

	0.998)
--	--------

と、優秀であった。

### C6. 中央評価 CRC による評価のブラインド性の確認

中央評価 CRC は手順書にしたがって患者が受けている評価にはブラインドに置かれている。ブラインド性が保たれているかどうかを検討するため、評価 CRC は評価面接後治療を推定することになっている。推定と実際の治療との合致を表にすると、ステップ I での治療については

	推定	50 mg/d	100 mg/d
実際			
50 mg/d		5	31
100 mg/d		8	23
セルトラリン継続		2	15
ミルタザピン増強		-	4
ミルタザピン変薬		-	1
寛解でセルトラリン継続		1	-

ステップ II の治療については

推定 実際	セル トラ リン 継続	ミルタ ザピン 増強	ミルタ ザピン 変薬	寛解 でセ ルト ラリ ン継 続
50 mg/d	1	2	3	2
100 mg/d	9	6	5	-

セルト ラリン 継続	6	8	8	1
ミルタ ザピン 増強	4	2	4	-
ミルタ ザピン 変薬	-	-	1	-
寛解で セルト ラリン 継続	1	1	-	1

とブラインド性は守られていた。

### C7. 研究からの出版

研究結果は公開されて初めて公共の財産となる。われわれは積極的に効果に務め、プロトコル論文（資料 1）を出版し、最初の 100 例についての検討論文（資料 2）を投稿中である。

### D. 考察

パイロット研究は総じて順調に施行され、かつ充実・拡大された。パイロット研究を通じて研究体制、研究プロトコルの実施可能性が確認された。パイロット研究に則り、本研究の開始が期待される。

### F. 健康危険情報

プロトコルに規定したグレード 3、および予期しないグレード 2 の発生はない

G. 研究発表

原著論文

1. Furukawa TA, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M & Yonemoto N (2011) Strategic use of new generation antidepressants for depression: SUN(^\_^)D study protocol. *Trials*, 12, 116.
2. Furukawa TA & Leucht S (2011) How to obtain NNT from Cohen's d: comparison of two methods. *PLoS ONE*, 6, e19070.
3. Furukawa TA, Akechi T, Wagenpfeil S & Leucht S (2011) Relative indices of treatment effect may be constant across different definitions of response in schizophrenia trials. *Schizophrenia Research*, 126, 212-219.
4. Furukawa TA, Azuma H, Takeuchi H, Kitamura T & Takahashi K (in press) 10-year course of social adjustment in major depression. *International Journal of Social Psychiatry*.
5. Furukawa TA, Watanabe N, Kinoshita Y, Kinoshita K, Sasaki T, Nishida A, Okazaki Y & Shimodera S (in press) Public speaking fears and their correlates among 17,615 Japanese adolescents. *Asia-Pacific Psychiatry*.
6. Akechi T, Okuyama T, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Ito Y & Furukawa TA (2011) Social anxiety disorder as a hidden psychiatric comorbidity among cancer patients. *Palliative and Supportive Care*, 9, 103-105.
7. Azuma H, Yamada A, Shinagawa Y, Nakano Y, Watanabe N, Akechi T & Furukawa TA (2011) Ictal physiological characteristics of remitters during bilateral electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*, 185, 462-464.
8. Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA & Okazaki Y (2011) Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophrenia Research*, 126, 245-251.
9. Ono Y, Furukawa TA, Shimizu E, Okamoto Y, Nakagawa A, Fujisawa D, Ishii T & Nakajima S (2011) Current status of research on cognitive therapy/cognitive behavior therapy in Japan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65, 121-129.
10. Katsuki F, Takeuchi H, Konishi M, Sasaki M, Murase Y, Naito A, Toyoda H, Suzuki M, Shiraishi N, Kubota Y, Yoshimatsu Y & Furukawa TA (2011) Pre-post changes in psychosocial functioning among relatives of patients with depressive disorders

- after Brief Multifamily Psychoeducation: A pilot study. *BMC Psychiatry*, 11, 56.
11. Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, Fujioi J, Noguchi Y, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, Torii K, Mimura M & Furukawa TA (2011) Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder *Psychiatry Research*, 187, 166-173.
  12. Sagawa R, Yoshida A, Funayama T, Okuyama T, Akechi T & Furukawa TA (2011) Case of intrathecal baclofen-induced psychotic symptoms. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65, 300-301.
  13. Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, Nishida A, Kamimura N, Sawada K, Fujita H, Furukawa TA & Inoue S (2011) Family psychoeducation for major depression: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 198, 385-390.
  14. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C & Perlis ML (2011) Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 1651-1658.
  15. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R & Furukawa TA (2011) Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD006528.
  16. Akechi T, Okuyama T, Endo C, Sagawa R, Uchida M, Nakaguchi T, Akazawa T, Yamashita H, Toyama T & Furukawa TA (2011) Patient's perceived need and psychological distress and/or quality of life in ambulatory breast cancer patients in Japan. *Psycho-Oncology*, 20, 497-505.
  17. Torii K, Nakaaki S, Banno K, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, Yamanaka K, Narumoto J, Mimura M, Akechi T & Furukawa TA (2011) Reliability and validity of the Japanese version of the Agitated Behaviour in Dementia Scale in Alzheimer's disease: three dimensions of agitated behaviour in dementia. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 11, 212-220.
  18. Okuyama T, Akechi T, Yamashita H, Toyama T, Nakaguchi T, Uchida M & Furukawa TA (2011) Oncologists' recognition of supportive care needs and symptoms of their patients in a breast cancer outpatient consultation. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41, 1251-1258.
  19. Uchida M, Akechi T, Okuyama T, Sagawa R, Nakaguchi T, Endo C, Yamashita H, Toyama T & Furukawa TA (2011) Patients' supportive care

