

その他 (具体的に)

28. それは次のうちどれに当てはまりますか？ (複数回答可)

- 避けられない事象だった
- 治療上必要な事象だった
- 治療者の技量不足により生じた事象だった
- その他 (具体的に)

前へ

完了

認知行動療法の科学的エビデンスの検討における対照群の重要性

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 認知行動療法を含む精神療法の効果の検討においては、さまざまな対照群が用いられている。どのような対照群を用いるかによって得られる効果サイズが異なってくる可能性がある。そこで本研究では、認知行動療法を検討したすべての無作為割り付け比較試験(RCT)のうち、心理学的プラセボ、待機群、無治療の3種類の対照群に着目して、効果サイズが異なってくるか否かをネットワークメタアナリシスの手法を用いて検討した。49本のRCT(参加者総数2730人)が同定された。認知行動療法の効果サイズは、用いられた対照群によって大きく異なり、うつ病の改善を得るオッズ比は、対心理学的プラセボでは1.65(95%信頼区間:0.76から3.13)、対無治療では2.36(1.31から4.26)、対待機群では6.26(3.90から10.1)であった。また現在のエビデンスベースの質は決して高くなく、特に待機群を用いたRCTには出版バイアスの可能性が認められ、出版バイアスを補正したところ、すべてのオッズ比は有意でなくなった。

古川壽亮 1)、野間久史 2)、Debbi Caldwell 3)、本屋敷美奈 1)、篠原清美 1)、今井必生 1)、陳霽瑤 1)、Vivien Hunot 3)、Rachel Churchill 3)

- 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) 統計数理研究所
- 3) University of Bristol, UK

A. 研究背景と目的

精神療法の効果の科学的検討において、どのような対照群を用いるのが良いか、また用いる対照群によって効果サイズの推定が異なってくるのではないかと、長らく議論されてきたが、説得力のある答えは得られていない[1, 2]。

薬物療法の臨床試験では、プラセボ・ピルを用いることにより、平均への回帰、自然経過、Hawthorne効果、そしてプラセボ効果を模倣することが出来、従って、プラセボ・ピル群との間に見られる際にはその薬物の特異的な効果を現していると考えられる。精神療法の臨床試験では、プラセボ・ピルと同等の比較対象を設けることが難しく、実際の臨床試験では、無治療、待機、心理学的プラセボ、あるいは通常治療が対照群として用いられることが多い。これらのうち、「通常治療」は何をもって通常治療とするかが定まっておらず均

質な対照群とは考えられないので、本研究では無治療群、待機群、心理学的プラセボ群を検討することとする。

また、同定されたRCTからの情報を最大限に活用するために、直接比較と間接比較を合算するネットワークメタアナリシスの手法を用いる[3-5]。

B. 研究方法

対象となる研究の種類：無作為割り付け比較試験(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：下記の認知的または行動的介入の1つ以上を用いた広義の認知行動療法(CBT)

- 1) 認知再構成
- 2) 行動活性化
- 3) 問題解決
- 4) アサーション訓練
- 5) マインドフルネス
- 6) 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。
対照群介入：無治療(No treatment: NT)、待機
 (Waiting list: WL)、心理学的プラセボ
 (Psychological placebo: PP)

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。

研究のバイアスのリスクの評価：Cochrane ハ
 ンドブックに従い、

- 1) 割り付けの順番の作成
- 2) 割り付けの隠蔽化
- 3) 治療者のブラインド化
- 4) 参加者のブラインド化
- 5) プライマリアウトカムの評価者のブラ
 インド化
- 6) アウトカムデータの報告の完全性
- 7) 選択的アウトカム報告
 について評価した。

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[6]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用いる

(倫理面への配慮)

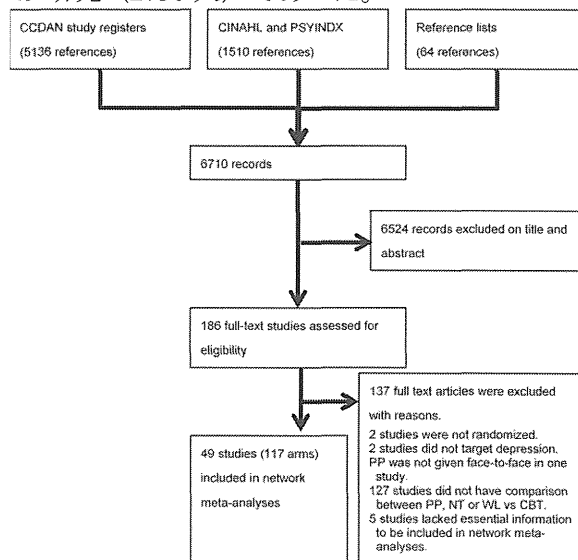
出版されたデータの二次利用であるので、倫
 理委員会の承認は要さない。

C. 結果

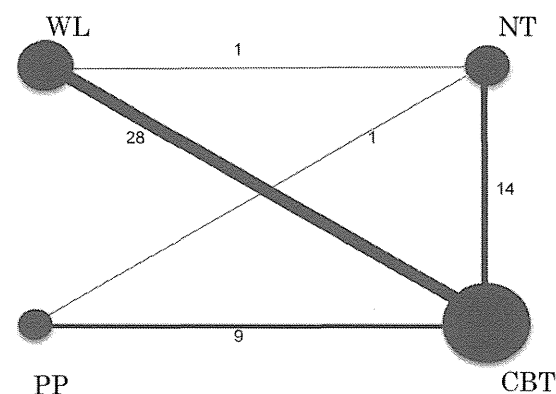
同定された研究

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。

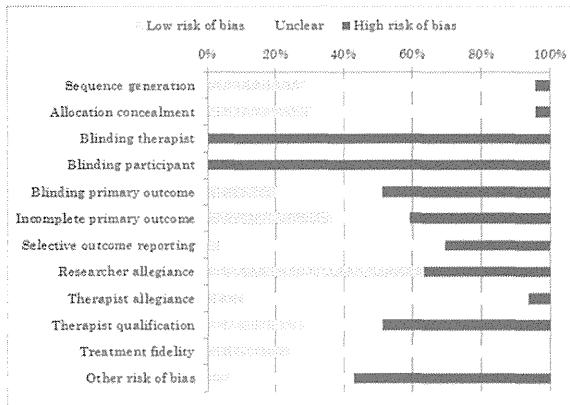
その結果、認知行動療法、無治療、待機、心
 理学的プラセボを比較した RCT はすべてで
 49 研究 (2730 人) であった。



