

## 難治症例の薬物療法における精神療法的配慮 ——とくに慢性うつ病（非定型うつ病や気分変調症）について——

黒木 俊秀

現行の薬物療法の効果には限界があり、そこを補完するのが精神療法的な配慮である。しかし、抗うつ薬に反応しにくい難治性うつ病、あるいは慢性うつ病（例えば、非定型うつ病や気分変調症）に対する狭義の精神療法の有効性は疑わしく、薬物療法との併用によって互いに補完することが期待されるが、難治症例に対する精神療法的配慮の第一歩は、まずは「特効薬」探しを止めることである。その一方で、回復への新たな希望を与え、治療意欲を賦活する必要がある。そのためには、「主役は薬物ではなく、あくまで患者自身であること」を繰り返し確認すること、処方をめぐる患者との対話において薬物療法が彼らの自尊心をさらに貶めないという処置と確認をしておくこと、薬物療法は患者と医師との共同作業であるという意識を高めるように努めることなどに留意したい。薬物療法の「仕切り直し」から患者の生活の「建て直し」という話題へ展開することが望ましく、睡眠や食事、日々の活動スケジュールなど、基本的な生活習慣に対する細やかな助言が有用である。

<索引用語：難治性うつ病、慢性うつ病、薬物療法、精神療法、心的弾力性>

### はじめに

非精神病性大うつ病に対する薬物療法の効果を検証した米国の大規模臨床試験 STAR\*D は、初期治療である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) による寛解率をわずかに約 30% と報告した<sup>15)</sup>。さらに、4段階にわたる異なる種類の抗うつ薬への切り替えや併用による増強療法をいくつか試みても 3 人に 1 人のうつ病患者は寛解に至らないことが示された。かように現行の薬物療法の効果には限界があり、そこを補完するのが精神療法的な配慮であると著者は考えている。

本稿では、難治症例における薬物療法の限界や問題点を打開するための精神療法的補完の試みについて述べてみたい。精神薬理学では、難治症例、すなわち、治療抵抗性症例を操作的に定義しており、例えば、「治療抵抗性うつ病」は、「少なくとも

も 2 種類の作用機序の異なる抗うつ薬の治療後も著しいうつ症状が続くうつ病<sup>20)</sup>と定義され、Hamilton うつ病評価尺度 (HAM-D) の総スコアが治療前のベースライン値に比較して 50% 以上低下しない場合を「非反応」とみなしている。しかし、ここでは、そのように厳密に定義した難治症例ではなく、一般の臨床医が難治症例としてイメージしやすい「慢性うつ病」を取り上げたい。というのは、難治症例は、しばしば慢性化しやすく、慢性化したうつ病の治療に臨床医は難渋するからである。

具体的な病名としては、「非定型うつ病」や「気分変調症」(DSM-5 では、慢性化した大うつ病とともに「持続性抑うつ障害」に包含された) が、該当しようか。両者とも、比較的軽症——「非精神病性」という程度のニュアンスに過ぎない

が——ながらも、慢性に経過し、パーソナリティの問題との境界が明瞭ではなく、異種性に富む病態であるためか、薬物療法も精神療法も、その効果には限界がある。それゆえ、慢性うつ病の難治性の問題は、本来、その病態をいかに理解するか、とくに診断の再検討を、まず、最初に論じるべきであろうが、本稿ではあくまで治療と対応上の留意点について述べるにとどめる（慢性うつ病の精神病理に関する著者の見解は、他の所で詳述している<sup>10,12)</sup>）。したがって、ここに述べる事項は、著者の個人的経験にもとづくものであり、エヴィデンスの水準は決して高くはないことを断っておく。いわゆる、「覚書」程度に受け止めてもらうのがよいだろう。