- needs and psychological distress in advanced breast cancer patients in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41, 530-536.
20. Kinoshita Y, Kingdon D, Kinoshita K, Saka K, Arisue Y, Dayson D, Nakaaki S, Fukuda K, Yoshida K, Harris S & Furukawa TA (in press) Fear of negative evaluation is associated with delusional ideation in non-clinical population and patients with schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*.
  21. Kinoshita Y, Kingdon D, Kinoshita K, Sarafudheen S, Umadi D, Dayson D, Hansen L, Rathod S, Turkington D & Furukawa TA (in press) A semi-structured clinical interview for psychosis sub-groups (SCIPS): development and psychometric properties. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*.
  22. Qin L, Shimodera S, Fujita H, Morokuma I, Nishida A, Kamimura N, Mizuno M, Furukawa TA & Inoue S (in press) Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. *Early Intervention in Psychiatry*.
  23. Kinoshita K, Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Inoue K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA & Okazaki Y (in press) Not only body weight perception but also body mass index is relevant to suicidal ideation and self-harming behavior in Japanese adolescents. *Journal of Nervous and Mental Disease*.
  24. Tsuchiya M, Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Fukao A, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Oorui M, Naganuma Y, Furukawa TA, Kobayashi M, Ahiko T, Takeshima T & Kikkawa T (in press) Impact of mental disorders on work performance in a community sample of workers in Japan: the World Mental Health Japan Survey 2002-2005. *Psychiatry Research*.
  25. Thorlund K, Walter SD, Johnston BC, Furukawa TA & Guyatt GH (in press) Pooling continuous outcomes in meta-analysis -- a tutorial and review of 12 methods for enhancing interpretability. *Research Synthesis Methods*.
  26. Shimodera S, Kawamura A & Furukawa TA (in press) Physical pain associated with depression: results of a survey in Japanese patients and physicians. *Comprehensive Psychiatry*.

著書  
なし

## 総説

1. Furukawa TA (2011) Rapid discontinuation of antidepressants reduces time to recurrence of depression and panic. *Evidence-Based Mental Health*, 14, 13.
2. Furukawa TA (2011) Editorial: Drug treatment for generalised anxiety disorder. *BMJ*, 342, d1216.
3. Cipriani A, Furukawa TA & Barbui C (2011) What is a Cochrane review? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 20, 231-233.
4. Yonemoto N, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M & Furukawa TA (2011) Strategic use of new generation antidepressants for depression, SUN(^\_^)D: study design and rationale. *Trials*, 12, A106.

## 学会発表

1. Furukawa TA (2011) Telephone CBT for subthreshold depression and presenteeism in workplace: a randomized controlled trial. 41st Annual Congress of European Association of Behavioural and Cognitive Therapies, Reykjavik, Iceland. 2011.9.2
2. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML (2011) Change in Quality of Life after Brief Behavioral Therapy for Refractory Insomnia in residual depression: a Randomized Controlled Trial. 25th Anniversary Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, Minneapolis, USA. 2011.6.11-15
3. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML (2011) Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: Assessor-blind, randomized controlled trial. WorldSleep2011, Kyoto, Japan. 2011.10.17
4. Furukawa TA, Lecht S (2011) How to obtain NNT from Cohen's d: empirical comparison of two methods. 19th Cochrane Colloquium, Madrid, Spain. 2011.10.22.
5. Thorlund K, Johnston B, Furukawa T, Patrick D, Schuneman H, Walter S (2011) Interpreting pooled estimates in systematic reviews involving continuous variables. 19th Cochrane Colloquium, Madrid, Spain. 2011.10.22.
6. Johnston B, Thorlund K, da Costa B, Furukawa T, Guyatt G (2011) Minimal important difference in meta-analyses: Applying anchor-based and distribution-based methods to increase precision. 19th

Cochrane Colloquium, Madrid, Spain.  
2011.10.22.

8. Ogawa S, Nakano Y, Watanabe N, Kondo M, Kawaguchi A, Furukawa TA (2011) Quality of life and avoidance in patients with panic disorder with agoraphobia. 45th Annual Convention of the Association of Behavioral and Cognitive Therapies, Toronto, Canada 2011.11.11.
9. Yonemoto N, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M & Furukawa TA (2011) Strategic use of new generation antidepressants for depression, SUN(^\_^)D: study design and rationale. Clinical Trials Methodology Conference 2011, Bristol, UK 2011.10.4-5.

