

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2017

課題番号：25705018

研究課題名（和文）感情障害への認知行動療法の統一プロトコルの有効性とその治療機序・神経基盤

研究課題名（英文）Efficacy, treatment mechanism, and neurological basis of unified protocol of cognitive behavior therapy for emotional disorders

研究代表者

伊藤 正哉 (Ito, Masaya)

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・室長

研究者番号：20510382

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 18,200,000 円

研究成果の概要（和文）：感情障害に対する診断横断的な治療のための統一プロトコル（UP）は、うつ病や不安症などの幅広い精神疾患に適用できる心理療法である。しかし、厳格な臨床試験によって、その有効性を検証する研究は存在しなかった。そこで本研究では、国立精神・神経医療研究センターの単施設において、症状評価を担当する評価者が介入条件をわからなくした上で、20週の介入期間を設定し、通常治療にUPを加えた介入群において、通常治療のみでUP治療を待機している対象群よりも、感情に困難を持つうつ病・不安症患者のうつ・不安症状が改善するかを検討することを目的とした。附属研究として治療機序および神経基盤の検討を副次的な目的とした。

研究成果の概要（英文）：The unified protocol for the transdiagnostic treatment of emotional disorders is a promising treatment approach that could be applicable to a broad range of mental disorders, including depressive, anxiety, trauma-related, and obsessive-compulsive disorders. However, no randomized controlled trial has been conducted to verify the efficacy of the unified protocol on the heterogeneous clinical population with depressive and anxiety disorders. The trial was designed as a single-center, assessor-blinded, randomized, 20-week, parallel-group superiority study in order to compare the efficacy of the combination of unified protocol and treatment-as-usual versus waiting-list with treatment-as-usual for patients with depressive and/or anxiety disorders. The primary outcome was depression at 21 weeks, assessed by the 17-item version of the GRID-Hamilton Rating Scale for Depression.

研究分野：臨床心理学

キーワード：うつ病 不安症 認知行動療法 統一プロトコル 神経基盤 治療機序 診断横断 感情

1. 研究開始当初の背景

うつ病や不安症は広く認められる精神疾患である。米国国民 9282 名を対象とした全国規模の国際併存症調査によると、不安障害と気分障害の生涯有病率はそれぞれ 28.8%、20.8%と高く、1 つの疾患への罹患が別の疾患発症の危険因子であることが示されている (Kessler et al., 2005)。日本においても不安障害やうつ病は比較的頻度の高い疾患であり、一般人口における調査では、日本人の約 8% (うつ病性障害 3.1%, 不安障害 5.3%) が過去一年のうちにこれらの疾患を体験しているという報告がある (Demeyttenaere et al., 2004)。

うつ病性障害と不安障害は診断分類において別の疾患であるが、臨床現場では高率に併存することが報告されている。実際にはプライマリケアやクリニックの臨床現場において、半分のうつ病患者は不安症状を伴うとの報告がある (Fava et al., 2008)。精神科クリニックにおいてでさえ、うつ病患者が併発させる不安障害の診断が見過ごされる傾向がある (Dunlop & Davis, 2008)。大うつ病性障害の外来患者では 40%以上が不安障害を併存させていると報告 (Melartin et al., 2002) され、順に全般性不安障害、パニック障害、社交不安障害が併存しやすい (Hasin, Goodwin, Stinson, & Grant, 2005)。

認知行動療法 (Cognitive Behavior Therapies) は精神疾患に対する心理療法であり、学習理論や認知理論に基づいた介入手順がプロトコルとして明確に記述されている治療法を指す。認知行動療法は精神疾患に対する治療法の中でも科学研究のエビデンスが最も確立された治療法である。例えば、コクラン協同計画等の代表的な診療ガイドラインによると、不安障害や大うつ病性障害といった感情障害 (Emotional Disorders) に対しては、認知行動療法が薬物療法に匹敵する第一選択の治療法として推奨されている。また、認知行動療法によって脳機能の変化が認められるなど、基礎研究によってもその理論的基盤が支持されつつある。その強力なエビデンスを背景として、現在の精神医療や臨床心理学においては、認知行動療法を広く普及させることが課題となっている。そのため、コンピューター支援型の療法など、低強度の手法が開発されている。これらは、“薄めて安価に”認知行動療法を普及させる試みと言える。その一方で、多くの精神疾患の治療に共通する介入法や、精神病理の根本メカニズムを明らかにし、高強度の心理療法の効率と効果を高めようとする研究アプローチがある。この“濃縮して万能型に”強度を高めて援助法を向上しようという、診断横断的 (Trans-diagnostic) 発想に基づく認知行動療法が開発され、現在その有効性の検証が進みつつある。臨床心理学の最前線では、この“診断にとらわれないアプローチ”が新しく有効な視点として受け入れられつつある。こうし

