

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H01073

研究課題名(和文)全自動化インターネット認知行動療法による妊娠うつ病・産後うつ病の予防

研究課題名(英文)Prevention of pregnancy and postpartum depression by internet cognitive behavioural therapy.

研究代表者

西 大輔 (NISHI, Daisuke)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授

研究者番号：40450605

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 28,000,000円

研究成果の概要(和文)：妊婦向けに開発したスマートフォンを用いたインターネット認知行動療法(iCBT)プログラム(5～10分×6回)の周産期うつ病に対する予防効果を検討した。妊娠16～20週の妊婦5,017人をiCBT群(n=2,509)または一般情報提供群(n=2,508)にランダムに割り付け、妊娠32週と産後3ヶ月の時点でうつ病の新規発症を確認した。研究の結果、妊婦全体に対する予防効果は認められなかったが、介入前に軽度のうつ症状を持っていた妊婦に関しては周産期うつ病予防効果がある可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発されたインターネット認知行動療法のプログラムは、すべての妊婦に対するうつ病予防効果は示せなかったものの、妊娠16～20週時点で軽度のうつ症状を持つ妊婦に関しては妊娠末期および産後のうつ病予防に有効な可能性が考えられた。目立った副作用もないことから、このプログラムは協力企業によって2022年に無料サービスとして実装され実社会で妊婦が使用可能となっており、本研究には一定の社会的意義があったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The preventive effect of a smartphone-based internet cognitive behavioural therapy (iCBT) programme (6 sessions of 5-10 minutes) developed for pregnant women on perinatal depression was investigated. A total of 5,017 pregnant women between 16 and 20 weeks' gestation were randomly allocated to the iCBT group (n = 2,509) or the general information provision group (n = 2,508), and new onset of depression was identified at 32 weeks' gestation and three months postpartum. The study found no significant preventive effect for pregnant women as a whole, but a possible perinatal depression preventive effect was considered for pregnant women who had mild depressive symptoms prior to the intervention.

研究分野：精神保健学

キーワード：インターネット認知行動療法 妊娠うつ病 産後うつ病 予防

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

公衆衛生上の重要な課題として、周産期における母親のうつ病の予防が挙げられる。妊娠中のうつ病の有病率は、第1期7.4%、第2期12.8%、第3期12.0%と報告されており、産後うつ病の有病率は国によってかなりの差があるが17.7%と推定されている。周産期うつ病は本人の苦痛が強いことはもちろん、胎児期から思春期までの子どもの発達にも影響を与え、父親のうつ病の原因にもなり得る。そのため、周産期うつ病を予防することは重要である。

周産期うつ病を予防するための最も効果的なアプローチとして、心理的介入、とりわけ認知行動療法(CBT)が挙げられる。特にインターネット CBT (iCBT) は、アクセスしやすく、匿名性が高く、費用対効果が高い。

しかし、周産期うつ病に対する iCBT の効果に関するエビデンスは確立されていない。研究開始当初までに、普遍的な予防として周産期の抑うつ症状に対する iCBT の効果を調べたランダム化比較試験(RCT)は2件しかなく、大うつ病エピソード(MDE)をアウトカムとして評価したものはなかった。また、先行研究のうち有効性を示したプログラムは、10分間のセッションを44回(そのうち11回を妊娠中、33回を産後)に行うものであり、多くの妊産婦にとってこれほど多くのセッションに参加することは困難と考えられた。一方、最近のメタアナリシスによると、閾値以下のうつ病を治療するための iCBT のセッション数は6から12で、6が最も一般的であった。

さらに、別の研究では、iCBT が閾値下のうつ症状に対して予防的効果を持つことが報告されている。ベースライン時の心理的苦痛の程度によって iCBT の効果は異なる可能性があるが、これについては十分に検討されていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究の主な目的は、妊婦向けに開発したスマートフォンを用いた iCBT プログラム(5~10分×6回)の周産期うつ病に対する予防効果を検討することである。