そのエビデンスネットワークは



の通りであった。包含された RCT の質は残念
 ながら全般に低かった。



ペアワイズ メタアナリシス

認知行動療法と核体症群との間のペアワイズのメタアナリシスの結果は、

	OR	p	I-squared	Egger's test p
CBT vs PP	1.60 (0.95 to 2.67)	0.077	18.8% (0% to 81.3%)	0.69
CBT vs NT	2.07 (1.35 to 3.18)	<0.001	38.8% (0% to 79.0%)	0.34
CBT vs WL	3.99 (2.76 to 5.77)	<0.001	31.5% (0% to 76.9%)	<0.001

で、CBTは無治療群および待機群よりも有意に優れていたが、心理学的プラセボとの差は有意ではなかった。

異質性を示す I-squared 値は中等度以下であった。また、待機群との比較には重大な出版バイアスが存在する可能性が示唆された。

ネットワークメタアナリシス

ネットワークのモデルフィットは十分と判定されたので、ネットワークメタアナリシスを行った。

	PP	NT	WL
CBT	1.65 (0.76, 3.13)	2.36 (1.31, 4.26)	6.26 (3.90, 10.1)
PP	—	1.62 (0.62, 3.59)	4.31 (1.74, 9.46)
NT	—	—	2.87 (1.33, 5.65)

と、認知行動療法は心理学的プラセボとの間では有意差がないが、無治療および待機群よりも有意に反応をもたらしやすいかった。さらに、無治療は待機群よりも反応をもたらしやすいという結果であった。

しかし、出版バイアスを補正するネットワークメタアナリシスを行ったところ、

	PP	NT	WL
CBT	1.34 (0.70, 2.24)	1.63 (0.78, 3.15)	1.79 (0.97, 2.87)

PP	—	1.31 (0.54, 2.79)	1.44 (0.64, 2.78)
NT	—	—	1.22 (0.48, 2.42)

と、すべての有意差はなくなった。

D. 考察

包括的な文献検索で、CBTと心理学的プラセボと待機と無治療を比較した全49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、認知行動療法は心理学的プラセボとの間では有意差がないが、無治療および待機群よりも有意に反応をもたらしやすいかった。認知行動療法の効果サイズは、用いられた対照群によって大きく異なり、うつ病の改善を得るオッズ比は、対心理学的プラセボでは1.65(95%信頼区間:0.76から3.13)、対無治療では2.36(1.31から4.26)、対待機群では6.26(3.90から10.1)であった。

しかし、現在のエビデンススペースの質は決して高くなく[7]、特に待機群を用いたRCTには出版バイアスの可能性が認められ[8]、出版バイアスを補正したところ、すべてのオッズ比は有意でなくなった。

E. 研究発表

1. Chen P, Furukawa TA, Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Ichikawa K, Caldwell DM, Hunot V & Churchill R (2014) Quantity and quality of psychotherapy trials for depression in the past five decades. *Journal of Affective Disorders*, 165, 190-195.
2. Furukawa TA, Watanabe N, Kinoshita Y, Kinoshita K, Sasaki T, Nishida A, Okazaki Y & Shimodera S (2014) Public speaking fears and their correlates among 17,615 Japanese adolescents. *Asia-Pacific Psychiatry*, 6, 99-104.
3. Furukawa TA (2014) Anxiety disorders in non-Western cultures. In *The Wiley Handbook of Anxiety Disorders*. (eds Emmelkamp P & Ehrling T), pp. 612-621. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, Honyashiki M, Shinohara K, Imai H, Chen P, Hunot V & Churchill R (2014) Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130, 181-192.
5. Honyashiki M, Furukawa TA, Noma H, Tanaka S, Chen P, Ichikawa K, Ono M, Churchill R, Hunot V & Caldwell DM (2014)

- Specificity of CBT for depression: a contribution from multiple treatments meta-analyses. **Cognitive Therapy and Research**, 38, 249-260.
6. Shimodera S, Watanabe N, Furukawa TA, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M & Perlis ML (2014) Change in quality of life after brief behavioural therapy for insomnia in concurrent depression: Analysis of the effects of a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, 10, 433-439.
 7. Shiraishi N, Watanabe N, Kinoshita Y, Kaneko A, Yoshida S, Furukawa T & Akechi T (2014) Brief psychoeducation for schizophrenia primarily intended to change the cognition of auditory hallucinations: an exploratory study. **Journal of Nervous and Mental Disease**, 202, 35-39.
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- 引用文献
1. Mohr DC, Spring B, Freedland KE, Beckner V, Arean P, Hollon SD, Ockene J, Kaplan R: **The selection and design of control conditions for randomized controlled trials of psychological interventions.** *Psychother Psychosom* 2009, **78**(5):275-284.
 2. Borkovec TD, Sibrava NJ: **Problems with the use of placebo conditions in psychotherapy research, suggested alternatives, and some strategies for the pursuit of the placebo phenomenon.** *J Clin Psychol* 2005, **61**(7):805-818.
 3. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G: **Conceptual and technical challenges in network meta-analysis.** *Ann Intern Med* 2013, **159**(2):130-137.
 4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H *et al*: **Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis.** *Lancet* 2009, **373**:746-758.
 5. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S *et al*: **Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A network meta-analysis.** *Lancet Psychiatry* 2014, **1**(5):351-359.
 6. 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.
 7. Chen P, Furukawa TA, Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Ichikawa K, Caldwell DM, Hunot V, Churchill R: **Quantity and quality of psychotherapy trials for depression in the past five decades.** *J Affect Disord* 2014, **165**:190-195.
 8. Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G: **Efficacy of cognitive-behavioural therapy and other psychological treatments for adult depression: meta-analytic study of publication bias.** *Br J Psychiatry* 2010, **196**:173-178.