た背景から、認知行動療法の中で最も有効性が見込まれる介入原則・手順を、基礎研究の知見に基づく感情理論に依拠して凝縮させた統一プロトコル (Unified Protocol; UP) が開発された (Barlow et al., 2010)。UP は複数の精神疾患に共通する感情調整過程の不全に焦点を当てたモジュール群からなる治療プログラムであり、感情障害とされるさまざまな精神疾患に適用可能な治療法である。UP の有効性は高く、治療開始者の 71% は高い生活機能を回復させ、そうした効果は主診断だけでなく、併存疾患にまで及んでいたと報告されている (Farchione et al., 2012)。

2. 研究の目的

本研究は、不安障害とうつ病への最先端の認知行動療法である統一プロトコル (Unified Protocol; UP) の日本人における有効性を臨床試験により検討し、その治療機序と神経基盤を解明することを目的とした。概要は以下の通りである。

1. 評価者マスキングランダム化比較試験による不安障害とうつ病に対する UP の有効性の検討
2. 上記試験により得られる臨床データの解析を通じた UP の治療機序の解明
3. UP の有効性に関与する神経基盤と UP への治療反応性を予測する神経マーカーの同定

3. 研究の方法

概要: うつ病および不安障害の診断に該当し、軽症以上のうつ・不安症状を示す患者を対象とする。介入群には通常治療に加えて統一プロトコルを実施し、対照群には通常治療を継続し希望者には介入期間後に UP を提供する。この臨床試験では、機能的磁気共鳴撮像法 (fMRI) による撮像を行うことで UP の神経基盤を検討し、セッション毎に治療者・患者に対する自記式質問紙を実施し治療機序を検討する。方法論の詳細は Ito et al. (2016) にて公表済である。以下は臨床試験の方法を記載するが、臨床試験を進めるために予備試験等の既存のデータの解析や論文文化も本研究のなかで実施した。

デザイン: 評価者マスキング、並行群間、単施設、個人割付、通常治療への優越性検証のランダム化比較試験。ランダム化は最小化法を用い、割付比は 1:1 である。

臨床試験登録: NCT02003261、UMIN000030708

参加者: 20 歳以上で、上述の精神疾患の DSM-IV-TR 診断基準を満たし、GRID-HAMD で軽症 (8 点) 以上のうつ・不安症状を示す患者を対象とする。統合失調症や類縁疾患、物質関連障害、重篤な身体疾患等の存在など、UP の遂行に障害となる問題の有する者は除外する。目標症例数は当初 54 例としていたが、2016 年に公表された最新知見をもとに例数設計を再度行い、効果安全性

委員および倫理委員会の変更申請承認を経て、目標症例数を104例と変更した。

実施場所：国立精神・神経医療研究センター

評価項目：主要評価項目は21週時点でのGRID-HAMD17項目版で測定されるうつ・不安症状とした。副次評価項目は、21週その他覚的不安症状の重症度(HAM-A)、21週の臨床全般印象度-重症度(CGI-Severity)、21週の臨床全般印象度-改善度(CGI-Improvement)、21週の治療反応割合(21週のGRID-HAMDがベースラインに比べ50%以上の得点減少)、21週の寛解割合(21週のGRID-HAMDが7点以下)、ベースライン時に確認された精神科診断の21週時点での有無(SCID)とした。アセスメントは、介入条件についてマスキングされた独立評価者が実施する。また、脱落率、有害事象等について調べ、安全性を評価する。治療機序を検討するために、セッション評価票や心理尺度等のデータを系統的に収集した。

介入：介入群は通常治療に加えてUPを実施する。UPは週に一回、約60分で実施し、治療期間は12-18週である。治療は8つのモジュールから構成され、これらは様々な認知行動療法の中核要素を効果的な順序で構成したものである。具体的には、動機づけ高揚、感情の心理教育、非断定的気づき訓練、認知再評価、代替行動、内部感覚曝露、感情曝露、再発予防のモジュールから構成されている。簡潔に言えば、感情への曝露により症状生成パターンを修正する治療法である。

