

の脳内グルコース代謝の変化】

認知行動療法が有効であった患者群では、治療前と比較し治療後において、左内側前頭前野、右前部帯状回、右下後頭から右中側頭領域、左上頭頂領域に有意な代謝亢進を認め、右海馬、橋中部、左小脳、左被殻領域において有意な代謝低下を認めた（Table 3, Figure 2, Figure 3）。これらの有意所見領域のグルコース代謝と重症度の相関を評価すると、右海馬と有意に正の相関、左内側前頭前野と有意な負の相関を認めた（Figure 4）。

D 考察

治療前のパニック障害患者の脳内グルコース代謝は正常統制群と比較し、扁桃体を中心とした恐怖ネットワークの仮説の中で言われたいくつかの領域で有意に亢進しており、神経画像研究において、初めてこれを支持する結果となった。Gormanら[2]のものを始めとしたこれまでの仮説は、パニック発作時の神経活動に関するものであったが、今回の結果では、非発作安静時においても、恐怖ネットワークのいくつかの部位での活動性亢進が示された。このことは、少なくとも、PET検査という拘束状況下で、正常統制群より不安に関する神経活動が高まりやすいことを示していると思われる。そしてそれは、40歳以下のパニック障害患者が、パニック発作を経験していない状況下で、実験状況全般に対する予期不安に関連すると考えられる fear-potentiated startle response の増強を示したとする報告[15]と

合致している。したかつて、今回の結果では、扁桃体への入力経路と fear-potentiated startle response に関連する神経回路の過剰興奮が示された可能性がある。

脳幹の神経核を PET の結果から同定するのは困難であるが、背側の延髄には孤束核が含まれている可能性がある。海馬、視床、孤束核は、扁桃体に対しての入力経路であり、発作を起こしてない安静時にはパニック発作に直接関係する扁桃体からの出力系でなく、この入力経路領域の活動の高まりが示されたと考えて矛盾はない。さらに、脳幹上部には中脳水道周辺灰白質（PAG periaqueductal gray）が含まれている可能性があるが、この部位は、橋下部とともに fear-potentiated startle response に関わる神経回路を形成している部位とされる[16,17]。

小脳に関しては、パニック障害の仮説では、触れられていないか、動物実験で、小脳の働きを化学的にブロックすることで、恐怖条件付けが阻害されるとの報告[18]があり、恐怖条件付けと深く関連のあるパニック障害において、今回の結果は小脳の活動性上昇を捉えたものと考えられる。

認知行動療法が有効であった患者群での治療前後の脳内グルコース代謝の変化では、内側前頭前野及び前部帯状回領域の上昇、海馬領域の低下を示した。この結果も、Gormanら[2]の仮説で言われる「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」ことを支持している。相関の評価より、認知行動療法による症状の変化を含むパニック障害の重症度の改善と、右海馬の代謝低下、及び、左内側前頭前野の代謝増加の間に関連があることが示されたことも、これと合致する所見である。今後さらに、薬物療法前後の評価を実施することで、「扁桃体及び脳幹、視床下部の興奮を抑える」効果が実際にあるかどうかを検討できる可能性があり、両者の結果を踏まえて、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たいと考えている。

他の不安障害との異同を検討すると、強迫性障害では、前頭葉－線条体系の異常の報告があり[19]本研究の結果と異なるが、外傷後ストレス障害[20-21]や社会恐怖[22-24]では、本研究同様の扁桃体を含む辺縁系の異常を指摘された報告が複数あり、全般性不安障害については神経画像研究の報告が少なく検討できないが、特定の恐怖症の一つである、くも恐怖患者に対し認知行動療法を行うことで、恐怖刺激時における、海馬領域の賦活が消失されるなど、本研究結果と一致すると考えられる所見の報告もある[26]。

本研究の限界としては、パニック障害の発症前やパニック発作時の評価を行っておらず、病因についての検討にはなっていないということと、研究2の結果には、認知行動療法の効果に加えて、慣れの効果を含んでいる可能性のある点が挙げられる。今

後、長期の完全に改善後の測定や、正常統制群やパニック障害患者待機群の6か月後の測定を行うことか、それらの評価に役立つと考えられる。また、パニック発作誘発時のPET検査によって、扁桃体及びそこからの出力経路である視床下部や脳幹の活動性の評価ができる可能性もある。そして、それに加えて、認知行動療法や薬物療法の効果も合わせて検討することができれば、扁桃体、入力経路、出力経路（予期不安、パニック発作）のどの部分に、それぞれの治療法が効果を及ぼすかも明らかになってきると考えられる。

E 結論

パニック障害群は、正常統制群と比較して、両側扁桃体、海馬、視床、脳幹部（中脳、橋下部、延髄）、小脳において有意な代謝亢進を認め、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。これらの結果は、パニック障害における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。

F 健康危険情報

該当するものなし。

G. 研究発表

1 論文発表

Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Kuboki T Cerebral Glucose Metabolism Associated with a Fear Network in Panic Disorder under submission

2 学会発表

Sakai Y, Nishikawa M, Kumano H, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Kuboki T Regional brain glucose metabolic change in patients with panic disorder 17th Congress of the International College of Psychosomatic Medicine (Waikoloa Hawaii), 2003

Sakai Y, Nishikawa M, Kumano H, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Kuboki T Increased regional brain glucose metabolism in patients with panic disorder A PET study Human Brain Mapping (New York), 2003

境洋二郎, 西川將巳, 熊野宏昭, 貝谷久宣, 坂野雄二, 久保木富房 パニック障害の脳内代謝 第44回日本心身医学会総会, 2003

境洋二郎, 西川將巳, 熊野宏昭, 貝谷久宣, 坂野雄二, 今林悦子, 大西隆, 松田博史, 久保木富房 パニック障害脳内ブドウ糖代謝の検討 第19回日本ストレス学会学術集会, 2003

H 知的財産権の出願 登録状況

該当するものなし。

I 参考文献

- 1 Coplan JD, Lydiard RB Brain circuits in panic disorder Biol Psychiatry 1998, 44 1264-1276
- 2 Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised Am J Psychiatry 2000, 157 493-505
- 3 Uys JD, Stern DJ, Daniels WM, Harvey BH Animal models of anxiety disorders Curr Psychiatry Rep 2003, 5 274-281
- 4 Kent JM, Rauch SL Neurocircuitry of anxiety disorders Curr Psychiatry Rep 2003, 5 266-273
- 5 Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R Temporal lobe abnormalities in panic disorder an MRI study Biol Psychiatry 1990, 27 304-310
- 6 Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH *et al* Temporal lobe volume in panic disorder--a quantitative magnetic resonance imaging study Psychiatry Res 2000, 99 75-82
- 7 Dantendorfer K, Prayer D, Kramer J, Amering M, Baischer W *et al* High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder Psychiatry Res 1996, 68 41-53
- 8 Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C *et al* Parahippocampal gray matter density in panic disorder a voxel-based

