

### 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 22-24 年度総合報告・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。特に平成 22 年度から 24 年度の 3 年間は、うつ病像の多様性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が、反復性うつ病性障害のなかには経過中に DSM-IV の双極Ⅱ型であることが判明した者も含まれる。

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いる。

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、同意書をもっている。

C 研究結果

3 年間で新規に参加した者は 89 人、そのうち 79 人（88.8%）が修了し、10 人（11.2%）は中断しているが、中断者には 12 回のうち半数回以上を出席できなかった者を含む。2

クール目は 48 人のうち修了は 46 人 (95.8%)、中断 2 人のみ、3 クール目は 17 人のうち 16 人 (94.1%) が修了で中断は 1 人のみであった。ちなみに 4 クール目を 1 人修了しているが、連続した受講は 3 クールまでを勧めているので、このケースは数年前に終了して再受講した者である。

3 年間で新規に修了した 79 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 29 人:50 人、平均年齢は 41.3 ± 6.9 歳、平均罹病期間は 6.6 ± 4.8 年、平均治療期間は 5.2 ± 4.3 年、平均総不就業期間は 2.2 ± 2.0 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 14.7 ± 5.2 点から修了後は 9.0 ± 6.1 点に有意に ( $P < 0.01$ ) 改善し、反応率は 44.3%、寛解率は 38.0% であった。SDS 尺度においては参加前に 54.2 ± 8.4 点から修了後は 48.6 ± 10.1 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。期間中に一過性の軽躁状態を認めた者つまり双極 II 型と診断された者は 5 人 (6.3%) であった。

#### D 考察

病状の多様性について、うつ病圏と主治医が診断した中に双極 II 型が含まれていることを前述したが、この群が改善するためには 2 つのポイントがある。一つは薬物療法を感情調整薬主体に切り替えることであり、これは当然主治医しかできないことなので、講義の中で説明したり、家族には懇談会の中で説明して内服薬の大切さを強調している。二つは本人自身の生活上の工夫

であり、ホームワークの『気分グラフ』や『一週間の活動予定』の中で記載してもらい、気分を高揚させず行動を発展させすぎない工夫についてグループワークで相互に学べるようにしている。

多様性の中では、いわゆる新型 (現代型) うつ病への対応も大切である。筆者は新型うつ病については、現代人の精神病理性ともいえる自己中心性や未熟性、他罰的傾向、慢性的軽うつ、回避的、集団不適応など時代的人格像がうつ病に反映したものと考えている。彼らに共通している精神病理は集団ルールが育成されていないことにある。そこでプログラムやテキストに集団ルールが身につくような工夫を随所に配置しており、また集団認知行動療法の発表と質疑の中で無理なく相互に学ぶことができるようにしている。

神経症圏や発達・人格障害圏、摂食障害や嗜癖など多様な精神疾患の者が二次的にうつ病を併発しているため、うつ病が前景になることも、回復を図る上でわかりにくくしている大きな要因である。スタッフが個々の病状を理解することはファシリテーター等の役割を果たす上で重要であり、そのためには精神科医をリーダーとしたチームの中でスタッフミーティングを毎回持つ必要がある。

#### E 結論

平成 22-24 年度の実践研究を通して、うつ病の病像が広がり多様な併発症を念頭に置いてプログラムとテキストを改善し、スタッフを教育することで、うつ症状の回復を図っていることを報告した。特に社会性の乏しくなった現代社会において、うつ病においてもそれが反映されているため、

集団ルールを積極的に取り入れることが必要であり、そのためには集団認知行動療法が有効であることを強調した。

F. 研究発表

1. 論文発表

① ころねっと 3月号・4月号特集連載：認知行動療法ってどんなもの

(2012年3月・4月発行)

② 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 沖縄心理学会第38回大会・講演、「うつ病デイケアにおける集団認知行動療法の技法と有効性」、平成23年3月20日

② 第54回日本病院・地域精神医学会・講演、「うつ病デイケアにおける集団認知行動療法と作業療法を併用した技法の有効性」、平成23年11月18日

③ 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

④ 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】 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きたい。

