

ニック障害研究会, 2004年9月7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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

Ooki S, Okazaki Y, Asaka A: Characteristics of a Japanese Adult Twin Database of High School Graduates. *Twin Research* 7: 430-434, 2004

峯田 聖, 谷井久志, 岡崎祐士: 統合失調症の遺伝子治療. *心療内科* 8: 252-255, 2004

岡崎祐士, 峯田 聖, 谷井久志: 統合失調症の遺伝学. *脳神経疾患病態の分子生物学* (澤明編) 南山堂, 東京, 73-84, 2005

Tadafumi Kato, Kazuya Iwamoto, Chihiro Kakiuchi, Go Kuratomi, Yuji Okazaki: Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry*, 2005 in press

岡崎祐士, 伊藤 勉, 藤丸浩輔, 今村 明: FIGS(遺伝研究用間接家族診断). *分子精神医学*, 2005 印刷中

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 東京大学保健センター助教授

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 による相関解析を中心に関連遺伝子の解析を進める。平成 16 年度は血液試料ならびに臨床・心理・背景情報の収集を進め、140 例あまりのパニック障害および近縁疾患の罹患者（および一部その家族から）をリクルートした。今後さらに systematic に対象の収集を進める予定である。なお現段階では対象数は不十分ではあるが、試みとしてこれらの対象について、COMT 遺伝子多型 (Val 158 Met)、Dopamine Transporter (DAT) 遺伝子多型(rs40184)の case-control 比較を行った (Allele、genotype とも case-control 間に差を認めなかった)。また環境的要因の調査として、パニック発作出現の季節性について臨床記録をもとに調査を行った。パニック障害患者の一部で、明らかな発作の季節性変動が存在することが示唆された。

A. 研究目的

パニック障害は人口の 2% 以上をおかす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）を中心に行う。また罹患者同胞対（50 組以上）等による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。今年度は孤発例を中心に血液と臨床・心理・背景情報の収集を進めた。現段階の収集数では検出力は不十分だが、試みとして COMT (Val 158 Met)、DAT(rs40184)の case-control 比較も行った。なお環境的要因の調査として、パニック発作出現の季節性について臨床記録をもとに調査解析した。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協力して行っている。

C. 研究結果

今年度は、約 140 例のパニック障害（または近縁疾患）患者から DNA ならびに臨床・心理・背景情報を収集した。COMT と DAT 遺伝子の相関解析では case-control 間

でalleleやgenotype頻度に差を認めなかった。季節の影響については、患者ごとに夏、冬、あるいは夏冬両方、または季節の変わり目に発作が出現しやすいなど、季節性のパターンが異なっていた。

#### D. 考察と結論

1) 遺伝子研究では目標数の収集に向けて今後さらにsystematicにリクルートを進める。2) 個人ごとにパターンは異なるが、季節に関わる要因がパニック発作出現に影響することが示唆された。

E. 発表論文：梅景正、佐々木司 (2004) パニック障害の遺伝子研究. 心療内科 8: 224-9.

## 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

分担研究者 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

#### 研究要旨

本研究では、第1に高解像度のMRIを用いてパニック障害患者の海馬・扁桃体の形態解析を行う。現在7人の患者からMRIの記録を終了し、解析中である。第2はチトクローム P450 システムの遺伝子多型の解析である。現在試料採取の準備中である。

#### A. 研究目的

##### 1 MRIによる海馬・扁桃体容積変化

海馬・扁桃体は大脳辺縁系の中で記憶や情動において重要な役割を果たす組織である。脳組織代謝や血流を測定した神経画像研究で、パニック障害患者の扁桃体活動の変化が報告されている。本研究では海馬・扁桃体の形態的な変化があるかどうかに関して高解像度MRIを用いて3次的に解析する。

##### 2 パニック障害難治例における治療応答性の薬理遺伝学的背景の研究

薬物療法に対する反応性は疾患そのものの重症度だけでなく、薬物代謝や薬力学における個体差も関与していると考えられる。多くの抗うつ薬や抗不安薬は CYP2D6 や 2C19 を含むチトクローム P450 システムにより代謝される。これらの代謝酵素の活性にはそれぞれの遺伝子多型が関与することが知られており、多型の種類によっては酵