- morphometric study *Am J Psychiatry* 2003, 160 566-568
- 9 Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C *et al* Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging *Neuroimage* 2003, 19 80-90
- 10 Reiman EM, Raichle ME, Butler FK, Herscovitch P, Robins E A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety *Nature* 1984, 310 683-685
- 11 Reiman EM The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions *J Clin Psychiatry* 1997, 58 Suppl 16 4-12
- 12 Nordahl TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB *et al* Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder *Neuropsychopharmacology* 1990, 3 261-272
- 13 Nordahl TE, Stein MB, Benkelfat C, Semple WE, Andreason P *et al* Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorders *Biol Psychiatry* 1998, 44 998-1006
- 14 Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margouleff C *et al* Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder *Am J Psychiatry* 1998, 155 1178-1183
- 15 Grillon C, Ameli R, Goddard A, Woods SW, Davis M Baseline and fear-potentiated startle in panic disorder patients *Biol Psychiatry* 1994, 35 431-439
- 16 Davis M, Falls WA, Campeau S, Kim M Fear-potentiated startle: a neural and pharmacological analysis *Behav Brain Res* 1993, 58 175-198
- 17 Fendt M, Koch M, Schnitzler HU Lesions of the central gray block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm *Behav Brain Res* 1996, 74 127-34
- 18 Sacchetti B, Baldi E, Lorenzini CA, Bucherelli C Cerebellar role in fear-conditioning consolidation *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99 8406-8411
- 19 Rauch SL, Whalen PJ, Curran T, Shin LM, Coffey BJ, Savage CR, McInerney SC, Baer L, Jenike MA Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods *Adv Neurol* 85 207-224, 2001
- 20 Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SL, Macklin ML, Pitman RK Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder: A positron emission tomographic investigation *Arch Gen Psychiatry* 54 233-241, 1997
- 21 Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM,

- McInerney SC, Macklin ML, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder a functional MRI study *Biol Psychiatry* **47** 769-776,2000
- 22 Pissiota A, Frans O, Fernandez M, von Knorring L, Fischer H, Fredrikson M Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder a PET symptom provocation study *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **252** 68-75,2002
- 23 Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O, Klose U, Erb M, Lotze M, Schneider F, Weiss U, Flor H fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics *Neuroreport* **9** 1223-1226,1998
- 24 Schneider F, Weiss U, Kessler C, Muller-Gartner HW, Posse S, Salloum JB, Grodd W, Himmelmann F, Gaebel W, Birbaumer N Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia *Biol Psychiatry* **45** 863-871,1999
- 25 Veit R, Flor H, Erb M, Hermann C, Lotze M, Grodd W, Birbaumer N Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans *Neurosci Lett* **328** 233-236,2002
- 26 Paquette V, Levesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P, Beaugard M "Change the mind and you change the brain" effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia *Neuroimage* **18** 401-409,2003

TABLE 1. Characteristics of 14 Panic Disorder Patients Receiving CBT

| Subject ^a | Age (years) | Sex | Handed | Panic disorder | | PDSS Total Score | | |
|----------------------|----------------|-----|--------|---------------------------|----------------------------------|------------------|-------------|---------------|
| | | | | Duration of PD (years) | PA/4W before CBT ^b | Pre CBT | Post CBT | Change (%) |
| 1 | 21 | M | R | 0 21 | 2 | 11 | 2 | -82 |
| 2 | 26 | M | R | 0 21 | 8 | 16 | 5 | -69 |
| 3 | 25 | F | R | 6 5 | 20 | 16 | 7 | -56 |
| 4 | 44 | F | R | 10 5 | 2 | 18 | 8 | -56 |
| 5 | 27 | F | R | 2 8 | 4 | 16 | 8 | -50 |
| 6 | 25 | F | R | 1 0 | 2 | 13 | 4 | -69 |
| 7 | 28 | F | R | 2 6 | 0 | 13 | 5 | -62 |
| 8 | 37 | F | R | 0 59 | 42 | 18 | 5 | -72 |
| 9 | 30 | F | R | 1 6 | 14 | 18 | 8 | -56 |
| 10 | 28 | F | R | 4 0 | 7 | 16 | 8 | -50 |
| 11 | 32 | F | R | 12 7 | 10 | 20 | 1 | -95 |
| 12 | 34 | M | R | 12 0 | 4 | 15 | 19 | 27 |
| 13 | 28 | F | R | 9 0 | 60 | 19 | drop out | |
| 14 | 30 | F | L | 1 7 | 15 | 14 | 3 | -79 |

CBT cognitive-behavioral therapy
M male, F female, R right, L left
PD panic disorder, PA panic attack
PDSS panic disorder severity scale

^a Subjects 1-12 were analyzed between panic disorder subjects and normal controls, while 1-11 were analyzed within subjects before and after treatment, because subject 12 became worse after CBT, 13 took drugs 6 days before PET procedure and dropped out of the study, and 14 was left-handed

^b Number of panic attack 4 weeks before preCBT-PET procedure

TABLE 2. Significantly ($p < 0.001$) Higher Metabolic Brain Regions in Patients with Pre-treatment Panic Disorder (N=12) as Compared with Control Subjects (N=22)

| Brain Region | | Talairach Coordinates | | | T value |
|--------------------|-------|-----------------------|-----|-----|---------|
| | | x | y | z | |
| Amygdala | left | -24 | -8 | -10 | 4.37 |
| | right | 22 | -10 | -8 | 3.45 |
| Hippocampus | left | -28 | -12 | -11 | 3.55 |
| | right | 28 | -14 | -11 | 3.49 |
| Thalamus | left | -16 | -11 | 4 | 5.21 |
| | right | 22 | -19 | 3 | 4.12 |
| Medulla | | 0 | -39 | -35 | 4.87 |
| Pons | | -2 | -36 | -28 | 4.17 |
| Cerebellum, Tonsil | | 6 | -58 | -34 | 5.11 |
| Cerebellum | left | -14 | -70 | -39 | 4.08 |
| | right | 18 | -49 | -40 | 4.94 |