対照群では通常治療のみを継続する。対照する通常治療は、我が国の自然な臨床現場で実施されている薬物療法あるいは非系統的な精神療法とする。通常治療は研究的意義よりも、当該患者の臨床的意義が優先されるものであるため、本研究により通常の診療行為を制限することはない。

モニタリング：有害事象の予防や対応等の安全性管理のため、独立した外部機関の安全性モニター担当者(精神科医師)を置いた。治療では毎回、不安・抑うつ症状のモニタリングを行う。

脳画像データ：高磁場3テスラMRI(安静時の脳血流:fMRI、3D-ASL)、脳の構造画像:T1強調3D画像、拡散強調画像)

治療機序の検討に関わる指標：神経症傾向(EPQR-S)、不安感受性(ASI)、感情調整スキル(ERSQ)、感情曝露尺度(EES)、統一プロトコルの治療原理(TRUP)、信頼/期待(CEQ)、治療同盟(SRS)―治療者・患者評価、宿題遵守(HCS)、治療遵守(TAS)

4. 研究成果

これまで実施してきた予備研究の経験を踏まえ、ランダム化比較試験のための研究プロトコル作成を行い、倫理委員会の承認を得て(国立精神・神経医療研究センター倫理委員会承認番号A2013-092)、ClinicalTrial.govにおいて臨床試験登録を行った

(NCT02003261)。その他、ランダム化比較試験の進行のために必要となる様々な準備を行った。具体的には、慶応義塾大学クリニカルリサーチセンターが提供するWeb上での割付プログラムを利用することとし、試行を重ねて運用体制を整えた。独立評価者の訓練のために、評価者は専門の研修に参加し、当施設でも継続的に訓練を行った。治療者の訓練については、予備研究で実施してきた体制を継続し、毎週のスーパービジョンや録音したセッションの遵守評価を行ってきた。様々なデータを管理するために、データベースの構築を行った。附属研究として行う神経基盤についての検討については、評価項目や手法の確認を協同研究者と進めた。治療機序を検討するために、治療プロセスを検討するいくつかの尺度を厳密なバックトランスレーション手続きに基づき実施した。この中には、Emotion Regulation Skills Questionnaire、Anxiety Sensitivity Index-III、Homework Compliance Scale、Credibility and Expectancy Questionnaire等が含まれる。

2015年には、統一プロトコルで毎セッション実施時に使用されるOverall Anxiety Severity and Impairment Scale (Ito et al., 2015)とOverall Depression Severity and Impairment Scale (Ito et al., 2015)の信頼性と妥当性を検証する論文を公表した。また、治療機序を検討するための重要な尺度であるEmotion Regulation Skills Questionnaireの信頼性と妥当性を検証し、日本人における因子構造や疾患別の特徴を示した(Fujisato et al., 2016)。研究プロトコルについては、2016年にBMC Psychiatryに公表した。

研究期間を通して臨床試験を順調に継続させ、登録症例数は2018年3月31日までに101例に到達した。また、合計で54症例について脳画像の撮像を行った。臨床試験の他の運用面としては、評価者の評定者間一致度の算出や、第三者による介入治療のアドヒアランス評価を継続してきた。さらに、2017年には米国のUP研究所を訪れ、介入治療の適切な実施法や、より厳格な臨床試験の進め方についての意見交換をするとともに、米国で実施されている治療記録から直接学ぶ機会を得た。さらに、日本における統一プロトコルの臨床実践を、文化的考察を交えて、米国で出版されるハンドブックのチャプターの一部として執筆した。その他、当研究に関わる介入手法、病態理解、評価尺度等について論文、書籍、学会発表を通して公表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計13件)

