

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25293150

研究課題名(和文)健康関連認知行動の変容を促すモバイルヘルスプログラムの開発と実証研究

研究課題名(英文)Development of a mobile health program to change health-related cognitions and behaviors

研究代表者

古川 壽亮(FURUKAWA, TOSHIAKI)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90275123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 8,900,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病にまつわる健康関連認知行動の変容を促す効果的なアプローチとして、認知行動療法が注目されている。しかし、認知行動療法は特別の訓練を要し施術可能な医療技術者が限られているため、多数の患者に提供することは困難である。そこでわれわれはスマートフォンを利用した普及型の認知行動療法を開発し、生活習慣病に関連した大きなリスクファクターの一つであるうつ病に対して標準治療とのあいだで比較する無作為割り付け比較試験を実施し、両者の有効性を比較し、各治療への適応の予測因子を検討した。

研究成果の概要(英文)：Cognitive-behavior therapy (CBT) is a promising approach to change health-related cognitions and behaviors. However, it can be administered by qualified and trained personnel, thus limiting its accessibility. We have therefore developed a smartphone-based CBT app and conducted a randomized controlled trial to examine its efficacy among patients with depression which is a significant risk factor for many life-style related diseases.

研究分野：臨床疫学

キーワード：健康関連行動変容

1. 研究開始当初の背景

うつ病は生活習慣病の発症のリスクファクターであり、発症した生活習慣病はうつ病を増加させ、そしていったん発症した生活習慣病に抑うつが重畳すると生活習慣病そのものの予後が悪化する。

うつ病に対しては薬物療法も精神療法も同等に有効である¹が、うつ病の中でも比較的軽症のものに対しては薬物療法の効果が期待されたほどではないことが明らかになってきた²。一方、精神療法についても軽症うつ病については効果が明らかでないというデータ³と、有効であるとするデータがある⁴。種々の精神療法のうち、有効性を示すエビデンスが最も揃っている精神療法は認知行動療法 (Cognitive-Behavior Therapy: CBT)⁵であるが、その習得には特別な訓練を要し、これを施術可能な医療技術者の数は限られている。診療ガイドラインでは軽症うつ病に対しては薬物療法一辺倒ではなく認知行動療法などの精神療法が推奨され^{6, 7}、患者の多くは薬物療法よりも精神療法を希望する⁸なかで、医療供給が患者の希望と必要に答えられていないことになる。

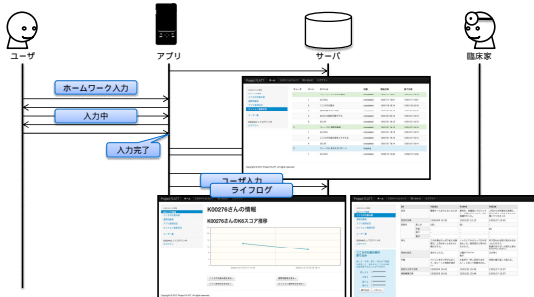
2. 研究の目的

そこでわれわれはスマートフォンを利用した普及型の認知行動療法を開発し、生活習慣病に関連した大きなリスクファクターの一つであるうつ病に対して標準治療とのあいだで比較する無作為割り付け比較試験を実施し、両者の有効性を比較し、各治療への適応の予測因子を検討する研究を開始した。

3. 研究の方法

平成 25 年度においては、われわれが開発しすでに日本で RCT で軽症うつ病に対して有効性を証明された認知行動療法マニュアルをベースに、スマートフォンによる普及型認知行動療法プログラムを開発した。また、平成 25 年度中にプログラムを完成し、京都大学病院などで 20 名程度の患者を対象に、操作性および受容性、効果を確認するためのオープン・パイロット試験を行った。

これらの結果を受け、アプリおよびサーバーのシステムを完成した。その構成は、以下の通りである。

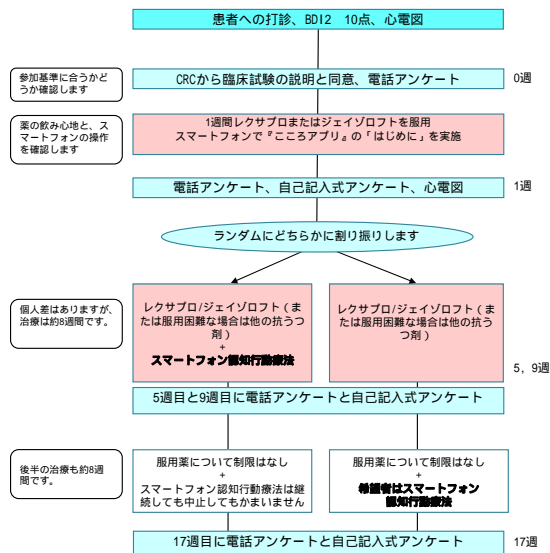


プログラムは 8 つのパート(心理教育(3 パー

ト)、行動活性化(2パート)、認知再構成(2パート)、まとめ(1パート))からなる。それぞれのパートには治療者は関わらないが、週1度メールによる励ましを行う。メールの励ましに要した時間も記録する。登場人物によるダイアログ形式で進み、課題には患者の入力が必要になる。導入部分を除く各パートは1週間が経過することと、各課題をクリアすることで次のパートに進むことができる。

