

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
平成 27 年度 分担研究報告書

うつ病に対する認知行動療法の副作用頻度と治療者・患者因子との関係について

研究分担者 菊地俊暁 杏林大学医学部精神神経科学教室講師

研究要旨

うつ病の認知行動療法（CBT）において、有害事象ないし副作用についてはこれまで十分に検討されていない。平成 25 年度の本事業において、CBT の副作用を評価するツールを作成し、翌 26 年度には十分な症例数はないものの、発現した副作用の重症度は 5 段階のうち 2 番目に低い中等度の評価であり、重度以上の問題がある副作用ではなかったことを報告し、概ね安全に CBT が施行されていることを確認した。本年度は、さらに症例数を集積し、副作用の頻度や治療者・患者要因との関連について検討した。結果、有害事象の発現は 92 評価中 5 評価（5.8%）で認められ、うち CBT と関係があるとされたのは 1 評価（1.1%）であった。また、患者要因としては抑うつ重症度が有害事象の発現との関係を否定できず、治療者要因としては技法の熟達度が副作用の発現と関係が示唆された。

A. 研究背景と目的

うつ病性障害や種々の不安症、統合失調症など、さまざまな疾患に対する認知行動療法（以下 CBT）の有用性が報告されている[1-6]。また肥満患者や就労者にも応用され[7, 8]、幅広い領域において活用されている。しかし、有害事象については十分に検討されているものの、これまで有害事象ないし副作用については報告が乏しいのが現状である。精神療法の副作用を適切に評価する基準や評価尺度が乏しいということが背景として挙げられるため、平成 25 年度の本事業において CBT 副作用評価ツールを作成した。平成 26 年度は同ツールを用いて副作用を評価した。のべ 24 評価中、有害事象としては計 5 領域で事象が報告され（20.8%）、うち 2 事象は、治療と関係なく生じたと評価され、副作用としては 1 名から報告された 3 領域の事象（12.5%）が報告され、いずれも中等度の重症度であった。頻度を論じるには不十分な評価数であったため、本年度はさらなる症例の集積を行い、さらに患者要因や治療者の因子と副作用発現との関連について検証した。

B. 研究方法

1) 副作用データの収集

一般社団法人認知行動療法研修開発センター（東京都新宿区）（以下 CBTT）の協力を得て、同センターが行っている研修事業の評価に、平成 25 年度の本事業で開発した CBT 副作用評価ツールを使用してもらい、治療者の背景情報と治療効果についても提供を受けた。

2) 対象者

2014 年 10 月より 2016 年 2 月までの期間、CBTT が実施している研修事業に参加し、かつうつ病性障害と診断された患者に対して厚生労働省のマニュアル（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/kokoro/dl/01.pdf>）に基いた、1 回 40-50 分、計 16 回の CBT を行っている、医師、心理士、看護師計 50 名の治療者を対象とした。

3) 評価方法と評価時期

副作用については、各治療者が患者の状態を、第 4 および 10 セッション時に CBT 副作用評価ツールを用いて評価した。同ツールは有害事象を気分症状、身体症状、認知機能の変化、行動上の変化、環境の変化、の 5 つに分類し、それぞれがどの技法によってもたらされたものかを検討し、その重症度ならびに治療における必要性や不可避性を検証している（表 1）。

患者要因として、年齢や性別、治療開始時のベックうつ病評価尺度（BDI）[9]を使用した。BDI は自記式のうつ病評価尺度であり、21 項目、各 0-3 点の 4 段階で評価する。合計 0-63 点であり、高ければ高いほど重症であると考えられる。

治療者要因としては、CBT 実施前のアンケート調査から抽出し、年齢や性別、精神科臨床経験、認知行動療法の経験および実施例数について確認した。さらに治療が適切に行われているかを客観的に評価するため、第三者の評価者が面接を評価した。指標には、認知療法評価尺度（CTRS）（[http://www.beckinstitute.org/SiteData/docs/CTRS122011/338812377f0513fe/CTRS%2012-2011\\_portrait.pdf](http://www.beckinstitute.org/SiteData/docs/CTRS122011/338812377f0513fe/CTRS%2012-2011_portrait.pdf)）を用いて CBT の熟達度について評価した。

CTRS は、CBT の熟達度を評価するために開発された尺度であり、11 項目、各 0-6 点、計 0-66 点で評価される。40 点以上が習熟した治療者とみなされる。本評価は、Academy of Cognitive Therapy (米国、フィラデルフィア) の認定を受けた評価者が、セッションの録音と治療サマリを基に第 4 および 10 セッションで評価を行っている。

