

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
総合報告書

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り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り付け比較試験（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)

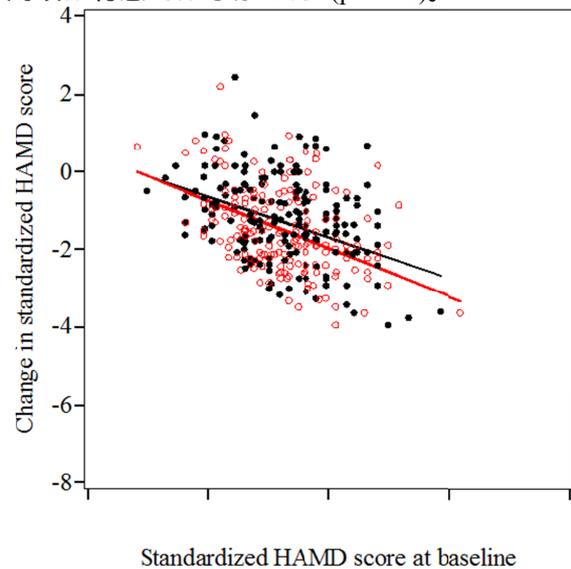
しかし現在のエビデンスベースの質は決して高くなく、特に待機群を用いたRCTには出版バイアスの可能性が認められ、出版バイアスを補正したところ、すべてのオッズ比は有意でなくなった。

	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)

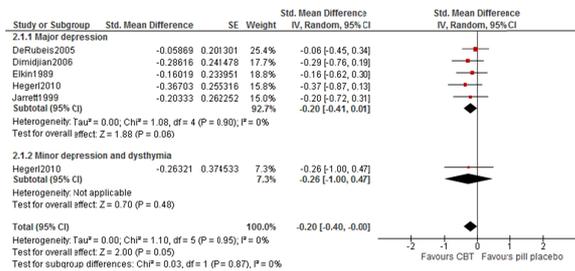
研究 3

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, $p=0.04$, $I^2=0\%$)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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 nocebo 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 nocebo 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 nocebo 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