

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：23903
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2016～2019
 課題番号：16K04370
 研究課題名(和文)慢性めまいに対する新世代認知行動療法：無作為化比較試験による効果検証と病態解明

 研究課題名(英文)Effectiveness of acceptance and commitment therapy for chronic dizziness: a randomized controlled trial

 研究代表者
 近藤 真前 (Kondo, Masaki)

 名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教

 研究者番号：30625223
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：非器質性慢性めまい疾患である持続性知覚性姿勢誘発めまいに対して、新世代認知行動療法であるアクセプタンス&コミットメント・セラピー(ACT)の集団プログラムによる単群介入研究(パイロット研究)を実施し、29例に対して主要評価項目であるDizziness Handicap Inventoryの6ヶ月後までの有意な改善、および大きな効果を予備的に確認した。その結果に基づいて、ACT集団プログラムと前庭リハビリテーションのセルフパンフレットを比較する無作為化比較試験を開始し、2020年度に終了予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 器質的異常が見つからないが浮動感や不安定感が持続する持続性知覚性姿勢誘発めまいの患者は少なくない。現時点で治療法は確立しておらず、無作為化比較試験によるエビデンスが最も強いのは認知行動療法である。本研究では、研究責任者が行ってきた慢性めまいに対する認知行動療法の研究を発展させ、より効果が高い可能性がある新世代認知行動療法のアクセプタンス&コミットメント・セラピーの集団プログラムを世界で初めて開発し、パイロット研究にて効果を予備的に検証した。その結果を踏まえて無作為化比較試験を実施中であり、治療法に重要な進展をもたらし、臨床家が患者に効果の証明されたプログラムを提供できるようになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We conducted a single-arm intervention study (pilot study) by a group program of new generation cognitive behavioral therapy, Acceptance & Commitment Therapy (ACT), for persistent postural-perceptual dizziness that is a non-organic chronic dizziness disease. For 29 participants, a significant improvement and large effect size of Dizziness Handicap Inventory, which is the primary endpoint, up to 6 months later were preliminarily confirmed. Based on the results, a randomized controlled trial comparing the ACT group program and the vestibular rehabilitation self-brochure has started and scheduled to end in 2020.

研究分野：心身医学

キーワード：持続性知覚性姿勢誘発めまい 慢性めまい アクセプタンス&コミットメント・セラピー 認知行動療法 前庭リハビリテーション 無作為化比較試験

1. 研究開始当初の背景

めまいは一般人口で最もよく見られる症状の一つであり、一般人口における1年有症率は約**23%**[1, 2]と報告されている。慢性化する例も多く、就労年齢人口のめまいを有する群の**74%**が**6**か月以上、**30%**が**5**年以上もめまいが持続していた[3]。さらに、慢性めまいは、めまいに関する不安または回避行動、生活機能障害[3]、職業上の困難[4]など、精神症状や機能障害を伴う。このように、慢性めまいによって多大な社会的損失が生じており、その治療は喫緊の課題である。めまいの原因は、脳血管障害などの中枢神経疾患による中枢性めまい、メニエール病や前庭神経炎などの前庭疾患による末梢性めまい、心理学的要因によるめまいが知られている。末梢性が**40~50%**、中枢性が**10~20%**、精神障害が**10~20%**、原因不明が**10~20%**であり、めまいの約**30%**は器質因だけでは説明困難なめまいとされ[5]、精神症状を伴って慢性化することも多い[6]。

このような非器質性の慢性めまいに対して、**2014**年にバラニー学会（国際神経耳科学会）が持続性知覚性姿勢誘発めまい（**Persistent Postural-Perceptual Dizziness : PPPD**）という初めての国際診断基準を発表し、**ICD-11**版に収載された。その後、**2017**年にバラニー学会が正式な**PPPD**の診断基準を論文にて発表した[7]。また、**2018**年には**ICD-11**に収載された。**PPPD**は過敏性腸症群等の機能性身体疾患（心身症）と定義されており、平衡状態を攪乱する急性の問題（例えば、メニエール病や良性発作性頭位めまい症などの前庭疾患による発作性めまい、前庭性片頭痛の発作、パニック発作、バランス不調をもたらすほどの強い不安・ストレスなど）が典型的には誘発因子となって、**dizziness**（浮動感）または**unsteadiness**（不安定感）が**3**ヶ月以上持続し、立位姿勢、能動・受動動作、視覚刺激にてそれらが増悪し、他のめまいの原因となる疾患では症状が説明できないという疾患である[7]。