A. 研究目的

認知行動療法による脳活動の変化を機能的 MRI (fMRI) を用いて評価する事で、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(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。健常被験者ならびに SCID によりうつ病性障害として診断された患者を対象とした。作成した非機能的思考課題実施中の脳活動を fMRI を用いて評価した。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。次に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)、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

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。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。

C. 研究結果

健常者 23 名を対象とした結果では、適応的な思考課題を行う時と比べて非機能的な思考課題を行う時には内側前頭前皮質の顕著な賦活がみられた。うつ病患者 17 名 (CBT 群 9 名、TAU 群 8 名) 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、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 の効果発現が一様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。

#### 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。

#### 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。

本研究期間中には、精神療法、特に CBT 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。複数の遺伝子多型を検討した結果、それらは有意な予測因子の可能性は低く、予想以上に効果量は小さいことが推測された。遺伝子研究は、大規模サンプルを用いた解析が不可欠である。今後も本趣旨に則った研究を進めることで、精神療法の生物学的証左やうつ病治療方針の確立を目指す。

#### 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、などが理由として考えられる。そうした中、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。

一方、薬物療法は、例えばうつ病のモノアミン仮説、統合失調症のドパミン仮説など、薬物プロファイ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、今後積極的な臨床的・基礎的展開が切望されている。特に、その生物学的基盤に対するアプローチ（例えば画像研究、遺伝子研究）が可能となり、CBTを積極的に臨床導入するためにも、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られる。

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、医療経済的には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。

## B. 研究報告

### 1. 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た。また、他の研究グループの倫理審査委員会の申請を行い、協力を仰いだ。

### 2. 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 103 名に、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) の改善率から

responder (50% 減少) と non-responder 測定する。同時に患者から DNA を採取し、遺伝子多型 (セロトニントランスポーター遺伝子、既報の薬剤反応性が示唆される 3 遺伝子に位置する多型) と改善率との関連を検討した。

### C. 研究結果

#### 1. CBT 治療反応性を具備したサンプルの収集準備

サンプル収集は困難を極め、解析に利用できるだけの数は収集できなかった。遺伝子研究には、様々な偏見が存在するのは事実であり、医師を含め、遺伝子研究の意義を啓蒙していく必要がある。

#### 2. 薬理遺伝学的研究

既報のメタ解析では、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)。また、最近の STAR\*D 研究の薬理ゲノム学研究でも、確定的な有意水準ではないが、極めて promising な SNPs も報告されている。これら 4 多型について、Flvoxamine 反応性に与える影響を検討したが、すべての遺伝子多

型は有意な予測因子となる可能性は低いことが判明した。

### D. 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今後サンプリングをすすめる。

他方、薬理遺伝学的研究の各遺伝子多型の効果量は非常に小さいことが推測され、大量サンプルを用いた解析が必須である。しかし、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は必要であり、今後も同様に推進していく。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 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.
5. Kishi T., et al. GTP cyclohydrolase 1 gene haplotypes as predictors of SSRI response in Japanese patients with major depressive disorder. J Affect Disord. 2012; 142(1-3):p315-22
- G. 知的財産権の出願、登録状況  
なし

## 精神療法の有効性の確立と普及に関する研究班

（課題名） 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  
（社交不安障害および強迫性障害の個人認知行動療法のマニュアル作成）

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、中川彰子、千葉大学社  
会精神保健教育センター 小堀修）

