

潜在的な恐怖記憶想起の時間生物学的特性および性差

研究分担者 栗山健一 国立精神・神経センター 精神保健研究所 成人精神保健部 室長
研究協力者 曾雌崇弘 国立精神・神経センター 精神保健研究所 成人精神保健部 流動研究員
研究代表者 金吉晴 国立精神・神経センター 精神保健研究所 成人精神保健部 部長

【研究要旨】PTSDの基盤病態を構成する恐怖記憶の潜在的想起に関する生理学的・時間生物学的特性を検討した。PTSDにおける侵入性想起症状やフラッシュバルブ記憶と呼ばれる潜在的な想起過程に関して、サスペンス映画記憶課題を用い、2条件（恐怖vs.中性）の音声言語刺激による想起パターンを、性（男／女）、記憶時間帯（日常覚醒時間内／日常睡眠時間内）を検討要因にし、顕在的想起特性（想起度、恐怖度）および潜在的想起特性（潜在的恐怖想起度、事象関連電位）により検討した。顕在的想起特性においては、恐怖条件が一貫して性、記憶時間帯に関係なく、想起度および恐怖度が高かった。一方で、潜在的想起特性においては、日常睡眠時間帯に記憶した女性においてのみ、潜在的恐怖想起度は恐怖条件に比べ中性条件で高く、より強く恐怖情動が惹起されている特性がうかがえ、顕在想起特性とは逆の行動特性を示した。これは、女性において、情動の強い影響下では、潜在記憶能力は時間生物学的特性をもつことを示唆しており、PTSDの臨床疫学的エビデンスの基盤となる生物学的特性が明らかとなった。

A. 研究目的

心的外傷後ストレス障害は、外傷体験の記憶が適切に記録・保持されず、些細な手がかりにより容易に想起される状態が続くことが基盤病態であることが指摘されている（Nemeroff CB et al., 2006）。治療手段として最も有効とされている長期暴露療法は、この不適切な恐怖記憶を安定化させる記憶治療を手法に取り入れており（Foa EB, 2006）、逆説的に記憶の障害が病態基盤であることを支持している。恐怖記憶は長期にわたって保持されることが様々な研究によって検証されているが（Wagner U et al., 2006; Winocur G et al., 2007）、潜在的な想起されやすさに関する検証はほとんどされていない。恐怖記憶が容易に想起される不安定な状態にあることは、DSM-IV診断基準のB,C,D項目の原因となるのみならず（APA, 1994）、2次的に外出恐怖症を引き起こす等の（Ehring T, 2006）、罹患者を苦しめる主要因となっている。

PTSDを引き起こす外傷体験として最も多いものは、男女ともに性的な性格をもつものを含む暴行事件である（Kessler et al., 1995）。しかし、暴力被害率に男女差がほとんど見られないにもかかわらず、女性は男性に比べ夜間の被害が2.3倍多い（The Bureau of Justice Statistics, USA, 2008）。

本研究は性差を考慮した上で、恐怖記憶の潜在的な想起されやすさとトラウマ体験暴露時間帯との関連における生理学的特性を検討することを目的

とする。この現象における生理学的背景が明らかとなれば、病態解明に役立つのみならず、早期診断の補助、治療効果の判断、新たな介入方法の開発、既存の治療手法の有効性向上に寄与することが想定される。

【引用文献】

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. APA, Washington DC, 1994.
- Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res* 40: 1-21. 2006.
- Foa EB. Psychosocial therapy for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 2: 40-45. 2006.
- Wagner U, Hallschmid M, Rasch B, Born J. Brief sleep after learning keeps emotional memories alive for years. *Biol Psychiatry* 60: 788-790. 2006.
- Winocur G, Moscovitch M, Sekeres M. Memory consolidation or transformation: context manipulation and hippocampal representations of memory. *Nat Neurosci* 10: 555-557. 2007.
- Ehring T, Ehlers A, Glucksman E. Contribution of cognitive factors to the prediction of post-traumatic stress disorder, phobia and

depression after motor vehicle accidents. Behav Res Ther 44: 1699-716. 2006.

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 52:1048-1060. 1995.

The Bureau of Justice Statistics website: <http://www.ojp.usdoj.gov/bjs/aboutbjs.htm>

B. 研究方法

1. 研究対象

20歳から25歳(平均年齢21歳6ヶ月)の健康成人学生60名(男性29名、女性31名)を対象に行われた。本研究所周辺にある大学数校の人事課をお願いをしチラシを構内に設置し、参加者を募集した。

成人であること、利き腕が右であること、精神科、身体科既往歴がないこと、生活リズムに乱れないこと(日常入眠時刻PM11時からAM1時頃、覚醒時刻AM7時から8時頃、平均睡眠時間7.3時間:携帯型行動量測定装置および日記式睡眠日誌にて確認)、常用薬を使用していないこと等を参加条件とし、最終的に医師の診断を経て研究参加条件とした。

本研究計画は、国立精神・神経センター倫理審査委員会の審査を受け、研究参加に同意した対象から、口頭、書面にてインフォームドコンセントを得て行われた。

2. 研究方法

サスペンス映画[タイトル: Red Dragon (日本語吹き替え版)、配給元: Universal Pictures. 2001]を恐怖記憶記憶刺激として用い、翌日の想起パフォーマンスおよび、脳活動を測定し検討した。想起刺激には音声(単語)刺激を用い、被験者がスピーカーを介して単純に単語を聞いている際の潜在記憶想起に関する脳活動を脳波測定した。刺激には注意を向けるように指示はするが、映画との関連は示唆しなかった。手続き直後に再度同様の単語群を被験者に聞かせて、映画中に登場した言葉であるか否か、本単語により受ける恐怖度を別々にVisual Analogue Scale (VAS)を用いレーティングを行い、「登場した」もしくは「怖い」を100、「登場していない」「怖くない」を1とし連続的に数値化し、それぞれ想起度、恐怖度の指標とした。想起課題中、左手(非利き手)第3指と第4指より交感神経の活動指標となるSCR (Skin Conductance Response: 皮膚伝導性)を連続的に測定した。想起刺激開始から12秒間中に出現したSCR波の最大振幅を代表値とし、潜在的恐怖想起度とした。

記銘刺激は、個室にて室温26度、湿度65%で一定の中、およそ120分間のサスペンス映画を鑑賞させた。被験者には同一の映画を過去5年以内に鑑賞したことがあるものは居なかった。映画鑑賞中は室内照度を10-lux程度に下げ、暗視カメラにて室外より

被験者の行動を監視し、居眠りや画面から視野をはずす等の行動が見られた際には遠隔マイクより注意・覚醒を促した。22インチモニターより100cm程度離れた位置より鑑賞し、音声はドルビーサラウンドシステムにより再生された。記銘刺激において、想起刺激として抽出した対象が登場したシーンを中性シーンと恐怖シーンとに分け、登場15sec前から15sec後までを1シーンとして、この間に出現したSCR波の最大振幅を代表値とした。恐怖、中性間で皮膚伝導性の平均値のt検定を行い、恐怖シーン($0.140 \pm 0.140 \mu S$; Mean \pm SD)が中性シーン($0.063 \pm 0.065 \mu S$)に比べ有意に高い交感神経活動を惹起していることを確認した($p < 0.01$)。

実験スケジュールは日常覚醒中暴露群(男性14名、女性16名)と日常睡眠時間暴露群(男性15名、女性15名)の2群に分け、結果は男女別に解析された。前者はPM8時から10時の間に映画を観賞し、8時間睡眠後、翌朝AM10時より想起課題を行った。後者はAM2時から4時まで映画を観賞し、8時間睡眠後、PM2時より想起課題を行った。

