

令和元年6月18日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K17319

研究課題名（和文）不安とうつに対する統一プロトコルによる集団認知行動療法の実施可能性と有効性の検討

研究課題名（英文）Feasibility study of group unified protocol psychotherapy for patients with depressive and anxiety disorders

研究代表者

加藤 典子 (Kato, Noriko)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・認知行動療法センター・流動研究員

研究者番号：90741421

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究により、単極性気分障害と不安障害の患者に対する統一プロトコル集団版の日本における安全性および予備的な有効性が示された。しかしながら、本試験は予備研究であり、対象者は18名と少なく、対照群が設定されていなかったため、日本におけるGUPPYの有効性を確立するためには、本研究による大規模な評価者盲検ランダム化比較試験の実施が不可欠である。現在、評価者盲検ランダム化比較試験の実施を計画中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、実施の時間的コストが低く、かつ適応範囲の広い認知行動療法である統一プロトコル集団版の日本における実施可能性が確認された。認知行動療法は治療者の育成に非常に時間がかかるが、統一プロトコルは様々な疾患に適用できる認知行動療法であるため、本研究の結果は治療者育成のコスト削減にもつながると予想される。本研究の結果が、我が国における認知行動療法の普及に寄与し、結果としてうつ病や不安症の治療が向上することが期待される。両疾患は膨大な社会損失につながっており、本研究による治療向上は患者本人のみならず、それを取り巻く社会にも意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study provides preliminary evidence that the group format of Unified Protocol is potentially safe and effective in Japanese settings. These results should be further examined by larger and more rigorous randomized controlled trial. We plan to conduct the randomized controlled trial to examine the efficacy of group format of Unified Protocol.

研究分野：臨床心理学

キーワード：集団療法 認知行動療法 うつ病 不安症 統一プロトコル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病や不安障害はどちらも一般的な疾患で、我が国での大規模な疫学調査で報告された12か月有病率は、うつ病性障害で2.9%、不安障害で4.8%である (Kawakami et al., 2005)。うつ病と不安障害による日本での社会的損失はそれぞれ年間2兆円、2兆4千億円と算出されている (Sado et al., 2013; Sado et al., 2011)。

うつ病や不安障害に対する治療法としては、各種ガイドラインにおいて薬物療法と並んで認知行動療法が推奨されている (National Institute for Clinical Excellence, 2009; 日本うつ病学会, 2012)。とりわけ、社交不安障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害では薬物療法よりも認知行動療法のほうが有効であることが明確に報告されている。しかし、わが国の精神医療では薬物療法が中心で、認知行動療法の普及は進んでいない。その理由の1つとして、認知行動療法の実施や実施者の育成における時間的・人的コストの高さが挙げられる (Sado et al., 2009)。

この問題点を解決し、認知行動療法の普及を促進するためのアプローチのひとつとして、複数の疾患に適用できる診断横断的な認知行動療法の開発が進められている (Andrews, Cuijpers, Craske, McEvoy, & Titov, 2010; Craske, 2012)。統一プロトコルは、このような汎用性の高い認知行動療法の1つで、うつ病と不安症を含む感情障害全般を対象とする適応範囲の広さが特徴である (Barlow, Allen, & Choate, 2004) (図1・2)。

米国では、ランダム化比較試験により統一プロトコルの個人療法の有効性が確認されている (Farchione et al., 2012)。この研究では、DSM-5 診断における社交不安障害、全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害患者を対象とし、治療時点の主診断の臨床重症度評価 (clinical severity rating) において、待機群と比較して有意な改善がみられた (Hedges'  $g = 1.39$ )。さらに、現在米国においては、250名の患者を対象としたより厳密かつ大規模なランダム化比較試験が進行している。このランダム化比較試験では、従来の認知行動療法に対する統一プロトコルの優越性 (併存疾患を含めた治療改善とその長期予後) を検証している (ClinicalTrials.gov ID: NCT01243606)。

申請者と研究協力者を含む研究チームは、統一プロトコルによる個人療法の有効性の検討およびその治療機序・神経基盤の解明を目的とする評価者盲検ランダム化比較試験を実施している (ClinicalTrials.gov ID: NCT02003261)。しかし、現在の統一プロトコルは個人療法であり、実施者と患者の1対1の面接を毎週計12回~18回行う高強度の認知行動療法である。そのため、幅広い患者を対象に精神医療現場で実施するには、実施者の時間的なコストが依然として高い点に限界がある。