さて、**PPPD**に対する薬物療法については、活動的な前庭疾患を併存しない患者において選択的セロトニン再取り込み阻害薬（**Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI**）の有効性が観察研究により示唆されているが[6]、無作為化比較試験（**Randomized Controlled Trial: RCT**）は我々の知る限り報告されていない。非薬物療法では、前庭リハビリテーション（**Vestibular Rehabilitation: VR**）と認知行動療法（**Cognitive Behavioral Therapy: CBT**）が知られている。**VR**は眼球、頭部等の反復動作により中枢神経の神経学的前庭代償を促進させる目的の運動である。慢性めまいに対して**VR**のセルフヘルプ・パンフレットの長期的効果が**RCT**にて示されているが、待機群に比べて治療**3**ヶ月後で有意な効果を認めず、**1**年後で約**0.26**の小さい効果量を認めたととどまっている[8]。また、慢性めまいではすでに神経学的前庭代償はほぼ完了していると考えられており、慢性めまいに対する**VR**は**CBT**のエクポージャーとしての作用が主だと言われている[9]。さらに、**VR**は治療者が対面で実施しても、慢性めまいに対しては脱落率が高いとされている[6]。

CBTは、**PPPD**以外のめまいも含む慢性めまいに対して、待機群と比較して治療直後で中等度の効果量を示すことがメタアナリシスにて示されている[10]。また、**PPPD**に吸収された疾患概念の一つである**Chronic Subjective Dizziness**（ただし発症**1**ヶ月の症例も含んでいる）に対しても、**CBT**は待機群に比較して有意に効果が上回った無作為化比較試験が報告されている[11]。このように、**CBT**は**2016**年時点で最もエビデンスの強い治療であるが、同じく**PPPD**に吸収された疾患概念の一つである**Phobic Postural Vertigo**に対して効果の持続が示されていない[12]。我々は、大学病院耳鼻科めまい外来を受診した慢性めまい患者に対する集団**CBT**プログラムの予備的単群介入研究にて、**22**例に対して治療前と比較して治療**3**ヶ月後の効果量 $d=1.0$ との結果を得たが、治療反応率は**54.5%**にとどまった[13]。その研究過程で、先行研究にてめまいの維持要因とされる、過呼吸・自律神経機能異常、抗重力筋の緊張異常、注意機能バイアス・反芻、回避行動による平衡機能代償不全などの多要因が、新世代**CBT**であるアクセプタンス&コミットメント・セラピー（**Acceptance and Commitment Therapy: ACT**）の概念である「体験の回避」で一元的に説明可能なことを見出した。さらに、**VR**がマインドフルネス・エクササイズとして機能することを見出し、**ACT**プログラムの一部として位置づけることが可能となった。そこで、**ACT**に**VR**を組み入れた集団プログラムを開発し、**2016**年現在、予備的単群介入研究にて、**9**例に対して治療前と比較して治療**3**ヶ月後の効果量 $d=1.3$ の良好な結果を得た。

2. 研究の目的

(1) 単群介入研究（パイロット研究）

本研究では、**2016**年時点で継続している単群介入研究を継続して症例数をさらに増やし、慢性めまいに対する**ACT**の持続的効果の効果サイズを算出し、パイロット研究として実施可能性を検討するとともに効果を予備的に検討することを目的とする。

(2) 無作為化比較試験

本研究の目的は、慢性めまいに対して、現在、効果の持続が唯一**RCT**で示されている**VR**のセルフヘルプ・パンフレットに比較して、**VR**を組み入れた集団**ACT**プログラムが持続的効果を示すことを無作為化比較試験により検証することである。