素活性が亢進し通常の投与量で十分な薬物血中濃度が得られない事もある。本研究では、薬物治療抵抗性のパニック障害患者の代謝酵素の遺伝子多型を検索する。

#### B. 研究方法

1 本研究ではパニック障害患者を対象とし1.5TのMRIによって高解像度の画像を記録し、解析用ソフトを用い海馬・扁桃体容積を定量的に測定する。結果は健常対象者と比較するのみでなく、パニック障害の重症度、罹病期間、治療反応性などの臨床所見との相関も検討する。

2 薬物治療抵抗性のパニック障害患者の血液を用いてチトクローム P450 ファミリーをはじめとする各種分子の遺伝子多型を検索し、これらの多型や酵素活性の多様性が治療抵抗性に関与している事を明らかにする。

（倫理面への配慮）

本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を得、結果は個人情報that特定できないように管理されている。

C. 研究結果

- 1 現在までに 10 人のパニック障害患者から同意を得て、7 人から高解像度 MRI を記録した。現在形態学的に、海馬・扁桃体の解析を行っている。
- 2 血液試料の収集の準備を進めている。

D. 健康危険情報

MRI 記録は身体に対する侵襲はなく安全である。採血も通常臨床で必要とする範囲内の採血であり、身体への影響はない。

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

### fMRI・近赤外線モニタによる脳血流検査、遺伝学的検査

分担研究者 穂吉條太郎 大分大学医学部精神神経医学教室  
研究協力者 五十川浩一 大分大学医学部精神神経医学教室  
堤 隆 大分大学医学部精神神経医学教室

#### 研究要旨

パニック障害の治療法の最適化の方法としてその病因を明らかにすることは重要である。そこで我々は、fMRI・近赤外線モニタによる脳血流検査、遺伝学的検査を用いてパニック障害の脳機能と遺伝学的研究をおこなった。fMRIは、パニック障害患者に対して「悲哀」「驚愕」ビデオ画像を見せ、その時に起こる脳機能の変化を調べるものである。近赤外線モニタでは、正中神経刺激を条件付けとして、その後再度刺激が来ることを告げ、予期不安をきたした時の脳機能を測定する。またベンゾジアゼピンと関連するGABAレセプターの遺伝子多型とパニック障害の関連研究を行う。

#### A. 研究目的

パニック障害における脳機能、遺伝学的検査による治療法最適化に向けた病因研究

左前部前頭葉の還元ヘモグロビンの増加がみられた。またGABAレセプターの遺伝子多型GABRA6とパニック障害の関連性は見出すことはできなかった。

#### B. 研究方法

パニック障害患者にfMRI・近赤外線モニタを用いて脳機能と遺伝学的検査をおこなう（倫理面への配慮）

大分大学医学部倫理委員会の許可は得ている

#### D. 考察

パニック障害では、島、楔前部および前部前頭葉の機能異常の可能性が示唆される。

#### C. 研究結果

fMRIにてパニック障害患者の左の島および楔前部領域の脳機能が亢進していた。近赤外線モニタでは、条件付け不安状態では

#### E. 結論

パニック障害では、fMRI・近赤外線モニタ等を用いた画像検査で脳内の機能異常があることから、今後これらの手段が治療法の最適化の新しい手段となる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamada K, Fujii I, Akiyoshi J, Nagayama H.  
Coping behavior in patients with panic disorder.  
Psychiatry Clin Neurosci. 2004 58:173-8.

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. 2004 14:157-61.

Isogawa K, Akiyoshi J, Kodama K, Matsushita  
H, Tsutsumi T, Funakoshi H, Nakamura T.  
Anxiolytic effect of hepatocyte growth factor  
infused into rat brain. Neuropsychobiology.  
2005;51:34-8.

