

【特集 出口を見据えた精神医療 —何処をめざし如何に診るか—】

## 不安障害、PTSD の治癒と再燃に関わる要因

Current perspective of the expected outcome of the PTSD treatment

金 吉晴<sup>1)</sup>、中島聡美<sup>1)</sup>、堀 弘明<sup>1)</sup>、関口 敦<sup>1)</sup>

Yoshiharu Kim, Satomi Nakajima, Hiroaki Hori, Atsushi Sekiguchi

### I 心理療法

#### 1) PTSD

当部では外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder: PTSD) の治療研究として持続エクスポージャー療法 (Prolonged Exposure Therapy: PE) に取り組んでいる。PTSD は発症しても約7割程度が半年以内に軽快することが知られており、私たちが臨床で扱う PTSD は軽快することが何らかの理由で妨げられた症例である。その要因としては遺伝的特徴、ストレス応答ホルモンの制御、免疫応答の不良などが考えられているが、臨床的にはトラウマ記憶へのアクセスが病的な形式を取り、回復につながるような健全な形態を取っていないことが挙げられる。その要因として重視されているのは、トラウマ記憶の想起を不自然に回避するために治療につながる要因が十分に想起されず、かえって苦痛を深める側面だけが想起されているということである。この回避の原因あるいは結果として、トラウマ記憶の内容およびその想起に関しての必要以上の否定的認知が生じている。したがって治療はトラウマ記憶への自然なアクセスを促進し、その妨げとなる否定的認知を改善することである<sup>6)</sup>。トラウマを扱う全ての精神療法にこの要素が含まれるが、特に前者に特化したものがPEである。もちろんPEにおいて認知を扱わないということではなく、想起のあとに認知処理が行われるが、記憶へのアクセスを高めることを手がかりとして認知の問題に取り組むことが特徴である。現在の所、PEは多くのガイドラインでPTSD治療の第一選択として推奨されてお

り、またエビデンスも最も豊富である。

治療の目標はいうまでもなく症状の軽減である。薬物療法の効果が徐々に進行し、多くは寛解までは至らないのに対し、PEを行うと劇的な改善がみられることが多く、トラウマの影響からはほぼ脱却することができる。これはトラウマ記憶に対して回避するという心的な機制が解除され、記憶に対する認識が転換したことの反映である。治療者にとってはこのような転換が起こることが重要であるが、概念化、定量化の難しい現象であり、予後との関連などの検討すべき課題は多い。

#### 2) 複雑性悲嘆

悲嘆は親しい人を喪失した後に見られる嘆きや悲しみなどの反応であるが、多くの場合は時間の経過とともに和らいでいく自然で、正常な反応と考えられている<sup>15)</sup>。しかし、時に、悲嘆が遷延化し、遺族の心身の健康の悪化や社会機能の低下を招くことがある。このような遷延化した悲嘆については、諸家によって複雑性悲嘆 (complicated grief)、外傷性悲嘆 (traumatic grief)、遷延性悲嘆障害 (prolonged grief disorder) などの名前が付けられているが、複雑性悲嘆の呼称が最も広く使われてきている。複雑性悲嘆は、各国の住民調査において約2-3%と報告されており、日本の調査でも2.4%であった。また、複雑性悲嘆の遺族では、そうではない遺族に比較し、癌や流感等の身体疾患、うつ病などの精神疾患、自殺念慮等が高い割合で存在し、社会機能の低下が見られる。このような研究の積み重ねから、複雑性悲嘆は通常の悲嘆とは区別されるものであり、精神障害として治療の対象とするべきではないかという研究者の意見が高まってきた<sup>7, 12)</sup>。2013年に改訂されたDSM-5では、持続性複雑死別障害 (persistent complex bereavement disorder) として、「心的外傷およびストレス関連障害群」の中に精神障害として位置づけられた。しかし、具体的

1) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所  
成人精神保健研究部

Department of Adult Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

な診断基準については、研究者間の意見の違いや、裏付けるエビデンスの不足から、「今後の研究のための病態」として取り上げられるにとどまっている。この診断基準については、従来の複雑性悲嘆の診断基準と異なる面があり、特に診断時期を死別から12か月間の症状の持続としていることから批判もある。2017年に公表が予定されているICD-11でも、複雑性悲嘆が精神障害として位置づけられる方向で検討されている。しかし、現在ICD-11で検討されている診断基準は、Prigersonら<sup>8)</sup>の提唱している遷延性悲嘆障害の概念が強く反映されているものであり、死別から6か月以内は正常の悲嘆反応とみなすとされていることから、DSM-5における診断基準との間に違いがあり、このままでは臨床現場で混乱が生じる可能性があることから今後の検討が待たれるものである。

