

平成15年度厚生労働科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

パニック障害の身体的・心理的成因の解明と  
治療ガイドラインの策定

総括・分担研究報告書  
主任研究者 久保木 富房

平成16年3月

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金  
パニック障害の身体的 心理的成因の解明と治療ガイドラインの策定  
(順不同、敬称略)

主任研究者

久保木富房 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学 教授

分担研究者

岡崎 祐士 三重大学医学部精神神経科学講座 教授  
佐々木 司 東京大学保健センター精神科 助教授  
松田 博史 国立精神 神経センター武蔵病院放射線診療部 部長  
貝谷 久宣 医療法人和泉会 理事長

研究協力者

梅景 正 東京大学大学院医学系研究科精神医学  
大冨 俊幸 東京大学大学院医学系研究科精神医学  
能野 宏昭 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学 助教授  
境 洋二郎 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学  
西川 将巳 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学 助手  
安田 朝子 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学  
佐藤 徳 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学  
今林 悦子 国立精神 神経センター武蔵病院放射線診療部  
大西 隆 国立精神 神経センター武蔵病院放射線診療部  
穂吉 條大郎 大分大学医学部脳 神経機能統御講座 助教授  
井上 雄一 財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部 部長  
神波 雅之 財団法人濱野生命科学研究所財団小川脳機能研究所  
塩入 俊樹 新潟大学医歯学走行研究科精神医学分野 助教授  
長澤 達也 金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学 助手  
木谷 知一 金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学  
菊知 充 金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学  
越野 好文 金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学 教授  
野村 忍 早稲田大学人間科学部 教授  
坂野 雄二 北海道医療大学心理学部臨床心理学科 教授  
竹内 龍雄 帝京大学医学部附属病院市原病院精神科 教授  
大野 裕 慶應義塾大学保健管理センター 教授  
藤澤 大介 桜ヶ丘記念病院  
中川 敦夫 桜ヶ丘記念病院  
原井 宏明 国立療養所菊池病院臨床研究部 部長

# 目 次

## I. 総括研究報告書

- パニック障害の身体的・心理的成因の解明と治療カイトラインの策定 1  
久保木富房

## II. 分担研究報告書

- 1 一卵性双生児パニック障害不一致例によるパニック障害の脳画像及びゲノム解析研究 6  
岡崎祐士
- 2 パニック障害の疫学・分子遺伝学に関する研究 11  
佐々木 司、貝谷久宣、岡崎祐士、梅景 正、大塚俊幸
- 3 パニック障害の脳内グルコース代謝・ポジトロン CT (PET) による恐怖ネットワークとの関連の研究 15  
松田博史、久保木富房、貝谷久宣、能野宏昭、境 洋二郎、西川将巳、安田朝子、佐藤 徳、坂野雄二、今林悦子、大西 隆
- 4 NIRS によるパニック障害の画像研究 30  
穂吉條太郎
- 5 パニック障害における  $[^{123}\text{I}]$  MIBG 心筋シンチグラフィを用いた交感神経機能の検討 32  
井上雄一、神波雅之
- 6 完全寛解時におけるパニック障害患者の自律神経機能・血圧-心拍数間の最大相互相関係数( $\rho_{\max}$ )を用いた baroreflex の評価 42  
塩入俊樹
- 7 パニック障害の定量脳波に関する研究 44  
長澤達也、木谷知一、菊知 充、越野好文
- 8 パニック障害患者の Quality of Life とストレス対処に関する研究 46  
竹内龍雄
- 9 医師向け研修用 VTR の作成 68  
竹内龍雄
- 10 パニック障害の受診経路と治療ガイドライン策定に関する研究 79  
大野 裕、藤澤大介、中川敦夫
- 11 パニック障害を主とするストレス関連疾患に関する医療実態の調査 89  
原井宏明

## III. 班会議プログラム (12. 20. 2003) 93

## IV. 公開講演会プログラム「パニック障害の治療と研究の最前線」(12. 20. 2003) 94

## パニック障害の身体的・心理的成因の解明と治療ガイドラインの策定

主任研究者 久保木富房 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学教授

### 研究要旨

本研究の最終目標は、身体、心理両面からパニック障害の成因を明らかにし、プライマリケア領域でも使用可能な治療ガイドラインを策定することである。本年度は、まず研究全体の基盤とも言える身体面の成因を明らかにする研究（脳機能画像研究 遺伝学的研究）において、発展性ある成果を上げることを目的とした。

12名のパニック障害患者を対象にして、薬物服用のない状態で非発作安静時のPET画像を撮像し、正常統制群22名との脳内グルコース代謝の群間比較を行った。さらに、認知行動療法のみによる治療を約6か月間に10セッション施行し、再び非発作安静時のPET画像を撮像し、有効例11例における治療前後の脳内グルコース代謝変化を比較した。パニック障害不一致一卵性双生児を対象に、MRI脳画像による罹患児と非罹患児間の灰白質と白質における差異を検討すると同時に、リンパ芽球における遺伝子発現の差異をDNAマイクロアレイにより解析する。患者-対照および患者-両親DNAサンプルを用い、不安 交感神経症状などに関連する脳内システムの遺伝子を解析対象とした相関 連鎖分析を行う。

