

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治療予測因子の検討」

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¹⁾、菊地俊暁³⁾、岩下覚²⁾、三村将¹⁾、大野裕⁴⁾

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⁾杏林大学医学部精神神経科学教室、⁴⁾一般社団法人認知行動療研修開発センター

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(TAU 群)よりも認知行動療法を併用した治療(COMB 群)の方が、有効性で上回るかを検証する目的で 80 例の無作為化比較対象試験を行った。認知行動療法を併用した治療群の方が、通常治療のみよりもハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)によるうつ病重症度評価にて、介入終了の 16 週時点のみならず(効果量 Hedges $g=0.84$)、介入終了後の 12 か月経過時点においても(効果量 Hedges $g=0.64$)、有効であることが確認された。

（研究 2） うつ病に対する認知行動療法の治療予測因子の検討を行った。その結果、ベースラインで回避性パーソナリティ障害の併存や活力の低下が高いことが非寛解（治療抵抗）に関連していることが明らかとなった。今後はこれらの治療予測因子の存在を治療早期から念頭に置くと共に、より難治例に対する治療パッケージの開発を検討する必要がある。

A.研究目的

（研究 1）

Pampallona ら(2004)による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

間行った。

(研究 2)

うつ病に対する認知行動療法の有効性は様々な実証研究から明らかとなっているが、すべての患者に有効というわけではない。うつ病治療一般における治療予測因子として、先行研究では対象者の人口統計的特性や、うつ病の重症度や不安障害やパーソナリティ障害の comorbidity といった臨床特性が指摘されている。本研究では 8 週間の薬物療法で改善が認められなかったうつ病患者に対して薬物療法に加えて認知行動療法を実施した場合における、うつ病に対する認知行動療法の治療予測因子をベースラインデータから検討した。

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 17 項目版ハミルトンうつ病評価尺度 (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った。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、過去に認知行動療法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した。

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た。

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 回実施した。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かった。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、用量を制限しなかった。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、用量は制限されなかった。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した。

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 の合計得点の改善に関する 2 群間比較であった。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 回評価した。

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 を満たす者)、2. 治療反応率 response rate (HAMD-17 合計スコアの baseline-50% reduction を満たす者)であった。なお、研究の安全性モニターのため自己記入式簡易抑うつ症状尺度 (QIDS-SR) を毎診察ごとに実施した。本研究の症例数は、認知行動療法併用群 40 例、通常治療群 40 例の計 80 例であった。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究実施機関での倫理承認を得て実施された。

(研究 2)

対象者は精神科病院または大学病院のうつ病専門外来受診者のうち、SCID で DSM-IV の大うつ

病性障害の診断基準を満たし、8週以上の薬物療法を受けても中等度以上(HAMD-17 16)の抑うつ症状を認める成人40名であった。認知行動療法は厚生労働省のマニュアルに基づき、患者の病態や理解度に合わせて16回を原則とし、通常診療に併用する形で実施された。認知行動療法セラピストは十分な臨床経験やスーパービジョンを経験した医師4名、看護師1名、心理士1名の合計6名で構成された。

認知行動療法での治療効果ありの基準は、16週評価時点でのQIDS-SR得点が5点以下の場合を寛解群と定義した。治療予測因子に関する指標は、人口統計的データ、現病歴、精神科治療歴、身体疾患既往歴、家族歴、虐待やいじめの既往からなるフェイスシートデータ、うつ病重症度としてベースラインのHAMD-17、QIDS-SR、BDI-IIの各得点、M.I.N.Iによる不安障害の有無、SCID-IIによるパーソナリティ障害の有無、SF-36によるQOL得点とした。統計解析にあたっては、治療予測因子の説明変数を絞り込むため、t検定もしくは²検定の単変量解析を行い、 $p < 0.20$ の水準で変数を抽出した後に、多重共線性の検討や内容の重複、臨床的判断を交えてさらに変数の絞り込みを行い、多重ロジスティック回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究実施機関での倫理承認を得て実施された。

C.結果

(研究1)

合計80例に対して無作為化比較対象試験を行った。認知行動療法を併用した治療群の方が、通常治療のみよりもハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)によるうつ病重症度評価にて、介入終了の16週時点のみならず(効果量 Hedges $g=0.84$)、介入終了後の12か月経過時点においても(効果量 Hedges $g=0.64$)、有効であることが確認された(図1)。

(研究2)