TABLE 3. Changes in Relative Regional Brain Glucose Metabolism in Panic Disorder Patients (N=11) after Successful Cognitive-Behavioral Therapy

| Brain Region | | Brodmann's Area | Talairach Coordinates | | | T value |
|------------------------------|-------|--------------------|-----------------------|-----|-----|---------|
| | | | x | y | z | |
| Areas of increase | | | | | | |
| Medial Prefrontal | left | 9 | -8 | 56 | 30 | 5.58 |
| | left | 10 | -14 | 65 | 17 | 4.78 |
| Anterior Cingulate | right | 24 | 4 | 30 | 17 | 5.27 |
| | | 33 | 0 | 20 | 21 | 3.17 |
| Inferior Occipital | right | 18,19 | 50 | -76 | -1 | 4.98 |
| Middle Temporal | right | 39,19 | 48 | -73 | 17 | 4.95 |
| Superior Parietal | left | 7 | -22 | -49 | 61 | 3.83 |
| Areas of decrease | | | | | | |
| Hippocampus | right | | 32 | -33 | -2 | 6.93 |
| Cerebellum, Uvula | left | | -10 | -74 | -33 | 5.06 |
| Cerebellum, Culmen of Vermis | left | | -2 | -66 | -7 | 4.11 |
| Cerebellum, Tonsil | left | | -30 | -52 | -31 | 3.95 |
| Pons | | | 16 | -22 | -19 | 4.98 |
| | | | 2 | -15 | -23 | 4.40 |
| Putamen | left | | -18 | 14 | -1 | 4.48 |

FIGURE 1. Statistical Maps of Increased Regional Brain Glucose Metabolism ($p < 0.001$, uncorrected, $k > 400$ voxels) in Patients with Panic Disorder ($N = 12$) Relative to Normal Control Subjects ($N = 22$)

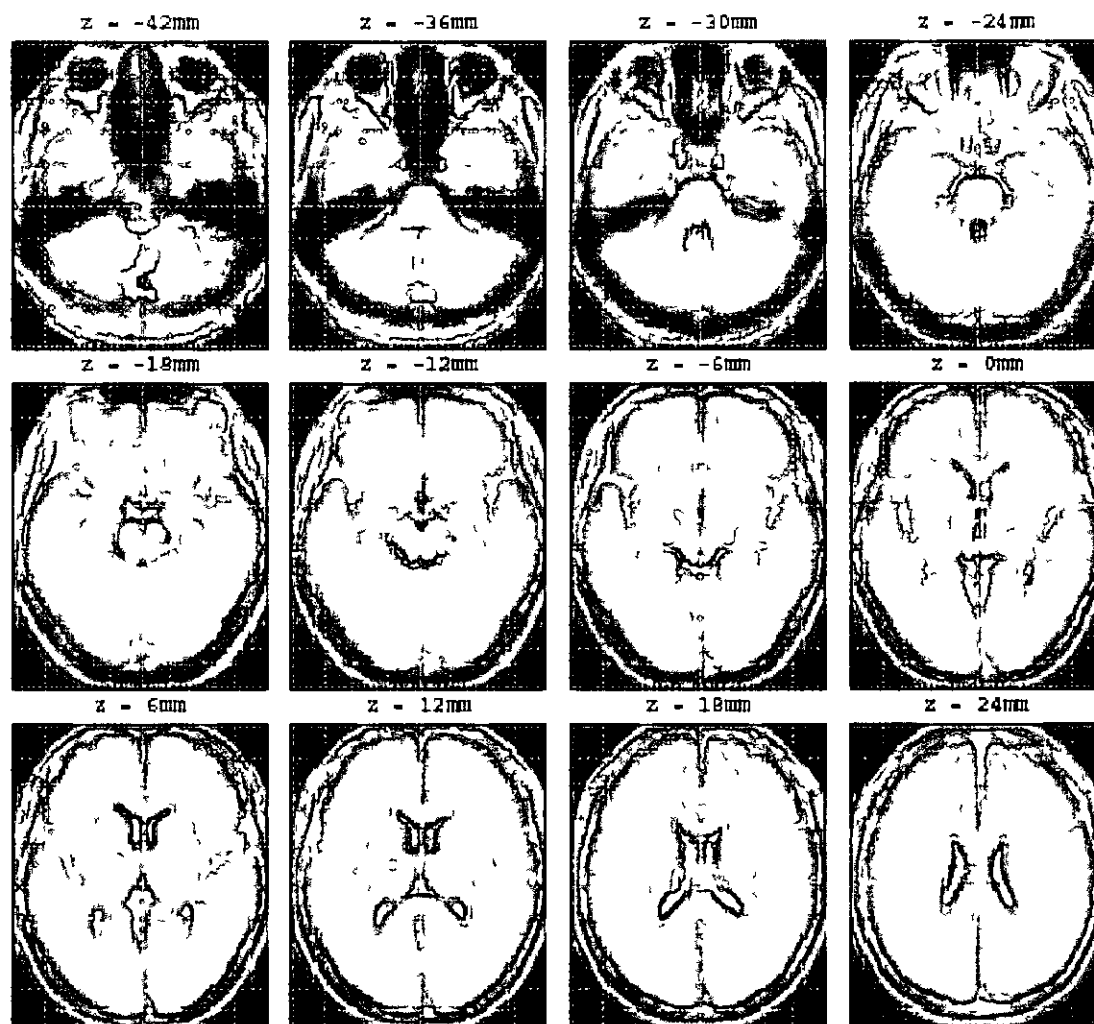


FIGURE 2 Statistical Maps of Increased Regional Brain Glucose Metabolism Change ($p < 0.01$, uncorrected, $k > 100$ voxels) in Panic Disorder Patients (N=11) after Successful Cognitive-Behavioral Therapy

