

薬物療法と認知療法の併用

井上和臣* 柏木信秀**

抄録：アメリカ精神医学会の「うつ病の治療ガイドライン」にある精神療法と併用療法に関する勧告に対し、認知療法を推進する立場からなされた批判を、精神療法・薬物療法の併用を検討した文献とともに紹介した。次いで、うつ病の認知療法に関するメタアナリシスの結果を文献に基づいて概観した。あわせて、精神医学領域への医療判断学の適用可能性について、うつ病に対する三環系抗うつ薬療法、認知療法、併用療法を例に論じた。最後に、パニック障害と強迫性障害に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 fluvoxamine と認知療法の有効性を比較した研究について紹介した。

臨床精神薬理 2: 1075-1082, 1999

Key words: *pharmacotherapy, cognitive therapy, combined treatment, meta-analysis, clinical decision analysis*

はじめに

生物学派、精神分析学派と並んで、Beck の認知療法 (cognitive therapy) を含む行動/認知学派は、アメリカ精神医学を代表する5つの学派の1つに数えられている¹⁸⁾。精神障害の概念と治療に関して互いに異なる「認知」をもつために、それぞれの学派間にはしばしば対立が生じる。向精神薬が導入された当時、薬物療法に対する推進派、懐疑派、批判派、折衷派が存在したというが、薬物療法と精神療法の併用に関しても、事情は同じであろう。

認知療法は実証的な臨床研究がなされてきた経緯があり¹⁶⁾、たとえば、アメリカ精神医学会 (APA) やアメリカ医療政策研究局 (AHCP) による「うつ病の治療ガイドライン」に、効果的な治療法として推奨されている。それでも、認知療法の推進派からは、精神療法の位置づけが低いという批判がある。近年、「科学的根拠に基づく医療 (evidence-based medicine)」が重視されるようになり、精神療法の治療効果を論じる場合にも、理論的な対立に陥ることなく、具体的な根拠を明示することが不可欠になってきている。

小論では、『うつ病の治療ガイドライン』への批判をまず紹介した後、メタアナリシス (meta-analysis) の文献をもとに認知療法と薬物療法の有効性を探り、次に、医療判断学 (clinical decision analysis) と呼ばれる新たな手法によって、薬物療法、認知療法、併用療法の効果比較が可能であることを提案する。最後に、パニック障害および強迫性障害に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬 fluvoxamine と認知療法の併用に関する研究を概観する。

A combination of pharmacotherapy with cognitive therapy.

*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字中島)

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

**鳴門教育大学大学院学校教育研究科 (現大阪市立大和川中学校)

Nobuhide Kashiwagi: Graduate School, Naruto University of Education.

I. 『うつ病の治療ガイドライン』への批判

『うつ病の治療ガイドライン (APA)』¹⁹⁾には、「認知療法は重症度の低い非メランコリー型の大うつ病における急性期症状を軽減させるが、臨床的管理と併用したプラセボとの間に有意差はみられない」と記載されている。しかし Persons²⁰⁾は、APA の見解が NIMH の多施設共同研究²¹⁾だけに依拠して、他の対照研究の成果を無視し、認知療法の有効性を過小評価するものであると反論した。また、「大部分の患者で、精神療法的管理（いわゆる支持的精神療法）あるいは精神療法を併用した抗うつ薬療法によって最善の治療がなされる」という勧告に対しても、精神療法と薬物療法の併用が過大に評価されていると主張した。そして、「併用療法は、どちらか一方の治療に部分的にしか反応しない患者や、慢性の経過をとったり寛解が得られにくい患者には有益かもしれないが、合併症がなく慢性化していない大うつ病患者にはとくに利益をもたらさないだろう」とする AHCP²²⁾ の勧告を支持した。

併用療法に関連して Persons²³⁾らが言及している Hollon²⁴⁾らの研究¹⁵⁾では、非精神病性・非双極性うつ病の外来患者107例を無作為に、維持療法を続けられない薬物療法 (imipramine 200~300mg/日)、維持療法を続ける薬物療法、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。治療を完了した例は64例で、脱落率は高かったが、各群での差異はなかった。症状の改善に関して、認知療法と薬物療法は差がなく、重症例に限定しても、同様の結果であった。また、併用療法の効果は単独療法の場合を越えるものではなかったため、急性期治療における併用療法の意義は明確にできなかった。

