

特集 最近のうつ病の病型と治療

難治性うつ病に対する認知行動療法

井上 和臣

【目的】難治性うつ病に対する認知行動療法について概観した。

【方法】難治性うつ病を対象とした「古典的」認知行動療法と「新世代」認知行動療法による最近の臨床試験を検索した。難治性うつ病に関する治療アルゴリズムをもとに、うつ病全般の治療における認知行動療法の位置づけを提案した。

【結果】「古典的」認知行動療法について、難治性うつ病の第2ステップ治療として認知療法と薬物療法の効果を比較した研究では、増強あるいは変更のいずれの方法をとっても、有意差を認めなかった。青年期の難治性うつ病に対して薬物療法の変更と認知行動療法の追加を検証した研究では、認知行動療法の追加による治療反応率が高い傾向を示した。認知行動療法に非定型抗精神病薬を追加した難治性うつ病の研究では、併用により有意な改善を認めた。わが国の研究では、難治性うつ病の薬物療法に集団認知行動療法を加えた場合、抑うつ症状と社会機能に有意な改善が見られ、治療終了後1年にわたって効果が持続した。一方、「新世代」認知行動療法を適応外とも言える難治性うつ病に試みた研究として、認知行動分析システム精神療法（CBASP）については、抗うつ薬からCBASPへの変更がCBASPから抗うつ薬への変更より有意に効果的であった。弁証法的行動療法（DBT）の技能訓練を集団療法として実施したところ、改善がみられ、少数例では寛解も得られた。マインドフルネスに基づく認知療法（MBCT）に関する複数の研究は、対照群を設定していないが、非常に良好な結果を示した。

【結論】抗うつ薬不応性の難治性うつ病に対して、認知行動療法は重要な治療選択となりうる。認知行動療法による初期治療を、うつ病全般に対する第1ステップ治療として位置づけることを提案した。

<索引用語：難治性うつ病，認知行動療法，認知行動分析システム精神療法，弁証法的行動療法，マインドフルネスに基づく認知療法>

1. はじめに：自験例から

著者は、以前に、反復性うつ病性障害の症例に対する認知療法について報告したことがある⁹⁾。「職場に復帰できるようになりたい」という主訴で受診した40歳代の男性は、2年前から続く第4回病相のため自宅療養を余儀なくされていた。外来において、職場復帰と復帰後の再燃防止を治療目標とした認知療法を開始した。「私にはできそうもない」という自動思考を同定し、「私は良い仕事をしなければならない」、「私は他人に頼ってはならない」という信念を仮定し、認知的概念化

図を作成した。認知的概念化に続いて、行動の活性化を図り、問題解決技法を適用し、復帰時に悪影響を与えうる信念の修正に利益・不利益分析を用いた。復帰当初の目標設定には尺度化の技法を応用した。職場復帰後は当面する問題に対し段階的課題設定法、ロールプレイによる合理的反応の導出、責任の分担、再帰属法を試みた。認知療法終結時には、治療で得たものを確認することで再燃防止に資するようにした。しかし、まもなく軽躁病相が出現し、うつ病相に移行した。リチウム療法を開始したが、うつ病相が再発した。その後

はりチウム療法の継続により安定が得られた。患者は睡眠時間のセルフ・モニタリングを続け、気分変動には認知療法で学んだことを活用していた。

この症例は、難治性（治療抵抗性）うつ病か、うつ病性障害か双極性障害か、という診断上の問題とともに、認知療法による急性期治療は有効か、認知療法に有害事象はないか、認知療法は再燃・再発防止に有用か、といった治療上の問題を提起する。

2. 難治性うつ病：気分障害治療ガイドライン

難治性うつ病は、気分障害治療ガイドライン¹⁷⁾では、「診断が的確で、かつ薬物治療も現在の標準的方法に従い的確に行われているにもかかわらず効果がみられないか、極めて不十分な場合」と定義されている。研究上の定義としては、「imipramine 200 mg/日以上を6週間以上投与して、うつ病評価尺度で50%以上の改善がない場合」という例示がある。