パニック障害群は、正常統制群と比較して、両側扁桃、海馬、視床、脳幹（中脳、橋下部、延髄）、小脳において有意なグルコース代謝の亢進を認めた。認知行動療法が有効であった患者群での治療前後の比較では、内側前頭前野、前部帯状回に有意な代謝上昇を認め、右海馬、橋、小脳において有意な代謝低下を認めた。一卵性双生児不一致例1組のMRIによって、罹患児で非罹患児よりも右海馬の容積が20%以上、左海馬と左前頭葉の容積が10%以上小さく、右側脳室下角の容積が60%以上大きかった。以上のPET研究の結果は、パニック障害の病態や治療機序についての恐怖ネットワークを中核とした神経解剖学的仮説を、機能的脳画像研究によって初めて支持したものである。さらに、一卵性双生児不一致例におけるMRIの結果は、この所見を構造面から補強するものである。

今年度は、本疾患と恐怖ネットワークとの関わりを支持する貴重なデータが得られたが、今後引き続き、選択的セロトニン再取り込み阻害薬による治療前後での脳内グルコース代謝の変化を検討することで、本疾患の病態や病因の解明を進め、薬物療法と認知行動療法との適切な組み合わせなど、より効果的な治療法の開発につなげていく予定である。そして、それと並行して上記の遺伝学的研究を進め、さらに新たな研究課題も加えて多面的に研究成果を蓄積することで、薬物療法、心理療法、医療システムをエビデンスに基づいて最適化し、その成果をガイドラインに結実させたいと考えている。

分担研究者氏名 所属施設 職名

松田博史 国立精神神経センター武蔵病院 放射線診療部部長

岡崎祐士 三重大学医学部 精神神経科学講座教授

佐々木司 東京大学保健センター 精神科助教授

貝谷久宣 医療法人和泉会 理事長

A 本研究の目的

本研究の最終目標は、身体、心理両面からパニック障害の成因を明らかにし、プライマリケア領域でも使用可能な治療ガイドラインを策定することであるが、それは、罹患率が高い割に適切な診断や治療がなされにくい本疾患による患者及び社会の損失の回避のために高い必要性を有する。本年度は、まず研究全体の基盤とも言える身体面の成因を明らかにする研究（脳機能画像研究 遺伝学的研究）において、発展性ある成果を上げることが目的とした。

B 研究方法

脳機能画像研究として、①14名の本症患者を対象にして、第一の研究として、治療前無投薬の安静状態で、18F-FDG（fluorodeoxyglucose）を用いた脳グルコース代謝のPET検査により「恐怖ネットワーク」の関与を検討した。次に、第二の研究として、認知行動療法によって上記の機能異常のどの部分が正常化するか、別の部位

の脳活動によりどのように代償されるかを検討した（松田、久保木、貝谷、熊野、境、西川、安田、佐藤、坂野、今林、大西）。さらに、わが国ではこれだけの規模で認知行動療法のみによって治療を進めた報告はなかったため、本研究に先立ち治療マニュアルを作成し、詳細に治療過程を追うことで、症状の改善、QOLの向上、社会復帰の程度を検討した（久保木、坂野、境、熊野）。さらに、現在わが国においてパニック障害に対する適応を持っている唯一の薬剤である塩酸パロキセチン（セロトニン再取り込み阻害剤）による薬物療法前後で、上記の認知行動療法前後と同様な検討を行う計画を立て、薬剤の調達と国立精神神経センター武蔵病院と赤坂クリニックでの倫理委員会で承認を受けた（松田、久保木、貝谷、熊野、境）。

遺伝学的研究として、②パニック障害不一致一卵性双生児を対象に、MRI脳画像による罹患児と非罹患児間の灰白質と白質における差異を検討し、脳の機能異常に対応する構造的異常を検討した。現在までに不一致例4組を発見し、そのうち男子1組の解析が終了した（岡崎）。さらに、光トポグラフィ（NIRS）による脳の機能異常の検討を進めるために、そのための検査装置と負荷課題の準備を行なった（岡崎）。③パニック障害の発病ならびに症状の特徴や重症度に関連する遺伝子を以下の方法で推定する研究を開始した。(1)case-control design または伝達不平衡テスト（TDT）による相関

研究（対象患者数 1000 人を目標とする）と罹患同胞対（50 組以上）を用いた連鎖研究を併用する。同時に臨床 心理 背景情報を解析して、発病を修飾する環境要因の解明に努める。現在までに、30 名の対象者と 300 例以上の非血縁非罹患対照者から DNA 資料を収集した（佐々木、貝谷、岡崎、梅景、大溪）。また、先行研究の review から遺伝子解析の優先順位と亜型分類法の開発利用などを検討した（佐々木、梅景、大溪）。(2)リンパ芽球における遺伝子発現の差異を検討するために、②で対象にする一卵性双生児不一致例を、DNA マイクロアレイにより解析する。現在上記男子 1 組を、ビーズマイクロアレイによって解析中（岡崎）。

さらに、本年度の研究計画には含まれていなかったが、今後さらに本研究を発展させていくために、多くの研究協力者を得て、それぞれの施設において実施した研究成果を、班会議において報告してもらい討議した（研究結果の項に記す）。

