

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））

「認知行動療法等の精神療法の科学的エビデンスに基づいた標準治療の開発と普及に関する研究」 分担報告書

「うつ病に対する認知行動療法の効果検証と認知行動療法のスーパービジョン法の開発」

研究分担者：中川敦夫（慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター）

研究協力者：満田大^{1,2)}、中川ゆう子¹⁾、武智小百合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⁾Massachusetts General Hospital、⁴⁾杏林大学医学部精神神経科学教室、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

研究要旨

（研究 1）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化比較対象試験を行い、目標症例数の 80 の登録が終了した。80 例のベースライン時の平均年齢は 40.6 歳で、COMB 群の平均 HAMD 21.0、平均 BDI 26.1 に対して、TAU 群では、平均 HAMD 20.8、平均 BDI 26.0 であった。

（研究 2）臨床家が自分の臨床現場を離れることなく個人認知療法・認知行動療法のスーパービジョンを受けられるようにするためのインターネットを用いたスーパービジョン・システムの構築を図るための一環として、認知行動療法のスキル評価のために標準化トレーニングビデオを開発した。

A.研究目的

（研究 1）

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。

(研究 2)

臨床家が自分の臨床現場を離れることなく個人認知療法・認知行動療法のスーパービジョンを受けられるようにするためのインターネットを用いたスーパービジョン・システムの構築を図るための一環として、認知行動療法のスキル評価のために標準化トレーニングビデオを開発する。

B.研究方法

(研究 1)

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、1 QALY 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。

(研究2)

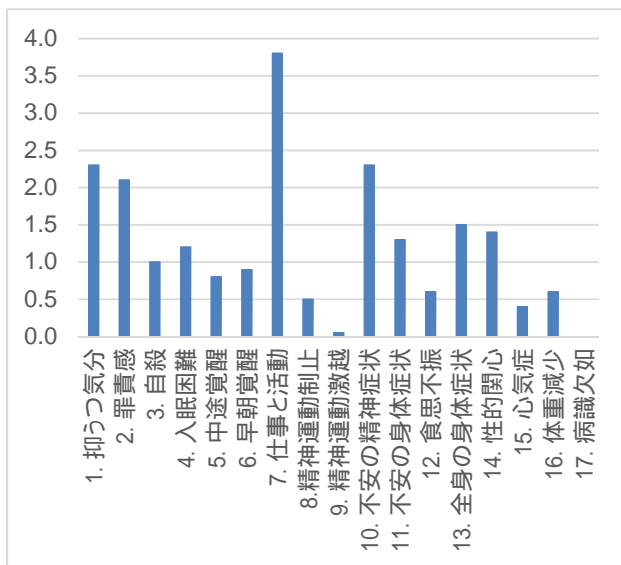
認知行動療法のスキル評価のために標準化トレーニングビデオを作成する。具体的には、mock interview を行い、それを収録し、その面接内容研究班内で検討した上でその解説ポイントをまとめる。

C.結果

(研究1)

ベースラインデータの特徴

平成 25 年 8 月までに、82 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、80 例が試験に登録された。このうち、COMB 群に 40 例、TAU 群に 40 例が割付けられた。全登録例のベースライン時における、平均年齢は 40.6 (SD 9.9) 歳、男性 63.8% (n=51)、発症から精神科受診まで平均期間 350.1 (SD 606.0) ヶ月、生涯うつ病エピソード回数 1.7 (SD 1.2) 回、精神科家族歴有り 30.0% (n=24) であった。全登録例のベースライン時のうつ病の重症度は、HAMD 20.9 (SD 3.6) 点、BDI 27.1 (SD 9.9) 点、QIDS 13.9 (SD 4.2) で、現在の平均うつ病エピソード期間 34.0 (SD 40.8) ヶ月、治療抵抗性の割合 (Maudsley Staging Method) 7.8 (SD 1.7) であった。HAMD の下位項目の分布を示す (図)。



(研究2)

