

平成16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

パニック障害の治療法の最適化と  
治療ガイドラインの策定に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 久保木 富房

平成17（2005）年3月

平成16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

パニック障害の治療法の最適化と  
治療ガイドラインの策定に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 久保木 富房

平成17（2005）年3月

平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
パニック障害の治療法の最適化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

佐藤 典子 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

平安 良雄 横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門 教授

穂吉 條太郎 大分大学医学部脳・神経機能統御講座 助教授

塩入 俊樹 新潟大学医歯学総合研究科精神医学分野 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 部長

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

坂野 雄二 北海道医療大学心理科学部臨床心理学科 教授

竹内 龍雄 帝京大学医学部附属市原病院精神科 教授

野村 忍 早稲田大学人間科学学術院 教授

大野 裕 慶應義塾大学保健管理センター 教授

原井 宏明 独立行政法人国立病院機構菊池病院臨床研究部 部長

貝谷 久宣 医療法人和楽会 理事長

研究協力者

熊野 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

吉内 一浩 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 特任講師

西川 將巳 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

瀧本 禎之 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学

坂本 典之 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学

大谷 真 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学

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

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 財団法人長寿科学振興財団 リサーチレジデント

大西 隆 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部

吉田 栄治 医療法人和楽会赤坂クリニック 院長

梶木 直美 三重大学医学部精神神経科学講座

西村 幸香 三重大学医学部精神神経科学講座

黒木 実 三重大学医学部精神神経科学講座

西田 淳志	三重大学医学部精神神経科学講座
谷井 久志	三重大学医学部精神神経科学講座
梅景 正	東京大学保健センター精神科 講師
加藤 忠史	理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム チームリーダー
垣内 千尋	理化学研究所脳科学総合研究センター
五十川浩一	大分大学医学部精神神経医学教室 講師
堤 隆	大分大学医学部精神神経医学教室 助手
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
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 助手
木谷 知一	石川県立高松病院
花岡 昭	石川県立高松病院
陳 峻文	東海女子大学人間関係学部 講師
吉田菜穂子	早稲田大学生命医療工学研究所 助教授
Douglas Eames	Tokyo Cyber Clinic
河合 隆史	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
太田 啓路	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
柴田 隆史	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
山添 崇	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
藤澤 大介	桜ヶ丘記念病院・日本若手精神科医の会
橋本 加代	独立行政法人国立病院機構菊池病院
尾澤敬一郎	独立行政法人国立病院機構菊池病院
松岡 弘修	独立行政法人国立病院機構菊池病院
宮田 由香	独立行政法人国立病院機構菊池病院
岡嶋 美代	熊本大学大学院医学薬学研究部病態情報解析学
樋口 輝彦	国立精神神経センター武蔵病院 院長
清水 栄司	千葉大学大学院医学系研究院生体情報臨床医学研究部門 講師

# 目 次

## I. 総括研究報告書

- パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定 . . . . . 1  
久保木富房

## II. 分担研究報告書

1. パニック障害の脳機能異常の塩酸パロキセチン薬物療法による正常化  
—PETを用いた機能的脳画像解析— . . . . . 7  
佐藤典子、久保木富房、貝谷久宣、坂本典之、熊野宏昭、西川将巳、大谷 真、  
境 洋二郎、大西 隆、吉田栄治
2. 疫学、脳画像及び遺伝研究によるパニック障害治療への示唆 . . . . . 12  
岡崎祐士、梶木直美、西村幸香、黒木 実、西田淳志、谷井久志、佐々木司、  
梅景 正、垣内千尋、加藤忠史
3. パニック障害の疫学・分子遺伝学に関する研究 . . . . . 16  
佐々木 司
4. パニック障害における海馬・扁桃核容積の研究  
難治症例の薬物代謝に関わる遺伝子多型研究 . . . . . 18  
平安良雄
5. fMRI・近赤外線モニタによる脳血流検査、遺伝学的検査 . . . . . 20  
穂吉條太郎、五十川浩一、堤 隆
6. パニック障害の自律神経調節異常に関する研究 . . . . . 22  
塩入俊樹
7. 睡眠生理とパニック障害 特に閉塞性睡眠時呼吸障害との関係に注目して . . . . . 28  
井上雄一
8. パニック障害に対する定量脳波解析による検討 . . . . . 40  
長澤達也、菊知 充、木谷知一
9. 不安障害の脆弱性要因に関する事象関連脳電位法を用いた研究 . . . . . 47  
久保木富房、佐藤 徳、安田朝子、熊野宏昭
10. パニック障害患者の日常生活における自覚症状および生理機能の評価 . . . . . 54  
久保木富房、瀧本禎之、吉内一浩、坂本典之、熊野宏昭、貝谷久宣
11. パニック障害に対する認知行動療法プログラムの効果 . . . . . 57  
坂野雄二、陳 峻文
12. 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 . . . . . 61  
竹内龍雄
13. パニック障害治療用バーチャルリアリティソフトウェアの開発とその治療効果の検討 . . . . . 65  
野村 忍、吉田菜穂子、Douglas Eames、河合隆史、太田啓路、柴田隆史、  
山添 崇、貝谷久宣

