

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書

ピルプラセボに比較した認知行動療法の効果

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 薬物の効果を科学的に検討するためには、ピルプラセボとの比較試験が行われる。ピルプラセボのみが、平均への回帰、自然経過、プラセボ効果、ホーソン効果という見かけの有効性を惹起するすべての要因をコントロールすることができるからである。そこで本研究では、認知行動療法の真の効果を同定するために、認知行動療法とピルプラセボを比較した臨床試験の系統的レビューを行い、同定された全ての臨床試験の個人データを入手して、個人データ・メタアナリシスを実施し、認知行動療法のピルプラセボに対する効果サイズを推定し、またそれが治療開始時のうつ病の重症度によって差がないかを検討した。

古川壽亮 1)、田中司朗 2)

- 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) 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系 専攻薬剤疫学分野

A. 研究背景と目的

ある病態に対してある介入を行って改善が見られたとき、この改善の原因としては、介入そのものの効果以外に、平均への回帰、自然経過、ホーソン効果、プラセボ効果が考えられる。よって、その介入そのものの真の効果を知るためには、上記の要因の全てを備えているが介入そのものの効果、つまり介入に特異的な有効性はないと想定される対照群と比較しなくてはならない[1]。

ブラインドでピルプラセボ投与された被験者では、平均への回帰も、自然経過も、ホーソン効果(被験者が自分が評価されていると信じることによって生じる改善)も、プラセボ効果(被験者が自分は治療を受けていると信じることによって生じる改善)も、生じると考えられているので、薬物の治療効果の科学的検討においては、ブラインド化されたピルプラセボ群が用いられる。

しかし、認知行動療法の効果検証においては、薬物に対するピルプラセボに相当するプラセボ精神療法を用意することが困難であるため、

しばしば無治療群や待機群が対照群として用いられてきたが、これらはプラセボ効果をコントロールできないため、認知行動療法の効果は過大評価されてきた。

しかし、過去 20 年間認知行動療法が抗うつ剤とならぶ有効な治療オプションとして認識されるにつれて、認知行動療法と抗うつ剤と抗うつ剤に対するプラセボの、少なくとも 3 群で平行比較した臨床試験が複数実施されるようになって来た。ピルプラセボ群と認知行動療法群とを比較することで、より正確に認知行動療法本来の治療効果を評価することができる[2]。そこで、本研究ではそのような研究を系統的レビューし、さらに各研究の研究者に協力を求めて個人データを入手することで、正確な治療効果の評価をすると同時に、この治療効果に影響する因子を検討することにした。

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)

対象となる参加者: 成人

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しない。また、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: 対面式の個人またはグループ認知

行動療法(CBT)。CBTは、患者の非機能的思考の行動および機能への影響に焦点を当て、これらの非機能的思考を同定し修正する(認知再構成)ことを目指す精神療法を定義した。CBTには認知再構成を中核要素とする群と、認知再構成が重要な要素となっているが加えて行動活性化、社会技能訓練、リラクゼーションなどの要素を加えている治療も包含した。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、家族療法は除外した。

対照群介入: ピルプラセボ

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で、他者評価式尺度についてはハミルトンうつ病評価尺度、事故評価式尺度についてはベック抑うつ評価票を優先する

研究の検索: PubMed, PsycINFO, EMBASE, Cochrane CENTRAL

データ入手およびクリーンアップ: 同定された研究の原著者と連絡を取り、ベースライン変数を含むデータの提供を依頼し、提供されたデータについては原論文と合致することを確認した。

欠損値の扱い: 欠損値は多重代入法で補充推定した。

データの統合: ワンステップ個人データメタアナリシスによりデータを統合し、CBT群とピルプラセボ群のあいだの重症度変化の差異を推定し、この差異に対する治療開始時のうつ病重症度の影響を検討した。連続値は治療最終時の得点の標準偏差で標準化した上で、治療効果をランダム効果とする混合効果モデルを用いた。重症度変化の差異に対する治療開始時のうつ病重症度の影響は、治療開始時の重症度と治療との交互作用項として検討した。交互作用項が有意でない場合には、交互作用項を除外して、治療の主効果を推定した。

(倫理面への配慮)

