

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

(課題名) 不安障害の個人認知療法・認知行動療法の治療マニュアルの作成 と効果の検証、教育システムの構築

研究分担者 清水栄司 千葉大学子どものこころの発達教育研究センター長・千葉大学大
学院医学研究院認知行動生理学教授

研究要旨：我々が開発した治療者用マニュアルを用いて、治療者の教育を行い、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（通常診療単独群 vs 認知行動療法併用群）に分けたランダム化比較試験（RCT）により、世界で初めて明らかにしたが、今年度の研究では、さらに認知行動療法を受けた 21 名についてフォローアップを行い、16 週間の認知行動療法の効果が 1 年後まで維持されていることを明らかにした。また、パニック症に関しては、これまでに社交不安症の理論モデルをパニック症に適用するという新しい視点に基づいた総合的マニュアルを作成し single arm の効果研究を実施してきたが、今年度は、結果をまとめ、パニック症の患者 15 症例において、症状改善効果に加えて、健康関連 QOL として EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)を用いて、QALYs (Quality-Adjusted Life Years：質調整生存年)を算出し、費用対効果においても優れていることを明らかにした。

研究協力者 吉永尚紀 宮崎大学テニユア
トラック推進機構 講師、 関陽一 千葉
大学子どものこころの発達教育研究センタ
ー特任研究員

A. 研究目的

欧米では、不安障害（社交不安症とパニック症などの不安症）の個人認知行動療法は、抗うつ薬治療より有効性が高いというエビデンスがあり、治療の第一選択肢に位置づけられている。認知行動療法の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一方で、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。

本研究では、日本で我々が開発した治療者用マニュアルに基づいた治療者の教育を行い、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、前年度は、抗うつ薬治療で改善を示さない患者を対象に、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、社交不安症状の改善に違いがあるかをランダム化比較試験（RCT）によ

り検証した。今年度は、前述の試験で認知行動療法を受けた 21 名について、1 年後までのフォローアップを行い、治療の長期的維持効果を検討した。

パニック症に関しては、これまでに社交不安症の理論モデルをパニック症に適用するという新しい視点に基づいた総合的マニュアルを作成し single arm の効果研究を実施してきたが、今年度は、結果をまとめ、パニック症の患者 15 症例において、症状改善効果に加えて、健康関連 QOL として EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)を用いて、QALYs(Quality-Adjusted Life Years : 質調整生存年) を算出することによる、費用対効果を検討した。

B. 研究方法

【社交不安症：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、認知行動療法を実施した場合にその治療効果が 1 年後まで維持されるか、自記式の Liebowitz 社交不安評価尺度 (Liebowitz Social Anxiety Scale: LSAS) を指標とした研究により検証した (図 1)。

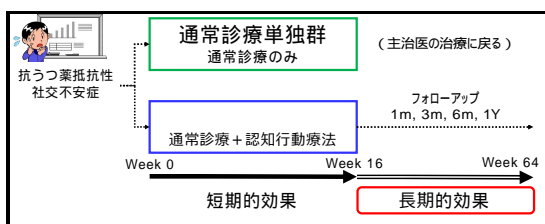


図 1 試験デザイン

【社交不安症：選択・除外基準】

選択基準は、社交不安症が主診断である (DSM-IV) こと、 18 ~ 65 歳、における SAD の診断基準をみたすもの、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)、中等度以上 (LSAS 50) の症状を有するもの、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、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、脳の器質的障害、統合失調症及びその他の精神病性障害、物質依存・乱用の既往、切迫した自殺の危険性を有する、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】

認知行動療法は、週 1 回 50 分の Clark & Wells モデル (マニュアル) に基づくセッションを、計 16 回実施した。

【社交不安症：評価】

評価は、介入開始前 (0 週)、介入中期 (8 週)、介入終了後 (16 週)、介入終了 1 ヶ月後 (20 週)、介入終了 3 ヶ月後 (28 週)、介入終了 6 ヶ月後 (40 週)、介入終了 1 年後 (64 週) に実施した。主要評価項目は自記式の LSAS を用いた。なお、治療反応性の基準を LSAS 減少率 31% 以上、寛解の基準を LSAS 合計点が 36 未満かつ DSM-IV の社交不安症の基準を満たさないこととした。

また、副次的評価項目として、自発的イメージ使用尺度 (SUIS) などを用いた。さらに、初期記憶に関するイメージ書き直しセッションの前後で、「他者からの否定的評価に対する

社会的不安測定尺度短縮版 (Brief Fear of Negative Evaluation : BFNE)」を実施するとともに、ネガティブなイメージとそれに関連する記憶について「鮮やかさ」と「つらさ」の程度を、イメージと記憶についての否定的な信念について「確信度」を評定した。

【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：デザイン】

パニック症患者対し、計 16 回のマニュアルに基づく認知行動療法を実施した場合の症状の変化を、自記式のパニック障害重症度評価尺度 (Panic Disorder Severity Scale : PDSS) を指標として検証した。

