

- 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)

前へ

完了

副作用評価

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)

前へ

完了

副作用評価

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)

前へ

完了

認知行動療法の科学的エビデンスへの一寄与：うつ病に対する認知行動療法の特異的効果

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 認知行動療法の科学的エビデンスを究明するため、本研究ではうつ病に対する認知行動療法の特異的効果について、複数の観点から研究を進めた。いかなる薬剤も、ピルプラセボを越える効果、つまり非特異的な効果以上のその物質特有の効果を認められた初めて認可される。うつ病に対する認知行動療法はどうか。第1の研究では、認知行動療法と心理学的プラセボを比較した無作為割付け臨床試験のメタアナリシスを行った。治療効果はセッション数と比例し、10セッション以上ならば、治療効果の約50%が認知行動療法特異的なものと推定された。第2の研究では、認知行動療法と待機群を比較した無作為割り付け比較試験をレビューしたが、待機群を対照群とした場合認知行動療法の効果が無治療群と比較した場合に比して過大に推定されることから、待機群はnoceboであると推定された。第3の研究では、認知行動療法とピルプラセボを比較した無作為割り付け比較試験の個人データメタアナリシスを行ったところ、抗うつ剤とは異なり治療開始時の重症度は影響なく、ピルプラセボを上回る効果サイズにして0.22と推定された。

古川壽亮 1)、本屋敷美奈 1)、野間久史 2)、田中司朗 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) 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

すべての精神療法は同等に有効であるという論文が多く出ている。この立場は『不思議の国のアリス』の挿話から「ドードー鳥裁定 Dodo bird verdict」と呼ばれている。はたして認知行動療法は、数多ある精神療法の中でも優先的に普及されるべき精神療法であるのか、また先行して普及している薬物療法に比肩するあるいは凌駕する効果があるのか、まだ意見の域を出ない臨床疑問が多い。

そこでわれわれは、認知行動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を行うために、認知行動療法の特異的効果を科学的に推定する研究を積み重ねた。

B. 研究 1

まず我々はうつ病に対して認知行動療法と、心理学的プラセボと、無治療を比較した無作為割付け比較試験（18本、1153人）を同定し、ネットワークメタアナリシスを適応して、認知行動療法に心理学的プラセボを上回る効果があるかを検討した。結果、認知行動療法は無治療に比して有意に反応率が高かった(OR=2.24, 1.32 to 3.88)が、心理学的プラセボに比して有意差はなかった(OR=1.30, 0.53 to 2.94)。

	全体
CBT vs NT	2.24 (1.32 to 3.88)
CBT vs PP	1.30 (0.53 to 2.94)
PP vs NT	1.73 (0.67 to 4.84)
CBT specific component	35.0% (-99.5 % to 180.3%)

しかし、セッション数でメタレグレーションをすると治療効果はセッション数と相関し、認知行動療法の特異的効果はセッション数が増えると大きくなった。10セッション以上ならば、無治療群と比較した認知行動療法の効果の50.4 (19.7 to 85.0)%は認知行動療法特異的なもので、認知行動療法は心理学的プ

ラセボに勝ることが示唆された。

	< 10sessions	≥ 10sessions
CBT vs NT	1.53 (1.02 to 2.28)	7.37 (3.74 to 15.15)
CBT vs PP	0.55 (0.27 to 1.20)	2.71 (1.42 to 5.33)
PP vs NT	2.72 (1.28 to 5.76)	2.72 (1.28 to 5.76)
CBT specific component	-159.6% (-958.4% to 90.6%)	50.4% (19.7% to 85.0%)

研究 2

上記の研究でも明らかになったように、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。

	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)

しかし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。

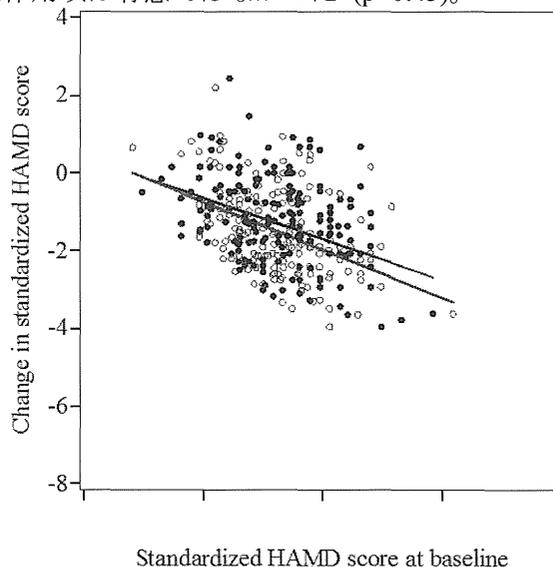
	PP	NT	WL
CBT	1.34 (0.70, 2.24)	1.63 (0.78, 3.15)	1.79 (0.97, 2.87)

PP	—	1.31 (0.54, 2.79)	1.44 (0.64, 2.78)
NT	—	—	1.22 (0.48, 2.42)