3. 研究の方法

(1) 単群介入研究（パイロット研究）

包含基準（抜粋）：

1) **ICD-11** 8 版収載の**PPPD**の診断基準を満たす。（なお、増悪因子は**3**つのうち**1**つ以上で可である）

2) **DHI**の総得点が**16**点以上であり、性別を問わず、**20**歳以上、**64**歳以下である。

除外基準（抜粋）：

1) めまいを専門とする医師にて、中枢性めまい（中枢神経の器質的疾患によるめまい）が除外され、物質の直接的生理学的作用や身体疾患などの器質的要因だけでは説明困難なめまいと判断されている。（すなわち、前庭機能異常の有無は問わない）

2) 精神科を専門とする医師により、**DSM-5**（**Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders, fifth edition**）にて、統合失調症または双極性障害の既往があると診断される。

3) 精神科を専門とする医師により、**DSM-5**の神経発達症群、統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群、双極性障害および関連障害群、抑うつ障害群、強迫症および関連症群、心的外傷およびストレス因関連障害群、食行動障害および摂食障害群、排泄症群、解離症群、変換症、作為症、物質関連障害および嗜癮性障害群、パーソナリティ障害、神経認知障害群、一般身体疾患による精神障害などのいずれかが診断される、または強く疑われる。

プロトコル介入：アクセプタンス&コミットメント・セラピー（**ACT**）プログラム

ACTの公式マニュアル等を参考に治療マニュアルを作成した。**2~4**名のグループ治療とし、セラピスト**1**名が施行する。

【**ACT**プログラムの概要】週**1**回**120**分×全**6**回

	主なトリートメント・プロセス
第 1 回	疾患教育、創造的絶望、前庭リハビリテーション
第 2 回	創造的絶望、価値
第 3 回	アクセプタンス、コミットされた行為
第 4 回	脱フュージョン、コミットされた行為
第 5 回	文脈としての自己、コミットされた行為
第 6 回	今この瞬間との接触、コミットされた行為

共介入：

耳鼻咽喉科外来通常治療、精神科薬物療法は原則としてそのまま継続する。

主要評価項目・主要評価ポイント：

主要評価項目は**Dizziness Handicap Inventory**（**DHI**）日本語版の総得点とし、主要評価ポイントは治療終了**26**週後とした。

副次評価項目：

Vertigo Symptom Scale short-form（**VSS-sf**）とした。その他、不安・抑うつ、**QOL**等の副次評価を行った。（省略）

統計解析法：

Paired t検定や反復測定分散分析等の適切と考えられる統計解析を行う。また、効果サイズを算出する。なお、収集された結果に応じて仮説生成目的で事後的な解析を行う。

(2) 無作為化比較試験

(パイロット研究とほぼ同様の箇所は省略する)

介入群：パイロット研究と同様の ACT プログラム

対照群：前庭リハビリテーションのパンフレット

前庭リハビリテーション (VR) のパンフレットは先行研究[8]で用いられたパンフレットから、VR の部分を抽出し、日本の実情に合わせて翻訳したものをを用いる。

介入群、対照群：耳鼻科臨床管理 (通常診療)

耳鼻科臨床管理は、医師 (通常は耳鼻科医) によって行われるめまいに対する一般外来診療と定義し、診療内容に制限は全くない。

評価項目：パイロット研究と同様の尺度以外に、副次評価を行った。(省略)

目標症例数：

有意水準 5% (両側)、検出力 90% とし、パイロット研究および VR パンフレットの先行研究[8]より、DHI 変化量を介入群 26 点、対照群 8 点、標準偏差は両群とも 20 点とすると、サンプルサイズは各群 30 例、全体で 60 例となる。

解析方法：

主要評価項目に対して、混合効果モデルによる反復測定データ解析法 (MMRM) を用い、割付群と評価時点の交互作用により治療効果の群間比較を行う。その他はデータの型に応じて χ^2 検定、Student の t 検定、Mann-Whitney の U 検定を適宜用いるものとする。