想起刺激提示方法はブロックデザインを用い、12秒間の刺激提示セットと、20秒間の休息セットを交互に15セット繰返した。想起刺激の2条件は、それぞれ恐怖シーンに登場した場合と中性シーンに登場した場合の2要素で構成され(各60語ずつ)、ブロック出現順は被験者ごとランダムに振り分けられた。刺激提示セット中の音声刺激はいずれもモーラ数3~6から成り、NTTデータベースシリーズ「日本語の語彙特性」より抽出した、単語親密度、単語表記の妥当性、単語アクセントの妥当性、単語心像性がほぼ中性の一般名詞20単語を1.2秒間隔で連続的に聞かせ、これを3セットずつ提示した(Amano S & Kondo T. 1998)。想起刺激は女性アナウンサーによる中庸な語調で発声明瞭な音声刺激を使用した。想起刺激のモーラ数に条件間で有意な差は無い様にコントロールした。また、映画登場率においても、両条件で有意な差が無い様コントロールした。

刺激認知中の脳活動を9極(Fp1/ Fp2/ F3/ F4/ F7/ F8/ Fz/ Cz/ Pz)の銀・塩化銀電極からの脳波活動を測定した。Fpzに取り付けた電極をアース電極とし、両耳朶電極をリファレンスとした。垂直、水平眼球運動も同時に測定した。(脳波データによる事象関連電位は現在解析中であり、後日報告の予定)。

3. 倫理的配慮

実験操作に関連して生ずる可能性がある不利益に関して、想定範囲内の不利益に関してはすべてインフォームドコンセントをとる際に説明をした。具体的には、以下の2点を中心に説明を行った。①脳波電極装着の際、頭皮を皮脂および古い角質を除去するゼリーを付けたガーゼでこすするため、皮膚の発赤が出現する可能性がある。このようなことの無い様、装着時には十分考慮するが、万が一発生した場合には

消炎剤入りの軟膏にて処置を施す。②記銘刺激として観てもらった映像には刺激的なものが含まれており、不快感の遷延・恐怖記憶の遷延・不眠等の健康被害を生じる可能性が考えられる。このため、研究終了から1ヵ月程後に電話等で健康被害の有無を確認する。万が一健康被害が生じた場合は適切な医療的処置を講ずる。

全ての実験操作に関連して、精神的、身体的苦痛が生じた場合にはいつでも研究から離脱できる旨を繰り返して説明し、慎重に研究は遂行された。さらに、医療情報ならびに個人情報守秘を徹底し、情報の漏洩防止に細心の注意を払った。記録の管理は連結可能匿名化によって行った。個人のデータは、当研究部の、インターネット配線の無い施設できる保管庫内で、ハードディスク（バックアップ用一台を含む）内に保存し、編集、解析が必要な場合には、アクセスがパスワードで制限されたスタンドアローンのPCに接続して行った。

これらの慎重な配慮に加え、常に医師が立会い被験者の実験遂行中の健康管理を徹底する等、倫理的配慮をつくり研究を遂行した。

4. 解析

想起刺激として用いた単語の基本的性格を検討するために、モーラ数、単語親密度、記銘刺激映画中の単語出現頻度、単語想起刺激持続時間、同基本周波数、さらに本実験には参加していない別の年齢・性をマッチさせた集団よりVASを用い得た単語情動価を、刺激出現シーン(恐怖vs. 中性)による差をt検定を用い解析した。

想起課題終了後に行ったVASによる想起度、恐怖度、およびSCRによる潜在的恐怖想起度の3想起指標を、刺激出現シーン(恐怖vs. 中性)、性(男性vs. 女性)、実験スケジュール(早vs. 遅)の3要因分散分析で検定した。

【引用文献】

Amano S, and Kondo T. Estimation of mental lexicon size with word familiarity database, Proceedings of International Conference on Spoken Language Processing 5, 2119-2122. 1998.

C. 結果

1. 想起刺激性格

モーラ数($p=0.90$)、単語親密度($p=0.64$)、単語出現頻度($p=0.79$)、単語想起刺激持続時間($p=0.63$)、同基本周波数($p=0.39$)、単語情動価($p=0.50$)と、単語の基本性格全てにおいて有意な差は認められなかった。

2. 想起行動指標

想起度において刺激シーンの主効果のみが認められ ($F=63.50, p<0.001$)、被験者の性や実験スケジュールによる有意な効果、交互作用は認められなかつ

た。恐怖シーンに登場した刺激(62.39)が中性シーン(54.40)に比べ有意に高い想起度を示した。

恐怖度においても、刺激シーンの主効果のみが認められ ($F=125.18, p<0.001$)、被験者の性や実験スケジュールによる有意な効果、交互作用は認められなかった。恐怖シーンに登場した刺激(41.68)が中性シーン(26.54)に比べ有意に高い恐怖度を示した。

潜在的恐怖想起度においては、刺激シーン×性×実験スケジュールの交互作用($F=4.08, p<0.020$)のみが認められ、それぞれの主効果は認められなかった。下位検定において、女性の遅いスケジュール群にのみ刺激シーンによる差($p<0.031$)が認められ、中性シーンに登場した刺激($0.331 \mu S$)が恐怖シーン($-0.245 \mu S$)に比べ有意に高い潜在的恐怖想起度を示した。

D. 考察

1. 恐怖ストレス負荷

記銘刺激における恐怖もしくは中性シーン間のSCR最大振幅の差は、恐怖を感じる際に受けるストレスの差を示している (Hamm AO & Weike AI, 2005)。記銘時の情動情報が、想起時のパフォーマンスおよび、脳活動に影響を与えることが報告されている (Strange BA & Dolan RJ, 2006)。よって、本研究の恐怖条件と中性条件の想起刺激を見た際の脳活動差が、記銘時の恐怖情報差の影響を含んでいることを示唆する。

2. 想起刺激特性

想起刺激に用いた単語自体の持つ性格にそもそも差が存在すると、想起行動指標に差が生じて、これが単語自体の影響であるのか、恐怖体験記憶による影響であるのか判断ができない。このため、事前に単語自体の影響を排除するために、性格差をできる限りカテゴリー間で均一にコントロールした。

3. 想起パフォーマンス特性

顕在的な想起度、恐怖度ともに、性や実験スケジュールの影響なく恐怖シーンに出現した単語をより、よく想起し、より怖いと回答した。一方で、顕在恐怖想起度は夜中(日常ではすでに寝ている時間帯)に恐怖体験をした女性に限り、中性シーンに出現した単語にストレスを感じSCRがより高まった。これは、ほぼ一貫して、恐怖情動が記銘時に加わると、恐怖付加情報の方が想起しやすい(強く記憶されている)事を示唆し、多くの先行研究と一致する (Maratos EJ et al., 2001; Smith APR et al., 2005)。しかし潜在的な恐怖想起においては、他の想起とは恐怖情動の付加の影響が異なっている可能性が推測される。

我々の先行研究では、顕在的な恐怖想起と潜在的な恐怖想起は一致せず、各々の記憶において情動の影響が異なることを報告している (Kuriyama K et al., 2010)。この背景には、情動は経験をしたと錯

覚させるだけである(Talarico JM & Rubin DC 2003; Sharot T et al. 2004)という示唆もあるように、経験度を単にあげているだけかも知れない。これは潜在的には、般化現象の強化によりもたらされる可能性も同時に示唆しており、潜在的恐怖想起の中性刺激における上昇はこれを支持する所見と言える。

