

第 102 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

境界性パーソナリティ障害の薬物療法の標準化を目指して

平島 奈津子, 岡島 由佳, 衛藤 理砂, 上島 国利

(昭和大学医学部精神医学教室)

はじめに

私たちは 2002 年から厚生労働省委託研究の「境界性パーソナリティ障害 (以下 BPD) の新しい治療システム開発」における分担研究として「BPD の薬物療法に関する研究」に携わり、「BPD の薬物療法ガイドライン案」を作成した。

現在、本邦では BPD の診断で保険適用をもつ薬剤は存在しない。この事情は海外でも同様である。しかし、その反面、内外の調査では BPD の薬物療法が広く行われていることが知られている。そのような状況で、本邦の事情に則した薬物療法の標準化治療を提示することは必要であると考えられた。

本稿では、BPD の薬物療法に関する研究や治療全般に関する動向を紹介した上で、私たちが作成した「BPD の薬物療法ガイドライン案」の骨子を提示したいと思う。

BPD の薬物療法研究

表 1⁷⁾ は、1980 年にアメリカ精神医学会 (以下 APA) による精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版で初めて BPD の診断名が登場した後に報告された、BPD に対する薬物療法の無作為化対照試験 (以下 RCT) のほぼすべてを記載したものである。一見して明らかなように、非常に限られた報告数である。これは、他の疾患に比して BPD の薬物療法が困難な問題を抱えていることを暗に示唆していると考えられる。

表 2 は、Gunderson, J.G. (2001)⁶⁾ が指摘した

BPD の薬物療法における問題点をまとめたものである。BPD 患者の状態は状況に影響を受けやすく、安定した状態が続いていた患者が治療者の休暇、もしくは恋人や家族との喧嘩などによって一挙に不安定になることはよく経験される。このような状況依存性は真の薬効評価を難しくする。おまけに、患者自身の薬効評価と精神科医の薬効評価がしばしば一致せず、薬効は一時的、部分的であるため、治療状況は混乱し、次々に薬剤を追加して多剤併用を招いたり、不必要な薬剤がいつまでも投与されたりする危険性がある。これは、BPD 患者が過量服薬や薬物乱用などの問題行動を起こしがちであることを鑑みると憂慮すべき問題である。さらに、BPD 患者では、しばしば、内的な攻撃性や「悪い対象」を治療者や薬剤に投影するため、BPD 患者は副作用に敏感であり、アドヒアランス不良を招きやすい。これらのことは、臨床実践ばかりでなく、RCT 実施をも困難にすることは容易に想像できる。

ところで、限定された薬物療法研究のエビデンスとして、近年、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (以下 SSRI) のフルオキセチン¹²⁾ とフルボキサミン¹¹⁾、非定型抗精神病薬のオランザピン^{4,15)}、気分調整薬のバルプロ酸ナトリウム⁸⁾ が RCT にてその有効性を示唆されている。しかし、いずれの薬剤においても、BPD の気分調節障害 (不機嫌・気分易変性・かんしゃくなど) には十分な効果が得られていない点は興味深い。三環系抗うつ薬のアミトリプチリン¹³⁾ は抑うつには効

表1 BPDの薬物療法の無作為化対照試験 (RCT)

著者	薬剤	効果
Goldberg, et al. (1986)	thiothixene	認知障害・関係念慮・不安・強迫症状改善
Montgomery (1987)	ミアンセリン	自殺企図の頻度に有意差なし
Cowdry & Gardner (1988)	アルプラゾラム	衝動性増悪
	trifluoperazine	不安・抑うつ改善 (脱落例 1/2)
	カルバマゼピン	衝動性改善, 3/16 例で抑うつ誘発
	tranylcypromine	気分・衝動性改善
Soloff, et al. (1986, 1989)	ハロペリドール	GAS・抑うつ・不安・認知・精神病様症状・衝動性改善 抑うつに対する効果はアミトリプチリンより優っていた
	アミトリプチリン	関係念慮・衝動性増悪, 特異的な効果はみられず
Links, et al. (1990)	リチウム	抑うつは改善せず 怒りと希死念慮改善
Soloff, et al. (1993)	ハロペリドール	6ヶ月の追跡調査で改善継続せず
Salzman, et al. (1995)	fluoxetine	抑うつ気分・怒り改善
Zanarini, et al. (2001, 2004)	オランザピン	認知・衝動性・対人関係改善
Rinne, et al. (2002)	フルボキサミン	気分易変性改善 (抑うつ効果なし)
Frankenburg, et al. (2002)	バルプロ酸ナトリウム	衝動性・怒り・対人過敏性改善 (脱落 60%)
Zanarini, et al. (2003)	omega-3-fatty acid	攻撃性・抑うつ改善
Bogenschutz, et al. (2004)	オランザピン	衝動性改善
Hollander, et al. (2005)	バルプロ酸ナトリウム	衝動的な怒り改善 気分易変効果なし
Tritt, et al. (2005)	lamotrigine	怒り改善
Nickel, et al. (2005)	topiramate	怒り改善
Nickel, et al. (2006)	アリピプラゾール	怒り・抑うつ・不安・認知障害改善