海外の研究で用いられた定義は、「推奨されている用量（少なくとも imipramine 150 mg/日あるいは相当量）の抗うつ薬による治療を、最低4週間実施しても、反応がみられない単極うつ病」、「選択的セロトニン再取り込み阻害薬 citalopram（初期用量を20 mg/日とし、4週までに40 mg/日に増量し、さらに6週までに60 mg/日とする）を用いた12週間（最長14週間）の薬物療法によっても寛解（あるいは反応）が得られなかった大うつ病性障害」、「選択的セロトニン再取り込み阻害薬（少なくとも fluoxetine 40 mg/日あるいは相当量）による治療を、少なくとも8週間実施しても、なお臨床的に有意なうつ病と診断される大うつ病性障害」と、一様ではない。

気分障害治療ガイドライン¹⁷⁾では、難治性うつ病に対して、第1ステップ（これまで用いた抗うつ薬の増量）から第7ステップ（電気けいれん療法）までの治療アルゴリズムが提示されている。また、無作為化対照試験（randomized clinical trial, RCT）によりうつ病全般への有効性が証明されている認知療法や対人関係療法は、難治性う

つ病に対してもいくつかのオープン試験で効果が認められているので、治療アルゴリズムのどの段階でも精神療法は併用すべきである、と付記されている。

3. 難治性うつ病に対する認知行動療法

2002年に発表された難治性うつ病の治療に関する系統的レビュー¹⁸⁾によると、919件の研究から最終的には17件のRCTが選別されたものの、非機能的認知に関わる認知行動療法などの精神療法の効果を評価したものは皆無であった。

以下に、難治性うつ病の認知行動療法に関する最近の研究を紹介する。

Thase, M.E. ら (2007)¹⁹⁾ は、SSRI (citalopram) 抵抗性の大きいうつ病性障害に対する第2ステップの治療として、認知療法と薬物療法の有効性を比較した。12週間の citalopram 治療 (4,041例) で寛解の得られなかった大うつ病性障害患者1,439例 (36%) が、増強 (augmentation option) あるいは変更 (switch option) からなる7種類の治療を選択した。認知療法での増強は65例、他の薬物療法による増強は117例、認知療法への変更は36例、他の薬物療法への変更は86例が希望した。認知療法は、最初の4週間は週に2回、残りの8週間は週1回の頻度で、全16回実施した。他の薬物療法による増強には buspirone などを、他の薬物療法への変更には sertraline や venlafaxine などを用いた。治療効果は Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) および Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS) により、治療0, 2, 4, 6, 9, 12週の時点で判定した。その結果、HRSDが7点以下の寛解については、認知療法による増強 (23.1%) と他の薬物療法による増強 (33.3%) の間に有意差がなかった。認知療法への変更 (25.0%) と他の薬物療法への変更 (27.9%) との間にも有意差を認めなかった。

Brent, D. ら (2008)²⁾ は、SSRIによる初期治療に反応しなかった青年期のうつ病性障害において、薬物療法の変更と認知行動療法の追加が抑

うつ症状の改善をもたらすかどうかを検討した。8週間のSSRI治療に無反応のうつ病性障害患者(12~18歳)334例を4群(他のSSRIへの変更,他のSSRIへの変更と認知行動療法との併用,venlafaxineへの変更,venlafaxineへの変更と認知行動療法との併用)に無作為に割り付けた。認知行動療法(認知再構成法,行動活性化法,社会生活技能訓練,問題解決訓練など)は1回60~90分,全12回実施した。このうち3~6回は家族セッションとした。治療効果は,Clinical Global Impressions-Improvement Subscale,Children's Depression Rating Scale-Revised(CDRS-R)により,治療0,6,12週の時点で判定した。その結果,認知行動療法を加えず薬物療法の変更を行っただけの場合(40.5%)に比べ,薬物療法の変更を行うとともに認知行動療法を追加した場合(54.8%)の反応率が高かった。他のSSRIへの変更(47.0%)とvenlafaxineへの変更(48.2%)には差がなかった。