研究要旨：精神疾患の中で最も有病率が高い不安障害は、薬物療法よりも認知行動療法（CBT）のほうで治療効果が高いという国外のエビデンスのメタ解析の結果が出されている。国内でも社交不安障害（SAD）、強迫性障害（OCD）などの不安障害の CBT のマニュアルを整備し、提供していく必要がある。SAD の治療には、選択的セロトニン再取込阻害薬（SSRI）をはじめとした薬物療法と認知行動療法（CBT）の有効性が欧米諸国において示され、特に CBT は治療脱落率の低さ、再発率の低さ、医療経済効果に優れている点などが注目されている。しかし、本邦においては、CBT の治療手技の標準化および有用性・有効性の検証がなされていない。そこで本研究では、3 年間で、①欧米諸国において高い治療効果が示されている CBT モデルの標準化（CBT マニュアル作成とクオリティーコントロール）と作成した CBT マニュアルの有用性の検証（本邦の SAD に対するシングルアームスタディ）、そして、②標準治療（SSRI）抵抗性の SAD に対する CBT の併用効果に関するランダム化比較試験を進めてきた。作成したマニュアルに基づく CBT を 15 名に実施した結果、治療から脱落した被験者は 0 名で、73% の被験者に治療に対する反応が認められ、40% が寛解の基準に至った。また、この治療効果は欧米諸国の CBT の成績に匹敵するものであり、本邦における CBT の有用性が示唆された。この知見をもとに、標準治療（SSRI）抵抗性の SAD に対する CBT の併用効果に関する臨床試験が進行中であり、現時点で目標症例数の三分の一の被験者が登録され、よりエビデンスレベルの高いデータを蓄積している。3 年間の研究の総括として、日本で実施された臨床試験により使用された、社交不安障害の認知行動療法および強迫性障害の認知行動療法のマニュアルを付録として添付する。

World Mental Health Survey Consortium（JAMA  
2004）にある日本の精神疾患の疫学研究（厚  
労省研究 東京大学 川上憲人教授らのデー

タ）では、成人一般人口中における 12 ヶ月有  
病率として、不安障害が 5.3%、気分障害が  
3.1%であり、不安障害が、最も有病率が高い

精神疾患である。国外でのエビデンスでは、Roshanaei-Moghaddam B et al.(2011)による、うつ病（21 研究）と不安障害（21 研究）の認知行動療法(CBT)が、薬物療法より優れた効果を有するかどうかについてのメタ解析によると、うつ病(N = 2,027)の CBT の効果量は、0.05 (95% CI: -0.09, 0.19)で、薬物療法と同等の効果であったのに対して、不安障害全体(N = 1,266)の CBT は、効果量が、0.25 (95% CI: -0.02, 0.55, P =.07)であり、薬物療法より優れている傾向があった。国内でのエビデンスでは、OCD の個人 CBT については、Nakatani E, Nakagawa A et al., (2005)（九州大学）によって、薬物療法（fluvoxamine）よりも有意な効果が無作為割付試験によって、証明されている。また、SAD の個人 CBT については、Yoshinaga et al. (2013)（千葉大学）がパイロットスタディ（Trial number: UMIN000005897）において、英国の Clark らの研究とほぼ同等の効果量を示し、2012 年 5 月から、無作為割付試験（UMIN000007552）を開始し、2013 年度に結果を出す予定である。以上の結果を踏まえ、わが国でも、エビデンスの強い社交不安障害(SAD)、強迫性障害(OCD)の個人 CBT のマニュアルを整備し、対象患者および家族のニーズに応える必要がある。【研究① 社交不安障害に対する認知行動療法の標準化と有用性検証】

#### A. 研究目的

社交不安障害（SAD）は、有病率の高さと併存疾患の多さが特徴とされている。本邦における SAD の 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）。さらに、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ことが伺える。

また、近年のうつ病を対象とした大規模臨床試験では、大うつ病性障害の 31.3%に SAD の併存を認めたという驚異的な数値が報告された（Trivedi, 2006）。さらに、SAD は大うつ病性障害の発症に先行する機会が多いことから（Chartier の報告で 71%）、SAD に対する治療戦略の確立は、うつ病発症を予防する観点からも社会的意義が大きいといえる。