連結不可能匿名化されたデータの利用であるので、倫理委員会の承認は要さない。

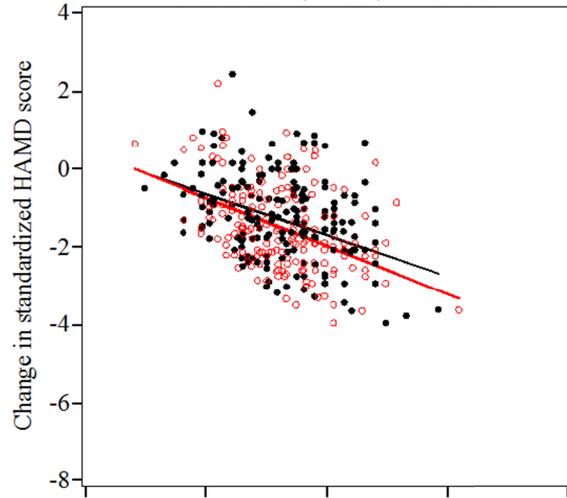
C. 結果

同定された研究

われわれは5研究を同定した。原著者と連絡を取り、全員の協力を得て、すべてのRCTから個人データを入手した(509人)。

治療開始時の重症度と治療効果

図は、CBTまたはピルプラセボで治療された全患者の観測された重症度変化(点)および推定された重症度変化(直線)を示す。

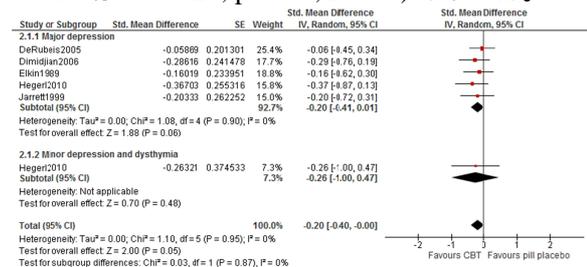


Standardized HAM-D score at baseline

治療開始時の重症度と、治療との交互作用項は有意ではなかった(p=0.43)。

治療の主効果

交互作用項を除外して、ピルプラセボに対するCBTの主効果を推定すると、-0.218(95%CI: -0.417から-0.020, p=0.04, I²=0%)であった。



D. 考察

CBTはピルプラセボに比較して、効果サイズにして0.22(95%CI: 0.02から0.42, p=0.04)という弱い効果を示した。この効果サイズは、従来CBTの効果サイズとして喧伝されていた0.82[3]や0.85[4]と比較して圧倒的に小さい。しかし、後者は待機群や無治療群を対象とし、かつ評価がブラインドではない臨床試験の結果であった。

抗うつ薬に対すると同じ方法的厳密さを伴う臨床試験の結果は、抗うつ薬のピルプラセボに対する効果サイズ0.31[5]よりも小さかった。抗うつ薬と認知行動療法を比較したRCTの個人データメタアナリシスは両者の間に効果サ

イズ 0.1 の差があることを報告している[6]ので、これらの数値は符合する。しかし、0.2 や 0.3 という効果サイズを反応についての NNT に換算すると、それぞれ 12 や 9 に相当する。これは各治療のコスト(費用や時間)、副作用、効果の持続、そして患者の選択によっていずれも選択肢となる治療であると考えられる。

E. 研究発表

1. Ogawa S, Imai R, Kondo M, Furukawa TA & Akechi T (2016) Predictors of comorbid psychological symptoms among patients with social anxiety disorder after cognitive-behavioral therapy. *Open Journal of Psychiatry*, 6, 102-106.
2. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Sado M & Perlis ML (2015) Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with depression: Analysis of a randomized controlled trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 69, 335-343.
3. Shinohara K, Tajika A, Imai H, Takeshima N, Hayasaka Y & Furukawa TA (2015) Protocol registration and selective outcome reporting in recent psychiatry trials: new antidepressants and cognitive behavioural therapies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132, 489-498.
4. Obbarius A, Clark D, Crocker AG, Emmelkamp P, Furukawa TA, Hedman E, Kangas M, Lesage A, Mwesigire DM, Nolte S, Patel V, Pilkonis P, Pincus HA, Reis RA, Rojas G, Sherbourne C, Stowell C & Rose M (2015) A proposal for standardization of health outcome measures for depression and anxiety. *Quality of Life Research*, 24, 110-111.
5. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S & Kasai K (2015) Does Internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) prevent major depressive episode for workers? A 12-month follow-up of a randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 45, 1907-1917.
6. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S & Kasai K (2015) Effects of an internet-based cognitive behavioral therapy intervention on improving work engagement and other work-related outcomes: an analysis of secondary outcomes of a randomized controlled trial. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 57, 578-584.
7. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S & Kasai K (2015) Effects of an internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) intervention on preventing major depressive episode among workers: A protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open*, 5, e007590.
8. Hayasaka Y, Furukawa TA, Sozu T, Imai H, Kawakami N & Horikoshi M (2015) Enthusiasm for homework and improvement in subthreshold depression during behavior therapy: Secondary analysis of data from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 15, 302.
9. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg Y, Samara M, Davis JM, Cipriani A & Leucht S (2015) Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: Participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA Psychiatry*, 72, 14-21.
10. Furukawa TA (2015) A guideline for whom? Commentary on: How to prove that your therapy is effective, even when it is not: A guideline (Pim Cuijpers) [Invited commentary]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 1-2.

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

引用文献

1. 古川壽亮: **エビデンス精神医療: EBP の基礎から臨床まで**. 東京: 医学書院; 2000.
2. Lynch D, Laws KR, McKenna PJ: **Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials**. *Psychol Med* 2010, **40**(1):9-24.
3. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT: **The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses**. *Clin Psychol Rev* 2006, **26**(1):17-31.
4. Barth J, Munder T, Gerger H, Nuesch E, Trelle S, Znoj H, Juni P, Cuijpers P: **Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis**. *PLoS Med* 2013, **10**(5):e1001454.
5. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R: **Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy**. *N Engl J Med* 2008, **358**:252-260.

6. Weitz ES, Hollon SD, Twisk J, van Straten A, Huibers MJ, David D, DeRubeis RJ, Dimidjian S, Dunlop BW, Cristea IA *et al*:
Baseline Depression Severity as Moderator of Depression Outcomes Between Cognitive Behavioral Therapy vs Pharmacotherapy: An Individual Patient

Data Meta-analysis. *JAMA psychiatry* 2015, **72**(11):1102-1109.