1 4. パニック障害の受診経路に関する研究ならびに広場恐怖を伴わないパニック障害に関する 社会心理的介入に関するレビュー	70
大野 裕、藤澤大介	
1 5. 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	86
原井宏明、橋本加代、岡嶋美代、尾澤敬一郎、松岡弘修、宮田由香	
1 6. パニック障害の治療ガイドライン（平成16年度試案）	95
竹内龍雄、貝谷久宣、大野裕、樋口輝彦、越野好文	
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	<b>98</b>
<b>IV. 第一回班会議プログラム（9. 20. 2004）</b>	<b>102</b>
第二回班会議プログラム（3. 7. 2005）	104
<b>V. 公開講演会プログラム「パニック障害の最新治療」（12. 4. 2004）</b>	<b>106</b>

## パニック障害の治療法の最適化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

身体的要因の検討：脳機能・構造研究－①パロキセチンの二重盲検法による8週間の治療前後の脳グルコース代謝を、ポジトロンCT (PET) で検討：1名終了、2名進行中。②患者63名と健常者13名で、語流暢課題検査の効果を近赤外線酸素モニター (NIRS) で検討：患者では前頭部の血流変化なし。患者・健常者12名ずつで、「悲しみ」表情の動画への反応を機能的核磁気共鳴画像 (fMRI) で検討：島、楔前部の反応が患者群で大。③海馬・扁桃体の形態異常検討のため患者7名でMRI撮像。脳波研究－①未治療患者・健常者18名の比較で、患者群で前頭部半球間、両側頭部半球内のコヒーレンス値が低下。②健常者18名の前帯状皮質に起源を持つ事象関連電位で、不安障害になりやすい心理特性を持つ者は、体験にネガティブな価値を付与する傾向と合致する所見あり。自律神経研究－①映像負荷前後の圧反射、瞳孔対光反射で、自律神経調整能低下、副交感系機能異常あり。睡眠生理研究－①閉塞性睡眠時呼吸障害1352名と睡眠時パニック44名の比較で、前者がパニック障害にまで発展する例はごく少数のみ。遺伝子研究－①140例余のパニック障害および近縁疾患の罹患者から、血液資料、臨床・心理・背景情報を収集。②一卵性双生児不一致例2組を対象にして、DNAマイクロアレイ・マイクロビーズアレイによる解析を実施中。

心理的要因の検討：認知行動療法に関するもの－①認知行動療法＋薬物療法16名と薬物療法のみ8名を比較したところ、前者の方が、回避行動、心理行動面の全般的評定、主観的不安反応、パニック発作の頻度、パニック障害の重症度などで改善大。②バーチャルリアリティによるエクスポージャーを行うためのソフトウェア開発に着手。③日常生活下における自覚症状、活動度、不整脈出現の程度、自律神経機能を明らかにし、効果的な認知行動療法プログラムの開発に役立てるために、Ecological Momentary Assessment (携帯型記録装置を用いた評価法) による研究計画を策定。QOLに関するもの－①6ヶ月以上認知行動療法による治療を受けた32名を対象にして、ストレスコーピングの変化とQOL改善の関連を検討したところ、問題解決型対処ストラテジーの増加と逃避型対処の減少とともに、QOLの全般的改善あり。

治療システムの検討：①9ヶ所の精神科・心療内科開業医の実態調査で、パニック障害の診断は全ての施設で上位4位以内であった。②精神科受診経路に関する多施設研究を実施し、10施設のデータを集計した結果、パニック障害の症例数は少なく、精神疾患全般に関して身体科開業医で精神科受診の遅れが増大されていた。

治療ガイドラインの策定：先行研究のレビュー、臨床経験の整理などを通して、エキスパートコンセンサスによるプライマリケア医を対象にした治療ガイドラインを作成。

分担研究者氏名：所属施設・職名

大野 裕：慶應義塾大学保健管理センター  
教授

岡崎祐士：三重大学医学部精神神経科学講  
座教授

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

野村 忍：早稲田大学人間科学学術院教授

平安良雄：横浜市立大学大学院医学研究科  
精神医学部門教授

原井宏明：独立行政法人国立病院機構菊池  
病院臨床研究部部長

佐藤典子：国立精神・神経センター武蔵病  
院放射線診療部部長

穂吉條太郎：大分大学医学部脳・神経機能  
統御講座助教授

塩入俊樹：新潟大学大学院医歯学総合研究  
科精神医学分野助教授

佐々木司：東京大学保健センター精神科助  
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

貝谷久宣：医療法人和楽会理事長

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

因及び病態の重篤さを反映する諸変数を明  
らかにし、医療機関の利用状況や受診経路  
を検討し、これまでの治療研究の系統的レ  
ビューを行う。そして、薬物療法及び心理  
学的治療法のエビデンスに基づいた選択と  
実施を可能にし、質のよい治療を効率よく  
提供するための医療システムのあり方を提  
言し、以上の成果に基づいた治療ガイドラ  
インを策定することを目的とする。