### I. 難治症例に「特効薬」はない

著者自身は、決してEBMの意義を否定するものではない。むしろ、EBMを支える近年のランダム化比較試験（RCT）のメタ解析研究が、精神科治療における非特異的要因の大きさを明らかにしていることを評価している<sup>11)</sup>。例えば、近年の抗うつ薬のRCTは、軽症～中等症のうつ病においては、プラセボ効果が実薬の作用に迫るほど大きいことを示しており<sup>5,8)</sup>、認知行動療法（CBT）とその他の精神療法とを比較した最近の研究は、うつ病に対する有効性においてCBTが他の精神療法に比較して明らかに優れているとする仮説を必ずしも支持していない<sup>3)</sup>。かように、EBMは、特定の治療法に対する盲目的な期待を修正する上で実に有意義である。

無論、難治症例に対する有効な治療のエヴィデンスは、極めて限られている。限られた治療経験の症例報告は無数にあるが、特異的な治療法、例えば、狭義の精神療法の有効性のエヴィデンスを明確に示した研究は少ない。井上<sup>7)</sup>の総説によれば、難治性うつ病に対するCBTと薬物療法の効果を比較した研究では、薬物療法からCBTへの変更、あるいは、薬物療法とCBTの併用（増強療法）のいずれの方法をとっても、有意の改善は認められなかった。とはいえ、一部の報告には両

者の併用の有効性、とくに社会的機能面の改善が認められるため、抗うつ薬抵抗性うつ病に対して、CBTはなお重要な治療選択肢となりうるとしている。

認知行動分析システム精神療法（Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy：CBASP）は、慢性うつ病に対するCBTとして開発された精神療法であり<sup>13)</sup>、先にMAO阻害薬であるnefazodoneに反応しない難治性うつ病に対してもCBASPへ変更すると奏功することが報告された<sup>16)</sup>。しかしながら、その後の追試では、2種類以上の抗うつ薬に抵抗性のうつ病に対して、抗うつ薬単独、抗うつ薬とCBASPの併用、あるいは抗うつ薬と短期支持的精神療法の併用との間に、有意の差は認められなかった<sup>9)</sup>。

従来、気分変調症に代表される慢性うつ病やパーソナリティ障害を合併するうつ病は、薬物療法よりも精神療法の適応が有効と信じられてきたが、RCTの結果はそうした信念を必ずしも支持していない。気分変調症に対するSSRI単独群とSSRIと対人関係療法の併用群とを比較したRCTは、両者に有意の差を認めていない<sup>1)</sup>。とはいえ、薬物療法に反応しない症例や機能改善に対しては、なお併用療法は意義があるとみなされている。パーソナリティ障害を合併したうつ病に対するSSRI群と認知療法群との効果を比較したRCTも、急性期治療ではSSRI群のほうが認知療法群よりも反応率が高かったと報告している<sup>4)</sup>。ただ、長期経過では認知療法群とSSRIの継続治療群ではほぼ同じ反応率を維持していた。薬物療法から脱落した者の再発率が非常に高いことから、パーソナリティ障害を伴ううつ病には薬物療法と認知療法の併用が有用であろうという。

以上のように、難治性、もしくは慢性うつ病に対する狭義の精神療法の効果には明らかに限界があるが、当然ながら薬物療法の効果も限定的なので、両者の併用によって互いに補完されることが期待されるのである。もともと、主に北米より報告されたこれらの研究は、薬物を処方する医師（主としてプライマリケア医）と精神療法を実施す

る心理士が完全に独立した状況下で行われた分離治療 (split treatment) であることに注意しておきたい。Sudak<sup>17)</sup>は、本来、分離治療は処方医と精神療法家が患者の利益が最大になるようにかかわる共同作業であるべきという観点から、責任共有治療 (dual responsibility treatment) と呼ぶことを推奨している。

