

# 心的外傷後治療

## Posttraumatic Therapy

A M Rasmussen

Veterans Administration National Center for PTSD,  
West Haven, and Yale University of Medicine,  
New Haven, CT, USA

C M Monson and P A Resick

Veterans Administration National Center for PTSD and  
Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

This article is a revision of the previous edition article by  
A M Rasmussen and D S Charney, volume 3, pp 192-200,  
© 2000, Elsevier Inc.

庄 紀子 [訳]

神奈川県立こども医療センター児童思春期精神科

背景：心的外傷後ストレス障害（PTSD）と急性ストレス障害（ASD）の診断および症状

早期介入

PTSD の治療

PTSD の薬物療法

要 約

### 用語解説

#### 消 去

トラウマ（心的外傷）をひきおこした出来事と強く対になっている刺激（例えば射撃音）が、もはやその出来事（例えば戦闘）と関連していないことを学習する過程。この過程は、その個人がトラウマに関連した刺激に再度曝されることを必要とし、高いレベルの苦悩を引き起こす。しかしながら、その個人が、トラウマをひきおこした出来事がもはやその刺激に関連して起こらないことを学ぶにつれ、不安、恐れ、防衛的行動、回避的行動は鎮まる。

#### 神経伝達物質

脳内や末梢神経系において、他の神経細胞に情報を伝達するために神経細胞により放出される化学物質。神経伝達物質は、近くの神経細胞の受容体、もしくはその伝達物質が放出された神経細胞の受容体に作用し、それらの神経細胞の活動性を増加あるいは減少する。PTSDを治療するために使用される薬物は以下のような神経伝達物質もしくは神経伝達物質の受容体の量的水準あるいは作用に影響を与えることが知られている。

セロトニン、ノルエピネフリン（ノルア

ドレナリン）、エピネフリン（アドレナリン）、アセチルコリン、ドーパミン、 $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）。

#### 二重盲検試験

研究に従事する患者および研究に従事する医師の両者が、患者を治療するために使用される薬もしくは他の介入方法の種類を、知らずにあるいは気づかずに行う調査研究。この方法は、患者および医師の予測が調査結果にバイアスをかけることを防ぐことができる。このような研究においては、患者が何らかの副作用を発症した場合に適切な対応がとられるように、研究に従事する薬剤師もしくは医師で患者に直接関与しない者が、患者がどの薬を内服しているかを把握している。

#### プラセボ（偽薬）

新しい薬の有効性を調査するために、調査研究に参加している人々に投与される薬効のない薬。その物質を内服した人々が、新しい薬は役に立つだろうと思うため、いくらかの精神的な症状が、プラセボの物質に反応して改善しうる。これはプラセボ効果と呼ばれている。そして、プラセボを内服している人々の症状の反応は、本物の薬を内服している人々の反応と比較される。通常、本物の薬は多少の望ましくない副作用があるため、本物の薬が有効であり価値があるとみなすためには、本物の薬はプラセボ以上に症状を改善できるものでなければならない。

#### フラッシュバック

トラウマになるような出来事が終わったあとで、それを再び体験しているように行動すること、あるいはそのように感じること。フラッシュバックは自然に起こるようにみえるかもしれないし、最初のトラウマに関連した光景、音、臭い、あるいは他の感覚に反応して（例えば、車のバックファイア音を聞くこと、襲撃の加害者に似た人を見ること、地面が揺れているように感じるなど）起こるかもしれない。フラッシュバックを体験している人は部分的な現実の認識を保持していることもあるし、完全に現実感を失っているかもしれない。

## 背景：心的外傷後ストレス障害 (PTSD) と急性ストレス障害 (ASD) の診断および症状

### PTSD の診断

心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder : PTSD) は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR) において、基準 A, B, C および D の 4 つが満たされた時に診断される。

基準 A を満たすためには、その人が非常に自分の身が脅かされていると知覚される出来事を体験したか、目撃したか、あるいは直面したことがある必要があり (基準 A1)、それに関連して、強い無力感、恐怖、戦慄が生じている必要がある (基準 A2)。トラウマ (心的外傷) になるような出来事の例として、身体的な襲撃、強姦、戦闘への参加、地震や竜巻のような自然災害の犠牲になること、車の事故、殺人の目撃、あるいは愛する人の突然で予期せぬ殺害について聞くことなどが含まれる。トラウマになるような出来事に反応して発症する PTSD の症状が、基準 B, C および D を構成する。PTSD の診断がなされるためには、少なくとも 1 つの再体験の症状 (基準 B)、3 つの回避の症状 (基準 C)、2 つの覚醒亢進の症状 (基準 D)、それに機能 (生活する能力の) 障害の証拠がなければならない。

