

特集—うつ病の再発・再燃防止 I <最近の考え方>

うつ病の再発・再燃防止 —認知療法はどれだけ有効か—

井上 和臣* 久保田耕平**

抄録：うつ病の再燃・再発防止に認知療法は有効かという問い合わせについて、成人および児童・青年のうつ病に対する「急性期および継続期・維持期治療としての認知療法」という視点から概観した。成人のうつ病の場合、複数の文献から得た平均再燃率は認知療法が29.5%であったのに対し、抗うつ薬では60%であった、という報告があるものの、すべての研究が「急性期治療としての認知療法」後の再燃・再発防止効果を支持しているわけではない。児童・青年のうつ病に関しては、臨床例を対象とした研究が少なく、薬物療法との比較研究がまだみられない。成人のうつ病であれ、児童・青年のうつ病であれ、明確な再燃・再発防止効果を得るには、「継続期・維持期治療としての認知療法」を実施することが必要ではないかと思われる。

精神科治療学 15(1) : 13-20, 2000

Key words: cognitive therapy, depression, prevention, adult, adolescent

I. はじめに

精神療法による介入はうつ病の急性期症状の軽減に有効であるばかりでなく、治療終了後も長く再燃や再発を防止する効果がある。これは、維持療法を必要とする薬物療法との対比において、心理的治療の推進派が従来より主張してきたことである。しかし、果たしてそのような期待を支持するに足る根拠が蓄積されているのであろうか？本稿では認知療法を例にこの問い合わせに答えることが要請されている。

Cognitive therapy in the prophylaxis of depression.

*鳴門教育大学人間形成基礎講座

(〒772-8502 徳島県鳴門市鳴門町高島)

Kazuomi Inoue: Department of Human Development, Naruto University of Education, Takashima, Naruto-cho, Naruto-shi, Tokushima, 772-8502 Japan.

**鳴門教育大学大学院学校教育研究科

Kohei Kubota: Graduate School, Naruto University of Education.

一般に、うつ病に対する精神療法は(1)病態と治療機序に関する理論、(2)理論に関わる基礎研究、(3)無作為対照試験による治療転帰の研究、(4)治療に伴う変化過程の研究、(5)日常臨床での汎用性という基準を満たす必要があるとされる¹¹⁾。認知療法はこれら基準項目の多くに合致するが、うつ病の治療法として開発された経緯もあり、薬物療法との比較研究を中心に、急性期の抗うつ効果や再燃防止効果に関する知見がもっとも豊富な精神療法の一つと言える。

小論では、海外の対照試験をもとに、成人のうつ病における認知療法による病相予防を論じるが、あわせて児童・青年のうつ病に対する効果についても言及したい。なお、認知行動療法の文献も含めることにする。

II. 成人のうつ病における病相予防

1. 追跡研究の方法論

うつ病の治療は、抑うつ症状の消失を図るため

表1 うつ病に対する認知療法の再燃防止効果：成人の場合（文献10）

研究者 (発表年)	追跡期間 (月)	再燃率(%)		判定
		認知療法 (CT)	薬物療法 (AD)	
Kovacs ら (1981年)	12	33	59	CT ≥ AD
Beck ら (1985年)	12	45	18	CT = AD
Simons ら (1986年)	12	20	66	CT > AD
Blackburn ら (1986年)	24	23	78	CT > AD
Miller ら (1989年)	12	46	82	CT > AD
Bowers (1990年)	12	20	80	CT > AD
Evans ら (1992年)	24	21	50	CT > AD
Shea ら (1992年)	18	36	50	CT = AD

の急性期 (acute phase) 治療、再燃を防止するための継続期 (continuation phase) 治療、再発を予防するための維持 (maintenance phase) 治療からなる¹¹。認知療法の効果に関する対照研究は、そのほとんどが「急性期治療としての認知療法」に限定されている。そして、病相予防について追跡研究が付加される場合には、短期間の介入を行った後、とくに統制を加えることなく、「通常の」治療経過を観察するという手法がとられている。