幸いわが国の精神科医は、まだ薬物療法と精神療法とを一個人のなかで統合できる立場にある。その我々が、上述したEBMから学ぶべき結論は、難治症例に対しては、薬物療法にせよ、精神療法にせよ、「特効薬」はないということである。けれども、このことは、決して難治症例が「治らない」ことを意味するのではない。難治症例に対して幻の「特効薬」探しを延々と続ける愚を改めるとともに、回復への新たな希望を与え、「治そう」という動機付けを賦活することが、難治症例に対する精神療法的配慮の第一歩となる。

「特効薬」なしに、どうやって新たな希望を与えればよいのだろうか。著者の場合、まず「これ以上、『特効薬』探しを続けても、同じことの繰り返しになるだろう。『特効薬』探しを止め、『これまでとは少し違う』ことをやってみよう」という旨のことを伝える。そして、「これまでとは少し違う」ことを患者とともに検討しはじめるわけだが、その前提として「特効薬探し」の履歴を振り返る必要がある。これが、薬物療法の「仕切り直し」であり、新たな治療関係の構築に寄与するのである。

もちろん、「仕切り直し」作業において、それまでの診断の見直しが重要であることはいまでもない。とくに難治性、慢性うつ病の場合、双極うつ病（とくに双極Ⅱ型障害に伴う症例）の鑑別を念頭に置く必要がある。しかし、その可能性が高い場合であっても、気分安定薬や非定型抗精神病薬を「特効薬」として期待しないことが肝要と思われる。というのも、曖昧な診断的目にて投薬が行われると、次に述べる「薬理的彷徨」が促されるリスクが高いからである。「特効薬」に対する期待が、しばしば診断の変更を誘惑することに注意しておきたい。

## Ⅱ. 処方の際の精神療法的補完作業

急逝する直前に発表され、大反響を呼ぶことになった「ディスチミア親和型」に関する論考において、樽味<sup>18)</sup>は、慢性うつ病に対する薬物処方、しばしば様々な抗うつ薬と抗不安薬による多剤併用——さらに最近ではこれに気分安定薬と非定型抗精神病薬が加わる傾向にある——へと発展し、必然的に「薬理的彷徨」の様相を呈しはじめると、それが患者の心的弾力性の風化を——心理学的にも、生物学的にも——促してしまう危険性を看破した。その結果、彼らの認知的症状をさらに強化してしまい、やがては気分の反応性さえ、衰えさせてしまいかねない。このことは、彼らの表情や立居振る舞いに、ある種の「くすんだ感じ」をもたらす。薬理的彷徨の形成には、患者の要求するままに追加処方や変更を繰り返す医師の「ことなかれ」主義も加担する。困ったことに、薬理的彷徨は新規の向精神薬が発売される時期に加速される傾向がある。

こうした無定見な治療の弊害を是正するのが、処方めぐる対話に差し挟まれる精神療法的な補完作業である。とくに処方めぐる患者との対話において、薬物療法の適用が彼らの自尊心を、これ以上、貶めないように細心の注意を払うべきである。面接の話題が、早々と処方に関する事項に移ると、医師から拒絶されたように感じる患者もいることを知っておきたい。そのためには、「治療の主役は薬物ではなく、あくまで患者自身である」ことを確認することを樽味は強調した。これは、具体的には、服薬に対する患者の考えや薬物に対する不満を訊ねて、そのアンビバレンツな感情を明らかにすることを通じて、確認するものである。薬物は「松葉杖のようなもの」という比喻も役立つかもしれない。すなわち、薬とは「日常生活における支障を軽減する」目的で用いる補助的な道具に過ぎないと伝え、いずれは不要になる可能性があるという示唆を与えるのである。