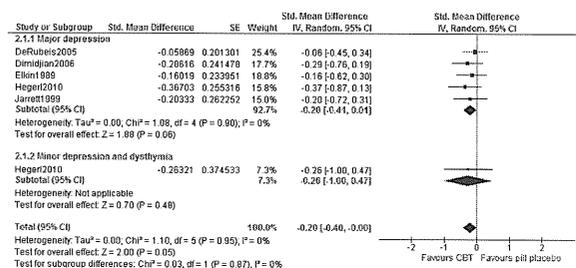
研究 3

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。

結果、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)。



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

治療効果は、科学的に承認された方法論で推定され、かつ報告されなくてはならない。治療効果に関する政策判断は、科学的エビデンスの総体についての判断に依拠しなくてはならない。

E. 研究発表

E1. 論文発表

- Ogawa S, Imai R, Kondo M, Furukawa TA, Akechi T: Predictors of comorbid psychological symptoms among patients with social anxiety disorder after cognitive-behavioral therapy. *Open Journal of Psychiatry* 2016, 6:102-106.
- Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Sado M, Perlis ML: Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with depression: Analysis of a randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015, 69(6):335-343.
- Shinohara K, Tajika A, Imai H, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa TA: Protocol registration and selective outcome reporting in recent psychiatry trials: new antidepressants and cognitive behavioural therapies. *Acta Psychiatr Scand* 2015, 132(6):489-498.
- Obbarius A, Clark D, Crocker AG, Emmelkamp P, Furukawa TA, Hedman E, Kangas M, Lesage A, Mwesigire DM, Nolte S et al: A proposal for standardization of health outcome measures for depression and anxiety. *Qual Life Res* 2015, 24:110-111.
- Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S, Kasai K: Does Internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) prevent major depressive episode for workers? A 12-month follow-up of a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015, 45(9):1907-1917.
- Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S, Kasai K: 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. *J Occup Environ Med* 2015, 57(5):578-584.

7. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S, Kasai K: 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* 2015, 5:e007590.

8. Hayasaka Y, Furukawa TA, Sozu T, Imai H, Kawakami N, Horikoshi M: Enthusiasm for homework and improvement in subthreshold depression during behavior therapy: Secondary analysis of data from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015, 15:302.

9. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg Y, Samara M, Davis JM, Cipriani A, Leucht S: Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: Participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA psychiatry* 2015, 72(1):14-21.

10. Furukawa TA: 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* 2015:1-2.

11. Suzuki M, Yamada A, Watanabe N, Akechi T, Katsuki F, Nishiyama T, Imaeda M, Miyachi T, Otaki K, Mitsuda Y et al: A failure to confirm the effectiveness of a brief group psychoeducational program for mothers of children with high-functioning pervasive developmental disorders: A randomized controlled pilot trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014, 10:1141-1153.

12. Shiraishi N, Watanabe N, Kinoshita Y, Kaneko A, Yoshida S, Furukawa TA, Akechi T: Brief psychoeducation for schizophrenia primarily intended to change the cognition of auditory hallucinations: an exploratory study. *J Nerv Ment Dis* 2014, 202(1):35-39.

13. Shimodera S, Watanabe N, Furukawa TA, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Perlis ML: Change in quality of life after brief behavioural therapy for insomnia in concurrent depression: Analysis of the effects of a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2014, 10(4):433-439.

14. Imamura K, Kawakami N, Furukawa TA, Matsuyama Y, Shimazu A, Umanodan R, Kawakami S, Kasai K: Effects of an internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) program in Manga format on improving subthreshold depressive symptoms among healthy workers: A randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2014, 9(5):e97167.

15. Honyashiki M, Furukawa TA, Noma H,

Tanaka S, Chen P, Ichikawa K, Ono M, Churchill R, Hunot V, Caldwell DM: Specificity of CBT for depression: a contribution from multiple treatments meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research* 2014, 38:249-260.

16. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, Honyashiki M, Shinohara K, Imai H, Chen P, Hunot V, Churchill R: Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014, 130(3):181-192.

17. 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.

18. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Suga Y, Kakeda K, Perlis ML: Can assessors in a trial of psychotherapy be successfully blinded? Analysis of a randomized controlled trial on psychotherapy for refractory insomnia in residual depression. *Psychother Psychosom* 2013, 82:401-403.

19. So M, Yamaguchi S, Hashimoto S, Sado M, Furukawa TA, McCrone P: Is computerised CBT really helpful for adult depression?-A meta-analytic re-evaluation of CCBT for adult depression in terms of clinical implementation and methodological validity. *BMC Psychiatry* 2013, 13(1):113.

20. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Hunot V, Caldwell DM, Davies P, Moore TH, Furukawa TA, Churchill R: Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 10:CD008696.

21. Nakano Y, Akechi T, Furukawa TA, Sugiura-Ogasawara M: Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage. *Psychology Research and Behavior Management* 2013, 6:37-43.

22. Kawaguchi A, Watanabe N, Nakano Y, Ogawa S, Suzuki M, Kondo M, Furukawa TA, Akechi T: Group cognitive behavioral therapy for patients with generalized social anxiety disorder in Japan: outcomes at 1-year follow up and outcome predictors. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2013, 9:267-275.