#### 4) 副作用および有害事象の定義

本研究では、有害事象 (adverse event) を、CBT との関係に関わらず治療期間に生じた全ての事象とし、そのうち CBT との関係が否定できないものについて副作用 (side effect もしくは adverse treatment reaction) と語彙を統一して使用することとした。本定義はこれまでの報告から最も妥当と考えられるものを参照した[10]。

#### C. 結果

CBT の第 4 セッションを終了し、副作用の評価を行った治療者は計 50 名であった。同様に、10 セッションを終了し、評価した治療者は 42 名であった。結果、合計 50 名によるのべ 92 評価が行われた。

有害事象と考えられる事象は、第 4 セッションで 3 名 (6.0%)、第 10 セッションで 2 名 (4.8%) に発現したと報告され、92 評価中のべ 5 名の発現を認めた (5.4%)。内 4 名から報告された事象は、CBT 以外の要因が明らかであったため、治療と関係なく生じたと評価された。結果として CBT と関係がある、すなわち副作用として報告されたのは 1 名 (1.1%) であった。

有害事象の内容については、表 2 に示した通りである。全て中等度からきわめて重症まであり、ただし CBT の副作用として評価される事象については中等度であった。原因については治療者の技量不足であると同時に、不可避であったとも評価している。また、症例の概念化もしくは問題領域のリスト作成の段階であった。その他の治療者については、特に有害事象ならびに副作用は生じなかったと考えられる。

患者要因との関連については、有害事象が生じた症例と生じていない症例において、性別や年齢、重症度においては有意な差は認めなかった。しかし、治療開始前の BDI スコアについては、全体の平均が 25.3 と比して発現群が 37.3 であり、統計学的にはパワーが不足しているため有意差は認めないものの、抑うつが重症であることが有害事象の発現と関係する可能性は否定できない。

また、治療者側の要因として、精神科経験年数や CBT 経験症例数、および CTRS の評価のいずれも、有害事象発現群と非発現群との間の比較で有意な差は認めなかった。ただし、治療との関係

があると評価された事象、すなわち副作用については、当該の治療者においては CTRS が平均 28.0 よりもやや低いという特徴は見られた。

#### D. 考察

有害事象の発現は 92 評価中 5 評価であり、うち治療との関係が否定できなかった事象は 1 評価であった。すなわち、CBT の副作用としては 1.1% であり、また中等度の事象であったため、概ね CBT については副作用のリスクは低いと考えることができる。

副作用の発現においては、症例の概念化や問題領域リストの作成など、患者の問題点を明らかにさせる技法において出現した。直面化を図ったとも考えることができ、今後の CBT においては患者に問題を直面させるときの心理状態への慎重な配慮や、段階的なアプローチを行って徐々に曝露していくことも必要かもしれない。

また、サンプルサイズの問題があり、統計学的な解析には耐え得ないが、抑うつ重症度が高いと有害事象が発現しやすい可能性があることがわかった。これは薬物療法の有害事象においても、重度であった場合に出現している症状が多いことや、認知機能の問題もあり、副作用を誤認する可能性があることも指摘されており、矛盾しないと考えられる。

本研究の限界としては、サンプルサイズの問題、比較対象となるコントロール群がないオープン試験であること、2 点の横断調査であり、因子との因果関係には言及できないことである。また、事象の収集においては患者の自覚的所見ではなく他覚的な評価で行っている。評価者が行うことで副作用の発現頻度が低下するという報告もあり、精度の問題はあるものの、自記式で収集する仕組みも今後必要であろう。

さまざまな限界はあるものの、これまでのところ概ね安全に CBT が施行されていることが確認されたと言える。今後のさらなる症例数の集積や調査方法の工夫は求められるだろう。

#### E. 研究発表

##### E1. 論文発表

1. 菊地 俊暁：認知行動療法の副作用と予防 - 基礎的スキルの重要性とスーパービジョンの有益性 - :精神科治療学 第 31 巻 2 号 Page203-209(2016.2)
2. 菊地 俊暁：多様なうつ病の治療における薬物療法の役割と今後の可能性:臨床精神薬理 第 18 巻 11 号 Page37-43(2015.11)
3. 菊地 俊暁 (分担執筆): 抑うつ障害群 持続性抑うつ障害 (気分変調症) 精神科治療学 第 30 巻増刊号 p 112-114 (2015.10)
4. 岡本 泰昌, 神人 蘭, 吉野 敦雄, 菊地 俊暁, 中野 有美, 堀越 勝, 大野 裕 :精神療法・力