脳画像を用いた認知療法・認知行動療法の効果に関する研究

分担研究者 岡本泰昌 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学）准教授

研究要旨

本年度は、脳画像を用いた行動活性化療法の効果に関する研究として、閾値下うつとコントロールで行動活性化療法前後による脳機能変化について金銭報酬遅延課題を用いて検討を行った。その結果、閾値下うつではコントロールと比較して報酬処理時の前頭-側頭領域に脳機能異常がみられ、行動活性化により前頭前野における負の感情制御機能、前頭-側頭ネットワークの注意・情報統合機能が改善することが示唆された。

A. 研究目的

閾値下うつはうつ病の危険因子で、重度な機能障害や、うつ病と同程度の不良な転帰に関連することが明らかになっている。そのために、閾値下うつを改善させることは重要な課題である。また、より有効な治療法を開発するためには、その神経基盤を明らかにすることは必要である。

うつ病では罰に対する過感受性、報酬に対する低感受性といった報酬系の異常が示されている。近年の脳画像研究から、うつ病における報酬系回路の異常については、主に遅延報酬課題を用いて報酬予期時の脳活動で前頭-線条体経路の機能異常が報告されている。うつ病に対する治療は認知行動療法の有効性が明らかになっており、特に、認知行動療法の構成要素の一つである行動活性化療法は、快活動を増やし正の強化を受けやすくすることに重点を置く、比較的単純で実用的な治療法で注目を集めている。しかし、その神経基盤は明らかになっていない。また、多くの先行研究は薬物療法の影響を除外できていない。

本研究では、脳画像を用いた認知療法・認知行動療法の効果に関する研究として、

閾値下うつをもつ大学生を対象として行動活性化前後の報酬処理に関わる脳活動の変化を検討した。

B. 研究方法

介入研究対象；18-19才の新入大学生で、入学時に測定したBDI-IIの得点が10点以上の者に対してランダムに連絡をとった。そして、研究参加の同意が得られた205名に対して、構造化面接（CIDI）とBDI-IIから適格基準を満たし、かつ除外基準を満たさない118名を介入群（ $n=62$ ）と非介入群（ $n=56$ ）へとランダムに振り分けた。

介入方法；先行研究から、閾値下うつ大学生には、単純な行動活性化が有効であることが指摘されている。そのため、本研究では、個人にあった正の強化を感じることの出来る活動を増やすために、「目標設定」、「行動実験」、「活動記録表」、「活動スケジュール」を中心とした短期行動活性化を実施した。本研究で実施された短期行動活性化は、1回のセッションが60分で毎週5回実施された。

MRI画像研究対象；5週間の行動活性化療法を受けたもののうち、MRI撮影の同意が得られた16名を研究対象とした。健常対照群と

して、BDI-II 点数が10点未満のもの16名を対象とした。構造化診断面接で過去1年に大うつ病の既往があるもの、双極性障害の既往があるもの、精神療法、薬物療法を含む精神的な加療を受けているもの、MRIの安全基準を満たさないものは除外した。

fMRI撮像：Siemens社 (Munich, Germany) の3テスラMRIスキャナを使用し、金銭報酬遅延課題遂行中の脳活動を機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いて行動活性化療法前後で2回撮影した。コントロール群においても同様の期間において2回撮影した。

画像解析：脳解析は、SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて行った。まず、治療開始前の報酬処理時の脳活動で群間差のある領域を検討するために、報酬・罰予期時とそれぞれの失敗・成功時において全脳での集団解析を行った。統計的有意性の閾値は、ボクセルレベルで $p < 0.001$ (uncorrected) に設定し、クラスターレベルで10ボクセル以上の領域を報告した。次に、治療前後での脳活動の変化を調べるために、群間差のあるクラスターの脳活動平均値を抜き出し、群と時間を要因として2要因の分散分析 (群×時期) を行った。

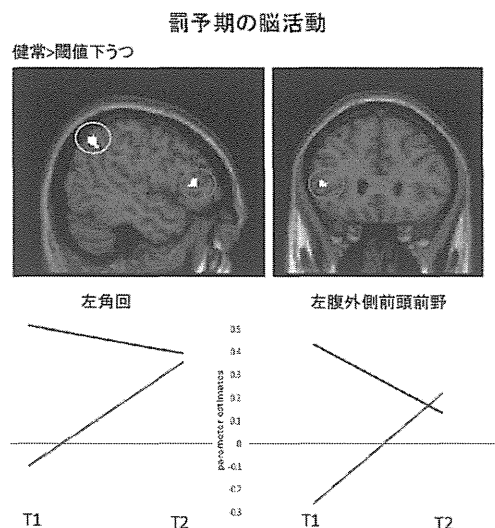
すべての研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づき、実施した。すべての被験者に対しては研究内容について十分な説明を行い文章にて同意を得た。

C. 研究結果

C-1) ITT 解析の結果、介入群は非介入群に比べてBDI-IIの得点が有意に改善し、効果

量は -0.90 (g)であった。QOLについても同様に、介入群では統制群と比べて有意に増加し、効果量は 0.57 (g)であった。さらに、心理指標で測定された行動的特徴も有意に改善した。

C-2) 32名の対象者のうち、2回の撮影を完了した30名 (閾値下うつ介入群15名、健常対照群15名) を解析対象とした。治療開始前の脳活動は、閾値下うつは健常対照に比べて報酬予期時の右背外側前頭前野、両側角回、下側頭葉の過活動、罰予期時の左腹外側前頭前野、左角回の低活動が示された。さらに、治療開始前の脳活動に群間差があった領域のうち、罰予期時の左腹外側前頭前野、角回の脳活動に、群×時期の交互作用を認めた。健常対照群では2回の測定で変化がなかったが、閾値下うつではこれらの領域の活動が介入後に有意に上昇していた。