いずれにせよ、こうした特異的な反応は女性が深夜に恐怖体験をした場合に特に顕著に表れることを我々の結果は示しており、これは疫学的エビデンスを十分に説明する。これまで、ヒトの記憶に関する時間生物学的特性に関しては、否定的な報告が多かったが、本研究は情動の強い影響下では、女性においては記憶能力に時間特性が表れることを示唆している。

【引用文献】

- Hamm AO, Weike AI. The neuropsychology of fear learning and fear regulation. *Int J Psychophysiol* 57: 5-14. 2005.
- Strange BA, Dolan RJ. Anterior medial temporal lobe in human cognition: memory for fear and the unexpected. *Cogn Neuropsychiatry* 11: 198-218. 2006.
- Maratos EJ, Dolan RJ, Morris JS, Henson R N, Rugg MD. Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia* 39: 910-920. 2001.
- Smith APR, Henson RN, Rugg MD, Dolan R J. Modulation of retrieval processing reflects accuracy of emotional source memory. *Learn Mem* 12: 472-479. 2005.
- Kuriyama K, Soshi T, Fujii T, Kim Y. Emotional memory persists longer than event memory. *Learn Mem* 17: 130-133. 2010.
- Talarico JM, Rubin DC. Confidence, not consistency, characterizes flashbulb memories. *Psychol Sci* 14: 455-461. 2003.
- Sharot T, Delgado MR, Phelps EA. How emotion enhances the feeling of remembering. *Nat Neurosci* 7: 1376-1380. 2004.

E. 結論

本研究では、PTSDの基盤病態を構成する恐怖記憶の想起に関する時間生物学的な特性を検討した。恐怖記憶の顕在的想起に関する脳内神経基盤に関して様々な研究で報告されており、扁桃体、島皮質、帯状回を含む辺縁構造および側頭、前頭新皮質がこれに関与することは良く知られている。しかし、PTSDにおける侵入性想起症状やフラッシュバルブ記憶と呼ばれる潜在的な想起過程に関してはほとんどわか

っていない。今回我々は、潜在的な恐怖記憶想起過程に特有と思われる、時間生物学的特性を発見した。この特性は、臨床疫学的なPTSDのエビデンスを説明し、PTSDの予防戦力の骨格となりえる知見を含んでいる。今後さらに脳波にて計測した時間解像度に優れた事象関連電位を解析し、潜在想起特性に関連した脳内情報処理メカニズムについてさらなる検討を進める予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

PTSD 治療ガイドライン作成の予備的研究

研究分担者 鈴木友理子 国立精神・神経センター精神保健研究所
災害等支援研究室長

研究協力者 深澤 舞子 国立精神・神経センター精神保健研究所

研究代表者 金 吉晴 国立精神・神経センター精神保健研究所

研究要旨

【目的】民間人を対象とした最新の PTSD ガイドラインとして、「オーストラリア PTSD ガイドライン（2007）」（以下 豪州ガイドラインと省略する）を概説し、このオーストラリアガイドライン出版後に発表された PTSD 治療に関する効果評価研究を質的にレビューする。【方法】1）豪州ガイドラインの一部を翻訳し、ガイドライン骨子、その方法や背景を概観した。2）豪州ガイドライン出版後の PTSD 治療に関する質的レビューを行った。【結果】豪州ガイドライン出版以降、この推奨の変更を要するような研究はなかった。また、早期介入、ASD 治療については、豪州ガイドライン後にメタアナリシス (Roberts, 2009) が発表され、既存の推奨されてきた治療がより高いレベルのエビデンスによって支持されることになった。【考察】PTSD 治療の第一選択は心理療法であることが近年のガイドライン、その後の研究から支持されているが、日本では治療者が不足しており、実施やサービス提供体制上の課題も解決することが必要であろう。

A. 研究目的

心的外傷後ストレス障害（PTSD）の治療ガイドラインは、2000 年にはいつてから、欧米で次々と発表されている。代表的なものとして、米国退役軍人局/国務省、精神医学会ガイドライン（2004）、英国からは、NICE から PTSD 治療ガイドライン(2005)、米国の IOM からは、退役軍人の PTSD に焦点をあてた PTSD 治療ガイドライン（2007）、そして、豪州から PTSD ガイドライン(2007)などが発行されている。これらのガイドラインでは、PTSD 治療の第一選択は、かつて評価されていた SSRI をはじめとする薬物療法よりも、心理療法が推奨

されている。

一方、わが国における PTSD 治療のガイドラインは、平成 10 年から 12 年にかけて実施された厚生労働省 精神・神経疾患研究委託費研究事業「外傷ストレス関連障害の病態と治療ガイドラインに関する研究」によって知見がまとめられ、その成果として「心的トラウマの理解とケア」が 1998 年に発行されている。その後 2005 年に "The Expert consensus guideline series: Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (Journal of Clinical Psychiatry)" の、そして、2007 年には The Post-traumatic stress disorder algorithm

(International Psychopharmacology Algorithm Project)それぞれの日本語訳が出版されたが、近年の目覚ましい PTSD 治療研究の蓄積をわが国の治療指針に反映させる必要がある。

欧米の PTSD 研究は、軍隊や退役軍人を対象とした研究がひとつの領域として確立されている。しかし、わが国の PTSD 治療では、一般市民の事件、事故後の PTSD 治療のニーズが高いと思われる。そこで、本研究では、民間人を対象とした最新の PTSD ガイドラインとして、オーストラリアガイドラインを取り上げ、これを概説し、このオーストラリアガイドライン出版後に発表された PTSD 治療に関する効果評価研究を質的にレビューすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 一般市民の PTSD 治療に焦点をあてている、「オーストラリア PTSD ガイドライン」(以下豪州ガイドラインと省略する)の概観をするために、特に第 4 章、Evidence review and treatment recommendations for adults with PTSD, および第 5 章、Evidence review and treatment recommendations; early intervention のサマリーと治療推奨の項を翻訳した。また、本ガイドラインの背景とこの限界を知るために、ガイドライン作成経緯に関する概観を行った。

2) 豪州ガイドライン出版後の PTSD 治療研究に関する質的レビューを行った。

豪州ガイドラインでは 2005 年 8 月までに出版された文献がレビューされていたため、それ以降、2009 年 8 月までに発表された文献を収集し、豪州ガイドラインにおいて設定されたリサーチクエスチョンごとに分類

した。収集する文献は豪州ガイドラインと合わせるため、成人の PTSD および急性ストレス障害 (Acute stress disorder: ASD) を対象とした RCT 研究に限定した。文献の検索は PubMed を用い、PTSD、ASD および intervention、care などの検索語を用いて検索を行った。

倫理的配慮

本研究は、すでに発表された文献のレビューであり、倫理的問題は生じないと考えた。

C. 結果

1) 豪州ガイドラインの概観

豪州ガイドラインの治療選択のサマリーおよび治療推奨の翻訳については、別添 1 を参照されたい。また、治療推奨に関するまとめは、別添 2 に掲載している。

豪州ガイドラインは、2004 年の英国 NICE ガイドラインおよび、同年の米国退役軍人局ガイドラインの系統的レビューおよび推奨事項をもとに発展させている。これらのガイドライン以降に出版された論文をも加えてメタアナリシスを行い、豪州での適応を吟味して結論が下されている。

ガイドラインの治療推奨レベルは、the National Health and Medical Research Council による「ガイドライン作成上のガイドライン」の試験的なプロセスが用いられ、ここで定めるエビデンスの強度により、A から D のグレードがつけられている。また、エビデンスはないものの、専門家によるコンセンサスが得られたグッドプラクティスについては、Good practice point(GPP)と区別して表示している。