23. Hunot V, Moore TH, Caldwell DM, Furukawa TA, Davies P, Jones H, Honyashiki M, Chen P, Lewis G, Churchill R: 'Third wave'

cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 10:CD008704.

24. Furukawa TA, Nakano Y, Funayama T, Ogawa S, Ietsugu T, Noda Y, Chen J, Watanabe N, Akechi T: Cognitive-behavioral therapy modifies the naturalistic course of social anxiety disorder: Findings from an ABA design study in routine clinical practices. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013, 67(3):139-147.

25. Funayama T, Furukawa TA, Nakano Y, Noda Y, Ogawa S, Watanabe N, Chen J, Noguchi Y: In-situation safety behaviors among patients with panic disorder: descriptive and correlational study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013, 67(5):332-339.

26. Churchill R, Moore TH, Furukawa TA, Caldwell DM, Davies P, Jones H, Shinohara K, Imai H, Lewis G, Hunot V: 'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus treatment as usual for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 10:CD008705.

E2. 学会発表

1. Furukawa TA, Noma H, Hunot V, Churchill R (2013) Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials: a network meta-analysis. 7th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies, Lima, Peru 2013.7.23.

2. Furukawa TA, Noma H, Honyashiki M, Shinohara K, Imai H, Churchill R, Hunot V, Caldwell D (2013) Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials. 21st Cochrane Colloquium, Quebec City, Canada 2013.9.19-23.

3. Ogawa S, Kondo M, Okazaki J, Imai R, Ino K, Furukawa TA, Akechi T (2015) Catastrophic cognitions and comorbid psychological symptoms in cognitive-behavioral therapy for panic disorder. Association of Behavioral and Cognitive Therapies, Chicago Hilton Hotel, IL, US 2015.11.12-15.

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
S. Ogawa, R. Imai, M. Kondo, T. A. Furukawa and T. Akechi	Predictors of comorbid psychological symptoms among patients with social anxiety disorder after cognitive-behavioral therapy	Open Journal of Psychiatry	6	102-106	2016
N. Watanabe, T. A. Furukawa, S. Shimodera, F. Katsuki, H. Fujita, M. Sasaki, M. Sado and M. L. Perlis	Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with depression: Analysis of a randomized controlled trial	Psychiatry Clin Neurosci	69	335-43	2015
K. Shinohara, A. Tajika, H. Imai, N. Takeshima, Y. Hayasaka and T. A. Furukawa	Protocol registration and selective outcome reporting in recent psychiatry trials: new antidepressants and cognitive behavioural therapies	Acta Psychiatr Scand	132	489-98	2015
A. Obbarius, D. Clark, A. G. Crocker, P. Emmelkamp, T. A. Furukawa, E. Hedman, M. Kangas, A. Lesage, D. M. Mwesigire, S. Nolte, V. Patel, P. Pilkonis, H. A. Pincus, R. A. Reis, G. Rojas, C. Sherbourne, C. Stowell and M. Rose	A proposal for standardization of health outcome measures for depression and anxiety	Quality of Life Research	24	110-111	2015
K. Imamura, N. Kawakami, T. A. Furukawa, Y. Matsuyama, A. Shimazu, R. Umanodan, S. Kawakami and K. Kasai	Does Internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) prevent major depressive episode for workers? A 12-month follow-up of a randomized controlled trial	Psychol Med	45	1907-17	2015
K. Imamura, N. Kawakami, T. A. Furukawa, Y. Matsuyama, A. Shimazu, R. Umanodan, S. Kawakami and K. Kasai	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	J Occup Environ Med	57	578-84	2015

K. Imamura, N. Kawakami, T. A. Furukawa, Y. Matsuyama, A. Shimazu, R. Umanodan, S. Kawakami and K. Kasai	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	2015
Y. Hayasaka, T. A. Furukawa, T. Sozu, H. Imai, N. Kawakami and M. Horikoshi	Enthusiasm for homework and improvement in subthreshold depression during behavior therapy: Secondary analysis of data from a randomized controlled trial	BMC Psychiatry	15	302	2015
T. A. Furukawa, S. Z. Levine, S. Tanaka, Y. Goldberg, M. Samara, J. M. Davis, A. Cipriani and S. Leucht	Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: Participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies	JAMA Psychiatry	72	14-21	2015
T. A. Furukawa	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月2日	2015
M. Suzuki, A. Yamada, N. Watanabe, T. Akechi, F. Katsuki, T. Nishiyama, M. Imaeda, T. Miyachi, K. Otaki, Y. Mitsuda, A. Ota and T. A. Furukawa	A failure to confirm the effectiveness of a brief group psychoeducational program for mothers of children with high-functioning pervasive developmental disorders: A randomized controlled pilot trial	Neuropsychiatric Disease and Treatment	10	1141-1153	2014
N. Shiraishi, N. Watanabe, Y. Kinoshita, A. Kaneko, S. Yoshida, T. A. Furukawa and T. Akechi	Brief psychoeducation for schizophrenia primarily intended to change the cognition of auditory hallucinations: an exploratory study	Journal of Nervous and Mental Disease	202	Sep-35	2014
S. Shimodera, N. Watanabe, T. A. Furukawa, F. Katsuki, H. Fujita, M. Sasaki and M. L. Perlis	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	2014
K. Imamura, N. Kawakami, T. A. Furukawa, Y. Matsuyama, A.	Effects of an internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) program in Manga format on improving	PLoS One	9	e97167	2014