パニック障害とは、突発的な不安発作を  
くり返し、その結果、また発作が起こるの  
ではないかと常に心配し（予期不安）、外出  
や乗物の利用ができなくなる（広場恐怖）  
精神疾患である。その罹患率は1～3%と非  
常に高率であり、思春期以降の労働人口で  
の発症が多い。そして、予期不安や広場恐  
怖の結果、外出できなくなったり仕事をや  
めざるを得なくなったりするなど QOL の  
低下が著しいが、約半数にうつ病を伴うこ  
とがさらにその傾向を強めている。また、  
パニック発作には、動悸、呼吸困難、めま  
いなどの強い身体症状が伴うため、患者の  
多くは、くり返し救急車を利用してプライ  
マリケア施設を含む内科や耳鼻科などの身  
体科を受診する。しかし、受診時には発作  
が治まっていることが多いことから診断が  
つきにくく、年余にわたって患者の生活が  
障害されるのみならず、無駄な医療費が費  
やされることになる。この疾患の治療を進  
歩させ予後を改善することは、以上よう  
な患者自身のみならず家族や社会にとつて  
の損失を解消するために喫緊の課題である。  
今年度は3年計画の1年目として、身体

A. 本研究の目的

本研究は、代表的なストレス性精神障害  
と見なされているパニック障害に対して、  
その発症や維持に関わる身体的・心理的要



的要因、心理的要因、治療システム、治療ガイドラインの検討のそれぞれの領域で、研究の準備と開始に取り組むことを目的とした。

## B. 研究方法

以下は、3年間の研究計画の内容である。

身体的要因の検討：神経系の機能異常と遺伝的要因の関与に焦点を絞り、先天的脆弱性及び病勢のそれぞれに関与する要因の明確化、薬物療法の効果に関わる要因の解明を行なう。PET で捉えられる治療前の機能異常が、薬物療法（実薬、プラセボ各群 10 名）、認知行動療法（15 名）でどのように変化するかを検討（佐藤、久保木、坂野、貝谷）。一卵性双生児不一致例 8 組を対象に、MRI 検査により罹患・非罹患双生児間の脳内各部位の容積の差を検討（岡崎）。以下はいずれも患者群、健常者群 15 名程度での比較とともに、病勢との関連も検討する。MRI で海馬と扁桃体の容積を検討（平安）。近赤外線酸素モニタと fMRI で恐怖条件付けや映像刺激負荷が前部前頭葉の血流に及ぼす影響を検討（穂吉、塩入、岡崎）。自律神経指標として映像負荷時の圧受容体刺激反射を連続的に測定（塩入）。イベント型心電図で日常生活下での心電図や自律神経機能を評価（久保木）。脳波の coherence 解析（長澤）、前部帯状回由来の事象関連電位と報酬との関連の検討（久保木）。睡眠中に発作を起こす症例の終夜睡眠ポリグラフィによる検討（井上）。次に、遺伝学的研究として、上記一卵性双生児不一致例を対象に、DNA

マイクロアレイ・マイクロビーズにより脳に発現する遺伝子の末梢血等における発現を検出（岡崎）。患者、非罹患対照者 500 名ずつを対象に相関解析を、罹患同胞 2 名以上を含む家系 100 組を対象に連鎖解析を実施し、症状に影響を及ぼす環境要因との関連も検討（佐々木、貝谷、穂吉）。薬物治療抵抗性の患者 50 例を対象に、薬物代謝に関わる遺伝子多型を検討（平安）。

心理的要因の検討：疫学的研究として、全国の健常者 1500 名程度を対象に精神科診断面接法によって本症の有病率と、先天的脆弱性に関わるパーソナリティ要因（不安過敏性、回避傾向など）、発症要因としてのストレス性要因（幼少時の外傷体験、ライフイベント、ストレス対処スタイル）、病勢を反映する症状・気分（不安・うつ）・QOL 低下などの関わりを調査（大野、竹内、原井、坂野）。維持要因としての学習の役割と介入点を明らかにするために、20 名程度の本症患者を対象にして認知行動療法による治療過程を詳細に解析（坂野、竹内）。さらに、治療対象者の範囲を広げるために集団認知行動療法プログラム（坂野）やバーチャルエクスポージャーシステムの開発（野村）。

治療システムの検討：複数の治療施設で医療費支払いの実態、レセプト・カルテ・質問紙の診断名の一致度、費用対効果などを検討し、医療の実態とアウトカムを明らかにする（原井）。15 の専門施設で受診経路の調査を実施（大野）。プライマリケア医師教育用ビデオの作成（竹内、貝谷）。

治療ガイドラインの策定：抗うつ薬、抗

不安薬、認知行動療法を対象として、その併用を含めた効果研究の系統的レビューに基づく治療ガイドライン第一版の作成（貝谷、竹内、大野、坂野）。上記全ての研究成果に基づいて治療ガイドライン第二版を策定（全員）。多施設共同で300名程度の患者を対象に、複数の治療法の併用効果や治療終了後の再発率も含めて検討するランダム化比較試験の立ち上げを行う（全員）。

（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ールを作成し、研究実施の各施設において倫理委員会で承認を受ける。実施時に文書によるインフォームドコンセントを得る。個人情報管理責任者のもとで厳重に保管され保護される。