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

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]）

総合分担研究報告書

抗うつ剤治療に併用する普及型認知行動療法のパイロット研究

研究分担者 古川壽亮

京都大学大学院 医学研究科 健康増進・行動学 教授

研究分担者 堀越勝

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

研究要旨：Fun to Learn, Act and Think through Technology (FLATT)研究では、薬物療法のみでは治療が不完全なうつ病を対象に、特異的精神療法の併用が有用であるにもかかわらず現在日本はおろか世界中で有効性の実証された認知行動療法を提供できていないという現状を踏まえ、モバイルテクノロジーを筆頭とする Information and Communication Technology (ICT)技術の応用により患者の生活に溶け込んで対面精神療法を越える介入となる可能性に着目して、スマートフォン認知行動療法の開発と検証を開始した。

#### A. 研究目的

WHO 推計によると、うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、今後 20 年間その損失は増加傾向にあると推定されている。わが国においても、うつ病はもつとも頻度の高い精神疾患であり、女性では 12 人に 1 人(8.5%)、男性では 29 人に 1 人(3.5%)が生涯に一度はうつ病に罹患すると推定されている。うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効であるが、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。

しかし、薬物による急性期治療で寛解に

達する者は 30%程度に過ぎず、薬物療法のみでの治療には限界がある。一方、精神療法の施行には、通常、1セッション1時間、全 16 セッション前後の対面治療が必要であり、その施術の技能を持った人間の不足と並んで、普及の大きな障害となっている。

ところが、近年、インターネット上で認知行動療法を実施することにより対面治療とほぼ同等の効果が得られる研究が報告されるようになって来た。そこで、本研究では、インターネットよりもさらに患者の実生活に入り込める新しい ICT 技術、とりわけスマートフォンを利用した認知行動療法プログラムを開発し、RCTによってその効

果を検証することを企図した。

## B. 研究方法

平成 24 年度はスマートフォンを利用した認知行動療法アプリの試作およびブラッシュアップを行い、12 月からパイロット研究を京都大学と名古屋市立大学と高知大学で開始した。

## C. 研究結果

### C1. 認知行動療法アプリ

平成 24 年度はスマートフォンアプリの開発を進めた。

すでにわれわれの先行 RCT で待機群に対して約 0.7 の効果サイズが実証された電話認知行動療法のプログラムをベースに、

- ① イントロダクション：セルフモニタリング
- ② 行動活性化
- ③ 認知再構成
- ④ アサーション
- ⑤ 睡眠行動療法

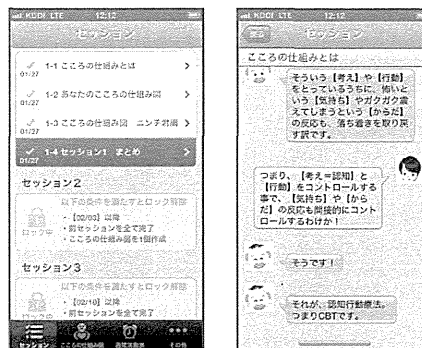
モジュールのアプリの開発を行うこととし、本年度はセルフモニタリングのモジュールを完成した。

アプリの開発に際しては、

- ① まず iPhone/iPad ベースとする
- ② ゲームファイ：認知行動療法をゲームにするという意味ではなくて、成功したゲームの要素（ステージ、ポイント、タスク、アバター）を取り入れる
- ③ ソーシャル：ピアフィードバック
- ④ ライフログ：患者さんの生活に溶け込む

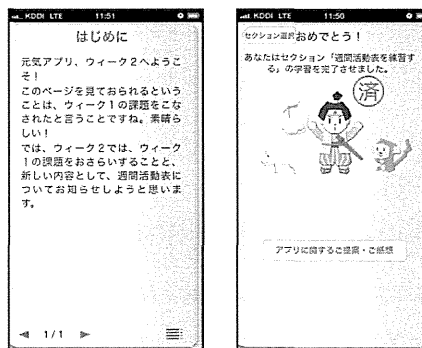
を指導原理として、一方、今年度はグラフィックは重視しない方針とした。

アバターの要素を取り入れたアプリとしては、「こころアプリ」



を試作した。

ゲーミフィケーションの側面を強調したアプリとしては、「元気アプリ」



いずれのアプリもすでに





のように、AppStore からダウンロード可能である。

のようにひな形を試作し、12月からうつ病患者でもオープンパイロット研究を行い、うつ病患者に親しみが持て、完遂しやすいアプリとする。

#### C2. 健常人で試行

両アプリともにそれぞれ 10 名以上の健常人から試用フィードバックを得て iterative に修正・改善を加えた。得られた感想のサマリーを資料に掲げた。

#### C3. パイロットオープントライアル

確認しうる限りの改善とバグ取りをした上で、2013 年 1 月から京都大学、名古屋市立大学、高知大学でオープン・パイロットトライアルを開始した。パイロット研究のプロトコルを資料に掲げた。