予防効果の有無は寛解率や再燃率のほか再燃までの期間から検討されている。一般に、治療後の病相再現には再燃 (relapse) と再発 (recurrence) が区別されるが、多くの追跡研究で再発ではなく再燃という用語が選択されている。追跡期間が2年以下であり、新たな病相の防止をみているのかどうか疑問が残るためである。しかし、観察された病相発現はほぼ再発に相当すると述べる報告¹⁶もある。再燃の判定基準としては、「障害」の再現 (例: RDC の定型うつ病), 「症状」の再現 (例: BDI の得点), 「治療」の再開が用いられている。

2. 急性期治療としての認知療法

うつ病急性期の認知療法により寛解が得られた

症例では、治療後も効果が持続し、再燃や再発が防止されるという仮説は、長期の服薬を必要とする薬物療法との対比で期待を集めている。しかし、Gloaguen ら¹⁰によると、1977~96年までの無作為対照研究48件のうち、1年以上の追跡結果が抗うつ薬療法との比較において報告されているのはわずか8件にすぎない(表1)。この表から明らかなように、薬物療法に優る認知療法の予防効果が確認できたのは5件である。平均再燃率は認知療法が29.5%であったのに対し、抗うつ薬では60%であった。

a) 認知療法の病相予防効果を支持する研究

先駆的な追跡研究である Kovacs らの研究¹²は、非精神病性・非双極性うつ病の外来患者44例を認知療法あるいは薬物療法 (imipramine) で12週間治療した後、35例の治療終了例を、治療への反応性に関わりなく、1年間追跡したものである。認知療法を受けた18例のうち、寛解は56%，持続的に症状を示したのは17%，再燃は33%にみられた。薬物療法での再燃は59%であったが、再燃率に関して認知療法との間に有意差を認めなかつた。ただし、追跡時の BDI 得点は認知療法で有意

に低く、認知療法の効果が持続することを示していた。しかし、対象に治療無反応例が含まれていたので、これらの結果が再燃防止効果を正確に反映しているのかどうか結論するのは困難である。

Simons らの研究¹⁷⁾では、認知療法、薬物療法(nortriptyline)、認知療法とプラセボ、認知療法と薬物療法という4種類の方法によって12週間の治療がなされた非双極性感情障害患者70例の転帰が、治療終了後1ヵ月、6ヵ月、1年の時点で評価された。治療に反応した44例のうち64%は追跡期間中良好な状態を維持できていたが、36%は再燃していた。認知療法で治療した2つの群の再燃率(認知療法単独、20%；認知療法・プラセボ併用、18%)は、薬物療法だけの場合(66%)よりも低かった。一方、認知療法と薬物療法が併用された症例における再燃率は、その中間の値(43%)となっていた。

Blackburn らの追跡研究²⁾は、認知療法、薬物療法(主に amitriptyline か clomipramine)、認知療法と薬物療法の併用のいずれかによる平均12～15週間の治療に反応した单極性・非精神病性定型うつ病の症例について、治療後2年間の経過を6ヵ月ごとに回顧的に調査したものである。彼らの研究では、急性期治療終了後も最初の6ヵ月間は一定の治療がなされていて、たとえば、薬物療法反応例は同一の薬物による治療を受け、また認知療法反応例には6週間ごとのブースターセッションが続けられている。その意味で、追跡結果は純粋に「急性期治療としての認知療法」の遠隔効果をみただけではなく、「継続期・維持期治療としての認知療法」の効果も加味されている。一般診療所(15例)と病院外来(26例)の患者を合わせて検討すると、6ヵ月後の再燃は、薬物療法(30%)が認知療法(6%)や併用療法(0%)と比べ有意に多かった。また、2年間を通じても同様で、薬物療法単独の場合(78%)より、認知療法と薬物療法を併用した場合(21%)や認知療法だけで治療した場合(23%)に、再燃・再発例は有意に少なかった。病院の外来患者については、認知療法を単独(17%)あるいは併用(33%)で実施した場合より、薬物療法単独(75%)で有意に多かった。