ガイドライン作成にあたって、文献レビューのプロセスは、1. 具体的なリサーチクエスチョンや仮説の設定、2. 事前にプロトコルを定め、透明性のあるプロセスの設定、3. 主要効果（時に副次的効果）が関連している研究の徹底的な検索、4. 検索された研究の登録基準と批判的吟味の適応、5. 研究で解決をみていないリサーチクエスチョンへの回答の究明、6. 今後の研究や結果の臨床的適応に関する主要な課題の同定、7. エビデンスに基づき、対象者や患者に適応可能なガイドラインや治療推奨の作成、であった。

リサーチクエスチョンの設定にあたっては、先行研究、作業部会やエキスパートコンセンサス、そして精神保健専門家から当事者まで含めた多領域のメンバーで構成される委員の意見を取り入れて作成された。

本ガイドラインの限界は、1. RCT以上のエビデンスレベルの研究しか対象にしない、2. 有害事象に関する研究を取り扱っていない（多くの場合には、サンプル数が小さくて、有害事象発生を検出できない）、3. 2004年に出版された研究については、NICEガイドラインでも検討されており、重複がある、4. NICEの系統的レビューと退役軍人局ガイドラインの方法を踏襲したために派生した限界、i) Intention to treat(ITT)分析を原則としたが、ITT分析による研究があるにも関わらず completer analysisの研究を用いたものが少なくとも1件あること、ii) ランダム化によってベースライン得点が等しくなったという前提でエフェクトサイズを算出している。しかし、これは大規模研究では妥当な前提だが、小規模研究では必ずしも当てはまるとはいえ

ない、iii) 多くのアウトカムについて多重比較を行っており、これは偶然によって統計的な差異がもたらされる可能性が高い、などが挙げられる。

2) 豪州ガイドライン出版後の PTSD 治療研究に関する質的レビュー

2005年8月から2009年8月に発表された PTSD および ASD 治療研究に関する質的レビューの候補として検索した論文一覧を別添3に示す。

成人の PTSD への介入

1. 心理療法

11 研究が上記の検索により同定された。認知行動療法 (CBT) のうち、特に持続曝露療法 (Prolonged Exposure) の効果を検討したものが7件、眼球運動脱感作再処理法 (EMDR) の治療効果研究が1件、行動療法が1件、日記記載に関する研究が2件、マインドフルネスを意識した身体感覚に焦点をあてた介入が1件であった。

認知行動療法のなかでも PE の効果は通常介入 (支持的療法) (Schnurr PP., 2007)、待機群 (Maercker A., 2006; Sijbrandij M., 2007; van Emmerik AA., 2008; Duffy M., 2007) と比較されたが、いずれの場合においても、PE 実施群の方が、PTSD 症状の軽減、PTSD 診断率の減少、社会機能の向上等の指標で良好な効果を示していた。これらの治療効果は NICE ガイドライン以降の評価を揺るがすものではないが、実際には治療者の不足や、治療へのバリア、スティグマなどの問題でニーズのある人に治療が行き届いていない現実がある。そこで、Litz BT ら (2007) は、PE の治療要素を盛り込んだ CBT をインターネットを介して実施

したが、インターネットを介した支持的治療に比較して良好な治療効果を示している。

van Emmerik AA.らの研究では、PEと構造化された記述法との効果の比較も行っており、これらふたつは同等に待機群よりもPTSDの診断率の低下、症状軽減の両面で効果があった(2008)。Difede Jら(2007)は、災害支援者に対するCBTを実施したが、これはRCTのデザインではあるが、実行可能性や有害事象の検討を行ったパイロット研究としての性格がつよく、サンプルサイズも効果を検出するには不十分であるために、ここでの評価の結論を出すのは時期尚早と考えられる。

CBTのもう一つの技法としてEMDRがあるが、これについてはvan der Kolk BAらが薬物療法とその効果を比較した(2007)。EMDRのほうが薬物療法よりも長期的な治療効果が得られたが、これは成人になってから体験したトラウマのPTSDに対するものであり、幼児期にうけたトラウマのPTSDに関する治療効果は低く、寛解にいたったケースはEMDR、薬物療法いずれの治療群においてもなかった。

行動療法として地震の揺れを再体験させる介入研究が実施され、非介入群よりも恐怖、PTSD症状の点で症状軽減が報告された(Başoglu M., 2007)。また、この他の日記記載(Smyth JM., 2008)、マインドfulnessに焦点をあてた介入(Price CJ., 2007)についても報告されているが、サンプルサイズが十分ではなく、研究結果は偶然による可能性もあるので、今後より大規模な研究の結果を得てからこれらの評価は定められるべきであろう。

5. 薬物療法

上記の検索の結果、4件が同定された。

reboxetine (8 mg/d) と fluvoxamine (150 mg/d) の比較 (Spivak B., 2006) では、交通外傷後の患者に投薬を行い、8週間後の臨床的指標でいずれの薬物でも効果が得られた。また、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬である Prazosin の睡眠に対する効果に関する研究が短報で報告されている (Taylor FB., 2008)。プラセボに比較して、睡眠の質が向上したとの結果だった。他にも、bupropion sustained release (SR)の効果がプラセボと比較して検討された。臨床的な指標での改善はみられたが、薬物による違いはなかったという短報が出版されている (Becker ME., 2007)。また venlafaxine extended release (ER) (37.5-300 mg/d)の24週間の効果がプラセボと比較された。CAPS得点、PTSD寛解率の両面で venlafaxine extended release (ER)は優れていた (Davidson J. 2006)。

8. 心理療法と薬物療法の複合的介入

検索の結果1件が同定された。sertraline治療に持続曝露療法(PE)を追加したグループが検討された (Rothbaum BO., et al, 2006)。心理療法は、初期治療および追加的治療においても有効性を示していた。しかし、PEの追加的治療で効果がみられたのは、初期の薬物療法で反応を示したもののみであった。

10. 理学療法と運動

検索の結果2件が同定された。1件は退役軍人33名を対象としたfeasibility studyであり、マントラを一日中唱えるというspiritual programの適応を検討していた

(Bormann JE et al., 2008)。もう1件は鍼療法の pilot trial であった (Hollifield M., 2007)。いずれも待機群と比較して介入群は良好なアウトカムを示すことが報告されていたが、少人数を対象とした予備的検討であり、さらなる研究の必要性が述べられていた。

1 1. 併存疾患

検索の結果1件が同定された (Dunn NJ., 2007)。これは chronic combat-related PTSD とうつ病性障害をもつ男性退役軍人を対象として、うつ病に対するエビデンスに基づく治療法 self-management therapy を検討した研究であった。治療完了時には介入群の方が対照群と比較してややうつ症状の改善が見られたものの、フォローアップ時にはその差は消失し、この対象においては self-management therapy の臨床的に有意な効果は見出せなかったという結果であった。

初期介入

潜在的なトラウマ的な出来事に曝露された成人への介入

1 2. 心理療法

PTSD 症状の有無を問わず、PTSD 症状の予防や軽減を目的として、外傷的な出来事に曝露された者全員を対象として、曝露から1ヶ月以内の早期介入を実施した研究としては、10件が同定された。このうち6件 (Gamble J., 2005; Gidron Y., 2007; Kazak AE., 2005; Marchand A., 2006; Foa EB., 2006; Wagner AW., 2007) は Roberts らによる早期介入研究のシステマティックレビューおよびメタアナリシス (Roberts et al., 2009) においてレビューされていた文献である。

