

// 臨床精神薬理 //

*Japanese Journal of
Clinical Psychopharmacology*

別 刷



(株)星和書店 *Publishers*

抗うつ薬と電気けいれん療法の併用療法

佐藤 真由美* 岡本 長久*

抄録：電気けいれん療法 electroconvulsive therapy (ECT) は、パルス波治療器導入に伴い、より安全性の高い使用法が広がり、うつ病の治療として再びその有効性が期待されるようになった。薬物療法に抵抗性を示したうつ病にも効果を認め、治療抵抗性うつ病の治療として有効であり、その効果発現は薬物療法より早いため急性期の治療としても有効である。一方、その効果が持続しないという問題点があり、ECT 治療後の維持療法として薬物療法を行うことや、薬物療法だけでは寛解状態を維持できない時は、薬物療法に維持継続 ECT を併用することが望まれる。しかしながら、麻酔のリスクだけでなく認知障害などの副作用の軽減、作用機序の解明、より効果的な使用法の統一などの課題も残されており、今後さらなる研究が必要であろう。 臨床精神薬理 12 : 221-227, 2009

Key words : depression, combination therapy, electroconvulsive therapy (ECT), antidepressants

I. はじめに

電気けいれん療法 electroconvulsive therapy (ECT) は、電氣的刺激を与えて脳にてんかん様けいれん発作を誘発することで治療効果を発揮するものとして、うつ病などで用いられている。歴史的には ECT が初めて精神科の治療として欧米に登場したのは1938年で、1940年代よりけいれん発作時の骨折事故をへらすために筋弛緩薬が、さらに発作時の恐怖感を回避する目的で静脈麻酔薬が用いられるようになった。1950年代から静脈麻酔薬、筋弛緩薬、酸素投与を用いた修正型 ECT (modified ECT : mECT) が普及した。

わが国では、早くも1939年に ECT が導入され、

1958年筋弛緩薬を使用した ECT の報告がなされたが、その後安全面を含め評価、改良、一般化が行われず、第一線の治療ではなくなっていった。ようやく1980年代にリエゾン精神医学の進展に伴い、麻酔科医と連携して mECT を行うことが総合病院や大学病院で広がった。以前はサイン波刺激のみであったが、2002年に新たにパルス波治療器が認可された。パルス波治療器の使用に当たっては、ECT 実務者委員会の講習が義務付けられ、全身麻酔と筋弛緩薬使用下に限定するなど使用法についても統一されたことで^{18,19)}、ECT 治療がより安全に行われるようになり、普及してきている。

うつ病に ECT を用いる意義は何であろうか。うつ病は「治る」病気と考えられていたが、その考え方を変えないといけないことが分かってきた。Keitner らによると、薬物療法での反応率は50~65%、寛解率は28~47%、精神療法での反応率は50~58%、寛解率は30~48%であった¹¹⁾。実に初回の治療で寛解に至るのは半分以下である。定義が未だ一貫していない(わが国では異なる2

Combination therapy of electroconvulsive therapy and antidepressants.

*国立精神神経センター病院精神科

〔〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1〕

Mayumi Sato, Nagahisa Okamoto : Department of Psychiatry, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawa-higashi, Kodaira, Tokyo, 187-8551, Japan.

種類の抗うつ薬を十分量十分期間使用して無効である場合を言うことが多い) 点に注意する必要があるが、治療抵抗性うつ病の問題も大きくなっている⁹⁾。これまで治療抵抗性うつ病はうつ病の10~15%と見積もられていたが、最近のメタ解析では約40%を占めるとい¹¹⁾。Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) 研究の結果、抗うつ薬投与で寛解に至らず、さらに別の抗うつ薬への置換、増強療法、精神療法などの治療段階を経ても寛解に至らない患者が約3分の1いることが分かった²⁴⁾。現在、このような「治りにくい」うつ病に対する治療戦略が大きな課題となっており、ECTはこれまでSTAR*Dに組み込まれていなかったが、「治りにくい」うつ病に対する治療法として期待されるようになった¹⁶⁾。本稿では、うつ病に対するECTの有効性に関する文献的報告とともに、当院におけるECTについて紹介し、最後に抗うつ薬とECTの併用療法について言及する。

II. ECTの効果

1. ECTは治療抵抗性うつ病にも有効である

Keitnerらのメタ解析によると、ECTの反応率は53~80%、寛解率は27~56%であった¹¹⁾。しかし、ECTの施行方法が報告によって異なるため、結果に幅があると考察されている¹⁴⁾。では、治療抵抗性うつ病に対する効果はどうであろうか。Folkertsらによる治療抵抗性うつ病患者に対するECT(右片側性週3回)の反応率は71%であった⁶⁾。当院においては、2006年に治療抵抗性うつ病の患者63人にECT(両側性週2回)を施行したところ、反応率が93%、寛解率は74%という高い効果を認めた。また、一般に抗うつ薬に対して治療反応性の乏しい精神病像を伴う重症うつ病にもECTは有効である^{3, 26, 31)}。

うつ病患者に対して、プラセボ、シミュレーションECT、抗うつ薬と比較してECTの方が治療効果が優れていると、多くのメタ解析で報告されてきた^{10, 27, 34)}。各抗うつ薬との比較では、ECTと三環系抗うつ薬(tricyclic antidepressants: TCA)やmonoamine oxidase inhibitors (MAOI)を比較

した研究がいくつかあり、TCAやMAOIよりECTの方が有効であることが示されてきた^{10, 27, 34)}。新しい抗うつ薬とECTを比較した研究は未だ少ないが、従来薬と同様、ECTの方が有効である可能性が高いと思われる。先述のFolkertsらによる研究⁶⁾では、治療抵抗性うつ病の患者39人を、無作為にECT群(21人)とparoxetine群(18人)に分け、ECT群で59%、paroxetine群で29%のうつ状態の改善を認めた。ECT群でより高い反応率(71%でハミルトンうつ病評価尺度: HAM-D総得点の50%減少)を認め、paroxetineと比較してもECTがより有効であった。

2. ECTは効果発現が早い

先述したFolkertsらは、治療抵抗性うつ病患者でECTとparoxetineの効果発現の早さについても比較検討している⁶⁾。ECT群ではparoxetine群と比較し、治療1週間後よりうつ状態の有意な改善を認めた。Husainらは、うつ病の患者に対し週3回のペースでECTを施行し反応や寛解の速さを検討したところ、ECTは平均4回の施行(1.3週間)で効果発現を認め、平均8回(約2.5週間)の施行で寛解に至ったと報告している⁹⁾。一方、抗うつ薬の効果発現には2~4週間かかり²⁰⁾、一般的に寛解に至るには約4~8週間を必要とする。早急な抗うつ効果が必要とされるカタトニアで全身状態が悪化している患者や、深刻な自殺念慮があり自殺企図リスクが高い患者などには、薬物療法より効果発現や寛解に至るまでが早いECTがより有効な治療であると考えられる。

3. ECTの効果は持続しない

ECTの治療持続性はどうか。継続治療を行わない場合の再発率は50%以上で、ほとんどの再発が治療後の6ヵ月以内に起こり²⁾、その効果が持続しないという問題点がある。ECT後に再発しやすくなるリスクファクターとして、抗うつ薬への抵抗性や、精神病症状の合併、Double Depressionが報告されている²⁾。

4. ECTの効果はその施行方法に影響を受ける

ECTの効果に影響を与える因子として、刺

激用量と電極の位置（両側性か片側性か）がある。刺激用量が高いほど効果があるが、副作用である認知障害を起こす確率は高くなる³⁴⁾。電極の位置は、両側性の方が片側性よりも効果があると報告が多い。しかし、Sackeimらは刺激用量の十分高い右片側性ECTは両側性と比較しても効果に差がなく、認知機能への影響が少ないのでより適切であると報告している²⁹⁾。波形については、パルス波刺激とサイン波刺激の両者の間に効果の面で有意な差を認めなかったとするメタ解析がある³⁴⁾。

5. ECTに禁忌はないが、いくつかのリスクがある

ECTに絶対的な医学的禁忌は存在しない。しかし麻酔下で行うため、潜在的な麻酔のリスクがあるので、麻酔科医と連携し、術前に全身状態や合併症について評価する必要がある。ECTを第一選択の治療法としない理由の一つは、全身麻酔による致命的副作用のリスクがゼロではないからである。