#### （倫理面への配慮）

全ての研究は、各省庁発表のヒトゲノム 遺伝子解析研究、疫学研究、臨床研究に関する倫理指針に則ってプロトコルを作成し、研究実施の各施設において倫理委員会で承認を受けた。さらに、実施時に文書によるインフォームドコンセントを得た。個人情報管理責任者のもとで厳重に保管し保護する体制を取った。

### C 研究結果

#### ①治療開始前の本症患者の PET 検査に

よって、両側の扁桃 海馬 視床、中脳、橋下部 延髄、小脳のグルコース代謝の亢進が示された（松田、久保木、貝谷、能野、境、西川、安田、佐藤、今林、大西）。

②認知行動療法のみによる治療マニュアルを作成し、治療過程を追うことで、QOL の向上と社会復帰が十分に可能であることが確認された（久保木、坂野、境、能野）。

③②の治療前後での PET 所見を検討することで、右海馬、橋の代謝低下とともに左内側前頭前野、右前部帯状回での代謝亢進が示された（松田、久保木、貝谷、能野、境、西川、安田、佐藤、坂野、今林、大西）。

④一卵性双生児不一致例 1 組の MRI によって、罹患児で非罹患児よりも右海馬の容積が 20% 以上、左海馬と左前頭葉の容積が 10% 以上小さく、右側脳室下角の容積が 60% 以上大きかった。

⑤遺伝子の相関 連鎖研究のために、30 名の対象者と 300 例以上の非血縁非罹患対照者から DNA 資料を収集した（佐々木、貝谷、岡崎、梅景、大溪）。

⑥一卵性双生児不一致例 1 組のビーズマイクロアレイによる解析を開始した（岡崎）。

以下は、研究協力者が、それぞれの施設において実施した研究成果である。

⑦わが国初の一般人口 4000 人を対象にした質問紙による疫学調査の結果、全体で 33%、男性 17%、女性 50% という有病率が明らかになった（佐々木、貝谷）。

⑧コレシストキニン 1 レセプターの遺伝子多型とパニック障害には関連が認められなかった（穠吉）。

⑨近赤外線酸素モニター検査で、不安喚起映像負荷時に、左前頭前野の血流低下が認められた（穠吉）。

⑩定量的脳波検査で、安静時 $\alpha$ 波 $\delta$ 波パワー、5Hz光刺激に対する反応の異常が認められた（長澤、木谷、菊知、越野）。

⑪心筋MIBGシンチ及び心拍変動周波数解析による検討の結果、心臓交感神経活動は少なくとも亢進していないことが示された（井上）。

⑫圧受容体刺激反射を測定した結果、不安喚起映像負荷時の異常が示された（塩入）。

⑬QOL全般と自立レベルの低下があり、情動中心型、逃避型、社会的資源模索型コーピングが多く、難治例で自己コントロール型が少なかった（竹内）。

⑭1664名を対象にする訪問面接調査による大規模疫学調査の結果、本疾患の生涯有病率は0.9%程度であることが示された（大野、藤澤、中川）。

⑮治療研究のレビュー（大野）。

⑯医療経済学的研究のレビュー（原井）。

⑰医師向け教育用VTRの開発（竹内）。

#### D 考察

認知行動療法前後のPET検査の結果から、恐怖条件付けに関わる扁桃体中心の「恐怖ネットワーク」の過敏性が本疾患の発症や経過に関与している可能性と、前頭前野や帯状回による代償性の活動亢進が認知行動療法の治療効果と関わっている可能性が示唆された。これは多くの研究者の提唱している仮説と一致する所見であるが、実際の

患者での報告は、治療前、認知療法による改善後のどちらに関しても、これが初めてである。さらに、1組の不一致一卵性双生児においても、上記PET検査によって機能異常や治療前後でのグルコース代謝の変化が示された海馬や前頭前野に、構造的異常が認められる可能性を示唆する所見が得られた。そして、近赤外線酸素モニター検査で、不安喚起映像負荷時に、左前頭前野の血流低下が認められたことも、上記の所見を補強している。

これらの研究成果から、パニック障害とは、不安を喚起するような環境中（あるいは身体内）の刺激に対する扁桃体の過敏性が大きく関与しており、扁桃体が強く興奮する結果、脳幹の諸神経核や視床下部が興奮してパニック発作を来す疾患である可能性が高いと考えられる。そして、扁桃体の興奮が起こりやすかったり、興奮が収まりにくい理由として、海馬の過剰な活動や、前頭前野（特に左側）の活動低下が関与している可能性が高い。これらの結果は、恐怖条件付けを用いた多くの動物実験に基づいて提唱されてきた多くの病態仮説と合致するものであるが、今回の研究では、それを実際の患者において初めて実証したという点で新たな一歩を記したものである。さらに、発作が起こっていない安静時においても、扁桃体を中心としたグルコース代謝の亢進が認められたことも、これまでの仮説がパニック発作に関してのものであった点と異なっており、恐怖ネットワークを興奮させる条件としての特定の状況に対する