2. 学会発表

井上真紀、穂吉條太郎、寺尾岳、青木貴孝、  
河野義久、下村剛 ビデオ画像によるパニック  
障害の fMRI 研究 第7回日本ヒト脳機能  
マッピング学会（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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

### パニック障害の自律神経調節異常に関する研究

分担研究者 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

#### 研究要旨

##### PDの自律神経機能の異常

##### (1) 血圧反射(baroreflex)の機能異常： $\rho_{max}$ を用いた検討

心拍数と血圧値の2変数間の関係性に着目することで、血圧変動から心拍変動までの相互相関係数の最大値である $\rho_{max}$ の経時的变化を、ビデオ映像負荷刺激時に計測し、PD患者のbaroreflex(圧反射)について検討した。その結果、ビデオ映像等の精神的負荷をかけると、PD患者群では、 $\rho_{max}$ の経時的变化が正常被験者に比して有意に遅れることが判明した。今回の患者群が完全寛解であったことを考えると、PDでは臨床症状の寛解時においても、自律神経系調節が弱いものと推測され、これらの機能異常がパニック障害での再発率の高さと関連している可能性がある。

##### (2) 血圧反射(baroreflex)の機能異常： $\tau$ (lag time)を用いた検討

(1)では、baroreflexの調節異常について、患者群が正常被験者群と比し、反応が遅れることが判明したので、新しい指標 $\tau$ (lag time)を用いて、映像負荷前後の安静時におけるbaroreflexの機能を調べた。尚、 $\tau$ については、交感神経優位とされるマイヤー波成分を抽出して検討した。その結果、患者群では $\tau$ が有意に短いことがわかった。このことは、PD患者ではbaroreflexに異常があり、それは交感神経系の機能障害の可能性があると判明した。

##### (3) 瞳孔対光反射の機能異常

瞳孔は自律神経系の機能をみるには格好の臓器とされている。しかしながら、これまでPDなどの不安障害患者の瞳孔機能について調べた報告はない。そこで、電子瞳孔計を用いて、映像負荷前後の安静時における瞳孔対光反射の機能を調べた。その結果、PD患者の瞳孔では、ビデオ映像という精神的負荷を与えることで、正常被験者と比べて副交感系の機能異常が生じている可能性があることが判明した。また、NC群では、視聴前は副交感神経の指標であるT2(最大縮瞳の1/2になるまでに要した時間)と、視聴後には交感神経の指標であるT5(最大縮瞳から瞳孔径が63%回復するまでの時間)と有意な関連性を示した。一方PD群では、不安の程度と瞳孔の各指標との関連性を認めなかった。

#### A. 研究目的

パニック障害(以下PD)の中心病態の1つで

あるパニック発作(以下PA)では、心拍数の増加や呼吸困難感、発汗やめまいなどの自律神



経失調症状が生じるが、その中でも循環器系の症状の出現頻度は高い。また、PDに罹患することで心・血管系疾患の罹患率や死亡率が上昇するとの報告もなされている。以上より、心拍数、血圧など心・血管系の指標を用い、PDの自律神経機能を評価しようとする研究が試みられてきたが、残念ながら、結果は一致していない。自律神経系は、ホメオスターシス（生体恒常性）を保つためのもので、内分泌系や免疫系などお互いに密接な関連性をもつために非常に複雑で、個人差が大きく、様々な環境因にも影響されうる。したがって、心電図のR-R間隔のスペクトラム解析に代表されるような様々な生理的パラメーターを独立して解析していた従来の解析では、再現性などに限界がある。

そこで今回我々は、PD患者を対象とし、映像負荷刺激時に心拍数と血圧値という非侵襲的に得られる2変数間（血圧-心拍数）の変化を捉えることで、PD患者のbaroreflex（圧反射）調節について検討を加えた。また、瞳孔は自律神経系の機能をみるには格好の臓器とされているものの、これまでPDなどの不安障害患者では全く調べられていなかった瞳孔機能について電子瞳孔計を用い、調べた。