ECTの通電直後の副作用としては、けいれん重積、遷延性けいれん、発作後せん妄、遷延性無呼吸、交感・副交感神経刺激による心血管性合併症（不整脈など）がある。また、覚醒後に出現し数時間持続する副作用として、頭痛、筋肉痛、嘔気、見当識障害、せん妄がある。

ECTの副作用として問題となる認知障害には、前向き健忘と逆行性健忘がある。前向き健忘は速やかに回復するのに対し、逆行性健忘は回復に時間がかかることがあり、まれに残存することもある。片側性より両側性が、薬物は低用量より高用量の方が³⁴⁾、波形はパルス波よりサイン波の方が³⁶⁾、認知障害の頻度がやや高いという報告がある。しかし、ECTを反復して施行することによる器質的障害の発生については否定的と考えられている⁴⁾。

III. ECTの作用機序

ECTの効果発現にかかわる物質として、コルチゾールや、副腎皮質刺激ホルモン、コルチコトロピン放出因子、甲状腺刺激ホルモン、プロラク

チン、オキシトシン、バソプレッシン、dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA)、そして最近ではtumor necrosis factor α が報告されている¹⁵⁾。しかしながら、これらがどのように作用して治療に有効なのかは未だ明らかになっていない。

最近、ECTの神経保護作用が注目されている。神経細胞の可塑性、再生、維持に重要とされる神経栄養因子brain-derived neurotrophic factor (BDNF)への関心が高まっている³³⁾。Maranoらは、ECTによるBDNFの増加を確認し、BDNF増加とHAM-D総得点減少が相関すると報告した¹⁵⁾。BDNFはセロトニンの発現を増加させる可能性がある¹⁷⁾、セロトニンを介する機序が示唆される。またPereraらは、霊長類を用いた研究で、ECTにより海馬での神経新生が促進されたことを確認した²⁸⁾。

Gamma-aminobutyric acid (GABA)はうつ状態で減少していると報告されている神経伝達物質であるが、magnetic resonance spectroscopy (MRS)を用いた研究で、ECTにてGABAが増加することが示されている。ECTの施行を繰り返すとけいれん時間の減少やけいれん閾値の上昇がみられ、これには脳内におけるGABAの増加が関係していると考えられている¹⁾。

脳血流の変化に関する報告はいくつかあるが未だ一定した見解はない。TakanoらはECT直前と比較してECT施行中に基底核、脳幹、間脳、扁桃核、前頭葉、側頭葉で血流が増加し、ECT施行直後には視床で血流が増加し前帯状回で低下したと報告している³²⁾。

以上のようにECTの作用機序を研究することは、うつ病の病態の解明につながる可能性もあり重要である。

IV. mECTの実際

1. 適応の判断

ここでは当院で行われているECTの実際について述べる。当院のうつストレスケア病棟には、センター病院としての役割もあり、他院にて抗うつ薬を何剤か試されて十分な改善を示さなかった

表1 電気けいれん療法 (ECT) が適応となる状態

一次的使用	二次的使用
精神症状の型 (緊張病状態など) 症状が重篤 (深刻な焦燥感など) 自傷他害の危険 (自殺企図など) ECT が効果的であった治療歴 全身状態 (全身衰弱など) 他の治療より高い安全性 (高齢者, 妊娠中など) 患者希望	薬物療法への乏しい反応性 副作用, 忍容性において ECT が優れる場合

表2 電気けいれん療法の相対的禁忌

<p>■最近起きた心筋梗塞, 不安定狭心症, 非代償性うっ血性心不全, 重度の心臓弁膜症のような不安定で重度の心血管系疾患</p> <p>■血圧上昇により破裂する可能性のある動脈瘤または血管奇形・脳腫瘍やその他の脳占拠性病変により生じる頭蓋内圧亢進</p> <p>■最近起きた脳梗塞</p> <p>■重症の骨折</p> <p>■重度の慢性閉塞性肺疾患, 喘息, 肺炎のような呼吸器系疾患</p> <p>■米国麻酔学会, 水準4 または水準5 と評価される状態</p> <p>水準4: 日常生活を大きく制限する全身疾患があり常に生命を脅かされている状態</p> <p>水準5: 手術をしなくとも24時間以上生存しないとされる瀕死の状態</p>
--

治療抵抗性うつ病患者が多く入院してくる。当院ではアルゴリズムを用いてうつ病の治療を行っている。まず「見かけ上の」治療抵抗性を否定するために、診断 (双極性障害など) や治療 (内服はできていたかなど) の見直しを行う。異なる種類の抗うつ薬を2剤以上, 十分量十分期間使用しても寛解に至らない「本当の」治療抵抗性うつ病と診断された場合は, lithium や甲状腺ホルモンなどの増強療法の使用を検討する。次に, 非定型抗精神病薬や, ドーパミンアゴニスト, 気分安定薬 (carbamazepine や valproate) などの使用を検討する。認知行動療法は必要に応じて併用する。以上で寛解に至らない場合, ECT の適応の有無を検討する (表1の二次的使用の場合)²⁹⁾。ただし, 緊張病状態など表1の一次的使用に当てはまる状態の場合は, 積極的にECTの適応を考慮している。これらの判断は精神科医師2名により行うが, 相対的禁忌の疾患 (表2) を合併している場合は, 麻酔科医へECTの適応について相談している。

2. mECT の施行方法

当院では, 麻酔科医による全身麻酔下で筋弛緩薬を用い, パルス波治療器により mECT を施行している。mECT 治療を効率的かつ安全に施行するために, mECT マニュアル²²⁾ とクリニカルパスを作成した。まず, 患者本人や保護者 (扶養義務者) へ書面を用いて十分な情報提供を行う。mECT の治療内容だけでなく, 維持療法の重要性や期間など治療方針の十分なインフォームドコンセントを行う。原則として患者本人から同意を得る必要があるが, 医療保護入院や措置入院の場合は少なくとも保護者か扶養義務者の同意を必要としている。同意を得たら, クリニカルパスに従い術前検査や患者情報のチェックを行う。

mECT の施行は ECT ユニットと呼ばれる専用の準手術室で, 精神科医, 麻酔科医, 看護師のチームで行う。mECT の施行は, ECT 実務者委員会の講習に参加し承認を得た精神科医により行われる。パルス波治療器を用い, 初回の刺激強度は半年齢法 (患者の年齢の半分の刺激強度) により決定する。電極はせん妄や認知障害が発生するリ

スクが高い場合は原則として片側で行うが、適切な刺激強度で4～6回施行しても十分な効果が得られない場合は両側へ変更する。静脈麻酔や呼吸管理は麻酔科医が行う。静脈麻酔薬としては、thiopental や propofol が一般に使われるが、当院で ketamine を使用したところ、うつ状態がより早く改善する傾向がみられた²⁵⁾。今後は ketamine の使用をより積極的に考慮してもよいと思われる。

V. 抗うつ薬と ECT の併用療法

最後に抗うつ薬と ECT の併用療法について述べる。ECT は寛解を維持する効果は乏しいので、一般に抗うつ薬による維持療法が用いられる。抗うつ薬の抗うつ効果発現には週単位の時間がかかるため、実際には ECT 施行前から抗うつ薬を開始する。抗うつ薬の種類によって ECT の維持効果が異なると報告されている。Lauritzen らの報告では、ECT 施行後の維持療法としてプラセボと imipramine, paroxetine とを比較し、6ヵ月以内の再燃はプラセボ群65%に対し、imipramine 群30%、paroxetine 群10%であり薬剤による差を認めた¹⁹⁾。ECT 施行前に効果を認めなかった薬剤は再発予防の維持療法としての効果も乏しい²⁾という報告がある一方、それを否定するような次のような報告もある。van den Broek らは、TCA(imipramine を含む)や lithium, MAOI などの薬剤に治療抵抗性の患者に対し ECT 施行後の維持療法として imipramine を使用した randomized controlled trial (RCT) を行ったところ、24週間後にプラセボ群は80%が再発したのに対して、imipramine 群は18%で有意に再発率が低かったと報告しており³⁵⁾、ECT により治療抵抗性が改善した可能性が示唆された。また、lithium の併用療法が有効との報告もある。Sackeim らは、ECT 施行後24週間後にプラセボ群では84%が再発したのに対して、nortriptyline 群は60%、nortriptyline と lithium 併用群が39%と有意に低く、抗うつ薬の単剤投与より lithium の併用が維持療法として有効であったと報告している³⁰⁾。