### C. 研究結果

身体的要因の検討：脳機能・構造研究として、①PETを用いて、パロキセチンとそのプラセボの二重盲検法による8週間の治療前後の脳グルコース代謝の変化を見る研究を開始し、現在1名終了、2名進行中（佐藤、久保木、貝谷）。②NIRS、fMRIを用いて、様々な刺激が脳血流に及ぼす影響を検討：63名の患者と健常者13名を対象に語流暢課題検査の効果をNIRSで見たところ、健常者では認められる前頭部の血流変化が患者では認められなかった（岡崎）。患者・健常者12名ずつを対象に、「悲しみ」表情の動画に対する反応を見たところ、不快な

感情を処理する島、不安記憶を処理する楔前部の反応が患者群で大きかった（稚吉）。

③海馬・扁桃体の形態異常を検討するために、7名の患者からのMRIの記録を終了（平安）。脳波研究として、①未治療患者・健常者18名ずつを対象にして、コヒーレンス値の比較を行ったところ、患者群の方が前頭部の半球間、両側頭部の半球内で低下が認められた（長澤）。②18名の健常者を対象にして、前部帯状皮質に由来する事象関連電位による検討を行った結果、不安障害になりやすい心理特性を持つ者は、体験にネガティブな価値を付与する傾向と合致する所見を示した（久保木）。自律神経研究として、①映像負荷前後の圧反射、瞳孔対光反射を検討した結果、寛解後の患者においても自律神経の調整能の低下があり、副交感系の機能異常があることが示唆された

（塩入）。睡眠生理研究として、①閉塞性睡眠時呼吸障害例1352名、睡眠時パニック例44名の関連を見たところ、前者がパニック障害にまで発展する例はごく少数と考えられた（井上）。遺伝子研究として、①140例あまりのパニック障害および近縁疾患の罹患者から、血液資料、臨床・心理・背景情報の収集を行った（佐々木）。②一卵性双生児不一致例2組を対象にして、DNAマイクロアレイ、DNAマイクロビーズアレイによる解析を実施中（岡崎）。

心理的要因の検討：認知行動療法による介入に関するものとして、①認知行動療法＋薬物療法16名と薬物療法のみ8名を比較したところ、前者の方が、回避行動、心理

行動面の機能の全般的評定、主観的不安反応、パニック発作の頻度、パニック障害の重症度などで改善が大きかった（坂野）。②バーチャルリアリティによる診察室内エクスポージャを行うためのソフトウェア開発に着手した（野村）。③日常生活下における自覚症状、活動度、不整脈の出現の程度、自律神経機能を明らかにし、効果的な認知行動療法プログラムの開発に役立てるために、Ecological Momentary Assessment（携帯型記録装置を用いた評価法）による研究計画を策定した（久保木）。QOLに関するものとして、①6ヶ月以上認知行動療法による治療を受けた32名を対象にして、ストレスコーピングの変化とQOL改善の関連を検討したところ、問題解決型対処ストラテジーの増加と逃避型対処の減少とともに、QOLの全般的改善が得られた（竹内）。

治療システムの検討：①9ヶ所の精神科・心療内科開業医の医療実態の調査を行った結果、ストレス関連障害が最も多い診断名であり、パニック障害も全ての施設で上位4位以内に入っていた（原井）。②精神科受診経路に関する多施設研究を実施し、10施設のデータを集計した結果、パニック障害の症例数が少ない（211名中6名）こと、身体科開業医で精神科受診の遅れが増大されていることが明らかになった（大野）。

治療ガイドラインの策定：本年度は、本研究班の分担研究者数名が中心となり、先行研究のレビュー、臨床経験の整理などを通して、エキスパートコンセンサスによるプライマリケア医を対象にした治療ガイド

ラインを作成し、印刷物として配布可能な形にした（竹内、貝谷、大野、樋口、越野）。さらに、研究成果の社会への還元として、平成16年12月4日、これまでの研究班の研究成果の紹介とパニック障害に関する基本的知識の提供を目的として、千葉の幕張において一般講演会を開催した。そして、講演録を印刷・作成し、関連施設に配布可能な形とした（竹内、樋口、清水、貝谷）。

#### D. 考察

本研究は、身体的要因、心理的要因、治療システムのそれぞれについてのエビデンスを蓄積し、治療ガイドラインを策定することを目指している。そして、そのために、それぞれの領域で3年間の研究計画を立てて、研究を開始した。

研究の実施経過は、研究結果の項に記した通りであるが、概ね当初の予定通りに進行している。具体的には、身体的要因の検討では、脳機能・構造、脳波、自律神経、睡眠生理、遺伝子のそれぞれの課題に取り組み、心理的要因の検討では、認知行動療法による介入、ストレスコーピングとQOLの課題に取り組み、治療システムの検討では、精神科・心療内科開業医の医療実態、精神科受診経路の調査などに取り組んでいる。今年度は、当初の計画には無かった「前部帯状回由来の事象関連電位と報酬との関連の検討」、「バーチャルリアリティによるエクスポージャ治療プログラムの開発」などの課題を加えた。しかしその一方で、「健常者を対象にした精神科診断面接法による

