な医療コストを含めると、本邦の経済状況にかなりの負担を与えている。

選択的セロトニン再取込阻害薬（SSRI）を用いた治療は、国内外を問わずSADに対する標準治療（第一選択肢）であるが、その60%以上が改善を示さないとされている（Stein, 2008）。本邦では、国からの認可が下りている治療はSSRIを用いた薬物療法のみであるため、「SSRIで改善しなかった場合の治療が、

個々の臨床家の判断に委ねられている」という現状は深刻な問題である。

欧米諸国においては、薬物療法と並んで認知行動療法（CBT）が治療の第一選択肢として位置づけているが、CBTの実施者が不足しているため、本邦と同様にSSRIを用いた薬物療法が治療の中心となっている（Insel, 2009）。これより、SSRI抵抗性（不耐性、不応性）のSADに対し、次の治療戦略を確立することが国内外を問わず重要な課題となっている。

SSRI抵抗性の不安障害に対して、次の治療戦略としてCBTへの期待が高まっている。しかしながら、2010年のシステマティックレビュー（Rodrigues, 2010）では、SSRI抵抗性のSADを対象としたCBTの効果研究が、少数例の研究を含めても存在しないことが報告されている。加えて、本邦においてはSADに対するCBTの手技に関する標準化がなされていない。

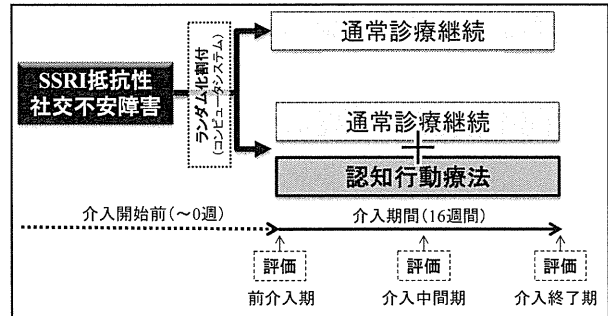
そこで本研究では、CBTの手技に関する標準化（治療マニュアル作成）を行い、さらに、SSRI抵抗性を示すSADに対する有効性を検証するためのランダム化比較試験を計画し、リクルートを進めた。

B. 研究方法

CBTの面接手技を標準化するために、海外で開発されたClark & Wellsモデルに基づくCBTのマニュアルを作成した。作成したマニュアルの有用性は、昨年度実施した非ランダム化比較試験により担保されている（Yoshinaga et al., 2013）。

つぎに、本邦の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計画を作成した。



被験者は、各医療機関あるいはインターネット広告を通じて紹介され、下記の選択基準、除外基準をもとに精神科医およびセラピストによる二段階のアセスメントを経て、研究にエントリーした。

【選択基準】

- 1) DSM-IVにおけるSADの診断基準をみたすもの
- 2) うつ病やその他の不安障害の併存がある場合でも、SADが主診断であるかぎり、これを認める
- 3) 中等度以上（LSAS \geq 50）の症状を有するもの
- 4) 過去に、1剤以上のSSRIを用いた薬物療法を12週以上受けた経験を有するもの（12週未満の内服経験であっても、その理由が、SSRI内服による副作用等の忍容性による問題の場合は、この選択基準を満たすものとする）
- 5) 同意取得時の年齢が18歳以上65歳以下のもの
- 6) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた

後、十分な理解の上、本人の自由意思による文書同意が得られたもの（未成年の場合、保護者の同意も含む）。

【除外基準】

- 1) SAD 以外の I 軸の精神疾患が最初に発現したため原疾患であると判断され、6 ヶ月以上持続していることから、その I 軸の症状が主症状であると判断される患者
- 2) 脳の器質的障害（てんかんを含む）、統合失調症及びその他の精神病性障害、双極性障害及び大うつ病性障害の合併を有するもの
- 3) 過去 12 ヶ月以内にアルコールや薬物への依存・乱用（DSM-IVによる）の既往を有するもの
- 4) 切迫した自殺の危険性を有するもの
- 5) 反社会的な人格障害、境界性人格障害を有するもの
- 6) 重篤な精神障害により入院適応の可能性を有するもの
- 7) 継続した研究参加が不可能と思われる臨床的に重大な進行性の身体疾患を有するもの
- 8) 精神発達遅滞もしくは他の認知障害を有するもの
- 9) 介入開始後受診予定回数の 80%以上の通院が困難と思われるもの
- 10) 試験参加時に、医療機関で薬物療法・精神療法などの治療的介入を受けていないもの
- 11) 試験参加 3 ヶ月以内に受けた精神科的治療により、顕著な改善を示したもの（受診医療機関の主治医の評価による全般的改善度[CGI]が 2 点以下）

12) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人の自由意思による文書同意が得られないもの

13) 治療および検査担当者と、適切にコミュニケーションが取れる程度の教育水準と日本語を理解する能力を有さないもの

14) その他、主任研究者・分担研究者が対象として不適当と判断したもの。

本試験計画に同意が得られた試験適格者は、通常診療単独群と CBT 併用群にランダムに割り付けられ、16 週の介入期間を経て試験終了となる。有効性・安全性評価は、介入開始前（0 週）、介入中期（8 週）、介入終了後（16 週）に実施する。なお CBT 併用群は、一回 50 分のマニュアルに基づく CBT を、週 1 回の頻度で計 16 回で受ける。主要評価項目は、Liebowitz 社交不安評価尺度（Liebowitz Social Anxiety Scale: LSAS）で、また、うつや不安・生活機能障害を評価する心理検査についても副次的に評価する。

なお、本研究は千葉大学医学部倫理審査委員会および千葉大学医学部附属病院治験審査委員会において、試験の妥当性・倫理的配慮に関する審議を受け、承認されたものである。また、ランダム化比較試験に関するデザインペーパーはプロトコル論文として出版されている（Yoshinaga et al., 2013）

C. 研究結果

Clark と Wells の認知モデルに基づき、CBT の治療プロトコルを作成した。主な手順は、
a) ケースフォーミュレーション、b) 安全行動

と注意に関する実験、c) ビデオ・フィードバック、d) 注意トレーニング、e) 行動実験、f) 自己イメージと結びつく初期記憶の書き直し、g) 予期不安と振り返り不安の検討、h) 事実に基づいた自己イメージの構築（世論調査）、i) 残されたルールの検討（スキーマワーク）、j) 再発予防などである。

ランダム化比較試験について、2012年5月から2月までで、24名が紹介受診されたが、そのうち5名は除外され、19名が試験に参加した。19名の患者背景の概略は以下である。

年齢：34.4±8.7（平均年齢±標準偏差）

SAD 初発年齢：17.7±4.3

性別：男9名、女10名

併存疾患：併存疾患なし（15名）、大うつ病性障害（2名）、パニック障害（2名）

治療歴：1種類のSSRIを内服した経験（7名）、2種類以上のSSRIを内服した経験（12名）

D. 考察

作成したマニュアルを用いて、ランダム化比較試験にて、その有効性を現在検証している。なお、作成したマニュアルは、非ランダム化比較試験により暫定的な結果ではあるが、海外での臨床試験に匹敵する効果が示され、その有用性が実証されたものと考えている。

ランダム化比較試験において、現在エントリーした被験者の患者背景からは、平均年齢が30歳超であるため、労働者層がSADの症状により社会機能を障害されていることが伺える。また、初発年齢が10代であることを踏

まえると、社交不安の問題に長年罹患し、現在のSSRIを中心とした標準治療が奏功していない現状が推測される。

今後は、ランダム化比較試験を滞りなく遂行することと、さらには、CBTに関する費用対効果の検証もを行い、SAD患者の早期の社会復帰に向けた効果的、かつ、効率的な治療を提供していくためのデータを蓄積していく予定である。