最近 ECT を維持療法として使用して効果を認めたという報告がいくつか出てきている。維持継続 ECT の施行方法としては、初めの1ヵ月は週に1回、次の1～2ヵ月は2週に1回、それ以後は月に1回で継続する方法の報告がある^{12,21)}。当院では1週間に2回を1クールとして、3ヵ月毎に1クルールの維持継続 ECT を行う方法を用い、寛解を維持しているケースが多い。Kellner らはうつ病の維持療法として、維持継続 ECT 群と、nortriptyline に lithium を加えた薬物療法群とを比較した研究を行った¹²⁾。6ヵ月後、維持継続 ECT 群の46.1%、薬物療法群の46.3%が寛解を維持した。この結果はプラセボコントロール群に比べ有意に再燃率が低く、維持継続 ECT の有効性が示された。また、Gagné らは、急性期に ECT を使用し寛解に至った治療抵抗性うつ病患者に対して、併用群(維持 ECT と薬物療法)と薬物療法単独群とを比較する後ろ向きケースコントロール研究を行った⁸⁾。経過2年の時点で、併用群では寛解率が93%、薬物療法単独群では52%、経過5年の時点では、併用群の寛解率73%、薬物療法単独群18%と、併用群において優れた寛解維持効果を示した。さらに Navarro らは、急性期に ECT が有効であった高齢者の精神病像を伴う治療抵抗性うつ病患者に対して、併用群(維持 ECT に nortriptyline)と nortriptyline 単独群を比較した²¹⁾。2年目の時点で、併用群では17人中11人(65%)が、nortriptyline 群では17人中5人(29%)が寛解を維持し、併用群が薬物療法単独群より有効であり、しかも有害な副作用は認めなかった。また維持 ECT は、60歳以上の高齢者に対し忍容性があることも示唆された。以上より、長期予後の点からも維持 ECT は、特に薬物との併用で優れた治療効果が期待される。

Frederikse らは、ECT の維持療法としての有効性を示す報告をまとめて、抗うつ薬の効果が不十分な場合などに ECT 維持継続を行うことを推奨している⁷⁾。その際、ECT 単独ではなく薬物療法を併用する方が寛解を維持する可能性が高い²¹⁾。大規模スタディの実施や、維持 ECT の施行方法(頻度や併用する薬物など)について、今後検討する必要があると思われる。

VI. おわりに

ECTはうつ病患者、特に治療抵抗性の場合でも有効性が期待される治療であり、今後さらなる貢献が期待されている。しかしながら、問題点もいくつかある。ECTは麻酔科医や手術室に準じた施設が必要となるため限られた医療機関でしか行えない治療であることや、入院が必要でありアクセスビリティがよくないこと、さらには施行方法や施設により効果に差があることなどが問題である。ECTは急性期のみならず、維持療法としても効果が期待できるが、その機序が明らかとはなっていない。また薬物療法との併用の方法や、機序についても不明な点が多く、今後さらなる研究が必要であろう。

文 献

- 1) Bajbouj, M., Lang, U. E., Niehaus, L. et al. : Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *J. Psychiatr. Res.*, 40 : 322-327, 2006.
- 2) Bourgon, L. N., Kellner, C. H. : Relapse of depression after ECT : a review. *J. ECT*, 16 : 19-31, 2000.
- 3) Buchan, H., Johnstone, E., McPherson, K. et al. : Who benefits from electroconvulsive therapy? Combined results of the Leicester and Northwick Park trials. *Br. J. Psychiatry*, 160 : 355-359, 1992.
- 4) Devanand, D. P., Dwork, A. J., Hutchinson, E. R. et al. : Does ECT alter brain structure? *Am. J. Psychiatry*, 151 : 957-970, 1994.
- 5) Fava, M. : Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry*, 53 : 649-659, 2003.
- 6) Folkerts, H. W., Michael, N., Tölle, R. et al. : Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression - a randomized study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 96 : 334-342, 1997.
- 7) Frederikse, M., Petrides, G., Kellner, C. : Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness : a response to the National Institute for Clinical Excellence report. *J. ECT*, 22 : 13-17, 2006.
- 8) Gagné, G. G. Jr., Furman, M. J., Carpenter, L. L. et al. : Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *Am. J. Psychiatry*, 157 : 1960-1965, 2000.
- 9) Husain, M. M., Rush, A. J., Fink, M. et al. : Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT) : a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J. Clin. Psychiatry*, 65 : 485-491, 2004.
- 10) Janicak, P. G., Davis, J. M., Gibbons, R. D. et al. : Efficacy of ECT : a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, 142 : 297-302, 1985.
- 11) Keitner, G. I., Ryan, C. E., Solomon, D. A. : Realistic expectations and a disease management model for depressed patients with persistent symptoms. *J. Clin. Psychiatry*, 67 : 1412-1421, 2006.
- 12) Kellner, C. H., Knapp, R. G., Petrides, G. et al. : Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression : a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch. Gen. Psychiatry*, 63 : 1337-1344, 2006.
- 13) Lauritzen, L., Odgaard, K., Clemmesen, L. et al. : Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression : a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr. Scand.*, 94 : 241-251, 1996.
- 14) Lisanby, S. H. : Electroconvulsive therapy for depression. *N. Engl. J. Med.*, 357 : 1939-1945, 2007.
- 15) Marano, C. M., Phatak, P., Vemulapalli, U. R. et al. : Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy : a pilot study in patients with major depression. *J. Clin. Psychiatry*, 68 : 512-517, 2007.
- 16) McCall, W. V. : What does Star*D tell us about ECT? *J. ECT*, 23 : 1-2, 2007.
- 17) Mössner, R., Daniel, S., Albert, D. et al. : Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochem. Int.*, 36 : 197-202, 2000.
- 18) 本橋伸高 : 電気けいれん療法の過去・現在・未来. *精神誌*, 106 : 537-545, 2004.

- 19) 本橋伸高, 栗田主一: ECT 推奨事項. 厚生労働科学研究費補助金 心の健康科学研究事業「精神疾患治療ガイドラインの策定等に関する研究」, 平成13年度~15年度.
- 20) 中村 純: 抗うつ薬の早期効果発現へのアプローチ. 臨床精神薬理, 11: 1741-1747, 2008.
- 21) Navarro, V., Gastó, C., Torres, X. et al.: Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized stud. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 16: 498-505, 2008.
- 22) 野田隆政, 澤田由紀子, 幸地洋子 他: mECT(修正型電気けいれん療法)マニュアル. 国立精神・神経センター病院, 2004.
- 23) 野田隆政, 岡本長久: 電気けいれん療法(electroconvulsive therapy; ECT). エビデンスに基づく難治性うつ病の治療(野村総一郎, 樋口輝彦 編), pp. 82-104, 新興医学出版社, 東京, 2006.
- 24) 岡本長久: 難治性うつ病への対応. 医学のあゆみ, 219: 955-962, 2006.
- 25) 岡本長久, 佐藤真由美, 中井哲慈: ケタミンと電気けいれん療法の併用による難治性うつ病の治療. *Depression Frontier*, 2008印刷中.
- 26) O'Leary, D., Gill, D., Gregory, S. et al.: Which depressed patients respond to ECT? The Nottingham results. *J. Affect. Disord.*, 33: 245-250, 1995.
- 27) Pagnin, D., de Queiroz, V., Pini, S. et al.: Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J. ECT*, 20: 13-20, 2004.
- 28) Perera, T. D., Coplan, J. D., Lisanby, S. H. et al.: Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates. *J. Neurosci.*, 27: 4894-4901, 2007.
- 29) Sackeim, H. A., Prudic, J., Devanand, D. P. et al.: A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57: 425-434, 2000.
- 30) Sackeim, H. A., Haskett, R. F., Mulsant, B. H. et al.: Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 285: 1299-1307, 2001.
- 31) Sobin, C., Prudic, J., Devanand, D. P. et al.: Who responds to electroconvulsive therapy? A comparison of effective and ineffective forms of treatment. *Br. J. Psychiatry*, 169: 322-328, 1996.
- 32) Takano, H., Motohashi, N., Uema, T. et al.: Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression. *Br. J. Psychiatry*, 190: 63-63, 2007.
- 33) Taylor, S. M.: Electroconvulsive therapy, brain-derived neurotrophic factor, and possible neurorestorative benefit of the clinical application of electroconvulsive therapy. *J. ECT*, 24: 160-165, 2008.
- 34) UK ECT Review Group: Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361: 799-808, 2003.
- 35) van den Broek, W. W., Birkenhäger, T. K., Mulder, P. G. et al.: Imipramine is effective in preventing relapse in electroconvulsive therapy-responsive depressed inpatients with prior pharmacotherapy treatment failure: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*, 67: 263-268, 2006.
- 36) Weiner, R. D., Rogers, H. J., Davidson, J. R. et al.: Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 462: 315-325, 1986.