1. Curtiss, J., Ito, M., Takebayashi, Y., Hofmann, (2018) Longitudinal Network Stability of the Functional

- Impairment of Anxiety and Depression, *Clinical Psychological Science*, 6, 325 – 334, <https://doi.org/10.1177/2167702617745640> 査読あり
2. Yamaguchi, K., Ito M, Takebayashi Y, (2017) Positive emotion in distress as a potentially effective emotion regulation strategy for depression: A preliminary investigation. *Psychology and psychotherapy*, doi10.1111/papt.12176. 査読あり
 3. Curtiss J, Klemanski DH, Andrews L, Ito M, Hofmann SG, (2017) The conditional process model of mindfulness and emotion regulation: An empirical test. *Journal of Affective Disorders*, 212 93-100 doi: 10.1016/j.jad.2017.01.027 査読あり
 4. Fujisato, H., Ito, M., Takebayashi, Y., Hosogoshi, H., Kato N., Nakajima, S., Miyamae, M., Oe, Y., Usami, S., Kanie, A., Horikoshi, M., Berking, M. (2016) Reliability and Validity of the Japanese Version of the Emotion Regulation Skills Questionnaire. *Journal of Affective Disorders*, 208, 145–152. 査読あり
 5. Ito, M., Okumura, Y., Horikoshi, M., Kato, N., Oe, Y., Miyamae, M., . . . Ono, Y. (2016) Japan Unified Protocol Clinical Trial for Depressive and Anxiety Disorders (JUNP study): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 16(1), 1-15. doi:10.1186/s12888-016-0779-8 査読あり
 6. Ito, M., Horikoshi, M., Kato, N., Oe, Y., Fujisato, H., Nakajima, S., . . . Ono, Y. (2016) Transdiagnostic and Transcultural: Pilot Study of Unified Protocol for Depressive and Anxiety Disorders in Japan. *Behavior Therapy*, 47(3),416-430.doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.beth.2016.02.005 査読あり
 7. Ito, M., Bentley, K. H., Oe, Y., Nakajima, S., Fujisato, H., Kato, N., Barlow, D. H. (2015) Assessing Depression Related Severity and Functional Impairment: The Overall Depression Severity and Impairment Scale (ODSIS). *PLoS One*, 10(4):e0122969.doi:10.1371/journal.pone.0122969 査読あり
 8. 加藤典子・伊藤正哉・他 10 名(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, 239–247, 査読あり
 9. Ito, M., Oe, Y., Kato, N., Nakajima, S., Fujisato, H., Miyamae, M., Kanie, A., Horikoshi, M., Norman, S. B. (2015) Validity and Clinical Interpretability of Overall Anxiety Severity and Impairment Scale(OASIS). *Journal of Affective Disorders*, 170, 217-224, doi: 10.1016/j.jad.2014.08.045. 査読あり
 10. 加藤典子・伊藤正哉・松岡豊・堀越勝 (2015) 曝露の導入とその効果増強：併存を呈する心的外傷後ストレス障害への統一プロトコル, 認知療法研究, 8, 222–223. 査読なし
 11. 伊藤正哉 (2015) 松下論文「不安を訴える 30 代男性との面接過程－感情を扱った認知行動療法の試み－」へのコメント. 明治大学心理臨床学研究, 87–89. 査読なし
 12. 伊藤正哉 (2014) 心的外傷後成長のプロセスと臨床家ができること. 最新精神医学, 19(2), 122–133. 査読なし

13. 中島俊・伊藤正哉・他9名(2013) 不安障害/うつ病性障害に対する新しい認知行動療法の潮流:診断横断的認知行動療法, 精神医学, 55, 1145-1154. 査読あり

〔学会発表〕(計 17 件)

1. Masaya Ito, Emotion and authenticity for healthy living, International Congress of Psychology, Tokyo, 20160725
2. Andrews, L. A., Carpenter, J. K., Curtiss, J. E., Nakajima, S, Oe, Y., Ito M., Hofmann, S. G: Unique and Interactive Effects of Anxiety Sensitivity and Distress Tolerance on Anxiety and Depression. Presented at the Anxiety SIG Expo at Association for Behavioral and Cognitive Therapies 49th Annual Convention, (March 2016)
3. Ojserkis, R., Carpenter J. K., Ito M., Hofmann S. G.: Affective Style as a Transdiagnostic Predictor of Symptom Severity of Emotional Disorders in a Japanese Sample. Anxiety and Depression Association of America, (March 2016)
4. 廣常秀人・伊藤正哉:トラウマへの心理療法:各技法、各派を超えて治癒に至る共通因子を探る、第15回日本トラウマティック・ストレス学会、仙台、20160520
5. Andrews, L. A., Curtiss, J. E., Nakajima, S, Oe, Y., Ito, M., Hofmann, S. G: Nonreactive Observation: A Moderated Mediation Model Examining Mindfulness Factors, Emotion Regulation Strategies, and Psychopathology. Anxiety and Depression Association of America , (December 2015)
6. 竹林由武・細越寛樹・伊藤正哉・他7名:感情表出の抑制傾向が認知行動療法による不安症状の改善に及ぼす影響:単群パイロット試験データを用いた治療反応性の予備的検討、日本認知・行動療法学会第41回大会、仙台、20151002
7. 竹林由武・伊藤正哉・藤里紘子・他8名:感情障害に対する診断横断的治療のための統一プロトコル:感情調整の観点から、日本認知・行動療法学会第41回大会、仙台、20151002
8. 堀越勝・伊藤正哉 (2014) 不安とうつへの診断横断的治療のための統一プロトコル, 第14回日本認知療法学会, 大阪, 2014年9月
9. 加藤典子・伊藤正哉・中島俊・大江悠樹・藤里紘子・宮前光宏・蟹江絢子・堀越勝:うつ病や不安症において神経症傾向は問題か?:併存および疾患重症度との関連. 日本認知・行動療法学会第40回大会、富山、20141101 - 20141103
10. 伊藤正哉・他8名:感情が大事:曝露療法としての統一プロトコル、日本認知・行動療法学会第40回大会、富山、20141101 - 20141103
11. 伊藤正哉・他9名:不安やうつのCBTを求める成人患者が発達障がいの特徴を伴う場合:感情調整不全に注目した創意工夫、日本認知・行動療法学会第40回大会、富山、20141101 - 20141103
12. 藤里紘子・伊藤正哉・加藤典子・中島俊・宮前光宏・大江悠樹・蟹江絢子・細越寛樹・堀越勝: Emotion Regulation Skill Questionnaire 日本版の作成および信頼性・妥当性の検討、第14回日本認知療法学会、大阪、20140913
13. 加藤典子・伊藤正哉・松岡豊・堀越勝:曝露の導入とその効果増強:併存を呈する心的外傷後ストレス障害への統一プ