Shimazu, R. Umanodan, S. Kawakami and K. Kasai	subthreshold depressive symptoms among healthy workers: A randomized controlled trial				
M. Honyashiki, T. A. Furukawa, H. Noma, S. Tanaka, P. Chen, K. Ichikawa, M. Ono, R. Churchill, V. Hunot and D. M. Caldwell	Specificity of CBT for depression: a contribution from multiple treatments meta-analyses	Cognitive Therapy and Research	38	249-260	2014
T. A. Furukawa, H. Noma, D. M. Caldwell, M. Honyashiki, K. Shinohara, H. Imai, P. Chen, V. Hunot and R. Churchill	Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis	Acta Psychiatr Scand	130	181-92	2014
P. Chen, T. A. Furukawa, K. Shinohara, M. Honyashiki, H. Imai, K. Ichikawa, D. M. Caldwell, V. Hunot and R. Churchill	Quantity and quality of psychotherapy trials for depression in the past five decades	J Affect Disord	165	190-5	2014
N. Watanabe, T. A. Furukawa, S. Shimodera, F. Katsuki, H. Fujita, M. Sasaki, Y. Suga, K. Kakeda and M. L. Perlis	Can assessors in a trial of psychotherapy be successfully blinded? Analysis of a randomized controlled trial on psychotherapy for refractory insomnia in residual depression	Psychotherapy and Psychosomatics	82	401-403	2013
M. So, S. Yamaguchi, S. Hashimoto, M. Sado, T. A. Furukawa and P. McCrone	Is computerised CBT really helpful for adult depression?-A meta-analytic re-evaluation of CCBT for adult depression in terms of clinical implementation and methodological validity	BMC Psychiatry	13	113	2013
K. Shinohara, M. Honyashiki, H. Imai, V. Hunot, D. M. Caldwell, P. Davies, T. H. Moore, T. A. Furukawa and R. Churchill	Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression	Cochrane Database of Systematic Reviews	10	CD008696	2013
Y. Nakano, T. Akechi, T. A. Furukawa and M. Sugiura-Ogasawara	Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage	Psychology Research and Behavior Management	6	37-43	2013

A. Kawaguchi, N. Watanabe, Y. Nakano, S. Ogawa, M. Suzuki, M. Kondo, T. A. Furukawa and T. Akechi	Group cognitive behavioral therapy for patients with generalized social anxiety disorder in Japan: outcomes at 1-year follow up and outcome predictors	Neuropsychiatric disease and treatment	9	267-75	2013
V. Hunot, T. H. Moore, D. M. Caldwell, T. A. Furukawa, P. Davies, H. Jones, M. Honyashiki, P. Chen, G. Lews and R. Churchill	'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression	Cochrane Database of Systematic Reviews	10	CD008704	2013
T. A. Furukawa, Y. Nakano, T. Funayama, S. Ogawa, T. Ietsugu, Y. Noda, J. Chen, N. Watanabe and T. Akechi	Cognitive-behavioral therapy modifies the naturalistic course of social anxiety disorder: Findings from an ABA design study in routine clinical practices	Psychiatry Clin Neurosci	67	139-47	2013
T. Funayama, T. A. Furukawa, Y. Nakano, Y. Noda, S. Ogawa, N. Watanabe, J. Chen and Y. Noguchi	In-situation safety behaviors among patients with panic disorder: descriptive and correlational study	Psychiatry and Clinical Neurosciences	67	332-339	2013
R. Churchill, T. H. Moore, T. A. Furukawa, D. M. Caldwell, P. Davies, H. Jones, K. Shinohara, H. Imai, G. Lewis and V. Hunot	'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus treatment as usual for depression	Cochrane Database of Systematic Reviews	10	CD008705	2013

脳画像を用いた認知療法・認知行動療法の効果に関する研究

分担研究者 岡本泰昌 広島大学大学院医歯薬学総合研究科（精神神経医科学）准教授

研究要旨

脳画像を用いた認知療法・認知行動療法の効果に関する研究として、行動活性化をもちいた介入研究を行った。閾値下うつ病の大学生を行動活性化による介入群と統制群に無作為に割りつけ、行動活性化前後の脳機能変化について、遅延金銭報酬課題、内発的動機づけ課題、視点を用いた自己評価課題を用いて課題遂行中の脳活動を比較検討した。その結果、介入群では、遅延金銭報酬課題時の負の感情制御機能に関連した左腹外側前頭前野前頭前野と注意・情報統合機能に関連した左角回の脳活動の上昇、内発的動機づけ課題時の視覚的注意に関連した鳥距溝の脳活動上昇と、内発的動機と目標志向行動に関連した左線条体前部と楔前部の機能的結合の上昇、視点を用いた自己評価課題時、セルフモニタリングに関連した背内側前頭前野の脳活動の上昇が認められた。以上の結果から、行動活性化が様々な脳内機能に変化を与え、抑うつを改善することが明らかになった。