● 特集 ● 双極性障害

双極性障害の心理療法*

● 松田太郎** / 長房裕子** / 坂本広太** / 岡本長久**

Key Words : bipolar disorder, psychoeducation, psychotherapy, psychosocial intervention, relapse

はじめに

双極性障害は比較的再発しやすい病気であり、双極性障害の大規模研究であるSystematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder(STEP-BD)試験においても寛解状態に至ったうちの約半数は2年間のフォローアップ期間のうちに再発したことが示されている。また、双極性障害は単極性うつ病よりもうつ病相での自殺率が高く、躁病相では社会的逸脱行為などから社会的損失も大きく、その治療および再発予防は重要な課題である。双極性障害の治療の基本は薬物療法であり、従来使われてきた炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、現在わが国で治験中のラモトリジンなどに加えて最近ではオランザピン、クエチアピン、アリピプラゾールなども気分安定化作用が期待できるとされ臨床応用されてきているが、それでもうつや躁の病相を完全には抑制できておらず、現時点では薬物療法にも限界があるのが現実である。そのような背景から、1980年代後半から双極性障害の心理社会的介入とその効果について多くの報告がなされるようになり、薬物

療法に疾病教育や家族療法、認知行動療法、対人関係療法などを併用することで、内服のコンプライアンスを向上させ、その結果、入院や再発が防げることがわかってきた。薬物療法と併用することで寛解期間を延ばすことが証明され、再発しやすい病を抱える双極性障害患者のQOLを上げるためにも心理療法は今後重要な戦略のひとつとなると考えられる。本章ではその心理療法に焦点を当て、その目的と実際の方法、その効果について述べていきたい。

心理療法の目的

双極性障害の治療目標は、急性期病相の治療および再発の予防に加えて、エピソード間の社会的機能をできるかぎり改善し、社会的障害を最小限にとどめることで、患者と家族のQOLを向上させることである。そして、心理療法の目的は、疾患理解を深めることで再発や薬の必要性に対する認識を高めて、服薬コンプライアンスをあげ、患者や家族自身が再発予防や症状への正確な理解・対処ができるようになること、ストレスへの対応や対人関係を学ぶことで社会的・職業的機能を保ち、QOLを向上させることである。また、家族に対しても心理教育を行うことで負担が軽減し、サポート体制の強化を計ることができる。Rothbaumは、心理療法の目的としてより具体的に、①患者と家族に対する情

* Psychotherapy of bipolar disorder.

** Taro MATSUDA, M.D., Yuko NAGAFUSA, M.D., Kota SAKAMOTO, M.D. & Nagahisa OKAMOTO, M.D.: 国立精神・神経センター病院精神科[〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1]; Department of Psychiatry, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorder, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan.

報, 援助, 洞察などの提供, ②病識を高め偏見を排除する, ③再発の防止(治療コンプライアンスの強化, 再発徴候の同定, ストレスマネジメントによる), ④エピソードの結果生じる心理社会的問題についての知識と対処法の強化, ⑤自殺行為の防止, ⑥非エピソード期における対人関係能力と社会機能の強化, ⑦準臨床的な残遺症状と障害への対処, ⑧生活の質と安定性の向上, などをあげている。

心理療法導入の時期

心理療法をより効果的に行うためには, 実施する時期を考えることも大事である。加藤は双極性障害患者の疾患に対する態度を4段階に分け, 第1期: 病相期(まったく病識のない時期), 第2期: 症状改善に伴って次第に疾患を対象化する時期, 第3期: 疾患の対象化に伴い, 再発の不安, 自分に対する差別的意識などから自己否定に陥る時期, 第4期: 病気を受容する時期, とした。心理療法の導入の時期については, この加藤が提唱した4段階に分けて考えると理解しやすい。

まず症状の強い第1期では薬物療法が中心となるが, 治療関係の構築やその後の予後を決するうえで心理療法の役割は重要である。第2期からは徐々に再発予防や治療継続性の向上, 患者・家族の心的負担を軽減させるための心理療法が必要となってくる。躁状態の場合, 第1期ではそもそも病気であるという認識もなく, その高揚気分, 多弁, 注意転導性の亢進などの躁症状から人の話を聞ける状態ではないことも多いが, 薬物療法を開始するにあたって, 病気であることを告げること, 薬の必要性和その副作用などを述べて治療同盟を結ぶことが最低限必要となる。うつ状態の時はそれに加えてさらに後述する小精神療法や支持的な精神療法も有効である場合がある。症状が軽減してくる第2期になると医療者の説明も受け入れやすくなるので, 心理教育により疾患への理解を深めるよう働きかける。第3期では支持的・受容的精神療法や集団精神療法により不安の軽減につとめ, 病気および病気である自分自身を受け入れていけるよう援助する。第4期ではストレスの対処法や

対人関係訓練などの社会技能訓練や問題解決訓練法などを行い, 再発予防や社会的な機能の改善を目指す。家族についても第1期から心理社会的介入をしていく必要がある。これについては後で詳しく述べる。

心理療法の有効性

単極性うつ病に対する心理療法の効果は比較的早くから確立しており, 近年米国で行われた大規模なうつ病アルゴリズム研究であるSTAR*D研究でも, 認知行動療法はうつ病では抗うつ薬に劣らぬ効果が示され, 薬物療法と並ぶ治療戦略として位置づけられている¹⁾。

一方, 双極性障害に対する心理療法の効果についてはこれまで十分なエビデンスといえるものは少なかった。しかし近年, Miklowitzらによる家族療法(family-focused treatment: FFT)²⁾や, Frankらによる対人関係・社会リズム療法(interpersonal and social rhythm therapy: IPSRT)³⁾などの双極性障害に特化した心理療法が提唱されたことで, 従来の認知行動療法に加え注目されるようになってきている。双極性障害に対しての認知行動療法は否定的な報告もあったものの⁴⁾, Lamらは, 薬物療法で急性期症状が改善した後に12~18回のセッションを6カ月間行い, 次の6カ月間で追加の2セッションを行うことで, 次の再発までの期間を延長させる効果があることが示しており, 頻回の再発を繰り返している場合は, 維持薬物療法と併用することで再発予防, 社会的機能の改善, コーピングスキルの向上など維持療法として有効である可能性が示唆されている⁵⁾。STEP-BD試験が開始されて以降は, 比較的大規模な症例数での論文が発表されており, 2007年Miklowitzらによって興味深い報告が発表された⁶⁾。双極性障害のうつ状態で外来薬物療法を受けている293人の患者を対象に家族療法, 対人関係・社会的リズム療法, 認知行動療法の3種類の心理療法を毎週または隔週で計30セッション9カ月間行う集中的な心理療法群と, 3セッション6週間の簡単な心理教育を行う群で無作為対照試験を行ったところ, 集中的な心理療法を受けた群の方が1年後の評価で高い改善率であり(64.4%対51.5%), 症状の回復までの時間が

比較群に比べて早く、付随する試験では⁷⁾、社会機能、対人関係、人生の満足度などの尺度も比較群に比べ改善がみられたという結果が示された。しかし、9カ月という短い期間では職業機能尺度については差がみられなかった。この試験では、3種類の心理療法間にはどの評価項目においても優位差は認められていない。また、双極性障害ではしばしば物質乱用の合併が問題となるが、物質乱用のみに焦点を置いた集団精神療法よりも双極性障害の改善・再発と物質依存の相互関係など双方の疾患に同時に焦点を当てた集団精神療法のほうが、物質乱用の改善により有効であることが示されている⁸⁾。

このように、双極性障害に対する心理療法は、従来いわれていたよりも、再発予防、社会的機能やコーピングスキルの向上、併存疾患の治療など幅広く有効である可能性が示唆されるようになっていく。