また費用対効果の検証を健康関連 QOL の尺度である EQ-5D (EuroQol5-Dimension) にて行った。

【パニック症：選択・除外基準】

選択基準は パニック症が主診断であること、 18~65 歳、におけるパニック障害の診断基準を満たすもの、 PDSS の得点が 8 点以上のもの、 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 (未成年者の場合、本人同意に加え保護者の同意を必要とする) 急激な薬物療法の変更を要しないもの、であった。

除外基準は、 脳の器質的障害、 統合失調症及びその他の精神病性障害、 物質依

存・乱用の既往、 切迫した自殺の危険性を有する、 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。

【パニック症：介入】

認知行動療法は、週 1 回 50 分のマニュアルに基づくセッションを、計 16 回実施した。

【パニック症：評価】

評価は、介入開始前 (0 週)、介入中期 (8 週)、介入終了後 (16 週) に実施した。主要評価項目は自記式の PDSS を用いた。なお、治療反応性の基準を PDSS 減少率 40% 以上、寛解の基準を PDSS 合計点が 8 未満かつ DSM-5 のパニック症の基準を満たさないこととした。

【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審査委員会において、研究の妥当性・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】

認知行動療法群に割り付けられた 21 名のうち 2 名が治療から脱落した (本人の希望による辞退 : 1 名、引越 : 1 名)。

主要評価項目 (LSAS) の変化を図 2 に示す。LSAS は介入期間終了時の 16 週までに顕著な示し、その効果は 1 年後 (64 週) まで維持されていた。なお、16 週時点では治療反応性を認めた患者が 18 名 (85.7%) ・寛解の基準に至った患者が 9 名 (42.9%) であったのに対して、64 週時点では治療反応性を認めた患者が 19 名 (90.5% : 脱落例を除いて全員) ・寛解の基準に至った患者が 13 名 (61.9%) であ

った。

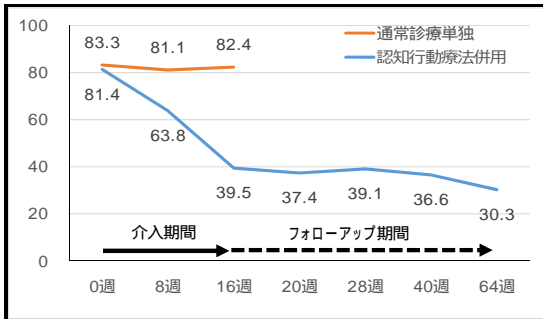


図2 主要評価項目の変化

副次的評価項目として、自発的イメージ使用尺度 (SUIS) などを用いたところ、介入前後で、有意でない上昇がみられた (Cohen's $d = 0.22$)。また、初期記憶に関するイメージ書き直しセッションの前後で、「他者からの否定的評価に対する社会的不安測定尺度短縮版 (Brief Fear of Negative Evaluation: BFNE)」を実施した。BFNE のスコア、イメージの「鮮やかさ」と「つらさ」、記憶の「つらさ」、イメージと記憶に対するネガティブな信念の「確信度」は、初期記憶のイメージ書き直しセッションによって有意に改善した。

【パニック症】

15 名が研究に参加し、脱落者は 0 名であった。主評価項目 (PDSS) の変化を図 3 に示す。16 週時点では治療反応性を認めた患者が 10 名 (66.7%)、寛解の基準に至った患者が 10 名 (66.7%) であった。

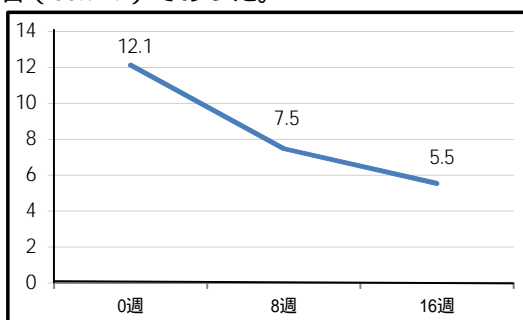


図3 主要評価項目の変化

費用対効果は QALYs (質調整生存年; Quality Adjusted Life Years) の概念に基づき Area under the curve calculation により算出した結果 (図 4) 介入終了時に EQ-5D 効用値で 0.19 ポイントの改善が示され、1 年後に効果がなくなると仮定 (最小の効果) としても、0.102QALYs が得られた。日本人の 1 QALY を 500 万円で換算 (Shiroiwa et al. 2010) すると、認知行動療法で得られる便益は少なくとも 51 万円であり、1 回あたり最小でも約 3.2 万円の便益となった。