#### D. 考察

親近感があり、操作が容易なインターフェースで、普及型の認知行動療法を提供する基盤を開発した。パイロットトライアルの感触も良好である。

#### F. 健康危険情報

プロトコルに規定したグレード 3、および予期しないグレード 2 の発生はない

#### G. 研究発表

##### 原著論文

1. Ando S, Yamasaki S, Shimodera S, Sasaki T, Oshima N, Furukawa TA, Asukai N, Kasai K, Mino Y, Inoue S, Okazaki Y & Nishida A (in press) A greater number of somatic pain sites is associated with poor mental health in adolescents: a cross-sectional study. BMC Psychiatry.
2. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nose M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C & Barbui C (2012) Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews, 10, CD006533.
3. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespidi C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N & Barbui C (2012) Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews, 7, CD006534.
4. Funayama T, Furukawa TA, Nakano Y, Noda Y, Ogawa S, Watanabe N, Chen J & Noguchi Y (in press) In-situation safety behaviors among patients with panic disorder:

- descriptive and correlational study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.
5. Furukawa TA & Leucht S (in press) Can we inflate effect size and thus increase chances of producing "positive" results if we raise the baseline threshold in schizophrenia trials? *Schizophrenia Research*.
  6. Furukawa TA, Horikoshi M, Kawakami N, Kadota M, Sasaki M, Sekiya Y, Hosogoshi H, Kashimura M, Asano K, Terashima H, Iwasa K, Nagasaku M & Grothaus LC (2012) Telephone cognitive-behavioral therapy for subthreshold depression and presenteeism in workplace: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 7, e35330.
  7. Furukawa TA, Nakano Y, Funayama T, Ogawa S, Ietsugu T, Noda Y, Chen J, Watanabe N & Akechi T (in press) CBT modifies the naturalistic course of social anxiety disorder: Findings from an ABA design study in the routine clinical practices. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.
  8. Furukawa TA, Watanabe N, Kinoshita Y, Kinoshita K, Sasaki T, Nishida A, Okazaki Y & Shimodera S (in press) Public speaking fears and their correlates among 17,615 Japanese adolescents. *Asia-Pacific Psychiatry*.
  9. Honda M, Kuriyama A, Noma H & Furukawa TA (in press) Hand-sewn versus mechanical esophago-gastric anastomosis after esophagectomy: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*.
  10. Inagaki M, Ohtsuki T, Yonemoto N, Oikawa Y, Kurosawa M, Muramatsu K, Furukawa TA & Yamada M (in press) Prevalence of depression among outpatients visiting a general internal medicine polyclinic in rural Japan. *General Hospital Psychiatry*.
  11. Johnston BC, Thorlund K, da Costa BR, Furukawa TA & Guyatt GH (2012) New methods can extend the use of minimal important difference units in meta-analyses of continuous outcome measures. *Journal of Clinical Epidemiology*, 65, 817-826.
  12. Kinoshita K, Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Inoue K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA & Okazaki Y (2012) Not only body weight perception but also body mass index is relevant to suicidal ideation and self-harming behavior in Japanese adolescents. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 200, 305-309.
  13. Kinoshita Y, Kingdon D, Kinoshita K, Sarafudheen S, Umadi D, Dayson D, Hansen L, Rathod S, Ibbotson RB, Turkington D & Furukawa TA (2012) A semi-structured clinical interview for psychosis sub-groups (SCIPS):

- development and psychometric properties. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47, 563-580.
14. Magni LR, Gastaldon C, Purgato M, Furukawa TA, Cipriani A & Barbui C (in press) Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
  15. Nakaaki S, Sato J, Torii K, Oka M, Negi A, Nakamae T, Narumoto J, Miyata J, Furukawa TA & Mimura M (2013) Diffusion white matter integrity before the onset of delusions in patients with Alzheimer's disease: Diffusion tensor imaging. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 25-29.
  16. Nakaaki S, Sato J, Torii K, Oka M, Negi A, Nakamae T, Narumoto J, Miyata J, Furukawa TA & Mimura M (2013) Neuroanatomical abnormalities before the onset of delusions in patients with Alzheimer's disease: A voxel-based morphometry study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1-8.
  17. Qin L, Shimodera S, Fujita H, Morokuma I, Nishida A, Kamimura N, Mizuno M, Furukawa TA & Inoue S (2012) Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. *Early Intervention in Psychiatry*, 6, 239-246.
  18. Sato J, Nakaaki S, Torii K, Oka M, Negi A, Tatsumi H, Narumoto J, Furukawa TA & Mimura M (2013) Behavior management approach for agitated behavior in Japanese patients with dementia: A pilot study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 9-14.
  19. Shimodera S, Furukawa TA, Mino Y, Shimazu K, Nishida A & Inoue S (2012) Cost-effectiveness of family psychoeducation to prevent relapse in major depression: Results from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 12, 40.
  20. Shimodera S, Imai Y, Kamimura N, Morokuma I, Fujita H, Inoue S & Furukawa TA (2012) Mapping hypofrontality during letter fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophrenia Research*, 136, 63-69.
  21. Shimodera S, Imai Y, Kamimura N, Morokuma I, Fujita H, Inoue S & Furukawa TA (2012) Near-infrared spectroscopy (NIRS) of bipolar disorder may be distinct from that of unipolar depression and of healthy controls. *Asia-Pacific Psychiatry*, 4, 258-265.
  22. Shimodera S, Kato T, Sato H, Miki K, Shinagawa Y, Kondo M, Fujita H, Morokuma I, Ikeda Y, Akechi T,