A. 研究目的

閾値下うつ病はうつ病の診断基準を満たさないが抑うつ症状を有する一群で、うつ病同様の機能障害を認める。青年期の閾値下うつ病はうつ病発症の高いリスク要因であり、生物学基盤に基づく治療の検討が急がれる。

うつ病では様々な機能に障害がみられる。特に報酬系の機能低下はアンヘドニアを、セルフモニタリング機能の低下はうつ病に特徴的なネガティブな自己認知をもたらすため重要である。うつ病において報酬系に関しては、金銭報酬といった外発的な動機づけと、課題自体の達成感や喜びといった内発的な動機づけの低下が示されている。脳機能画像研究では、外発的な動機づけに対する前頭-線条体経路の機能異常が報告されている。セルフモニタリング機能に関しては、自己視点からの自己評価がネガティブに歪んでおり、それに伴った内側前頭前野の活動異常が示されている。さらに、

他者視点から自己を評価する機能（メタ認知）も低下している。

うつ病に対する治療は認知行動療法の有効性が明らかになっており、特に、認知行動療法の構成要素の一つである行動活性化は、快活動を増やし正の強化を受けやすくすることに重点を置く、比較的単純で実用的な治療法で注目を集めている。しかし、その神経基盤は明らかになっていない。また、多くの先行研究は薬物療法の影響を除外できていない。

本研究では、閾値下うつ病大学生を対象として行動活性化前後の外発的動機づけ、内発的動機づけ、視点を用いた自己評価に関わる脳活動変化を検討した。

B. 研究方法

介入研究対象：18-19才の新入大学生で、入学時に測定したBeck Depression Inventory-II (BDI-II)の得点が10点以上

の者に対してランダムに連絡をとった。この内、研究参加の同意が得られた205名に対して、構造化面接（CIDI）とBDI-IIから適格基準を満たし、かつ除外基準を満たさない118名を介入群62名と統制群56名へランダムに振り分けた。

介入方法：正の強化を感じることの出来る活動を増やすために、「目標設定」、「行動実験」、「活動記録表」、「活動スケジュール」を中心とした行動活性化を実施した。1回のセッションが60分で毎週5回実施された。

MRI画像研究対象：5週間の行動活性化を受けた者のうち、MRI撮影の同意が得られた者をそれぞれの課題にランダムに割りつけた。構造化診断面接で過去1年に大うつ病の既往があるもの、双極性障害の既往があるもの、精神療法、薬物療法を含む精神的な加療を受けているもの、MRIの安全基準を満たさないものは除外した。

fMRI撮像：Siemens社の3テスラMRIスキャナを使用し、課題遂行中の脳活動を機能的磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging: fMRI）を用いて行動活性化前後で2回撮影した。統制群においても同様の期間において2回撮影した。

実験課題：外発的動機づけを調べるために遅延金銭報酬課題、内発的動機づけを調べるためにストップウォッチ課題、メタ認知を調べるために視点を用いた自己評価課題を用いた。

研究は広島大学倫理委員会にて承認を受けている研究計画に基づき実施した。すばな説明を行い文章にて同意を得た。

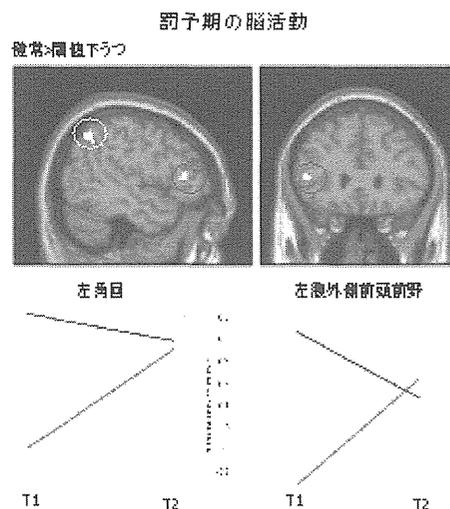
C. 研究結果

C-1) 臨床指標

ITT 解析の結果、介入群は非介入群に比べてBDI-IIの得点が有意に改善し、効果量は-0.90(*g*)であった。QOLについても同様に、介入群では統制群と比べて有意に増加し、効果量は0.57(*g*)であった。さらに、心理指標で測定された行動的特徴も有意に改善した。