Evans らの研究⁶⁾は、非双極性・非精神病性うつ病の外来患者107例を無作為に、継続治療を続ける薬物療法(imipramine)、継続治療を続けない薬物療法、認知療法、認知療法と薬物療法の併用の4群に割り付け、12週間の治療を行った後、治療を終了した64例のうち治療に反応した44例について、2年間追跡したものである。薬物療法単独で治療された患者の半数(すなわち継続治療を続ける薬物療法群)では最初の1年間薬物療法が継続されたが、他の患者ではすべて急性期治療の終了とともに治療は打ち切られた。その結果、認知療法群の再燃率(認知療法単独、21%；薬物療法との併用、15%)は、継続治療を追加した薬物療法群(32%)との間に有意差を認めなかつたが、継続治療をしなかつた薬物療法群(50%)の半分以下であった。彼らは急性期に認知療法を実施することで再燃が抑制されるようであると結論した。

b) 認知療法の病相予防効果を支持しない研究

米国精神保健研究所が中心になって行ったうつ病治療の多施設共同研究(TDCRP)に参加した患者を、急性期治療終了後18ヵ月にわたって追跡したShea らの研究結果¹⁶⁾は、Evans らの報告⁶⁾などとは一致しなかつた。TDCRP では定型うつ病250例を、認知行動療法、対人関係療法、薬物療法(imipramine)と臨床管理の併用(以下、薬物療法)、プラセボと臨床管理の併用(以下、プラセボ)の4群に無作為に割り付け、16週間の治療を行つた。追跡研究では、脱落例を含むすべての患者のうち、追跡時の情報が得られたものが解析対象とされた。治療を終了し回復した患者で、追跡期間中も再燃せず寛解が維持されていたのは24%にすぎなかつた。治療法別では、認知行動療法30%，対人関係療法26%，薬物療法19%，プラセボ20%で、各治療間に有意差はなかつた。一方、再燃に関しては、追跡時の情報に不備のなかつた治療反応例のうち38%に認められた。個別の再燃率は、認知行動療法が36%，対人関係療法とプラセボが33%，薬物療法が50%で、いずれの治療法によって回復した患者であれ、かなり高い再燃可能性を等しく有していた。そこでShea らは、永続的な寛

解をもたらすには16週間の短期治療では不十分であると結論した。また、認知行動療法の病相予防効果はなお不確定であって、さらに検討を要するとして述べている。

3. 継続期・維持期治療としての認知療法

再燃の予測因子について、すでに Simons ら¹⁷⁾は、急性期治療終了時にうつ症状が残存していたり、非機能的認知が多く確かめられる場合、再燃は起りやすかったとしている。さらに Thase ら¹⁸⁾が、16週間の認知行動療法に反応した定型うつ病48例を対象に行った1年間の前向き追跡研究から、治療によって完全寛解をみた患者における再燃の危険（9%）は、不完全寛解の場合（52%）より有意に低かったことを報告した。そして、再燃や再発の高危険群に対しては、薬物療法と同様、継続期・維持期治療としての精神療法が必要であろうと結論した。この見解は Shea ら¹⁹⁾の提案とも一致し、認知療法（および認知・薬物併用療法）の病相予防効果を高める方略を要求するものである。

a) 急性期治療後の残遺症状への介入

抗うつ薬による急性期治療後の残遺症状（不安や焦燥など）を標的とした認知行動療法は、再燃の初期症状への介入になるという仮説から、Fava ら^{7,9)}は追跡研究を行った。これは、少なくとも3ヵ月の抗うつ薬療法に反応した定型うつ病40例を、無作為に認知行動療法と臨床管理に割り付け、20週間治療し（この間に抗うつ薬は漸減・中止する）、以降6ヵ月毎に6年間追跡するというものである。再燃率は4年後には認知行動療法が臨床管理より有意に低かったが（認知行動療法、35%；臨床管理、70%）、6年後には有意差が消失していた（認知行動療法、50%；臨床管理、75%）。しかし、認知行動療法を受けた患者では新たなうつ病相の発現が有意に少なかった（認知行動療法、0.80；臨床管理、1.70）。