(平島: Bulletin of Depression and Anxiety Disorders, 4(1); 7-9, 2006 を一部改変)

表2 BPDの薬物療法の問題点

1. 薬物療法の標的症状の多くは状況 (治療状況を含む) 依存性がある
2. BPD 患者自身の薬効評価と専門家のそれが一致しない
3. 薬効はしばしば部分的, 一時的である
4. 薬物療法は患者の投影 projection の道具 (媒介) になる
5. 薬物療法医と精神療法医とを分ける split treatment では治療状況で患者の split が再現されやすい
6. 薬物乱用, 大量服薬が生じる危険性がある

(Gunderson, J., 2001)

果がなく, かえって衝動性が増悪したとの報告がある。衝動性の増悪は, ベンゾジアゼピン系抗不安薬 (以下 BZP) においても報告されている⁵⁾。

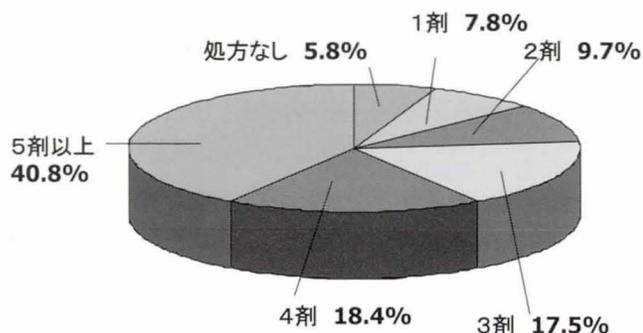
BPDの薬物療法の現状調査

このような研究状況にもかかわらず, 国内外の薬物療法現状調査^{3,9)}により, 80~90%のBPD患者に対して薬物療法が実施されていることが明らかとなっている。

Zanarini, M.ら¹⁴⁾は, 1992年~1995年の期間において, McLean Hospitalの女性入院BPD患者290名を追跡調査した結果, 図1右のような多剤併用が6年間ほぼ変わらない割合でみられたと報告している。薬剤の種類としては, SSRIが67.9%, 三環系抗うつ薬が51.4%, BZPが43.1%, 定型抗精神病薬が37.6%, 炭酸リチウムが25.9%などであった。なお, これらのデータは, APAによる「BPDの治療ガイドライン」¹⁾が提唱される以前のものであることを念頭におく必要はあるだろう。