倫理的事項：

なお、研究(1)(2)とも、本院の臨床試験倫理委員会 (IRB) にて承認されている。

4. 研究成果

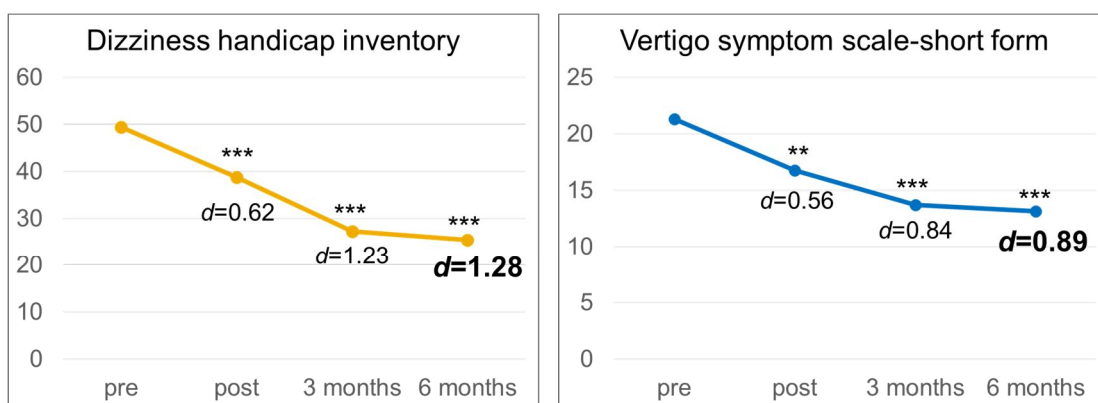
(1) 単群介入研究 (パイロット研究)

2017 年までに 29 例に対して介入を行った。29 例全員が ACT プログラムを完遂し、そのうち 2 例がプログラム後のフォローアップ期間に lost to follow-up となった。

29 例の年齢 (平均 [標準偏差]) は 44.7 [9.5]、男女比は 9 : 20、罹病期間は中央値 19 ヶ月、範囲 3 ~ 203 ヶ月であった。29 例のうち、増悪因子の数は、1 因子が 2 例、2 因子が 7 例、3 因子が 20 例であった。(この 20 例は 2017 年バナー学会定義の PPPD 診断基準と合致)

併存する前庭疾患は、メニエール病 11 例、良性発作性頭位めまい症 2 例、前庭性片頭痛 1 例、前庭神経炎 1 例、併存なし 16 例であった。併存する精神疾患は、広場恐怖症 5 例、パニック症 2 例、社交不安症 2 例、限局性恐怖症 1 例、併存なし 21 例であった。

主要評価項目である DHI、および VSS の 6 ヶ月後までの変化を下图に示す。効果量 Cohen's d の値も示した。



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, paired t-test (LOCF)
Cohen's d : effect size from pre-treatment

主要評価項目である DHI、および副次評価項目である VSS-sf ともプログラム前に比較して、プログラム後、3 ヶ月後、6 ヶ月後でいずれも有意に改善を認めた。プログラム前と比較した 6 ヶ月後の DHI の効果量は $d=1.28$ と大きな効果を認めた。

(2) 無作為化比較試験

パイロット研究の結果を受けて、無作為化比較試験の研究計画を立て、**2017年4月**より試験を開始した。その後、順調に症例登録が進み、**2019年度末**の時点で**54例**の無作為割付、介入が終了した。**2020年度**中に試験終了の予定であるが、**2020年春**の時点で新型コロナウイルス感染症の流行拡大が認められ、試験を中断中である。
中間解析を行わないため、試験終了後に解析を行う。