Fava ら⁸⁾はまた、3回以上うつ病相を経験している反復性うつ病についても同様の実験を試み、認知行動療法によって薬物療法中止後の残遺症状は有意に軽減され、追跡2年後の再燃率は認知行

動療法が有意に少なかったことを報告した（認知行動療法、25%；臨床管理、80%）。一般に反復性うつ病には薬物療法を長期にわたって継続する必要があるとされているが、認知行動療法は十分に代替治療になりうると彼らは結論している。

III. 児童・青年のうつ病における病相予防

1. 急性期治療としての認知療法

近年、児童・青年のうつ病への認知（行動）療法の適用が活発に報告されている。Reinecke らのメタアナリシス¹⁵⁾によると、6件の無作為対照研究における効果量（effect size）は急性期治療の場合は-1.02、追跡時については-0.61となり、いずれも未治療や対照とした治療に比べ、認知行動療法の効果が有意に優っていることを示していた（表2）。ただし、その多くが学生を対象としていて、外来患者に関する研究はわずかに1件、DSM-III-Rなどの臨床診断に基づく研究は2件、また追跡期間が6ヵ月以上の研究は1件だけである。加えて、成人の場合と異なり、多くが集団療法の形態をとっていて、個人療法は1件しかない。しかも薬物療法との比較という重要な視点が欠けている。

Lewinsohn ら¹⁴⁾は青年のうつ病に対する集団認知行動療法の効果を、青年だけを対象とした場合と親の参加がある場合について比較した。青年のための認知行動療法は否定的認知の制御法、問題解決技能、コミュニケーション技能などを教えるものであった。一方、親のためのセッションでは青年の適切な行動を親が強化できるよう介入に関する情報が与えられるとともに、家族内の問題を処理するための対処技能が提示された。対象は DSM-III または RDC によってうつ病と診断できた14～18歳の学生59例で、7週間の介入後24ヵ月にわたる追跡が行われた。追跡時には青年だけに対する介入と青年と親に対する介入との間に差はなかったが、いずれも治療効果は維持されていた。ただ、未介入群の追跡がなされていないため、プラセボ効果を否定できない点が問題として残った。

Wood ら¹⁹⁾は外来患者（9～17歳）53例を無作為

表2 うつ病に対する認知療法の追跡研究：児童・青年の場合（文献15）

研究者 (発表年)	対象 (平均年齢)	基準	治療	例数	セッション形態 1回当たりの時間、回数、期間	追跡期間
Reynolds と Coats (1986年)	学生 (15.7歳)	うつ症状評価尺度	認知行動療法	9	集団セッション 50分、10回、5週	5週
			リラクセーション	11		
			未治療	10		
Stark ら (1987年)	学生 (11.2歳)	うつ症状評価尺度	問題解決訓練	10	集団セッション 45~50分、12回、5週	8週
			自己制御	9		
			未治療	9		
Lewinsohn ら (1990年)	学生 (16.2歳)	大うつ病 (DSM-III) うつ病 (RDC)	青年への CWD-A	21	集団セッション 2時間、14回、7週	1, 6, 12, 24カ月
			青年と親への CWD-A	19		
			未治療	19		
Lerner と Clum (1990年)	学生 (19.2歳)	うつ症状評価尺度	問題解決訓練	9	集団セッション 1.5時間、10回、5~7週	3カ月
			支持的療法	9		
Kahn ら (1990年)	学生 (中学1年)	うつ症状評価尺度 臨床面接	認知行動療法	17	集団セッション 50分、12回、6~8週	1カ月
			未治療	17		
Wood ら (1996年)	外来患者 (14.2歳)	うつ病 (DSM-III-RまたはRDC)	認知行動療法	24	個人セッション 6回	3カ月
			リラクセーション うつ症状評価尺度	24		