## B. 研究方法

### 1. 対象

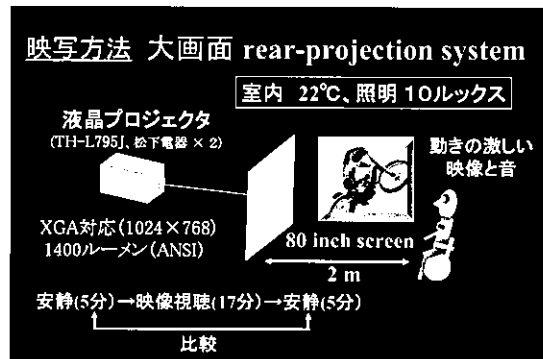
対象は13名のPD男性患者（平均年齢：35.1±6.6歳、以下PD群）と年齢性別をマッチさせた健常被検者20名（36.0±6.5歳、以下NC群）である。診断はDSM-IV診断基準（1994）を用い、約60分間の半構造化面接で行

われた。尚、PD群は、全て薬物治療中（alprazolam及びfluvoxamine）で、ほぼ寛解状態（測定日以前の少なくとも6ヶ月間はPAを認めない）である。また、瞳孔機能の測定に関しては、PD群19名（33.8±10.8歳）、NC群30名（34.0±10.3歳）である。

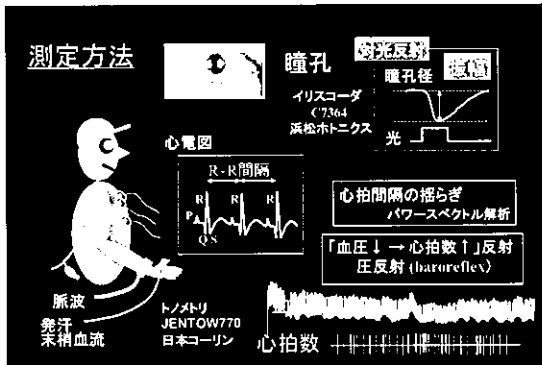
## 2. 方法

### ①baroreflex（圧反射）調節について

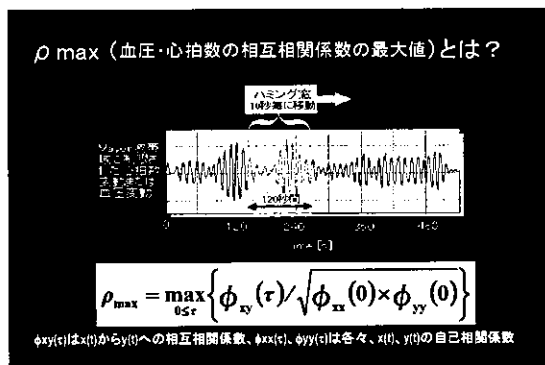
測定は全て新潟大学大学院医歯学総合研究科統合生理分野で行い、室温・照度については全て一定とした（22℃，10 lux）。映像刺激としては、約15分間のスポーツ体験ビデオ（自動車やマウンテンバイク等の車載カメラからの映像とその音響を合わせたビデオ映像）を用いた。映像は80 inchスクリーンに液晶プロジェクターからの投影で、2mの距離からの視聴とした。また、映像負荷前後5分間の安静を行った（次図参照）。



血圧の連続計測は、左手橈骨動脈よりトノメトリ式血圧計（日本コーリン社製 JENTOW770）を用いて行い、心拍数は、心電計から計測した心電図信号を基に計測された（次図参照）。

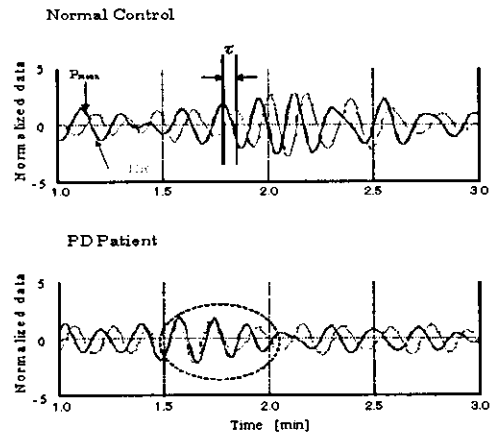


さらに2分間のデータ（600ポイント）の  
 血圧と心拍の波形をフーリエ変換し、0.1Hz  
 付近のMayer波成分のみを抽出後、血圧変動  
 から心拍変動までの相互相関係数の最大値  $\rho_{max}$   
 $\rho_{max}$  を下図の式のように設定し、 $\rho_{max}$  の映像  
 負荷時における経時的变化を、両群で求めた。