## 3. 研究の方法

### 参加対象者の適格基準

株式会社エムティーアイが運営する妊婦向け情報配信アプリであるルナルナベビーのユーザーIDを持つ妊婦を対象に、以下の条件を満たす場合にRCTへの参加を呼びかけた。(1) 20歳以上、(2) 妊娠16~20週、(3) WHO Composite International Diagnostic Interview 3.0 (WHO-CIDI 3.0) のWebベースの自記式版で過去1カ月間にMDEと診断されていない、(4) WHO-CI 3.0 で双極性障害の生涯診断がない。

## 介入プログラム

妊婦のためのスマートフォンを用いた6モジュールのiCBTプログラムを開発した。プログラム内容は、(1)心理教育、(2)認知行動モデルに基づくケースフォーミュレーション、(3)行動活性化、(4)セルフコンパッション、(5)マインドフルネス、(6)問題解決法であり、6つのモジュールを週1回のペースで実施していただいた。

## アウトカム

### 主要評価項目

主要評価項目は、妊娠32週までに発症したMDEと産後3ヶ月までに発症したMDEである。追跡期間中のMDEの発症は、DSM-IV-TRの基準に従い、WHO-CIDI 3.0うつ病セクションのウェブ版自記式日本語版で評価した。このウェブ版は、MDEの臨床診断とよく一致することが報告されている(22)。参加者がベースライン後の妊娠32週または産後3ヶ月のいずれかにMDEエピソードを報告した場合、MDEインシデントが発生したものとみなした。参加者は、MDEエピソードの発症が起こった月を記載するよう求められた。

## ランダム化

適格基準を満たした参加者をランダムに介入群と対照群に1対1で割り付けた。独立した生物統計学者がコンピュータで作成した乱数表によって割り付けを行った。

## 統計手法

### 主解析

各参加者の追跡期間は、ベースライン調査からMDE発症までの月数、または追跡期間の終了(産後3ヶ月、または産後3ヶ月のフォローアップで脱落した場合は妊娠32週)のどちらか早い方とした。カプランマイヤー法を用いて妊娠32週と産後3ヶ月のMDEの累積発生率、および各追跡月でのイベント無し生存率を推定し、介入群と対照群との間で妊娠32週と産後3ヶ月のMDEの累積割合の差を解析した。MDEの発生率の群間差と推定ハザード比はCox離散時間ハザードモデルで分析した。intention-to-treat(ITT)解析を行った。

### サブグループ解析

ベースライン時の精神的苦痛の重症度によって、プログラムの有効性が異なる可能性があると考えられたため、ベースラインのK6スコアが4点以下の群と5点以上の群に分けて解析を行った。さらに、閾値以下のうつ症状を持つ人に特に有効である可能性を考えたため、post-hocでベースラインのK6スコアが5点から8点のサブグループについても解析を行った。統計解析は、SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY) および R 4.0.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行った。

## 倫理的および安全性に関する配慮

アプリからのデータ収集については、研究の目的を伝えた上で、すべての参加者からインフォームドコンセントを得た。参加は任意であり、理由の如何を問わずいつでも撤回できること、また撤回しても悪影響はないことを伝えた。さらに、ベースライン時に過去1ヶ月間のMDE、または生涯双極性障害の基準を満たした参加者には、精神科医を受診するよう促すメッセージを送った。

## 4. 研究成果

2019年11月から2020年3月にかけて招待メッセージを送った42,034人の妊婦のうち、合計5,128人(12.2%)の妊婦が本試験への参加に同意した。そのうち、111人が除外された(94人が過去1カ月にMDEの診断基準を満たし、17人が生涯双極性障害の診断基準を満たした)。残りの5,017名の参加者は、介入群(n=2,509)または対照群(n=2,508)にランダムに割り付けられた。

妊娠32週の追跡調査では、介入群1,598人(63.7%)、対照群1,787人(71.3%)が調査を完了した。産後3ヶ月の追跡調査では、介入群1,705名(68.0%)、対照群1,804名(71.9%)が調査を完了した。