Roberts らは、外傷的な出来事に曝露された者に対して、PTSD 症状の予防や軽減を目的として、出来事から3ヶ月以内に開始された早期介入について、1回のみセッションで終了する介入を除く複数回セッションの心理療法の効果を検討するため、2007年9月までに研究および分析が終了していたRCT研究25件をレビューしている。Roberts らのメタアナリシスの結果、PTSD 症状の有無を問わず、外傷的な出来事に曝露された者全員を対象とした早期介入は、同定した研究の全てが1ヶ月以内に介入を開始しており、それらの介入に有意な効果が見られなかったことが明らかにされている。

Roberts らのレビューに含まれていなかった4件のうち2件 (Holmes A., 2007; Sijbrandij M., 2006) については、介入による有意な効果は見られていない。効果が見られた2件のうちの1件 (Resnick H., 2007) は、レイプ被害に遭った女性に対し、72時間以内に実施される forensic medical examination の前に17分のビデオを見せるという介入であった。ビデオの内容としては、forensic medical examination における苦痛を軽減するための、この examination の内容についての説明と、レイプ被害後によく見られる過覚醒症状についての説明や、その他の反応に対する対処法などの心理教育であった。もう1件 (Lautrette A., 2007) は ICU で死亡した患者の家族に対して、著者らが開発した詳細なガイドラインに沿った end-of-life family conference を実施し、死別についての小冊子を配布するという介入であった。ただしこの研究では、介入90日後の評価のためのフォローアップは電話調査で

あり、対象者の半数以下しか追跡できていないという限界はある。

急性ストレス障害 (ASD) の成人に対する介入

15. 心理療法

ASD の診断基準を満たす者に対して、外傷的な出来事への曝露から1ヶ月以内の早期介入を実施した研究としては、4件が同定された。このうち2件 (Bryant RA., 2005; Bryant RA., 2008) は、前述の Roberts ら (2009) によってレビューされていた論文であった。Roberts らのメタアナリシスによって、ASD および acute PTSD に対する曝露から3ヶ月以内の早期介入は効果的であると明らかにされている。

Roberts らのレビューに含まれていなかった2件のうち1件 (Bryant RA., 2006) は Roberts らのレビューに含まれていた研究 (Bryant RA., 2005) の長期のフォローアップの結果の報告であった。もう1件 (Scholes C., 2007) は、セルフヘルプ情報を記載した冊子を配布するという介入であり、有意な効果は見られなかったとの報告であった。

D. 考察

1) 豪州 PTSD ガイドラインの推奨の変更を要するような研究はなかった。しかし、豪州ガイドライン後に出版された研究には、研究方法に問題がある論文が多く、より質の高い研究が必要である。

2) 早期介入、ASD 治療については、豪州ガイドライン後にメタアナリシス (Roberts, 2009) が発表された。これまでの推奨を変更させる知見はなく、既存の推奨されてきた治療がより高いレベルのエビ

デンスによって支持されることになった。

3) PTSD 治療の第一選択は心理療法であるが、日本では治療者が不足しており、実施上の問題が残る。インターネットを活用した心理療法の有効性を示した研究が発表されたが、今後はこのような形で治療のアクセスを高める工夫が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれもなし

オーストラリアPTSD・ASD治療ガイドライン*

目次

第4章 成人のPTSDに関するエビデンスレビューと推奨される治療法.....	2
成人のPTSDへの介入.....	2
1) 心理療法.....	2
2) 単一心理療法と複合的心理療法.....	5
3) 個人療法と集団療法.....	6
4) 自己実施型治療.....	7
5) 薬物療法.....	7
6) 複合的な薬物療法.....	12
7) 治療導入における心理学的／薬理的初期介入.....	12
8) 心理療法と薬物療法の複合的介入.....	12
9) 心理社会的リハビリテーション.....	12
10) 理学療法と運動.....	14
11) 併存疾患.....	14
第5章 エビデンスのレビューと治療推奨：初期介入.....	16
潜在的なトラウマ的な出来事に曝露された成人への介入.....	16
12) 心理療法.....	16
13) 薬物療法.....	17
14) 心理療法と薬物療法の複合的介入.....	17
急性ストレス障害 (ASD)の成人に対する介入.....	17
15) 心理療法.....	17
16) 薬物療法.....	18
17) 複合的介入.....	19

* Australian Centre for Posttraumatic Mental Health (2007). Australian Guidelines for the Treatment of Adults with Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder . ACPMH, Melbourne, Victoria.

第4章 成人の PTSD に関するエビデンスレビューと推奨される治療法 成人の PTSD への介入

1) 心理療法

概略

現在、PTSD の心理療法の有効性を調査している比較対照試験は 30 以上ある。NICE ガイドライン以降、少数であるがこうした研究が発表されてきており、それら後の調査結果でも、トラウマに焦点をあてた認知行動療法(CBT)、および眼球運動脱感作再処理法(EMDR)が、PTSD の治療として選択されることに変わりはないことが示されてきた。これらの治療は PTSD の症状だけではなく、より広い生活の質(QOL)の改善をもたらすとともに、併発する不安やうつ病にも有効であることがわかってきている。トラウマに焦点をあてた CBT と EMDR は、2 の主要な構成要素を共有する。そのひとつは外傷性記憶への曝露であり、もうひとつはトラウマの意味づけや解釈における認知過程 (CBT では認知的再構築と呼ばれ、EMDR では認知的混交と呼ばれるもの) である。これらの要素が PTSD の心理療法の有効性において重要な成分だと示唆するエビデンスもある。

不安管理(AM)やストレス免疫訓練(SIT)などのトラウマに焦点をあてない介入の有効性を調査している研究は、これらの介入が PTSD 症状に対しても、また同様に併発する不安やうつ病に対しても、治療を行わないよりは優れた効果を示唆している。しかしながら、PTSD 症状と併存疾患が治療後に診断される可能性を減らし、症状を長期的に抑える点では、AM と SIT はトラウマに焦点をあてた CBT や EMDR ほど有効ではない。重要なのは、呼吸訓練法やその他コーピング、症状管理の技術といった AM と SIT の構成要素は、単独で使う場合にはトラウマに焦点をあてた CBT や EMDR ほど有効ではないが、トラウマに焦点をあてた介入手続きの一部として包含されていることがよくある、ということである。

同様に心理教育は、「単独の」治療として遂行されるとき、トラウマに焦点をあてた曝露療法に劣るということがわかった。しかしながら、症状に苦しむ本人にとっての説明モデルや治療論拠の提供といった心理教育の構成要素は、トラウマに焦点をあてた CBT の介入の一要素として通常は含まれている。したがって、独立した治療として心理教育、AM、および SIT を実施することが、トラウマに焦点をあてた CBT や EMDR よりも効果的でない一方で、これら介入の構成要素は、広くトラウマに焦点をあてた治療の一部としての役割を担っている可能性がある。

一方で、トラウマに焦点をあてた短期力動的心理療法のモデルが開発されてきたが、それらはまだ実践的に推奨できるほどには比較対照試験での検討は充分ではない。おそらく、このモデルが外傷性記憶やトラウマの解釈と意味を記述すること (上述の効果的な治療の重要な要素) などに取り組むことが潜在的に包含されていることを仮定すると、このモデルは効果を生んでいるかもしれない。しかし、比較対照試験が行われるまでは、この方法には不確かさが残る。