予期不安の重要性が窺われた。このことは、予期不安を低減することによって恐怖ネットワークの興奮を鎮静化できる可能性を示唆しており、今回の治療後のPETで示された海馬の代謝低下と前頭前野と前部帯状回の代謝亢進の所見と併せて、認知行動療法の奏功機序を考察する上で大きなヒントになると考えられる。今後、薬物療法前後のデータを加えることで、本疾患の病態の解明をさらに進めるとともに、薬物療法と認知行動療法の奏功機序の相違点の解明と、有効な併用方法の提言を可能にしたいと考えている。

本疾患の遺伝的要因に関しては、家族研究、双生児研究ともに高い遺伝性を示唆しているが、現在までのところ単一遺伝子遺伝とも多因子遺伝とも結論が出ておらず、関連遺伝子の特定にも至っていない。今後、一卵性双生児不一致例のDNAマイクロアレイ法による研究と、大規模な相関連鎖研究の進展で、関連遺伝子とその病因的意義を明らかにする予定である。

#### E 結論

以上より、「研究全体の基盤とも言える身体面の成因を明らかにする研究（脳機能画像研究 遺伝学的研究）において、発展性ある成果を上げる」という本年度の目的はある程度達成できたと考えるが、十分な研究成果を手に入れるためには今後も上記研究の継続が必要である。また、身体、心理両面からパニック障害の成因を明らかに

し、プライマリケア領域でも使用可能な治療ガイドラインを策定するという本研究の最終目標に到達するためには、新たな研究課題も加えて多面的な研究成果を蓄積すること、そして、薬物療法、心理療法、医療システムをエビデンスに基づいて最適化し、その成果をガイドラインに結実させることが必要である。

#### F 健康危険情報

該当するものなし。

#### G 研究発表

別添の「研究成果の刊行に関する一覧表」と、各分担報告書を参照のこと。

#### H 知的財産権の出願 登録状況

該当するものなし。



## パニック障害の身体的・心理的成因の解明と治療ガイドラインの策定

### 一卵性双生児パニック障害不一致例によるパニック障害の脳画像 及びゲノム解析研究

分担研究者 岡崎祐士（三重大学 医学部）

#### 研究要旨

パニック障害発端者は家系研究や双生児研究で遺伝因の関与が確認されている（第一度親族罹患率は一般人口の 4-7 倍、双生児一致率は二卵性の数%に対して一卵性では 30~40%）が、遺伝子連鎖研究や相関研究の結果は収斂していない。遺伝子ゲノム解析研究は、方法の工夫が必要であり、DNA マイクロアレイによる一卵性双生児不一致例の遺伝子発現解析による感受性遺伝子同定を行う。表現型定義上中間表現型の解明が重要であり、それを一卵性双生児不一致例の脳画像によって実施する。15年度は、1例のパニック障害不一致例の MRI 脳画像 volumetric 解析と遺伝子発現解析を行った。脳画像については、従来の知見を収斂する可能性がある所見が得られた。後者は現在なお、解析中である。

#### A 研究目的

パニック障害発端者の、第一度親族では、罹患率が一般人口の 4-7 倍(DSM-IV)、双生児一致率は二卵性の数%に対して一卵性では 30~40%と高い (Crowe 1985)。代表的症状のパニック発作は様々な物質 環境要因で誘発されるが、この誘引に対する脆弱性にも遺伝性が示唆されている (CO<sub>2</sub> 誘発パニック発作の一致率は二卵性の 12.5%に対して一卵性では 56% Bellodi ら, Am J Psychiatry, 1998)

しかし関連/連鎖研究の結果は収斂していない。遺伝子ゲノム解析研究は、方法の工夫が必要であり、本課題では一卵性双生児不一致法を用いる。表現型定義についても中間表現型の解明が必要であり、それを一卵性双生児不一致法による脳画像研究によって実施す

る。したがって、本研究課題は次の2つを目的とする。

課題1 パニック障害の脳における中間表現型の解明

課題2 パニック障害の分子機構の解明

#### B 研究方法

課題1 一卵性双生児パニック障害不一致例の脳画像を、本学現有の1.5TMRI装置及び光トポグラフィー (ETG-4000) により撮像し、Volumetric study 連続前額断像を撮像し、判定的に関心領域の計測を行う。Voxel based 計測は、罹患双生児と非罹患双生児を SPM (statistical parametric mapping) により比較、罹患関連部位と中間表現型を検討する。

課題2 効率的に統合失調症感受性遺伝子をマッピングするために、分担研究者らが考案した、一卵性双生児パニック障害不一致例の末梢血リンパ芽球における遺伝子発現プロファイルの差異から、感受性遺伝子を推定し、RT-PCRによる発現の変化の確認、変異解析、相関研究により当該遺伝子の病因的関与を確認し、その分子生物学的解析を行う。さらに一卵性双生児で遺伝子発現が異なる原因について、epigeneticsを含む分子機構の解明を行う。（倫理面への配慮）

本研究計画については、平成15年6月付で三重大学医学部研究倫理委員会により承認を受けており、そこで定められた文書による説明と同意にもとづいて、人権に十分な配慮をもって、本研究を行う。