### PTSD の症状

**再体験の症状：**PTSD の再体験の症状は、トラウマの苦痛で侵入的な記憶、思考あるいは心像、悪夢、フラッシュバック、初めのトラウマに関連した刺激に対する情緒的あるいは生理学的な反応を含む。

**回避／麻痺の症状：**PTSD の回避／麻痺の症状は、その人が故意にトラウマに関連した刺激を避けること (例えば、車の事故の後に運転しないこと、戦闘時にトラウマを経験した後に 7 月 4 日の独立記念日の花火大会を避けること、トラウマの感覚や記憶を避けるためにアルコール、あるいは乱用するための他の薬物を使用すること)、感情がかき乱されるためトラウマをひきおこした出来事について語り合わないこと、その出来事の部分的もしくは完全な健忘、日常的な活動への無関心、感情的な麻痺、その人の未来が暗い、あるいは短縮されたような感覚を含む。

**覚醒亢進の症状：**PTSD の覚醒亢進の症状は、過度の警戒心、いらだたしさ、怒りもしくは激怒、集中困難、驚愕反応、睡眠障害を含む。睡眠障害は就眠困難、中途覚醒 (しばしば悪夢に反応して)、早朝覚醒を含む。未治療の PTSD の人々が、毎日一晩に 6 時間以下の睡眠しかとれないことは珍しくない。

**時間経過：**PTSD 症状の持続期間およびトラウマの体験に関連した PTSD 症状の発症時期により 3 つの PTSD の重型の診断を下すことができる。治療方法が、症状の

発現時期および経過により変わるかもしれない。急性 PTSD は、PTSD の諸症状が心的外傷後 1 カ月間以上残存しているか、もしくはしだいに発現してくる時に診断される。急性 PTSD の症状は、期間として 3 カ月間まで続いてもよい。慢性 PTSD は、PTSD の症状が 3 カ月以上続く時に診断され、発症遅延 PTSD は、PTSD 症状が心的外傷後 6 カ月後に発症した時に診断される。

### ASD の診断

急性ストレス障害 (acute stress disorder : ASD) の診断には、少なくとも 3 つの解離症状 (ぼうっと麻痺している、あるいは周囲から隔離しているという主観的な感覚、または感情反応性の欠如、自分の周囲に対する注意の減弱、現実感喪失、離人症、解離性健忘)、1 つの再体験、1 つの覚醒亢進、1 つの回避の症状 (前述) が必要である。定義上、これらの症状はトラウマから 4 週間まで持続することがあってもよい。ASD を発症した全ての人々が PTSD の発症に至るわけではないし、PTSD を発症した全ての人々が容易に診断可能な ASD を経験しているわけではないが、ASD が発症すれば PTSD が発症すると予測することができる。

### PTSD に関連した併存障害

うつ病、パニック障害、物質乱用、身体化障害、恐怖症および解離性障害のようなほかの精神障害が、PTSD に関連してよく存在する。PTSD に関連したうつ病およびパニック障害は、それらの障害がトラウマへの曝露がない場合に診断された時と、神経生物学的に異なっていると考えられている。アルコール、ニコチン、あるいは薬物の乱用は、不適応的ではあるが PTSD の症状に対処しようとする患者の試みかもしれない。したがって、PTSD に罹患している人における物質使用障害の存在は、多くの場合、その人の適応に著しい二次的な副作用をもつ回避症状と解釈できる。PTSD と物質使用障害をあわせて持つ人々は、彼らをそれぞれの障害に罹患しやすくする危険因子を持っているともいえるだろう。興味深いことに、ニコチン依存のリスクは PTSD を持つことによって増し、トラウマへの曝露後に PTSD を発症するリスクは先行するニコチン依存によって増す。慢性疼痛、胃潰瘍や過敏性腸症候群のようなストレスによって増悪する内科疾患は、しばしば PTSD の人々に発症する。これらの併存する精神障害および内科疾患の存在は、PTSD の治療を有意に複雑にする (後述)。

トラウマへの曝露は、知覚された恐怖に対する中枢神経の神経伝達物質および末梢の神経ホルモン系の反応の増大を導きうる。これに関連した状態の変化は、実際の脅威の程度を評価して、適切でよく考えられた反応を行うためのより高次の認知機能を用いた努力を犠牲にして、闘争・逃走反応を促進する。それゆえ、PTSD の患

者はしばしば衝動統制の問題や防衛上の攻撃性の問題を抱える。子ども時代において、そして成人期早期においてさえ、トラウマ体験は、しばしば、感情調節障害、認知機能の問題、対人関係上の問題、自傷を起こす行動につながる。これらの症状は、時に境界性、自己愛性、反社会性の各パーソナリティ障害の特徴とみなされるが、一方で、これらの症状を複雑性 PTSD の症状とみなす者もある。成人期に経験されたトラウマは、それ以前に十分に機能していた個人においてさえ、PTSD の発症に伴い、時々同様の問題の出現を引き起こすかもしれない。それゆえ、PTSD の治療に従事している治療者は、治療が進行できるような治療関係を維持するために、これらの防衛的で不適応を起こす生活機能のパターンを熟知し、それによる苦しみをやわらげるべきであり、それらのパターンを上手に世話する経験をもつべきである。