SAD の主な治療として、選択的セロトニン再取込阻害薬（SSRI）をはじめとした抗うつ薬の投与による薬物療法と、社交不安に関する問題を維持する認知や行動に働きかける認知行動療法（CBT）は、ともに効果的な治療的介入であることがランダム化割付試験（Randomized Controlled Trials; RCT）により証明され、質の良いエビデンスが蓄積されてきた（Roy-Byrne & Cowley 2002 ; Hofmann & Smits 2008）。これを踏まえ、米国精神医学会の実践ガイドラインでは、薬物療法と CBT のどちらかを治療の第一選択として患者の好みにより提供するとし、英国の臨床ガイドラインでも、ほぼ同様の扱いであるが、CBT の方が薬物療法よりも効果の持続期間が長いとしている(NICE 2009)。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り、CBT に関する治療手技の標準化および有用性の検証がなされていない現状で

ある。上記を踏まえ、欧米諸国において高い治療効果が示されているCBTモデルの標準化を行うために、CBT マニュアル作成とクォリティーコントロールを担保するためのシステムを整備し、さらに非ランダム化比較試験により有用性の検証を行うこととした。

## B. 研究方法

### B-1. デザイン

本試験計画に同意が得られた試験の適格性を満たす SAD 患者に対し、2 週の待機期間を経た後に、週 1 回 90 分で計 14 回から構成される個人セッションでの CBT を実施した。先行研究との比較性を重視し、Liebowitz 社交不安障害尺度 (LSAS) を主要評価項目に設定し、重症度の変化を検討した。

### B-2. 対象患者

研究実施施設のホームページ及び千葉県内医療施設内における募集パンフレット・ポスター、新聞広告への掲載により参加希望者を募り、試験適格者は、以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者である。

#### 【選択基準】

- 1) DSM-IVに基づく社交不安障害 (SAD) の診断基準をみたすもの
- 2) 中等度以上の症状が残存しているもの (LSAS-J $\geq$ 50)
- 3) SAD が主診断であり、うつ病やその他の不安障害の併存が副次的であることが明確であるかぎり、これを認める
- 4) 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)

- 5) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 65 歳以下のもの

#### 【除外基準】

- 1) 脳の器質的障害、統合失調症及びその他の精神病性障害及びこれらの既往を有するもの
- 2) 過去 12 ヶ月以内にアルコールや薬物への依存・乱用の既往を有するもの
- 3) 切迫した自殺の危険性を有するもの
- 4) 反社会的な人格障害、境界性人格障害を有するもの
- 5) 重篤な精神障害により入院適応の可能性を有するもの
- 6) 妊娠期または試験期間中にこれら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) 精神発達遅滞および境界知能を有するもの
- 9) 介入開始後 14 週のうち 80%以上 (10 回) の通院が困難なもの
- 10) 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
- 11) その他、主任研究者が対象として不適当と判断したもの

### B-3. 認知行動療法

CBT は、Clark と Wells らが開発したモデルを元に作成されたマニュアルに基づいて実施することとした。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。また個人 CBT の実施者は、千葉大学認知行動療法トレーニングコースに在籍する者とし、スーパービジョングループに必ず出席し、担当している症例はすべて月に 1 回以上、治療途中の効果判定を含めたスーパーバイズを受ける。さらに、ビデオ撮影したセッションのうちランダムに選択された一部テープを用いて、認知行動療法マニュアル改訂版（CTS-R）によって手技の遵守などの評価を受けた。