薬物療法の「仕切り直し」の作業として、患者の訴えを十分に「聴く」ことが改めて強調されてよい。ところが、慢性うつ病の患者は様々な症状

に振り回されているのが常であり、容易には言語化できないことが少なくない。病歴の長い症例ほど、焦点のはっきりしない漠然とした愁訴を止めどもなく述べる傾向にあり、明瞭な時系列をもっておのれの病歴を正確に語ることでできる患者は稀である。冷静に患者とともに丁寧な経過図（薬理学的履歴を含む）の作成を試みてみたい。その際、抑うつ状態の認知的症状だけでなく、様々な身体的、生理的機能障害の症候を医師の側からやんわりと指摘することは受容的と思われる。心身を切り分けずに患者の総体を包み込むようにみるという医師本来の一心具現性を——患者が相手を万能化しない程度に——発揮してみたい。身体の尊厳を重くみる医師の態度は、患者の身体感覚の認知的攪乱を収束させる意味でも治療的である。

最初の「仕切り直し」面接には十分な時間を確保することが望ましい。初回面接が1時間近くに及ぶことも稀ではない。しかし、時間をかけた分だけ、初診時面接が成功し、患者自身の治療参加の意思がより明確になってくる——すなわち、希望がもたらされる——と、それだけでも抑うつ気分と倦怠感が軽減してくることがある。それは、患者の表情の動きや会話のスムーズさに反映される。

### Ⅲ. 薬物療法を患者との共同作業にする

病名を新たに告知する際にも精神療法的な配慮を挿入する。もはや「うつ病」という病名では、患者の心的弾力性を取り戻すことはかなわない。症例によっては、「非定型うつ病」や「双極性障害」の操作的診断基準が説明に役立つこともあるが、「やはり病気だ」と改めて患者が認識するだけではどうも適切ではないように思われる。最近の著者は、疾患としての抑うつ状態と気質/パーソナリティとして抑うつ傾向を明確に区別しないというニュアンスを伝えるために、しばしば「スペクトラム概念」に言及することが多い。疾患と気質/パーソナリティが結びつくことで、患者のライフスタイルや対人関係のありようを検証するという患者との共同作業が促されると期待してい

る。ただし、気質/パーソナリティが基礎にある抑うつ状態は、「やはり治らない」と誤解されてはならない。病名の告知が患者をさらに傷付けぬように、くれぐれも細心の注意を払いたい。

以上のように、処方の際の精神療法的な補完を強調するのは、それが患者のアドヒアランスに大きく影響を与えるためである。患者が実際には服薬していないにもかかわらず、ますます薬物の用量を増やしてゆく愚を犯してはならない——時々、過量服薬によって未服用薬の溜め込みが露見することがある——。そのためにも、「薬物療法は患者と医師の共同作業である」という意識を患者との対話を通じて高めるように努めるようにしたい。医師と患者間のフィードバックによって「治療を患者との共同参加、共同実験にする」（中井<sup>14)</sup>）ことであり、その旨を患者にも言明する。

米国の Tasman ら<sup>19)</sup>は、薬物療法においても精神分析学でいう転移-逆転移関係は派生し、時に薬物は防衛や絶望の証しとして働く指摘する。例えば、指示された通りに服薬しないのは、転移感情が最も強い時に起きてきやすく、対象関係につまずき、医師に対して強い陽性あるいは陰性の感情が向けられる場合や医師への依存心を否認したいような場合である。一方、医師の逆転移は、特定の患者に対する好意や診断、薬物や医療機関に対する医師の反応に反映される。これには、医師の心理的防衛として、診断の迷走と多剤併用が行われ、前述した薬理学的彷徨が促される場合も含まれる。したがって、もっぱら薬物を処方するだけの精神科医であっても、処方と服薬という営みにおける転移と逆転移の感情に気付き、それを利用して治療者-患者関係が深まり、薬物療法に対するアドヒアランスを促進し、良好な治療結果を生じうるであろうと Tasman らはいふ（このような捉え方は、力動精神医学の教育を受けていない日本の精神科医にはいささか馴染みにくい、米国の治療文化においては、転移、逆転移感情の洞察が精神科医の基本のスキルとして求められる）。

医師-患者の共同作業という意識を高める方策

の1つに、患者の自助活動の尊重と育成がある。それには、副作用をはじめ、薬物に関する様々な情報を公開することが有用であろう。副作用のモニタリングをゆだねるのである。