## 早期介入

トラウマとなるような出来事への曝露後に PTSD を発症する危険性は、トラウマの種類と強さによって左右されるし、トラウマを受けた人の年齢、性別、および病前のその人のその他の特性によっても左右される。例えば、PTSD は、予期できないもしくは自分では対応できない出来事に対する反応として、そして、当然のこととして当てにしている心理社会的規範が崩壊した結果生じる対人関係上のトラウマ（強姦、大虐殺、戦争時の残虐行為、家族内虐待など）への反応として、より高率に発症すると考えられる。また、研究結果から、幼年時代のトラウマの既往が、成人期のトラウマに対する反応として PTSD を発症させやすくするかもしれないことが示唆されている。遺伝的な要因によっても、PTSD が発症しやすくなるかもしれない。最後に、トラウマの直後に心理社会的な支援をどのくらい受けたかが、ASD や PTSD の進行に影響を及ぼす（後述）。

先行する因子が PTSD 発症の危険性に寄与するメカニズムを理解することが、PTSD 予防の新しい方法に至る際に役立つかもしれない。ところで、急性のトラウマ反応が PTSD に進行することを防ぐことを目的とした早期介入の有効性を評価するという点では大きく進歩してきた。1 回のトラウマを振り返る治療（振り返り法；debriefing therapy）が、その種の治療として最初に広く用いられたものであった。振り返り法の最中に、トラウマの被害者達は、典型的なストレス反応、およびそれらへの対処方法について教育される。被害者達はまた、そのトラウマについての感情および考えを表現するように励まされ、後に必要が生じた時に利用できるだろう他の治療法についての情報を与えられる。しかしながら、振り返り法についての対照群を用いた比較試験は、その有効性を示すことができなかつただけではなく、この治療

法が PTSD の危険性を高めるかもしれないことを示唆した。これらの研究以来、研究方法を研究する学者たちは、実験的な治療の結果とトラウマ症状の自然な経過とを比較することの重要性を強調している。

曝露技法、あるいは認知を再構成する介入法、または両者の組み合わせのいずれかを用いた認知行動療法において、はるかに良い結果が見出されている。これらの介入法は、トラウマへの曝露後 2~3 カ月後に導入され、PTSD の発症を防ぐことにおいて支持的な心理療法や PTSD 症状評価の単純な反復やセルフヘルプ（自助）のプログラムよりも有意に有効性がある。重要なことは、早期の認知行動療法の介入を行った時の PTSD の改善率もまた、PTSD の自然な改善率よりもかなり高いものであるということである。

トラウマを受けた人が救急用の部屋に最初に現れた時に、短期間プロプラノロール propranolol の投与を行うという対照群を置いた予備的な比較試験によって示唆されたように、より早期の心理的介入が PTSD の発症を防ぐのか、それとも薬理的な介入が発症を防ぐのかを判断するために、更なる研究が必要とされている。

## PTSD の治療

### 曝露療法

PTSD を治療するために使用される曝露療法（exposure therapy）は、古典的な条件づけとオペラント条件づけの基盤にある機序についての研究から派生している。例えば、トラウマの記憶は、哺乳類において脅威に対するホルモンや心血管系の反応や、行動上や認知上の反応を調整する脳の一部である扁桃体に消えない形で記録されることが十分に立証されてきた。扁桃体において、もともと脅威を与える（つまり条件づけされていない）刺激の記憶、および脅威を与える刺激に関連してはいるが最初は脅威を与えない刺激が、神経細胞のレベルで結合し、その結果、将来において、以前は何の変化ももたらさなかったのに、今や恐怖に条件づけられた刺激単独でも、恐ろしい防衛反応を引き出すことができるのである。時がたてば、その個人が、元の脅威的な刺激なしに、条件づけられた刺激のみに繰り返し遭遇した場合に、条件づけられた刺激が安全なものであるという新しい情報によって扁桃体の活性化を抑制し、結局、条件づけられた恐怖が現れることがなくなるのである。実際に、PTSD における曝露療法の成功は、大部分はこの自然に備わった消去の過程に関与するかそれを増強することによると信じられている。

PTSD の治療に使用される曝露療法にはいくつかの型がある。これらの治療法は次の 3 点において異なっている。(1) トラウマに関連した刺激への曝露が想像上であるかもしれないし、恐ろしい人々、場所、事物に実際に

対面することを含むかもしれない、(2) 曝露が短いかもしれないし、長いかもしれない、(3) 曝露によって刺激された情緒的な覚醒水準が低いかもしれないし、高いかもしれない。系統的脱感作においては、患者はリラックスするように教示され、そののちに短時間、最小限の脅威を与えるような刺激について想像するように求められる。これが、その刺激が不安を生じさせなくなるまで数回繰り返される。それから患者は、もっと怖い刺激について、それが不安を引き出さないようになるまで数回繰り返し想像するように求められる。この過程は、患者が最も強い脅威を与える状況に対して快適な気分で見直せるようになるまで続く。刺激氾濫療法 (Flooding) においては、患者は、想像上か現実場面か (*in vivo*) のどちらかで、最も強く恐怖を感じる刺激に直面することから開始する。曝露は延ばされ、極めて高い水準の不安を引き出す。