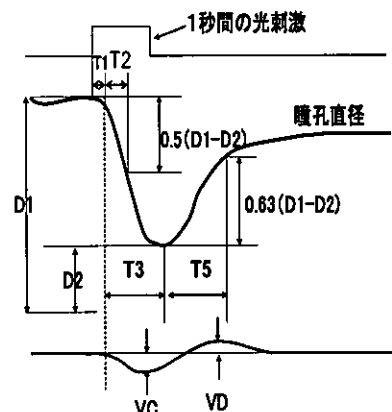


また、上述したようにフーリエ変換を行  
 った血圧と心拍の周波数ごとに分解された正  
 弦波を0.04Hz刻みの周波数帯で、血圧と心  
 拍の間の位相差  $\tau$  (lag time) を測定した。 $\tau$   
 $\tau$  は、血圧変動→心拍変動に対する遅れを示す  
 指標である。血圧と心拍のリズムでは0.1Hz  
 付近の揺らぎ成分が強く、これはマイヤー波  
 と呼ばれ、自律神経活動（特に交感神経系）  
 との関連性が示唆されている。今回の解析に  
 においても、最も顕著な変化は0.1Hz付近（マ

イヤー波）の成分で得られたため、これらの  
 周波数領域を中心に、 $\tau$  値の映像負荷前後の  
 変動についても両群で求め、比較検討した（次  
 図参照）。



対光瞳孔反射は、映像負荷前後で電子瞳孔  
 計（浜松ホトニクス社製イリスコーダ C7364）  
 を用いて対光反射時の瞳孔径を計測した。さ  
 らに視聴前後の不安について状態不安と特性  
 不安を測定可能なSTAIを用い、不安の程度を  
 従属変数、瞳孔対光反射に関する各指標（下図  
 参照）を独立変数として、多重回帰分析を行っ  
 た。



尚、本研究は新潟大学医学部倫理委員会の

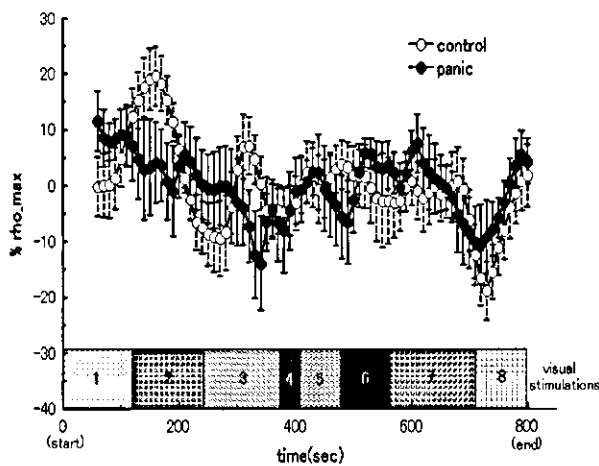
承認を受けており、対象者は全て測定前に本研究についての説明を十分に受け、書面にて同意が得られた者のみである。