ロトコル, 第 14 回日本認知療法学会,
大阪, 20140913

14. Masaya Ito, Noriko Kato, Yuki Oe, Fujisato Hiroko, Shun Nakajima, Mitsuhiro Miyamae, Masaru Horikoshi: Unified Protocol for Depressive and Anxiety Disorders in Japan: An open-label feasibility clinical trial. 8th International Congress of Cognitive Psychotherapy. Hongkong, 20140624-20140627
15. 伊藤正哉・武藤崇：C B Tにおける診断横断アプローチは何をもたらすか、第 13 回日本認知療法学会、東京 20130824
16. 伊藤正哉：統一プロトコルは何をもたらすか、第 13 回日本認知療法学会、東京、20130824
17. 伊藤正哉：不安を伴ううつ病に対する診断横断的な認知行動療法：感情調整に注目して、第 13 回日本認知療法学会、東京、20130825

〔図書〕(計 8 件)

1. Ametaj, A.A., Wong-Sarver, N., Anakwenze, O., Ito, M., Rattner Castro, M., & Potluri, S. (2017) Cross-cultural applications of the Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders. In T. J. Farchione & D. H. Barlow (Eds.), Applications of the Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders. New York, NY: Oxford University Press.
2. 伊藤正哉 (2017) 異動後の一時的な不適応による不眠と不安 野村俊明・堀越勝 (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 2017.
3. 伊藤正哉 (2017) 不安に関する統計資料 野村俊明・堀越勝 (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 2017.

4. 伊藤正哉 (2016) 全般不安症 下山晴彦・中嶋義文(編) 公認心理師必携 精神医療・臨床心理の知識と技法 医学書院 pp.248-249.
5. 伊藤正哉 (訳) (2016) 9. コンピテンス評価と治療成果の研究 大野裕・堀越勝・中野有美 (監訳) A. Winston, R. N. Rosenthal, & N. Pinskyer 動画で学ぶ支持的な精神入門[DVD 付] 医学書院 pp.217-232.
6. 伊藤正哉 (2015) 精神疾患と自己, 松井豊・櫻井茂雄 (監修・編) スタンダード自己心理学・パーソナリティ心理学, ナカニシヤ出版, pp.188-206.
7. 伊藤正哉, 堀越勝 (監修・執筆) 不安とうつの統一プロトコル: バロウ教授によるクリニカルデモンストレーション. 診断と治療社, 2014.
8. 岩壁茂・伊藤正哉・細越寛樹 (監訳・訳) Leslie S. Greenberg (著) : エモーション・フォーカスト・セラピー入門. 金剛出版, 2013.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

「うつと不安についての認知行動療法」
http://cbt.ncnp.go.jp/cbt/trial_up

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
伊藤 正哉 (ITO, Masaya)
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・室長
研究者番号：20510382
- (2) 研究分担者 なし
- (3) 連携研究者 なし
- (4) 研究協力者 なし