おそらく、最も厳密に研究された曝露療法の種類は長時間曝露法 (prolonged exposure : PE) である。PE は、基本的には7~10回のセッション行われ、想像上と現実場面の (*in vivo*) 曝露が組み合わせて用いられる。PTSD や、その理論的根拠の確立、呼吸法の再訓練に関する教育の後に、治療者とクライアントは、各セッションとセッションの間に行う現実場面での曝露の練習のために、恐怖を感じる状況についての階層表を作る。それからクライアントは、90分のセッション中に想像上の曝露を行う。その想像上の曝露において、来談者は、現在起こっていることとして、できるだけ多くの感覚的な細部をもつ最悪の、トラウマをひきおこした出来事と関わるように求められる。その出来事についての報告は、セッション中の45分から60分の間に繰り返され、録音される。来談者は、次の曝露のセッションが録音されるまで、セッションとセッションの間にその録音を聞く。

十分に計画された研究において、PE では治療された患者の約50%においてPTSDの寛解に至ることが見出された。その後の研究で、曝露療法中に経験された覚醒の程度が結果に影響することが示唆された。したがって、消去が生じるために必要な最適な覚醒水準を獲得することを阻害する要因が何かを同定するために、さらに研究が必要とされるだろう。そうすれば、そのような要因の影響を軽減するための介入方法が開発できるだろう。例えば、FoaとMeadowsが、トラウマに関連した手がかり刺激に曝露されることによって生じた身動きできなくなるほどの不安に対処するために、PTSDの患者が利用可能ないくつかの不安管理技法 (anxiety management techniques) について述べている。それ以外の技法が、曝露療法中に意図的もしくは自動的に、必要な水準の覚醒や苦悩を経験することを避ける患者に役立つかもしれない。神経生物学的な要素が介在していて過剰覚醒もしくは過少覚醒になりやすい傾向をもつ患者については、薬

物治療が曝露療法と組み合わせられて用いられるかもしれない。

### 認知療法

認知療法 (cognitive therapy) は、トラウマ経験に結びつくようになっており、今起きている出来事を正確に解釈する能力を阻害する「意味づけの自動的体系 (automatic systems of meaning)」を明らかにし、問題にし、再構成することを目的としている。PTSDの認知的な理論は、様々な信念やスキーマ (自動的な規則) が感情に与える影響や、トラウマをひきおこした出来事の記憶がどのようにその人の自己理解やその人の世界観と食い違ったものになるのかということに焦点を当てている。認知療法は、クライアントが、トラウマをひきおこした様な出来事やその人自身、およびその人の世界観についての信念を吟味することを支援し、クライアントが、間違っていて不適応を起こす仮説を問題だと考えられるように援助する。いくつかの研究において、認知療法は曝露療法と同じくらい有効性があることが示されている。

### 組合せ療法

認知プロセス療法 (CPT) 認知プロセス療法 (cognitive processing therapy : CPT) は、1回1時間のセッションを12回行うコースであり、曝露療法と認知療法の組合せを利用している。CPTは、最初に、暴行に関連した慢性PTSDの女性に有効であることが示され、治療を受けた人の約50%、治療を完了した人の80%において、PTSDの寛解を導いたことが示された。それ以来、CPTは、慢性の戦闘に関連したPTSDをもつ男性のベトナム戦争の退役軍人の治療に適応範囲が広がられて良い結果を得た。

CPTの曝露の部分では、患者は、トラウマをひきおこした最悪の出来事についての報告を文章で書いて、毎日その報告を読み、その後、セッション中でも治療者に対してその報告を読む。患者は、その出来事に関連した感情を最大限経験するように励まされる。PTSDを持つ多くの人々は、トラウマをひきおこした出来事を完全なストーリーとしてよりむしろ、単なる短い感覚的なイメージとして再体験する。詳細に報告を文章で書くことは、より大きな文脈の範囲内で出来事の全容を回復することになる。さらに、そのような経験の詳細を見直すことにより、回復を妨げるような、トラウマを受けた時に作られた仮説や患者が後から振り返ってその出来事を評価した際の歪曲について、治療者と患者がよく考えることができる。例えば、トラウマを受けた人は、しばしばその出来事に対して自分がもっていた力の大きさを過大評価する。患者による自己非難は、ほかの誰から見ても、その出来事が予防できるものでなかったことが明らかであ

る場合でも、しばしばみられるものである。PTSD の症状維持において一定の役割を果たしている信じられているこれらの認知的な歪曲は、行き詰まりの急所 (stuck point) と呼ばれている。