- Watanabe N, Yamada M, Inagaki M, Yonemoto N & Furukawa TA (2012) The first 100 patients in the SUN(^\_^)D trial (strategic use of new generation antidepressants for depression): examination of feasibility and adherence during the pilot phase. *Trials*, 13, 80.
23. Shimodera S, Kawamura A & Furukawa TA (2012) Physical pain associated with depression: results of a survey in Japanese patients and physicians. *Comprehensive Psychiatry*, 53, 843-849.
24. Shimodera S, Yonekura Y, Yamaguchi S, Kawamura A, Mizuno M, Inoue S, Furukawa TA & Mino Y (in press) Bipolar I disorder and expressed emotion of families: A cohort study in Japan. *Open Journal of Psychiatry*.
25. Shiraishi N, Watanabe N, Kinoshita Y, Kaneko A, Yoshida S, Furukawa TA & Akechi T (in press) Brief Psychoeducation for Schizophrenia Primarily Intended to Change the Cognition of Auditory Hallucinations: An Exploratory Study. *Journal of Nervous and Mental Disease*.
26. Sugiura-Ogasawara M, Nakano Y, Ozaki Y & Furukawa T (in press) Possible involvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women with recurrent miscarriage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*.
27. Tsuchiya M, Kawakami N, Ono Y, Nakane Y, Nakamura Y, Fukao A, Tachimori H, Iwata N, Uda H, Nakane H, Watanabe M, Oorui M, Naganuma Y, Furukawa TA, Kobayashi M, Ahiko T, Takeshima T & Kikkawa T (2012) Impact of mental disorders on work performance in a community sample of workers in Japan: the World Mental Health Japan Survey 2002-2005. *Psychiatry Research*, 198, 140-145.
28. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA & Okazaki Y (2012) Deliberate self-harm in adolescents aged 12 to 18: A cross-sectional survey of 18104 students. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 42, 550-560.
29. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA & Okazaki Y (2012) Help seeking behaviors among adolescents with self harm: Representative self-report survey of 18104 students. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 561-569.
30. Yamada A, Kato M, Suzuki M,

Watanabe N, Akechi T & Furukawa TA (2012) Quality of life of parents raising children with pervasive developmental disorders. BMC Psychiatry, 12, 119.

著書

なし

総説

5. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, Johnston BC, Karanickolas P, Akl EA, Vist G, Kunz R, Brozek J, Kupper LL, Martin SL, Meerpohl JJ, Alonso-Coello P, Christensen R & Schunemann HJ (2013) GRADE guidelines: 13. Preparing Summary of Findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. Journal of Clinical Epidemiology, 66, 173-183.

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

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]

総合分担研究報告書

うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究：名古屋サイト

研究分担者 明智龍男、渡辺範雄

名古屋市立大学大学院医学研究科 精神・認知・行動医学

研究要旨 （研究 1：うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究、平成 22・23 年度）うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、わが国においても、もっとも頻度の高い精神疾患の一つである。うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効であるが、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。先行研究により、コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択の候補、ミルタザピンがセカンドライン選択の候補となる。本研究では、多施設臨床試験により、うつ病に対するファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときの適切な標準投与量、ファーストライン選択薬で寛解しなかった際の薬物療法のストラテジー（変薬か増強か）、以上の治療戦略のうちいずれが急性期治療から継続治療にかけてもっとも有効性および安全性に優れるかを明らかにすることを目的とする。本年度は、分担研究者として、名古屋サイトの参加施設を 5 施設に拡大した。

（研究 2：抗うつ剤治療に併用する普及型認知行動療法のパイロット研究、平成 24 年度）うつ病治療として、医療現場では抗うつ剤を中心とした薬物療法とともに、認知行動療法があるが、後者は標準では 1 セッション約 1 時間×16 セッションを要する時間とマンパワーを要する治療である。そこで本研究では、スマートフォン上で患者自身で認知行動療法の可能な部分を施行する普及型の認知行動療法を開発するとともに、少人数における当該認知行動療法プログラムのオープン・パイロット研究を行う。本年度は、分担研究者として、プログラムの開発に携わるとともに、分担研究施設として本パイロット研究を名古屋市立大学医学部倫理委員会へ申請し、研究を開始した。