そこで、申請者は治療効率を高めるために集団版の統一プロトコルを試験的に開発し、国立精神・神経医療研究センター病院にて臨床提供を開始している。これまでの臨床提供において、集団版の統一プロトコルによって改善したうつ病や不安症の事例を体験した。この経験を踏まえ、平成26年度から、統一プロトコルの集団版の開発を進めている (主任研究者: 伊藤正哉, 挑戦的萌芽研究『不安とうつへの認知行動療法の拡張と増強: 集団版統一プロトコルと感情調整プログラム』課題番号: 26590171)。

本研究では、上記研究で開発された集団版統一プロトコルを、うつ病と不安症の患者に実施し、その実施可能性、安全性、有効性を前後比較デザインの臨床試験によって検討する。さらに、この臨床試験の結果を、同様のデザインで検討された個人版統一プロトコルの有効性 (Ito et al., 2016) と比較し、同等の主診断の症状改善および機能の改善がみられるかを検討する。

本研究により、実施の時間的なコストが低く、かつ適応範囲の広い認知行動療法の実施が可能となることが期待される。認知行動療法は治療者の育成に非常に時間がかかるが、統一プロトコル集団版によって様々な疾患に適用できる認知行動療法が学べるために、実施者育成のコストも削減できる。このようにして、我が国における認知行動療法の普及に寄与し、結果としてうつ病や不安症の治療が向上すると期待している。冒頭に述べたように、両疾患は膨大な社会損失につながっているため、本研究による治療向上は患者本人のみならず、それを取り巻く社会にも意義があると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、うつと不安に対する診断横断的な認知行動療法である統一プロトコルの集団版 (Group Unified Protocol Psychotherapy: GUPPY) を臨床応用できるまでにマニュアルや材料を整備し、その実施可能性及び有効性を検討することを目的として下記の3研究を実施する。

- (1) 集団版統一プロトコル(GUPPY)のマニュアル・マテリアル作成
- (2) うつ病と不安症に対する GUPPY のオープンラベル前後比較試験
- (3) ヒストリカルコントロールデータとの探索的比較

本研究により、うつ病や不安症の治療として、実施の時間的なコストが低くかつ適応範囲の広い認知行動療法の実施が可能となることが期待される。

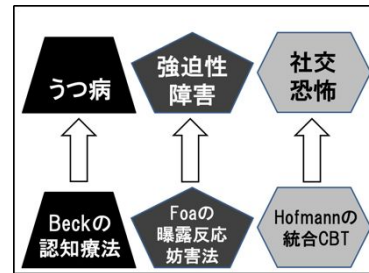


図1. 伝統的な疾患特異的 CBT

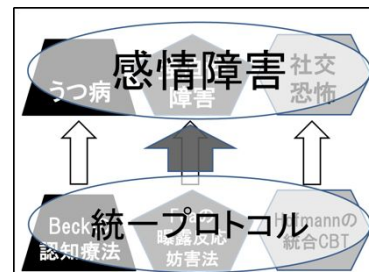


図2. 最先端の診断横断的 CBT

### 3. 研究の方法

#### (1) 集団版統一プロトコル(GUPPY)のマニュアル・マテリアル作成

統一プロトコルの個人療法のマニュアルおよびボストン大学の Barlow 教授らが作成した集団療法の簡易的なマニュアルをベースに、挑戦的萌芽研究『不安とうつへの認知行動療法の拡張と増強：集団版統一プロトコルと感情調整プログラム』（課題番号：2659017）において作成した、集団版のマニュアルやマテリアルに改良を加えた。また、改良にあたって、平成 28 年度に研究代表者がボストン大学を訪問し、統一プロトコルの集団療法の実施担当の Sauer-Zevala 博士によるコンサルテーションを受けた。