引き続いて行われる認知療法のセッションの間、患者は一連の質問を尋ねたり答えたりし、その後、よりバランスのよい代わりの思考を生み出すことによって彼らの反生産的な思考を系統的に疑い問題として考えることを教えらる。CPT の期間、現実に基づいた新しい思考が、条件づけられた過度に一般化された自動的な信念にとってかわり始め、再体験、回避、および覚醒亢進の諸症状の顕著な減少にいたる。トラウマを受けた人の自己概念および他者との関係に対してトラウマをひきおこす様な体験が及ぼす有害な影響を系統的に検討することによっても、抑うつと罪悪感の有意な減少が生じる。実際、CPT は抑うつを軽減する点では長時間集中曝露法 (PE) よりもやや有効性が高いことが示されている。また、CPT は、罪悪感および PTSD に併存する身体症状の改善においても、より有効性が高い。

エビデンスに基づいた認知行動療法の治療的効果は大きなものであり、長期的なフォローアップ研究においてその効果が治療後 5 年間まで続くことが示されている。

**眼球運動による脱感作と再処理 (EMDR)** 眼球運動による脱感作と再処理 (eye movement desensitization reprocessing : EMDR) の間、患者はトラウマをひきおこした場面を想い描き、その場面から想起される思考や感情に注意を払いながら、治療者の指の動きを眼で追う。治療者は、その患者のトラウマ時の状況やトラウマの意味づけについての評価が歪められていないかどうか、それによってその出来事に関連した否定的な感情の一因になっていないかどうかに注意を払う。この過程は、トラウマをひきおこした場面によって生じる不安が鎮まるまで繰り返される。この時点で、治療者は、その様な場面についての代わりの考え方、理想的にはより現実的で生産的な考え方を、患者が考慮できるように差し出す。この肯定的な思考のつながりが否定的な思考のつながりと競い合い、条件づけられた恐怖の消去に寄与すると考えられている。

最近の研究が、患者に治療者の指の動きを追わせることが、視覚化されたトラウマ的なものに対する感情的な反応の強さを減らすかもしれないことを示唆したことに注意を払うことが重要である。したがって、患者をほかの穏やかに注意をそらす反復運動に従事させることは、この想像上の曝露訓練中に到達する覚醒の程度を適正なものにするのに役立つ。したがって、消去を促進するかもしれない。

最近の研究は、長時間集中曝露法 (PE) が、EMDR よりも PTSD 症状のより大きな改善をもたらすこと、一方で EMDR が、緊張緩和療法 (relaxation therapy) と比較

し、有効性において有意な差はないことを示した。CPT と EMDR の直接的な比較はまだ行われていない。

### 併存症のある PTSD の治療

既に言及したように、内科的および精神科的な疾患の併存は、PTSD の治療を有意に複雑にしうる。一般的に、物質使用障害は PTSD の治療よりも先に取り組みされる必要があると信じられてきたが、併存した物質乱用と PTSD を同時に治療する最近の業績があり、良い結果が出ている。離脱状態だけでなく中毒の状態も PTSD の症状を強め、消去やより現実に基づいた認知を発達させることに関係する自然に備わった生物学的な過程を弱めるかもしれない。さらに、物質依存により、二次的な心理社会的な諸問題 (法律上、職業上、対人関係上) が結果として生じ、それは PTSD と闘っている人々にさらにストレスを与え、不安定にする。併存するうつ病もまた PTSD からの回復を複雑にするかもしれない。PE と CPT の両方が、PTSD の患者におけるうつ病の症状を有意に減少させることが示されてきている一方で、PTSD に大うつ病が併存している女性は、治療前の時点および CPT と PE による治療後において、PTSD のみの女性と比較して、PTSD とうつ病の自己報告の症状が有意に高い。児童虐待の被害者にしばしばみられる感情調整に伴う重篤な諸問題によっても、PTSD の治療中に困難が示されるかもしれない。さらに、慢性疼痛が PTSD 症状を増加させる、またその反対もあるように思われるため、PTSD に関連した慢性疼痛症候群に取り組む必要がある。

このように、精神科的および内科的な病気が併存している人々における PTSD の治療は、将来の調査研究において注目される価値がある。例えば、児童虐待の犠牲者に長時間曝露療法 (PE) を始める前のある治療方式において、重篤な感情調整失調が特別に標的とされている。併存した大うつ病やパニック障害は、中核的な PTSD 症状に対する正式な治療を始める前に、薬物療法を行うとよいことが示唆されている。他方では、そのような患者の相当数が、抗うつ薬もしくは現在使用できる他の薬物治療 (後述) に反応しない可能性があるし、治療的 (心理療法的な) 技法が薬物投与と同様に有用である可能性もある。PTSD に関連した慢性疼痛症候群の治療もまた困難でありうる。非ステロイド系の抗炎症薬のような標準的な疼痛に対する薬物療法は効果がないかもしれない。一方で、麻薬性鎮痛薬のようなより有効性の高い薬に対して耐性が生じうる。さらに、麻薬性鎮痛薬のような薬が、曝露や認知療法の技法を妨げる可能性が評価される必要がある。抗うつ薬は、ある人たちにおいては慢性疼痛と PTSD の両方で治療上有効かもしれないが、全ての人々に役立つわけではない。