C-2) 遅延金銭報酬課題

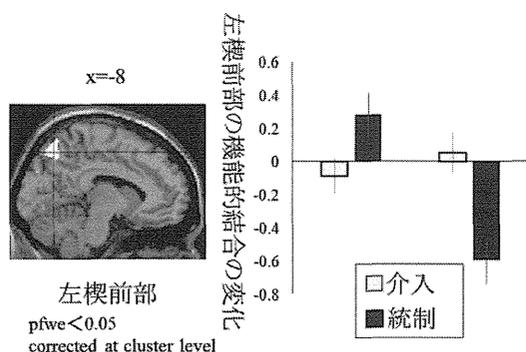
治療開始前の脳活動は、閾値下うつは健常対照に比べて報酬予期時の右背外側前頭前野、両側角回、下側頭葉の過活動、罰予期時の左腹外側前頭前野、左角回の低活動が示された。さらに、治療開始前の脳活動に群間差があった領域のうち、罰予期時の左腹外側前頭前野、角回の脳活動に、群×時期の交互作用を認めた。健常対照群では2回の測定で変化がなかったが、閾値下うつではこれらの領域の活動が介入後に有意に上昇していた。



C-3) 内発的動機づけ課題

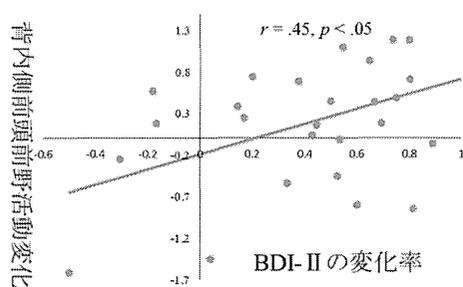
Reaction timeに有意な群間差はなかったが、脳活動では介入群では統制群と比べて、行動活性化後にストップウォッチ課題施行時の右鳥距溝の活動が上昇していた。さら

に、左線条体前部と楔前部の機能的結合は、介入群で統制群と比べて行動活性化後に増加していた。



C-4) 視点を用いた自己評価課題

ポジティブ語へのメタ認知課題において、Reaction time に交互作用が認められ、介入群は統制群に比べて介入前後で有意に伸びていた。脳活動では、介入群におけるポジティブ語へのメタ認知課題時に、介入群は統制群に比べて介入前後で背内側前頭前野に有意な活動上昇が認められた。背内側前頭前野の介入前後の変化量と介入前後のBDI-IIの変化率は有意な正の相関が認められた。介入群における介入前後のBDI-IIの変化率とReaction timeの変化率には有意な正の相関が認められた。



D. 考察

D-1) 本研究で実施した行動活性化介入は抑うつ症状とQOLの有意な改善効果を示し、適切な介入が行われたものと考えられた。

D-2) 閾値下うつでは報酬予期時、罰予期時の脳活動が異常を示しており、それらの一部は行動活性化によりノーマライズされることを示した。罰予期時に閾値下うつで活動低下がみられた腹外側前頭前野は負の感情の制御を行い、角回はいこれらの前頭領域とネットワークを形成し、注意力や情報の統合を行っている。これらの領域はうつ病での低活動が報告されており、これらの領域の低活動が、閾値下うつにおいてもうつ病同様に罰や失敗に対する過大な負の感情制御の困難さ、課題施行中の注意力の低下と関連していることが示唆された。さらに、閾値下うつでは介入後にこれらの領域の活動上昇がみられ、行動活性化が前頭前野における負の感情制御機能、前頭-側頭ネットワークの注意・情報統合機能に影響を与えることが示唆された。

D-3) 内発的動機づけ課題の結果、行動活性化により視覚的注意に関連した脳活動の上昇と、左線条体前部と楔前部の機能的結合の増加が明らかになった。報酬系の中で、線条体前部は価値表現を司り、動機づけと密接に関連しており、楔前部は目標志向行動の認知制御を行う。これらの領域が協働することで、行動活性化により、内発的動機を得て目標志向行動ができるようになったことを示唆し、閾値下うつに対する行動活性化の作用機序を内発的動機づけの神経基盤から支持する結果である。

D-4) 視点を用いた自己評価課題の結果、ポジティブ語へ他者視点から自己評価を行う際、統制群と比べて介入群に背内側前頭前野の有意な活動上昇が認められた。背内側前頭前野は、他者視点を用いた認知的評価に関わる部位であり、その活動増加は自己

を抽象的に捉えるモニタリング機能が促進されたことを示唆する。さらに、介入前後で介入群において、Reaction time が長くなっていった。先行研究から Reaction time はモニタリング機能と関連し、うつ病ではモニタリング機能が低下することが報告されている。介入群におけるポジティブ語のメタ認知課題時に背内側前頭前野の介入前後の変化量と介入前後の BDI-II の変化率に有意な正の相関が認められ、BDI-II の変化率と Reaction time の変化率についても有意な正の相関が認められた。以上より、行動活性化によって閾値下うつのモニタリング機能とそれに関わる脳機能が改善することが明らかとなった。

E. 結論

行動活性化が様々な脳内機能に変化を与え、抑うつを改善することが明らかになった。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高石佳幸、岡本泰昌、脳画像研究からみたうつ病の神経回路、医学のあゆみ 244、432-438、2013
- 2) 高垣耕企、岡本泰昌、神人 蘭、西山 佳子、行動活性化療法、精神科、393-397、2014
- 3) 国里 愛彦、岡本 泰昌、吉村 晋平、松永 美希、岡田 剛、吉野 敦雄、小野田 慶一、上田 一貴、鈴木 伸一、山脇 成人、うつ病における認知行動療法の神経作用メカニズム、ストレス科学 291、

