

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K13329

研究課題名（和文）うつ病に対する認知行動療法の治療効果予測因子の検討

研究課題名（英文）Predictors of Treatment Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy for Depression

研究代表者

満田 大（MITSUDA, Dai）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：80782226

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：うつ病に対する治療法の一つである認知行動療法は有効でされているが、その効果には個人差がある。個人差が生じる要因の一つとして、うつ症状の改善の仕方と治療効果との関連が指摘されている。

本研究では、うつ病に対して認知行動療法を行った際に、どの時点でどのくらいのうつ症状の改善が認められると、認知行動療法終了時点の効果予測ができるのかを検討した。その結果、治療の折り返しを少し過ぎた、開始後10週時点のうつ尺度（QIDS）の得点が10点以下、もしくは開始時から10週までの得点減少率が62%以上だと、認知行動療法終了時の寛解（症状がほとんどない状態）を高確率で予測できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、うつ尺度であるQIDS得点と治療開始時からの得点減少率のいずれにおいても、認知行動療法の折り返しをすぎたあたりである、治療開始後10週時点が、認知行動療法終了時の効果予測するのに最適な週数と同定された。

このことは、認知行動療法開始から折り返し地点あたりにかけての一定のうつ症状の改善がその後の治療成績に関連することが示唆されたことを示している。また、10週までに十分な改善が認められない場合には、この時点でのQIDS得点や得点減少率が、治療方針の変更など臨床判断を下す際の一つの指標として活用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）： Cognitive-behavioral therapy, one of the treatments for depression, is considered to be effective, but its effectiveness varies from person to person. One of the factors that cause individual differences is the relationship between the way depressive symptoms improve and the effectiveness of the treatment.

In the present study, we examined how much improvement in depressive symptoms at what point in the course of cognitive-behavioral therapy for depression could be used to predict the effectiveness at the end of cognitive-behavioral therapy. The results suggested that a QIDS score of 10 points or less at 10 weeks after the start of treatment, which is a little after the turn of treatment, or a score decrease of 62% or more from the start to 10 weeks, predicted remission (almost no symptoms) at the end of cognitive behavioral therapy with high probability.

研究分野：臨床心理学

キーワード：うつ病 認知行動療法 治療予測因子

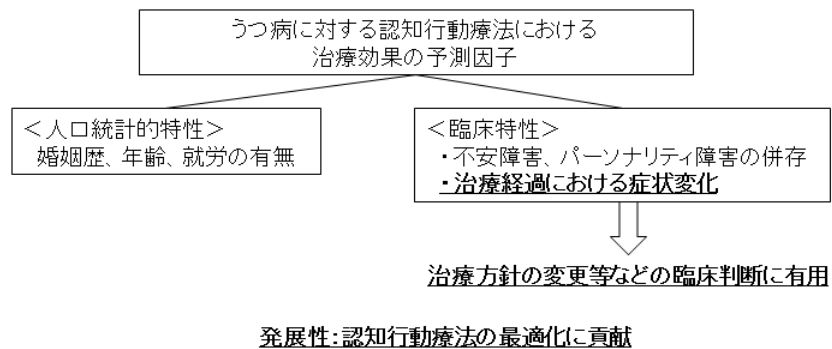
## 1. 研究開始当初の背景

うつ病に対する治療として、国内外のうつ病の治療ガイドラインでは、薬物療法と並んで、認知行動療法 (cognitive and behavioral therapy: CBT) が治療選択の1つとして推奨されている。認知行動療法は、患者の物事の捉え方 (認知) や行動のパターンに働きかけを行うことにより抑うつや不安の症状緩和を図っていく短期の精神療法である。申請者のグループや海外の報告では、うつ病に対する認知行動療法でおよそ 40%が寛解 (うつ症状がほぼ消失) に至っている (Dimidjian et al., 2006; Nakagawa et al., 2017)。しかしながら、認知行動療法を行ってもその効果は同等ではなく個人差が存在する。申請者はうつ病専門外来で研究調整やデータ管理に加えて、認知行動療法を十数例担当したが、改善例の一方で改善に至らない症例も経験した。治療効果の個人差に関連する因子として、これまでの先行研究から、人口統計的特性では婚姻歴や年齢、就労の有無がある (Fournier et al., 2009; Jarrett et al., 2013)。また、臨床特性では不安障害やパーソナリティ障害の併存が指摘されている (Forand et al., 2011; Fournier et al., 2008)。申請者は、認知行動療法における治療効果の予測因子である臨床特性のうち不安障害に着目し、不安障害の併存が転帰に関連することを公表した (心理臨床学研究 32, 183-192, 2014; 日本うつ病学会, 2014)。さらなる臨床特性として、回避性パーソナリティ障害の併存や活力の低下、うつ症状の自記式評価と観察者評価の乖離が認知行動療法における治療効果の予測因子となることが示唆された (うつ病学会発表, 2015)。