## PTSD の薬物療法

過去数年間に、PTSD の治療に使用される向精神薬の有効性の評価の面で重要な進歩が成し遂げられている。PTSD の治療のための薬物について、数多くのプラセボ比較対照試験が実施され、その結果、ある程度の確信をもって処方できる薬の数が増加することとなった。さらに、非盲検試験および症例報告が、将来の比較対照試験において調べられるだろう他の有望な薬を示唆し続けている。

将来のもう 1 つの仕事は、向精神薬が、PTSD に対するエビデンスに基づいた心理療法の効果を増強するかどうかを確認することであろう。これらの心理療法が比較的短時間で行われ、多くの人々において PTSD を治すのに有効であるようにみえる一方で、多くの人々が治療後も症状をもったままである。さらに、これらの治療法の他の面では適切に対照群を置いた比較試験でも、薬物療法との比較対照がなされていない。つまり、我々は、ある人々において、薬物の使用が、これらの心理学的な治療の効果を増強するか妨げるかどうかについて確信することができない。一般的に、作用を持つ心理学的治療は無治療と比較される一方、薬理作用のある薬物は、典型的には PTSD 症状そのものにいくらかの改善をもたらす薬理作用のないプラセボ療法と比較されるため、心理学的な治療と薬物療法の比較もまた困難である。このことが、薬物治療と比較して、心理療法がより大きい見かけ上の有効性を示すことに寄与しているのかもしれない。

## PTSD の治療に用いられる抗うつ薬

**選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)** 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) は、セロトニンを放出した神経細胞へのセロトニンの再取り込みを阻害する。さらに SSRI は、不安、覚醒水準、および疼痛を軽減する神経刺激性ステロイドの脳内濃度を増すようにみえる。プラセボ対照二重盲検試験も数多くの予備的な非盲検試験も、fluoxetine, sertraline, paroxetine, および citalopram のような SSRI が、PTSD の中核症状の治療に有効であることを示してきた。例えば、sertraline の研究は、PTSD の症状が概ね 30% 減少することを示している。これらの薬の有効性は、男性の戦闘時のトラウマの被害者と比較して、女性や非戦闘時にトラウマを受けた人においてより高いといういくつかの証拠がある。

**三環系抗うつ薬** 三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant) は、ノルエピネフリンやセロトニンが放出された後に、神経細胞への再取り込みを阻害することにより、それらの神経伝達物質の脳内濃度を増す。三環系抗うつ薬は、PTSD の患者におけるうつ病の治療のみならず再体験および覚醒亢進症状の治療においても有用

かもしれない。しかしながら、一般的に、これらの薬は、PTSD の中核症状の治療において、モノアミン酸化酵素阻害薬 (monoamine oxidase inhibitor : MAOI) や SSRI よりも有効性が低い。三環系抗うつ薬の抗コリン性の副作用も他の患者群に比較して PTSD の患者において認容性が低いように思われる。

**モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬** MAO 阻害薬は、ドーパミン、セロトニン、およびノルエピネフリンのようなモノアミン神経伝達物質を分解する酵素を阻害する薬である。それゆえ、脳内および末梢神経系におけるこれらの神経伝達物質の濃度が上がる。MAOI は、二重盲検・プラセボ対照試験において、PTSD の再体験症状の治療に有効であることが示されてきた。MAO 阻害薬の使用は、生命を脅かすような違法薬物やアルコールとの相互作用の可能性があるため、物質使用を併存する患者において禁忌である。MAOI を服用している患者は、潜在的に危険な副作用を避けるために、チラミン (MAOI によって増加した神経伝達物質と相互作用するアミノ酸) を含む食物や飲料を取り除いた特別な食餌療法を忠実に実行しなければならない。多くの患者は、この方法で食事を制限することを望まないか、確実に制限することができない。

## 睡眠治療薬

数多くの薬が PTSD において睡眠を促進するという点で有用である。これらの中には、trazodone, mirtazapine, および amitriptyline などの抗うつ薬、非定形神経遮断薬 (以下参照)、抗アドレナリン作動薬 (後述)、ベンゾジアゼピンのような  $\gamma$ -アミノ酪酸 A ( $GABA_A$ ) 受容体を標的とする薬を含む。しかしながら、しばしば耐性の問題がベンゾジアゼピンの使用を複雑にする。