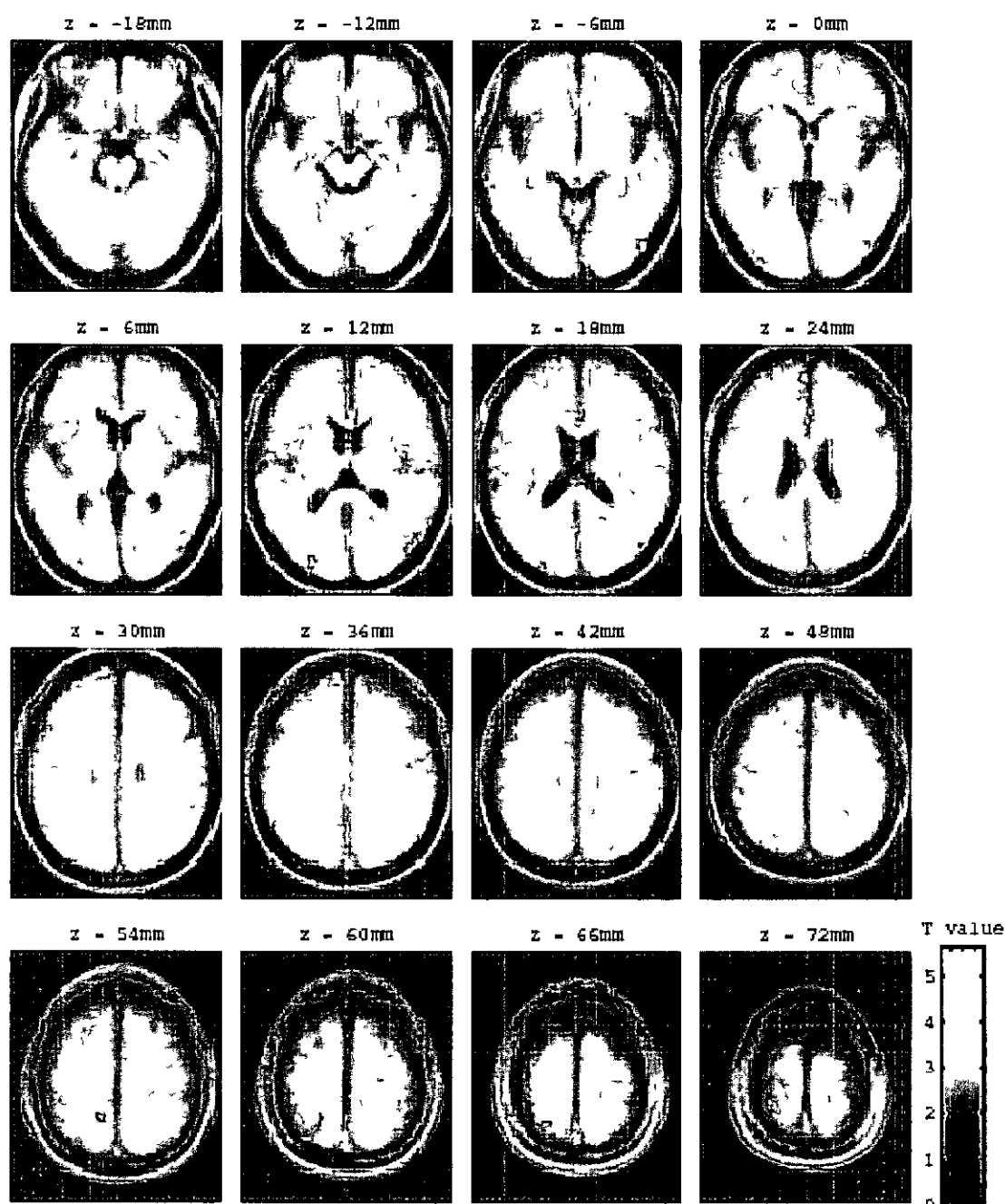


FIGURE 3. Statistical Maps of Decreased Regional Brain Glucose Metabolism Change ($p < 0.01$, uncorrected, $k > 100$ voxels) in Panic Disorder Patients ($N = 11$) after Successful Cognitive-Behavioral Therapy.

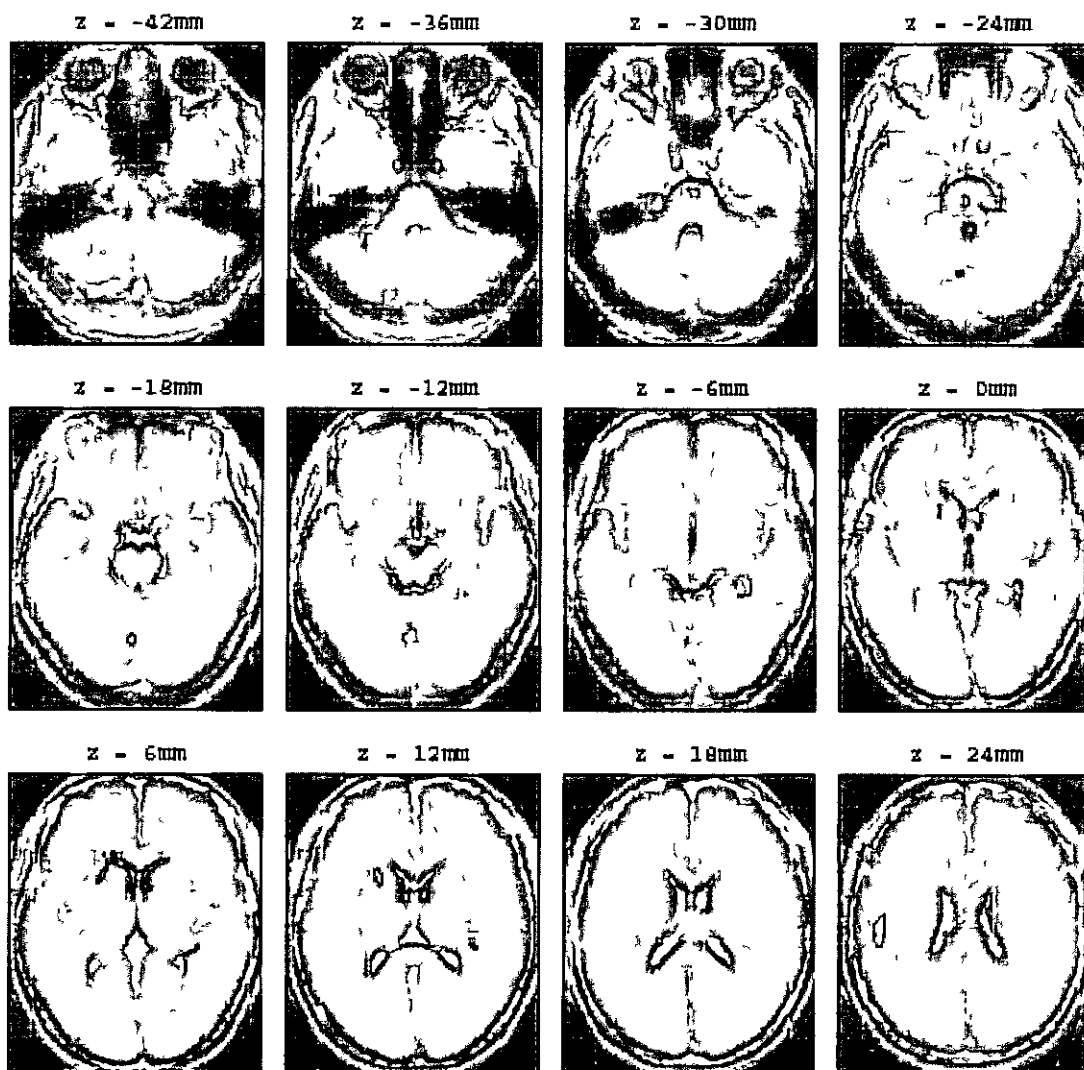
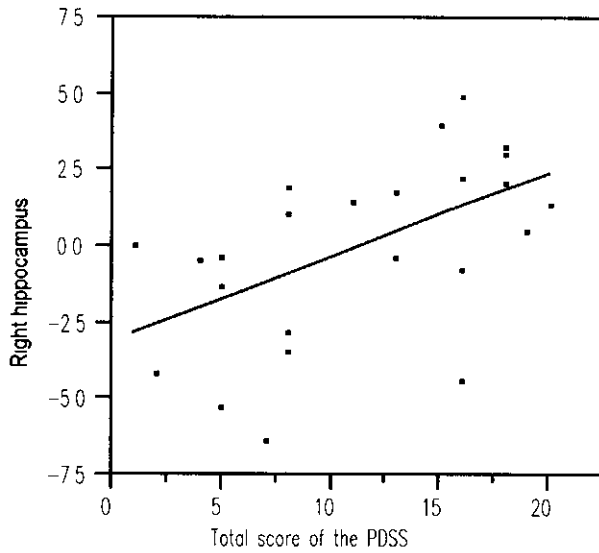
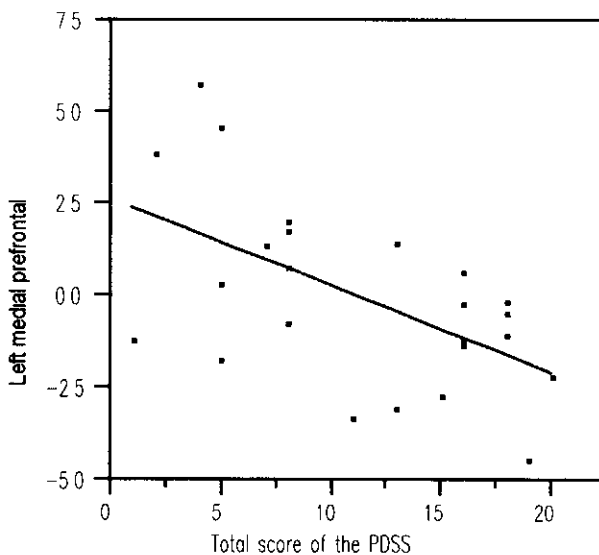