Mock interview の内容は、症例は現状での問題に対して困っており、これに対する解決法の検討が必要と考えられるものであるものの、治療者はその症例の問題を十分に検討せず、マニュアルに準拠して活動スケジュールリングを実施してしまうというものである。概念化と認知行動療法の方略が問題となる教育資料となった。

D.考察

(研究1)

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薬物療法で奏功しなかったうつ病患者にわが国の臨床場面で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。

(研究2)

認知行動療法のセラピストとしては、精神医学的診断とそれに関連する認知モデルの理解、症例の概念化、治療関係の構築と維持、そして基本的な精神療法のスキルと治療の構造化が必要な知識と技能といわれている。一方、スーパービジョンでは、1) CBT の理論と技法の指導、2) CBT に対する誤解の修正、3) 治療者の治療が成り行きになる可能性をへらすことにある。認知行動療法の技能の修得にあたり、文献などの活字媒体では限界があるが、本研究で開発したビデオ資料は、大いに活用できうると期待される。

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、目標症例数の登録が終了した。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むためのスーパービジョン体制を整えることが重要であるが、認知行動療法のトレーニングビデオは実用的である。

F.健康危険情報

重篤な有害事象なし

G.研究発表

1.論文発表

1. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, Uchida H. Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr Bull (in press)
2. Targum SD, Nakagawa A, Sato Y: A cross-cultural comparison study of depression assessments conducted in Japan. Ann Gen Psychiatry. 2013 Apr 3;12(1):9
3. 中島俊, 伊藤正哉, 加藤典子, 堀田亮, 藤里紘子, 大江悠樹, 宮前光宏, 蟹江絢子, 中川敦夫, 堀越勝, 大野裕: 不安障害/うつ病性障害に対する新しい認知行動療法の潮流; 診断横断的認知行動療法, 精神医学, 55(12): 1145-1154, 2013

2.学会発表

1. 満田大, 中川敦夫, 中川ゆう子, 佐渡充洋, 藤澤大介, 菊地俊暁, 岩下覚, 三村將, 大野裕: 治療抵抗性うつ病における不安障害とパーソナリティ障害の comorbidity: 横断研究, 第 10 回日本うつ病学会総会, 東京, 2013 年 7 月 20 日
2. Noriko Tamura, Noriko Kato, Yuko Nakagawa, Yoshiyo Oguchi, Dai Mitsuda, Yutaka Ono,

Atsuo Nakagawa: Development of Japanese Computer-Assisted Cognitive Behavioral Therapy Program for Depression Cognitive behavior therapy (CBT), Computers & new technology, Internet, Mood disorder. 7th World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Lima-Peru, 22-25 Jul 2013.

3. Nakagawa A, Rahman S, Cheng C, Lee B, Raveepatarakul, J. Present Status and Future Challenge in Asia for Delivering Cognitive Behavior Therapy for the Patients. The 4th Asian Cognitive Behavior Therapy (CBT) Conference. Tokyo, 24 Aug 2013.
4. 中川敦夫, 杉山雅彦, 武藤崇, 奈良元一壽: 認知行動療法を必要なところでどう届けるか, 第 13 回日本認知療法学会・日本行動療法学会第 39 回大会, 東京, 2013 年 8 月 24 日
5. 小口芳世, 加藤典子, 中川ゆう子, 田村法子, 樋山光教, 満田大, 佐渡充洋, 大野裕, 三村將, 中川敦夫: うつ病に対するインターネット支援型認知行動療法の実践; 2 症例報告, 第 13 回日本認知療法学会, 東京, 2013 年 8 月 24 日

3. 著書

1. アレン・フランセス (著), 大野裕, 中川敦夫, 柳沢圭子 (訳): 精神疾患診断のエッセンス—DSM-5 の上手な使い方, 金剛出版, 東京, 2014
2. David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur (著), 内田裕之, 鈴木健文, 三村將 (監訳), 中川敦夫他 (訳): モーズレイ処方ガイドライン第 11 版 中巻, ワイリー・パブリッシング・ジャパン, 東京, 2013

H.知的財産の出願・登録状況

該当事項なし