#### B-4. 倫理的配慮

本研究は千葉大学医学部倫理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（承認番号 1216）。

#### C. 研究結果

19 名が適性審査を受け、適格性を満たした 15 名が試験に参加した。参加者の患者背景は以下の通りである。

平均年齢：29.9±9.2（平均±標準偏差）

性別：女性 12 名（80%）

SAD 初発年齢：17.6±8.3 歳

併存疾患：併存なし 9 名（60%）、大うつ

病性障害 5 名（33%）、パニック障害 1 名（7%）

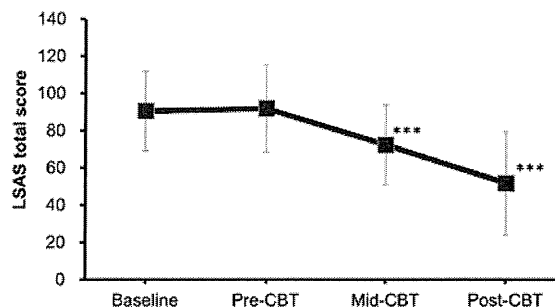
併用治療：併用薬物療法あり 13 名（87%）、

併用薬物療法なし 2 名（13%）

治療歴：SSRI 治療抵抗性 11 名（73%）

試験に参加した 15 名のうち、介入終了までに治療から脱落したものは 0 名であった。2 週間の待機期間において、収容評価項目であった LSAS に統計学的に有意な変化は認めず、その後、認知行動療法の介入により、介入中期および介入終了期に有意な減少が認められた ( $p < .05$ ) (図 1)。また、11 名（73%）の患者に治療反応性を認め（LSAS 減少率  $\geq 31\%$ ）、6 名（40%）の患者が寛解の基準に達した（LSAS < 36 点、かつ、SAD の診断基準を満たさない）。

また、主要評価項目であった LSAS の介入前後の効果量は大きく（Cohen's  $d = 1.71$ ）、また、海外の臨床試験で示された治療成績に匹敵するものであった（Cohen's  $d = 1.29 \sim 1.94$ ）。



Pairwise comparisons with baseline scores, \*\*\*  $p < .01$ .

Bars: standard deviations

図 1. 主要評価項目（LSAS）の変化

#### D. 考察

我々の研究は、Clark らによる SAD の CBT の効果研究とほぼ同じ程度の治療効果を示していた。Clark らのプロトコルによる効果は、SAD の CBT の中で最も良好な結果を出していることから、我々の治療効果も、Clark らに並ぶ CBT の質を担保できたと考える。また、治療脱落者がいなかった点を踏まえても、本邦の SAD に対する CBT の忍容性・有用性が示唆された。

【研究② 標準治療抵抗性の社交不安障害を対象とした認知行動療法の併用効果検証】

##### A. 研究目的

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第一選択となる場合が多い（Insel, 2009）。しかしながら、SSRI を用いた治療を受けた 60%以上が改善を示さないとされている（Stein, 2008）。そのため、「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。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セカンドラインの CBT に期待が高まっている。しかしながら、2010 年のシステ

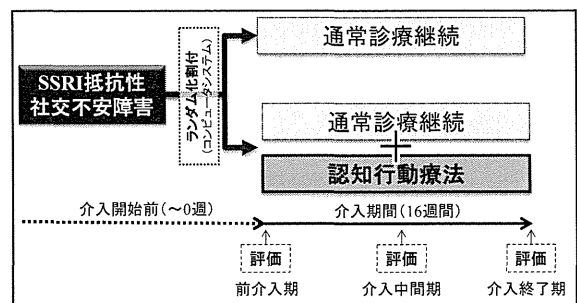
マティックレビュー（Rodrigues, 2010）では、SSRI 抵抗性の SAD を対象とした CBT の効果研究が、少数例の研究を含めても存在しないことが報告されている。加えて、本邦においては SAD に対する CBT の手技に関する標準化がなされていない。

上記を踏まえ、SSRI 抵抗性を示す SAD に対して、薬物療法を中心とした通常診療に CBT を併用することの効果、ランダム化比較試験により検証することにした。

#### B. 研究方法

##### B-1. 研究デザイン

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、介入中期、介入終了後に実施する。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（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（図 2）。



##### B-2. 研究対象



研究実施施設のホームページ及び千葉県内医療施設内における募集パンフレット・ポスター、新聞広告への掲載により参加希望者を募り、試験適格者は、以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者である。

【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。

B-3. 認知行動療法

CBTは、ClarkとWellsらが開発したモデルを元に作成されたマニュアルに基づいて実施することとした。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。また個人CBTの実施者は、千葉大学認知行動療法トレーニングコースに在籍する者とし、スーパービジョングループに必ず出席し、担当している症例はすべて月に1回以上、治療途中の効果判定を含めたスーパーバイズを受ける。さらに、ビデオ撮影したセッションのうちランダムに選択された一部テープを用いて、認知行動療法マニュアル改訂版（CTS-R）によって手技の遵守などの評価を受けた。

