

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)、陳需瑤 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)

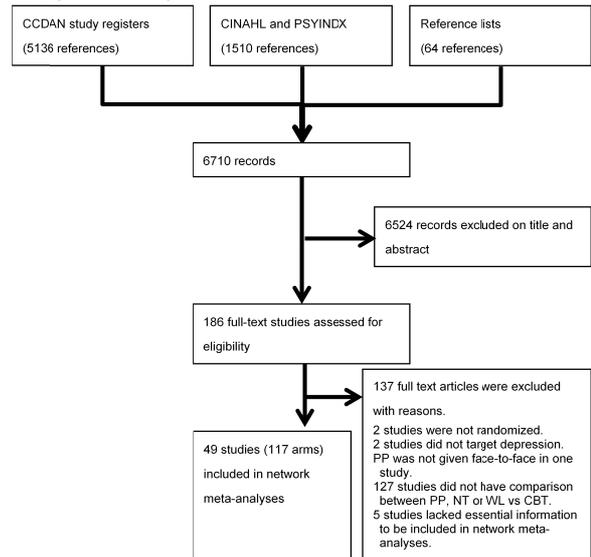
出版されたデータの二次利用であるので、倫理委員会の承認は要さない。

C. 結果

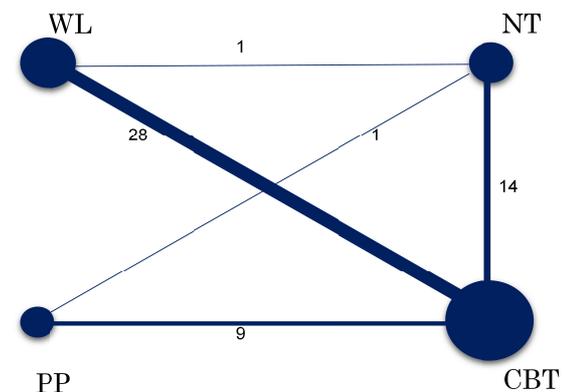
同定された研究

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。

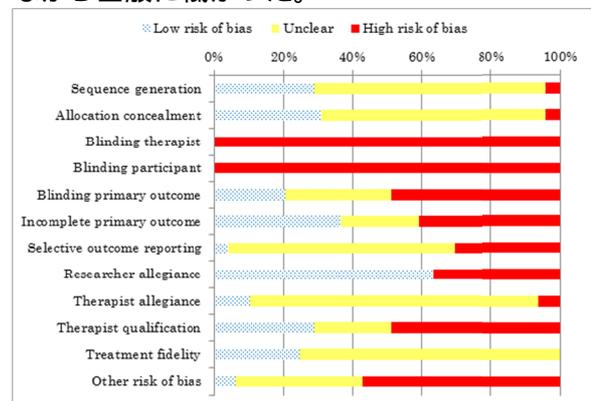
その結果、認知行動療法、無治療、待機、心理学的プラセボを比較した RCT はすべてで 49 研究 (2730 人) であった。



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

やすかった。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、現在のエビデンスベ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 & Ehring 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. Shiraiishi 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.