

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

うつ病に対する認知行動療法の特異的効果

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 すべての精神療法は同等に有効であるという論文が多く出ている。この立場は『不思議の国のアリス』の挿話から「ドードー鳥裁定 Dodo bird verdict」と呼ばれている。

今回我々はうつ病に対して認知行動療法と、心理学的プラセボと、無治療を比較した無作為割付比較試験（18本、1153人）を同定し、ネットワークメタアナリシスを適応して、認知行動療法に心理学的プラセボを上回る効果があるかを検討した。結果、認知行動療法は無治療に比して有意に反応率が高かった(OR=2.24, 1.32 to 3.88)が、心理学的プラセボに比して有意差はなかった(OR=1.30, 0.53 to 2.94)。セッション数でメタレグレーションをすると治療効果はセッション数と相関し、認知行動療法の特異的効果はセッション数が増えると大きくなった。10セッション以上ならば、無治療群と比較した認知行動療法の効果の50.4(19.7 to 85.0)%は認知行動療法特異的なもので、認知行動療法は心理学的プラセボに勝ることが示唆された。

古川壽亮 1)、本屋敷美奈 1)、篠原清美 1)、陳霽
瑶 1)、Rachel Churchill 2)、Vivien Hunot 2)、Debbi
Caldwell 2)

- 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) University of Bristol, UK

A. 研究背景と目的

精神療法の効果を、非特異的な共通効果と、特定の精神療法に特異的な効果とに分けたのは、Rosenzweig (1936) [1]に始まる。Rosenthal & Frank (1956) [2]は、薬物の効果を証明するプラセボ対照比較試験と同様、ある精神療法の特異的な効果を証明するためには、非特異的な精神療法と比較しなくてはならないと説いた。

ところが、その後の研究では、さまざまな精神療法学派を比較した研究でも、特定の精神療法と非特異的な精神療法の間でも、異なる精神療法の間にも、効果の差が認められないことが示されてきた。この現象は、『不思議の国のアリス』に出てくる、湖の周りを走る競争のあとドードー鳥が“Everybody has won, and all must have prizes”と宣言したという挿話にちなんで、ドードー鳥裁定と呼ぶ。

しかし、ドードー鳥裁定を証明するとされる研究には以下のような欠陥が認められる [3-5]。

1. 対象となった研究は、患者についても介入についても非常に多様な対象を含んでおり、それら全体の統合した結果に臨床的な意味があるとは考えられない。あたかも、すべての

悪性度のすべての癌腫に他する外科治療と抗がん剤治療と放射線治療の効果を合算するようなものである。

2. 全体を統合した結果はしばしば効果サイズにして0.2程度で、通常はこれらは臨床的に意味のない大きさと宣言される。しかし、医学的にはこれはNNTにして15程度に相当し、しかも内科の薬物療法の多くは実は較差サイズで0.2程度しかない。
3. 一方、上記の点推定の上限はしばしば0.5を上回り、強い効果を否定することも出来ない。

一方、ドードー鳥裁定を否定し、精神療法の特異的効果の占める%を算出した研究も散見される。もっとも有名なものが、Lambert [6]のもので、これによると精神療法の効果のうち15%が特異的効果で、30%が共通効果で、15%が期待、40%が治療外の因子によると結論している。しかし、これらの数字の根拠は薄弱である。

われわれは成人の急性期うつ病に対する種々の精神療法のネットワークメタアナリシスを遂行している。種々の精神療法のうち、もっともよく研究されている認知行動療法について、心理学的プラセボおよび無治療と比較したRCTのネットワークを分析することによって、はたして認知行動療法は心理学的プラセボを上回る特異的効果を有するかを検討することとした。

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: 認知行動療法

対照群介入: 無治療群、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/改善とした。

研究の検索: Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Group の 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。

治療効果の表現: 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。また連続尺度が与えられている場合は、Furukawa[7]により反応率を推定した。

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

メタレグレーション: 得られた結果の異質性の原因を検討するため

- 1) セッション数
- 2) 個人 vs 集団治療の別
- 3) ベースライン抑うつ重症度
- 4) 抗うつ剤の使用

についてメタレグレーションを行う。

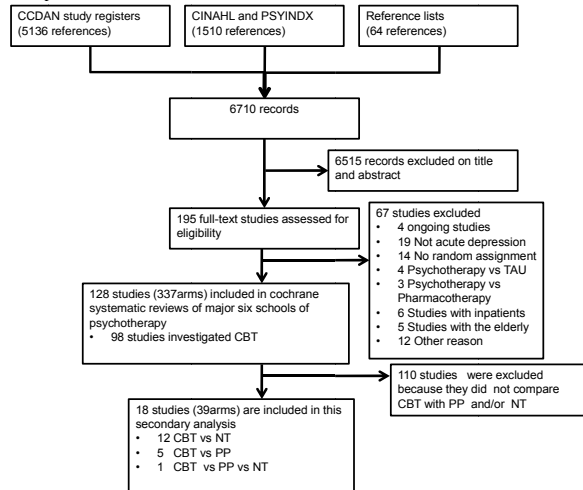
(倫理面への配慮)