彼ら²⁵⁾はこの後さらに治療に反応した患者を2年間追跡した。薬物療法単独で治療された患者の半数は最初の1年間薬物療法を継続したが、他の患者はすべて急性期治療の終了とともに治療を打ち切った。その結果、認知療法群の再燃率（単独：21%；薬物療法との併用：15%）は、維持療法をしなかった薬物療法群（50%）の半分以下で

あり、維持療法を追加した薬物療法（32%）との間には有意差はなかった。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だと結論した。

また、Thase²⁶⁾らはうつ病に対する精神療法（認知療法あるいは対人関係療法）と併用療法の意義をメガアナリシス (mega-analysis) によって検討した。彼らは、共通の方法で実施された複数の研究から集められた非双極性・非精神病性大うつ病595例のオリジナルデータを改めて解析した結果、併用療法は軽症のうつ病では精神療法単独より有効というわけではなかったが、重症の反復性うつ病に対しては有意に高い効果をもたらしたと報告した。この結論は一般的な臨床的印象を裏付けるものであった。

II. メタアナリシス

治療効果を比較する新たな方法論として、近年、複数の研究成果をもとに統計的解析を行うメタアナリシスが注目されている¹²⁾。メタアナリシスでは、効果量 (effect size) と呼ばれる指標²⁷⁾によって治療の有効性が示される。複数の病態に対する認知行動療法の有効性は、すでにいくつかのメタアナリシスによって検討されている¹⁹⁾。

うつ病

うつ病の認知療法は効果研究が早くから数多くなされている。Dobson²⁸⁾によるメタアナリシスが発表されたのはすでに10年前である（表1）。彼は1976年から1987年に至る Beck の認知療法に関する28件の文献から、待機中の患者あるいは治療を受けなかった患者と比較した場合はもちろんのこと、薬物療法との比較においても、認知療法の効果が優れていることを示した。

ところが、これがあまりにも認知療法の有効性

注) 一般に効果量は下記の等式から算出される。

効果量 = $\frac{(\text{治療群の平均値}) - (\text{対照群の平均値})}{(\text{対照群の標準偏差})}$

たとえば、認知療法の効果を BDI でみる場合を例にとれば、効果量が負 (正) のときは、認知療法が対照とした治療よりも優れている (劣っている) ことを示し、0 に近いと、両者に差異がないことになる。

表1 うつ病の認知療法：メタアナリシス

研究者 (発表年)	対象期間 (文献数)	認知療法 vs.		
		治療なし	抗うつ薬	併用療法
Dobson (1989)	1976-1987 (28)	-2.15	-0.53	
Gaffan et al. (1995)	1976-1987 (28)	-1.73	-0.26	-0.02
	1987-1994 (37)	-0.93	-0.20	
Gloaguen et al. (1998)	1977-1996 (48)	-0.82	-0.38	

注：数値は効果量 (ES) を示す。値が負であるときは、認知療法の効果が優っていることを意味する。他の研究者との比較を容易にするため、Gaffan らの分析結果を負の値で表示した。

を強調するものであったため、Gaffan ら¹⁰⁾は特定の治療法に対する研究者の支持的立場が影響している可能性を指摘し、改めて Dobson が分析の対象とした文献を検討するとともに、さらにその後 (1987~1994年) の文献についても分析を追加した。彼らはまた、Dobson のメタアナリシスでは Beck うつ病質問票 (Beck Depression Inventory, 以下 BDI) によって治療効果を判定した研究だけが選択されたことを問題視したが、BDI が多くの研究で使用され共通の尺度として適切であるとの理由から、同じく BDI を用いた文献37件に限定して分析している (表1)。その結果はたしかに Dobson の結論を支持するものであったが、認知療法と他の治療法の差異の半分程度は研究者の立場から予測できた、としている。しかし、1987年以降の文献を用いた分析結果には、研究者の支持的立場の影響は認められなかった。