前述のように複雑性悲嘆については、診断基準が一貫しておらず、また研究にあたって使用する評価尺度もゴールドスタンダードと言えるものが存在していないことから、十分な疫学研究がなされているとは言えない状況にある。しかし、複雑性悲嘆が、通常の悲嘆のプロセス（喪の過程）が滞ってしまった状態であるという概念は共通している。この点は、PTSDの概念—トラウマからの回復の失敗—と類似する面がある。正常な悲嘆の経過では、Stroebeら<sup>14)</sup>が二重過程モデルで説明しているように、死を受け入れ、故人との絆を手放し新たな位置づけをするという喪失に向き合う側面と、故人の居ない新たな生活に向き合うという2つのプロセスを現実の生活の中で行っていく必要があるが、これらの過程を阻害するような要因—不安定な愛着スタイル、故人との密接な関係、突然で暴力的な死別、ソーシャルサポートの不足等が危険因子とされている。

複雑性悲嘆の治療では、薬物療法と精神療法について研究が行われている。薬物療法の治療効果研究についてオープントライアルにとどまっており、RCTは報告されていない。一方、精神療法においては、メタアナリシスで、悲嘆に焦点を当てた認知行動療法の有効性が示されている<sup>18)</sup>。これらの認知行動療法の目的は、単に複雑性悲嘆の症状を軽減することだけではなく、滞った悲嘆を正常なプロセスに戻すことである。悲嘆が回復した状態は、他の精神障害と異なり、その症状（嘆き悲しみ）が消失することではないと考えられる。なぜなら、故人

を失った悲しみは永続的なものであるからである。また、死別から長期経過しても、故人の命日等記念日においてはその反応が強くみられることがあるが、これは記念日反応であり、一過性である限り、異常とみなされるものではない。悲嘆から回復した状態について、Worden<sup>19)</sup>は、故人を苦痛なく思い浮かべることができ、現在の人生にエネルギーを注げるようになった状態であると述べている。その意味では、治療の効果は、複雑性悲嘆症状が軽減することはもちろんであるが、アウトカムとして、生活機能の回復や幸福感（well-being）までも含めた長期的経過を見ていくことも重要である。

## II 生物学的マーカーと治療の出口とは

### 1) 遺伝要因

不安障害やPTSDは、複数の遺伝要因と環境要因の相互作用によって発症する多因子疾患であると考えられている。感受性遺伝子についての知見は一致していないものの、双生児研究によって遺伝率（疾患の原因のうち遺伝によって説明できる割合）は両疾患とも30～50%程度と推定されている<sup>4,13)</sup>。これらの疾患において遺伝要因は、発症リスクに関連するだけでなく、治療反応性や副作用、予後にも関連する可能性が示されてきている。

不安障害やPTSDにおいては、薬物療法と双璧をなすのが心理的な治療法であるが、心理療法への反応性も一様ではない。たとえば、国際的なガイドラインにおけるPTSD治療の第一選択は持続エクスポージャー療法に代表されるトラウマ焦点化心理療法であるが、なかには費用や時間をかけて治療を行っても十分に反応しない患者もいる。そのため治療効果を予測する指標の開発が重要であり、ここでも遺伝要因が検討されはじめている。その代表例として、*SLC6A4* (5-HTTLPR)、*BDNF* (Val66Met)、*FKBP5* (rs1360780) といったPTSDとの関連が示唆されている遺伝子が、PTSD患者におけるエクスポージャー療法の効果を有意に予測することが報告されている。この3つの遺伝子以外にも、多型によって治療効果を予測しうる遺伝子が存在する可能性があり、さらなる研究が必要である。これらの遺伝子多型が心理療法への反応性に与える効果の基礎にあるメカニズムは不明だが、PTSDは複数の亜型（解離症状の有無による亜型など）から成る異種性を

持った疾患であると想定されること、さらに、そのような亜型によって治療反応性が異なる場合があることを考えると、遺伝子多型は表現型における亜型に関連することで治療反応性に関連している、という可能性が示唆される。

なお薬剤の効果や副作用の個人差をもたらす体質も遺伝要因によって少なからず規定されている。薬物応答に関連する遺伝要因を研究する学問はゲノム薬理学（遺伝要因をDNAに限定した場合には、薬理遺伝学）と呼ばれ、この手法を用いた研究はがん治療などの領域で成果を挙げており、すでに保険診療として実施されているものもある。向精神薬への反応にも個人差があり、不安障害やPTSDへの薬物療法としてSSRIの有効性が示されているが、反応率は30-50%程度にすぎないとされる<sup>1)</sup>。不安障害におけるゲノム薬理学研究は、セロトニントランスポーター遺伝子 *SLC6A4* (5-HTTLPR) をはじめとするセロトニン神経伝達系の候補遺伝子を中心に行われてきており、一部では有意な結果も報告されている。うつ病では、抗うつ薬への反応性をゲノムワイドに検討した比較的大規模な研究が行われており<sup>2)</sup>、不安障害やPTSDにおいてもGWASによる薬剤応答性の検討が待たれる。なお、多くの向精神薬の代謝にはcytochrome P450系の酵素(CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19など)が関与するため、副作用発現の予測においてはこれらの遺伝子に注目するという方法もある。