D. 考察

D-1) 本研究で実施した行動活性化介入は抑うつ症状とQOLの有意な改善効果を示し、適切な介入が行われたものと考えられた。

D-2) 閾値下うつでは報酬予期時、罰予期時

の脳活動が異常を示しており、それらの一部は行動活性化によりノーマライズされることを示した。

罰予期時に閾値下うつで活動低下がみられた腹外側前頭前野は負の感情の制御を行い、角回はこれらの前頭領域とネットワークを形成し、注意力や情報の統合を行っている。これらの領域はうつ病での低活動が報告されており、これらの領域の低活動が、閾値下うつにおいてもうつ病同様に罰や失敗に対する過大な負の感情制御の困難さ、課題施行中の注意力の低下と関連していることが示唆された。さらに、閾値下うつでは介入後にこれらの領域の活動上昇がみられ、行動活性化が前頭前野における負の感情制御機能、前頭-側頭ネットワークの注意・情報統合機能に影響を与えることが示唆された。

E. 結論

閾値下うつはコントロールと比べて報酬処理時の脳機能に変化があり、その一部は行動活性化により改善されることが明らかになった。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高垣耕企、岡本泰昌、神人 蘭、西山 佳子、行動活性化療法、精神科、393-397、2014
- 2) 国里 愛彦、岡本 泰昌、吉村 晋平、松永 美希、岡田 剛、吉野 敦雄、小野田 慶一、上田 一貴、鈴木 伸一、山脇 成人、うつ病における認知行動療法の神経作用メカニズム、ストレス科学 291、45-54、2014

- 3) Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Okada G, Kunisato Y, Yoshino A, Ueda K, Suzuki SI, Yamawaki S. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. Soc Cogn Affect Neurosci 9, 487-493, 2014

H. 知財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌（不足の場合は行を追加して下さい）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高垣耕企、岡本泰昌、 神人 蘭、西山 佳子	行動活性化療法	精神科	25	393-397	2014
国里 愛彦，岡本 泰 昌，吉村 晋平，松永 美希，岡田 剛，吉野 敦雄，小野田 慶一， 上田 一貴，鈴木 伸 一，山脇 成人	うつ病における認知行動療法 の神経作用メカニズム	ストレス科学	291	45-54	2014
Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsuna ga M, Okada G, Kunis ato Y, Yoshino A, Ue da K, Suzuki SI, Yam awaki S.	Cognitive behavioral therap y for depression changes me dial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with se lf-referential processing.	Soc Cogn Affect Neurosci	9	487-493	2014

生物学的マーカーによる認知行動療法の効果に関する研究

研究分担者 工藤 喬 大阪大学保健センター教授

研究要旨

厚生労働省規定による 16 回のうつ病患者の認知行動療法の効果の検討として、治療前後での MRI を用いた拡散テンソル画像の撮像と採血を施行し、比較検討を行った。まず、予備的検討で行なった気分障害患者に対する拡散テンソル画像では、健常者に対して異方性比率 (FA 値) が低下するところが認められ、更には双極性障害と単極性うつ病の FA 値の差が認められる部位も見出された。これは、患者群で白質の線維走行に乱れがあることが示唆されるが、認知行動療法終了後では、FA 値の改善する傾向が認められた。同時に、白質の線維走行を制御すると想定される小胞体ストレスマーカー蛋白の血中での変化も認められた。従って、認知行動療法の効果が生物学的なマーカーで裏付けられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

認知行動療法はうつ病をはじめとして有意な効果があるとして、わが国でも保険点数化され、実際の臨床に広く施行されるようになってきた。しかし、その効果の裏付けとなる生物学的なエビデンスに関しては結論が得られていない。本研究では、厚生労働省が定めた 16 回の認知行動療法の前後で MRI を用いた拡散テンソル画像 (DTI) を撮像し、そのへんかについてぶんせきする。また、治療前後で採決を行い、血清中の蛋白の変化を検討する。

B. 研究方法

1. 拡散テンソル画像(DTI)

3 テスラの MRI を用いて DTI を撮像した。Whole brain voxel-based morphometric analysis を用いて、脳各部位の fractional anisotropy (FA) を計算して比較した。この FA 値は特に白質の神経走行の異方性の指標となり、神経線維の方向性が乱れるほど低値になる。

2. ウェスタンブロットによる血清蛋白の解析

患者さんより採取した血清を電気泳動により展開し、ニトロセルロース膜に転写して抗原抗体反応を用いて蛋白を分析する。本研究では、小胞体ストレスによって分泌される calnuc に注目した。Calnuc のアミノ酸配列を用いたペプチド抗体をウサギで作成し、実験に用いた。

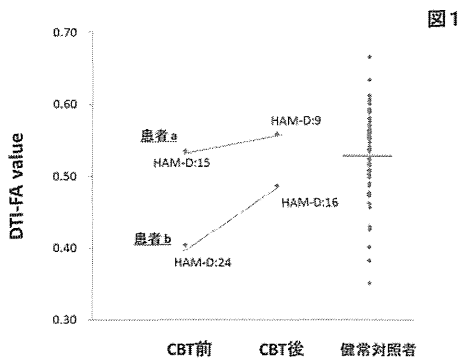
C. 研究結果

1. 気分障害の DTI 解析

認知行動療法の効果を DTI 解析で行うにあたり、その前提として気分障害患者の DTI 解析を行った。

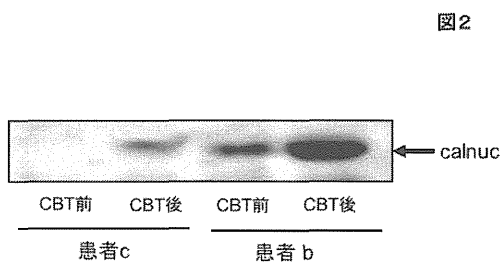
双極性障害の患者さんは単極性うつ病患者や健常者に対し脳梁前部で FA 値の有意の低下が認められた。この結果を踏まえて単極性うつ病と双極性障害の鑑別率は 79.4% となった。