本分担研究では大きく 2 つの研究を実施した。以下にそれらを研究毎に記した。

研究 1：うつ病の最適治療ストラテジーを確立するための大規模多施設共同研究

#### A. 研究目的

WHO 推計によると、うつ病は人類にとって健康損失の最大の原因であり、今後 20 年間その損失は増加傾向にあると推定されている。わが国においても、うつ病はもっとも頻度の高い精神疾患であり、女性では 12 人に 1 人(8.5%)、男性では 29 人に 1 人(3.5%)が生涯に一度はうつ病に罹患すると推定されている。うつ病の治療には、薬物療法も精神療法も同等に有効であるが、入手可能性と品質管理と費用の面から、医療現場では抗うつ剤が治療の中心となっている。

うつ病の薬物療法に関しては、先行研究(メタアナリシス)により、有効性 efficacy においては、ミルタザピン、escitalopram、venlafaxine、セルトラリンが、受容性 acceptability においては escitalopram、セルトラリン、bupropion、citalopram が優れていることが示されている。コストおよびわが国で使用可能な抗うつ薬を考えた場合、セルトラリンがファーストライン選択の候補となるが、一方で、既存の知見からは、まず 50 mg/日を目標に投与スケジュールを組むべきか、それとも 100 mg/日を目指して投与を開始すべきかは明らかではない。

またファーストラインの選択薬による治療を最適化しても、現在の知見では、患者の半数以上は寛解に達することが出来ない

ことが示されている。そこで、セカンドラインにおける薬物治療のストラテジーも問題となるが、ファーストラインの選択薬で寛解に達しない症例に対しては、他の抗うつ薬に変薬するのか、あるいは他の抗うつ薬で増強するのか、いずれが有効性で勝るかは知られていない。

急性期のファーストラインおよびセカンドライン治療を考えるに当たり、もう一つ非常に重要な視点があるが、それは継続治療へのスムーズな移行である。急性期治療のみで薬物療法を中断すると再発率が倍増することが知られており、現行のすべてのガイドラインが少なくとも数ヶ月の継続治療を推奨している。しかし、実際には多くの患者はガイドラインで推奨されるだけの継続治療を受けていないことが報告されている。従って、急性期治療後 3-6 ヶ月にわたり抗うつ剤治療を継続できるかは、急性期治療における効果と受容性に加えて、急性期治療を選択する上でもう一つ重要な要因である。

以上のような背景から、われわれは急性期治療から継続治療にわたり、「最も速く最も安価に最も多くの患者に良い結果をもたらす、うつ病の治療戦略」を組み立てるデザインは無作為化比較試験を計画した。具体的な目的は、今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者を対象に、

①ファーストライン選択薬をセルトラリンとしたときに初期投与戦略として標準投

与量の下限を目標とするのか、上限を目標とするのかいずれが急性期治療として有効性および安全性(即ち、副作用と治療継続)において優れるのか、

②ファーストライン選択薬を3週間服用しても寛解しなかった大うつ病患者を対象に、さらに同じ抗うつ剤を続けるのか、ミルタザピンで増強するのか、ミルタザピンに変薬するのか、いずれが急性期治療として有効性および安全性に優れるか、

③ファーストラインからセカンドラインに至る以上の治療戦略のうちいずれが、急性期治療から継続治療にかけて、もっとも有効性および安全性に優れるか、を検討する臨床試験を計画した。

本研究は、上記研究の実施可能性を検証する多施設臨床試験のためのパイロット研究であり、分担研究者が担当する名古屋サイトに加え、高知サイト、横浜サイトをあわせ全3ヶ所で実施予定である。

## B. 研究方法

対象：当研究グループは、名古屋サイトの臨床試験を分担する。名古屋サイトの臨床試験参加施設を受診した患者から、以下の適格基準にしたがって対象患者を抽出する。

選択基準：

- 1) セルトラリン処方開始に先立つ1ヶ月間に単極性非精神病性大うつ病エピソード(DSM-IV)の診断基準を満たしている
- 2) セルトラリンの処方を開始した日

に25歳以上75歳以下である

3) セルトラリンによって治療を開始することが適切であると担当医師が判断した

4) セルトラリン25mgを3-16日服用して忍容性が確認された

5) 選択時に書面による説明同意書を理解し署名可能である

6) 電話によって連絡が取れて症状および副作用の評価が可能である

除外基準

1) 今回エピソードについて第0日(セルトラリン処方を開始した日)に先立つ1ヶ月に抗うつ剤、気分安定剤(リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン)、抗精神病剤、精神刺激剤(リタリン、ペモリン、アトモキセチン)、電気けいれん療法、うつ病に特異的な精神療法(認知行動療法、対人関係療法)を受けていること

2) DSM-IVによる統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害の既往(担当医師が臨床診断)

3) DSM-IVによる認知症、境界性パーソナリティ障害、摂食障害、物質依存の現在症(担当医師が臨床診断)

4) セルトラリンやミルタザピンの治療を妨げる可能性のある身体疾患

5) セルトラリンやミルタザピンに対するアレルギー

6) 終末期の身体疾患

7) 現在妊娠または授乳中(6ヶ月以内に妊娠の可能性がある場合は書面により



臨床試験中は妊娠を避けることに同意した場合のみ登録可)