このような臨床特性の中でも、近年は治療経過における症状変化のあり方と治療効果を検討する研究がいくつか行われている (Lewis et al., 2012)。つまり、症状がどの時点でどの程度の改善があるかでその後の治療効果を予測するというものである。抗うつ薬の臨床研究では、内服開始後数週で症状の改善がみられると、その後の転帰も良好であるとの研究が散見されている。これを認知行動療法にも応用し、申請者らのグループによって行われた ECAM 研究 (Nakagawa et al., 2017) のデータを用いて、探索的にうつ病に対する認知行動療法の寛解群と非寛解群とで、症状変化がどのように異なるかを検討した。その結果、寛解群では認知行動療法開始から折り返し地点となる治療開始後 8 週までに、うつ尺度の得点が 10 点まで減少しているか、ベースラインからの得点が 55%以上減少していた。サンプル数が十分ではなかったが、治療前半での一定の症状改善がその後の経過に関連することが示唆された (日本うつ病学会, 2017)。こうした治療予測が可能になることで、治療がある時点で十分な改善が認められなかった場合に、治療方針の変更などの臨床判断を下す際の指針となることが期待される点で、臨床的に意義が高いと考えられる。

今後さらに精度の高い予測を行うには症例数の蓄積が必要であり、さらには、症状変化の特徴により治療効果を予測できるのかの検討や、ある時点で寛解と予測された患者群の長期的な予後の検討も必要である。

### 本研究の流れ



## 2. 研究の目的

本研究では、うつ病専門外来受診者を対象として、うつ病に対する認知行動療法における治療効果の予測因子に関して

(1) これまでの認知行動療法の症例を解析し、治療経過においてどの時点が治療効果を高い確率で予測できるのか、治療予測に最適な時点 (Week) の同定を目的として、うつ尺度の得点ならびにベースラインからの得点減少率によるカットオフ値の算出を行う。

(2) 認知行動療法のデータベースをもとに、数理モデルを使って症状の変化ごとの分類を試みる。さらに分類によって認知行動療法終了時の転帰を検討する。

(3) (1)(2)で予測された患者群の1年後の長期予後について検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究はうつ病に対する認知行動療法の無作為化比較試験であるECAM研究 (Nakagawa et al., 2017) と、うつ病に対する認知行動療法と支持的精神療法による神経活動と臨床指標の変化を検討したKatayama et al. (2020) の研究データセットを解析した。Katayama et al. (2020) のデータセットのうち、支持的精神療法が施行されたデータは本研究より除外した。対象者はDSM-IV の大うつ病性障害の診断基準を満たし、エントリー時点でハミルトンうつ病評価尺度により16点以上の中等度以上の抑うつ症状を認めた成人患者59名であった。認知行動療法は厚生労働省の認知行動療法マニュアルに基づき、通常の薬物療法と並行して原則週1回50分×16回で施行された。

治療効果の判定に際しては、認知行動療法開始後16週時点で寛解であると定義した。寛解の定義は16週時点でのQuick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report日本語版(以下QIDS)得点が5点以下の場合とした。QIDSは毎セッション実施し、対象者ごとのセッション数のばらつきを考慮し、毎回のvisitではなく認知行動療法開始からの週数(Week)での検討とした。

治療効果予測のためのQIDSのカットオフ値は、Week 2、4、6、8、10、12のQIDS得点ならびにベースラインから各Weekまでの得点減少率から、16週時点の寛解または非寛解をどの程度予測できるかをReceiver Operating Curve Analysis (ROC分析)により検討した。解析実施にあたっては陽性を非寛解、陰性を寛解と定義し、感度、特異度、Area Under the Curve (AUC)に加えて陽性的中率、陰性的中率を算出した。転帰を予測するために最適なWeekの同定は、非寛解を判別する陽性的中率とAUCが最も高いWeekを基準とした。

なお、本研究は研究実施機関の倫理委員会での承認後、対象者から書面による同意を得て実施された。

### 4. 研究成果

対象者59名のうち、16週間の認知行動療法の寛解群は19名(32.2%)、非寛解群は37名(62.7%)で、3名(5%)はセッション途中で脱落した。したがって、計56名を解析の対象とした。