C. 研究結果

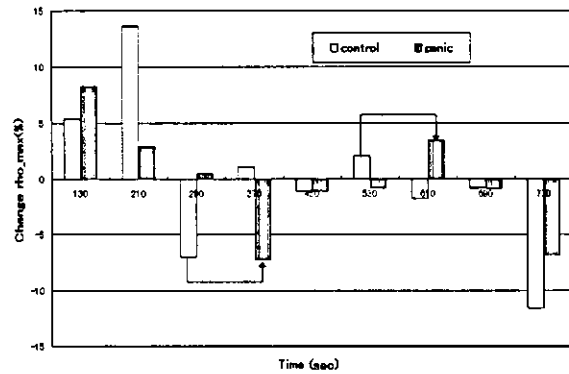
1. baroreflex (圧反射) 調節について

①  $\rho_{max}$  について

図に、映像負荷刺激時における  $\rho_{max}$  の経時の変化を示した。両群共に、映像負荷刺激により  $\rho_{max}$  が著しく変化していることより、今回用いた映像負荷刺激は PD 群のみならず NC 群においても baroreflex に変化を与えるものであったことがわかる。さらに、PD 群における  $\rho_{max}$  の経時の変化は、経時的あるいは量的にも NC 群とは明らかに異なった (2-way ANOVA にて、群間差:  $F=8.185, p=0.008$ 、時間:  $F=1.747, p=0.041$ 、両者に交互作用なし)。

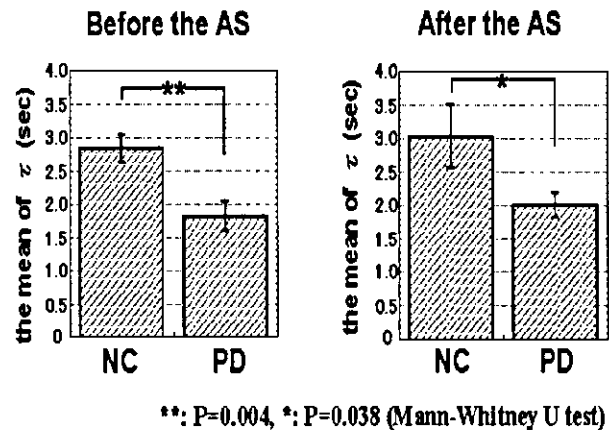


また、次図のように 80 秒ごとに  $\rho_{max}$  の変化を求めてみると、PD 群では映像負荷に対して  $\rho_{max}$  変動が遅れる傾向が見出された。



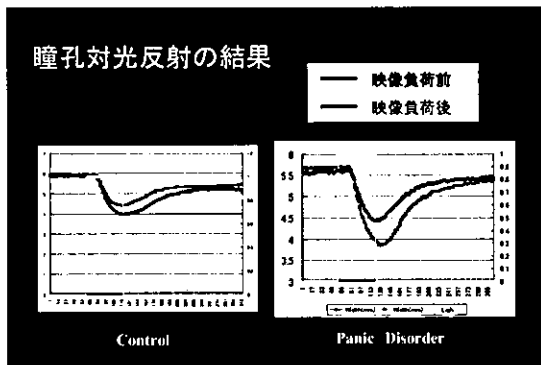
②  $\tau$  (lag time) について

下図に示したように、映像の前後で PD 群では NC 群に比し  $\tau$  が有意に短いことがわかった。このことは、PD 患者では baroreflex に異常があり、それは交感神経系の機能障害の可能性を示している。



2. 対光瞳孔反射について

典型的な対光瞳孔反射の結果を次ページに示す。これを見てもわかるように、PD 群では NC 群よりも映像前後で反応が著しいことがわかる。また、映像前後での違いについては、NC 群では映像前に反応が高いのに比し、PD 群では映像負荷後の方で対光瞳孔反射が強くなっている。



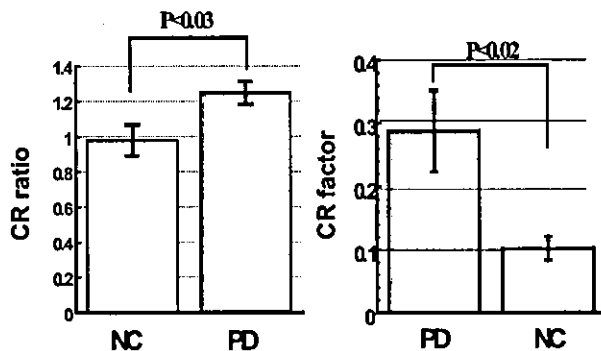
D1 を安静時の瞳孔径、D2 を対光反射のピーク時の瞳孔径とすると、対光反射の振幅は、