E. 結論

本邦において、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。さらに、標準治療抵抗性に対するランダム化比較試験のリクルートを進める過程で、労働者層の患者が多く、また、思春期に発症しSADに苦しんでいることが伺えた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshinaga N, Ohshima F, Matsuki S, Tanaka M, Kobayashi T, Ibuki H, Asano K, Kobori O, Shiraishi T, Ito E, Nakazato M, Nakagawa A, Iyo M and Shimizu E. A preliminary study of individual cognitive behavior therapy for social anxiety disorder in Japanese clinical settings: A single-arm, open trial. BMC Res Notes. 2013 Feb 6(74) [Epub ahead of print]

Yoshinaga N, Niitsu T, Hanaoka H, Sato Y,

- Ohshima F, Matsuki S, Kobori O, Nakazato M, Nakagawa A, Iyo M, and Shimizu E. Strategy for treating selective serotonin reuptake inhibitor-resistant social anxiety disorder in the clinical setting: A randomised controlled trial protocol of cognitive behavioural therapy in combination with conventional treatment. *BMJ Open*. 2013 Jan 3(2). [Epub ahead of print]
- 小林朋美, 清水栄司, 小堀修. クラーク・モデルによる社交不安障害の認知行動療法-男子大学生の一例- 精神療法(金剛出版) 第 38 巻第 5 号; 702-711.
- 松澤大輔, 清水栄司. 認知行動療法の生物学的基盤-特に不安障害の CBT の生物学的基盤 日本生物学的精神医学会誌 第 23 巻第 3 号 185-191
- 清水栄司. 精神症状の見方と対応「不安」 月刊臨床と研究 別冊 第 89 巻第 9 号.
- 清水栄司. 社交不安障害の認知行動療法 分子精神医学(先端医学社) 別刷.
- 清水栄司, 小堀修. 認知療法尺度-改訂版の活用 臨床精神医学 (アークメディア) 第 41 巻第 8 号; 969-979.
- 大島郁葉(分担執筆), 東斉彰(編著). 統合的方法としての認知療法— 実践と研究の展望 岩崎学術出版
- 清水栄司, 岡本泰昌, 吉村晋平, 中里道子, 松澤大輔, 大溪俊幸. 認知療法と生物学的要因 認知療法研究. 第 5 巻 1 号; 21-30
- 伊吹英恵, 清水栄司. 社交不安障害の Clark プロトコルによる認知療法 臨床心理学 (金剛出版) . 第 12 巻第 3 号; 404-414
- 2.学会発表
- 吉永尚紀,大島郁葉,松木悟志,田中麻里,小林朋美,伊吹英恵,浅野憲一,小堀修,伊藤絵美,中里道子,中川彰子,伊豫雅臣,清水栄司. 社交不安障害に対する Clark & Wells(1995)モデルに基づく個人認知行動療法マニュアルの作成, 第 12 回日本認知療法学会,東京ビックサイト,2012年11月24日
- 吉永尚紀. シンポジウム 4「社交不安障害はどのくらい治るか～治療法による違い～」 : 社交不安障害に対する個人認知行動療法と国内外のエビデンスレビュー,第 5 回日本不安障害学会学術大会,札幌コンベンションセンター,2013年2月3日
- 大島郁葉, 葉柴陽子, 伊藤絵美, 石垣琢磨. Formulation Driven CBT の活用法について,第 12 回日本認知療法学会,東京ビックサイト,2012年11月23日-11月24日
- 村上千恵子, 小堀修, 白石哲也, 高岡昴太, 中里道子, 清水栄司. 視覚的イメージの再構成を用いた社会不安障害の認知行動療法,第 12 回日本認知療法学会,東京ビックサイト,2012年11月23日-11月24日
- 永田忍, 志津雄一郎, 白石哲也, 中里道子, 清水栄司. 社会恐怖が併存していたパニック障害患者に対する認知行動療法の一事例,第 12 回日本認知療法学会,東京ビックサイト,2012年11月23日-11月24日
- 清水栄司. 認知行動療法～保険点数化について～ 北部精神科臨床の連携を考える会,埼玉グランドホテル深,2012年5月18日
- 清水栄司. 不安障害の個人認知行動療法の保険点数化に必要なシステム作り,第17回千葉