45-54、2014

- 4) Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Okada G, Kunisato Y, Yoshino A, Ueda K, Suzuki SI, Yamawaki S. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. Soc Cogn Affect Neurosci 9, 487-493, 2014
- 5) Yoshino A, Okamoto Y, Doi M, Horikoshi M, Oshita K, Nakamura R, Otsuru N, Yoshimura S, Tanaka K, Takagaki K, Jinnin R, Yamashita H, Kawamoto M, Yamawaki S. Effectiveness of group cognitive behavioral therapy for somatoform pain disorder patients in Japan: A preliminary non-case-control study. Psychiatry Clin Neurosci. 69, 763-72, 2015
- 6) 森 麻子, 岡田 剛, 岡本 泰昌、うつ病の認知行動療法の神経科学的基盤、精神科治療学 30, 81-86、2015
- 7) 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、認知行動療法の有害事象と実践に際しての留意点. 精神神経学雑誌 117, 445-451, 2015
- 8) 尾形 明子, 田辺 紗矢佳, 岡本 泰昌、広島での認知行動療法勉強会の報告、認知療法研究 8, 174-177, 2015
- 9) Mori A, Okamoto Y, Okada G, Takagaki K, Jinnin R, Takamura M, Kobayakawa M, Yamawaki S. Behavioral activation can normalize neural hypoactivation in subthreshold depression during a

monetary incentive delay task.
Journal of affective disorders 189:
254-262, 2016

生物学的マーカーによる認知行動療法の効果に関する研究

研究分担者 工藤 喬 大阪大学保健センター教授

研究要旨

厚生労働省規定による 16 回のうつ病患者の認知行動療法の効果の検討として、治療前後での MRI を用いた拡散テンソル画像の撮像と採血を施行し、比較検討を行った。まず、予備的検討で行なったうつ病患者に対する拡散テンソル画像では、健常者に対して異方性比率 (FA 値) が低下するところが認められ、患者群で白質の神経線維走行に乱れがあることが示唆されたが、認知行動療法により FA 値の上昇、すなわち神経線維走行が改善する可能性が示された。更に 13 名のうつ病患者に認知行動療法を施行し、比較検討を行った。データ解析が可能であった 11 名の患者の帯状束、小脳虫部、外包、脳梁、あるいは分界条・脳弓において、FA 値の上昇が認められた。一方、治療後に FA 値が減少した部位は認められなかった。同時に、白質の線維走行を制御すると想定される小胞体ストレスマーカー蛋白の血中での変化も認知行動療法前後で認められた。従って、認知行動療法の効果が生物学的なマーカーで裏付けられる可能性が示唆された。

研究協力者

安野文彦・奈良県立医科大学・准教授
菊池俊暁・杏林大学医学部・講師

A. 研究目的

認知行動療法はうつ病をはじめとして有意な効果があるとして、わが国でも保険点数化され、実際の臨床に広く施行されるようになってきた。しかし、その効果の裏付けとなる生物学的なエビデンスに関しては結論が得られていない。本研究では、厚生労働省が定めた 16 回の認知行動療法の前後で MRI を用いた拡散テンソル画像 (DTI) を撮像し、その変化について解析する。また、治療前後で採血を行い、血清中の蛋白の変化を検討する。

B. 研究方法

1. 拡散テンソル画像(DTI)

3 テスラの MRI を用いて DTI を撮像した。Whole brain voxel-based morphometric analysis を用いて、脳各部位の fractional anisotropy (FA) を計算して比較した。この FA 値は特に白質の神経走行の異方性の指標となり、神経線維の方向性が乱れるほど低値になる。

まず、大阪大学附属病院で 2 名のうつ病患者に 16 回の認知行動療法を施行し、前後で DTI を撮像すると同時にハミルトンうつ病尺度を思考した。

さらに、杏林大学医学部附属病院精神科で、厚生労働省が規定する 16 回の認知行動療法を施行したうつ病患者 13 名の治療前後での DTI を撮像した。同時に Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS)による評価も行った。

2. ウェスタンブロットによる血清蛋白の解析

阪大病院での患者より採取した血清を電気泳動により展開し、ニトロセルロース膜に転写して抗原抗体反応を用いて蛋白を分析する。本研究では、小胞体ストレスによって分泌される calnuc に注目した。Calnuc のアミノ酸配列を用いたペプチド抗体をウサギで作成し、実験に用いた。

C. 研究結果

1. 気分障害の DTI 解析

認知行動療法の効果を DTI 解析で行うにあたり、その前提として気分障害患者の DTI 解析を行った。双極性障害の患者さんは単極性うつ病患者や健常者に対し脳梁前部で FA 値の有意の低下が認められた。この結果を踏まえて単極性うつ病と双極性障害の鑑別率は 79.4% となった。