2. 認知行動療法前後 DTI 解析



ハミルトンのうつ病尺度が認知行動療法前後で15点から9点、24点から16点に改善した症例についてFA値を比較すると、図1のように脳梁後部でFA値の回復が観察された。

3. 認知行動療法前後の血清calnucの変化
認知行動療法前後において血清calnucの上昇が観察された(図2)。



D. 考察

予備的検討で行なった気分障害のDTI解析から、気分障害によって白質のFA値の低下、すなわち神経線維走行の乱れがあることが示された。更に、前部脳梁の変化を分析することにより、単極性のうつ病と双極性障害の鑑別が可能であることが示された。認知行動療法により、ハミルトンうつ病尺度が改善するに伴って、脳梁前部でFA値が上昇し、この部位での神経線維走行の乱れが改善したことが示されている。

白質の神経線維はミエリンによって被覆されている。このミエリンはオリゴデンドロサイトより成熟分化されることによって形成される。何らかの理由によりオリゴデンドロサイトの成熟分化が阻害されると、ミエリン形成不全が起き、神経線維走行の乱れにつながると考えられる。近年、オリゴデンドロサイトの成熟分化が小胞体ストレスによってもたらされることが明らかになっている。一方、calnucは小胞体ストレスが惹起されると細胞外に分泌されるとされている。従って、認知行動療法により血清中のcalnucが上昇したことは、小胞体ストレスが惹起され、オリゴデンドロサイトの成熟分化が起こり、ミエリンが安定して、神経線維走行の乱れが解消されたことを示している可能性がある。

E. 結論

認知行動療法により白質の神経線維は走行の乱れが解消され、うつ病に対する効果を発揮することが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

The microstructural difference within the corpus callosum between bipolar disorder and major depressive disorder

Kiwamu Matsuoka, Fumihiko Yasuno*, Toshifumi Kishimoto, Akihide Yamamoto, Kazuyuki Nagatsuka, Hidehiro Iida, Takashi Kudo

In submission

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

不安症（社交不安症・パニック症）に対する 個人認知行動療法の効果研究

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 関陽一、大島郁葉◎吉永尚紀、）

研究要旨：個人認知行動療法と抗うつ薬治療は、国内外を問わず、不安症に対する治療の第一選択肢に位置づけられている。本研究では、社交不安症とパニック症に対する個人認知行動療法の効果研究を進めてきた。社交不安症については、抗うつ薬で改善しない症例を対象に、かかりつけ医による通常診療に個人認知行動療法を併用することの効果、42症例を2群に分けたランダム化比較試験により、世界で初めて明らかにした。結果として、通常診療のみを受けた群では寛解基準に至った患者がいなかった（0%）のに対して、認知行動療法併用群では47.6%が寛解に至った。パニック症の個人認知行動療法については、ランダム化比較試験の前段階の臨床試験として、single armによる対照群を設定しない効果研究を開始し、これまでに16症例がエントリーした。途中経過として、完遂した9症例のデータ解析にて過去の薬物療法の研究と同程度の改善を示すことができた。

A. 研究目的

不安症に対する治療として、抗うつ薬治療と認知行動療法は、国内外を問わず治療の第一選択肢に位置づけられている。特に認知行動療法は、不安症に対する高い効果が国外を中心に報告されてきた。しかしながら、本邦では、国内における有効性を示す知見が乏しく、抗うつ薬治療が主流となっている現状がある。

そこで本研究では、社交不安症とパニック症に対する個人認知行動療法の効果研究を進めてきた。社交不安症については、本邦で保険適用となっている抗うつ薬治療に抵抗性を示す患者を対象に、かかりつけ医による通常

診療を継続する場合（通常診療単独群）と、認知行動療法を併用する場合（認知行動療法併用群）で、社交不安症状に改善に違いがあるかをランダム化比較試験により検証した。パニック症については、ランダム化比較試験の前段階臨床試験として、single armによる対照群を設定しない、個人認知行動療法の効果研究を開始した。

B. 研究方法

【社交不安症：研究デザイン】

本邦の抗うつ薬治療により十分な改善を示さない社交不安症患者に対し、通常診療に個

人認知行動療法を併用することが、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した (図 1)。

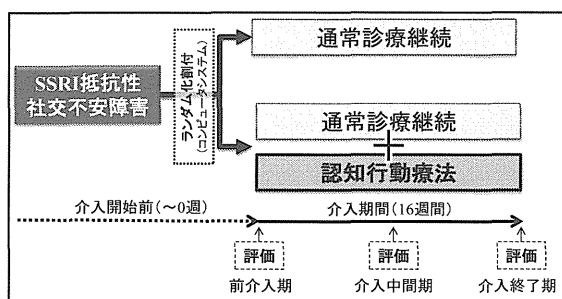


図 1 試験デザイン

【社交不安症：選択・除外基準】

選択基準は、①社交不安症が主診断である (DSM-IV) こと、②18~65 歳、における SAD の診断基準をみたすもの、③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)、④中等度以上 (LSAS \geq 50) の症状を有するもの、⑤社交不安症が主診断であるかぎりその他の併存疾患を認める、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)、であった。

除外基準は、①脳の器質的障害、②統合失調症及びその他の精神病性障害、③物質依存・乱用の既往、④切迫した自殺の危険性を有する、⑤反社会的な人格障害、境界性人格障害を有する、などであった。

【社交不安症：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。認知行動療法は、週 1 回 50 分の Clark & Wells モデルに基づくセッションを、計 16 回実施した。

【社交不安症：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した。

【社交不安症：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)。

【パニック症：研究デザイン】

パニック症患者に対し、個人認知行動療法を行うことで、パニック症重症度尺度 Panic Disorder Severity Scale (PDSS) を指標とした single arm による対照群を設定しない効果研究を行った。