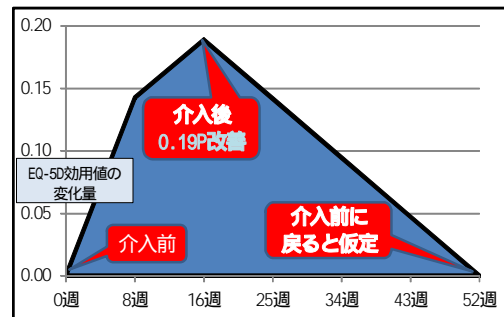


図4 QALYs の計算 (Area under the curve calculation)

D. 考察

社交不安症の効果研究では、抗うつ薬で改善しない患者に対する個人認知行動療法が介入終了 1 年後まで維持されることが分かった。加えて、フォローアップ期間においてさらなる症状改善が期待できることも明らかとなった。さらに、社交不安症の認知行動療法における初期記憶やイメージへの介入の有用性も示唆された。今後は、認知行動療法を普及するための教育・研修体制の整備、認知行動療法を追加することでの増分費用対効果比の算出など医療経済的な評価が必要となる。

パニック症の効果研究では、我々が開発し

た治療者用マニュアルを用いた個人認知行動療法は、臨床効果と費用対効果に優れていることが示唆された。今後はランダム化比較試験による、さらなる検証が求められる。

E. 結論

抗うつ薬で改善しない社交不安症に、認知行動療法を実施することでの長期的な維持効果が明らかとなった。パニック症に対しては、治療者用マニュアルによる認知行動療法を実施することでの臨床効果並びに費用対効果が明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshinaga N, Matsuki S, Niitsu T, Sato Y, Tanaka M, Ibuki H, Takanashi R, Ohshiro K, Ohshima F, Asano K, Kobori O, Yoshimura K, Hirano Y, Sawaguchi K, Koshizaka M, Hanaoka H, Nakagawa A, Nakazato M, Iyo M, Shimizu E. Cognitive behavioral therapy for patients with social anxiety disorder who remain symptomatic following antidepressant treatment: a randomized, assessor-blinded, controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*. (in press)

浦尾悠子, 石川亮太郎, 吉永尚紀, 清水栄司. 赤面を恐れる社交不安症に対する認知行動療法 - Clark & Wells モデルを用いた実践報告 -. 認知療法研究. (印刷中)

Urao Y, Yoshinaga N, Asano K, Ishikawa R, Tano A, Shimizu E, Sato Y. Effectiveness of a cognitive behavioural therapy-based anxiety prevention programme for children: a preliminary quasi-experimental study in Japan. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 2016;10:4.

Kunikata H, Yoshinaga N, Shiraishi Y, Okada Y. Nurse-led Cognitive Behavioral Group Therapy for Recovery of Self-esteem in Patients with Mental Disorders: a Pilot Study. *Japan Journal of Nursing Science*. (Early view). doi: 10.1111/jjns.12114.

Yoshinaga N, Nosaki A, Hayashi Y, Tanoue H, Shimizu E, Kunikata H, Okada Y, Shiraishi Y. Cognitive Behavioral Therapy in Psychiatric Nursing in Japan. *Nursing Research and Practice*, 2015;2015:529107.

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. *不安症研究*. 2015;6(2):100-112.

2. 学会発表

田中康子, 吉永尚紀, 清水栄司. 社交不安症患者に対する認知行動療法の一事例 ~ 電車内行動実験による認知変容過程に関する考察 ~. CO-2-2 (口演). 第12回 日本うつ病学会総会・第15回 日本認知療法学会. 京王プラザホテル(東京). 2015. 7.

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. 精神看護領域にお

ける認知行動療法の実践・研究の動向と課題:系統的文献レビュー. P-3-1(ポスター). 第7回日本不安症学会学術集会. アステールプラザ(広島). 2015. 2.

関陽一, 永田忍, 澁谷孝之, 横尾瑞恵, 伊吹英恵, 南谷則子, 楠無我, 稲田康之, 川副暢子, 足立總一郎, 吉永尚紀, 中川彰子, 吉村健佑, 伊豫雅臣, 清水栄司. パニック症に対するマニュアルに基づく個人認知行動療法の臨床効果と医療経済評価. P-2-1(ポスター). 第8回日本不安症学会学術集会. 千葉大学亥鼻キャンパス(千葉). 2015. 2.

田中康子, 吉永尚紀, 石川亮太郎, 須藤千尋, 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心的イメージ:自発的イメージ使用尺度(SUIS)の日本語版の開発と臨床的有用性. P-8-3(ポスター). 第8回日本不安症学会学術集会. 千葉大学亥鼻キャンパス(千葉). 2015. 2.

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

社交不安障害(社交不安症)の認知行動療法マニュアル(治療者用)[1,378KB]

パニック障害(パニック症)の認知行動療法マニュアル(治療者用)[1,031KB]

を作成し、厚生労働省、心の健康、認知行動療法のサイトに掲載

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaihashukushi/kokoro/