#### (2) うつ病と不安症に対する GUPPY のオープンラベル前後比較試験

DSM-IV-TR 診断における単極性気分障害と不安障害を対象として、うつと不安に対する診断横断的な認知行動療法である統一プロトコルの集団版を実施し、介入前時点（0W）、介入中間時点（6W）、介入終了時点（12W）、後観察時点（24W）の Clinical Global Impression-Severity of Illness（CGI-S）と GRID-Hamilton Depression Rating Scale（GRID-HAMD）の得点変化を有効性指標、有害事象を安全性指標として、実施可能性および有効性を検討することを目的として、オープンラベル前後比較試験を実施した。当初の予定では、国立精神・神経医療研究センター病院にて介入を実施する予定であったが、患者リクルートが順調に進まなかったため、慶應義塾大学病院・にしむらクリニックにて介入を実施した。

#### ・対象者

慶應義塾大学病院精神・神経科、にしむらクリニックに外来通院中の患者のうち、下記の選択基準に該当し、除外基準に該当しなかった患者を対象とした。

#### 〔選択基準〕

介入前評価時点に、DSM-IV-TR による、パニック障害、パニック障害の既往歴のない広場恐怖、社交不安障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害、大うつ病性障害、気分変調性障害のいずれかの診断を満たす  
介入前評価時点の臨床全般印象評価-重症度（CGI-S）で中等症以上の症状（CGI-S 4）を有する  
年齢が 20 歳以上 65 歳以下  
自由意思による研究参加の同意を文書で得られた者

#### 〔除外基準〕

アルコール・薬物乱用を認める者  
軽躁病エピソード、躁病エピソード、精神病性障害を認める者  
著しい希死念慮を認める者  
介入期間のうち 6 回以上の来院が困難であると予めわかっている者  
介入期間中に他の構造化された精神療法を受けている者  
集団認知行動療法の遂行が困難な身体疾患、重度認知機能障害を認める者  
その他研究責任者が本研究の対象として不相当と判断した者

#### ・介入方法

毎週 1 回 90 分、全 12 回の統一プロトコルによる集団認知行動療法による介入を実施した。

#### ・評価項目

主要評価項目と副次評価項目を含む評価項目は下記の通りである。

#### 〔独立評価者による評価〕

Clinical Global Impression- Severity of Illness（CGI-S）  
Clinical Global Impression- Global Improvement（CGI-I）  
Mini International Neuropsychiatric Interview（M.I.N.I.）  
GRID-Hamilton Depression Rating Scale（GRID-HAMD）  
機能の全体的評定（GAF）

#### 〔主な自記式質問票による患者評価〕

不安の重症度と生活機能の評価尺度（Overall Anxiety Severity and Impairment Scale: OASIS）  
うつの重症度と生活機能の評価尺度（Overall Depression Severity and Impairment Scale: ODSIS）  
生活の質（Euro-Qol: EQ-5D-5L）：施行時間 3 分程度。  
機能障害（Sheehan Disability Scale: SDISS）  
感情調整スキル尺度（Emotion Regulation Skills Questionnaire: ERSQ）  
神経症傾向（Eysenk Personality Questionnaire Revised- Short-Form: EPQR-S）

#### (3) ヒストリカルコントロールデータとの探索的比較

統一プロトコルの個人療法によるヒストリカルコントロールとして、Ito et al. (2016) の 17 名のデータを用いて、個人版と集団版の差異について探索的に検討を加えた。

## 4. 研究成果

### (1) 集団版統一プロトコル(GUPPY)のマニュアル・マテリアル作成

3日本の臨床現場のニーズに合わせて、より効率的に実施できるようボストン大学の1回2時間全12回のセッションから、1回90分全12回の構成に変更して、マニュアルを作成した。

また、担当治療者数を3名から2名に減らした。さらに、少ない時間と治療者数で、介入の質を保ちながら、理解度の異なる患者集団を対象とすることを考慮して、各セッションで用いるマテリアルとして、平易な言葉を用いたスライドを整備した(図3)。