<引用文献>

1. Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Arch Intern Med.* 1993 Nov 8;153(21):2474-80.
2. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med.* 2008 Oct 27;168(19):2118-24.
3. Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract.* 1998 Apr;48(429):1131-5.
4. Yardley L, Putman J. Quantitative analysis of factors contributing to handicap and distress in vertiginous patients: a questionnaire study. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1992 Jun;17(3):231-6.
5. Furman JM, Jacob RG. Psychiatric dizziness. *Neurology.* 1997 May;48(5):1161-6.
6. Staab JP. Chronic subjective dizziness. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2012 Oct;18(5 Neuro-otology):1118-41.
7. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society. *J Vestib Res.* 2017;27(4):191-208.
8. Yardley L, Barker F, Muller I, Turner D, Kirby S, Mullee M, et al. Clinical and cost effectiveness of booklet based vestibular rehabilitation for chronic dizziness in primary care: single blind, parallel group, pragmatic, randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:e2237.
9. Staab JP. Behavioral aspects of vestibular rehabilitation. *NeuroRehabilitation.* 2011;29(2):179-83.
10. Schmid G, Henningsen P, Dieterich M, Sattel H, Lahmann C. Psychotherapy in dizziness: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jun;82(6):601-6.
11. Edelman S, Mahoney AE, Cremer PD. Cognitive behavior therapy for chronic subjective dizziness: a randomized, controlled trial. *Am J Otolaryngol.* 2012 Jul-Aug;33(4):395-401.
12. Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U, Magnusson M. One-year follow-up of cognitive behavioral therapy for phobic postural vertigo. *J Neurol.* 2007 Sep;254(9):1189-92.
13. 近藤真前. 慢性めまいに対する集団認知行動療法. *心身医学.* 2015 2015.01;55(1):55-61.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 近藤真前	4. 巻 58
2. 論文標題 慢性めまい治療における認知行動療法と前庭リハビリテーションの役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 517-523
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 近藤真前	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 慢性身体疾患に対するアクセプタンス&コミットメント・セラピー	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 認知療法研究	6. 最初と最後の頁 109-111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 近藤真前、清水謙祐、五島史行、北原紘、今井貴夫、橋本誠、下郡博明、池園哲郎、中山明峰	4. 巻 75
2. 論文標題 めまい症状尺度短縮版（Vertigo Symptom Scale-short form）日本語版の使用経験	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Equilibrium Res	6. 最初と最後の頁 489-497
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 近藤真前	4. 巻 32
2. 論文標題 アクセプタンス&コミットメント・セラピーにおけるマインドフルネス	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 605-608
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 近藤真前
2. 発表標題 慢性めまいに対する第2世代認知行動療法とアクセプタンス&コミットメント・セラピー
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤真前, 中山明峰, 蒲谷嘉代子, 福井文子, 三原丈直, 有馬菜千枝, 村上信五
2. 発表標題 耳鼻科外来における精神科診療：めまい診療における精神科医の役割
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤真前
2. 発表標題 慢性めまい治療における認知行動療法の役割
3. 学会等名 第58回日本心身医学会総会ならびに学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤真前, 中山明峰, 蒲谷嘉代子
2. 発表標題 慢性めまい（持続性知覚性姿勢誘発めまい）に対する認知行動療法によるQOL変化の検討
3. 学会等名 第76回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 近藤真前
2. 発表標題 うつ病とめまい症状の関連性
3. 学会等名 日本うつ病学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masaki Kondo, Wakako Igarashi, Keiko Ino, Toshitaka Ii, Sei Ogawa, Meiho Nakayama, Tatsuo Akechi
2. 発表標題 Long-term effectiveness of group acceptance and commitment therapy for chronic dizziness: a pilot single-arm study
3. 学会等名 ACBS WC14 Seattle (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 近藤真前、中山明峰、蒲谷嘉代子
2. 発表標題 持続性知覚性姿勢誘発ふらつき増悪因子と認知行動療法の効果との関連性
3. 学会等名 日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 近藤真前
2. 発表標題 慢性めまいに対するアクセプタンス& コミットメント・セラピーと従来型認知 行動療法
3. 学会等名 日本精神神経学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 近藤真前
2. 発表標題 慢性身体疾患に対するアクセプタンス&コミットメント・セラピー
3. 学会等名 日本認知療法学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Masaki Kondo, Kayoko Kabaya, Meiho Nakayama, Wakako Watanabe, Tatsuo Akechi
2. 発表標題 Feasibility and preliminary effectiveness of acceptance and commitment therapy combined with vestibular rehabilitation for persistent postural-perceptual dizziness
3. 学会等名 46th Congress of the International Neurotological & Equilibrimetric Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福島諒奈, 蒲谷嘉代子, 近藤真前, 今泉冴恵, 三原丈直, 中山明峰
2. 発表標題 難治性 BPPV に持続性知覚性姿勢誘発めまいを併発し認知行動療法にて症状が著明に改善した1症例
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤真前
2. 発表標題 身体症状および関連症群の治療導入 認知行動療法の立場から
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤真前
2. 発表標題 アクセプタンス&コミットメント・セラピーを病院臨床で活かす
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中山 明峰 (Nakayama Meiho) (30278337)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学研究科)・准教授 (23903)	
研究分担者	渡辺 範雄 (Watanabe Norio) (20464563)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	