介入群59名(2.35%)、対照群73名(2.91%)が、追跡調査中にMDEを新規に発症した。 Kaplan-Meier法を用いた推定無イベント生存期間は、介入群で13.70(標準誤差[SE]=0.39)週、対照群で13.65(SE=0.41)週であり、対照群と比較して介入群のMDEのハザード比(HR)は0.85(95%CI 0.61-1.20)、IPCW法による調整HRは0.84(95%CI 0.60-1.19)で有意差はなかった。

サブグループ解析では、ベースライン時に4点以下だった参加者のうちMDEを新規に発症したのは介入群で10人(0.86%)、対照群で6人(0.52%)だった。同様に、5点以上の参加者では、介入群で49名(3.63%)、対照群で67名(4.97%)がMDEを新規に発症した。5点以上8点未満では、介入群で10名(1.37%)、対照群で28名(3.81%)がMDEを新規に発症した。9点以上の参加者では、介入群39名(6.31%)、対照群39名(6.36%)でMDEの新規発症が報告されました。

対照群と比較して、介入群のMDEのHRは、ベースライン時のK6のスコアが4以下の参加者で1.76(95%CI 0.64-4.85)、5以上の参加者で0.77(95%CI 0.54-1.12)、5から8の参加者で0.38(95%CI 0.19-0.79)、9以上では1.04(95%CI 0.67-1.63)だった。

## プロセス評価

介入グループ参加者2,509名のうち、1,995名(79.5%)がモジュール1を、1,800名(71.7%)がモジュール2を、1,734名(69.1%)がモジュール3を、1,648名(65.7%)がモジュール4を、1,544名(61.5%)がモジュール5を、1,402名(55.9%)がモジュール6を完了した。介入群の参加者のうち、合計934名(37.2%)が6つのモジュールすべてを完了した。

本研究で開発された iCBT プログラムは、MDE の新規発症を有意に予防しなかった。しかし、ベースライン時の K6 のスコアが 5 点以上 8 点以下の群では、有意な予防効果が観察された。本プログラムは、閾値下のうつ症状を持つ妊婦においてのみ、周産期うつ病予防効果があることが示唆された。また本研究の限界として、すべてのアウトカムが自己報告であること、サンプルサイズが不十分であった可能性、脱落率が比較的高かったこと等があげられる。

主解析によって有意な効果が得られなかった理由として、本研究で開発された iCBT プログラムの効果量が想定より小さかったこと、研究参加者のプログラムへのコミットメントがあまり高くなかった可能性、研究参加者における MDE の発生率が比較的低かったこと等が考えられる。

一方、ベースライン時の K6 スコアが 5 点から 8 点の群における HR は 0.38 であり、優れた予防効果が示された。これは post-hoc の解析であるため慎重な解釈が必要であるが、重度のうつ症状を持つ人よりも閾値下のうつ症状を持つ人に対して、ガイドなしの iCBT は有効である可能性が考えられる。

本研究で開発された iCBT は、周産期 MDE の新規発症を予防する介入効果は認められなかった。しかし、閾値下のうつ症状を持つ妊婦においてのみ、周産期うつ病予防効果がある可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nishi Daisuke, Imamura Kotaro, Watanabe Kazuhiro, Obikane Erika, Sasaki Natsu, Yasuma Naonori, Sekiya Yuki, Matsuyama Yutaka, Kawakami Norito	4. 巻 76
2. 論文標題 The preventive effect of internet-based cognitive behavioral therapy for prevention of depression during pregnancy and in the postpartum period (iPDP): a large scale randomized controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 570 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13458	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 Hidaka Yui, Kawakami Norito, Watanabe Kazuhiro, Nishi Daisuke	4. 巻 1
2. 論文標題 The association between premenstrual syndrome before pregnancy and antenatal depression: A cross sectional study with prerecorded information	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports	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) 10.1002/pcn5.27	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 Obikane Erika, Sasaki Natsu, Imamura Kotaro, Nozawa Kyosuke, Vedanthan Rajesh, Cuijpers Pim, Shimazu Taichi, Kamada Masamitsu, Kawakami Norito, Nishi Daisuke	4. 巻 19
2. 論文標題 Usefulness of Implementation Outcome Scales for Digital Mental Health (iOSDMH): Experiences from Six Randomized Controlled Trials	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 15792 ~ 15792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph192315792	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 該当する
1. 著者名 Sasaki Natsu, Ikeda Mari, Nishi Daisuke	4. 巻 25
2. 論文標題 Long-term influence of unintended pregnancy on psychological distress: a large sample retrospective cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Archives of Women's Mental Health	6. 最初と最後の頁 1119 ~ 1127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00737-022-01273-1	査読の有無 有
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 Sasaki N, Obikane E, Vedanthan R, Imamura K, Cuijpers P, Shimazu T, Kamada M, Kawakami N, Nishi D.	4. 巻 5
2. 論文標題 Implementation Outcome Scales for Digital Mental Health (iOSDMH): Scale Development and Cross-sectional Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMIR Formative Research	6. 最初と最後の頁 e24332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/24332	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 該当する