同時に、慢性うつ病の療養には、患者自身のセルフモニタリングと対人関係や生活リズムのコントロールが有用である。行動活性化療法を擬して、活動スケジュールを作成してみるのもよい。薬物療法の「仕切り直し」の段階では、初めて処方する場合と同様に、通院の間隔をできるだけ短縮することを勧めたい。週1, 2回の頻度の外来通院には行動活性化療法に類似した効果もあるように思う。ついでに、睡眠や食生活、日々の活動など、基本的な生活習慣に対する細やかな助言を心がける。井原<sup>6)</sup>のうつ病を「生活習慣病」として捉える視点は、慢性うつ病に対しても有意義であろう。「これまでとは少し違うこと」に相当するのかもしれない。要は、薬物療法の外縁に目を凝らしてみるようになることで、対話の話題が、薬物療法の「仕切り直し」から、生活の「建て直し」へと展開することが望ましい。

### おわりに

最後に、薬理学的彷徨の末に荒野より立ち現われたような患者——多くは多剤併用大量処方に陥っている——に対する対応について、述べておきたい。この場合は、彷徨の終結準備、すなわち減薬、もしくは処方の整理を提案するのがよい。しかし同時に、これまでの彷徨の遍歴をただの徒労であったと要約せぬこと、薬理学的履歴の調査もまた患者との共同作業として行うこと、および抗うつ薬や抗不安薬の減薬・中止に伴う離脱症候群を予防することなどの配慮が必要である。とくに、慢性うつ病に対する薬物療法では、向精神薬の耐性、依存、および離脱症状に関する知識をぜひ身に付けておきたい(ベンゾジアゼピン系薬物の離脱の手順については、有名なアシュトンマニュアル<sup>2)</sup>などが参考になる)。この減薬の試みは、無事に「仕切り直し」を経て、治療関係が安定することを必要条件とし、意外とかなりの期間

を要することを覚悟しなければならないが、当面は「これまでとは少し違う」共同実験になりうる。

順調に減薬や処方整理に成功すると、心的弾力性が回復しはじめるのが——これまた心理学的にも、生物学的にも——感じられるようになることに注目したい。患者の側から、「これまでとは少し違う」共同作業の提案をもちかけられることもある。次第に、面接の話題は、薬物から患者の生活、あるいは人生全体を眺め渡すような関心事へと展開してくる。最後は生きることをめぐる大問題を打ち明けられるようになるかもしれない。とはいえ、大上段に構える必要はないだろう。先に述べた睡眠や食事、日々の活動スケジュールなど、生活習慣に対する細やかな助言こそが有効である。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Arnow, B. A., Consantino, M. J. : Effectiveness of psychotherapy and combination treatment for chronic depression. *J Clin Psychol*, 59 ; 893-905, 2003
- 2) Ashton, C. H. : Benzodiazepines : How They Work & How to Withdraw (Aka The Ashton Manual). URL : <http://www.benzo.org.uk/manual/>
- 3) Baardseth, T. P., Goldberg, S. B., Pace, B. T., et al. : Cognitive-behavioral therapy versus other therapies : Redux. *Clin Psychol Rev*, 33 ; 395-405, 2013
- 4) Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Shelton, R. C., et al. : Antidepressant medication v. cognitive therapy in people with depression with or without personality disorder. *Br J Psychiatry*, 192 ; 124-129, 2008
- 5) Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., et al. : Antidepressant drug effects and depression severity : a patient-level meta-analysis. *JAMA*, 303 ; 47-53, 2010
- 6) 井原 裕 : 生活習慣病としてのうつ病. 弘文堂, 東京, 2013
- 7) 井上和臣 : 難治性うつ病に対する認知行動療法. *精神経誌*, 112 ; 1097-1104, 2010
- 8) Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., et al. : Initial severity and antidepressant benefits : a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Admin-

istration. PLoS Med, 5 ; e45, 2008

9) Kocsis, J. H., Gelenberg, A. J., Rothbaum, B. O., et al. : Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy and brief supportive psychotherapy for augmentation of antidepressant nonresponse in chronic depression : the REVAMP Trial. Arch Gen Psychiatry, 66 ; 1178-1188, 2009