心理教育の要点

以下、具体的にどのような観点から心理療法を進めていくかについてそのポイントを述べる。

1. 診断的評価と急性期の心理療法

まず診断を正確に行う必要があるが、双極性障害を診断するためには病歴を慎重に問診する必要がある。患者は、躁や軽躁状態では病識がないことが多く、自ら語らないことも多い。また、双極II型障害の軽躁症状は軽微な症状で家族さえも気がつかないことがある。単極性うつ病の場合はうつ症状の自覚が強いのが一般的であるが、双極II型障害ではその易変性などからうつ症状を周囲だけでなく本人も性格の問題としてみていることがあり、医療者は周期的な気分、自信、活動性、睡眠などの変化について、本人だけでなく周囲からの情報も集めて慎重に評価を行うことが必要である。また、診断だけでなく、うつおよび躁病相の初期症状、病相の特徴や周期性、病相時の症状や社会的機能、病相時に予想される行動などを以後の心理教育に利用するに際して収集しておく必要がある。また、アルコールやベンゾジアゼピン系薬剤などの薬物乱用と依存の合併、不安障害の合併、II軸診断の合併、人間関係の問題、ストレス耐性や

コーピングスキルの低下、人格水準の低下の有無なども心理教育を行うにあたり重要であるため評価しておく。以前は統合失調症と異なり双極性障害では人格水準の低下はみられないとされていたが、若年発症、頻回の病相反復、長期にわたる病状不安定などの場合には、人格面での変化が認められることが指摘されるようになり、心理療法はさらに重要な役割を果たすものと考えられる。

希死念慮の有無も評価しておく必要がある。双極性障害患者の自殺完遂率は10～15%にものぼるといわれており、これまでの自殺企図の性質と、それが致命的となる可能性があったかについて検討しておくべきである。自殺の家族歴の有無、病像悪化時のサポート体制の有無、元来の性格による事故傾性の程度や、現在の状態に対する病識の有無、薬物乱用の有無、精神病症状を呈する他の精神科疾患の合併、罪責感や絶望感の程度、症状への心理的とらわれの程度、医療者への信頼感の程度などは自殺行動のリスク因子となり、予め評価しておく必要がある。希死念慮が存在する場合は、治療によって必ず良くなることを保証し、十分な信頼関係のもとで死なない約束を結ぶ必要がある。約束は疾病に関しての十分な説明と理解のもと、患者が違和感なく行えるようにし、決して押しつけてはならない。

急性期治療においては薬物療法が中心となるが、早期に治療同盟を形成することで、その後の良好な服薬・通院コンプライアンスや自殺行動などの減少につながるため、心理的アプローチはこの時期においても重要である。初診時に時間をかけて話を聞き、自覚的に困っている症状に焦点を当てて共感し、疾病や薬剤について適切な情報を提供し、必ず治ると保障することで早期に信頼関係を形成することができる。また、認知行動療法は薬物療法と併用することで、急性期のうつ症状の改善に役立つことがある。

2. 疾患に対する一般的知識の治療教育

初診の段階で診断と評価を行うと同時に、双極性障害の特徴や薬物療法の必要性について、簡単な治療教育を行う必要がある。うつ状態である場合は、検査によって身体的な病気がない

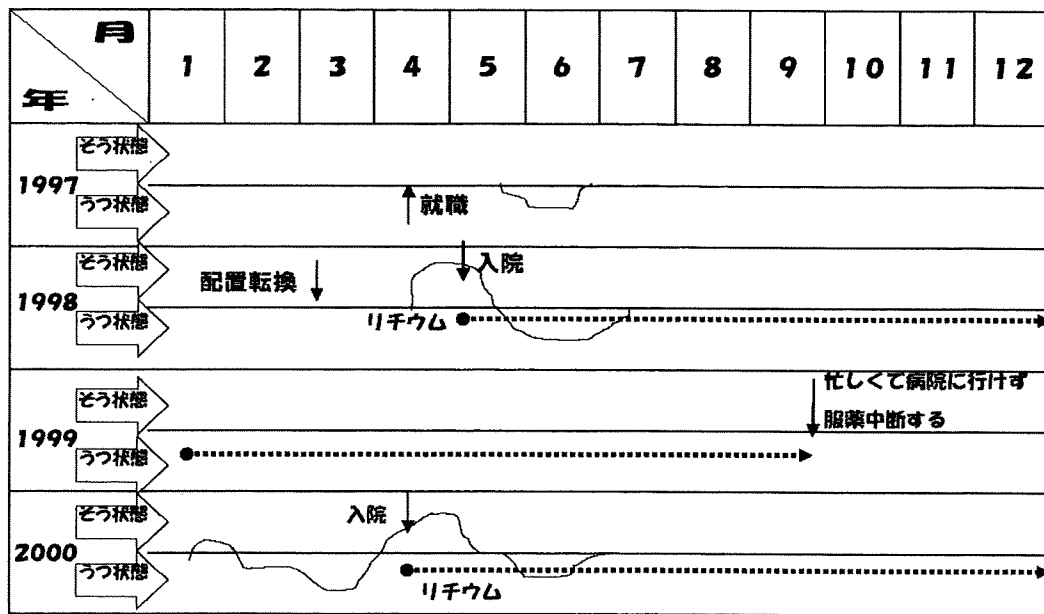


図1 ライフチャートの例

こと、現在の辛い症状が躁うつ病によって心と体のエネルギーが低下して起きているものであること、十分な休養・薬物療法によって回復するため、回復するまでは無理をせず休むことが大切であると指導する。急性期薬物療法については、躁うつ病のうつ状態は脳の神経科学物質の乱れによって生じること、うつ病とは異なる病気であり治療方法が異なること、他の体の病気と同様な機序で薬により脳の神経科学物質の乱れが調整できると症状が改善すること、抗うつ薬よりも気分安定薬による治療のほうが有益であること、薬の抗うつ効果にはタイムラグがあること、副作用の説明、躁転などを説明する必要がある。また、休養は薬物療法と並ぶ治療の柱であり、「休養が大事である」ということが理解できるだけでも治療が進んだといえる。

双極性障害は長期間の治療が必要な疾患であり、治療コンプライアンスを良好に保つことが長期的な患者の社会的機能を維持することにつながる。しかし、双極性障害の患者は治療や内服薬に対して両面的であることが多く、それがある時に治療へのコンプライアンスの悪さとして表れ再発につながる。治療への両面性はいろいろな要因から生じるが、とくに病識の欠如や薬物への嫌悪感に由来することが多い。自分が再発しやすい深刻な病気をもっているということを自覚していない患者は、長期にわたる治療

計画に自主的には参加することが少ない。過去の躁病相を振り返り自らの行動をモニタリングしても、しばしば内容は不完全で過小評価されている。また、軽躁または躁状態におけるエネルギーの増大や幸福感、自尊心の肥大、そして、集中力の高まりなどは心地良いもので、そこから抜け出すことへの抵抗感が存在することが多い。このためしばしば患者は、軽躁～躁状態のこれらの側面を思い出し理想化してしまう傾向にあり、それを自分の基底状態と考えてしまうことがある。その結果、気分の高揚を抑える薬物を内服したがらないということにつながる。そのため、急性期の薬物療法が奏効し症状が改善したにもかかわらず、維持療法期に服薬が不規則となり再発するということがしばしば起こり得る。実際、双極性障害でリチウムを長期投与されている患者の18～53%が、処方された薬をきちんと内服できていないとの報告もある。そのため、疾患教育は急性期だけでなく回復期においても重要であり、躁病相が存在する限り必ずうつ病相が存在することなどを含め、経過、予後、治療、再発率など疾患の特徴について徐々に知識を深めていってもらう必要がある。このように患者教育へのかかわりを続けることで患者側にも役割が生じ、服薬の動機づけや主体性が生まれ、結果的に医師—患者関係を強化する助けとなる。知識が深まることで治療



図2 うつ状態の症状の患者・家族向けパンフレット

コンプライアンスの強化や再発徴候の予測にもつながっていく。

再発を予防することが双極性障害の治療の目的であるが、残念ながら再発を完全に予防することはできないため、実際には再発にいかにか早く気づき、早い段階で治療的介入が行えるかが重要となってくる。そのため、患者、家族ともにエピソード早期の徴候と症状を認識しておく必要があり、認識できるように手助けすべきである。セルフモニタリング機能を高めることで病気に対する制御力を高められ、適切な治療が