#### C 研究結果

対象の一卵性双生児パニック障害不一致例は、撮像時20歳であるが、19歳時に発症した兄と発症していない弟のペアである。卵性は質問紙、DNA多型により一卵性と判定されている。

スライス厚3mmの連続前額断MRI画像を撮像し、アイオワ大学精神科で開発された画像処理システムBRAINSで関心領域を測定した。罹患双生児は非罹患双生児よりも、右海馬が21.32%小さく、右側脳室下角は61.11%大きかった。一方、左前頭葉と左の海馬は10%以上小さかった（表1）。本報告は世界で初めての一卵性双生児パニック障害不一致例の脳画像報告例であり、今までの不揃いな知見を

収斂させる可能性がある。Voxel based 計測、SPM処理は次年度課題である。

一卵性双生児パニック障害不一致例の末梢血リンパ芽球における遺伝子発現プロファイルは現在実施中であり、また解析かできていない。これと同じ方法で実施した双極性障害では感受性遺伝子XBP1を同定した（Kakiuchiら,Nature Genetics 35(10), 2003）。また、統合失調症について実施したパイロット研究では、発現低下及び亢進している複数の感受性遺伝子候補を見出した（図1）。

#### D 考察

このように一卵性双生児不一致例による病態と病因研究は、効率的に感受性遺伝子のスクリーニングを可能にするように思われる。また、脳画像研究は、パニック障害に関わる脳部位やシステムの同定に導くであろう。

#### E 結論

15年度は初期の目的をほぼ達成した。16年度は複数のDNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析によるパニック障害感受性遺伝子の捕捉と、MRIとNIRSによる罹患関連脳領域の同定を行うものである。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

1 論文発表

該当なし

2 学会発表

岡崎祐士 池村寛之 西村幸香ほか ハニノ  
ク障害の生物学的研究の現状－脳画像及び遺  
伝子研究の知見－ 日本ストレス学会, 2003年  
11月28日, 東京

H 知的財産権の出願 登録状況（予定を含む。）

1 特許取得

該当なし

2 実用新案登録

該当なし

3 その他

該当なし

I 参考文献

○岡崎祐士 止田高宏 加藤忠史 双生児 同  
胞研究が明らかにした統合失調症の成因 臨  
床精神医学 32(11) 1315-1321, 2003

○Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M,  
Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y,  
Nanko S, Kunugi H, Sasaki T & Kato T  
Impaired feedback regulation of XBP1 as a  
genetic risk factor for bipolar disorder! Nature  
Genet 35 171-175, 2003

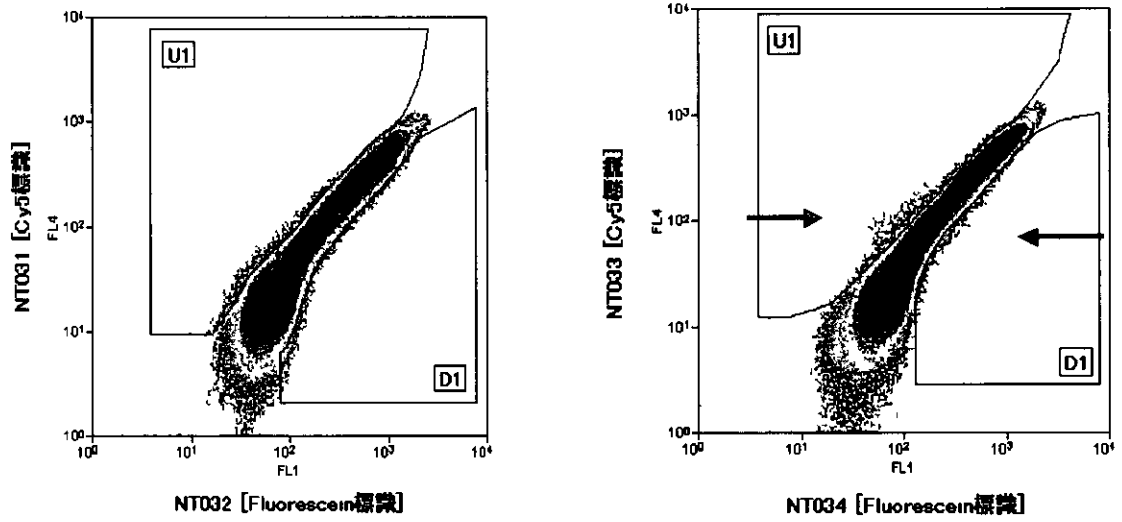
○Yokota H, Tsujita T, Okazaki Y, Kikuya E,  
and Oishi M Polymorphic 33-bp Repeats with  
Promoter-like Activity in Synaptotagmin 11  
Gene *DNA RESEARCH* 10(6) 263 – 275, 2003

○Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T What  
causes seasonality of birth in schizophrenia?  
Neuroscience Research 48 1-11, 2004