- 8) 差し迫った自殺企図の危険が高い人 (担当医師が判断)
- 9) 医療保護入院、措置入院を必要とする人
- 10) 6 ヶ月以内に転居などにより転院になる可能性が高い人
- 11) 本研究の研究者(主任研究者、共同主任研究者、統計学者、担当医師、CRC、秘書)の同居家族
- 12) 日本語の表記が理解できない人

試験デザイン：評価者盲検化(医師患者非盲検化)、並行群間比較、多施設共同、無作為割り付け比較試験

#### 方法

ステップごとに扱う臨床疑問の 4 要素を定式化すると以下の通りとなる。

#### Step I

**Patients:** 今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者に

**Exposure1:** セルトラリンを標準投与量の上限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 100 mg/日

**Exposure2:** セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 50 mg/日

**Outcome:** 主要アウトカム: 第 1 から第 3

週までの PHQ9 のスコアの変化

副次アウトカム:

- 1) 第 1 から第 3 週までの BDI2 スコアの変化
- 2) 第 3 週の寛解 (PHQ9 が 4 点以下) の割合
- 3) 第 3 週の反応 (PHQ9 の 50% 以上減少) の割合
- 4) 第 3 週までの割付治療の継続の割合
- 5) 第 3 週までの FIBSER の変化
- 6) 第 1 から第 9 週までの PHQ9 の変化
- 7) 第 1 から第 9 週までの BDI2 の変化
- 8) 第 9 週の寛解 (PHQ9 ≤ 4) の割合
- 9) 第 9 週の反応 (PHQ9 の 50% 以上減少) の割合
- 10) 第 9 週までの割付治療継続の割合
- 11) 第 9 週までの FIBSER の変化

#### Step II

**Patients:** ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった(第 3 週の PHQ9 が 5 点以上)大うつ病エピソード患者

**Exposure1:** セルトラリン 50mg/日ないし 100 mg/日をさらに 6 週間続ける

**Exposure2:** ミルタザピン 15・45 mg/日で増強する

**Exposure3:** ミルタザピン 15・45mg/日に変薬する

**Outcome:** 主要アウトカム: 第 4 から第 9

週までの PHQ9 のスコアの変化

副次アウトカム:

- 1) 第 4 から第 9 週までの BDI2 のスコアの変化
- 2) 第 9 週の寛解 (PHQ9 が 4 点以下) の割合
- 3) 第 9 週の反応 (PHQ9 の 50% 以上減少) の割合
- 4) 第 9 週までの継続の割合
- 5) 第 9 週までの FIBSER の変化

#### Step IIIa [Step I の継続の探索的研究]

**Patients:** 今回エピソードについて未治療の、非精神病性の単極性大うつ病エピソードの患者で、セルトラリン 25 mg に対して忍容性がある者に

**Exposure1:** セルトラリンを標準投与量の上限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 100 mg/日で第 3 週までのぞみ、第 3-9 週はセルトラリン継続に割り付けられて、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Exposure2:** セルトラリンを標準投与量の下限まで漸増する治療方針: 25 → 50 → 50 mg/日で第 3 週までのぞみ、第 3-9 週はセルトラリン継続に割り付けられて、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Outcome:** 主要アウトカム: 第 25 週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が 4 点以下) している者の割合

副次アウトカム:

- 1) 第 25 週まで治療を継続できていてかつ反応 (PHQ9 の 50% 以上減少) してい

る者の割合

- 2) 第 1 週から第 25 週までの治療継続率 (生存曲線)
- 3) 第 1 週から第 25 週までの PHQ9 のスコアの変化
- 4) 第 1 週から第 25 週までの BDI2 のスコアの変化

#### Step IIIb [Step II の継続の探索的研究]

**Patients:** ファーストラインの抗うつ剤に対して寛解しなかった (第 3 週の PHQ9 が 5 点以上) 大うつ病エピソード患者

**Exposure1:** セルトラリン 50mg/日ないし 100 mg/日をさらに 6 週間続け、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Exposure2:** ミルタザピン 15-45 mg/日で増強し、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Exposure3:** ミルタザピン 15-45mg/日に変薬し、その後必要に応じて担当医師が変薬

**Outcome:** 主要アウトカム: 第 25 週まで治療を継続できていてかつ寛解 (PHQ9 が 4 点以下) している者の割合

副次アウトカム:

- 1) 第 25 週まで治療を継続できていてかつ反応 (PHQ9 の 50% 以上減少) している者の割合
- 2) 第 4 週から第 25 週までの治療継続率 (生存曲線)
- 3) 第 4 週から第 25 週までの PHQ9 のスコアの変化
- 第 4 週から第 25 週までの BDI2 のスコアの