Dobson と Gaffan らによるメタアナリシスの後、Gloaguen ら¹¹⁾は無作為割り付け研究に絞って1977年から1996年までの48件の文献から分析を行った (表1)。対象は非精神病性・非双極性の軽症~中等症の大うつ病と気分変調症2765例であった。認知療法は待機中の患者や抗うつ薬療法に比べ有意に良好な結果を示した。さらに、彼らは再燃防止効果に関しても検討し、抗うつ薬の場合には再燃率が高いことを明らかにした。

Dobson と Gloaguen らのメタアナリシスにお

いては、薬物療法と認知療法の併用群を含む文献が分析対象とされていたにもかかわらず、両者の併用が各治療法単独の場合と比べ、どの程度有効かは検討されなかった。ただ、Gaffan らは Dobson の分析対象をもとに併用療法を認知療法と比較している (表1)。しかし、効果量は0に近く、薬物療法との併用が認知療法単独に優るとはいえなかった。

III. 医療判断学による治療法の選択

医療判断学⁹⁾は、日常の臨床場面のように不確定要素が数多く存在する状況下で、臨床上の意思決定を行うための系統だった定量的手法であり、治療法の選択や費用-効果分析などに利用されている。医療判断学には、1/治療上考慮すべき要因を、全体との関連を見失わずに、漏れなく列挙できる、2/治療に伴う転帰を設定する過程で、誰の価値観を基準として、どのような転帰を選択すべきかが明確になる、3/治療の定量的評価が可能で、医師相互の情報交換に役立つ、などの利点が挙げられている。もちろん、1/多忙な臨床のなかで多数の患者について実施するのが困難である、2/一人の患者を対象とする場合でも、患者の複数の問題を一度に解くことが容易ではない、などの欠点もあるといわれるが、臨床検査の選択や身体疾患の治療選択における医療判断学の適用例は、す

で標準的な教科書⁹⁾に記載されている。ところが、精神障害を対象とした研究^{13,21)}は少なく、わずかに複数の抗うつ薬治療を経済的側面から評価した報告²⁾はあるものの、精神療法については、著者らの知る限り、認知療法と抗うつ薬の費用-効果分析⁹⁾が行われているだけである。

1. 医療判断学という手法

医療判断学は、第1段階として特定の身体・精神疾患に対して複数の治療法 (strategies) が選択される場合を想定することから始まる。

第2段階では、治療によって生じる転帰 (outcome) を枚挙し、それらを時間経過に沿って判断

樹 (decision tree) として図示する。

第3段階として、それぞれの転帰に対する確率 (probability) を求める。確率は関連する文献や専門家の意見などに基づいて算出するが、通常は、メタアナリシスの場合と同じように、無作為臨床試験 (randomized controlled trial, 以下 RCT) の成績が重視される。

第4段階では、治療に伴う転帰の価値 (効用 utility) を数量化して明示する。効用はいくつかの方法で算定することが可能だが、「標準的賭け (standard gamble)」などによって測定する方法が一般的である。治療に伴う転帰にはさまざまな健康状態がありうるが、個々の健康状態に対する