本症有病率などの調査」の実施は、労力的・金銭的な面から実現が困難と予想され、

「複数の治療施設での医療費支払いの実態、レセプト・カルテ・質問紙の診断名の一致度、費用対効果などを検討」に関しては、個人情報保護法の施行と絡んで実施の困難が予想されることから、本研究の目的に照らしてその必要性を再検討中である。

これまでに得られたNIRS、fMRI、脳波を用いた研究結果、さらには昨年度の「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」での認知行動療法前後のPET検査、1組の不一致一卵性双生児におけるMRIによる脳構造の解析結果などから、パニック障害には、前頭前野、海馬、扁桃体などを中心とした機能・構造の異常があることが示唆されている。これに今後さらに薬物療法前後でのデータが加われば、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に関する基礎データが得られると考えられる。

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、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・マイクロビーズ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。

本疾患の病態が十分に解明されていないことや周囲の無理解のために、本症患者の

多くが社会生活を送ることに困難を生じ、QOLの低下のみならず、就業を続けられなくなる結果労働人口の減少も来している。そのような状況下で、本疾患の病態に脳の機能や構造の異常やさまざまな身体的異常が関わっている可能性が示されることは、「病気」として治療に取り組む必要性が患者本人にも周囲の人々にも理解されやすくなり、早期の治療導入や社会復帰を進める助けになると考えられる。そして、薬物療法のみならず認知行動療法の効果を明らかにすることで、治療の選択肢が広がり、さらに並行して治療システムの検討も進めることで、社会全体として一層効率的な治療体制を提供していけるものと考えている。

#### E. 結論

今年度は3年計画の1年目として、身体的要因、心理的要因、治療システム、治療ガイドラインの検討のそれぞれで、研究の準備と開始に取り組んだが、いくつかの課題ではすでに実質的な成果が上がった。

#### 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。

## パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

### パニック障害の脳機能異常の塩酸パロキセチン薬物療法による正常化 －PETを用いた機能的脳画像解析－

分担研究者 佐藤典子 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部部长  
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 坂本典之 熊野宏昭 西川将巳 大谷真 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  
大西隆 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部  
吉田栄治 医療法人和楽会赤坂クリニック院長

#### 研究要旨

本研究の目的は、脳内の微細な構造物の機能異常を検出できる高解像度 3 次元 (3D)FDG-PET 検査を用いて、DSM-IV分類に基づく広場恐怖を伴わないパニック障害 (300.01)または広場恐怖を伴うパニック障害 (300.21) 患者の病勢の盛んな時期の非発作時グルコース代謝の特徴を、薬物未投与の段階と、塩酸パロキセチンまたはプラセボによる薬物療法後の段階で評価し、疾患の病態及び薬物療法の治療機序を明らかにすることである。

プラセボ群 10 例、塩酸パロキセチン群 10 例の計 20 症例を、二重盲検法で割り付け、8 週間の薬物治療を行う。薬物治療の前後で FDG-PET 検査を行い、脳内グルコース代謝の変化を評価する。

我々が先行研究として行った「パニック障害の脳機能異常の認知行動療法による正常化－PETを用いた機能的脳画像解析研究」において、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グルコース代謝の亢進を認め、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。そのような認知行動療法の効果と、今回の薬物療法の効果の違いを比較検討する形でも、さらに研究を進めたいと考えている。

## A. 研究目的

パニック障害の原因は未だ完全には明らかにされていないが、近年の生物学的研究により脳の機能障害が大きな要因であり、抗うつ薬、抗不安薬などによる薬物療法が奏効することが示されている。扁桃体とその投射先である視床下部、脳幹、海馬、前頭葉などからなる恐怖ネットワークが病態の中心と考えられているが、これは恐怖条件付けを用いた動物実験の結果からの仮説であり、パニック障害患者を対象としたPETを含む脳機能画像検査での評価が期待されている。

パニック障害に対してPETを用いた研究は、グルコース代謝、脳血流、ベンゾジアゼピン受容体機能を検討したものなどが報告されているが、これまでに、扁桃体、視床下部、脳幹の機能異常を指摘したものは無く、主に海馬や海馬傍回など大脳辺縁系のグルコース代謝・脳血流の異常や、大脳皮質のベンゾジアゼピン受容体の機能低下が指摘されているものが散見されるのみで、しかも、これらの結果は一定でない。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の一つである塩酸パロキセチンは「パニック障害」に対する有効性が示され保険適応されており、一般臨床でも広く用いられている。

うつ病に対するSSRIであるフルオキセチンとプラセボでの治療前後のPETによるグルコース代謝の研究において、プラセボにおいても脳内代謝の変化が見られ、フルオキセチンは、プラセボ効果に、薬理作用