FIGURE 4. Regional Glucose Metabolisms in the Right Hippocampus and the Left Medial Prefrontal Cortex Correlations with Panic Disorder Severity



(A) Correlation between the total score of the PDSS and the normalized glucose uptake in the right hippocampus (Tarairach coordinates, $x=32$, $y=-33$, $z=-2$) ($r=0.542$, $p=0.0062$)



(B) Correlation between the total score of the PDSS and the normalized glucose uptake in the left medial prefrontal (Tarairach coordinates, $x=-8$, $y=56$, $z=30$) ($r=-0.562$, $p=0.0043$)

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

NIRS によるパニック障害の画像研究

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
研究協力者 穂吉條太郎 大分大学医学部脳 神経機能統御講座

研究要旨 我々は、近赤外線測定装置を用いてパニック障害における前頭葉の機能について調べた。視覚刺激システム International Affective Picture System (IAPS) を被験者に提示し前頭葉の O₂Hb の変化を調べた。Spider と Snake Picture では左側前頭葉でパニック障害患者はコントロールに比べて有意に O₂Hb が低下していた。このことは、パニック障害における前頭葉の機能変化を示唆している。

A 研究目的

最近感情的な変化が前部前頭葉の機能を変化させることが報告されている。また前頭葉の機能の非対称は、感情の変化と関連しているとの指摘もある。パニック障害でも同様のことが指摘されているので我々は近赤外光を用いてパニック障害に前頭葉の機能変化を調べるために研究を行った。

B 研究方法

対象は DSM-IV 診断にてパニック障害と診断された患者および健康正常人である。すべて右利きの人を対象とした。測定は、すべて 24℃、湿度 50% の遮音された部屋でおこなった。測定時間は 10 時から 17 時の間に行った。測定装置は NIRO-300（浜松フォトニクス）を用い、照射点と検出点の間の距離は 50mm にし Ten-Twenty 法で Fp1, Fp2 に装着固定した。酸素ヘモグロビンである O₂Hb、還元型ヘモグロビン HHb、酸化還元チトクロームオキシゲナーゼである CtOx、組織酸素化指標である TOI を測定した。画像刺激として IAPS を用いた。IAPS は、Emotionally Neutral Picture として

Mushroom Slide, Emotionally Relevant Picture として Erotic Slide, Anxiety Relevant Picture として Spider と Snake Picture Slide を用いた。また画像刺激後の自記式不安評価として State と Trait Anxiety Inventory (STAI) を用いて状態不安(state)と特性不安(trait)を測定した。

C 研究結果

パニック障害患者は、コントロール比へて有意に状態不安得点および特性不安得点が高かった。Spider と Snake Picture では左側でパニック障害患者はコントロールに比べて有意に O₂Hb が低下していた。右側では有意な差はみられなかった。左前頭葉におけるコントロール、パニック障害における Mushroom, Erotic と Spider, Snake Picture の比較ではコントロールにおいて Erotic および Spider Picture は Mushroom Picture に比べて有意に増加していた。しかしパニック障害では有意な変化を示さなかった。パニック障害患者の STAI の状態不安および特性不安の値は、いずれも健康正常人に比べて有意に増加していた。

D E 考察 結論

このことはパニック障害患者が、通常から不安が強かつ情動に関連した画像刺激によって不安を惹起しやすいと考えられる。Erotic および Spider Picture 画像刺激では、パニック障害患者では、コントロールに比較して左前頭部の O₂Hb を有意に低くかった。これらの結果はパニック障害では、左の前頭部の機能は機能亢進から天井効果のため低下していると考えられる。Gorman らは、パニック障害の患者はヘースメントおよび安静時より覚醒的であるとの報告がある。またPET研究では、イミプラミン服用中の患者は、コントロールに比べて右に比べて左の前頭葉の脳血流が低下しているとの報告がある。この結果はわれわれの報告と左前頭葉機能低下で一致する。

G 研究発表

1 論文発表

Ise K, Akiyoshi J, Horinouchi Y, Tsutsumi T, Isogawa K, Nagayama H
Association between the CCK-A receptor gene and panic disorder Am J Med Genet 118B 29-31, 2003