注：RDC, Research Diagnostic Criteria; CWD-A, Coping with Depression Course for Adolescents

に認知行動療法と弛緩訓練に分け、5～8セッションの治療を個別に行った。認知行動療法はBeckの認知療法に由来する認知的介入、社会的問題解決訓練、うつ症状の管理という3つの要素からなっていた。治療を終了できたのは48例で、寛解率は認知行動療法が54%，弛緩訓練は21%であった。しかし、追跡時には寛解率の違いは小さくなっていた（3カ月時：認知行動療法、45%；弛緩訓練、25% 6カ月時：認知行動療法、54%；弛緩訓練、38%）。また、認知行動療法により寛解が得られた症例のうち43%が追跡期間中に別のうつ病相を経験していた。治療終了後の再燃率は高く、認知行動療法が病相予防に有効であるとは結論できなかった。

2. 継続期・維持期治療としての認知療法

継続期治療と維持期治療の厳密な区別は文献を概観する場合には必ずしも容易でないので、ここでは一括して論じることにする。

Brentら³⁾はDSM-III-Rにおいて大うつ病と診断されBDIが13点以上の青年（13～18歳）107例を、無作為に3群（認知行動療法、系統的行動的家族療法、非指示的支持療法）に分け、12～16セッションの急性期治療と数回のブースターセッションを行った後、24カ月にわたる追跡を実施した。この間に追加治療を必要としたものは3群をあわせて53.3%にのぼったが、各治療間には差異を認めなかった。青年のうつ病には認知行動療法は効果的だが、追加治療が必要となる頻度は他の治療法と変わらなかつたことから、「急性期治療と継続期治療」という2段階治療の必要性が示唆された。

Clarkeら⁵⁾は集団認知行動療法後にブースターセッションを追加した場合の再発防止効果について検討した。DSM-III-Rによって大うつ病あるいは気分変調症と診断された青年（14～18歳）123例のうち治療を終了した例が、ブースターセッションと4カ月ごとの評価、4カ月ごとの評価のみ、12カ月ごとの評価のみの3群に無作為に分けられ、24カ月間追跡された。ブースターセッション（1～2回の面接）では、各個人特有の具体的問題に対処するために、急性期治療で学習した技能をいかに使うかに焦点が当てられた。治療終了時に

なお抑うつのあった17例における回復率は、12カ月時ではブースターセッション群が評価のみの2群より有意に高かったが、24カ月時では差はなかった。一方、治療終了時に回復していた46例の再発率は、いずれの時点でもブースターセッション群がもっとも高かった。予測とは異なり、急性期治療終了後にブースターセッションを追加しても、再発率を減少させる効果はなかったのである。

しかし、ブースターセッションよりも集中的に継続治療を試みた場合は、どうであろうか？Krollら¹³⁾は治療によって寛解が得られた青年の大うつ病性障害患者に対し、さらに認知行動療法を継続した場合、再燃が防止されるかどうかを検討する目的で、6カ月間の継続期治療を行った17例の患者（9～17歳）を、急性期治療だけで終わった過去の患者12例と比較した。急性期治療は、Beckの認知療法に由来する認知的介入、社会的問題解決訓練、うつ症状の管理からなり、継続期治療はうつ症状の悪化をもたらすストレスへの対処などの要素を加えたものであった。治療は個人療法として実施された。継続期のセッションは隔週ないし毎月の頻度で行われた。継続期治療を追加した場合の累積再燃危険度（0.2）は、継続期治療を実施しなかった過去の例（0.5）より有意に低かった。これらの結果は、再燃防止には寛解後の継続期治療が重要であることを示すとともに、無作為対照研究による確認を要請するものと考えられた。

IV. おわりに

成人および児童・青年のうつ病に対する「急性期治療としての認知療法」により寛解が得られた症例では、治療終了後も長く効果が持続し、再燃・再発が防止されるという仮説は、必ずしもすべての研究で支持されてはいないことを示した。治療後も十分な寛解が得られず、症状が残存する症例については、「継続期・維持期治療としての認知療法」を試みる必要があり、それによって再燃・再発防止が期待できる。なお、本稿の主題からは離れるが、青年のうつ病に関しては、うつ病を発症する危険性が高い高校生を対象に認知療法の一次