による変化が加わるとされている。そのため、塩酸パロキセチン薬物治療での変化の評価において、プラセボとの比較が必要である。

本研究では、脳内の微細な構造物の機能異常を検出できる高解像度3次元(3D)PETを用いて、DSM-IV分類に基づく広場恐怖を伴わないパニック障害(300.01)または広場恐怖を伴うパニック障害(300.21)患者の病勢の盛んな時期の非発作時グルコース代謝の特徴を薬物未投与の段階と、塩酸パロキセチンまたはプラセボによる薬物療法後の段階で評価し、疾患の病態及び薬物療法の治療機序を明らかにすることを目的とする。

我々が先行研究として行った「パニック障害の脳機能異常の認知行動療法による正常化—PETを用いた機能的脳画像解析研究」において、治療前の段階において、扁桃体、海馬などの大脳辺縁系に加え、視床、脳幹、小脳のグルコース代謝が亢進していた。そして、認知行動療法後には、扁桃体の代謝低下は認められなかったが、海馬や橋の一部で代謝が低下し、帯状回や前頭前野の一部で代謝亢進が認められたという、これまで報告のない興味深い所見が得られており、そのような認知行動療法の効果と、今回の薬物療法による効果の違いを比較検討する形で、さらに研究を進めたいと考えている。

## B. 研究方法

対象疾患は、DSM-IV分類に基づく広場恐

怖を伴わないパニック障害(300.01)または広場恐怖を伴うパニック障害（300.21）（以下 PD）とし、同意取得時、前 2 週間以内に 1 回以上のパニック発作もしくは症状限定発作が発現していることを条件とする。

年齢は 20 歳以上 65 歳未満、性別は不問、本人より同意取得が可能な患者を対象とし、精神病性障害、双極性障害、大うつ病、人格障害、自殺念慮、物質依存を合併している患者や、重篤な身体症状（心・肝・腎機能障害、造血器障害など）を有する患者は除外する。

募集方法は、都内のパニック障害専門のクリニック（医療法人和楽会心療内科・神経科赤坂クリニック）のホームページ広告および院内ポスター・チラシなどを利用し、治療者からの勧誘の形ではなく、「塩酸パロキセチンによる薬物療法とその前後での PET 検査」というプロトコルの概略（プラセボ使用の説明も含む）を公開した上で参加希望者を募る。

目標症例数は、塩酸パロキセチン群 10 例、プラセボ群 10 例の計 20 例を予定。

塩酸パロキセチンまたはプラセボは二重盲検法で無作為に割り付け、8 週間の薬物治療を行う。その前後で、PET 検査および、心理テスト、自律神経機能検査、血液検査などをあわせて行い、前のみ頭部 MRI を試行する。

薬物治療期間中は、第 1 週、第 2 週、第 3 週、第 4 週、第 6 週と定期的に外来にて、服薬状況および有害事象の評価を行う。

薬物は、1 日 1 回夕食後経口投与する。

最初の 1 週間は 1 錠（パロキセチン 10mg またはプラセボ）を経口投与し、十分な効果が得られた場合は、それ以降継続投与する。十分な効果が得られず忍容性のある場合は、以降 1 週間隔で 2 錠（パロキセチン 20mg またはプラセボ）、3 錠（パロキセチン 30mg またはプラセボ）と十分な効果が得られるまで増量する。十分な効果が得られた際にはその用量を継続し合計 8 週間投与とする。

第 8 週の時点で、2 回目の PET 検査および、心理テスト、自律神経機能検査、血液検査などを行い、有害事象等がなければ本研究参加期間は終了となる。研究終了後は、担当医と相談のうえ、引き続き通常の保険診療を受けることが出来る。

研究データの評価には以下の解析を行う。

1) 脳画像統計処理ソフトウェア (SPM99) を用いて、撮影データと性別・年齢をマッチさせた正常人データベースと比較することにより、治療前の状態で脳のどの部位でグルコース代謝の増加・低下が認められるかを明らかにする。

2) 治療群毎に治療後の状態ではどうかを検討し、十分に改善したケースでも異常が残存している箇所（パニック障害の素因と関わりがあると推定される脳内部位）を特定する。

3) 症状の改善度と、治療後における脳内各部位のグルコース代謝異常の残存の程度との相関分析を実施し、病勢の強さと関

連の深い脳内部位の特定を図る。

4) 心拍の周波数解析の結果と脳局所のグルコース代謝との相関分析を行い、覚醒度の亢進や自律神経症状の発現と関連の深い脳内部位の推定を行う。

5) 本研究における実薬群とプラセボ群との比較、および本研究による結果と、先に実施した認知行動療法による結果におけるグルコース代謝の変化を比較することによって、薬物療法と認知行動療法それぞれの作用機序の差異と共通性の推定を行う。