総合病院精神科研究会,順天堂大学医学部附属浦安病院,2012年4月14日

for treating selective serotonin reuptake inhibitor-resistant social anxiety disorder in the clinical setting: A randomised controlled trial protocol of cognitive behavioural therapy in combination with conventional treatment. *BMJ Open*. 2013 Jan 3(2). [Epub ahead of print]

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

I. 参考文献

Clark DM, Wells A (1995) A cognitive model of social phobia :Diagnosis, assessment, and treatment, 69-93 New York The Guilford Press

亀井和子 (2009) 社会不安障害 (SAD) の社会的コスト. *医薬ジャーナル* 45: 105-110

Rodrigues H, Figueira I, Gonçalves R, Mendlowicz M, Macedo T, Ventura P (2011) CBT for pharmacotherapy non-remitters--a systematic review of a next-step strategy. *J Affect Disord* Mar ;129(1-3):219-28.

Stein MB and Stein DJ (2008) Social anxiety disorder. *Lancet*. 29;371(9618):1115-25. Review.

Yoshinaga N, Ohshima F, Matsuki S, Tanaka M, Kobayashi T, Ibuki H, Asano K, Kobori O, Shiraishi T, Ito E, Nakazato M, Nakagawa A, Iyo M and Shimizu E. A preliminary study of individual cognitive behavior therapy for social anxiety disorder in Japanese clinical settings: A single-arm, open trial. *BMC Res Notes*. 2013 Feb 6(74) [Epub ahead of print]

Yoshinaga N, Niitsu T, Hanaoka H, Sato Y, Ohshima F, Matsuki S, Kobori O, Nakazato M, Nakagawa A, Iyo M, and Shimizu E. Strategy

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

分担研究者 金吉晴¹⁾

研究協力者 加茂登志子²⁾、加藤知子³⁾、河瀬さやか²⁾、大滝涼子¹⁾

- 1) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所成人精神保健研究部
- 2) 東京女子医科大学女性生涯健康センター
- 3) かとうメンタルクリニック

（要旨）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。病態に応じた本治療の特徴を検討し、米国との緊密な連絡の元に治療を実施し、改善を見た。今後の指導体制の確立と維持が課題である。

1 はじめに

心理的トラウマによる PTSD 等の症状を呈する患者のための、エビデンスに基づいた CBT は近年急速に発達している。著者らは表 1 に掲げる CBT を順次導入し、日本での普及、定着を諮っているところである。これまでに持続エクスポージャー療法（*Prolonged Exposure Therapy: PE*）に関して、RCT を終了し（図 1）、指導者を育成してきた。この療法は成人型の単回被害による PTSD を対象としたものである。またトラウマ被害を受けている子どもに対しては、母子ともに治療、訓練をする親子相互交流療法（*Parent-Child Interaction Therapy: PCIT*）がある。しかし幼児期にトラウマの被害を受けた成人に関してはこれまで有効

な CBT が日本に導入されてこなかった。その背景としては、こうした PTSD 患者は複雑性 PTSD といわれることが多かったが、DSM-IV でも ICD-10 でも診断基準としては採用されておらず、そのために積極的な治療研究の対象とらしくなかったという事情がある。近年、ICD-11 の改訂作業が進んでおり、その中で複雑性 PTSD（*Complex PTSD*）の診断が採択される見通しが強まっている。そのような状況の中、米国でエビデンスの出ている複雑性 PTSD の治療を導入することはきわめて時宜に適っており、患者のニーズに応えるものと考えられる。

2 複雑性 PTSD

成人と異なり、以下のような特徴を有す