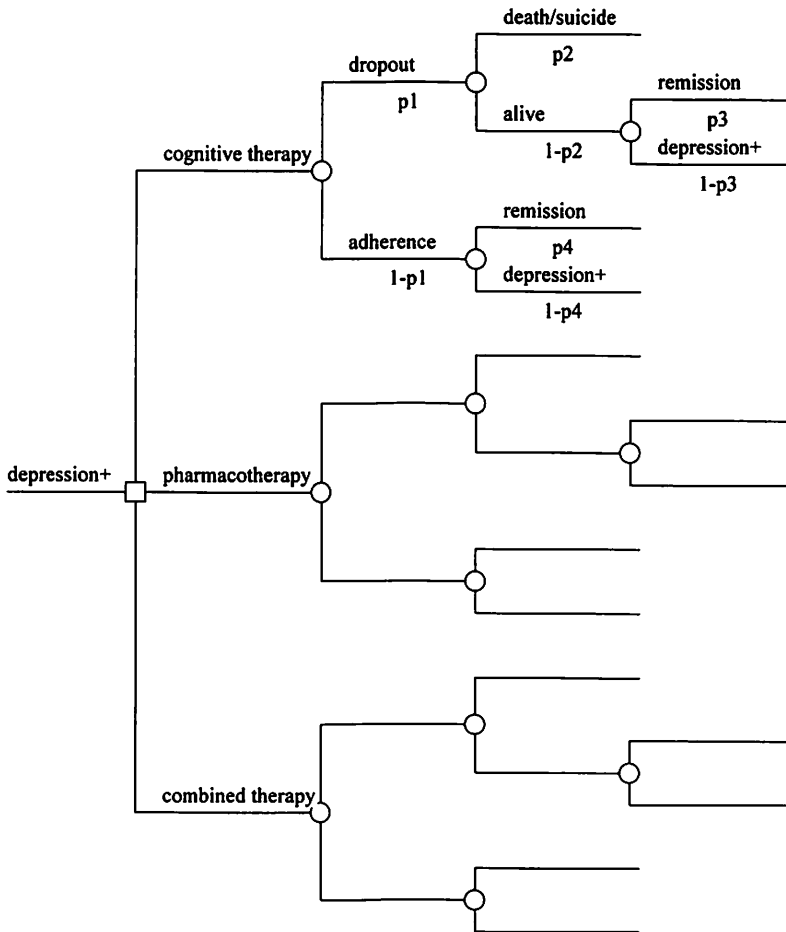


図1 うつ病治療の判断樹

価値を0（死亡）と1（完全な健康）の間の数値を使って表わすようにする。

第5段階は、各治療法について、上述のようにして得られた確率値と効用値から、その積（期待値 expected values）の合計を求める。

次に、確率値と効用値を変数としたとき、期待値の合計がどのように変化するかを検討する（感度分析 sensitivity analysis）。

最後に、感度分析の結果を踏まえて、期待値のもっとも大きくなる治療法を選択することが、当該疾患を治療するときの最良の判断につながる、と考えるのである。

2. 医療判断学による認知療法の評価

医療判断学の手法を用いて、うつ病に対する認知療法、薬物療法、および両者の併用療法の効果を比較することが試みられている¹⁷⁾。

治療の対象となる患者には、RCT 文献の報告例を集約する形で、単極性非精神病性うつ病の40歳女性で、アルコール・薬物依存は認めず、自殺念慮は高くなく、BDI あるいはハミルトンうつ病評価尺度が一定の得点以上の外来治療例が設定された。

治療期間は3ヵ月とし、急性期治療の効果を検討することにした。治療戦略としては、薬物療法（imipramine または amitriptyline 50~200mg/日）、認知療法（1回50分程度のセッションを初期は週2回、中・後期には週1回の割合で、計14~20回行う）、併用療法が設定された。

また、治療による転帰は、先行研究の結果を数多く利用できるように、脱落、寛解、抑うつ症状あり、とした。なお、治療中に死亡・自殺した症例は「抑うつ症状あり」に含めた。

以上を踏まえて作成された、うつ病治療の判断樹の一部を、図1に示す。図中の□は判断点（decision node）と呼ばれ、複数の治療法のどれを選択してもよいが、1つの方法しか選択できないことを示している。また、○は確率点（chance node）といって、選択した治療法に伴う複数の転帰が確率的に生じる出発点を指している。なお、1つの確率点から分かれる複数の転帰の確率値の総和は、つねに1になる。

判断樹ができあがれば、次に、うつ病の認知療法に関する文献を批判的に吟味し、確率値、効用値、期待値を求め、感度分析を実施し、最終的な判断を下すことになるが、われわれの得た結果は併用療法の意義を示唆するものであった。