## PTSD の治療に使用される非定形神経遮断薬 (抗精神病薬)

神経遮断薬は、ドーパミン、セロトニン、およびノルエピネフリンのような神経伝達物質の作用をそれぞれの受容体において遮断することにより作用する。古典的な神経遮断薬は、主にドーパミン 2 型受容体 ( $D_2$ ) を遮断し、新規の非定形神経遮断薬は、主にセロトニン 2 型受容体 ( $5-HT_2$ ) を遮断し、時にノルアドレナリン  $\alpha_1$  受容体もしくは  $\alpha_2$  受容体を遮断する。PTSD が明確な精神疾患として正式に認められる以前に、過度の警戒心、妄想、焦燥、解離、トラウマに関連した幻聴、および行動制御困難の症状を呈している退役軍人は、時に古典的な神経遮断薬で治療された。それ以来、PTSD における神経遮断薬の使用は、その効果の乏しさ、認容性の低い (耐えられない) 短期の副作用と長期の運動障害を引き起こす可能性により、行われなくなった。より最近になって、新規の非定形神経遮断薬は、重篤な戦闘に関連した

PTSD の治療, 特に衝動的な攻撃性, いらいらし易さ, および睡眠障害の治療において, 短期間では認容性があり有効でもあることが示されてきている。しかしながら, これらの薬に関して, 長期の有効性と認容性, および副作用が長期間に起こる可能性は, 未だ研究されていない。

### PTSD の治療に使用される可能性がある他の薬

様々な他の薬もまた PTSD の治療に有用であるかもしれない。しかしながら, これらの薬の有効性についての二重盲検, プラセボ比較対照試験は, 単独でも他の薬との組み合わせにおいても, 未だ完了されていない。

**抗アドレナリン作動薬** Propranolol (エピネフリンの作用を  $\beta$  受容体で遮断する), もしくは clonidine (ノルエピネフリンの放出を阻害する) のような抗アドレナリン作動薬 (antiadrenergic agent) は, PTSD における覚醒亢進の症状, および再体験の症状の治療において有効であることが報告されてきた。PTSD の予防のために, ト라우マのごく直後の時期に propranolol を投与する大規模な比較試験が, 現在進行中である。ノルアドレナリン  $\alpha_1$  受容体拮抗薬である Prazosin は, PTSD における悪夢を減少させることにおいていくらか有望である。

**抗けいれん薬** 予備的な研究は, carbamazepine もしくは valproic acid のような抗けいれん薬は, PTSD における覚醒亢進, 再体験, および感情的な麻痺に対して, 様々な効果があることを示している。ベンゾジアゼピン (精神安定薬) は, 耐性および依存がしばしば問題であるものの, いらいらし易さ, 不安, および不眠のような非特異的症候のために使用されるかもしれない。過去のアルコールや薬物の乱用の問題がある患者におけるベンゾジアゼピンの使用は, 再発の引き金をひくかもしれないため, 賢明でないだろう。もし, 処方するならば注意深い観察が必要である。Topiramate は, 新しい GABA 受容体のサブタイプである GABA<sub>A</sub> 受容体において GABA の作用を増強する一方である種の興奮性のグルタミン受容体で拮抗する抗キンドリング薬であるが, その最近の非盲検試験は, PTSD において有益であり認容性が高いかもしれないことを示唆した。その有効性を確かめるために, この薬の対照群を置いた比較試験が実施される必要があるであろう。

**開発中の薬品** PTSD の基盤にある神経生物学的仕組みについての我々の理解が増すにつれ, PTSD に関連した有害な生物学的な変化を抑える薬品が開発される可能性が増す。例えば, 複数の研究が, 慢性的にストレスをかけられた動物や PTSD をもつ戦闘を経験した退役軍人において, 中枢神経系における副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotrophin releasing hormone : CRH) と呼ばれるペプチド (タンパク質) の神経伝達物質の濃度の増加を証明してきている。CRH は, 多くの動物モデルにおいて, ストレス感受性の増加に寄与し, 防御的な

行動の表現を増すことを示してきた。したがって, その受容体で CRH の作用を阻害する薬 (CRH 拮抗薬) が, PTSD の治療薬の候補として開発中である。

同様に, 最近の研究は, ニューロペプチド Y (neuropeptide Y : NPY) と呼ばれる物質の血中濃度が, PTSD を持つ戦闘帰還兵において減少しているかもしれないことを示唆している。重要なことは, NPY が, CRH の不安を引き起こす効果を抑え, 一般的に抗安定作用をもつことが発見されたということである。さらに, NPY はストレスに反応したノルエピネフリンの放出を妨げるように作用する。それゆえ, 血中 NPY 濃度の減少は, 末梢の交感神経系の過活動や, それに関連した PTSD に見られる闘争か逃走かの行動に寄与しているかもしれない。過活動状態のストレス反応を調整することにおける NPY の役割と一致した所見として, PTSD を持つ戦闘帰還兵における低い血漿 NPY 濃度が発見されており, 同時に, 訓練期間中に強烈でストレスが多い模擬尋問試験を受けている軍人において, 高い血漿 NPY 濃度が良い成績や解離症状の少なさと関係していることがわかった。それゆえ, NPY 系を標的にする薬が開発中であり, PTSD の治療薬として考慮されている。