対象者40名のうち、16週間の認知行動療法の寛解群(QIDS-SR得点が5点以下)は14名(35%)、非寛解群は25名(62.5%)で、1名(2.5%)は認知行動療法開始後1セッションで脱落した。したがって寛解群14名、非寛解群25名の計39名を分析の対象とした。

ロジスティック回帰分析を実施するにあたり、 $p < .20$ の水準で変数の絞り込みを行ったところ、性別、家族歴、抗うつ薬開始までの期間、QIDS-SR得点、BDI-II得点、うつ病サブタイプ、回避性パーソナリティ障害、SF-36のうち日常役割機能(身体)、全体的健康感、精神的健康のコンポーネントスコア、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康、役割/社会的健康のコンポーネントスコア、そしてEQ-5Dの計16変数が抽出された。その後多重共線性の検討や内容の重複、臨床的判断を交え、最終的に性別、回避性パーソナリティ障害、うつ病サブタイプ、家族歴、抗うつ薬開始までの期間、SF-36のうち日常役割機能(身体)、全体的健康感、活力、社会生活機能の9変数に絞り込んだ。これらの変数を説明変数、寛解/非寛解を目的変数として、尤度比による変数増加法を用いたロジスティック回帰分析を行った。その結果、モデルの回帰式に関するカイ二乗検定は $p < .001$ で有意となり、モデルの判別の中率は76.9%で十分な値であった。変数に関しては回避性パーソナリティ障害($OR=8.95$; 95% CI: 1.14-69.98, $p=.04$)、SF-36の下位項目である活力($OR=0.94$; 95% CI: 0.89-0.99, $p=.02$)の2つの変数が有意となり、ベースラインで回避性パーソナリティ障害の併存や活力の低下が高いことが、非寛解(治療抵抗)と関連があることが明らかとなった(図2)。

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も有効であることを示すエビデンスが提供された。研究方法論からは、本研究で実施されている精神療法に対して RCT デザインを用いた臨床研究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)

回避性パーソナリティ障害と活力の低下の関与が明らかとなり、これらの存在が認知行動療法の非寛解に関連していることが分かった。問題解決的なアプローチを主とする認知行動療法は回避性パーソナリティ障害を併存する対象者にとっては過剰な恐れや回避傾向の強化となって、より問題解決が困難となることが考えられた。また、活力の低下が目立つ対象者には活力の低下をもたらす行動パターンを分析し、非健康的な行動パターンを減らし健康的な行動パターンを増やす行動活性化のような方法を取り入れていくことでの改善が期待される。今後はこうした因子を早期から念頭に置くと共に、より難治例に対する治療パッケージの開発を検討する必要がある。

E. 結論

(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 (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行った。CBT 終了の 16 週時点のみならず(効果量 Hedges $g=0.84$)、CBT 終了後の 12 か月経過時点においても(効果量 Hedges $g=0.64$)、有効であることが確認された。

(研究 2)

うつ病に対する認知行動療法の治療予測因子の検討を行った。その結果、回避性パーソナリティ障害と活力の低下が治療の非寛解に関連していることが明らかとなった。今後はこれらの治療予測因子の存在を治療早期から念頭に置くと共に、より難治例に対する治療パッケージの開発を検討する必要がある。

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. **Nakagawa A**, Williams A, Sado M, Oguchi Y, Mischoulon D, Smith F, Mimura M, Sato Y: Comparison of Initial Psychological Treatment Selections by US and Japanese Early-Career Psychiatrists for Patients with Major Depression: A Case Vignette Study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 69(9):553-62. 2015
2. Takechi S, Kikuchi T, Horisawa S, **Nakagawa A**, Yoshimura K, Mimura M. Effectiveness of a Cognitive Behavioral Therapy-Based Exercise Program for Healthy Employees. *Advances in Physical Education*, 5,263-272,2015.
3. 加藤典子, **中川敦夫**: うつ病に対するセラピスト支援型コンピュータ認知行動療法 (CCBT), *臨床精神医学*, 44(8): 1053-1057, 2015
4. 二宮朗, 佐渡充洋, 朴順禮, 佐藤寧子, 猪飼紗恵子, 高橋智子, 新井万佑子, 別 晶子, **中川敦夫**, 藤澤大介, 吉村公雄, 田淵肇, 白波瀬丈一郎, 加藤元一郎, 三村將: 不安障害に対するマインドフルネス認知療法の効果検証 preliminary study, *精神神経学雑誌*, 2015 特別: 572, 2015
5. 中尾重嗣, **中川敦夫**, 岩下覚, 三村將: 長期