IV. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）と認知療法

1. パニック障害

Black ら⁴⁾は、中等症~重症のパニック障害75例を無作為に fluvoxamine による薬物療法（~300mg/日）、認知療法、プラセボの3群に割り付け、それぞれの効果を比較した。治療を完了したのは55例であった。Fluvoxamine は、治療者による他者評価と患者による自己評価の双方において、パニック障害に対する有効かつ耐容性に優れた治療法であることが明らかになった。認知療法を受けた患者も改善を示したが、プラセボ投与群と比較した場合、大部分の検討項目において、有意な改善ではなかった。また、fluvoxamine は認知療法よりも早期に改善をもたらした。彼らは、今後、fluvoxamine と認知療法の併用がさらに効果を増大させるかどうかを決定する必要があると述べている。

一方、Sharp ら²²⁾は、パニック障害・広場恐怖の149例について、プラセボを対照とする二重盲検法によって、fluvoxamine と認知行動療法の単独あるいは併用時の治療転帰を、プライマリ・ケアの場で評価した。Fluvoxamine の1日投与量は150mg で、認知行動療法は暴露法と認知行動的パニック管理法を中心とする方法によった。プライマリ・ケアで使用可能な尺度で評価を行った結果、すべての治療群がプラセボに有意に優っていた。さらに、認知行動療法を含んだ治療群がもっとも著しく、かつ一貫した反応を示していた。彼らは、認知行動療法を含む治療がプライマリ・ケアの場でパニック障害と広場恐怖を治療するとき有効である、と結論している。

表2 併用療法に関する「認知」

薬物療法が精神療法に与える負の影響

1. 薬物療法によって症状が軽快すれば、患者は精神療法に対する動機づけを失い、精神療法を中断することになる。

薬物療法が精神療法に与える正の影響

1. 薬物療法によって不快感が少なくなれば、患者は精神療法にいつそう取り組みやすくなる。
2. 薬物療法によって、精神療法に参加するために不可欠な患者の自我機能が改善される。

精神療法が薬物療法に与える負の影響

1. 精神療法によって症状がかえって悪化するるので、薬物療法の効果を減弱させることになる。

精神療法が薬物療法に与える正の影響

1. 精神療法は治療というよりもリハビリテーションであって、二次的な問題の処理に適している。
2. 精神療法によって、薬物療法に対するアドヒアランス(コンプライアンス)が高まる。

2. 強迫性障害

de Haan ら⁵⁾は、強迫性障害99例を、認知療法、暴露・反応妨害法、fluvoxamine と認知療法の併用、fluvoxamine と暴露・反応妨害法の併用の4群に無作為に割り付け、16週間の治療を行い、6ヵ月後に追跡調査を実施した。治療を終了したのは70例、追跡できたのは61例であった。治療終了群と脱落例を含む全症例において、治療群間に効果の違いはなかった。認知行動療法、認知行動療法と薬物療法の併用に関連する特異的な転帰予測因子はなかった。彼らの結論は、重症例に対する認知行動療法と fluvoxamine の併用は勧められない、というものであった。

Hohagen ら¹⁴⁾は、強迫性障害の重症入院患者49例に対する急性期治療において、(認知)行動療法と fluvoxamine の併用が、(認知)行動療法・プラセボ投与に優るかどうかを、二重盲検法により検討した。Fluvoxamine の平均用量は288mg/日であった。(認知)行動療法としては、行動分析、目標設定などを行った後に、反応妨害を伴う段階的暴露法、代替行動の形成、認知再構成法を試みた。その結果、強迫観念については fluvoxamine との併用療法群において有意な改善がみられた。また、fluvoxamine との併用に

より、有意に高い治療への反応が得られた。重症の抑うつを伴う患者で(認知)行動療法・プラセボ投与を受けたものが、他の例に比して、有意に不良な転帰をとっていた。結論として彼らは、強迫性障害のなかでも強迫行為が病像の中心をなす場合には(認知)行動療法単独で十分な効果があるが、強迫観念を主徴とするものや二次性抑うつが認められる例では(認知)行動療法に fluvoxamine を併用すべきであろう、としている。

