

## 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

（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。そこで本研究では、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ことを目的とした。2013年10月をもって、目標症例数である42例に達し、リクルートを完了した。現在、介入の途中であるが、2014年3月末までに試験が終了する予定である。

#### 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1兆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られているが、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、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

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、Liebowitz 社交不安評価尺度（Liebowitz Social Anxiety Scale: LSAS）を指標としたランダム化比較試験により検証する（図 1）。

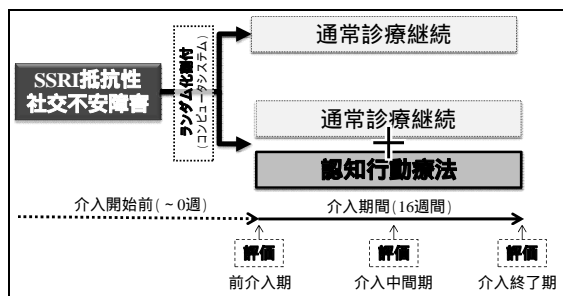


図 1 試験デザイン

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- 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 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 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 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- 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。

【介入】

通常診療は、特に制限を設けず、治療医の臨床判断に基づいて実施することとする。なお CBT 併用群は、一回 50 分の Clark & Wells モデルに基づく CBT を、週 1 回の頻度で計 16 回受ける。

【有効性・安全性評価】

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。主要評価項目は、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。

【倫理的配慮】

本研究は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（G23075）。また、本試験計画は UMIN にて登録・公開済みである（UMIN000007552）。

C. 研究結果

2013 年 10 月までに、47 名が紹介され、試験の適格性を満たした 42 例が試験に参加した。42 例の被験者は、通常診療単独群に 21 例、CBT 併用群に 21 例がランダムに割り付けられた。割付状況は表 1 の通りであり、重症度、性別、SSRI 治療の有無について、両群で偏りは認められていない。

現在試験進行中であるが、通常診療単独群で 1 例が治療から脱落している。

厚生科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
分担研究報告書

治療群		通常診療単独	認知行動療法併用	因子別合計
重症度	70 未満	6	6	12
	70 以上	15	15	30
性別	男	12	13	25
	女	9	8	17
抗うつ薬治療	有	13	13	26
	無	8	8	16
治療群別合計		21	21	42

表 1 割付状況

D. 考察

本試験は、予定より早期に被験者の募集が完了した。試験の中途データについては、試験終了後にダブルエントリーを行うため、現時点で公開できない。

本研究は、日本で初めての SAD に対する認知行動療法のランダム化比較試験であり、また、世界で初めて SSRI 抵抗性の患者を対象としている。本研究が完遂することにより、CBT が我が国の SAD 患者にどの程度の効果があるかを示すベンチマークになると考える。また、国内外を問わず標準治療となっている SSRI 治療で寛解しない患者に対し、次の治療戦略を確立する上で、貴重なデータになると考えられる。

E. 結論

2013 年 10 月をもって、目標症例数である 42 例に達し、リクルートを完了した。現在、介入の途中であるが、2014 年 3 月末までに試験が終了する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshinaga N, Shimizu E. Social Skills Training Encourages a Patient with Social Anxiety Disorder to Undertake Challenging Behavioral Experiments. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2014; 4(3): 905-913.

Yoshinaga N, Kobori O, Iyo M, Shimizu E. Cognitive Behaviour Therapy Using the Clark & Wells Model: A Case Study of a Japanese Social Anxiety Disorder Patient. *the Cognitive Behaviour Therapist*. 2013; 6(e3).

清水栄司（分担執筆）. 不安障害診療のすべて. 医学書院 2013. 44-52.

清水栄司. Anxiety disorder を「不安症」と字義どおりに日本語訳する病名案について. *精神科*, 2013; 22(6) : 627-630.

清水栄司. 職場における対人恐怖（社交不安）の発症と認知行動療法. *産業ストレス研究*, 2013; 20(4) 別刷.

清水栄司. 認知行動療法. *日本医師会雑誌*, 2013; 142(2) 神経・精神疾患診療マニュアル 別刷.

吉永尚紀, 清水栄司. 働く世代を襲う社交不安障害の実態と職場でできる取り組み：早

- 期発見の重要性. メンタルヘルスマネジメント, 2013; 1(6): 45-49. 30.
- 清水栄司. うつ病の認知行動療法と生理メカニズム. 医学のあゆみ, 2013; 244(5): 411-416.
- 清水栄司. 社交不安症（社交不安障害）の認知行動療法, 週刊日本医事新報, 2013; 4645: 72-73.
- 2.学会発表
- Yoshinaga N, Matsuki S, Kobori O, Shimizu E. Individual Cognitive Behavior Therapy for Japanese Patients with Social Anxiety Disorder: Preliminary Outcomes and Their Predictors. 43rd Annual Congress of The European Association for Behavioural and Cognitive Therapies Marrakech, Morocco 2013/9/27.
- Yoshinaga N. Recurrent self-image and early traumatic memory in social anxiety disorder. 4th Asian Cognitive Behavior Therapy Conference symposium “Self -Image in Social Anxiety: Its Function and Intervention” Tokyo, Japan 2013/8/23-8/25.
- Yoshinaga N, Hayashi Y, Shimada M, Yamamoto M, Yamazaki Y, Moriuchi K, Doi M, Zhou M, Asano K, Iyo M, Nakagawa A. Nursing Intervention for Inpatient Obsessive Compulsive Disorder Receiving Cognitive Behavioral Treatment: Development of Nursing Guideline at Chiba University Hospital. 4th Asian Cognitive Behavior Therapy Conference symposium Tokyo, Japan 2013/8/23-8/25.
- 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, Shimizu E. A Feasibility Study of Individual Cognitive Behavior Therapy for Social Anxiety Disorder in Japanese Clinical Settings 7th World Congress of Cognitive and Behavioural Therapies Lima, Peru 2013/7/24.
- 吉永尚紀, 平野好幸, 清水栄司. 治療抵抗性社交不安障害に対する認知行動療法の効果と脳科学的作用機序の解明：ランダム化比較試験と機能的MRIによる検討. 第6回日本不安障害学会学術集会, 東京. 2014/2/1.
- 清水栄司（オーガナイザー/座長）, 最上多美子（座長）. シンポジウム6 ニューロサイエンスと認知行動療法の統合. 第4回アジア認知行動療法会議学術総会・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. 2013/8/24.
- 吉永尚紀. うつと不安の認知行動療法. 九州認知行動療法看護研究会, 宮崎. 2013/11/8.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
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;  
6(74).
- 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; 3(2).