トラウマに焦点をあてた CBT や EMDR と比較すると、支持的カウンセリングと催眠療法は「単独の」介入として有効であるかどうかは解明されていない。

程度の差はあるが、このセクションで引用された研究には、持続的、かつ反復的なトラウマによる成人の PTSD も含まれている。Cloitre et al(2002)は、漸増的にトラウマに焦点をあてた CBT が、幼少期に性暴力を受けた成人のサバイバーに有効であることを支持する結果を明確に示した。このように、長期反復されたトラウマによる成人の PTSD へのトラウマに焦点をあてた心理療法の使用を支持するエビデンスがある。慢性的な自傷行為と自殺念慮の問題はとりわけこのグループに生じやすく、それゆえ格別の注意と配慮が求められるべきであろう。これらの問題を抱える成人は、マネージメントを必要とするようなパーソナリティ障害を併存しているかもしれない。Cloitre et al(2002)によれば、このような場合、トラウマに焦点をあてた療法に備え、安定化と関係づくりについての十分な時間と注意が必要であろう。ある程度の重度のストレスへの耐性や感情調整のスキルがないときには、トラウマに焦点をあてる作業に伴うストレスが個人の対処能力を超えてしまい、逆効果となるかもしれない。しかし場合によっては、PTSD を抱えた個人は外傷性の経験に取り組むまでは、自殺傾向を常にはらんでいる可能性もある。その場合、トラウマに焦点をあてる治療の遅れは避けられなければならない。

現実曝露を併用したトラウマに焦点をあてた CBT と EMDR が、成人の PTSD の治療にとって重要で有効な介入であることをエビデンスは示すが、それらの臨床適応は慎重にその都度熟慮する必要がある。治療者は引用したエビデンスが基礎としている臨床効果研究が、重度の併存する境界性パーソナリティ障害や精神病、重度のうつ病や自殺リスク、脅威が続いている人を除外していることに注意すべきである。こうしたことから、トラウマを抱える人がこれらのいずれかで除外基準を満たす際は実践には注意が必要であるし、曝露の使用は厳しく問われるべきである。本章における併存疾患のセクションはエビデンスを概観し、併存疾患の文脈における PTSD を抱える成人の治療の推奨を提供する。

トラウマに焦点をあてた CBT と EMDR : 長期的なアウトカムの比較

治療に関する推奨を作成するにあたり、長期的な治療効果の維持の問題は非常に大切である。トラウマに焦点をあてた CBT と EMDR の双方を支持しているエビデンスを鑑みると、これら二つの介入の長期的なアウトカムについて厳密に比較検討することが重要である。NICE が引用している 4 研究は、トラウマに焦点をあてた CBT と EMDR の 3 カ月後のフォローアップ時点でのアウトカムを比較したものである。NICE のエビデンスの記述は、両者に臨床的に重要な違いが見当たらないことを示している。興味深いことに、これは該当する研究のデータをメタ分析した場合であって、個々の研究を見てみると、フォローアップ時のアウトカムにおける相違が明らかにされている。2つの研究(Devilly & Spence, 1999; Taylor et al, 2003)は、EMDR ではフォローアップ時点で治療開始のレベルにいくらか戻っており、曝露療法の優位性を示している。

別の2研究(Ironson et al, 2002; Lee et al, 2002b)は、EMDRが曝露よりも優位であることをフォローアップ時の明確なアウトカム変数によって示している。Rothbaum et al (2005)により最近レビューされたその後のエビデンスの記述によると、抑うつ、解離、6カ月時の最終的な機能が、EMDRと比較して曝露条件のときにアウトカムが優位であることを同定した。

治療に関する推奨を作成する目的でフォローアップ時の相違を理解しようと試みる際には、以下2つの観点に注目すべきである。まず第一に、より長期的なアウトカムの観点からEMDRを支持する2研究のうちの1つ(Ironson et al, 2002)は、EMDRの条件に現実曝露を加えた。重要なことに、トラウマに焦点をあわせたCBT研究においても、現実曝露はすべて含まれていた。第二に、第3章(訳者注:本編には未掲載)の治療概要の記述にあるように多くの主要なCBTによる介入はEMDRに加えられてきたし、認知的混交(認知療法)やfuture templating(想定された将来のストレスに対する対処や制御反応のモデリングとイメージリハーサル)、またもっとも最近の引用では、明白な手続きではないが現実曝露などを含む先進的なプロトコールに反映されてきた(Shapiro,1999)。

それゆえ(EMDRの一部、あるいは付加とみなされようが)現実曝露を組み込んだより近年の精緻なEMDRのプロトコールを使用することが、より長期のアウトカムを得るうえで、そして既存の研究における差異を説明するために重要だろう。

EMDRにかかわる正確なメカニズムは知られていないが、眼球運動それ自体がEMDRの有効性において効果のある成分にはなりえないという、構成要素を分解する研究によるエビデンスは増えてきている(Foley & Spates, 1995; Renfrey & Spates, 1994; Sanderson & Carpenter, 1992)。眼球運動が別の新たなテクニック(スクリーン上に見える光や高く挙げた手の一点を注視する)に取り替えられたときにも、これらの研究は同等の結果を証明した。

上記のことを考慮すると、最新のプロトコールに基づいたEMDRは、別々の治療とするよりも、新たな成分を含有したトラウマに焦点をあてたCBTの変形として捉える場合もある。

しかしながら、EMDRをCBTの介入としては分類しないEMDRの開発者にはとっては異論のあるところであろう。こうした理由から、また他の国際的なガイドラインとの一貫性のために、これらのガイドラインは別々の介入としてEMDRを扱い続けるであろうが、同時に認知行動療法の要素を含むことやその寄与も述べられている。

セッションの長さ回数

CBTとEMDRの両者のためのセッションの長さ回数、それ自体が独立変数として実証的に検討されてはいないが、これらのガイドラインにおける推奨は、比較研究と専門家の総意により報告されたセッションの長さ回数を記述している。それらはまた、NICEガイドラインにおける推奨とも一致している。EMDRとトラウマに焦点をあてたCBTに関して、現在どれか1つの治療法が他の治療法よりも少ないセッションでよいという一貫した

エビデンスはない。こうしたことから、費用対効果を理由にどちらか1つの治療を推奨する根拠は全くない。

推奨

4.1 PTSDを有する成人は、トラウマに焦点をあてた介入が提供されるべきである（現実曝露に加え、トラウマに焦点をあてた認知行動療法と EMDR）。A

4.2 エビデンスは、EMDRにおいて、眼球運動それ自体の重要性を支持しておらず、EMDRを用いる治療者は、治療の効果は外傷性記憶、認知処理とコーピングと反応克服の練習といった関与によるものである可能性がより高いということを認識していなくてはならない。

GPP

4.3 第一選択となるトラウマに焦点をあてた介入法（現実曝露に加えて、トラウマに焦点をあてた認知行動療法や EMDR）を使用しても症状に改善が見られない場合は、治療者はトラウマに焦点をあてた介入法の代替方法を検討しなくてはいけないかもしれない。GPP

4.4 カウンセリングとリラクゼーションのようなトラウマに焦点をあてていない介入方法は、PTSDを有する成人の治療に関してトラウマに焦点をあてた介入方法に優先されるべきではない。B

4.5 トラウマに焦点をあてた介入方法による治療で症状が改善しない場合、エビデンスに基づいたトラウマに焦点をあてない介入方法（ストレスマネジメントのような）と薬物療法の併用、またはどちらかの単独使用が検討されるべきである。C

4.6 想像曝露を含むセッションは、治療がそのセッションの中で確実に適切なものとするために90分を要する。C

4.7 診断、評価と治療計画に続いて、トラウマに焦点をあてた8から12セッションが通常十分なセッション数である。D

4.8 複数のトラウマ的な出来事、トラウマ的な死別による PTSD の患者、または PTSD が慢性的で著しい障害と併存疾患を有する患者には、これらの問題を取り扱う特定の治療法を用いた更なるセッションが必要かもしれない。GPP