これらの遺伝要因は、環境要因と併せて検討することの重要性も指摘されている。環境要因では、被虐待体験など幼少期のトラウマが、不安障害やPTSD、うつ病の発症リスクを高めることは以前から知られているが、最近では、これらの疾患の重症化や再発にも関与することが報告されてきている。動物を用いた研究により、幼少期の劣悪な養育環境は、グルココルチコイド受容体(GR)遺伝子のプロモーター領域のDNAメチル化を亢進させ、GRの発現量を低下させることが示されている<sup>17)</sup>。したがって、幼少期のトラウマ体験によってGRなどの遺伝子の発現が長期にわたって変化し、その結果、成人後の神経回路形成や可塑性、内分泌機能などに持続的な影響をもたらされる、というシナリオが想定される。さらには、*FKBP5*、*ADCYAP1R1*、*SLC6A4*の遺伝子多型は、幼少期のトラウマと相互作用することでPTSDの重症化に関与する、とい

う研究結果が報告されていることから、PTSDや不安障害の予後を予測するには遺伝-環境相互作用を考慮に入れた検討も重要であると考えられる。

## 2) 精神疾患の診断と脳画像

不安障害、PTSDの客観的なバイオマーカーとしては、患者の操作が介在しない脳画像データが有望な候補の一つである。しかし、精神疾患診断における脳画像は、肉眼的な画像診断により器質的疾患の除外診断に用いられているのが現状であり、積極的に診断するツールとしては用いられていない。

実際に脳画像を回復予測に用いる可能性を提示した脳画像研究として、関口らは東日本大震災前後の縦断的脳画像研究を実施することにより、PTSDには至らない震災被災者の継時的な脳形態変化について明らかにした<sup>9,10)</sup>。T1強調像を用いた脳灰白質量評価の結果、震災3~4か月後から震災1年後にかけて、右海馬の灰白質量が減少し、眼窩前頭皮質の脳灰白質量が増加し、眼窩前頭皮質の増加量は、震災直後の自尊感情尺度と正相関していることが明らかになった。右海馬の体積減少は、震災ストレスが青年層における海馬体積の加齢性の変化<sup>3)</sup>を促進してしまった可能性が考えられる。震災直後にPTSD症状の結果として左眼窩前頭皮質の減少が確認されており<sup>11)</sup>、震災1年後に灰白質量の増加が認められたことから、眼窩前頭皮質の体積増加がストレス反応からの回復を規定する因子であり、自尊感情の高さは震災ストレスからの回復を予想する因子として示唆された。拡散強調像を用いた脳白質統合性の評価の結果として、右帯状束の白質統合性の一時的な増加と左鉤状束の白質統合性の減少を認め、これらの変化はPTSD症状や不安症状との相関も認められた。帯状束や鉤状束は、不安障害やPTSD患者での白質統合性の低下が指摘されている部位であり、一時的な震災後精神症状の増減に伴って、白質統合性が動的に変化していた。PTSDを発症しない健常レベルの被験者であっても、脳画像解析によって特定できる変化は臨床症状として検出される変化よりも鋭敏に動いていることを示しており、精神症状の発症や回復過程の鋭敏なバイオマーカーに成り得ると考えられる。具体的には、これら脳形態変化が一時的な変化に留まることが、精神症状が回復する要因であり、一方で一時的変化に留まらず固定化されてしまうことが、不安障害やPTSDなどの精神疾患へと発展する要因であると想定できる。

上記以外にも、脳画像データを用いた PTSD の治療抵抗性を予測する研究もなされている。トラウマ焦点化療法に治療抵抗性を示す PTSD 患者は、陰性情動刺激に対して治療前後で共に背側前帯状皮質と島皮質の活動が高く、治療前に扁桃体の活動が高いことが明らかにされ、治療前のこれら脳部位の過活動が治療抵抗性を予測する因子として特定されている<sup>16)</sup>。また、白質統合性の検証の結果、治療後に出現する背側帯状束の白質統合性の上昇が PTSD の治療抵抗性の要因であるとしている<sup>5)</sup>。