Isogawa K, Fujiki M, Akiyoshi J, Tsutsumi T, Horinouchi Y, Kodama K, Nagayama H
Anxiety induced by repetitive transcranial magnetic stimulation is suppressed by chronic treatment of paroxetine in rats Pharmacopsychiatry 36 7-11, 2003

Akiyoshi J, Hieda K, Aoki Y, Nagayama H
Frontal brain hypoactivity as a biological substrate of anxiety in patients with panic disorders Neuropsychobiology 47 165-170, 2003

Matsushita H, Akiyoshi J, Kai K, Ishii N,

Kodama K, Tsutsumi T, Isogawa K, Nagayama H

Spatial memory impairment in OLETF rats without cholecystokinin - A receptor Neuropeptides 37 271-276, 2003

Isogawa K, Akiyoshi J, Tsutsumi T, Kodama K, Horinouchi Y, Nagayama H

Anxiogenic-like effect of corticotropin-releasing factor2 antisense oligonucleotide infused into rat brain J Psychopharmacology 17 409-413, 2003

Horinouchi Y, Akiyoshi J, Nagata A, Matsushita H, Tsutsumi T, Isogawa K, Noda T, Nagayama H

Reduced anxious behavior in mice lacking the CCK2 receptor gene

Eur Neuropsychopharmacol 14 157-161, 2004

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

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

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

研究協力者 井上雄一 財団法人神経研究所附属睡眠学センター

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

研究要旨

慢性期の比較的重症度の高いパニック障害 (PD) 患者 9 名 (男性 女性=7 2、平均年齢 37.8 ± 9.3 歳、平均罹病期間 5.8 年) ならびに健常対照者 10 名 (全員男性、 37.4 ± 12.4 歳) を対象として、安静臥床時と head up tilt (HUT) 時各 5 分間の心電図時系列データから心電図 R-R 間隔変動パワースペクトル (PS_{R-R}) を算出するとともに、 $[^{123}\text{I}]$ MIBG 心筋シンチグラフィ検査を施行し、前者により洞結節における交感神経/副交感神経機能のバランスを、後者により心筋レベルでの交感神経機能を評価した。

その結果、 PS_{R-R} における副交感神経/交感神経活動の相対比を示す低周波成分/高周波成分比は、安静時、HUT 時ともに対象二群間で差がなかった。一方、 $[^{123}\text{I}]$ MIBG 心筋シンチグラフィでの MIBG の集積は、早期像 (MIBG 静脈内投与 15 分後)、後期像 (同 4 時間後) とともに PD 患者群の方が低く、MIBG の洗い出し率 (WR) は患者群の方が有意に高かった。この結果からみて、慢性化した PD では少なくとも交感神経機能の亢進状態は存在せず、むしろ心筋レベルでは交感神経活性は低下しているものと判断され、このことが PD での心血管合併症発現リスクと関係している可能性があるものと考えられた。また、このような現象の背景として、PD 罹病に伴う慢性的なカテコラミン分泌の亢進により、 β -受容体の down regulation が生じている可能性が推測された。

A 研究目的

パニック障害 (PD) においては、本疾患が発作性自律神経障害を主症状とすることから、自律神経機能を定量評価して本疾患での発作発現に関わる中枢性の自律神経調節機構を調べるという視点からの研究が数多く行われている¹⁾。また、近年では、本疾患において、心臓血管障害のリスクが上昇し²⁾、しかもこ

れによる死亡率が一般人口よりも高いことが明らかにされ³⁾、その原因の一つとして自律神経機能の関与が推測されている⁴⁾。このため、PD の臨床生理研究では主に心臓交感神経—ないし迷走神経心臓枝機能—ないし両者のバランスを推測できるような検査手技に関心が寄せられている。1990 年代以降のこの方面の研究では、心電図 R-R 間隔変動パワースペク

トル解析（PS_{R-R}）が主体になっている。この方法は、時間分解能に優れかつ侵襲が少ないという長所がある。しかし、PS_{R-R}では呼吸性変動を表し副交感神経機能の影響が大きいとされる高周波成分だけでなく、圧調節反射性成分を反映し交感神経機能の指標になるとされる低周波成分も副交感神経機能の影響を強く受けるため、両者の比を算出して交感神経/副交感神経の相対比の指標とする方法が定着してはいるものの^{5,6,7)}、分離定量性という点で問題があることは否定できない。このため、心血管合併症リスクか、冠血管ないし心筋機能に関わる交感神経活動に影響を受けることを考えると、心臓交感神経についての選択性の高い検査手法の応用が必要であると考えられてきた。本研究ではこの点を考慮し、従来行われてきたPS_{R-R}とともに、交感神経活動の選択的な定量性に優れ心筋自体の交感神経機能ならびに微細な交感神経調節機能を鋭敏に検出する^{[¹²³I] MIBG}心筋シンチグラフィ検査^{8,9)}を併用して、PD患者での心臓交感神経活動に焦点を当てた検討を行い、本疾患病態の自律神経機能に及ぼす影響について考察を加えた。

B 研究方法

当院通院治療中の、DSM-IVの空間恐怖を伴うPDの診断基準を満たす患者（男性 女性=7 2、平均年齢 37.8±9.3歳）と、健常対照者（全員男性、37.4±12.4歳）である。対象患者の平均罹病期間は 5.8±1.3年で、Sheehanの重症度分類¹⁰⁾では、grade 5が5名、grade 6が3名、grade 7が1名であ

った。対象被験者においては、糖尿病、甲状腺疾患、心疾患の既往、安静臥床時の心電図所見ならびに心エコーで異常はみられず、

[¹²³I] MIBG心筋シンチグラフィに影響を及ぼす可能性のある抗うつ薬をはじめとする薬剤の服用^{11,12)}、立位負荷試験における起立性低血圧も無かった。またPD治療のために投与中であつたベンゾジアゼピン製剤に関しても、全例か体内消失半減期が短いalprazolam¹³⁾を使用中であつたが、これについても実験検査前5日間にわたって、投与を中止した。