Chaput, Y.ら(2008)³⁾は,2種類の抗うつ薬に不応性のうつ病性障害において,非定型抗精神病薬であるquetiapineあるいはプラセボを,認知行動療法に併用した場合の有効性を検討した。うつ病性障害の患者に対し3週間の抗うつ薬とリチウム療法との併用療法を実施し,このリチウム増強療法に反応した5例などを除く患者22例を,認知行動療法にquetiapineあるいはプラセボを併用する2群(各11例)に無作為に割り付けた。認知行動療法としては,Beckの認知療法に社会生活技能とリラクゼーションの訓練を加えたものを,週1回,1回60分以上,全12回,個別に実施した。治療効果はHRSDにより,治療0,3,4,6,8,10,12週の時点で判定した。その結果,治療を完了したのは,quetiapineと認知行動療法との併用が10例であったのに対し,プラセボと認知行動療法との併用では5例であった。一次評価項目(HRSD)で評価した場合,quetiapineと認知行動療法との併用(治療前23.5点→治療後16.0点)では有意な改善がみられたが,プラセボと認知行動療法との併用では有意な変化はな

かった。二次評価項目のなかでは,Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaireで測定した生活の質が,quetiapineと認知行動療法との併用により有意に改善した。

Matsunaga, M.ら(2010)¹²⁾は症状だけでなく社会機能にも着目し,薬物療法に集団認知行動療法を加えることにより,難治性うつ病(軽症)患者の抑うつ症状と社会機能に改善がみられるかどうか,さらに治療終了後1年間にわたって効果が持続するかどうかを検討した。難治性うつ病患者43例に対し,毎週90分,全12回の集団認知行動療法(各5~6名)を実施した。治療効果は,Global Assessment of Functioning scale(GAF),HRSD,Dysfunctional Attitudes Scale(DAS),Automatic Thoughts Questionnaire-Revised(ATQ-R)などにより,治療前,治療終了時,治療終了1年後に判定した。その結果,治療導入例(43例)における寛解(HRSD:7点以下)と反応(HRSD:50%以上の減少)は,それぞれ,48.8%と41.9%であり,治療終了例(38例)では,それぞれ,55.5%と47.4%であった。また治療終了例では,GAF(治療前60.18点→治療後67.00点)は有意に増加し,HRSD(治療前14.2点→治療後8.2点),DAS,ATQ-Rは有意に低下した。追跡できた20例では,抑うつ症状,社会機能,非機能的認知に対する効果が持続していた。

4. 難治性うつ病に対する認知行動療法:

新たな動向

以下にあげるのは,認知行動療法の領域で近年注目されている新たな治療法である。それぞれ治療対象に特徴があり,難治性うつ病の治療を最初から意図したものではない。適応外とも言える難治性うつ病への応用のなかには,対照群を設定していないものも含まれるが,今後に期待をいだかせる試みである。

1) 認知行動分析システム精神療法

McCullough, J.P. Jr.¹⁴⁾によって慢性うつ病に

表1 難治性うつ病に対する認知行動分析システム精神療法と弁証法的行動療法

	Nefazodone → CBASP			CBASP → Nefazodone		
	反応	寛解	合計	反応	寛解	合計
治療完了例	21 (40)*	13 (25)	34 (64)	14 (25)	16 (28)	30 (53)
治療導入例	13 (21)	22 (36)	35 (57)	12 (15)	21 (27)	33 (42)

*例 (%) (文献 15 をもとに作成)

	集団 DBT 技能訓練		待機	
	前	後	前	後
HRSD	16.90**	11.30	18.89	17.11
BDI	27.90	15.10	27.44	25.89

**点 (文献 8 をもとに作成)

対する治療法として開発された認知行動分析システム精神療法 (cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, CBASP) を, Schatzberg, A.F. ら (2005)¹⁵⁾ は難治性うつ病に試み, 抗うつ薬あるいはCBASPに反応しなかった慢性大うつ病性障害 140 例を対象にクロスオーバー試験を実施した。12 週間の nefazodone/CBASP 不応例に対して, CBASP/nefazodone による 12 週間の治療を行った。Nefazodone の用量は 100~600 mg/日, CBASP は 4 週目までは週 2 回, 以後は週 1 回とした。治療を完了したのは 110 例であった。その結果, 治療導入例の分析において, nefazodone から CBASP への変更により治療への反応と寛解が得られた例 (57%) が, CBASP から nefazodone への変更での反応・寛解例 (42%) との間に有意な差異を認めた (表 1)。