		内容
はじめに		認知行動療法の説明、K6の説明、iPhoneへの入力の練習
セッション1	こころの仕組み図	認知行動モデルによるセルフモニタリング
セッション2	"	そのコツ:感情アラーム、時間のスライス、習慣化
セッション3	行動活性化	行動が変われば気分が変わる
セッション4	"	そのコツ:一人のできる活動から、小分けにする
セッション5	認知再構成	事実レンズ、%電卓
セッション6	"	友だち電話、いまマイク
エピローグ		ふりかえりと、未来へのトラブルシューティング

そして、平成 26 年度から、普及型認知行動療法対薬物療法の RCT の本試験を実施した。本試験のデザインは、以下の通りである。



本 RCT は、評価者盲検化、並行群間比較、多施設共同無作為割り付け臨床試験である。各施設での主治医および患者の負担を軽減し研究の内的妥当性を確保するため京都大学にコールセンターとデータセンターを設け、各病院に臨床試験コーディネーターを配置した。

主たる患者選択基準は

- 1) 同意時に 25 歳以上 55 歳以下の外来患者 (男女問わない)
- 2) 今回のエピソードのどこかで 2 週間以上大うつ病エピソードを満たしていた (PRIME-MD で確認)
- 3) 薬物治療抵抗性のうつ病患者 = エスシタ

ロプラムを除く一剤以上の抗うつ薬を十分量で合計 4 週間以上投与したが無反応あるいは部分反応である患者 (Thase & Rush の基準による Stage I, II, または III に相当する) (16)

4) 第 0 週時点の BDI-II が 10 点以上

5) スマートフォンの操作に慣れている人 (原則 iPhone 又はアンドロイド携帯を使用している患者) とした。

選択され、同意を得られた参加者に対し、1 週間のエスシタロプラム投与および iPhone を含む携帯端末による K6 得点入力を行ってもらい、エスシタロプラム投与に対し無あるいは部分反応 (PHQ-9 が 5 点以上) でエスシタロプラム服用に関して認容性があるもの、かつ、スマートフォン操作に問題がないものとそれ以外に分ける。それぞれの群を 1:1 で介入群と非介入群に無作為に割り付けた。割り付けは PHQ-9 得点によって層別割り付けを EDC システムによる中央コンピュータ割付でおこなった。

主要アウトカムは Personal Health Questionnaire-9、副次アウトカムは Beck Depression Inventory-II および Frequency, Intensity and Burden of Side Effects Rating である。PHQ-9 および BDI-II は抑うつの重症度を、FIBSER は副作用の重症度を測定する。同意取得時から 1 週、9 週、17 週後に京都大学健康増進行動学分野に設置された調査センターからの電話にて PHQ-9 と FIBSER 得点を評価した。

サンプルサイズは以下により、設定した。有意水準を両側 5%、検出力を 80% とし、効果量を 0.5 とすると主比較各群 63 名、126 名が必要である。第 1 週でエスシタロプラム/セルトラリン又はその他の抗うつ剤に割りつけられる群および割付までの脱落をあわせて、主比較群の 30% と想定し全体で 164 名のサンプル数が必要である。

検出すべき効果量を 0.5 とする根拠は、待機群との間の比較であるので、臨床的に有意な介入であるためには中等度の大きさの効果量 (Cohen 1988) を期待するためである。実際、『こころアプリ』のベースとなった認知行動療法プログラムは 1 対 1 の電話認知行動療法として実施された際には待機群との間で効果量 0.69 が観察され (Furukawa et al. 2012)、またスマートフォンではないがコンピュータやインターネットを利用した認知行動療法の系統的レビューでは急性期治療で 0.49 (So et al. 2013) または

0.78 (Andrews et al. 2010) と報告されていることから、0.5 程度の効果量を期待できると考える。

4. 研究成果

パイロット試験での被験者の感想は概ね好意的で、

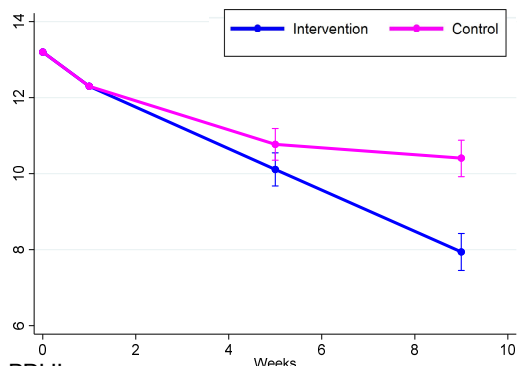
- 「説明が分かりやすく、助かりました。ありがとうございました」
- 「全体的にとっても分かり易かった。こころの仕組み図や週間活動表をこれからも継続していきたいが、途中で止めてしまいそう。定期的に記入することを通知してもらえると続けられそうな気がする。今後のアプリに期待している」
- 「夜子どもが寝静まった時に記入をするため、自分にも睡魔が襲ってくるため、正確なデータを記入出来ていないと感じる」
- 「今回のセッションで心の仕組み図の書き方が少し楽になりました。しかしながら、習慣化することができておらず、しばらくやっていませんでした。自分の気持ちが客観視できることがわかるので、頑張りたいです」
- 「携帯のアプリでこうして進められるのでとてもよいです。一つのセッションもちょうど良いボリュームでした」