入院統合失調症患者への関わり方を変えることで退院促進を図れた1例,精神神経学雑誌, 2015 特別: 554, 2015

6. 加藤典子, 伊藤正哉, 中島俊, 藤里紘子, 大江悠樹, 宮前光宏, 堀田亮, 蟹江絢子, 山口慶子, **中川敦夫**, 堀越勝, 大野裕: 不安とうつに対する診断横断的認知行動療法の介入要素 統一プロトコルの介入内容とその理論的背景から, 認知療法研究, 8(2): 239-247, 2015
7. 中尾重嗣, **中川敦夫**: 【精神疾患の長期的転帰の改善を目指して】うつ病における治療選択, 精神科, 27(2): 111-116, 2015
8. **中川敦夫**: 【精神疾患の長期的転帰の改善を目指して】うつ病における治療選択, 精神医学, 57(8): 632-634, 2015
9. 倉田知佳, **中川敦夫**: 【うつ病に対する新しい治療の試み】うつ病に対する新しい認知行動療法 マインドフルネスと行動活性化, 精神科治療学, 30(5): 665-671, 2015

2. 学会発表

1. 中尾重嗣, 佐渡充洋, **中川敦夫**, 藤澤大介, 大野裕, 三村將: 言語化が苦手な抑うつ患者にインターネット支援型認知行動療法を実施し良好な経過を辿った1例, 第12回日本うつ病学会総会・第15回日本認知療法学会, 東京, 2015.7
2. 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対する認知行動療法の予後予測因子の検討, 第12回日本うつ病学会総会・第15回日本認知療法学会, 東京, 2015.7
3. 加藤典子, 小口芳世, 中川ゆう子, **中川敦夫**: パワーハラスメント被害を契機に発症したうつ事例へのインターネット支援型認知行動療法, 第12回日本うつ病学会総会・第15回日本認知療法学会, 東京, 2015.7

4. 中尾重嗣, **中川敦夫**, 満田大, 中川ゆう子, 加藤典子, 馮えりか, 武智小百合, 桧山光教, 大野裕, 三村將: うつ病治療におけるインターネット認知行動療法(iCBT)の可能性 インターネット支援型認知行動療法の可能性, 第12回日本うつ病学会総会・第15回日本認知療法学会, 東京, 2015.7
5. **中川敦夫**: 精神療法は有効なのか?エビデンスを問う うつ病への認知行動療法 RCTからのエビデンスと dissemination and implementation, 第12回日本うつ病学会総会・第15回日本認知療法学会, 東京, 2015.7

3. 著書

該当事項なし

H. 知的財産の出願・登録状況

該当事項なし

図1 うつ病症状の変化

LS Means and 95% CIs for change from baseline in HAMD17

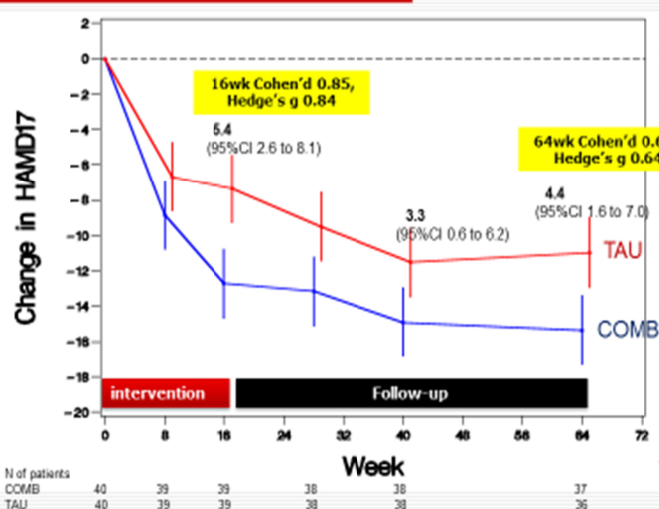


図2

認知行動療法における治療寛解予測因子

	B	SE	p	OR (95% CI)
回避性パーソナリティ障害	2.19	1.05	.04	8.95 (1.14, 69.98)
SF-36 活力	-0.06	0.03	.02	0.94 (0.89, 0.99)

モデル χ^2 検定 $p < .001$

判別的中率 76.9%

注) SF-36: 36-item Short-Form Health Survey; B: Partial regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Confidence Interval

ベースラインで回避性パーソナリティ障害の併存、活力の低下が高いと非寛解(治療抵抗)と関連