【パニック症：選択・除外基準】

選択基準は、①パニック症が主診断である (DSM-IV-TR および DSM-5) こと、②パニック症重症度尺度 (PDSS) の合計得点が 8 点以上の症状を有する者、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)、であった。除外基準は、社交不安と同様であっ

た。

【パニック症：介入】

Salkovskis の教科書および Clark & Wells モデルから、パニック症の個人認知行動療法のマニュアルを作成した。そのマニュアルに沿って週1回約50分の個人認知行動療法をセラピストが約16週間にわたって実施した。

【パニック症：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、PDSS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した。

【パニック症：倫理的配慮】

本研究は千葉大学大学院医学研究院倫理委員会において、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（1700）。

C. 研究結果

【社交不安症】

2013年10月までに、74例が被験を希望し、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、認知行動療法併用群に21例がランダムに割り付けられた。試験開始時点において、両群の臨床特性（重症度、性別、抗うつ薬治療の有無など）に偏りはなかった。

16週の介入後、認知行動療法併用群では、通常診療単独群と比較して、8週時点、16週時点でLSASの有意な改善を認めた（ $p < 0.001$ 、図2）。治療反応性を認めた患者は、通常診療単独群で14.3%であったのに対し、認知行動

療法併用群では85.7%であった。寛解に至った患者は、通常診療単独群で0%であったのに対し、認知行動療法併用群では47.67%であった。その他の副次評価項目（うつ症状・機能障害など）についても、主要評価項目の結果を支持する結果となった。

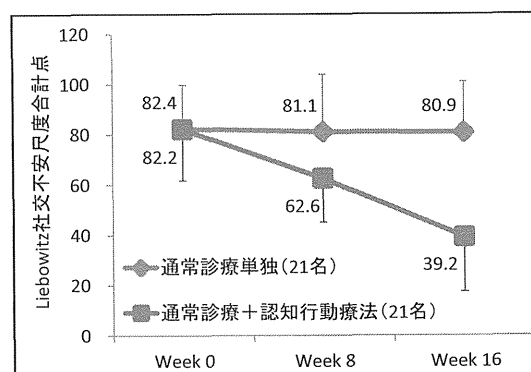


図2 主要評価項目の変化

【パニック症】

2014年4月から2015年2月の現時点まで、16症例がエントリーした。8症例は現在も認知行動療法の介入途中であるが、本研究の中間報告として、完遂した8症例（平均年齢38.0（±10.16）、男性1名、女性7名）に限定したデータ解析を参考までに行った。その結果、主要評価項目であるPDSSが介入開始前の平均11.63（±5.18）が、介入終了後（16週）で平均4.50（±3.63）へ減少した。また、副次的評価項目のパニック広場恐怖尺度（Panic and Agoraphobia Scale : PAS）は、介入開始前の平均23.25（±7.30）が、介入終了後（16週）で平均9.38（±5.97）へ減少した。

D. 考察

社交不安症の効果研究では、抗うつ薬抵抗性に対する個人認知行動療法を併用すること

の高い効果が認められた。その一方で、通常診療単独群では症状の変化がほとんど見られなかったため、認知行動療法によってより多くの患者が早期に社会復帰が可能になることで、医療費や社会的負担を大幅に軽減することも期待できる。

パニック症においても、本研究でのマニュアルに基づいた個人認知行動療法は、Barlowら（2000）のランダム化比較試験での完遂者解析での結果と同等の改善を示した（Barlowらの個人認知行動療法に関して、介入前の12.74（±3.85）が介入後に6.65（±4.55）減少、また、薬物療法（イミプラミン）に関して、介入前の13.16（±3.92）が介入後へ5.25（±4.55）と減少したというデータである）。このマニュアルを用い、社交不安症と同様の、抗うつ薬抵抗性のパニック症に対する個人認知行動療法のランダム化比較試験を計画していく予定である

E. 結論

抗うつ薬で改善しない社交不安症であっても、認知行動療法を併用することで大きな症状の改善が期待できることが明らかとなった。また、パニック症についても、マニュアルに基づいた個人認知行動療法の有効性が示された

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobori O, Nakazato M, Yoshinaga N, Shiraishi T, Takaoka K, Nakagawa A, Iyo M and Shimizu E. Transporting Cognitive Behavioral Therapy (CBT) and the Improving Access to Psychological Therapies (IAPT) Project to Japan: Preliminary Observations and Service Evaluation in Chiba. *Journal of Mental Health Training, Education and Practice* 2014; 9(3): 155-166.

Yoshinaga N, Hayashi Y, Yamazaki Y, Moriuchi M, Doi M, Zhou M, Asano K, Shimada M, Nakagawa A, Iyo M and Yamamoto M. Development of Nursing Guidelines for Inpatients with Obsessive-Compulsive Disorder in Line with the Progress of Cognitive Behavioral Therapy: A Practical Report. *Journal of Depression and Anxiety* 2014; 3(2): 153.

吉永尚紀（分担執筆）. 不安症の辞典. 日本評論社 2015.3.

清水栄司（分担執筆）. 不安症の辞典. 日本評論社 2015.3.

吉永尚紀・清水栄司（分担執筆）. ストレス学ハンドブック. 創元社. 2015.2.

関陽一, 清水栄司. 不安症（パニック症）の認知行動療法. 総合リハビリテーション, 42巻9号, 2014.

2. 学会発表

高梨利恵子, 吉永尚紀, 松澤大輔, 清水栄司. 社交不安におけるトラウマ記憶のイメージ書き直しセッションの効果. 第7回日本不安症学会学術集会. 広島. 2015.2.