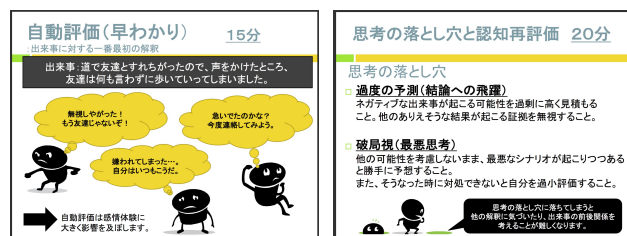


図3. 開発した統一プロトコル集団版のマテリアルの一部

### (2) うつ病と不安症に対する GUPPY のオープンラベル前後比較試験

DSM-5-TR 診断における単極性気分障害と不安障害の患者 18 名(女性:12 名, 男性:6 名, 平均年齢 41.1 ± 7.5 歳)が研究参加登録となり、全 12 回の統一プロトコル集団版の介入に参加した。そのうち、1 名が介入脱落した(脱落率 5.6%)。

主要評価項目である、介入前時点(0W)、介入中間時点(6W)、介入終了時点(12W)、後観察時点(24W)における CGI-S と GRID-HAMD の得点変化には、有意な改善がみられた(それぞれ、Hedge's  $g = 1.04$ , 95% CI: 0.33-1.75, Hedge's  $g = 1.90$ , 95% CI: 1.10-2.70)。また、重篤な有害事象は報告されなかった。

本研究により、単極性気分障害と不安障害の患者に対する統一プロトコル集団版の日本における安全性および予備的な有効性が示された。しかしながら、本試験は予備研究であり、対象者は 18 名と少なく、対照群が設定されていなかったため、日本における GUPPY の有効性を確立するためには、本研究による大規模な評価者盲検ランダム化比較試験の実施が不可欠である。現在、評価者盲検ランダム化比較試験の実施準備中である。

### (3) ヒストリカルコントロールデータとの探索的比較

統一プロトコルの個人療法によるヒストリカルコントロールとして、Ito et al.(2016)の 17 名のデータとの比較を実施した。本研究における主要評価項目について、介入前時点から介入終了時点までの改善の効果量に関して比較を行った。個人療法のヒストリカルデータでは、CGI-S では Hedge's  $g = 1.88$  (95% CI: 1.08-2.84)、GRID-HAMD では Hedge's  $g = 1.70$  (95% CI: 0.81-2.67)であったのに対して、本研究では、CGI-S に関しては Hedge's  $g = 1.56$  (95% CI: 0.99-2.47)、GRID-HAMD に関しては Hedge's  $g = 1.22$  (95% CI: 0.54-1.91)であった。

個人療法は平均 18 回の介入で、介入後評価を介入前時点から 21 週後に実施しているのに対し、今回の集団療法は全 12 回で、介入前時点から 12 週間後に介入後評価を実施しており、単純に比較することはできない。しかし、短い介入期間で個人療法と同程度の効果量が示されており、統一プロトコル集団版は個人療法と同等の効果を有する可能性が示された。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

加藤典子・伊藤正哉・中島俊・藤里紘子・大江悠樹・宮前光宏・堀田亮・蟹江絢子・山口慶子・中川敦夫・堀越勝・大野裕 (2015) 不安とうつに対する診断横断的認知行動療法の介入要素: 統一プロトコルの介入内容とその理論的背景から. 認知療法研究, 8(2), 239-247. 査読有

伊藤正哉・加藤典子・藤里紘子 (2019) うつと不安に対する診断横断的な認知行動療法の最前線(特集 認知行動療法の進歩: 研究と臨床の最前線). 分子精神医学, 19(1), 23-27. 査読無

[学会発表](計 2 件)

加藤典子・伊藤正哉・中川敦夫・豊田彩花・宮前光宏・西村隆夫・竹林由武・中尾重嗣・花田孝子・馮えりか・堀越勝 (2017) 統一プロトコルによる集団認知行動療法の有効性と実施可能性の検討. 第 14 回日本うつ病学会総会・第 17 回日本認知療法・認知行動療法学会

豊田彩花・加藤典子・伊藤正哉・宮前光宏・花田孝子・西村隆夫・堀越勝 (2017) 診断横断的な集団認知行動療法におけるうつ・不安症状の時系列変化. 第 14 回日本うつ病学会総会・第 17 回日本認知療法・認知行動療法学会

[図書](計 1 件)

加藤典子・堀越勝 (2017) 不安に対する認知行動療法(青木紀久代・野村俊明編 これからの対人援助を考える 暮らしの中の心理臨床: 不安 福村出版) 146-149