対象者には、検査当日のカフェイン飲料の摂取、喫煙を禁止した。 [¹²³I] MIBG心筋シンチグラフィは標準的な方法⁹⁾を用い、朝10時に安静状態で 111MBqを右肘静脈より静脈内投与し、15分後（早期像）および4時間後（後期像）にSiemens社製 multispect 3ガンマカメラでプラナー正面像を撮影した。撮影条件は低エネルギー用高分解能コリメーターを装着し 256×256ピクセル、収集エネルギー幅 159KeV、±20%、プリセット時間 5分の設定を用いた。プラナー正面像では、早期像および後期像においてそれぞれ左室心筋すへてを囲む領域(H)と上縦隔(M)に関心領域(ROI)を設定し、各ROIのピクセルあたりの平均カウントを求め、心筋 上縦隔集積比 (heart to upper mediastinum average count ratio, H/M)を算出した。また心臓でのMIBGクリアランスを示す洗い出し率 (wash out rate WR)を算出した。

また、対照被験者については、 [¹²³I] MIBG静注前に、安静 30分の後に、過去のわれわれの方法と同様の手技により、PS_{R-R}計測を行っ

た。その施行にあたっては、呼吸リズムを一定に統制（0.25Hz）した状況下で、安静覚醒臥床時、圧受容体刺激となる70度のhead up tilt (HUT) 時それぞれ5分間における心電図を連続記録し、その信号をA/D変換して、200Hzのサンプリング周波数でデジタル記録し、すべてのR波をfast peak detection algorithmにて検出した後、アーチファクト処理した時系列データについてMEM calcを用いて最大エントロピー法によるスペクトル

分析¹⁴⁾を行った。これにより、高周波成分（HF 0.15~0.50Hz）、低周波成分（LF 0.05~0.15Hz）、超低周波成分（VLF 0.01~0.05Hz）の絶対値パワー、LFとHFのハワー比（LF/HF）を算出し^{5,6,7)}、両群間での比較を行った。（倫理面への配慮）

本研究計画は、神経研究所倫理委員会での審議において採択され、被験者には研究の主旨を説明した上で、文書同意を得た。

C 研究結果

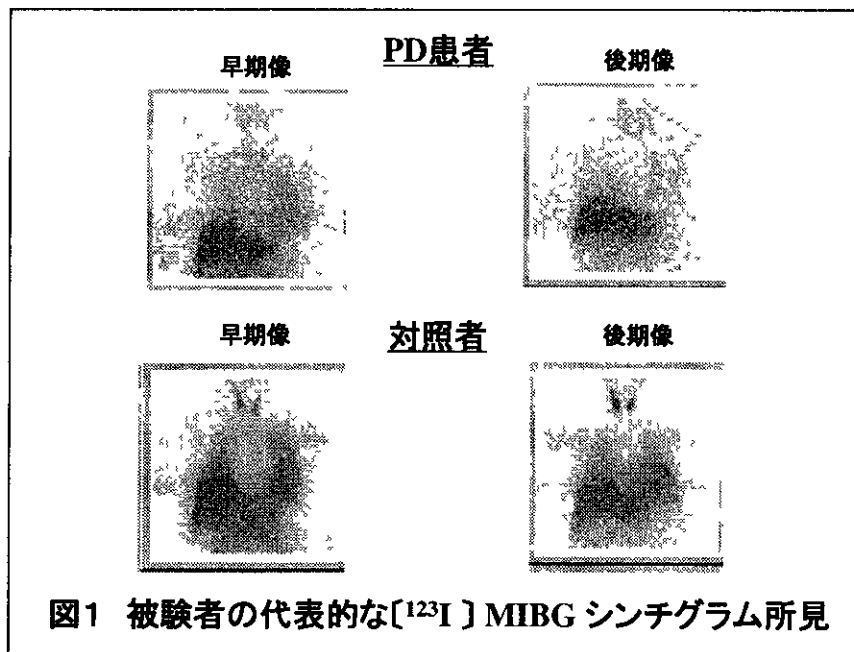


図1 被験者の代表的な^[123I]MIBGシンチグラム所見

PD症例、対照健常者の代表的な^[123I]MIBG心筋シンチグラフィ所見を示す（図1）。図1に示したように、PD患者群では、局在の不明瞭な集積低下が多く認められた。早期像と後期像でのM/H、WRについて検討したところ（図2）、早期、後期ともに、M/HはPD患者群の方が有意に低値を示しており、WRについては、PD患者群の方が有意に高値を示していた。

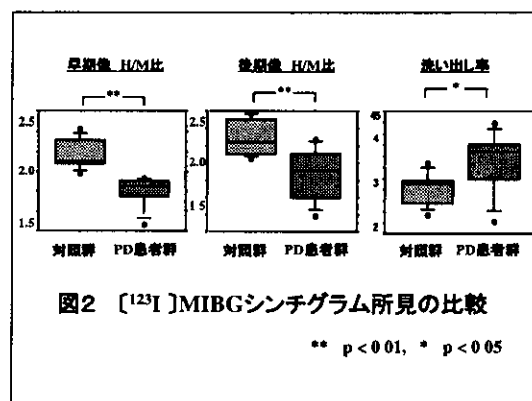


図2 ^[123I]MIBGシンチグラム所見の比較

** p < 0.01, * p < 0.05

また、 PS_{R-R} に関しては、安静臥床時 HUT 負荷いずれについても、両群間での差はみられなかった（図3、図4）。

| | PD患者群(n=9) | 対照群(n=10) | p 値 |
|-------------------------|--------------|-------------|--------|
| R-R間隔 | 1006.6±70.1 | 918.3±32.6 | 0.4142 |
| VLF(msec ²) | 1519.1±704.0 | 625.8±105.9 | 0.8065 |
| LF(msec ²) | 562.6±212.5 | 432.3±145.5 | 0.6242 |
| HF(msec ²) | 683.2±286.8 | 510.7±238.7 | 0.8065 |
| LF/HF | 1.66±0.56 | 1.75±0.44 | 0.8065 |
| 値は平均値±標準誤差 | | | |

| | PD患者群(n=9) | 対照群(n=10) | p 値 |
|-------------------------|--------------|-------------|--------|
| R-R間隔 | 811.1±34.3 | 775.2±16.4 | 0.4142 |
| VLF(msec ²) | 1546.2±792.8 | 741.2±201.2 | 0.2530 |
| LF(msec ²) | 635.5±142.7 | 309.4±67.3 | 0.1208 |
| HF(msec ²) | 245.9±100.6 | 80.5±18.8 | 0.1416 |
| LF/HF | 5.24±1.52 | 4.74±0.85 | 0.8703 |
| 値は平均値±標準誤差 | | | |