表1 関心領域の体・容積

関心領域	体積 (mm <sup>3</sup> )		絶対差異 (%)
	兄(患者)	弟	
全 脳	1461.5	1502.56	-2.80
左大脳半球	564.37	594.30	-5.30
右大脳半球	568.36	592.34	-4.22
左前頭葉	204.88	226.19	<u>-10.40</u>
右前頭葉	222.25	234.50	-5.51
左側頭葉	88.26	90.17	-2.16
右側頭葉	91.22	99.19	-8.74
左海 馬	3.18	3.54	<u>-11.32</u>
右海 馬	2.72	3.30	<u>-21.32</u>
小 脳	149.81	156.35	-4.37
左側脳室体部	2.54	2.52	0.79
右側脳室体部	2.44	2.45	-0.41
第三脳室	0.35	0.36	-2.86
左側脳室下角	0.29	0.31	-6.90
右側脳室下角	0.54	0.21	<u>61.11</u>

図1 DNA マイクロビースアレイ法による発現差異



一卵性双生児健常例

一卵性双生児統合失調症不一致例

## パニック障害の身体的・心理的成因の解明と治療ガイドラインの策定

### パニック障害の疫学・分子遺伝学に関する研究

分担研究者 佐々木 司 東京大学保健管理センター助教授  
貝谷久宣 医療法人和楽会理事長  
岡崎祐士 三重大学医学部精神科教授

研究協力者 梅景 正、大浜俊幸 東京大学大学院医学系研究科精神医学

研究要旨 本研究は、パニック障害の発病要因を、遺伝 環境の両面から明らかにすることを目的とする。遺伝的要因に関しては、具体的にどのような遺伝子が発病脆弱性に関与しているかを明らかにするため、case-control design または TDT による相関研究、罹患同胞対法を用いた連鎖研究を行う。平成 15 年度はこれに用いる背景 心理情報の収集方法の検討（質問紙の選択など）を含めた研究デザインの検討を終え、平成 15 年 12 月からはパイロト的に対象のリクルートと試料収集を開始した。また、遺伝子解析 strategy 検討のため先行研究の review を行った。環境要因の検討に関しては、一般人口 4,000 人を対象とした質問紙調査について、環境要因等との関連を検討した。その結果ストレスへの対処の不得手、日常生活における運動の回避か、また男性では寒冷地での居住か、パニック発作 パニック障害と関連する可能性が示唆された。なお日本人の一般人口におけるパニック障害の有病率は、女性で 5%、男性で 17%に上ると推定された。

#### A 研究目的

パニック障害は全人口の数%をおかず精神神経疾患であり、その発病には遺伝 環境両要因が関与していると考えられる。本研究は、パニック障害の発病に関連する遺伝子のならびに環境要因を同定し、予防と治療方法の発展に資することを目的とする。

#### B 研究方法

関連遺伝子の同定は case control design または TDT による相関研究（対象患者数 1000 人を目標とする）と罹患同胞対（50 組以上）を用いた連鎖研究を併用する。同時に臨床 心理 背景情報を解析して、発病を修飾する環境要因の解明に努める。本研究は東京大学医学部倫理委員会（ヒトゲノム解析担当）にて承認されており、対象

者からは informed consent を得ている。なお今年度は、既存の一般人口を対象とした質問紙調査データを解析して、生活環境 習慣 生活態度の影響も調べた。いずれの解析もパニック障害治療を専門とする医療法人和楽会と共同で行っている。

#### C 研究結果

平成 15 年度は、利用する背景 心理情報の検討など研究デザインの検討を終え、12 月から対象のリクルートと試料収集を開始した。すでに 100 人を超える対象者から協力の申し出を得ている（3 月現在 30 例収集済み）。先行研究の review から遺伝子解析の優先順位と亜型分類法の開発 利用などを検討した（表 1、表 2）。一般人口を対象とした既存質問紙データの解析では、スト

レスへの対処の不得手、日常生活での運動回避が、また男性では寒冷地での居住が、パニック発作障害と関連する可能性が示唆された。なお日本の一般人口でのパニック障害有病率は、女性5%、男性17%と推定された。

#### D 考察と結論

今年度の解析では、パニック障害が日本人においても高率に見られ、その原因の解明による予防・治療法の改善が社会的に大きな課題であることが明らかとされた。来年度以後、現在の研究・解析を継続し関連遺伝子と環境要因の解明に努める。

表1 パニック障害に関する先行研究

報告者	遺伝子	関連研究	連鎖研究
2003 Hamilton(USA)	ADORA2A		*
Yu(Korea)	COMT	*	
Inada(Japan)	HTR1A/2A/2C	N/*/N	
Ebihara(Japan)	COX	*	
Ise(Japan)	COXAR	N	
Domschke(German)	CFEM	*(German)/N(Italian)/N(Spanish)	
Philibert(USA)	Elastin		N
Tadic(German)	MAOA	N	
Tabiner(UK)	[DUP25]		N
2002 Sand(German)	NET	N	
Armengo(Spain)	NTRK3	*	
Hamilton(USA)	COMT		*
Sand(German)	ESR1	N	
Woo(Korea)	COMT	*	
2001 Hatton(Japan)	COXBR	N	
Yamada(Japan)	COXBR	N	
Yamada(Japan)	A2a adenosine R	N	
Gratacos(Spain)	[DUP25]		*
Hatton(Japan)	COX	*	
Hamilton(USA)	COX/COXBR	N(family-based)/N(family-based)	N/N
2000 Deckert(German/Italy)	5HTT2C	*(German)/N(Italian)	
Sand(German)	GABA(B)R1	N	
Hamilton(USA)	MAOA	N	N
Hamilton(USA)	DRD4		N
Hamilton(USA)	DAT		N
Ohara(Japan)	A2a adenosine R	N	
Hamilton(USA)	5HTT	N(family-based)	N
1999 Kennedy(Canada)	COX/COXAR/COXBR	N/N/*	
Deckert(German/Italy)	MAOA	*(female)	
1998 Wang(USA)	COX	N (family-based)	
Deckert(German)	A2a adenosine R	*	
1997 Ishiguro(Japan)	5HTT	N	
Raymond(USA)	GABA(A)R		N
Steinlein(German)	CHRNA4	N	
Deckert(German)	5HTT	N	
Matsusita(Japan)	5HTT	N	
Kato(USA)	COXBR	N	
1992 Wang(USA)	Adrenergic R		N