2) 弁証法的行動療法による技能訓練

弁証法的行動療法 (dialectical behavior therapy, DBT) は Linehan, M.M.¹¹⁾ により境界性パーソナリティ障害にみられる自傷行為・自殺企図の緩和を目的に開発されたものである。DBT では曝露法や認知修正法などの認知行動的技法が用いられる。その一つである技能訓練を Harley, R. ら (2008)⁸⁾ は難治性うつ病の治療に適用し, 至適用量の抗うつ薬にもかかわらず症状が続いていた大うつ病性障害 24 例を対象に, 毎週各 90 分の治療を, 集団療法として 16 回実施した。抗う

つ薬は用量を固定した。治療完了は 19 例 (集団 DBT 技能訓練 10 例, 待機 9 例) であった。その結果, 集団 DBT 技能訓練では, HRSD が 16.90 点から 11.30 点へ, Beck Depression Inventory (BDI) が 27.90 点から 15.10 点へ低下した。寛解が得られたのは集団 DBT 技能訓練群の 3 例だけであった (表 1)。

3) マインドフルネスに基づく認知療法

Segal, Z.V. ら¹⁶⁾ の開発したマインドフルネスに基づく認知療法 (mindfulness-based cognitive therapy, MBCT) には, 「古典的」認知療法にはないマインドフルネス訓練が導入されている。訓練では, 意識の流れの中に現れる思考を明瞭に認識するように, しかしその妥当性を吟味しないようにという教示がなされる。訓練の過程には, 思考から距離を置くこと, そして思考は必ずしも現実の反映ではなく心の産物にすぎないと認識することが含まれる。「古典的」認知療法が変化を重視するのに対し, MBCT では受容が強調される。また MBCT は一般的には寛解期にあるうつ病の患者を対象として実施される。

Kenny, M.A. と Williams, J.M.G. (2007)¹⁰⁾ は MBCT の適応を拡大し, 抗うつ薬あるいは認知行動療法あるいは両者に反応しなかった大うつ病性障害 (45 例) と双極性障害・うつ病相 (5 例) の患者 50 例を対象とした。対象のうち, 抗うつ薬の併用は 37 例 (74%), 認知行動療法による

表2 難治性うつ病に対するマインドフルネスに基づく認知療法

治療完了例 (n=46)	治療前	治療後
BDI	24.3点	13.9点
BDI (0~9点)	0例	20例
(文献10をもとに作成)		
治療導入例 (n=55)	治療前	治療後
BDI	23.95点	14.60点
寛解例: BDI (10点未満)		16例 (29%)
反応例: BDI 50%以上減少		21例 (38%)
(文献5をもとに作成)		

治療歴は34例(68%)に認めた。治療はそれぞれ14例(最大)からなる集団に対し、各120分の治療を8回実施した。その結果、治療を完了した46例におけるBDIは、治療後には13.9点にまで低下し、とくにBDIが9点以下にまで減少した寛解例は20例にのぼった(表2)。

同様にEisendrath, S.J.ら(2008)⁵⁾も、少なくとも2つの抗うつ薬で寛解しなかった55例を対象にMBCTを実施した。治療は、各7~12例からなる6つの集団に対し、毎週各120分の治療を8回実施した。抗うつ薬については用量の変更は可とした。治療を完了したのは51例(93%)であった。その結果、治療に導入した55例についてみると、治療後にBDIは14.60点となり、とくにBDI10点未満の寛解は29%で得られた。また、BDIが50%以上減少したのは38%であった(表2)。

5. 難治性うつ病：

診断基準と認知行動療法ガイドライン

難治性うつ病の診断に関してWijeratne, C.とSachdev, P. (2008)²⁰⁾は、「難治性うつ病とは、少なくとも8週間にわたって、寛解を維持できない状態である」という基準を提案している。ここで、寛解とは、抑うつ症状がみられないか、きわめてわずかであること(HRS D:8点未満)、および機能障害がみられないか、きわめてわずかであることをいう。難治性とは、うつ病の亜型にふさわしい、少なくとも2つの身体的および/ある

いは心理的治療が適切になされていることに対するものでなければならない、とされる。適切とは、各治療が完全に実施されていること(薬物療法:投与期間と用量)、治療に対するアドヒアランス、治療の忍容性をさしている。