図1の左は, 上島ら⁹⁾の2003年6月~7月の

上島ら, 2005



Zanarini M, et.al., 2004

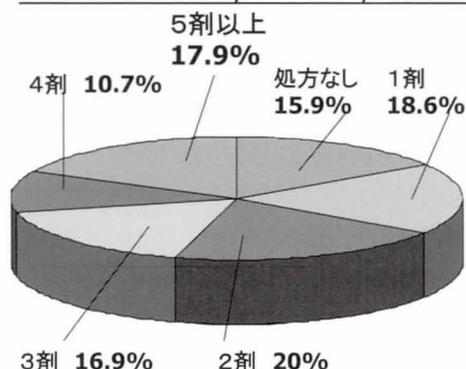


図1 BPDの薬物療法における多剤併用の現状

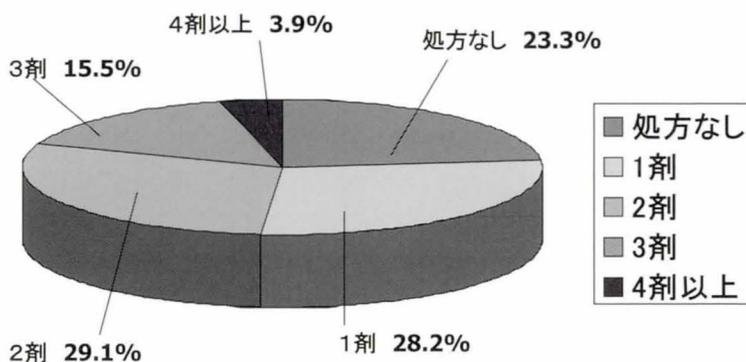


図2 BPDの薬物療法におけるベンゾジアゼピン系抗不安薬の多剤併用の現状 (上島ら, 2005)

期間に実施した全国アンケート調査による、本邦における女性外来BPD患者103名についてのデータであるが、前述のZanariniらの調査と同様に、多剤併用が高率であることがわかる。薬剤の種類としては、BZPが76.7%、定型抗精神病薬が43.7%、SSRIが37.9%、非定型抗精神病薬が28.2%、気分調整薬が20.4%、三環系抗うつ薬が12.6%などであった。

図2は、上島らの同調査で、BZPに限定した

多剤併用状況をまとめたものである。これには睡眠薬として投与されたものも含まれるが、2種類以上のBZPを投与している症例は実に48.5%にもものぼった。

すなわち、国内外を問わず、BPDの薬物療法では、多剤併用が目立ち、薬剤の種類においても、RCTで衝動性の増悪が示唆されているにもかかわらず、BZPや三環系抗うつ薬が高率に使用されているという問題が浮き彫りとなった。

BPD 治療に関する海外の動向

前述したように、2001年に、APAによって「BPDの治療ガイドライン」が提唱された。当初、エビデンスが希薄な状況でのガイドライン作成に関して、その危険性や是非が論じられたが、臨床現場に与えるメリットがデメリットよりも上回るかの判断が下され、その作成が着手されたと聞く。同ガイドラインにおいて、薬物療法は、精神療法の追加治療として位置づけられ、3種の代償不全徴候に分けて述べられている。すなわち、感情調整不全障害には、第一選択薬としてSSRI、もしくはSNRIなどのそれに準ずる薬剤を、第二選択薬として気分調整薬を推奨している。衝動・行動制御不全症状には第一選択薬としてSSRI、認知・知覚的な症状には第一選択薬として低用量の抗精神病薬を推奨している。

BPDの病因論として、遺伝子やジェンダーなどの生物学的要因と、劣悪な環境やトラウマ体験などの心理社会的要因などが複雑に絡み合っていると認識されるようになってきているため、その治療も複数の治療法を併用したマルチコンポーネントなものが適用されるようになっており、RCTで有効性が示唆された報告がみられるようになってきている。その代表的なものはLinehan, M.¹⁰⁾らの弁証法的認知行動療法(DBT)と、Bateman, A. & Fonagy, P.²⁾の精神分析的ダイケアである。前者は個人療法、集団療法、電話相談、チームミーティングなどを組み合わせた治療で、特に自己破壊的衝動行為の是正に優れた効果をあげている。後者は精神分析的な個人療法、集団療法、サイコドラマ、コミュニティーミーティングからなり、治療は熟練した精神科医のスーパービジョンを受けながら看護師が行っている。このように、近年は、その治療効果の高さから、入院治療よりもアウトリーチ医療にその力点がかけられる傾向にあるようだ。

2006年4月、ロンドンにて、専門家だけではなく、ユーザー（患者やその家族）も協同で企画し参加した、初めてのBPDの国際カンファレンスが開かれた。国際的な動向として、BPDの診

断をユーザーに率直に伝え、治療や研究の情報を共有し、協同して治療にあたるという気運が高まっているような印象を受ける。そこには、BPDにまつわるスティグマの解決に向けた動きも関与してくるのではないと思われる。