E2. 学会発表

1. T.Kikuchi, K.Watanabe, T.Tsuboi., Y.Asami, C.Siu, E.Pappadopulos, S.Kornstein, M.Thase. Long-term outcomes in treatment of depression with venlafaxine ER 75-225mg/d in the acute and continuation phases (PREVENT study): 28TH ECNP CONGRESS 2015 年 8 月、アムステルダム
2. 菊地 俊暁: シンポジウム(話題提供者): 感情制御の神経メカニズムを探る: 脳画像研究からのアプローチ: 日本心理学会第 79 回大会, 2015 年 9 月, 名古屋
3. 菊地 俊暁: シンポジウム: 精神科領域における副作用モニタリング・システムについて: 第 45 回日本神経精神薬理学会、第 37 回日本生物学的精神医学会, 2015 年 9 月, 東京
4. 菊地 俊暁, 寺澤 悠理, 梅田 聡, 渡邊 衡一郎, 加藤元一郎: ポスター: うつ病性障害における安静時 fMRI を用いた認知行動療法による脳機能の変化: 第 45 回日本神経精神薬理学会、第 37 回日本生物学的精神医学会, 2015 年 9 月, 東京
5. MD/CT 合同ワークショップ 13: うつ病の認知行動療法トラブルシューティング: 治療がうまくいかない時に: 第 12 回日本うつ病学会総会、第 15 回日本認知療法学会 同時開催, 2015 年 7 月, 東京
6. MD/CT 合同会長講演: うつ病とこころの健康環境: うつはなぜ「治る」のか~ 症例の概念化と一般システム理論~: 第 12 回日本うつ病学会総会、第 15 回日本認知療法学会 同時開催, 2015 年 7 月, 東京

E3. 著書

1. 菊地 俊暁 (分担執筆): 外来精神科診療シリーズ メンタルクリニックでの薬物療法・身体療法の進め方. 処方決定のプロセスと実例 スムーズな減薬と中止のコツ. 石井一平編, 東京, 中山書店, 2015 年 p 131-137
2. 菊地俊暁 (分担執筆): 精神科薬物療法 グッドプラクティス - ワンランク上の処方をめざして - . 各論; 薬物の特徴と使用上の注意点 抗うつ薬. 日本精神神経学会精神科薬物療法研修特別委員会編, 東京, 新興医学出版社, 2015 . p 78-96

## 参考文献

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD *et al*: **Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report.** *Am J Psychiatry* 2006, **163**(11):1905-1917.
2. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Young PR, Haman KL, Freeman BB *et al*: **Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression.** *Arch Gen Psychiatry* 2005, **62**(4):417-422.
3. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL *et al*: **Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression.** *Arch Gen Psychiatry* 2005, **62**(4):409-416.
4. Olatunji BO, Davis ML, Powers MB, Smits JA: **Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and moderators.** *J Psychiatr Res* 2013, **47**(1):33-41.
5. Otte C: **Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders: current state of the evidence.** *Dialogues Clin Neurosci* 2011, **13**(4):413-421.
6. Sarin F, Wallin L: **Cognitive model and cognitive behavior therapy for schizophrenia: an overview.** *Nord J Psychiatry* 2014, **68**(3):145-153.
7. Masheb RM, Grilo CM, Rolls BJ: **A randomized controlled trial for obesity and binge eating disorder: low-energy-density dietary counseling and cognitive-behavioral therapy.** *Behav Res Ther* 2011, **49**(12):821-829.
8. Furukawa TA, Horikoshi M, Kawakami N, Kadota M, Sasaki M, Sekiya Y, Hosogoshi H, Kashimura M, Asano K, Terashima H *et al*: **Telephone cognitive-behavioral therapy for subthreshold depression and presenteeism in workplace: a randomized controlled trial.** *PLoS One* 2012, **7**(4):e35330.
9. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W: **Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients.** *J Pers Assess* 1996, **67**(3):588-597.
10. Linden M: **How to define, find and classify side effects in psychotherapy: from unwanted events to adverse treatment reactions.** *Clin Psychol Psychother* 2013, **20**(4):286-296.