#### （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楽会の倫理委員会において、客観的な立場から承認を受けている。

また、研究参加者には十分な説明の上、全例、文書によるインフォームドコンセントを得る。

プラセボを服用する可能性がある点、および、その場合症状があまり改善しない可能性もある点を十分に説明した上で同意の得られた場合のみ、研究に導入する。

#### C. 研究結果

平成16年12月までに研究計画に沿って、研究の準備を進めた。

平成17年1月より、オンライン上、およびクリニック内ポスター・チラシにより研究参加者募集を開始した。

現在までに、8件の問い合わせがあり、1例を研究に導入し、8週間の薬物治療前後でのPET検査を終了した。

さらに1例は、面接時に薬物治療中であること意外は研究参加基準に合致したため、使用中薬物を中止して、現在経過観察中である。

1例は面接の結果、人格障害であったため、今回の研究対象とはならなかった。

その他5例は、メールでの問い合わせの段階で、うつ病の合併や薬物療法を中止できないなどの理由で、研究対象とはならなかった。

#### D. 考察

##### <期待される結果>

この研究の結果としては、大脳辺縁系及び視床、脳幹神経核の異常興奮が、治療開始前の時点で捉えられることと、塩酸パロキセチンによる薬物療法後に、認知行動療法ではグルコース代謝の低下が認められなかった扁桃体を含めた、大脳辺縁系、脳幹神経核といったセロトニン作動性抑制ニューロンの投影先におけるグルコース代謝低下が認められるものと予想する。

薬物療法と認知行動療法それぞれの前後でのグルコース代謝の変化を比較することによって、病気の発症や維持に関わる脳の機能異常の詳細が明らかとなり、より効果的な薬物療法及び心理学的治療そして両者の適切な併用法の検討など、今後のパニック障害治療の発展に貢献できることを期待している。

#### E. 結論

現在までに、1症例の測定を終え、1症例が研究導入前の経過観察期間である。



引き続き研究募集を継続し、研究参加基準を満たす症例につき、順次研究に導入していく方針である。

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, Matusda 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 該当するものなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当するものなし。

I. 参考文献

1) Jack M. Gorman, Justine M. Kent, Gregory M. Sullivan, Jeremy D. Coplan: Neuroanatomical hypothesis of panic disorder. Am J Psychiatry; 157:493-505, 2000

2) Bisaga A, Kats JL, Antonini A, Wright CE, Margouleff C, Gorman JM, Eidelberg D: Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. Am J Psychiatry 155:1178-1183, 1998

3) Nordahl TE, Stein MB, Benkelfat C, Semple WE, Andreason P, Zametkin A, Uhde

TW, Cohen RM: Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorders. Biol Psychiatry 44:998-1006, 1998

4) Helen S. Mayberg, J. Arturo Silva, Steven K. Brannan, Janet L. Tekell, Roderick K. Mahurin, Scott McGinnis, Paul A. Jerabek: The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am j Psychiatry 159: 728-737, 2002

5) 監訳日本精神神経学会：米国精神医学会治療ガイドライン パニック障害。医学書院，1999

6) 筒井末春，小山司，奥瀬哲，他：選択的セロトニン再取り込み阻害薬塩酸パロキセチンのパニック障害に対する臨床評価—第III相二重盲検群間比較試験—。薬理と治療 28(Suppl): s-295-314; 2000

## パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

### 疫学、脳画像及び遺伝研究によるパニック障害治療への示唆

分担研究者 岡崎祐士（三重大学医学部）

研究協力者 梶木直美、西村幸香、黒木 実、西田淳志、谷井久志（三重大学医学部）

佐々木司、梅景 正（東京大学保健センター）

垣内千尋、加藤忠史（理化学研究所脳科学総合研究センター）

#### 研究要旨

パニック障害は遺伝因と環境因が関与している。パニック障害の治療法を最適化するには、疫学研究知見と病態知見（脳画像知見）及び病因知見（遺伝的知見）の統合が必要である。本年度は、1,069人のパニック障害患者の受診後3～5年転帰とその予測指標、近赤外光スペクトロスコピー（NIRS）による脳機能を検討した。また、一卵性双生児パニック障害不一致例のリンパ芽球における遺伝子発現解析を行った。研究への協力は文書による同意を得て行った。性（女性）、精神疾患家族歴、症状数・抑うつ症状・予期不安・空間回避・生活障害が大なほど転帰は重症であった。発症から受診までの期間が長いと転帰は重症の傾向があった。100人以上のNIRSを計測したが、パニック障害患者群は前頭葉脳血流の課題負荷による増加は有意に少なかった。2組の一卵性双生児のリンパ芽球における遺伝子発現を、現在検査中である。

#### A. 研究目的

本研究は、パニック障害の最適な治療法や治療ガイドラインの開発を目的としている。そのためには、パニック障害の病態や病因の解明が必要である。分担研究者は、そのために本年度は、パニック障害の疾患としての性格を明らかにするためにまず転帰研究を行った。

さらにパニック障害の病態の座である脳の病態を近赤外光スペクトロスコピーnear infrared spectroscopy (NIRS) を用いて、前頭葉機能を賦活するといわれる課題負荷時の脳血流変化を測定した。また、分子病態

の解明のために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をDNAマイクロアレイによって調べ、罹患双生児と非罹患双生児間で異なる遺伝子を抽出しようとした。リンパ芽球に発現する遺伝子が脳内発現と関連しているとすると、発現が異なる遺伝子群の中にパニック障害罹患や罹患を免れることに関係する遺伝子（群）が含まれている可能性があるからである。