10) 黒木俊秀：気分変調症—精神療法が無効な“軽症”うつ病？一。精神療法, 32 ; 318-325, 2006

11) 黒木俊秀：精神療法と薬物療法。精神療法の実際（専門医のための精神科臨床リュミエール11, 青木省三, 中川彰子編）。中山書店, 東京, p.30-41, 2009

12) 黒木俊秀：非定型うつ病に対する薬物治療の覚書。多様化したうつ病をどう診るか(野村総一郎編)。医学書院, 東京, p.26-66, 2011

13) McCullough, J. P. Jr. : Treatment of Chronic Depression : Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy. Guilford Press, New York, 2000 (古川壽亮, 岡本泰昌, 大野 裕ほか監訳：慢性うつ病の精神療法：CBASPの理論と技法。医学書院, 東京, 2005)

14) 中井久夫：最近の精神医学に思う。日時計の影。みすず書房, 東京, p.153-155, 2008

15) Rush, A. J., Fava, M. F., Wisniewski, S. R., et al. : Acute and longer-term outcomes in depressed outpa-

tients requiring one or several treatment steps : a STAR\* report. Am J Psychiatry, 163 ; 1905-1917, 2006

16) 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

17) Sudak, D. M. : Combining CBT and Medication : An Evidence-Based Approach. John Wiley & Sons, Hoboken, 2011 (貝谷久宣監訳：認知行動療法・薬物療法併用ハンドブッケーエビデンスベイスト・アプローチ。金剛出版, 東京, 2013)

18) 樽味 伸：現代社会が生む“ディスチミア親和型”。臨床の記述と「義」—樽味伸論文集。星和書店, 東京, p.197-211, 2006

19) Tasman, A, Riba, M. B., Silk, K. R. : The Doctor-Patient Relationship in Pharmacotherapy : Improving Treatment Effectiveness. Guilford Press, New York, 2000 (江畑敬介, 佐藤洋子訳：薬物療法における医師-患者関係：治療効果をいかに高めるか。星和書店, 東京, 2004)

20) Thase, M. E., Rush, A. J. : Treatment-resistant depression. Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress (ed. by Bloom, F. E., Kupfer, D. J.). Raven Press, New York, p.1081-1097, 1995

## Psychotherapeutic Considerations Regarding Medication Treatment for Refractory Cases

Toshihide KUROKI

*Kyushu University Graduate School of Human-Environment Studies, Clinical Psychology Practice*

The aim of this paper is to consider the psychotherapeutic approach to refractory cases in a psychiatric clinic. Although standardized, formulated psychotherapies, i. e., CBT and IPT, have a limited efficacy against antidepressant-resistant or chronic depression, psychotherapy and medication treatment may complement each other in combination. However, the first step in the psychotherapeutic consideration of refractory depression is to give up seeking “a specific medicine” which does not exist. On the other hand, a doctor should give his/her patient new hope for recovery and stimulate their motivation for treatment. In the dialogue between a doctor and patient, the following points are to be focused on : 1) The essential part of treatment is not medicine but the patient him-/herself. 2) Recommendation of medication should not further reduce the patient’s pride. 3) It should be clear that medication treatment is a collaborative activity between patients and doctors. It is preferable for topics of an interview to extend from a reconsideration of the prescription contents to reconstruction of the daily life. It may be helpful for patients to obtain detailed advice on basic lifestyle aspects, such as sleep, meals, and daily activities.

< Author’s abstract >

< **Keywords** : treatment-refractory depression, chronic depression, pharmacotherapy, psychotherapy, resilience >

---