薬物療法ガイドライン案の骨子

2004年、厚生労働省委託研究の分担研究として、私たちは、わが国の現状に合った「BPDの薬物療法ガイドライン(案)」(後述)を提唱した。その理由のひとつとして、前述した本邦における「BPDの薬物療法」の全国調査によって多剤併用療法が多く、しかもRCTで不安・衝動性の増悪や依存性形成などの問題が指摘されているBZPの使用が高率である現状が明らかになったことがある。また、APAのガイドラインが発表された後、SSRIによるアクチベーション・シンドローム(不安・焦燥の増悪)、若年者における自殺の増加が表面化し、「SSRIが必ずしも第一選択薬として適切ではない」という議論が本邦の臨床家の間でもちあがっていることがある。

私たちは、ガイドラインが訴訟などの混乱を臨床現場に招くことを危惧し、「断り書き」を作成した。また、SSRIに関しては、第一選択薬として推奨する一方で、アクチベーション・シンドロームや若年者における自殺の増加について注意を喚起し、また、慎重投与が望まれる薬剤としてBZPならびにメチルフェニデートをとりあげた。

私たちが作成したガイドライン案の骨子は次の通りである。

(1) 断り書き

本ガイドラインは、わが国における標準的で平均的なBPDの薬物療法の治療指針を推奨し、解説したものとなっている。しかし、これはあくまでも診療の参考にするための一般的な指針を述べたものにすぎず、すべての患者に適用できるものではない。日常の臨床はさまざまな要因が刻一刻と変化しながら患者の治療に影響を与えるような場であるため、臨床に携わる医師は、そのような複雑な状況を鑑み、自分自身の責任におい

て臨床的判断をし、治療実践を行わなければならない。

したがって、本ガイドラインに記載された勧告は訴訟などの法的判断の根拠（エビデンス）にすることはできず、また、本ガイドライン作成者はガイドライン使用から生じうるいかなる問題の責任も負うことはできないことを予めお断りしておきたい。

(2) 臨床運用ガイドライン

- ① 次の場合に BPD に対して薬物療法を実施する。
 - ・ 著しい情動調節障害、自己破壊的衝動行為、認知障害、解離症状などを呈した場合。
 - ・ 併存する精神障害（DSM-IV-TR における I 軸障害）が存在する場合。
- ② 全体的なマネジメントの中で薬物療法を位置づける。
 - ・ 薬物療法は補助的なものであり、薬物療法だけで治癒は望めない。
 - ・ 薬物療法の実施は病状が安定する（退行が改善する）までの一時期と考える。
 - ・ 薬物療法以外の治療法（家族療法、集団療法、デイケア、認知行動療法、弁証法的行動療法、精神分析的な精神療法など）を併用する方が望ましい。
- ③ 患者との意識的・言語的な協力関係を築く。
 - ・ 患者が治療の主体性や責任を自覚するように働きかける。
 - ・ 薬剤の期待される効果、効果発現までの時間、副作用、代替薬物の情報について繰り返し説明する。
 - ・ 薬剤の効果を判定する難しさを伝え、良好なコンプライアンスを得るために、患者の協力を仰ぐ。
 - ・ 標的症状と薬剤を患者と話しあって決定する。
 - ・ 服薬に対して特異な反応を起しやすいため、患者の意見を適宜聞きながら処方する。
- ④ 薬効は一時的・部分的であるので、中期的改善もしくは状態が中期的に変わらない場合は薬剤を漸減・中止するなどの整理が必要である。
- ⑤ 薬を服用することや処方されることについて、

または、処方する医師に対する気持ちを話し合うようにする。

⑥ 過量服薬・依存・乱用を予防する。

a) 心理教育と服薬指導

- ・ 薬剤の副作用、過量服薬・乱用などの危険性などの心理教育を繰り返し行い、患者と薬剤について話し合う。
- ・ 患者の合意が得られたなら（註：患者は‘管理（支配）’されることを嫌うことを念頭においておく）、家族やデイケアなどで服薬管理をする。
- ・ 他の治療を併用している場合は、カンファランスなどにより、患者の情報を他の治療者と共有する。

b) 薬剤の種類と投与方法

- ・ 心毒性の少ない安全性の高い薬剤を使用する。
- ・ 単剤療法が望ましい。
- ・ 長期処方避ける。
- ・ 頓用薬は慎重に投与し、残薬が多量にならないよう配慮する。