D 考察

先に述べたように、PD 患者の PS_{R-R} 研究においては、単時点での所見に関しては健常者と差が無いとするもの¹⁵⁾、健常者に比へて LF/HF が上昇しており、交感神経活動の相対比が上昇しているとするもの^{16,17)} があるか（総して HUT 負荷時の方が健常者との差が顕在化しやすいようである）、本研究結果では安静臥床時、HUT 時ともに PD 患者群と健常対照者の間で差が無く、われわれが過去に同一の手法を用いて、罹病初期の PD 患者を対象として行った研究で得られた HUT 負荷時の PS_{R-R} 上昇¹⁸⁾ とも異なった結果となっており、PD 患者の交感神

経機能亢進仮説に対する否定的な結果となった。このような研究間の不一致の理由は明らかでないか、Hamada ら¹⁹⁾ は、抑うつ症状を合併した PD 症例では僧房弁逸脱症の合併が多く、しかもこの群では非抑うつ群に比へて心拍変動が低値を示したと述べている。すてによく知られているように、PD での抑うつ症状が罹病慢性化による疲弊現象の結果生じる可能性があることを考えると、PD での自律神経活動は重症化ないし罹病の長期化の影響を受ける可能性があるものと推測される。すなわち、病初期では交感神経活動ないし反応性上昇が存在するものの、長期化するにつれて交感神経機能亢進状態に暴露される期間が長くなるにつれて交感神経機能の down-regulation が生じ、 PS_{R-R} も抑制される可能性が考慮される。この点から考えると、以前の病初期 PD 患者（すべて発症後 2 年以内）を対象として行った研究に比べて本研究対象患者での罹病期間が明らかに長く、重症度も高い症例が多かったことか、研究間の結果の差につながっているのかもしれない。

一方、 $[^{123}I]$ MIBG 心筋シンチグラフィの結果では、早期像、後期像ともに MIBG の心筋への集積減少が確認されるとともに、神経外への溢れ出し (spill over) を示す WR の増加が存在することが確認され、心筋の交感神経活性が低下しているものと判断された。この結果を解釈する上では、本所見が心臓にいたるまでの交感神経心臓枝の機能障害によるのか、心筋自体の交感神経分布もしくは心筋障害の結果なのかについて検討する必要がある。現時点では、これを判別することは困難

たか、対象となった空間恐怖回避を伴う慢性化したPD患者においては、長期間カテコラミン分泌亢進状態に暴露されている可能性があること²⁰⁾、MIBG集積低下が心臓の器質的な障害だけでなくストレス状況下でも発症する可能性がある²¹⁾ことを考えると、カテコラミン心筋症類似のメカニズムを想定することができよう。すなわち、カテコラミン分泌亢進が続くうちに β -受容体の down regulation をもたらす結果、MIBG集積が減少する可能性があると思われる。この仮説を証明するためには、PD患者での発作間歇期ならびに発作時のカテコラミンを測定すること、²⁰¹Tl心筋シンチグラフィを行って心筋障害の有無について確認すること、冠血流障害の有無を調べる必要がある。

本研究は対象例の少ない preliminary studyではあるが、慢性PD患者において洞結節機能を反映するPS_{R-R}検査では正常所見か、心筋自体での交感神経機能では低下所見が認められた。この両所見の関係を明らかにすることも、今後必要になってくると思われるが、心筋障害がPD病態で起こりうるならば、冒頭に述べたような本疾患の心疾患合併率上昇の原因になる可能性があり、今後さらに対象例を増やして、その詳細を明らかにしたいと考えている。

E 結論

慢性期のPD症例では、心臓交感神経機能は低下傾向にある可能性がある。これは、基本病態を表しているのではなく、罹病に伴う二次的变化ではないかと推測される。

F 健康危険情報

PD患者では、心筋の交感神経活性が低下している可能性があり、このことは本疾患での心血管合併症発現リスク上昇と関係している可能性がある。

G 研究発表

1 論文発表

論文

Nomura T, Inoue Y, Mitani H, Kawahara R, Miyake M, Nakashima K. Visual hallucinations as REM sleep behavior disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorder* 18(7) 812-817 2003

Satoh K, Mishima K, Inoue Y, Ebisawa T, Shimizu T. Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan. *Sleep* 26(4) 416-417 2003

Doi Y, Inoue Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M. Periodic leg movements during sleep in Japanese community-dwelling adults based on the assessments of their bed partners. *Journal of Epidemiology* 13(5) 259-265 2003

Mukai J, Inoue Y, Honda Y, Takahashi Y, Ishii A, Satoh K, Nanba K. Clinical characteristics of essential hypersomnia syndrome. *Sleep and*

- Biological Rhythms 1(3) 229-231 2003
2003
- Kanbayashi T, Inoue Y, Kawanishi K, Takasaki H, Aizawa R, Takahashi K, Ogawa Y, Abe M, Hishikawa Y, Shimizu T CSF hypocretin measures in patients with obstructive sleep apnea Journal of Sleep Research 12(4) 339-341 2003
- 井上雄一 高齢者の睡眠時呼吸障害—その疫学的意義と対策— Geriatric Medicine (老年医学) 41 430-436 2003
- 井上雄一 さまざまな睡眠障害 Aging & Health 12 (1) 14-17 2003
- 向井淳子, 井上雄一 睡眠障害の考え方と対応 救急 集中治療 15(5) 459-470 2003
- 今井兼久, 井上雄一, 九里友和, 難波一義, 新井平伊 睡眠相後退症候群に合併した恐怖性入眠時幻覚の1例 精神科治療学 18 (5) 601-607 2003
- 井上雄一 睡眠相後退症候群 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ 39 141-144 2003
- 井上雄一 睡眠相前進症候群 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ 39 145-149 2003
- 井上雄一 睡眠時ハニノク障害 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ 39 226-229
- 井上雄一 臨床医はとんな時に多剤を併用しているか? 精神科治療学 18(8) 934-938 2003
- 井上雄一, 小池茂文 不眠への総合的なアプローチ ②隠れた病気に注意 Nursing Today 18 (11) 30-32 2003
- 井上雄一 断眠療法 臨床雑誌「内科」 92 (4) 702-706 2003
- 井上雄一 睡眠時無呼吸症候群の社会的影響 予防時報 215 42-48 2003
- 井上雄一 睡眠時無呼吸低呼吸症候群の診断 治療 日本醫事新報 4147 95-96 2003
- 井上雄一 むずむず脚症候群を考える【特集】睡眠障害を探る ⑧ すいみん ing 8 2-7 2003
- 井上雄一, 小池茂文 睡眠障害への対応 診療研究 392 5-13 2003
- 井上雄一, 小池茂文 SASの診断—重症例の検出法を中心に— HOME CARE TODAY 7 (3) 26-33 2003
- 井上雄一 過眠症を呈する病態 Clinical Neuroscience 22 (1) 55-58 2004