できるだけ早く受けられるようにするためである。エピソード発症の予兆は患者によって異なるが、躁状態前に、必ず好きな人ができる、眠れなくなる、アルバイトの面接を申し込むなど、その患者のエピソード歴を通して患者と話し合っておく必要がある。多くの場合はエピソード早期で睡眠パターンの変化がみられるが、図1のようなライフチャートなどを用いてその他の症状についても視覚化し把握しておくことで早期介入が可能となり、再発の顕在化を予防できることがある。患者とともに早期の前駆的徴候を同定



図3 躁状態の症状の患者・家族向けパンフレット

していくことで、自分の症状の特徴や薬剤と再発の関係を主体的に知ることができ、そこで初めて維持薬物療法の必要性を実感する人も多い。

当院では、個別対応の書面を用いた疾患教育に加え、週1回、患者・家族に対し、医師・看護師・臨床心理士・作業療法士など多職種による集団療法で治療教育を行っている。パワーポイントを用いて「躁うつ病の経過と治療」、「薬物療法について」、「再発の徴候」などについて計1時間程度のレクチャーや討論を行い、必要に応じて平易なことばで説明した書き込み式のパンフレットを配り、医師・看護師などがその理解度をみられるように、時折質問形式でこれまで学んだことを書いてもらうようになっている。

参考にその一部を図2,3に示す。自由参加であるが参加率は高く、退院後の患者や家族が参加することも可能である。さらに、定期的に患者に自己記入式ベックうつ病評価尺度をつけてもらい、自分の症状の把握と変化に対しての客観的視点をもてるようにしている。また、認知行動療法や物質依存に関する集団療法も行われており、患者が主体的に参加できるようになっている。物質乱用や依存を合併する双極性障害患者の場合は、躁うつ病と依存について各視点から心理教育を行い、さらにその関係性についても考察してもらうようにしている。

3. 社会的逸脱行為への心理療法

躁およびうつ病エピソードは、感情面、社会

認知療法クリニカルパス を受けられる患者様へ						患者様用
病棟(3-1病棟) 症状(うつ状態) ()号室 患者氏名()様		主治医()様		受け持ち看護師()様		
日程	参加の依頼/同意	認知療法開始(/)曜日	ステップ1 (/)~	ステップ2 (/)~	ステップ3 (/)~	最終ステップ (/)~
認知療法	目標 ガイドブックのこのページを見てみましょう 課題 進んだらチェック <input checked="" type="checkbox"/> 全部書き進めたら、看護師に知らせてください わからないことや困ったこと、心配なこと あてはまるものにチェック <input checked="" type="checkbox"/> スタッフに質問しましょう スタッフからのアドバイス	認知療法 1 ◎認知療法(認知のフィルター)に影響されることを知る ◎考え方をやわらかくすることで認知が楽になることを知る <input type="checkbox"/> 認知療法がわからない <input type="checkbox"/> 認知療法の方法がわからない <input type="checkbox"/> 自分には難しい <input type="checkbox"/> スタッフに説明してもらいたい <input type="checkbox"/> その他()	ステップ1 (/)~ ☆ 3つのコラムを作ってみよう ◎つらくない出来事を書くことができる ◎つらいときに頭で浮かんだ考えやイメージに気づくことができる ◎認知療法との強さ(0~100%)に気づくことができる <input type="checkbox"/> 出来事を書けない <input type="checkbox"/> つらいときに頭で浮かんだ考えやイメージが書けない <input type="checkbox"/> 認知療法との強さが書けない <input type="checkbox"/> その他()	ステップ2 (/)~ ☆ 6つのコラムを作ってみよう ◎特徴的な考え方のゆがみに気づける ◎別ことのような考え方ができるか想像する <input type="checkbox"/> 考え方がわからない <input type="checkbox"/> その他()	ステップ3 (/)~ ☆ 8つのコラムを作ってみよう ◎別の考え方をすることで認知が変わることやわかる ◎認知が楽になる別の考え方を発見することができる <input type="checkbox"/> 考え方を覚えても認知が変わらない <input type="checkbox"/> その他()	最終ステップ (/)~ ☆ 考え方のクセを探ってみよう ◎考え方のクセに気づくことができる ◎これからの生活に立ちそろう ◎これからは楽になりたい
病気の理解	オープンレクチャー 動機から記入しよう	(/) テーマ	(/) テーマ	(/) テーマ	(/) テーマ	(/) テーマ
検査	うつ病の程度を測るチェックシート(BDI-II)にチェックしましょう	BDI-II STAI (状態不安) (特性不安)	不安を測るチェックシート(STAI)にチェックしましょう		満足度を測るチェックシート(CSQ-BJ)にチェックしましょう	BDI-II STAI (状態不安) (特性不安) CSQ-BJ
自己チェック	不安や落ち込みの強さ 各ステップでの気分であてはまるものにチェックしましょう 普通段の調子を100%としたら今は <input type="text"/> %					普通段の調子を100%としたら今は <input type="text"/> %
パスをやめる		<input type="checkbox"/> パスをやめる理由	<input type="checkbox"/> パスをやめる理由	<input type="checkbox"/> パスをやめる理由	<input type="checkbox"/> パスをやめる理由	<input type="checkbox"/> パスをやめる理由
看護師サイン	(/)	(/)	(/)	(/)	(/)	(/)

本人署名 _____ 説明者署名 _____ 説明日 平成 年 月 日 国立精神・神経センター武蔵病院 精神科 平成19年2月15日改定

図4 認知療法クリニカルパス

面、家族、学業、経済上の問題を残すことが多い。躁病相では、患者は無分別に浪費したり、仕事を失ったりする経済的損失ばかりか、大切な人間関係を壊したり、社会的逸脱行動から社会的信用を失うことが多い。したがって、気分障害エピソードの後、自分の行動の心理社会的な影響について患者とともに振り返る作業が必要となる。また、双極性障害は10~20歳代で発症することも多く、健康な心理発達が障害されたり、長期的に自信を喪失したりすることも多い。さらに周期的に病相を繰り返すことで社会的予後は悪くなり、社会的孤立や自己否定などを生み、時に自殺行為などにも及ぶため慎重で密なかかわりが大切である。

患者自身あるいは他人に危害を及ぼす危険が大きいと思われる場合は入院が必要である。入院以外に社会的な支援がない患者や、判断能力が高度に障害された患者もまた入院を考えるべきである。躁病相においては静かな環境を用意するのが望ましい。テレビ、ビデオ、音楽のような刺激となるものや、元気づける会話でさえ

も躁的な思考過程や活動性を高めてしまう。患者とその家族に対し、躁病エピソードの間は患者が無謀な行動をとりがちであり、それにより社会的信頼を失ったり、経済的損失を被ることがあると伝えるべきである。その時は車の利用や外出を制限したり、クレジットカード、預金口座、電話あるいは携帯電話の使用を制限せざるを得ないことがあることも伝えるべきである。また、病像悪化時に乱費、性的逸脱、攻撃性や他害などの社会的逸脱行為が強く家族のコントロールが効かなくなるような場合は、入院治療により症状が安定し、本人が社会的・経済的損失に対しての内省ができた後で、今後万が一同様の躁状態が再発した場合を想定して警察の利用、入院などの対応について本人を含めて話し合っておくと再発時の治療がスムーズとなり、本人の強制治療に対してのトラウマも最小限にすることができる。また、寛解期においては、極期に実際に起こした社会的問題行動に対して患者とよく話し合うことが次回への抑止力にもなる。このように再発時の症状や社会的障害の