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。

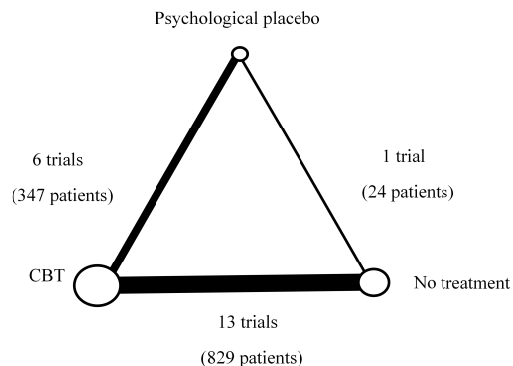
C. 結果

同定された研究

われわれはこのプロトコルに則り、CCDANCTR 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、128 研究 (3737 アーム) を同定した。このうち、認知行動療法、心理学的プラセボ、無治療を比較した RCT はすべてで 18 研究 (1153 人) であった。



そのエビデンスネットワークは



の通りであった。各研究の詳細、および心理学的プラセボの詳細を付表 1、付表 2 に示す。包含された RCT の質は残念ながら全般に低かった。

ネットワークメタアナリシス

各比較の異質性は中等度でかつ出版バイアスも疑われなかったため、ネットワークメタアナリシスを行った。ネットワークのモデルフィットも十分に判定された。

	全体
CBT vs NT	2.24 (1.32 to 3.88)
CBT vs PP	1.30 (0.53 to 2.94)
PP vs NT	1.73 (0.67 to 4.84)

CBT specific component	35.0% (-99.5 % to 180.3%)
------------------------	------------------------------

と、CBT vs 無治療は有意な結果であったが、CBTと心理学的プラセボあるいはCBTと無治療の間には有意な差が認められなかった。CBTの特異的な効果は35%と推定されたが、その95%信用区間はマイナスから100%超と非常に広く、CBTの特異的な効果があるとは言いきれない結果であった。

メタレグレーション

そこで、アプリアリに設定された少数の変数についてメタ回帰を行ったところ、セッション数が有意な影響を示し、

	< 10sessions	≥ 10sessions
CBT vs NT	1.53 (1.02 to 2.28)	7.37 (3.74 to 15.15)
CBT vs PP	0.55 (0.27 to 1.20)	2.71 (1.42 to 5.33)
PP vs NT	2.72 (1.28 to 5.76)	2.72 (1.28 to 5.76)
CBT specific component	-159.6% (-958.4% to 90.6%)	50.4% (19.7% to 85.0%)

10セッション以上のCBTは、心理学的プラセボとの間に有意な差を認めた。その場合、CBTの特異的な効果は、50.4% (19.7% to 85.0%)と推定された。

D. 考察

包括的な文献検索で、CBTと心理学的プラセボと無治療を比較した全18件のRCTが同定された。このエビデンスネットワークをメタアナリシスしたところ、CBTのセッションが10回以上の場合に、CBTは心理学的プラセボに対してオッズ比2.7 (95%信用区間：1.4から5.3)、無治療に対してオッズ比7.4 (3.7から15.2)倍反応を増やすことが分かった。CBTの特異的な効果は、その効果の50% (20%から85%)を占めると考えられた。対象の疾患、介入の手技、そして最新の分析方法を用いることにより、あまりに全般的で曖昧なドロー鳥裁定に対する反例を示すことが出来た。今後は、疾患ごとに、特定の精神療法ごとに特異性の検討が必要である。

E. 研究発表

E1. 論文発表

1. Furukawa TA, Nakano Y, Funayama T, Ogawa S,

Ietsugu T, Noda Y, Chen J, Watanabe N & Akechi T (2013) Cognitive-behavioral therapy modifies the naturalistic course of social anxiety disorder: Findings from an ABA design study in routine clinical practices. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67, 139-147.