4.9 成人が PTSD を発症し、持続的、かつ/または反復的なトラウマ的な出来事により関連した特徴がある場合には、信頼感のある治療関係の構築により時間をかけること、感情制御スキルを伝えることにより注意をさき、曝露療法に向けたより段階的なアプローチを行うことが必要となるかもしれない。GPP

2) 単一心理療法と複合的心理療法

エビデンス要旨

現在、単一の心理療法と複合的な心理療法を比較調査するための3つの（中～高レベルの質）の試験がある。そのうちの2研究(Bryant et al, 2005; Marks et al, 1998)は、認知再構成と曝露の組み合わせをそれぞれの単独使用の場合と比較検討している。これら研究の調査結果は、曝露と認知再構成は効果的な介入であるが、一方で、組み合わせで用いられた際

に良いアウトカムを示すエビデンスはないことを示唆している。

これら調査結果に関連して多くの問題が検討される必要がある。第一に、その2つの治療は完全には独立していないことを認識することが重要である。つまり、曝露療法には本質的に様々なレベルの認知的再処理が含まれているし、認知再構成の治療には外傷性記憶への関与と曝露が様々なレベルで含まれている。トラウマの回復が促進される際に両方の治療が効果的であることをエビデンスは示唆している。その一方、治療を組み合わせることの利点を検討する研究は、他の治療と組み合わせて提供される際にそれぞれの治療量が減少するために損なわれてきた。複合研究により生じたこうした問題や他の方法論的問題点（例、実験的制約）から、これらの治療の複合的な使用は勧められないことを意味している。

SITに関して、この治療はトラウマに焦点をあてた介入の第二選択ではあるものの PTSD に効果的な治療として同定されてきた。しかし曝露との複合的使用によって曝露単独の場合と比較して優位性は実証されていない(Foa et al, 1999a)。一方、認知再構成と曝露を検討する複合的な研究に関する限界もまた、ここに当てはまる。こうしたことから、これらの複合的治療の推奨はできない。

上記に提供された研究に含まれたトラウマを抱えた人たちと提供された介入の範囲は、オーストラリアの PTSD を有する人たちとオーストラリアのヘルスケアの文脈に一般化できる。

3) 個人療法と集団療法

エビデンス要旨

個人療法と集団療法の効果を比較検討した研究は見あたらないが、NICE ガイドラインに要約された少しばかりのエビデンスがある。それは、集団認知行動療法は待機群と比較して効果的だということと、トラウマに焦点をあてた集団認知行動療法とトラウマに焦点をあてない集団認知行動療法は等しく効果的であることを示唆している。上記に提供された研究に含まれているトラウマを抱えた人たちと提供された介入の範囲は、オーストラリアの PTSD を有する人たちとオーストラリアのヘルスケアの文脈に広く一般化できる。

これらガイドラインにおける推奨は、個人療法で行なわれたトラウマに焦点をあてた CBT の効果を支持するエビデンスの影響を反映している。しかしながら集団認知療法を支持するなんらかのエビデンスもあることを考慮すると、相応に低水準のエビデンスとしてはあるものの、その潜在的な付加価値があることは推奨の中で指摘されてきた。

推奨

4.10 集団認知療法（トラウマに焦点をあてた／あてない）は個人療法に補助的に提供される方が良く、個人療法の代わりとなるものと見なされるべきではない。C

4) 自己実施型治療

エビデンス要旨

治療者が実施するトラウマに焦点をあてた認知行動療法を支持するエビデンスがかなり存在し、ひとつの研究はインテラピー治療（訳者注：インターネットを利用した心理療法）を調査・支持し、またひとつの研究はセルフヘルプの小冊子を用いた認知行動療法を初期介入とする効果を支持しないことを鑑みると、これらガイドラインは、入手可能な場所では治療者による治療を探すことを推奨している。インテラピーのような自己実施型治療の選択は対面式での治療者のサポートが入手不可能な際に何らかの利益となるかもしれない。しかし、セルフケア治療と、セルフケアの要素が組み合わされた治療者による介入についての更なる調査が必要なのは明らかである。この必要性は、初期介入から慢性的な PTSD のケースに至るまであてはまる。後者の場合、既存の慢性疾患におけるセルフマネジメントモデルの PTSD への適用が調査されるかもしれない。治療者による介入の代替ではないが、日常診療では、治療者は回復を助けるためのセルフケア戦略と治療者が行う治療について PTSD 患者と話し合うことが勧められる。

これら治療の選択肢を検討する研究は、オーストラリアのヘルスケアの文脈に適用可能であり、一般化可能である。

以下の推奨は、治療上の処方として使用されることを意図しているのではなく、むしろ治療者を補助するガイドラインとして使用されることをねらいとしている。

治療法の決定は、その都度治療者の臨床的判断と対象者の志向を合わせた推奨された治療に基づくべきである。

推奨

4.11 成人の PTSD に対し、エビデンスに基づく治療者による介入の代替として、自己実施型治療が指示されるべきではない。B

4.12 インテラピーのような対面式ではない介入は薦めるけれども、それは対面式の治療者による介入が得られないときに検討されるべきである。D

4.13 自己実施型治療は治療者による介入の補助としては役に立つであろう。GPP

5) 薬物療法

エビデンス要旨

現在のガイドラインは NICE ガイドラインに基づいているので、PTSD のための薬物療法の分野における彼らのアプローチと推奨のレビューから始めるのが妥当である。まず、はじめに、2つの注釈が必要である。

NICE ガイドラインは、薬物治療の試験を心理療法の試験と比較することの難しさに言及している。心理療法では積極的治療と、非積極的治療あるいは待機群の対照条件を比較している一方で、薬理試験は実薬とプラセボを比較している。プラセボ効果が大きいために、相対的には治療前から治療後の変化が（両群において）大きいにもかかわらず、しばしば

薬物療法の効果量を小さなものか有意差なしとする。現在、PTSDの薬物療法と心理療法を比較した適切な試験はない。心理療法と薬理学的試験の非積極的／プラセボ群における改善の差の程度に違いがあるために、間接的な比較方法の解釈は難しい。

NICE ガイドラインによる注意すべき第二の課題は、NICE ガイドラインでは薬物療法のレビューの中で未発表データを含む選択をしているが、心理療法のレビューの中ではそうではないということである。未発表の薬理学的データを含むことで、得られた全体の効果量は減じる（特にセルトラリン、sertraline）。この場合、未発表データを含む論理は明白である（特に、効果を示すことができなかつたので出版しないという理由の場合）。一方で、薬物療法が過度に厳しく取り扱われてきたかもしれない。

NICE レビューに特異的なことではないが、患者の中に心理療法を優先したい傾向が見られるときには、薬物療法の試験へ患者をリクルートするのは心理療法の試験の場合よりも困難であるということは、注目に値する。そのため、薬物療法の試験と心理療法の試験における人々の比較可能性は、患者間の治療前の差異が存在する可能性を検討する必要がある。無作為割付は、この違いの可能性を取り除くうえで重要である。

NICE ガイドラインは以下のように結論付けた。つまり、トラウマに焦点をあてた心理療法に優先して、薬物療法は PTSD の治療の第一選択として用いるべきではない。臨床場面では、心理療法対薬物療法という第一選択にその人の選択も影響する。また、NICE ガイドラインはパロキセチン(paroxetine)、ミルタザピン(mirtazapine)、アミトリプチリン(amitriptyline)、そしてフェネルジン(phenelzine)のみについて、事前に決定された 0.5 という効果量を用いて、エビデンスを見出している。（主要なエンドポイントにおいては小さな効果量ではあるが、過敏性などの症状の一部分について有用な効果が存在し得るということを確認する必要がある。）