\* 有意差あり, N 有意差なし



表2 パニク障害で有意差のあった遺伝子

	報告者	遺伝子	関連研究	連鎖研究
2003	Hamilton (USA)	ADORA2A(adenosine 2A receptor)		*
	Yu (Korea)	COMT(catechol-O-methyltransferase)	*	
	Inada (Japan)	HTR2A(serotonin 2A receptor)	*	
	Ebihara (Japan)	CCK(cholecystokin)	*	
2002	Domschke (German)	CREM(cAMP-responsive element modulator)	*	
	Armengol (Spain)	NTRK3(tyrosine kinase receptor C)	*	
	Hamilton (USA)	COMT(catechol-O-methyltransferase)		*
	Woo (Korea)	COMT(catechol-O-methyltransferase)	*	
2001	Gratacos (Spain)	DUP25(interstitial duplication 15q24-q26)		*
	Hattori (Japan)	CCK(cholecystokin)	*	
2000	Deckert (German)	5HTR2C(serotonin 2C receptor)	*	
	Deckert (German)	ADORA2A(adenosine 2A receptor)	*	
	Deckert (German/Italy)	MAOA(monoamin oxidase A)	*(female)	
	Kennedy (Canada)	CCKBR(CCK-B receptor)	*	
				* 有意差あり N 有意差なし

## パニック障害の身体的・心理的成因の解明と治療ガイドラインの策定

### パニック障害の脳内グルコース代謝： ポジトロン CT (PET) による恐怖ネットワークとの関連の研究

分担研究者 松田博史 国立精神 神経センター武蔵病院放射線診療部部長  
久保木富房 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学教授  
貝谷久宣 医療法人和楽会理事長

研究協力者 熊野宏昭 境洋二郎 西川将巳 安田朝子 佐藤 徳  
東京大学大学院医学系研究科ストレス防御 心身医学  
坂野雄二 北海道医療大学心理科学部臨床心理学科  
今林悦子 大西 隆 国立精神 神経センター武蔵病院放射線診療部

#### 研究要旨

本研究の目的は、高解像度 PET 装置を用いて脳内グルコース代謝を測定し、治療前パニック障害患者の特徴と、認知行動療法前後の変化を評価することであった。

【研究 1】12 名のパニック障害患者（年齢  $29.8 \pm 6.24$  歳、男性 3 名 女性 9 名）を対象にして、薬物服用のない状態で非発作安静時の  $^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodeoxyglucose)-PET 画像を撮像し、正常統制群 22 名（年齢  $26.3 \pm 6.75$  歳、男性 8 名 女性 14 名）との脳内グルコース代謝の群間比較を、SPM (Statistical Parametric Map) 99 を用いて行った。【研究 2】パニック障害患者に対し、薬物療法を行わず、認知行動療法のみによる治療を約 6 か月間に 10 セッション施行した。治療後、再び非発作安静時の  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 画像を撮像し、有効例 11 例における治療前後の脳内グルコース代謝変化を SPM99 を用いて比較した。

【研究 1】パニック障害群は、正常統制群と比較して、両側扁桃核、海馬、視床、脳幹（中脳、橋下部、延髄）、小脳において有意な代謝亢進を認めた。【研究 2】認知行動療法が有効であった患者群での治療前後の比較では、内側前頭前野、前部帯状回に有意な代謝上昇を認め、右海馬、橋、小脳において有意な代謝低下を認めた。

以上の結果は、パニック障害の病態や治療機序についての恐怖ネットワークを中核とした神経解剖学的仮説を、神経画像研究で初めて支持したものである。今後、本症に対する治療の第一選択とされることの多い、選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療前後での脳内グルコース代謝の変化を測定し、今回の結果と合わせて、パニック障害の病態や病因の解明を進め、薬物療法と認知行動療法との適切な組み合わせなど、より効果的な治療法の開発につなげていく予定である。

## A 本研究の目的

パニック障害は、不安障害の代表疾患の一つであり、その生涯罹患率は、1%から3%と報告されている。パニック障害に罹患することにより、その患者のQOLは低下し、社会的経済的損失も大きい。適切な治療は、患者にとっても、社会にとってもそれらを改善させることが示されている。パニック障害に対し、抗うつ薬などによる薬物療法が奏効すること、乳酸や二酸化炭素などがパニック障害の王症状であるパニック発作を誘発させることが示されており、脳の機能障害がパニック障害の大きな要因であると考えられている。