難治性うつ病に対する認知行動療法の治療ガイドラインとして、松永ら¹³⁾は下記のいずれかに該当する場合、抗うつ薬とともに認知行動療法を併用することを推奨している。

1. 作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を至適用量投与したが、十分な反応を示さない。
2. リチウムなどの増強療法を行ったが、十分な改善がみられない。
3. 上記の薬物療法によって改善した後に再燃または再発がみられる。

また、上記の場合において、認知行動療法を施行する際は次のような条件を満たすことが望ましいとしている。

1. 薬物療法と組み合わせて実施する。
2. 治療者は認知行動療法のトレーニングを十分に受けている。
3. 治療頻度および期間は、1~2週に1回、12セッション以上とする。

6. 認知行動療法の適応：

軽症から中等症・重症のうつ病まで

アメリカ精神医学会の診療ガイドライン(2000年改訂版)¹⁾では、「患者が望むなら、軽症例の初

- ・ 第7ステップ 電気けいれん療法
- ・ 第6ステップ その他の薬物の追加投与
- ・ 第5ステップ 抗精神病薬の追加投与
- ・ 第4ステップ 甲状腺ホルモンの追加投与
- ・ 第3ステップ リチウムの追加投与
- ・ 第2Cステップ 抗うつ薬の変更
- ・ 第2Bステップ 抗うつ薬の増量
- ・ 第2Aステップ 抗うつ薬による増強
- ・ 第1ステップ 認知行動療法による初期治療

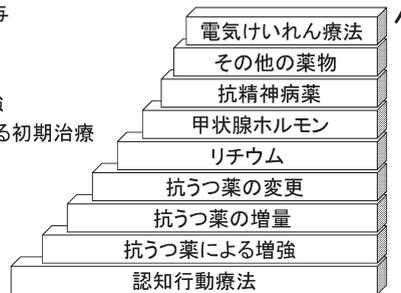


図1 うつ病の適正治療に向けて

期治療として抗うつ薬療法を選択してもよい。抗うつ薬療法は中等症から重症の患者に対して実施すべきである。[「軽症から中等症では、特殊な精神療法単独の初期治療を考慮してもよい。この場合、患者の意向が重要な要因となる」とされていた。その根拠となったのは、薬物療法、認知療法、対人関係療法、プラセボを比較したアメリカ国立精神保健研究所 (NIMH) の多施設共同研究^{6,7)}である。認知療法は軽症のうつ病にはプラセボに優る効果が認められたが、中等症から重症例では有効性が確認できなかった。

しかし、DeRubeis, R.J. らの研究 (2005)⁴⁾では、治療者の経験・技量が高水準であるという条件つきではあるが、中等症から重症のうつ病 (HRSD: 20 点以上) に対する初期治療においても、認知療法は薬物療法と同等の効果を有することが示されている。

7. おわりに：うつ病の適正治療に向けて

難治性うつ病の問題は基本的にはうつ病の治療全体に関わる課題でもある。図1には、難治性うつ病の治療アルゴリズムとして提案されている7つのステップ¹⁷⁾を若干修正し、認知行動療法による初期治療を、うつ病全般に対する第1ステップ治療として位置づけたものである。認知行動療法を実施できる施設や精神科医を増やすことは必

ずしも容易ではないが、認知療法・認知行動療法の診療報酬化がなされた今、多くのうつ病患者に対し治療初期から認知行動療法などの非薬物療法を提供できる可能性が広がってきたと言えよう。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision). *Am J Psychiatry*, 157; 1-78, 2000 (Supplement)
- 2) Brent, D., Emslie, G., Clarke, G., et al.: Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: The TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*, 299; 901-913, 2008
- 3) Chaput, Y., Magnan, A., Gendron, A.: The co-administration of quetiapine or placebo to cognitive-behavior therapy in treatment refractory depression: A preliminary trial. *BMC Psychiatry*, 8; 73, 2008
- 4) DeRubeis, R.J., Hollon, S.D., Amsterdam, J.D., et al.: Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 409-416, 2005
- 5) Eisendrath, S.J., Delucchi, K., Bitner, R., et al.: Mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression: a pilot study. *Psychother Psychosom*, 77; 319-320, 2008
- 6) Elkin, I., Gibbons, R.D., Shea, M.T., et al.:

Initial severity and differential treatment outcome in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol*, 63 ; 841-847, 1995