#### B. 研究方法

##### 1. 疫学研究

パニック障害専門クリニック（名古屋メンタルクリニック）を受診し、2004年9月1日で3年以上経過した、DSM-IVパニック障害患者1069人の転帰を郵送法により調べた。初診時には病歴基本情報の他、「パニック障害質問票」、うつ病質問紙「SDS 日本語版」が調査され、追跡調査時には、SDS 日本語版、「日常生活に関する質問紙」（服薬、喫煙、飲酒、家族歴）、パニック障害重症度（「Panic and agoraphobia scale」日本語版）、QOL（「Sheehan Disability Scale」日本語版）が調査された。

## 2. 課題負荷時の脳血流変化

52チャンネルNIRS装置（ETG-4000、日立メディコ）を用いて、前頭葉賦活課題といわれる語流暢検査（特定の平仮名を頭にもつ単語の言語報告）時における脳血流変化を計測した。同時にMINIによる症状評価とDSM-IV診断、重症度（PDSS 日本語版）、QOL（SDISS 日本語版）、抑うつ症状（SDS 日本語版）、IQ（WAIS-R 日本語版短縮版）を実施した。

## 3. 一卵性双生児不一致例の末梢血リンパ芽球の遺伝子発現の差異

未知遺伝子を含む遺伝子発現の罹患-非罹患双生児間差異をEBウイルスにより株化したリンパ芽球より取り出したtRNAをビーズマイクロアレイ（TAKARA）法に適用し、差異のある遺伝子群を抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、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、被験者には文

書による説明を行い、文書による同意を得て、人権に十分な配慮をもって実施した。

## C. 研究結果

### 1. 転帰研究

あらかじめ分かっていた追跡不能398人を除く671人に郵送し、転居先不明で返送105人、無回答335人を除く231からが回答が得られた。うち11人が回答拒否であったので、220人（32.8%）が調査に協力した。その結果、パニック障害患者の3-5年後の疾患重症度転帰は、女性、精神疾患家族歴有り、及び初診時の抑うつ状態、パニック障害症状数、予期不安、状況回避、生活障害度がそれぞれ重症なほど転帰も重症であった。また、発病から初診までの期間が長いほど転帰は重症の傾向があった。重症度転帰は初診時にかなり予測可能であることが分かった。これは、治療の見通しは初診時にすでにより可能であること、パニック障害予防策を考えるには、初診時より以前にパニック障害前駆群を見だし、予防的働きかけを実施する必要があることを示している。

### 2. 課題負荷時の脳血流変化

平成17年2月末日までにパニック障害患者80人と健常対照者13人を測定した。パニック障害患者のIQ及び単語の言語報告数はほぼ正規分布を示し、偏りのないサンプリングであることが推測された。また、語流暢課題時の脳血流変化は、健常対照者に比較して、前頭葉における増加が極めて乏しいことが明らかになった。対象と対照

者を追加し、次年度に詳しく解析する予定である。

### 3. 遺伝子発現の差異

今年度はパニック障害不一致一卵性双生児男性ペアとパニック発作を伴う社会不安障害不一致一卵性双生児女性ペアについて、ビーズアレイ法による双生児ペア内の遺伝子発現差異の検出を実施した。株化したリンパ芽球からの tRNA 試料の抽出・調整は 2-3 ヶ月を要し、さらにビーズアレイ法による発現差異解析はさらに 4 ヶ月近くかかる。現在ビーズアレイ法を実施中であり、5-6 月頃に結果が出る予定である。

### D. 考察

昨年度のパニック障害不一致一卵性双生児の MRI 脳画像からは、前頭葉体積の縮小（左>右）、海馬体積の縮小（左<右）、側脳室下角拡大（左>右）という所見が得られた。今回の前頭葉脳血流の賦活低下は概略対応する所見である。前頭葉を動員すべき課題の際に、脳血流による機能の支持がなければ、疲労しやすさを結果することは容易に推測される。パニック障害のこの脳血流動員の障害がパニック症候の何と関連する病態なのか、治療によって改善するのか、一旦発症すると予期不安や空間恐怖のように慢性的に存在するのか否か、薬物の影響はどうか、初発例の縦断的観察などは次年度の検討課題である。

疫学研究からは、パニック障害は初診時には、数年後の重症度がほぼ決定されていることが分かった。これは発症から初診ま

での期間が重症度と相関する傾向があるので、さらに症例を追加してこの傾向が真の現象か否か確認する必要がある。もしそれが真であるならば、初発 1 年以内に進行する病態生理が存在することになるので、この点の解明は治療上極めて重要である。また、発症早期から前駆期の存在の検討、及び病前特徴研究の必要性を検討すべきである。

### E. 結論

パニック障害は一旦発症するとその重症度は約 1 年後には固定的となる。したがって、そこに至る症状、病態生理が詳しく解明される必要がある。さらに、一卵性双生児のパニック障害不一致例を用いて、遺伝的脆弱性を共有していても発症する双生児と発症しなかった co-twin との遺伝子発現の差異を探る必要がある。その中に発症の条件、発症しない条件と関係するゲノム情報が含まれている可能性がある時対される。次年度はそのプレリミナリーな結果が得られる予定である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

岡崎祐士：パニック障害の生物学的研究の現状

一脳画像及び遺伝子研究の知見一。第 4 回パ