QIDS得点に基づく寛解/非寛解を目的変数、QIDS得点ならびに得点減少率を従属変数としてROC分析を行った。QIDS得点での各Weekのカットオフ値はWeek 2が11点、Week 4が9点、Week 6が9点、Week 8が7点、Week 10が8点、Week 12が7点であった。各指標で最も高かったのは、感度ではWeek 8で0.95、特異度はWeek 8で0.97、陽性的中率はWeek 10で0.97、陰性的中率はWeek 8で0.94、AUCはWeek 10で0.97であった。各指標の中で非寛解を判別する陽性的中率とAUCが最も高いWeek 10のカットオフ値(=8点)を最適と判定した。Week 10の各指標は感度0.89(95% CI: 0.75, 0.97)、特異度0.95(95% CI: 0.74, 1.00)、陽性的中率0.97(95% CI: 0.85, 1.00)、陰性的中率0.82(95% CI: 0.60, 0.95)、AUC 0.97(95% CI: 0.93, 1.00)であった。

ベースラインから各WeekまでのQIDS得点減少率に関して、各Weekのカットオフ値は、Week 2が32%、Week 4が47%、Week 6が41%、Week 8が55%、Week 10が62%、Week 12で53%であった。各指標で最も高かったのは、感度ではWeek 10で0.79、特異度はWeek 10で0.97、陽性的中率はWeek 10で0.90、陰性的中率はWeek 8は0.93、AUCはWeek 10で0.90であった。各指標の中で非寛解を判別する陽性的中率とAUCが最も高いWeek 10のカットオフ値(=62%)を最適と判定した。Week 10の各指標は感度0.95(95% CI: 0.82, 0.99)、特異度0.79(95% CI: 0.54, 0.94)、陽性的中率0.90(95% CI: 0.76, 0.97)、陰性的中率0.88(95% CI: 0.64, 0.99)、AUC 0.90(95% CI: 0.79, 1.00)であった。

また、治療終了時の予測と長期予後との関連に関して、10週時点のQIDS得点から治療終了時に寛解と予測された24名のうち、治療終了1年経過後に実際に寛解であったのは16名(67%)であった。10週時点の得点減少率で治療終了時に寛解と予測された17名のうち、治療終了1年経過後に実際に寛解であったのは12名(71%)であった。

本研究の結果、QIDS得点と得点減少率のいずれにおいても、16週間の認知行動療法でのおよそ折り返しとなるWeek 10が治療予測に最適なWeekと同定され、治療の折り返しあたりでのうつ症状の一定の改善がその後の経過に関連することが示唆された。また、Week 10までに十分な改善が認められない場合に治療方針の変更など臨床判断を下す際の一つの指標としての臨床活用が期待される。

今後の展望に関して、症状変化のあり方を示す別の指標として“Sudden gains”の存在が指摘されている、これは、認知行動療法のセッション間でうつ尺度の得点が一定以上の割合で急激に改善することであり、Sudden gainsが認知行動療法中に生じると良好な治療結果が得られることが海外の研究で示唆されている(Andrews et al., 2020; Abel et al., 2016)。その意味でSudden gainsはうつ病に対する認知行動療法の効果促進因子と言える。しかし、わが国では症例報告レベルを除き、定量研究としてSudden gainsの検討はない。本研究によって、Sudden gainsが実際の治療効果に影響を与えるのかどうか、またSudden gainsがどのような背景によって生じるのかを明らかにすることは、均質性に乏しいうつ病のサブタイプに合わせた認知行動療法のさらなる最適化の判断に寄与できる点で、臨床的に意義が高いと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nariko Katayama, Atsuo Nakagawa, Chika Kurata, Yohei Sasaki, Dai Mitsuda, Shigetsugu Nakao, Sayuri Mizuno, Mire Ozawa, Yuko Nakagawa, Natsumi Ishikawa, Satoshi Umeda, Yuri Terasawa, Hajime Tabuchi, Toshiaki Kikuchi, Takayuki Abe, Masaru Mimura	4. 巻 10
2. 論文標題 Neural and Clinical Changes of Cognitive Behavioural Therapy Versus Talking Control in Patients With Major Depression: A Study Protocol for a Randomised Clinical Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-029735	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 満田大・野上和香・中川敦夫	4. 巻 5
2. 論文標題 治療抵抗性うつ病に対する認知行動療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 461-465
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 Nakao Shigetsugu, Nakagawa Atsuo, Oguchi Yoshiyo, Mitsuda Dai, Kato Noriko, Nakagawa Yuko, Tamura Noriko, Kudo Yuka, Abe Takayuki, Hiyama Mitsunori, Iwashita Satoru, Ono Yutaka, Mimura Masaru	4. 巻 20
2. 論文標題 Web-Based Cognitive Behavioral Therapy Blended With Face-to-Face Sessions for Major Depression: Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Internet Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/10743	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 満田大・中川敦夫
2. 発表標題 うつ病に対する認知行動療法における効果発現時期の予測因子の検討 - 治療中間時点におけるうつ評価尺度からの検討 -
3. 学会等名 日本認知療法・認知行動療法学会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------