われわれの系統的なレビューを完了して以来、コクラン共同計画は PTSD の薬理学的治療に関するエビデンスのレビューを発表した(Stein et al, 2006)。以下で入手可能 (<http://tinyurl.com/8tvda>)。彼らはレビューの対象となる PTSD(4597名)の 35 の短期 RCT を見出し、そのうちの 3 つは維持的な要素を含み、5 つは未発表であった。

著者は以下のように結論づけた。ある特定のクラスの薬物が他のものよりもより効果的、またはより認容性が高いという明らかなエビデンスは存在しないが、今日までのところ、最も多くの研究で、そして大きな効果(Efficacy)を示しているのは SSRI に関するものである。データに基づき、レビューは PTSD の薬物療法における第一選択剤として SSRI を推奨し、長期治療における価値を支持する。

トラウマの曝露に続く薬理学的な予防と初期介入に関して、NICE のレビュー以来さらなる研究は見あたらない。したがって、NICE の推奨に沿って、われわれはトラウマを受けた人々に対して非選択的に予防的介入として、あるいは急性ストレス性障害(ASD)または関連する状態の人々に対する早期介入として、いずれの場合にも薬物療法の使用を推奨しない。しかしながら、私たちはある場合には急性（慢性）の症状管理に関して薬物療法の利点を

認める。

PTSD の薬理学的治療について、NICE のレビュー以来少数の研究を見つけた。SSRI の抗うつ剤を検討する 4 研究（1 つはシタロプラム、citalopram について、2 つはセルトラリン、sertraline について、1 つはフルオキセチン、fluoxetine について）では、PTSD 症状の治療あるいは PTSD におけるうつ病治療のどちらにおいても、これらの薬剤がプラセボより優れていたというエビデンスを示すことはできなかった。

しかしながら重要なことは、比較的大きい治療前後での効果は両方のグループ（実薬とプラセボ）で注目された。ネファゾドン(nefazadone)の 1 つの試験は、特に過覚醒についてより顕著な結果を示したが、それが不利な副作用（肝損傷）のためオーストラリアで回収されたので、オーストラリアガイドラインにとってあまり関連性のあるものではない。我われは、PTSD のための異なる薬物療法を比較している 2 つの新しい研究を見つけた。どちらの場合も、セルトラリン(sertraline)とミルタザピン(mirtazapine)の間、またはセルトラリン(sertraline)とネファゾドン(nefazadone)の間において何の違いも見つからなかった。

このセクションにおける推奨を解釈する際に、いくつかの警告を考慮することが大切である。第一に、すべての薬剤にはマイナス作用の可能性のあることを注意する必要がある。そういうものとして、成人の PTSD が薬物治療を受けたがらないかもしれないし、あるいは治療中断をもたらすかもしれない。SSRI に伴う副作用には頭痛、吐き気、性欲減退、および焦燥感がある。新しい抗精神病薬、特にオランザピンは相当の体重増加と 2 型糖尿病のリスクに関連している。したがって、治療の開始と継続は自動的におこるものとみなすべきではない。

第二に、心理療法に併用した薬物療法の役割に関するデータ不足は重大な欠点である。臨床実践において多くの人々が CBT（認知行動療法）と薬物療法の両方を受ける。そして、多くの心理療法の試験における患者は、参加までに薬物療法で安定化していた。第三に、気分安定薬、新しい抗精神病薬、および降圧剤を含むさまざまな他の薬剤が、オープン試験によって検討されてきており、その結果はしばしば有望であった。最後に、多くの人々が薬物療法の組み合わせを必要とするが、薬物療法の異なる組み合わせの効果についてのガイダンスを提供するための臨床試験データは少ない。

重要なのは、上記に引用された研究での所見を解釈する際、研究に含まれたトラウマを受けた人々の範囲と提供された薬物は、オーストラリアにおける PTSD を有する人々とヘルスケアの文脈においても一般化可能ということである。

まとめると、この 2 年間は NICE の推奨のかなりの修正を必要とするような新たなエビデンスは現れていない。以上の警告にもかかわらず、ほとんどの PTSD を有する人における大きな臨床的効果は PTSD の薬物療法からよりもトラウマに焦点をあてた心理療法からのほうが得られそうだ、という入手可能なエビデンスの解釈に我われは賛同する。しかしながら、PTSD の治療においてひとつの種類 SSRI を別のものよりも選択的に推奨するとは利用可能なエビデンスが保証するとは思わない。むしろ我われは、特定薬剤に関する最終決

定を臨床医に任せ、薬物療法のための第一選択として SSRI 全般を推薦する。我われはミルタザピン(mirtazapine)、アミトリプチリン(amitriptyline)、およびフェネルジン(phenelzine)に関する NICE の調査結果でまとめたエビデンスに注目する。前者に関して我われは、ミルタザピン(mirtazapine)が他の新世代抗うつ剤よりも優れた第二選択の薬物療法として推薦するための十分な近年の研究エビデンスがあるとは確信していない。臨床医がアミトリプチリン(amitriptyline)とフェネルジン(phenelzine)を支持する研究に注目することを勧める一方で、これらの薬物療法が実際には日常臨床の中でごくまれに使用されるだけで、それらは使用するのが一層難しいと我われは認める。したがって、第一選択としてそれらを推奨することはあまり理にかなっていない。あらゆる身体的健康問題のために処方された薬剤と PTSD や併存する心理的問題のために勧められた薬剤との潜在的相互作用に関しては、治療の決定に際して熟慮される必要がある。

臨床的推奨

4.14 PTSD に対する薬物療法は一般医あるいは専門の精神科医のどちらによっても、成人のための治療の第一選択としてトラウマに焦点をあてた心理療法に優先してルーチンで用いられてはならない。A

(心理療法と薬物療法の組み合わせの推奨は 4.28 と 4.29 を参照)

4.15 薬物療法が成人の PTSD の治療のために検討される場合には、SSRI 抗うつ剤は一般医と精神科医のいずれにおいても第一に選択されるべきである。B

4.16 他の新世代抗うつ剤(特にミルタザピン、mirtazapine)と、より古い三環系抗うつ薬は第二選択剤とみなされるべきである。フェネルジン(phenelzine)は難治性の症状をもつ対象者のために精神科医が使用を検討すべきである。B

4.17 抗うつ剤薬物療法が成人の PTSD の治療のために検討されるのは以下のときである:

a) 患者がトラウマに焦点をあてた心理療法を実施することに合意していない。GPP

b) 患者はトラウマに焦点をあてた心理療法をはじめに十分なほど安定していない。

(例えば重大な自傷他害、またはドメスティックバイオレンスなどの深刻な度重なる生活ストレスなどの結果。) GPP

c) 患者はトラウマに焦点をあてた心理療法から大きな利益を得ていない。GPP

d) 患者はトラウマに焦点をあてた心理療法で増悪しているかのような高レベルの解離性症状を経験している。GPP

4.18 薬物療法の導入を決定した際には補助的な心理療法を始めるにあたり、仮に/いつ適用されるのか対象者の精神状態は定期的にモニターされるべきである。それまでに、十分に心理教育的要素のある支持的心理療法が提供されるべきである。GPP

4.19 顕著な睡眠障害あるいは過度のストレスが安心させる言葉がけ、簡単な心理的応急対応、その他の非薬物的介入によって安定しない場合は、慎重な睡眠導入剤の短期使用が適切かもしれない。睡眠障害が1カ月以上持続していて、薬物療法が対象者の PTSD のマネージメントに有益であるようなら、適切な抗うつ剤を検討すべきである。耐性と依存のリス