変化

サンプルサイズの設定

Step I のサンプルサイズ

ステップ I でのクラスター内相関係数を 0.05 と仮定し[45, 46]、有意水準 (alpha) が 5% になるように設定し、検出力を 80% とするとエフェクトサイズ 0.2、つまり PHQ9 の得点で平均点で 1 点の差 (SD=5) を検出しようとする、30 のクラスター (施設数) で各 66 名をリクルートすることが必要、すなわち 1980 人のサンプル数が必要である。

Step II のサンプルサイズ

Step II の臨床疑問が本研究の最も主な仮説である。第 3 週でセルトラリンを継続 vs ミルタザピンで増強 vs ミルタザピンに変薬の 3 群間での比較を行う。大うつ病の急性期治療の先行研究によると、平均して PHQ9 得点は治療によって、ベースライン得点 15 点 (SD=5) から治療後得点 10 点 (SD=6) へと減少し、差の得点の平均は 5 点 (SD=5) であった。治療前後の減少量に 20% (1 点) の差が見られることを今回の研究で検出したい臨床的に有意義な効果の差として期待する。そこで、3 群間の比較において、比較する全体の有意水準 (alpha) が 5% になるように設定し、検出力を 80% とすると、PHQ9 のベースラインとの差の群間差 1 点 (SD=5) を検出するには、1 群 522 人、step II の全体 (3 群) で 1566 人必

要である。さらに、Step I での非寛解率 90%、脱落率 20% と想定すると、step I でエントリーに必要な人数が 2175 人となる。

PHQ9 の得点の減少について 1 点の差はエフェクトサイズにして  $1/5=0.2$  に相当する。本研究はアクティブな治療方法のあいだでの比較であること、抗うつ剤の対プラセボのエフェクトサイズが 0.31 であること、コクランライブラリーに系統的レビューとして収載されたすべての健康介入の真のエフェクトサイズは 0.3-0.4 程度であると推定されることを考慮すると、今回の研究で検出するに足る臨床的に有意義な差であると考えられる。また、エフェクトサイズの 0.2 は、NNT に換算すると、対照群での発生率が 50% 程度のアウトカム (例えば、うつ病で言えばうつ病重症度半減で定義される「反応」) であれば 10% ポイント近くの差 (NNT にして約 10)、対照群での発生率が 20% 程度のアウトカム (例えば、うつ病の寛解) については 5% ポイント程度の差 (NNT にして約 20) に相当し、この観点からも臨床的に有意義な差であると考えられる。

なお、パイロット研究終了時にもサンプルサイズの再検討を行う。

Step III のサンプルサイズ

Step III では、Step I および Step II の研究の継続研究であるので、あくまで探索的解析として行う。したがって、検出力を確保するための事前のサンプルサイズ算出

は行わない。ただし、解析時に事後的な検出力の計算は行う。

#### パイロット研究のサンプルサイズ

パイロット研究は、本試験の実施可能性検討の研究であるので、統計学的な設定はしない。目標症例数は400例である。パイロット研究終了時に、群間差についての解析は行わない。このため、主たる目的が異なるような大幅なプロトコル変更がない限り、パイロット研究の対象者も本研究の対象者に含める。

#### 統計解析

##### 主要な統計解析

Step II の臨床疑問が本研究の最も主な仮説である。Step II では、セルトラリン継続群に比べて、ミルタザピン増強群もしくはミルタザピン変薬群が、主要評価項目である第4から第9週までのPHQ9のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。主たる解析における両群の継続的な変化が等しいという帰無仮説の検定は、ITT 解析での全適格例を対象とした繰り返し測定の評価における治療効果のパラメータの検定によって行う。Step I でのセルトラリン 50mg 群と 100mg 群の割付、割付因子を考慮した変量効果モデルで行う。Step I でのセルトラリン 50mg 群と 100mg 群の割付による交互作用の影響の検討を行う。検定は両側検定で行う。有意水準は両側5%、検出力は80%とする。また、割付因子およ

び影響が予想されるリスク因子で調整したモデルでの評価を行う。また必要に応じて欠測データの補填、感度解析を行う。

Step I については、施設ごとに割付されたセルトラリン 50mg 群と 100mg 群を対象者の個人レベルで比較する。主要評価項目である第1から第3週までのPHQ9のスコアの変化に関して、有意に下回るかどうかを検証する。Step II と同様の解析を行うが、割付が施設で行われているため、施設内の相関を考慮したモデルでの解析を行う。

##### 副次的解析

研究の主たる解析結果を補足し、臨床疑問の考察を深める目的で副次的解析を行う。副次的評価項目の解析は、主要な統計解析に準じて行う。Step I から Step III における割合の差については、リスク比と95%信頼区間、継続率の差については、ハザード比と95%信頼区間を計算する。

統計解析の詳細は、統計解析責任者が策定する。統計解析責任者は解析実施前までに統計解析計画書を作成し、これに基づいて解析を行う。

##### (倫理面への配慮)

本臨床試験実施に先立ち、担当医師は対象患者に下記事項について別紙の説明同意文書に基づき十分に説明し、患者が試験内容を良く理解したことを確認した上で、患者本人から文書で同意取得する。なお、本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言およびその改訂版、および厚生労働省