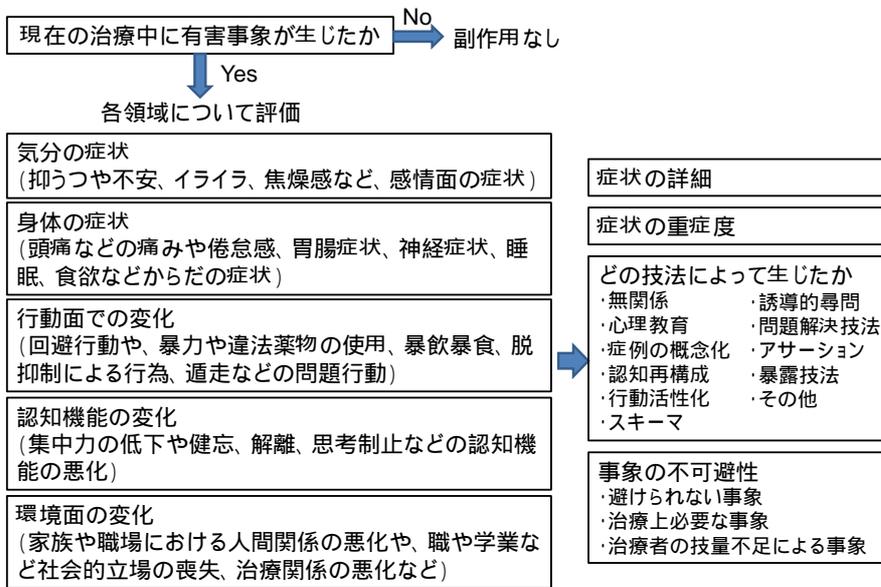


表1 認知行動療法副作用評価ツールの評価フロー

症例	症状領域	内容	重症度	治療との関係	不可避性
1	気分症状	抑うつ・希死念慮	重症	無	不可避
	認知機能症状	集中力低下	中等度	無	不可避
2	行動変化	過量服薬	きわめて重症	無	不可避
3	気分症状	不眠・不安・抑うつ	中等度	有(問題領域リストの作成)	不可避・治療者の技量不足
	身体症状	入眠困難・倦怠感・動悸・めまい	中等度	有(症例の概念化・問題領域リストの作成)	不可避・治療者の技量不足
	行動変化	引きこもり・対人接触低下	中等度	有(症例の概念化・問題領域リストの作成)	不可避・治療者の技量不足
4	身体症状	下痢・嘔吐	重症	無	不可避
5	行動変化	過量服薬	中等度	無	不可避

表2 発現した有害事象の一覧

症例	症状領域	内容	重症度	治療との関係	不可避性
1	気分症状	抑うつ・希死念慮	重症	無	不可避
	認知機能症状	集中力低下	中等度	無	不可避
2	行動変化	過量服薬	きわめて重症	無	不可避
3	気分症状	不眠・不安・抑うつ	中等度	有(問題領域リストの作成)	不可避・治療者の技量不足
	身体症状	入眠困難・倦怠感・動悸・めまい	中等度	有(症例の概念化・問題領域リストの作成)	不可避・治療者の技量不足
	行動変化	引きこもり・対人接触低下	中等度	有(症例の概念化・問題領域リストの作成)	不可避・治療者の技量不足
4	身体症状	下痢・嘔吐	重症	無	不可避
5	行動変化	過量服薬	中等度	無	不可避

## 副作用評価

### 1. 副作用の有無



現在認知行動療法を実施中の患者様に副作用が生じたかどうかを確認していきます。  
ご回答につきどうぞよろしくお願いいたします。

\* 1. 評価者のお名前をご記入ください

\_\_\_\_\_

\* 2. 患者様のお名前もしくはIDをご記入ください

\_\_\_\_\_

\* 3. 現在治療中の患者様に、何らかの有害事象が生じましたか？

( \*ここでいう有害事象とは、治療との関係の有無は別として、患者様の気分や身体、行動、認知機能、環境などの悪化が見られた場合を指します。)

はい

いいえ

その他 (具体的に)

\_\_\_\_\_

### 2. 有害事象気分症状



患者様に有害事象が見られたと回答された方に質問です。

\* 4. 気分の症状 (抑うつや不安、イライラ、焦燥感など、感情面の症状) が悪化しましたか ?

はい

いいえ

その他 (具体的に)

\_\_\_\_\_

5. (はいと回答された方は)具体的にはどのような症状でしたか?

\_\_\_\_\_

6. それはどの程度の症状でしたか?