パニック障害の治療としては、薬物療法とともに、認知行動療法の有効性も多く報告されており、認知行動療法の方が、治療終了後において、再発がより少ないことも報告され、その発展、普及が望まれている。認知行動療法などの心理療法の神経生理学的効果に関して、最近、関心が持たれているが、未だにこれに関連した報告は少なく、パニック障害に関するものはこれまで報告がない。

また、パニック障害の神経解剖学的仮説として、恐怖条件付けを用いた動物実験などをもとに、扁桃体を中心とした恐怖ネットワークの関わりが想定されている[1-4]。Gormanら[2]は、扁桃体からの投射先である脳幹や視床下部の神経核の興奮により、パニック発作の多様な症状が生じること、及び、扁桃体が孤束核、視床、前頭前野、前部帯状回、海馬から入力刺激を受けること

想定している。また、Uysら[3]は、恐怖条件付けに引き続いて観察されるようになるfear-potentiated startle response（恐怖で増強された驚愕反応）とパニック障害の諸症状との類似点を指摘している。一方、治療法が奏功する機序に関しても、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などの薬物療法は、扁桃体や脳幹、視床下部の興奮を抑えてパニック発作を減少させることにより作用し、認知行動療法は、扁桃体より上流に働き、海馬で生じた文脈性の恐怖条件付けの消去により恐怖症性回避を減少させ、扁桃体に抑制的に作用する内側前頭前野の機能強化により、誤った認知の再構成や異常感情反応を減少させることにより作用するのでないかとされている[2]。しかし、これまで、患者対象の治療研究では、上記仮説（治療前の恐怖ネットワークの関わり、治療による恐怖ネットワークの変化）を実証したものはない。

これまでのパニック障害患者を対象にした神経画像研究では、側頭葉の形態異常や海馬領域の脳血流やグルコース代謝の異常などの報告があるものの、一定した結果は示されていない[5-14]。特に、扁桃体を中心とした恐怖ネットワークの関与を直接的に示唆するものとしては、MRI（magnetic resonance imaging）によって両側の扁桃体の容積が小さいことを示したものが1件あるのみで[9]、PET（positron emission tomography）やfMRI（functional MRI）によって機能に異常があることを実証したものはない。一方、近年の、高解像度のPET装

置は、脳内のより微細な構造の検出が可能になっている。

本研究の目的は、高解像度 PET 装置を用いて脳内グルコース代謝を測定し、全脳におけるボクセルヘイスト解析を行い、【研究 1】治療前パニック障害患者の脳内グルコース代謝を、正常統制群と比較し、その特徴を評価すること、及び、【研究 2】薬物療法を用いず、認知行動療法により治療し、効果のあった患者における治療前後の脳内グルコース代謝を比較し、どのような変化があるか評価することである。

## B 研究方法

医療法人和泉会赤坂クリニックにおいて、ポスターなどによる研究参加の呼びかけに応じて連絡してきた者の中から、アメリカ精神医学会診断基準 DSM-IV のパニック障害診断項目を満たし、大うつ病、双極性障害、統合失調症、社会不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、全般性不安障害、自殺の危険、物質 薬物乱用、人格障害、及び、身体疾患の合併例は除外としたパニック障害患者 14 名を対象とした。そのうち 1 名は PET 検査の 6 日前に抗不安薬を服用したため、さらに 1 名は左利きであったため解析対象から除外した。残りの 12 名（年齢  $29.8 \pm 6.24$  歳、男性 3 名 女性 9 名）を対象にして、薬物服用のない状態で非発作安静時の  $^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodeoxyglucose)-PET 画像を撮像し、患者群と、国立精神神経センター武蔵病院において別途募集した正常統制群 22 名（年齢  $26.3 \pm 6.75$  歳、男性 8 名

女性 14 名）との脳内グルコース代謝の群間比較を、SPM (Statistical Parametric Map) 99 を用いて行った (Table 1)。

その後、パニック障害患者に対し、薬物療法を行わず、認知行動療法のみによる治療を約 6 か月間に 10 セッション施行した。その治療は、本研究のために開発したプログラムに則って進めたが、心理教育、リラクゼーション法、エクスポージャー法、選択的注意の振り分け法、自己教示法、自己強化法、思考中断法、認知の再体制化法から構成された。

治療後、再び非発作安静時の  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 画像を撮像し、有効例 11 例における治療前後の脳内グルコース代謝変化を SPM99 を用いて比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立精神神経センター武蔵病院と医療法人和泉会の倫理委員会において承認されている。対象者からは、全例文書によるインフォームドコンセントを得た。

## C 研究結果

【研究 1 治療前パニック障害患者の正常統制群との比較における脳内グルコース代謝の特徴】

パニック障害群は、正常統制群と比較して、両側扁桃核、海馬、視床、及び、中脳と背側の橋下部から延髄にかけての脳幹部、小脳において有意な代謝亢進を認めた。有意な代謝低下領域は認めなかった (Table 2, Figure 1)。

【研究 2 有効であった認知行動療法前後