1. 著者名 Sasaki Natsu, Akiyama Hiroto, Kawakami Norito, Nishi Daisuke	4. 巻 43
2. 論文標題 Preconception menstrual cycle disorder and antenatal depression: a cross-sectional study with prerecorded information	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 411 ~ 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/0167482X.2021.2010699	査読の有無 有
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 西大輔	4. 巻 63
2. 論文標題 周産期うつ病の疫学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神医学	6. 最初と最後の頁 489, 494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1405206317	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 Yasuma N, Narita Z, Sasaki N, Sasaki N, Obikane E, Sekiya J, Inagawa T, Nakajima A, Yamada Y, Yamazaki R, Matsunaga A, Saito T, Watanabe K, Imamura K, Kawakami N, Nishi D.	4. 巻 273
2. 論文標題 Antenatal psychological intervention for universal prevention of antenatal and postnatal depression: A systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 231, 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2020.04.063.	査読の有無 有
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 Sasaki N, Yasuma N, Obikane E, Narita Z, Sekiya J, Inagawa T, Nakajima A, Yamada Y, Yamazaki R, Matsunaga A, Saito T, Imamura K, Watanabe K, Kawakami N, Nishi D.	4. 巻 41
2. 論文標題 Psycho-educational interventions focused on maternal or infant sleep for pregnant women to prevent the onset of antenatal and postnatal depression: A systematic review.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 2, 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12155.	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 Nishi D, Imamura K, Watanabe K, Obikane E, Sasaki N, Yasuma N, Sekiya Y, Matsuyama Y, Kawakami N.	4. 巻 10
2. 論文標題 Internet-based cognitive behavioral therapy for prevention of depression during pregnancy and in the postpartum (iPDP): a protocol for a large scale randomized controlled trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e036482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-036482.	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 Haruna M, Nishi D.	4. 巻 74
2. 論文標題 Perinatal mental health and COVID-19 in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 502, 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13091	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 Yasuma N, Narita Z, Sasaki N, Obikane E, Sekiya J, Inagawa T, Nakajima A, Yamada Y, Yamazaki R, Matsunaga A, Saito T, Watanabe K, Imamura K, Kawakami N, Nishi D	4. 巻 8
2. 論文標題 Psychological intervention for universal prevention of antenatal and postnatal depression among pregnant women: protocol for a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Syst Rev	6. 最初と最後の頁 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13643-019-1238-7	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 1件）

1. 発表者名 Nishi D, Imamura K, Watanabe K, Kawakami N.
2. 発表標題 The effectiveness of smartphone-based cognitive behavioral therapy for prevention of antenatal and postpartum depression: a protocol for a randomized controlled trial.
3. 学会等名 40th the International Marce Society for Perinatal Mental Health (Virtual Meeting, Iowa, USA) (国際学会)
4. 発表年 2020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	渡辺 和広  (WATANABE Kazuhiro)  (60822682)	北里大学・医学部・講師    (32607)	
研究分担者	今村 幸太郎  (IMAMURA Kotaro)  (80722793)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・特任准教授    (12601)	

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
---------	---------