以上より、本アプリの実施可能性は十分達成できていると判断した。

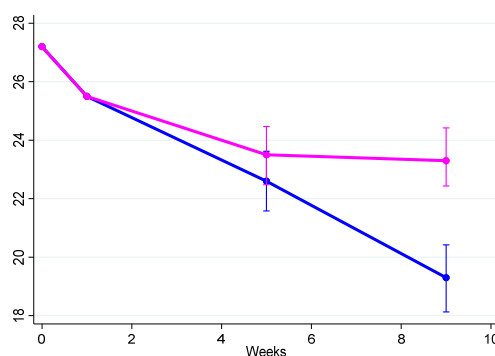
本研究では、平成 28 年 9 月までで合計 323 人の患者をスクリーニングし、164 人のうつ病患者をエントリーし、その追跡を完了した。主たる解析対象集団を対象に、主要アウトカムとして定義された繰り返し測定データについて、混合効果モデルによる群間比較を行った。その結果、スマートフォン認知行動療法追加群と、通常治療群の結果は、

	こころアプリ + 変薬 (n=81)	変薬のみ (n=83)	差
PHQ-9	7.94	10.41	-2.48 (-3.72 to -1.23) p=0.0001
BDI-II	19.3	23.3	-4.1 (-6.6 to -1.5) p=0.002
FIBSER	4.38	5.14	-0.76 (-1.58 to 0.05) p=0.07

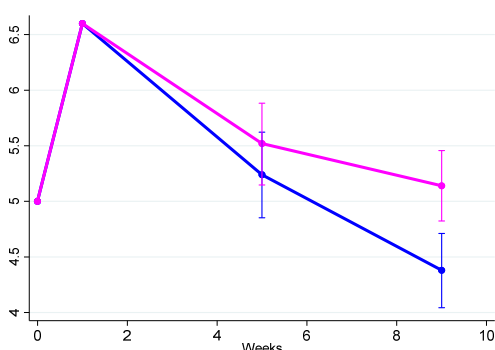
PHQ-9



BDI-II



FIBSER



抑うつ反応および寛解でみると、

	こころアプリ + 変薬(n=81)	変薬のみ (n=83)
寛解率	30.40%	16.30%
反応率	42.80%	21.80%

と、反応率寛解率ともに倍増していた。

以上より、本スマートフォン認知行動療法アプリは、うつ病に対して非常に有望な介入となっていると結論した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3件)

- Mantani A, Kato T, Furukawa TA,

Horikoshi M, Imai H, Hiroe T, Chino B, Funayama T, Yonemoto N, Zhou Q & Kawanishi N (2017) Smartphone Cognitive Behavioral Therapy as an Adjunct to Pharmacotherapy for Refractory Depression: Randomized Controlled Trial. **Journal of Medical Internet Research**, 19, e373.

- Furukawa TA, Horikoshi M, Fujita H, Tsujino N, Jinnin R, Kako Y, Ogawa S, Sato H, Kitagawa N, Shinagawa Y, Ikeda Y, Imai H, Tajika A, Ogawa Y, Akechi T, Yamada M, Shimodera S, Watanabe N, Inagaki M & Hasegawa A (2018) Cognitive and behavioral skills exercises completed by patients with major depression during smartphone cognitive behavioral therapy: Secondary analysis of a randomized controlled trial. **JMIR Mental Health**, 5, e4.
- Furukawa TA, Imai H, Horikoshi M, Shimodera S, Hiroe T, Funayama T & Akechi T (2018) Behavioral activation: Is it the expectation or achievement, of mastery or pleasure that contributes to improvement in depression? **Journal of Affective Disorders**, 238, 336-341.

[学会発表](計 1件)

- Furukawa TA (2017) Smartphone CBT in refractory depression: FLATT randomized clinical trial. International Congress of Cognitive Psychotherapy, Cluj-Napoca, Romania

[図書](計 0件)

[産業財産権]

- 出願状況(計 0件)
- 取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ

<http://ebmh.med.kyoto-u.ac.jp/flatt/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

古川 壽亮 (FURUKAWA, Toshiaki)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：90275123

(2)研究分担者

下寺 信次 (SHIMODERA, Shinji)
高知大学・医歯学系・准教授
研究者番号：20315005

渡辺 範雄 (WATANABE, Norio)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：20464563

米本 直裕 (YONEMOTO,Naohiro)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：90435727

山崎 信幸 (YAMASAKI,Nobuyuki)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：80511360

(3)連携研究者

(4)研究協力者