2. 認知行動療法前後 DTI 解析

阪大病院における予備的検討では、ハミルトンのうつ病尺度が認知行動療法前後で 15 点から 9 点、24 点から 16 点に改善した症例について FA 値を比較すると、図 1 のように脳梁後部で FA 値の回復が観察された。

図 1



図 2

	age	sex	QIDS pre.	QIDS post.
s1	25	M	16	12
s2	60	F	14	0
s3	35	M	15	9
s4	32	M	17	16
s5	55	M	16	16
s6	45	F	5	0
s7	36	M	22	24
s8	47	M	13	12
s9	37	M	8	6
s10	44	F	7	13
s11	41	M	20	8
s12	43	M	4	1
s13	46	M	10	10
		ave.	12.84615	9.769231

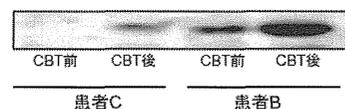
杏林大学病院における患者背景を図 2 に

示すが、QIDS の平均点では、うつ症状の改善傾向が見られた。

データが解析可能であった患者は 11 名では、認知行動療法後で FA 値が上昇傾向にあったのは、帯状束、小脳虫部、外包、脳梁、あるいは分界条・脳弓であった (図 3)。また、これらの FA 値の回復は左半球に多く観察された (図 4)。一方、認知行動療法後に FA 値が低下した部位は認められなかった。

3. 認知行動療法前後の血清 calnuc の変化
認知行動療法前後において血清 calnuc の上昇が観察された (図 5)。

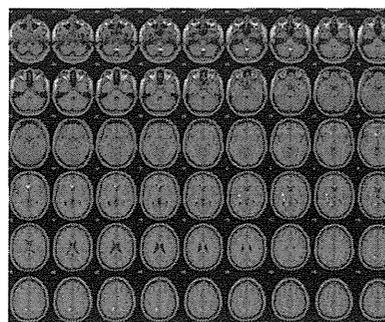
図 5



D. 考察

認知行動療法によりいくつかの部位で FA 値が上昇し、うつ病に見られる神経走行

図 4



の乱れが改善されることが示唆された。こ

の脳微細構造の改善が QIDS の示すうつ症状の改善に貢献している可能性がある。昨年の予備的検討でも、16回の認知行動療法で脳梁の FA 値改善が見られたが、今回の結果と一致している。

今回、治療後に FA 値が改善した部位は、記憶情動に関連した辺縁系領域の結合やそれら領域の皮質領域との結合に重要であり、更に左右前頭葉および、前頭葉と後方皮質領域の結合にも重要であることから、これらの結合の強化がうつ症状の改善につながった可能性がある。また、小脳虫部も情動に関係していることが指摘されている。

今回の結果が、左半球に限局している意義は今後の検討課題であるが、認知行動療法で FA 値が改善した部位を特定することは、今後認知行動療法を効率的に施行できる戦略に応用可能かもしれない。

白質の神経線維はミエリンによって被覆されている。このミエリンはオリゴデンドロサイトより成熟分化されることによって形成される。何らかの理由によりオリゴデンドロサイトの成熟分化が阻害されると、ミエリン形成不全が起き、神経線維走行の乱れにつながると考えられる。近年、オリゴデンドロサイトの成熟分化が小胞体ストレスによってもたらされることが明らかになっている。一方、calnuc は小胞体ストレスが惹起されると細胞外に分泌されるとされている。従って、認知行動療法により血清中の calnuc が上昇したことは、小胞体ストレスが惹起され、オリゴデンドロサイトの成熟分化が起こり、ミエリンが安定して、神経線維走行の乱れが解消されたことを示している可能性がある。

E. 結論

認知行動療法により白質の神経線維は走行の乱れが解消され、うつ病に対する効果を発揮することが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- ① Matsuoka K, Yasuno F, Kishimoto T, Yamamoto A, Kiuchi K, Kosaka J, Nagatsuka K, Iida H, Kudo T: Microstructural differences in the corpus callosum in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* (in press).
- ② Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, Kudo T, Takeda M, Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T: Resting -state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 36(6):2145-52, 2015.
- ③ Kitamura S, Yasuno F, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Matsuoka K, Kiuchi K, Kosaka J, Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T: A structural model of age, grey matter volumes, education, and personality traits. *Psychogeriatrics*. 2015. doi: 10.1111/psyg.12118. [Epub ahead of print].
- ④ Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A,

Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K: Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(6):566-72, 2015.

⑤ Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Kikuchi-Taura A, Sekiyama A, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K: Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes, and depressive symptoms after stroke. *Psychogeriatrics* 14(4):213-21, 2014.

2.学会発表

① Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, Kudo T, Takeda M, Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T. Resting -state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment International Psychogeriatric Association International Congress: 2015: Berlin

② 安野 史彦, 数井 裕光, 山本 明秀, 森田 奈緒美, 松岡 究, 工藤 喬, 武田 雅俊, 長束 一行, 飯田 秀博, 岸本 年史主観的記憶障害者の後部脳梁膨大皮質と脳前方部内側皮質領域の安静時 fMRI における非協調性について. 第 37 回日本生物学的精神医学会・第 45 回日本神経精神

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。