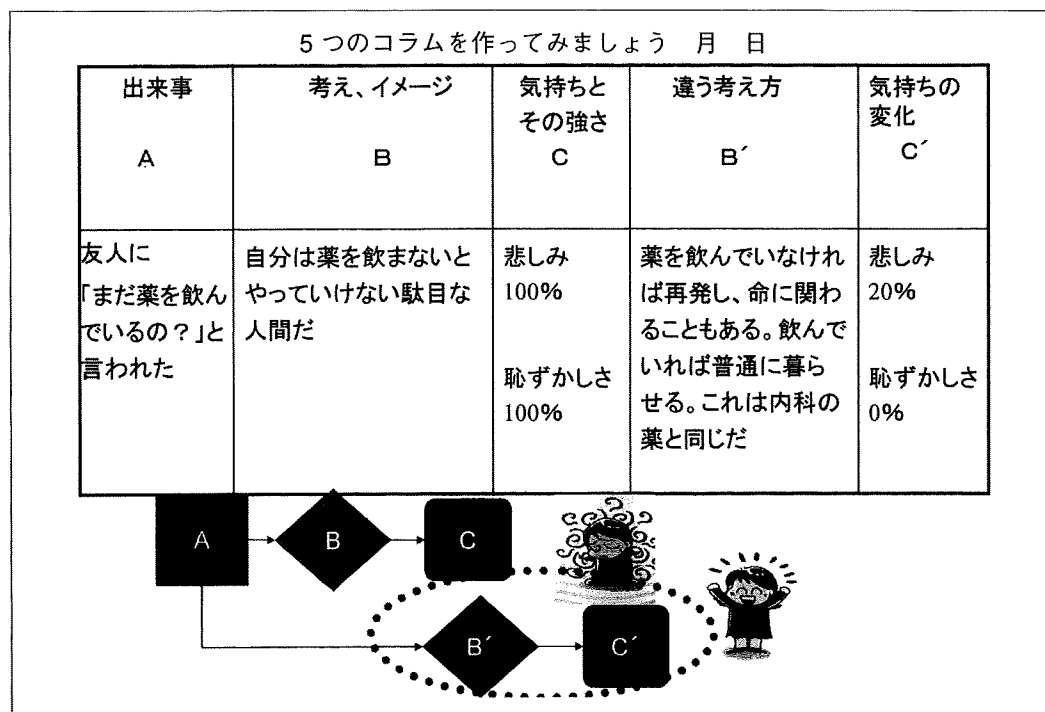


図5 5コラム法による認知行動療法

度合いに応じた対処法や、その時に患者・家族・医師のとるべき役割と行動について、寛解時に患者・家族と相談して具体的に決めておくことで患者や家族に見通しが立ち、安心感やコンプライアンス向上につながる。

4. ストレッサーと規則正しい生活のための心理教育

双極性障害は単極性うつ病よりもはるかに遺伝的影響を受けやすいが、双極性障害でも遺伝的要因だけでなくストレス要因も発症や再発に大きく関連するという「ストレス脆弱性モデル」が想定されている。つまり、個人のもつ性格傾向や遺伝的負因のみでなるわけではなく、そこに心理社会的要因や身体的要因などのストレスが加わることで発症あるいは再発に結びつくことが多い。そのため、ストレス因子は再発の大きなリスクファクターであり、それらを予測し自分で上手に対処できるようになることは双極性障害の再発を予防するうえで大切であり、患者および家族と、病相の再発や悪化を誘発する可能性のある心理社会的ストレスを考慮しておく必要がある。心理社会的ストレスは、躁・うつ両方のエピソードに先立ち常に増加しているという報告がある。したがって、生活リ

ズムの乱れを予防し、これらのストレスサーに対処する戦略を立てておくことが重要であり、それぞれ患者ごとのストレスサーとひき起こされやすいエピソードの関係も相談しながら患者に考えてもらう。また、患者と家族における苦悩と葛藤にも配慮する必要がある。家族間ストレスによる病状の悪化も多いため、家族教育や環境調整も重要である。双極性障害を病む人にとって、睡眠、食事、運動、社会的・感情的刺激を含めた日々の活動を規則正しくすることは重要であり、多くの場合、規則正しい睡眠周期を作ることで生活リズムが整うことも多く、活動および睡眠表をつけてもらうことも有効である。

当院では具体的なアプローチとして、認知療法パスを作成(図4)し、パスに基づいて個別に5コラム法による認知行動療法を行っている(図5)。あらかじめ、5コラム(出来事、考え・イメージ、気持ちとその強さ、違う考え方、気持ちの変化)が印刷されている紙を患者に渡し、人間関係のつまずきや薬を飲みたくないなどのマイナスな感情がわき起こったときに書いてもらい、担当医師あるいはプライマリーナースが、患者とともに考えながらフィードバックし、次第に

自分で違う考え方ができるようになっていくように指導している。はじめから5コラムを作成できない場合は、まず3コラム(出来事, 考え・イメージ, 気持ちとその強さ)を書くようにしてもらい, それをしばらく続けてから一緒に違う見方ができないか考えていき, 徐々に1人でも楽しんで5コラムが作成できるように指導する。また, ストレスコーピングに焦点を当て, ストレス対処法などの講義や具体的な対人場面を想定したアサーティブコミュニケーションについてのロールプレイを医師・心理士・看護師が主体となり集団療法として行い, 患者や家族に良かった点や悪かった点を話し合ってもらい, 自分のストレスをためず, 良好な対人関係を作るような上手なコミュニケーションを客観的に学んでもらうようにしている。

5. 家族に対する心理療法

最後に, 家族に対する心理的アプローチも双極性障害の心理療法において重要である。躁病相とうつ病相を繰り返してきたことによって, 本来強力なサポートとなるべき家族が疲れ果て, 患者と家族間に陰性感情が生じてストレス因となったり, 社会的孤立を助長させたりするケースも多くみられる。このため, 家族に対しては急性期を含めて早期から疾病教育を含めた心理社会的介入が必要である。身内が病気となった家族の悲嘆は大きく, 患者が病気であるということを受け入れがたいもので, 症状の軽減後は病気の予後や治療継続の必要性を心理的に軽視しがちである。治療者は支援者としての家族の忍耐を支持し, その傷つき, 疲労に共感を示すことが大切であり, 休養を保證することの重要性についても説明する。また, 家族に対しても疾患教育を十分に行うことにより, 気分の波やそれによって引き起こされている行動が病気による“症状”であるという理解が生まれ, それにより本人のみならず家族の心的負担が軽減することも多い。

また, 患者に対して家族はどのように対応したらよいかを説明するときには, 次の笠原嘉の小精神療法による7か条が参考になる。家族は, ①患者は怠けているのではなく, 病気であるということ, ②心理的休養が第一であるというこ

と, ③薬が重要であるということ, ④必ず良い方向に向かうこと, ⑤症状には波があるので一喜一憂しないこと, ⑥自殺だけはしないと約束させること, ⑦人生における大決断はさせないようにすること, の7つを理解しておくことが重要である。そして, これを踏まえて家族は患者の訴えに耳を傾け, 過干渉にも無干渉にもならずにあたたく見守るというスタンスが重要であることを告げる。このように家族に対しても心理的アプローチを試みることで, 家族の負担が減り, 患者・家族間にも良好な関係が保たれ, ストレス因の軽減にもつながる。また, 服薬の遵守や再発・再燃の徴候, 症状を患者と話し合い, 協力して状態を判断できるようにすることで, 双方の治療への動機づけが向上し, 早期介入が可能になるなど, 家族が疾患への理解を深めることによる効果は大きい。家族に対する心理療法は家族の負担を軽減するだけでなく, 本人の再発予防にとっても重要な働きとなるのである。

最後に, 再発予防に心理教育が奏効した症例を提示する。

症例：42歳, 女性。主婦。

家族歴：祖母が自殺(詳細不明)。

現病歴：私立の進学校卒業後, 有名女子大学入学。22歳大学卒業後, 百貨店に就職した。24歳で結婚のため退職し, 25歳時, 妊娠し出産した。出産後, 母子ともに健康であったが, 出産後より抑うつ気分, 不安焦燥, 不眠, 希死念慮が出現。子供と一緒に死のうと思ひ, 子供の首に電気コードをかけているところを夫に見され未遂に終わった。精神科病院に入院し, 抗うつ薬で3カ月で症状軽快し退院。退院後半年で治療終了となった。

28歳時, 誘因なく高揚気分が出現し, アルバイトの面接を10箇所以上申し込み, 育児を放棄し愛人を作り, 次第にブランド品を数百万円買い漁るようになった。車で暴走し事故を起こしたことを契機に, 再度精神科病院を受診。躁状態と判断され, 入院加療により炭酸リチウムとバルプロ酸を処方され4カ月で退院となった。以後1年間は服薬遵守し, 再発なく経過したが,