2. Kawaguchi A, Watanabe N, Nakano Y, Ogawa S, Suzuki M, Kondo M, Furukawa TA & Akechi T (2013) Group cognitive behavioral therapy for patients with generalized social anxiety disorder in Japan: outcomes at 1-year follow up and outcome predictors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 267-275.
3. Funayama T, Furukawa TA, Nakano Y, Noda Y, Ogawa S, Watanabe N, Chen J & Noguchi Y (2013) In-situation safety behaviors among patients with panic disorder: descriptive and correlational study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67, 332-339.
4. 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*.
5. Nakano Y, Akechi T, Furukawa TA & Sugiura-Ogasawara M (2013) Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage. *Psychology Research and Behavior Management*, 6, 37-43.
6. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Hunot V, Caldwell DM, Davies P, Moore TH, Furukawa TA & Churchill R (2013) Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10, CD008696.
7. Hunot V, Moore TH, Caldwell DM, Furukawa TA, Davies P, Jones H, Honyashiki M, Chen P, Lews G & Churchill R (2013) 'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD008704.
8. Churchill R, Moore TH, Furukawa TA, Caldwell DM, Davies P, Jones H, Shinohara K, Imai H, Lewis G & Hunot V (2013) 'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus treatment as usual for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD008705.
9. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Suga Y, Kakeda K & Perlis ML (2013) Can assessors in a trial of psychotherapy be successfully blinded? Analysis of a randomized controlled trial on psychotherapy for refractory insomnia in residual depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 82, 401-403.

E2. 学会発表

1. Furukawa TA, Noma H, Hunot V, Churchill R (2013) Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials: a network meta-analysis. 7th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies, Lima, Peru 2013.7.23.
2. Furukawa TA, Noma H, Honyashiki M,

Shinohara K, Imai H, Churchill R, Hunot V, Caldwell D (2013) Waiting list may be a ' placebo ' condition in psychotherapy trials. 21st Cochrane Colloquium, Quebec City, Canada 2013.9.19-23.

参考文献

1. Rosenzweig S: **Some implicit common factors in diverse methods of psychotherapy.** *Am J Orthopsychiatry* 1936, **6**:412-415.
2. Rosenthal R, Frank JD: **Psychotherapy and the placebo effect.** *Psychol Bull* 1956, **53**(4):294-302.
3. Luborsky L, Singer B: **Comparative studies of psychotherapies. Is it true that "everyon has one and all must have prizes"?** *Arch Gen Psychiatry* 1975, **32**(8):995-1008.
4. Smith ML, Glass GV: **Meta-analysis of psychotherapy outcome studies.** *The American psychologist* 1977, **32**(9):752-760.
5. Wampold BE, Mondin GW, Moody M, Stich F, Benson K, Ahn H: **A meta-analysis of outcome studies comparing bona fide psychotherapies: Empirically, "All must have prizes."** *Psychol Bull* 1997, **122**:203-215.
6. Lambert MJ, Barley DE: **Research summary on the therapeutic relationship and psychotherapy outcome.** *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2001, **38**(4):357-361.
7. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Watanabe N: **Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses.** *Int Clin Psychopharmacol* 2005, **20**(1):49-52.

付表 1. 包含された研究の特徴

Study	N of arms in:			N	Include d disorder s	Baselin e BDI	For mat	N of sess ions	Con-comit ant phar maco - thera py	Outc ome scale	Risk of Bias			Resp onse imput ed
	CB T	PP	NT								Allo cation conce alment	Blind ing of asses sors	Treat ment fidel ity	
Besyner1979	1	1		20	Oth er	24.9	Grp	4	Uncl ear	BDI	Uncl ear	High	Uncl ear	Impu ted
^a Dowrick_Finland Rural1996	1		1	50	MD D+	21.1	Ind	6	Allo wed	BDI	Low	High	Uncl ear	Impu ted
^a Dowrick_Finland Urban1996	1		1	47	MD D+	21.3	Ind	6	Allo wed	BDI	Low	High	Uncl ear	Impu ted
^a Dowrick_Ireland UrbanRural1996	1		1	38	MD D+	23	Grp	8	Allo wed	BDI	Low	High	Uncl ear	Impu ted
^a Dowrick_Norway Rural1996	1		1	61	MD D+	19.2	Grp	8	Allo wed	BDI	Low	High	Uncl ear	Impu ted
^a Dowrick_Norway Urban1996	1		1	67	MD D+	21	Grp	8	Allo wed	BDI	Low	High	Uncl ear	Impu ted
^a Dowrick_Spain Urban1996	1		1	30	MD D+	22	Ind	6	Allo wed	BDI	Low	High	Uncl ear	Impu ted
^a Dowrick_UK Rural1996	1		1	49	MD D+	26	Ind	6	Allo wed	BDI	Low	High	Uncl ear	Impu ted
^a Dowrick_UK Urban1996	2		1	84	MD D+	24.8	Ind/ Grp	6/8	Allo wed	BDI	Low	High	Uncl ear	Impu ted
Faramarzi2008	1		1	82	Oth er	19.9	Grp	10	No	BDI	Uncl ear	High	Uncl ear	Impu ted
Fuchs1977	1	1		^b 18	Oth er	NA	Grp	6	Uncl ear	BDI	Uncl ear	High	Uncl ear	Impu ted
Hamamci2006	1		1	24	Oth er	28.4	Grp	11	No	BDI	Uncl ear	High	Uncl ear	Impu ted
Hamdan-Mansour2009	1		1	84	Oth er	24.1	Grp	10	Uncl ear	BDI	Low	High	Low	Impu ted
Hegerl2010	1	1		120	MD D+	NA	Grp	10	No	HAM D	Uncl ear	Uncl ear	Low	No
Kelly1982	1	1		16	MD D+	25.4	Grp	6	Allo wed	BDI	Uncl ear	High	Uncl ear	Impu ted
Miranda2003	1		1	179	MD D+	NA	Ind/ Grp	8	No	HAM D	Low	Low	Uncl ear	No