- 田中康子, 吉永尚紀, 松澤大輔, 清水栄司. 社交不安症の認知行動療法前後におけるイメージの自発的使用尺度の研究. 第7回日本不安症学会学術集会. 広島. 2015.2.
- 吉永尚紀, 野崎章子, 宇野澤輝美枝, 浦尾悠子, 林佑太, 清水栄司. 日本の精神看護領域における認知行動療法の実践・研究の動向: 系統的文献レビュー. 第7回日本不安症学会学術集会. 広島. 2015.2.
- 関陽一, 清水栄司. パニック症の個人認知行動療法. 第7回日本不安症学会学術集会. 広島. 2015.2.
- Yoshinaga N, Nosaki A, Unozawa K, Hayashi Y and Shimizu E. A Systematic Review of Cognitive Behavioral Therapy in Nursing Field in Japan. 16th Pacific Rim College of Psychiatrists (PRCP) Scientific Meeting. Vancouver, Canada. 2014.10.
- Takanashi R, Yoshinaga N and Shimizu E. Exploration of the Nature of Recurrent Images and Early Memories in Japanese Social Anxiety Disorder. 44th Congress of the European Association for Behavioural & Cognitive Therapies. Den Haag, Netherlands. 2014.9.
- Yoshinaga N, Hirano Y and Shimizu E. Effectiveness of Cognitive Therapy and Neuronal Alterations in Medication-Resistant Social Anxiety Disorder. 8th International Congress of Cognitive Psychotherapy. Hong Kong. 2014.7.
- 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.
- Barlow DH. et al. (2000) Cognitive-Behavioral Therapy, Imipramine, or Their Combination for Panic disorder. JAMA. 283(19) 2529-2450.

パニック症の個人認知行動療法 治療者用マニュアル (要約版)

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 (同 関陽一、大島郁葉、吉永尚紀)

千葉大学では、治療者用マニュアル (28 ページ)、付属資料 (20 ページ)、患者さんのための資料 (11 ページ) からなる合計 59 ページの個人認知行動療法のマニュアルを作成した。

以下は、その要約 (2 ページ) である。

本マニュアルは、「パニック症の心理学的な維持要因」に焦点をあてている。特に前半では、パニック症に問題を維持する「悪循環」、すなわち①内的な情報へ注意がシフトすること、②内的な情報に基づいて、死のような破局的なイメージを持つ、③安全行動を続けること(回避を含む)に対して、患者の気づきを促し、考え方や行動の幅を広げ柔軟にしていくことを目指している。そして、パニック症に対する理解が進んだ患者に対し、行動実験を行い、パニック場面における特定の予測が実際は起こりにくいことを発見し、ありのままの自分でも最悪の事態にはならないことへの気づきを促す。後半では、患者の考え方に大きく影響していることが考えられるイメージに結び付く初期記憶の書き直しセッションなどを組み込んでいる。そこでは、パニック場面で繰り返されるイメージと過去の記憶に振り回されないように取り組み、過去の限られた情報でしか、現在の出来事を処理できていない患者の考え方の幅を拡げ、症状の軽減を図っている。

セッションは1回 50 分、全 14~16 回で毎週 1 回のペースで行うことを基本としている。

<セッションの流れと各セッションの目的>

セッション	目的
パニック症の心理教育	パニック症、発症の生理学的な要因、認知行動療法について理解を深め、その後のセッションにつなげる。 ライフチャートの作成などによって症状の多面的な理解を深める。
個別モデルの作成 (ケースフォーミュレーション)	パニック症の問題を維持する「悪循環」に気づく。 ケースフォーミュレーションの図を使い、①パニック発作が生じる典型的な場面、または最近パニック発作を感じた場面、②不安症状(感情)、③自動思考、④安全行動、⑤破局的な死のイメージ(注意の対象を含む)を順に同定し、各構成要素の関連や悪循環の特徴を明らかにする。
安全行動と注意の検討	パニック場面における「安全行動と身体感覚への注意」が、不安を高めていることに気づく。 安全行動をとることで逆に身体感覚に集中してしまっているこ

	とに気づくことで、安全行動をやめる必要性を理解する。
セッション	目的
破局的な身体感覚イメージの再構成	「内的情報に基づく破局的なイメージ」と「客観的に見た現実的なイメージ」の違いに気づく。現実的で、肯定的なイメージを引き出すことにより、破局的なイメージを修正する。
注意トレーニング	注意を身体感覚⇄外部にシフトさせる練習を行い、自分自身の身体感覚への内的な注意を減らし、注意を柔軟にすることができるようにする。
行動実験（2～4回）	パニック場面において患者の持つ特定の予測を実験する。そして、患者の信念を反証するための証拠を収集し、自分があるままでも受け入れられるという気づきを得る。
身体感覚のイメージと結びつく記憶の書き直し	パニック場面で繰り返されるイメージと過去の記憶に振り回されないようになる。 過去の限られた情報でしか、現在の出来事を処理できていないため、過去のトラウマ記憶の体験が、現在の自分にも起こるかのように感じてしまう、というパニックの維持要因としての初期記憶を更新する。
「出来事の前で繰り返しやること」の検討	パニック場面の前後で、繰り返し考えること、やってしまうことの悪循環を変える。恐怖場面へ行く前に前もってリハーサルして準備すること自体が安全行動になり不安を高めていること（予期不安）、恐怖場面の後であれこれ反省すること自体が、安全行動の正しさを確認しようとする儀式行為であること（反すう）に気づき、よりデメリットの少ない方法について話し合う。
最悪な事態に対する他者の解釈の検討（世論調査）	恐れている最悪な事態が実際に生じることについて、他者が同じように解釈しないことに気づく。患者が恐れている最悪な事態が実際に生じることについて、他者が同じように解釈しないことに気づく。パニック発作が最悪な事態に至らない事実気づく。患者の常識を見つけ出し、認知を変えていく。
残っている信念・想定 of 検討（スキーマワーク）	これまでのセッション（行動実験など）の中で反証や変容が難しかった残遺する信念に対して、柔軟性な見方ができるようにする
再発予防	治療を通して獲得した技術や学び、気づきを適切にフィードバックするとともに、他の問題にも般化できるようにする。
終結面接	具体的な再発予防計画を立案するとともに、患者が持つ治療が終了する喜びや不安を共有する。