GABA<sub>A</sub> 受容体で抑制性の神経伝達物質である GABA の活動を促進する合成神経活性ステロイドもまた開発中である。これらのステロイドは, 精神安定, 麻酔, および鎮静の作用を及ぼす可能性があることが示されてきた。最近のデータは, そのような神経活性ステロイドの脳脊髄液中の濃度が, PTSD の女性において低いことを示唆している。最後に, *N*-メチル-D-アスパラギン酸 (*N*-methyl-D-aspartate : NMDA) 受容体のような, 興奮性のグルタミン酸神経伝達物質系の受容体を標的にした薬が, PTSD の治療薬として考慮されている。例えば, D-シクロセリンは, 特定の恐怖症からの回復率を高め, したがって, PTSD をもつ患者における条件づけられた恐怖の消去を促進するかもしれない。

## 要約

PTSD の様々な心理学的および薬物治療の有効性を評価することにおいて, 重要な進歩がなされている。心理療法的介入の組合せの有効性が証明されたことを考えれば, 慢性 PTSD は, 長期に及ぶと考える必要がないと思われ始めてきている。しかしながら, なされるべき更なる仕事がある。PTSD の多くの患者が, 相対的に治療抵抗性のままである。これらのトラウマ被害者の心理学的な特徴のみならず生物学的な特徴が, 治療抵抗性の重要な決定要因であるかもしれない。現在の治療技法が適切に修正され, 新しい治療的アプローチが開発されるために, 将来の研究は, そのような要因をよりいっそう明らかにする必要がある。心理療法的アプローチと特定の潜

在的な神経生物学的な異常を標的にした薬理的な治療の組み合わせが、そのような新しいアプローチの1つになるだろう。さらに、PTSDの予防および介入のより良い方法が開発されるために、PTSDの病因の理解を目指した研究が続けられるべきである。

## 参照項目

急性ストレス障害と心的外傷後ストレス障害；心的外傷後ストレス障害（遅発性）；心的外傷後ストレス障害の神経生物学；不安。

## 参考文献

- Albucher, R. C. and Liberzon, I. (2002). Psychopharmacological treatment in PTSD: a critical review. *Journal of Psychiatric Research* **36**, 355-367.
- Armony, J. L. and LeDoux, J. E. (1997). How the brain processes emotional information. *Annals of the New York Academy of Science* **281**, 259-270.
- Cloitre, M., Koenen, K. C., Cohen, L. R. and Han, H. (2002). Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: a phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **70**, 1067-1074.
- Ehlers, A. and Clark, D. (2003). Early psychological interventions for adult survivors of trauma: a review. *Biological Psychiatry* **53**, 817-826.
- Foa, E. B. and Meadows, E. A. (1997). Psychosocial treatments for posttraumatic stress disorder. A critical review. *Annual Reviews of Psychology* **48**, 448-480.
- Hien, D. A., Cohen, L. R., Miele, G. M., Litt, L. C. and Capstick, C. (2004). Promising treatments for women with comorbid PTSD and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry* **16**, 1426-1432.
- Marmar, C. R., Neylan, T. C. and Schoenfeld, F. B. (2002). New directions in the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Psychiatric Quarterly* **73**, 259-270.
- Morgan, C. A., III, Rasmusson, A. M., Wang, S., et al. (2002). Neuropeptide Y and subjective distress in humans exposed to acute stress: replication and extension of a previous report. *Biological Psychiatry* **52**, 136-142.
- Najavits, L. M., Weiss, R. D., Shaw, S. R. and Muenz, L. R. (1998). "Seeking safety": outcome of a new cognitivebehavioral psychotherapy for women with posttraumatic stress disorder and substance dependence. *Journal of Traumatic Stress* **11**, 437-456.
- Nishith, P., Nixon, R. D. and Resick, P. A. (2005). Resolution of trauma-related guilt following treatment of PTSD in female rape victims: a result of cognitive processing therapy targeting comorbid depression? *Journal of Affective Disorders* **86**, 259-265.
- Pitman, R. K., Sanders, K. M., Zusman, R. M., et al. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry* **51**, 189-192.
- Rasmusson, A., Pinna, G., Weisman, D., et al. (2005). Decreased CSF allopregnanolone levels in women with PTSD correlate negatively with reexperiencing symptoms. Society of Biological Psychiatry, poster presentation. May 19-21, 2005, Atlanta, GA.
- Resick, P. A., Nishith, P., Weaver, T. I., Astin, M. C. and Feuer, C. A. (2002). A comparison of cognitive processing therapy with prolonged exposure and a waiting condition for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder in female rape victims. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **70**, 867-879.
- Ressler, K. J., Rothbaum, B. O., Tannenbaum, L., et al. (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry* **61**, 1136-1144.
- Taylor, S., Thordarson, D. S., Maxfield, L., et al. (2003). Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **71**, 330-338.