#### B-4. 倫理的配慮

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（承認番号G23075）。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

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CBT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。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（マニュアル作成とクオリティーコントロール）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。

A. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

【H22 年度】

清水栄司. 認知行動療法の生物学. 精神科  
16(6)519-522. 2010

清水栄司 監修. 認知行動療法のすべてがわかる本, 講談社, 2010

清水栄司. 自分でできる認知行動療法, 星和書店, 2010

小堀 修.清水栄司.伊豫雅臣.中里道子 嵐の  
後のさわやかな風になるー認知行動療法の  
ひろがりをつながりー こころのりんしょ  
う a-lacarte29(4)Dec.2010

清水栄司・伊豫雅臣・丹野義彦・小堀修（編）.  
認知行動療法実践資料集 サルコフスキス  
教授来日シンポジウムの記録. 星和書店,  
2010

Paul Salkovskis, 清水栄司, 小堀 修, 大野 裕,  
丹野義彦 認知行動療法を日本に普及する  
にはどうすれば良いのか? :英国モデルから  
認知療法研究 第3巻 2010年10月 21-  
30

【H23 年度】

Haraguchi T, Shimizu E, Ogura H, Fukami G,  
Fujisaki M, IyoM. Alterations of Responsibility  
Beliefs Through Cognitive-Behavioural Group  
Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder.  
Behav Cogn Psychother. 2011 Feb 22:1-6. [Epub  
ahead of print]

Takasugi J,Matsuzawa D,Murayama T,Nakazawa  
K,Numata K,Shimizu E. Referred sensations  
induced by a mirror box in healthy subjects.  
Psychol Res. 2011 Jan;75(1):54-60.

Ono Y, Furukawa TA, Shimizu E, Okamoto Y,  
Nakagawa A, Fujisawa D, Nakagawa A, Ishii T,  
Nakajima S.. Current status of research on  
cognitive therapy/cognitive behavior therapy in  
Japan. Psychiatry Clin Neurosci. 2011 Mar;  
65(2):121-129.

清水栄司. うつ病の生物学的問題. 精神神経学  
雑誌 日本精神神経学会 VOL.112 No.3  
226-229

清水栄司. 認知行動療法（CBT）の生物学的基  
盤. 認知療法研究 第4巻2号 87-98

清水栄司. 感覚ゲート機構と恐怖消去(sensory  
gating and fear extinction). 分子精神医学  
VOL.11 No.2 60-63

清水栄司. 専門的治療（認知行動療法）の立場  
から. 精神神経学雑誌 日本精神神経学会  
VOL.113 No.4 405-410

清水栄司. OCD の事象関連電位と感覚ゲート  
機構. 精神神経学雑誌 日本精神神経学会  
VOL.113 No.1 54-5

清水栄司, 小堀修. 認知行動療法セラピスト  
の教育訓練と活用:精神医学の立場から -英  
国モデルを千葉に-. 精神療法 金剛出版

- Vol.37 No.1 21-28  
清水栄司. 千葉大・子どものこころの発達研究センターで目指す認知行動療法士の養成. 北陸神経精神医学雑誌 VOL.25 No.1-2 21-26  
大島郁葉,清水栄司. 成人の自閉症スペクトラム障害に対する認知行動療法の試み. 神奈川県大学心理相談センター紀要心理相談研究 29-40  
大島郁葉,清水栄司. 神経症（不安障害）の認知行動療法. 日本精神科病院協会雑誌 2011 第30 卷 6 月号  
大島郁葉・安元万佑子（著），伊藤絵美・石垣琢磨（監修）：「認知行動療法を身につけるーセルフヘルプとグループのための CBT トレーニングブック」 金剛出版 2011
- 【H24 年度】  
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ー 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; 404-4142.  
学会発表
- 【H22 年度】  
清水栄司. OCD の精神病理 inflated responsibility をたくみに引き出す認知療法, 第 23 回日本サイコオンコロジー学会・第 10 回日本認知療法学会合同大会,愛知県産業労働センター,2010 年 9 月 23 日～25 日