予防効果をみた研究がある⁹⁾。急性期治療終了後の再燃・再発防止が臨床上重要な課題であることは否定しないが、今後はさらに認知療法によるうつ病の発症予防も視野に入れておく必要があろう。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am. J. Psychiatry*, 150(suppl. 4) ; 1-26, 1993.
- 2) Blackburn, I.M., Eunson, K.M., Bishop, S. : A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *J. Affect. Disord.*, 10 ; 67-75, 1986.
- 3) Brent, D.A., Kolko, D.J., Birmaher, B. et al. : A clinical trial for adolescent depression. Predictors of additional treatment in the acute and follow-up phases of the trial. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38 ; 263-270, 1999.
- 4) Clarke, G.N., Hawkins, W., Murphy, M. et al. : Targeted prevention of unipolar depressive disorder in an at-risk sample of high school adolescents. A randomized trial of a group cognitive intervention. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 34 ; 312-321, 1995.
- 5) Clarke, G.N., Rohde, P., Lewinsohn, P.M. et al. : Cognitive-behavioral treatment of adolescent depression. Efficacy of acute group treatment and booster sessions. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38 ; 272-279, 1999.
- 6) Evans, M.D., Hollon, S.D., DeRubeis, R.J. et al. : Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49 ; 802-808, 1992.
- 7) Fava, G.A., Grandi, S., Zielezny, M. et al. : Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am. J. Psychiatry*, 153 ; 945-947, 1996.
- 8) Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S. et al. : Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy. Preliminary findings. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55 ; 816-820, 1998a.
- 9) Fava, G.A., Rafanelli, C., Grandi, S. et al. : Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *Am. J. Psychiatry*, 155 ; 1443-1445, 1998b.
- 10) Gloaguen, V., Cottraux, J., Cucherat, M. et al. : A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J. Affect. Disord.*, 49 ; 59-72, 1998.
- 11) Harrington, R., Whittaker, J., Shoebridge, P. : Psychological treatment of depression in children and adolescents. A review of treatment research. *Br. J. Psychiatry*, 173 ; 291-298, 1998.
- 12) Kovacs, M., Rush, A.J., Beck, A.T. et al. : Depressed outpatients treated with cognitive therapy or pharmacotherapy. A one-year follow-up. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38 ; 33-39, 1981.
- 13) Kroll, L., Harrington, R., Jayson, D. et al. : Pilot study of continuation cognitive-behavioral therapy for major depression in adolescent psychiatric patients. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35 ; 1156-1161, 1996.
- 14) Lewinsohn, P.M., Clarke, G.N., Hops, H. et al. : Cognitive - behavioral treatment for depressed adolescents. *Behav. Ther.*, 21 ; 385-401, 1990.
- 15) Reinecke, M.A., Ryan, N.E., DuBois, D.L. : Cognitive-behavioral therapy of depression and depressive symptoms during adolescence : A review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 37 ; 26-34, 1998.
- 16) Shea, M.T., Elkin, I., Imber, S.D. et al. : Course of depressive symptoms over follow-up. Findings from the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49 ; 782-787, 1992.
- 17) Simons, A.D., Murphy, G.E., Levine, J.L. et al. : Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Sustained improvement over one year. *Arch. Gen. Psychiatry*, 43 ; 43-48, 1986.
- 18) Thase, M.E., Simons, A.D., McGeary, J. et al. : Relapse after cognitive behavior therapy of depression. Potential implications for longer course of treatment. *Am. J. Psychiatry*, 149 ; 1046-1052, 1992.

- 19) Wood, A., Harrington, R., Moore, A.: Controlled trial of a brief cognitive-behavioural intervention in adolescent patients with depressive disorders. *J. Child Psychol. Psychiatr.*, 37; 737-746, 1996.