30歳時から、通院自己中断や服薬自己中断を繰り返して、そのため年2回程度の再発を繰り返しており、うつ状態で5回、躁状態で4回、躁うつ混合状態により3回の入院歴があった。うつ状態時は自傷行為や自殺企図を頻回に認め、気分安定薬よりも抗うつ薬を服用したが、また、不眠からベンゾジアゼピン系薬剤を大量に服薬し、躁状態のときはイライラ感からアルコールを日中より乱用していた。病相を繰り返すたびに統合失調症様の人格水準の低下が進行、病相期以外も社会生活を十分に行えなくなっていた。

37歳時、大量の買い物をして海外旅行の予約をする一方で、著しい不安焦燥から自殺企図があり、夫に伴われ当院を初診した。炭酸リチウム1,000mg/day、バルプロ酸1,200mg/day、抗うつ薬、大量のベンゾジアゼピン系薬剤を処方されていたが、服薬はきわめて不規則で血中濃度は不十分であった。服薬に対しての不信感が強く、「薬を飲んででもどうせ良くならない」、「死にたくて仕方がない」と切迫する希死念慮を訴えた。強い希死念慮を伴う躁うつ混合状態であり、入院を指示し医療保護入院となった。

入院後経過：入院後死なない約束をし、十分な心と身体の休養と薬物療法が必要である旨を説明、必ず症状は改善することを保証した。入院後は隔離室で治療を行い、バルプロ酸1,200mg/dayの服用で3週間で急性期症状は消失し、大部屋に移室した。再発予防のための心理教育を開始。また、度重なる再発で夫は疲弊し、「症状だけか本人の性格だけか分からない」と関係が悪化していたため、急性期より家族療法を行い、疾病教育やこれまでの夫のかかわりを評価しポジティブフィードバックを行った。

現在までの病歴を振り返り本人にライフチャートをつけてもらおうと、自分が頻回に再発を繰り返していることに初めて気づいたかのように驚き、再発がなかった期間は29歳時の気分安定薬の服薬を遵守していた1年間であることを認識することができた。過去の病相を振り返り、うつ状態や躁うつ混合状態では強い希死念慮が出現し、自殺企図や自傷行為につながる事、躁状態では乱費や社会的逸脱行動につながる事を認識でき、それが服薬を中断した後に起こり

やすいことにも気づくことができた。同時に疾病教育を行い、躁うつ病の一般的経過や再発、気分安定薬の効果や抗うつ薬による気分不安定化作用・躁転、ベンゾジアゼピン系薬剤の耐性や依存性などを説明し、適切な服薬の動機づけを行った。気分とアルコール乱用との関係について躁状態ではイライラしてアルコール乱用に陥りやすいことに自ら気づき、アルコール乱用の不利益についても考察できるようになった。

次第に病棟で行っている治療教育や認知行動療法についての集団療法に自主的に参加するようになり、「マイナス思考を治したい」と本人の希望もあり、5コラム法を用いた認知行動療法を導入した。入院中は症状安定しており心理教育も進展したため、退院前に過去の病歴について夫を交え振り返るセッションを数回行った。うつ病相再発の早期兆候(不眠が数日続く)、躁病相再発の早期兆候(アルバイトをしたくなる)を同定し、早期徴候がみられた場合はすぐに主治医に連絡することを決めた。また、万が一症状が進行し、希死念慮や乱費が出現した場合について、どうしたらよいかを本人に考えてもらい、夫の同意を得て医療保護入院になることが自分にとってもっとも良いと考察できた。入院後3カ月で退院。退院後、一度だけ不眠が3日間続き早期徴候がみられたと連絡があり、診察の結果、軽うつ状態であったため、炭酸リチウムを加剤し外来で早期対処することができた。また、外来でも認知行動療法を継続し、薬を飲みたくないという気持ちが生じる出来事に対しても5コラム法で対処できるようになり(図5)、5年間再発はなく安定した生活を送っている。

おわりに

双極性障害の治療に薬物療法は不可欠であるが、薬物療法のみでの双極性障害の再発率はきわめて高い。近年、双極性障害に対しての心理療法の有効性を示唆する報告が増加しており、薬物療法をより有効に、そして、長期間にわたり維持し、できる限り再発を予防していくためには、疾患理解の促進・服薬コンプライアンスの向上およびストレス対処能力・社会的機能の向上、家族を中心とした周囲の理解およびサポー

トが必要不可欠であり、その点において心理療法は、今後重要な役割を果たすと考えられる。

文 献

- 1) 岡本長久. STAR*D研究から得られるもの—アメリカでのうつ病のsequential treatmentを知る—。精神科治療学 2007 ; 22 : 319-27.
- 2) Miklowitz DJ, Simoneau TL, George EL, et al. Family-focused treatment of bipolar disorder : 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. Biol Psychiatry 2000 ; 48 : 582-92.
- 3) Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. Interpersonal and social rhythm therapy : managing the chaos of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000 ; 48 : 593-604.
- 4) Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder : consensus and controversies. Bipolar Disord 2005 ; 7 Suppl 3 : 5-69.
- 5) Lam DH, Hayward P, Watkins ER, et al. Relapse prevention in patients with bipolar disorder : cognitive therapy outcome after 2 years. Am J Psychiatry 2005 ; 162 : 324-9.
- 6) Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E. Psychosocial treatments for bipolar depression : a 1-year randomized trial from the systematic treatment enhancement program. Arch Gen Psychiatry 2007 ; 64 : 419-26.
- 7) Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression : results from a 9-month randomized controlled trial. Am J Psychiatry 2007 ; 164 : 1340-7.
- 8) Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. Am J Psychiatry 2007 ; 164 : 100-7.

* * *



Genetic analysis of the gene coding for DARPP-32 (*PPP1R1B*) in Japanese patients with schizophrenia or bipolar disorder

Akira Yoshimi^a, Nagahide Takahashi^b, Shinichi Saito^{b,*}, Yoshihito Ito^b,
Branko Aleksic^b, Hinako Usui^b, Yukiko Kawamura^a, Yukari Waki^a, Takeo Yoshikawa^c,
Tadafumi Kato^d, Nakao Iwata^e, Toshiya Inada^f, Yukihiro Noda^a, Norio Ozaki^b

^a Division of Clinical Science and Neuropsychopharmacology, Graduate School of Pharmacy, Meijo University, Aichi, 468-8503, Japan

^b Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, 466-8550, Japan

^c Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, 351-0198, Japan

^d Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, 351-0198, Japan

^e Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, 470-1192, Japan

^f Department of Psychiatry, Teikyo University School of Medicine, Chiba Medical Center, Chiba, 299-0111, Japan

Received 7 July 2007; received in revised form 10 October 2007; accepted 29 October 2007

Available online 11 December 2007

Abstract

Several lines of evidence, including genome-wide linkage scans and postmortem brain studies of patients with schizophrenia or bipolar disorder, have suggested that DARPP-32 (dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein, 32 kDa), a key regulatory molecule in the dopaminergic signaling pathway, is involved in these disorders. After evaluating the linkage disequilibrium pattern of the gene encoding DARPP-32 (*PPP1R1B*; located on 17q12), we conducted association analyses of this gene with schizophrenia and bipolar disorder. Single-marker and *haplotypic* analyses of four single nucleotide polymorphisms (SNPs; rs879606, rs12601930, rs907094, and rs3764352) in a sample set (subjects with schizophrenia=384, subjects with bipolar disorder=318, control subjects=384) showed that *PPP1R1B* polymorphisms were not significantly associated with schizophrenia, whereas, even after Bonferroni corrections, significant associations with bipolar disorder were observed for rs12601930 (corrected genotypic $p=0.00059$) and rs907094 (corrected allelic $p=0.040$). We, however, could not confirm these results in a second independent sample set (subjects with bipolar disorder=366, control subjects=370). We now believe that the significant association observed with the first sample set was a result of copy number aberrations in the region surrounding these SNPs. Our findings suggest that *PPP1R1B* SNPs are unlikely to be related to the development of schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population. © 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Bipolar disorder; Dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein; 32 kDa; Japanese population

1. Introduction

A number of studies have proposed that disruption of monoaminergic pathways, and in particular the dopaminergic pathway, contributes to both schizophrenia and bipolar disorder (Catapano and Manji, 2007; Murray

* Corresponding author. Department of Psychiatry, Nagoya University, Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-Ku, Nagoya 466-8550, Japan. Tel.: +81 52 744 2282; fax: +81 52 744 2293.

E-mail address: s-saito@med.nagoya-u.ac.jp (S. Saito).