Propst1980	2	1	1	47	Other	15.4	Grp	8	No	BDI	Unclear	High	Unclear	Imputed
Serfaty2009	1	1		137	MD D+	26.8	Ind	12	Allowed	BDI	Low	High	Low	Imputed

Abbreviations CBT: cognitive behaviour therapies; PP: psychological placebo; NT: no treatment; BDI: Beck Depression Inventory; MDD+: Major depressive disorder diagnosed by operationalised diagnostic criteria

^aDowrick1996 reports nine independently conducted, albeit according to concerted protocols, RCTs. Two of these RCTs conducted in Ireland were reported in an amalgamated form in the definitive report and is therefore treated as one trial in this meta-analysis.

^bFor Fuchs1977, randomized N was not available. Instead we used number of participants assessed at the end of intervention.

付表 2. 心理学的プラセボの詳細

Besyner1979	Nonspecific group: “Therapist behavior was limited to reflection and clarification of verbal material and questioning to facilitate discussion. It may be argued that such procedures are akin to, if not identical with, those employed by Rogerian therapists. While the validity of this argument cannot be denied, it is the belief of this researcher that such procedures are considered to be minimally therapeutic.” (page 70, line 10)
Fuchs1977	Nonspecific therapy: “Session 1 began in the same way as the self-control procedure with introductions, collection of deposits, a review of confidentiality issues, and a 10-minute group interaction assessment procedure. As in the other groups, participants were given an information sheet and a general introduction to group therapy concepts, generally from a nondirective framework. From that point on and throughout the ensuing sessions, therapists in this condition attempted to elicit discussion of past and current problems, to encourage group interaction, and to reflect and clarify feelings in an empathic manner. Although therapists at times suggested simple exercises within the group to facilitate open discussion, they were specifically instructed neither to recommend out-of-therapy activity nor explicitly to teach behavioral principles. These sessions lasted approximately 2 hours weekly, as did self-control therapy sessions.” (page 209, left column, line 24)
Hegerl2010	Guided self help group (GSG): “In the GSG, a supportive atmosphere was created, allowing the participants to communicate about their situation and daily life, but no psychotherapeutic intervention was allowed by the group leader.” (page 33, right column, line 1)
Kelly1982	Nondirective group: “The nondirective group served as a control group and met for the same amount of time as the other groups, but did not undergo their treatment procedures. Outside of behavior change strategies and cognitive strategies, the group was free to discuss any topics (e.g., support, jobs, etc.). All sessions, with the exception of the first, consisted of a review of the previous meeting’s topic and a discussion of issues the group members felt were important. The therapist behavior during all sessions was as consistent as possible. An attempt was made to provide all group members with maximum empathy and warmth.” (page 41, line 10)
Propst1980	Therapist Contact plus Self-Monitoring: “Participants in this condition simply met for a discussion group and kept track of their daily mood. For homework they were to record items for group discussion on their mood cards. The content of the discussion was up to the participants, as the therapists participated as little as possible.” (page 172, line 5)
Serfaty2009	Talking Control: “Clearly defined criteria for the TC group were used to prevent CBT from being delivered. Talking control therapy was developed during our feasibility work, and details are available from the authors. The therapists practiced delivering the TC in role plays with the supervisor so that difficult questions could be addressed. Dysfunctional beliefs were not challenged; however, the therapists were asked to show interest and warmth, encouraging participants to discuss neutral topics such as hobbies, sports, and current affairs. No advice or problem solving was given, and there was little focus on emotional issues. No suggestions for behavioral tasks were offered. So for example, if the patient said, “My daughter does not like me as she never comes to visit me,” the therapist would ask, “How many children do you have?” (page 1334, right column, line 8)