おわりに：併用療法に関する「認知」

小論の冒頭で、精神医学の学派間にみられる対立について Klerman の所説¹⁸⁾を引用したが、最後に再び彼の論述から、薬物療法と精神療法の併用に関する仮説を提示する(表2)。これらはまた併用療法に対する精神科医の「認知 cognition」とも表現できよう。治療研究の成果は日常の臨床に直結するとは限らないかもしれない。しかし、医療経済面での圧迫が増大するなか、精神科医も治療の「根拠 evidence」を明示するよう要求されることになるだろう。併用療法に関するさまざまな「認知」のどれが現実を的確に反映するものか、「合理的な rational」解答に至るための「実験 experiment」が不可欠になるものと思われる。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Practice guideline for major depressive disorder in adults. *Am. J. Psychiatry*, 150 (suppl. 4): 1-26, 1993.
- 2) Anton, S. F., Revicki, D. A.: The use of decision analysis in the pharmaco-economic evaluation of an antidepressant: A cost-effectiveness study of nefazodone. *Psychopharmacol. Bull.*, 31: 249-258, 1995.
- 3) Beck Institute for Cognitive Therapy and Research: *Cognitive Therapy Today*. Bala Cynwyd, PA, May 1998.
- 4) Black, D. W., Wesner, R., Bowers, W. et al.: A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 44-50, 1993.
- 5) de Haan, E., van Oppen, P., van Balkom, A. J. L. M. et al.: Prediction of outcome and early vs. late improvement in OCD patients treated with cognitive behaviour therapy and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr. Scand.*, 96: 354-361, 1997.
- 6) Dobson, K. S.: A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 57: 414-419, 1989.
- 7) Elkin, I., Shea, M. T., Watkins, J. T. et al.: National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46: 971-982, 1989.
- 8) 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.
- 9) 福井次矢, 日野原重明: Clinical decision analysis. 新臨床内科学第5版(阿部正和, 日野原重明, 本間日臣監修), pp. 12-14, 医学書院, 東京, 1991.
- 10) Gaffan, E. A., Tsaousis, I., Kemp-Wheeler, S. M.: Researcher allegiance and meta-analysis: The case of cognitive therapy for depression. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 63: 966-980, 1995.
- 11) 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.
- 12) 南風原朝和: メタ分析による精神療法の効果研究の統合. *精神療法*, 23: 131-136, 1997.
- 13) Hatcher, S.: Decision analysis in psychiatry. *Br. J. Psychiatry*, 166: 184-190, 1995.
- 14) Hohagen, F., Winkelmann, G., Rasche-Rauechle, H. et al.: Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo: Results of a multicentre study. *Br. J. Psychiatry*, 173 (suppl. 35): 71-78, 1998.
- 15) Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Evans, M. D. et al.: Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Singly and in combination. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49: 774-781, 1992.
- 16) 井上和臣: 認知療法への招待 (改訂2版). pp. 41-46, 132-133, 166-168, 金芳堂, 京都, 1997.
- 17) 柏木信秀, 井上和臣: うつ病治療に対する医学判断学的アプローチ (認知療法 News 第9号所収). *こころの臨床*, 18: 86, 1999.
- 18) Klerman, G. L.: Ideological conflicts in integrating pharmacotherapy and psychotherapy. In: *Integrating Pharmacotherapy and Psychotherapy* (ed. by Beitman, B. D. and Klerman, G. L.), pp. 3-19, American Psychiatric Press, Washington, D. C., 1991.
- 19) 根建金男, 市井雅哉, 関口由香他: 認知行動療法は効くか?—メタアナリシスと個人差要因の視点から—.*カウンセリング研究*, 28: 87-103, 1995.
- 20) Persons, J. B., Thase, M. E., Crits-Christoph, P.: The role of psychotherapy in the treatment of depression: Review of two practice guidelines. *Arch. Gen. Psychiatry*, 53: 283-290, 1996.
- 21) Schulberg, H. C., Block, M. R., Coulehan, J. L.: Treating depression in primary care practice. An application of decision analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 11: 208-215, 1989.
- 22) Sharp, D. M., Power, K. G., Simpson, R. J. et al.: Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br. J. Gen. Pract.*, 47: 150-155, 1997.
- 23) Thase, M. E., Greenhouse, J. B., Frank, E. et al.: Treatment of major depression with

psychotherapy or psychotherapy - pharmacotherapy combinations. Arch. Gen. Psy-

chiatry, 54 : 1009-1015, 1997.