治癒と再燃を判定するためには上述の脳画像研究はともにサンプルサイズが充分とは言えず、今後の追試を待つ状況であることは間違いない。しかし、これら脳画像研究結果から、治癒や再燃を検出するツールとして脳画像データを用いる方策と課題が見えてくる。

単純に考えれば、治癒の判定をするには疾患関連の脳領域の脳活動、脳構造の異常が正常化していること、再燃を判定するにはこれらが再び異常化していることを検出すればよいということになる。ただ、そのためには、異常/正常を弁別する基準の設定が必要となる。更に、脳画像データが示す「異常」が、治療に反応して変化し得る短期的な状態 (State) を表象するのか、治療には反応し難い中長期的な特性 (Trait) を表象するのか、特性であるとしたら罹患前からの特性であるのかについても理解しておかなければならない。これらの知見を得るには、患者群、健常群を対象とした大規模な脳画像データベースが必要であり、更に治療前後および継時的な追跡データも必須となる。

現在、国内外で大規模脳画像データベースの構築は進んでおり、海外では Rotterdam Study、UK biobank、Die Nationale Kohorte などで数万人規模の脳 MR 画像収集が行われており、国内でも東北メディカル・メガバンク機構で脳 MR 画像収集が行われている。また、患者データに関しては、ENIGMA (Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis) に PTSD ワーキンググループが創設されデータ登録へと動き出している。前述の個別研究で得られた知見を、これらデータベースを用いて検証することにより、脳画像データを用いた治癒、再燃の評価ツールの開発へ展開することが期待される。

## 文 献

- 1) Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 283: 1837-1844, 2000.
- 2) GENDEP Investigators; MARS Investigators; STAR\*D Investigators. Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. *Am J Psychiatry* 170: 207-217, 2013.
- 3) Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 2:861-863 1999.
- 4) Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry*; 158: 1568-1578, 2001.
- 5) Kennis M, van Rooij SJ, Tromp do PM, et al. Treatment Outcome-Related White Matter Differences in Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 40:2434-2442 2015.
- 6) 金 吉晴, 小西聖子: PTSD の持続エクスポージャー療法. (Foa, E., Hembree, E., Rothbaum, B.: Prolonged exposure therapy for PTSD. Oxford University Press, New York, 2007) , 2009.
- 7) Prigerson HG, Vanderwerker LC, Maciejewski PK, et al: A case for inclusion of prolonged grief disorder in DSM-V. Stroebe MS, Hansson RO, Schut H, et al eds.: Handbook of bereavement research and practice: Advances in theory and intervention: American Psychological Association, Washington DC:pp. 165-186, 2008.
- 8) Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC, et al: Prolonged grief disorder: Psychometric validation of criteria proposed for DSM-V

- and ICD-11. *PLoS Med* 6:e1000121, 2009.
- 9) Sekiguchi A, Kotozaki Y, Sugiura M, et al. Long-term effects of postearthquake distress on brain microstructural changes. *BioMed research international* 2014:180468 2014.
  - 10) Sekiguchi A, Kotozaki Y, Sugiura M, et al. Resilience after 3/11: structural brain changes 1 year after the Japanese earthquake. *Mol Psychiatry* 20:553-554 2015.
  - 11) Sekiguchi A, Sugiura M, Taki Y, et al. Brain structural changes as vulnerability factors and acquired signs of post-earthquake stress. *Mol Psychiatry* 18:618-623 2013.
  - 12) Shear MK, Simon N, Wall M, et al: Complicated grief and related bereavement issues for DSM-5. *Depress Anxiety* 28:103-117, 2011.
  - 13) Stein MB, Jang KL, Taylor S, et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry* 159: 1675-1681, 2002.
  - 14) Stroebe M, Schut H: The dual process model of coping with bereavement: Rationale and description. *Death Studies* 23:197-224, 1999.
  - 15) Stroebe MS, Hansson RO, Schut H, et al: Bereavement research: Contemporary perspectives. Stroebe MS, Hansson RO, Schut H, et al, eds.: *Handbook of bereavement research and practice: Advances in theory and intervention*. American Psychological Association, Washington DC, pp. 3-25, 2008.
  - 16) van Rooij SJ, Kennis M, Vink M, et al. Predicting Treatment Outcome in PTSD: A Longitudinal Functional MRI Study on Trauma-Unrelated Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2015.
  - 17) Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7: 847-854, 2004.
  - 18) Wittouck C, Van Autreve S, De Jaegere E, et al: The prevention and treatment of complicated grief: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 31:69-78, 2011.
  - 19) J・W・ウォーデン著, 山本 力監訳: 悲嘆カウンセリング. 誠信書房, 東京, 2011. (Worden JM: *Grief Counseling and Grief Therapy : A Handbook for the Mental health Practitioner*. 4th Ed., Springer Publishing Company, LLC., New York, 2008.)