強迫性障害の認知行動療法の教育方法の確立とスーパービジョンの方法論の開発に関する研究

研究分担者 中川彰子 千葉大学大学院医学研究院子どものこころの発達研究センター 教授

- 研究要旨：認知行動療法 (CBT) はセロトニン再取り込阻害剤と並んで強迫性障害 (OCD) に対する有効な治療法としてその効果が実証されている。しかし、CBT の先進国でも有効な治療を提供できる治療者が不足している。我が国の状況はより深刻であり、治療者育成のためのトレーニングプログラムの開発と効果の実証が求められている。そこで、本研究では、昨年度の本研究により開発した強迫性障害への認知行動療法の治療者の訓練の方法とその治療効果を検討する。

研究協力者

浅野憲一： 千葉大学大学院医学院研究院子どものこころの発達研究センター 助教
中谷江利子：若久病院、千葉大学非常勤講師

磯村香代子：カロリンスカ研究所 postdoctoral researcher、千葉大学非常勤講師

A. 研究目的： OCD に対する CBT の治療経験の浅い治療者がスーパービジョンを受けながら行う治療の効果を検証し、OCD に特化した CBT 治療者への有用な訓練方法について検討する。

B. 研究方法：

対象患者： 千葉大学医学部附属病院は CBT 外来を受診し、SCID により OCD と診断された患者のうち、年齢 18 歳から 50 歳、Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale) 総得点が 17 点以上、WAIS-III による FIQ が 80 点以上のものとした。ただし、脳器質疾患、精神病圏内、重篤な内科疾患、薬物、アルコール依存のあるものは除外した。効果判定には Y-BOCS 総得点の変化をプライマリーアウトカムとした。

尚、本研究は千葉大学医学部の倫理委員会に承認を受けており、本研究の説明を受け、書面にて同意を得たものを対象患者とした。

治療者：

千葉大学では認知行動療法の研修コースを設けているが、その研修生、および修了生のうち、その研修の一環として OCD の治療の訓練を希望したもの

治療方法：

スーパーバイザーによるアセスメントにより、診断、および治療適応が確認されたのち、治療者により、週 1 回 50 分の CBT を 12~20 回施行する。その後、1, 3, 6, 12, か月後のフォローアップを行う。治療者は週 1 回のグループまたは個人でのスーパービジョン (SV) を受けながら治療を実施するものとした。

評価尺度：

- ・Y-BOCS：強迫症状重症度スケール 半構造化面接 (プライマリーアウトカム)
- ・OCI (Obsessive-Compulsive Inventory)：強迫症状自記式スケール
- ・PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9)：自記式抑うつスケール

- GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder 7-item) : 自記式不安スケール
- AQ (Autism Quotient) : 自記式自閉症傾向スケール

C. 結果

本研究は現在継続中であるので、途中経過として報告する。

これまでに 16 名の患者 (男性 9 名、女性 7 名、平均年齢 : 38.7 ± 8.5 歳) が治療終了している。

治療者は臨床心理士 5 名と看護師 1 名で、いずれも OCD に対して SV を受けながら CBT を実施した症例数は 4 例以下 (平均 2.5 例 : 0~4 例) であった。

強迫症状の重症度はメインアウトカムである Y-BOCS の総得点が平均で 24.75 (5.23) 点から 16.62 (6.28) 点へと有意に減少した

($p < .01$, $g = 1.37$, 95%CI 0.59 - 2.16; $d = 1.41$, 95%CI 0.6 - 2.21)。自記式の強迫症状のスケールである OCI は平均で 75.18 (30.92) 点から 44.06 (28.41) 点へと有意に減少した ($p < .01$, $g = 1.02$, 95%CI 0.27 - 1.77)。

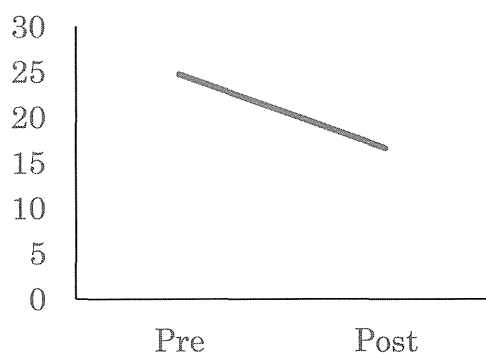


Figure 1 Y-BOCS 得点の変化

抑うつ自記式スケールである PHQ-9 は治療前から高くなかったが、11.37 (6.60) 点

から 8.68 (5.86) 点へと減少したが、治療前後で有意差は見られなかった ($p = .10$, $g = 0.42$, 95%CI -0.29 - 1.13)。

不安自記式スケールである GAD-7 は 11.12 (5.87) 点から 6.37 (5.43) 点へと有意に減少した ($p < .01$, $g = 0.82$, 95%CI 0.08 - 1.55)。

途中経過なので、患者のプロフィールについての詳細は最終報告時に呈示するが、大学病院の CBT 専門外来ということもあり、難治な患者が紹介されることが多いため、発達傾向の強い患者の頻度が高く、AQ でカットオフ値の 33 点を超えたものが 8 名、そうでないものが 7 名であったが、治療効果には群間で差がなかった。

D. 考察

本研究の結果から、スーパーバイズ下における OCD に対する CBT の有効性が示された。最近の国外での無作為割り付け試験のみを集めたメタアナリシスによると、効果量 $g = 1.39$ であり (Olatunji, 2013)、非対照研究のメタアナリシスの結果では効果量 $d = 1.32$ と報告され (Stewart & Chambless, 2009) ている。これと比較して本研究のこれまでの効果量 ($g = 1.37$, $d = 1.41$) は、OCD に対する CBT の治療経験の浅い治療者であっても、我々が開発した定期的な SV を提供することで、国外と同等の治療効果を得ることができることを示している。さらに、近年、OCD の難治化の要因の一つとして自閉症スペクトラムの併存が言われているが、SV を受けながらもあっても CBT の治療効果は自閉傾向に影響を受けないことを示唆しており、今後さらに症例を増やし、また自閉症スペクトラムに対する世界的なゴールデンスタンダードである評価方法を用いて検討を進める必要がある。