(3) 第一選択薬として推奨される薬剤

第一選択薬として、エビデンスの強さと安全性から、少量の非定型抗精神病薬もしくは SSRI が推奨される。特に、認知のゆがみや精神病様症状に対しては少量の非定型抗精神病薬が推奨される。ただし、SSRI はかえって不安・焦燥が高まることがあり、特に若年者における自殺企図との因果関係が完全には否定されていないことから、特に投与初期や増量時は十分な観察と心理教育が必要である。

RCT で有効性が確認されているバルプロ酸ナトリウムは、その有害事象から第一選択薬としないが、第一選択薬が無効な場合には、過量服薬などに十分留意しながら、第一選択薬からの置換を徐々に行う。なお、バルプロ酸ナトリウム以外の本邦で市販されている気分調整薬は、未だ十分な有効性が確認されていない。

(4) 慎重投与が望まれる薬剤

BZP は依存形成や乱用を招きやすく、また、退行促進的に働き、不安焦燥を増悪するおそれがあるので、その投与は慎重に行うことが望ましい。

メチルフェニデートは依存形成や乱用を招きやすいので、その投与は慎重に行うことが望ましい。以上。

おわりに——今後の課題

BPDの薬物療法が広く実施されている中で、標準化された薬物療法が提示されることは有益であると思われる。今後の課題として、本邦における研究報告や臨床知見が積み重ねられていく必要がある。たとえば、BPDの診断に関して、双極性障害II型や複雑性外傷後ストレス障害などとの鑑別が課題となるかもしれない。また、BPDでは併存障害が多いが、併存するI軸障害がある場合の薬物の効果に関する研究は寡少である。

私たちが作成した「BPDの薬物療法ガイドライン案」ができるだけ多くの臨床家の眼に触れ、ご意見をいただけることを期待している。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 158 (10), Supplement, 2001
- 2) Bateman, A., Fonagy, P.: Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: an 18-month follow-up. *Am J Psychiatry*, 158; 36-42, 2001
- 3) Bender, D.S., Dolan, R.T., Skodol, A.E., et al: Treatment utilization by patients with personality disorders. *Am J Psychiatry*, 139; 741-746, 2001
- 4) Bogenschutz, M.P., Nurnberg, H.G.: Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*, 65; 104-109, 2004
- 5) Cowdry, R.W., Gardner, D.: Pharmacotherapy of borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 45; 111-119, 1988

- 6) Gunderson, J.G.: *Borderline Personality Disorder: A Clinical Guide*. American Psychiatric Press, Washington D.C., 2001

- 7) 平島奈津子: 境界性パーソナリティ障害の薬物療法. *Bulletin of Depression and Anxiety Disorders*, 4 (1); 7-9, 2006

- 8) Hollander, E., Swann, A.C., et al: Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 162; 621-624, 2005

- 9) 上島国利, 平島奈津子, 衛藤理砂ほか: BPDの薬物療法に関する研究. 境界性人格障害の新しい治療システムの開発に関する研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費平成14-16年度研究報告書. p.14-16, 2005

- 10) Linehan, M.M., Tutek, D.A., Heard, H.L., et al.: Interpersonal outcome of cognitive behavioral treatment for chronically suicidal borderline patients. *Am J Psychiatry*, 151; 1771-1776, 1994

- 11) Rinne, T., van den Brink, W., Wouters, L., et al.: SSRI treatment of borderline personality disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 159; 2048-2054, 2002

- 12) Salzman, C., Wolfson, A.N., et al: Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 15; 23-29, 1995

- 13) Soloff, P.H., George, A., et al.: Paradoxical effects of amitriptyline on borderline patients. *Am J Psychiatry*, 143; 1603-1605, 1986

- 14) Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Hennen, J., et al.: Mental health utilization by borderline personality disorder patients and axis II comparison subjects followed prospectively for 6 years. *J Clin Psychiatry*, 65; 28-36, 2004

- 15) Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R.: Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blinded, placebo controlled study. *J Clin Psychiatry*, 62 (11): 849-854, 2001