7) Elkin, I., Shea, M.T., Watkins, J.T., et al.: NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry*, 46 ; 971-982, 1989

8) Harley, R., Sprich, S., Safren, S., et al.: Adaptation of dialectical behavior therapy skills training group for treatment-resistant depression. *J Nerv Ment Dis*, 196 ; 136-143, 2008

9) 井上和臣：うつ病：認知的側面。講座 臨床心理学 4 異常心理学（下山晴彦，丹野義彦編）。東京大学出版会，東京，p. 107-126, 2002

10) Kenny, M.A., Williams, J.M.G.: Treatment-resistant depressed patients show a good response to Mindfulness-based Cognitive Therapy. *Behav Res Ther*, 45 ; 617-625, 2007

11) Linehan, M.M.: *Cognitive-Behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder*. Guilford Press, New York, 1993（マーシャ・M・リネハン著，大野 裕ほか訳：境界性パーソナリティ障害の弁証法的行動療法—DBTによるBPDの治療，誠信書房，東京，2007）

12) Matsunaga, M., Okamoto, Y., Suzuki, S., et al.: Psychosocial functioning in patients with treatment-resistant depression after group cognitive behavioral therapy. *BMC Psychiatry*, 10 ; 22, 2010

13) 松永美希，田辺紗矢佳，岡本泰昌：難治性うつ病に対する認知行動療法。（私信）

14) McCullough, J.P. Jr.: *Treatment of Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*. Guilford Press, New York, 2000（ジェームズ・P・マカロウ著，古川壽亮ほか監訳：慢性うつ病の精神療法：CBASPの理論と技法，医学書院，東京，2005）

15) Schatzberg, A.F., Rush, A.J., Arnow, B.A., et al.: Chronic depression: medication (Nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 513-520, 2005

16) Segal, Z.V., Williams, J.M.G., Teasdale, J.D.: *Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression: A New Approach to Preventing Relapse*. Guilford Press, New York, 2002

17) 精神医学講座担当者会議（監修），上島国利，樋口輝彦，野村総一郎（編集）：気分障害治療ガイドライン 第2版。医学書院，東京，p. 161-174, 2010

18) Stimpson, N., Agrawal, N., Lewis, G.: Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression: Systematic review. *Br J Psychiatry*, 181 ; 284-294, 2002

19) Thase, M.E., Friedman, E.S., Biggs, M.M., et al.: Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 164 ; 739-752, 2007

20) Wijeratne, C., Sachdev, P.: Treatment-resistant depression: critique of current approaches. *Aust N Z J Psychiatry*, 42 ; 751-762, 2008

Cognitive-behavioral Therapy for Treatment-resistant Depression

Kazuomi INOUE

Naruto University of Education

Objective: To review the recent development of cognitive-behavioral therapy (CBT) for treatment-resistant depression (TRD).

Methods: The recent literature on TRD was selected regarding the use of CBT, with both “classical” and “new generation” CBT being included. The Japanese algorithm for the treatment of TRD was revised to propose CBT as a first-step treatment option.

Results: The efficacy of “classical” CBT for TRD varied across clinical trials: in one study CBT was comparable to pharmacotherapy when used in either augmentation or switch strategies; in another study, the combination of CBT and a switch to another antidepressant led to a more favorable clinical response than medication switch alone; and, in a third study, the concomitant administration of an atypical antipsychotic to CBT was found to be useful. One recent Japanese study showed positive acute and sustained effects on depressive symptoms and social functioning in TRD patients when group CBT was added to antidepressant medication. In recent years “new generation” CBT, such as the cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP), dialectical behavioral therapy (DBT), and mindfulness-based cognitive therapy (MBCT), have been studied. A switch from antidepressant medication to CBASP was efficacious for non-responders to pharmacotherapy; participants in a DBT-based skills training group showed greater improvement in depressive symptoms compared with waiting-list controls; and, in two preliminary studies, MBCT was effective and acceptable for TRD patients.

Conclusions: CBT may be a promising option in the treatment of TRD. CBT could be a first-step treatment for all depressive disorders including TRD.

<Author's abstract>

<**Key words:** treatment-resistant depression, cognitive-behavioral therapy, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, dialectical behavior therapy, mindfulness-based cognitive therapy>