- 軽症で、ほとんど問題はなかった
- 中等度で、苦痛をともなった
- 重症で、何かしらの対応が必要だった
- とても重症で、何らかの悪い影響が持続した
- きわめて重症で、入院が必要であった、もしくは生命に危険があった。

7. それは以下のどの技法によって生じたと考えられますか?

- 治療とは関係なく生じた。
- 心理教育
- 症例の概念化
- 認知再構成
- 行動活性化
- スキーマ
- 誘導的質問法
- 問題解決技法
- アサーション
- 曝露技法

その他(具体的に)

---

8. それは次のうちどれに当てはまりますか?

- 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)
-

### 3. 有害事象 身体症状について

50%

\* 9. 身体の症状（頭痛などの痛みや倦怠感、胃腸症状、神経症状、睡眠、食欲などのからだの症状）が悪化しましたか？

- はい
- いいえ
- その他(具体的に)

---

10. (はいと回答された方は) 具体的にはどのような症状でしたか？

---

11. それはどの程度の症状でしたか？

- 軽症で、ほとんど問題はなかった
- 中等度で、苦痛をともなった
- 重症で、何かしらの対応が必要だった
- とても重症で、何らかの悪い影響が持続した
- きわめて重症で、入院が必要であった、もしくは生命に危険があった。

12. それは以下のどの技法によって生じたと考えられますか？

- 治療とは関係なく生じた。
- 心理教育
- 症例の概念化
- 認知再構成
- 行動活性化
- スキーマ
- 誘導的質問法
- 問題解決技法
- アサーション
- 曝露技法

その他(具体的に)

---

13. それは次のうちどれに当てはまりますか？

- 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)
- 

#### 4. 有害事象 行動



\* 14. 行動面での変化（回避行動や、暴力や違法薬物の使用、暴飲暴食、脱抑制による行為、逃走などの問題行動）は見られましたか？

- はい
  - いいえ
  - その他(具体的に)
- 

15. (はいと回答された方は)具体的にはどのような症状でしたか？

---

16. それはどの程度の症状でしたか？

- 軽症で、ほとんど問題はなかった
- 中等度で、苦痛をともなった
- 重症で、何かしらの対応が必要だった
- とても重症で、何らかの悪い影響が持続した
- きわめて重症で、入院が必要であった、もしくは生命に危険があった。

17. それは以下のどの技法によって生じたと考えられますか？

- 治療とは関係なく生じた。
- 心理教育
- 症例の概念化
- 認知再構成
- 行動活性化
- スキーマ
- 誘導的質問法
- 問題解決技法
- アサーション
- 曝露技法

その他(具体的に)

---

18. それは次のうちどれに当てはまりますか？

- 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)
- 

## 5. 有害事象 認知機能



19. 認知機能の変化（集中力の低下や健忘、解離、思考制止などの認知機能の悪化）は見られましたか？

- はい
  - いいえ
  - その他(具体的に)
- 

20. (はいと回答された方は)具体的にはどのような症状でしたか？

---

21. それはどの程度の症状でしたか？

軽症で、ほとんど問題はなかった  
中等度で、苦痛をともなった  
重症で、何かしらの対応が必要だった  
とても重症で、何らかの悪い影響が持続した  
きわめて重症で、入院が必要であった、もしくは生命に危険があった。

22. それは以下のどの技法によって生じたと考えられますか？

治療とは関係なく生じた。  
心理教育  
症例の概念化  
認知再構成  
行動活性化  
スキーマ  
誘導的質問法  
問題解決技法  
アサーション  
曝露技法  
その他(具体的に)

---

23. それは次のうちどれに当てはまりますか？

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)

## 6. 有害事象 環境



\* 24. 環境面の変化（家族や職場における人間関係の悪化や、職や学業など社会的立場の喪失、治療関係の悪化なども含む）は見られましたか？

はい  
いいえ  
その他(具体的に)

---

25. (はいと回答された方は)具体的にはどのような症状でしたか？

---

26. それはどの程度の症状でしたか？

軽症で、ほとんど問題はなかった  
中等度で、苦痛をともなった  
重症で、何かしらの対応が必要だった  
とても重症で、何らかの悪い影響が持続した  
きわめて重症で、入院が必要であった、もしくは生命に危険があった。

27. それは以下のどの技法によって生じたと考えられますか？

治療とは関係なく生じた。

心理教育  
症例の概念化  
認知再構成  
行動活性化  
スキーマ  
誘導的質問法  
問題解決技法  
アサーション  
曝露技法

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？

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)

---