$$CR = (D1 - D2) / D1$$

で表される。さらに、映像前後での振幅の変動を、

$$CRratio = CRafter / CRbefore$$

として、両群の CRratio を比べてみると下図のようになる。



したがって、PD 群ではビデオ刺激のような精神負荷によって、対光瞳孔反射が亢進している可能性が示唆された。

また、前述した多重回帰分析の結果では、NC 群では、視聴前は副交感神経の指標である T2(最大縮瞳の 1/2 になるまでに要した時間)と、視聴後には交感神経の指標である T5(最大縮瞳から瞳孔径が 63%回復するまでの時間)と有意な関連性を示した。しかしながら、

PD 群では、不安の程度と瞳孔の各指標との間には有意な関連性は認められなかった。

#### D. 考察

今回の結果は、大きく 2 つに分けられる。まず、baroreflex の異常についてである。今回の結果では、ほぼ寛解期にある PD 患者では、安静時の baroreflex の機能には NC 群と比し有意差を認めないが、ビデオ刺激のような精神負荷(ストレス負荷)が加わることによって baroreflex の調節異常が露呈してしまった。本研究では、0.1Hz 付近のマイヤー波と呼ばれる、血圧と心拍のリズムで特に強い交感神経系に関連性があるとされている成分を中心に解析したので、この機能異常には、少なくとも交感神経系の異常が関連しているものと思われた。

次に、対光瞳孔反射に関してである。PD の臨床症状とは直接関連していないはずの対光瞳孔反射においても、baroreflex 同様に精神負荷時に調節異常が生じる。今回の異常所見は主に縮瞳に関連したものであることから、その調節異常には副交感神経系の何らかの異常が少なくとも関連している可能性がある。また興味あることに、NC 群では、精神負荷前後の状態不安がそれぞれ副交感・交感神経を反映したものであることがわかったが、PD 群ではそのような関連性は認められず、情動系を介する自律神経系に対する何らかの調節異常が存在する可能性が示唆された。

E. 結論

自律神経系は、生体調節系の最も代表的な機構の1つであり、その機能異常は様々な身体症状を生じさせる。PD患者では寛解期においても、実験的なストレス下で循環系は言うに及ばず、臨床症状に直接関連しないような様々な自律神経系の調節機能が障害されており、これらの異常所見は、trait maker つまり、PDのストレスに対する生来的な脆弱性が存在する可能性がある。これらの異常所見がPDの再発率の高さに関連しているものと思われる、本研究は臨床的にも重要なものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kojima M., Shioiri T., Hosoki T., Kitamura H., Bando T. Someya T. Pupillary light reflex in panic disorder: a trial using audiovisual stimulation. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 254(4):242-244, 2004.

Shioiri T., Kojima M., Hosoki T., Kitamura H., Tanaka A., Bando T., Someya T. Momentary changes in the cardiovascular autonomic system during mental loading in patients with panic disorder: a new physiological index “ $\rho_{max}$ ”. *Journal of Affective Disorders* 82(3):395-401, 2004.

Shioiri T., Kojima-Maruyama M., Hosoki T., Kitamura H., Tanaka A., Bando T., Someya T. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in remitted patients with panic disorder: a new methodological approach. *European Archives of Psychiatry and Clinical*

Neuroscience (in press)

2. 学会発表

<第26回日本生物学的精神医学会 2004. 7. 22. 東京> ○丸山麻紀, 塩入俊樹, 細木俊宏, 北村秀明, 板東武彦, 染矢俊幸: パニック障害における瞳孔対光反射異常.

## 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

### 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

分担研究者 井上雄一 神経研究所附属睡眠学センター 研究部長

#### 研究要旨

閉塞性睡眠時呼吸障害（OSRBD）と、睡眠時パニック（SP）の因果関係を明らかにする目的で、OSRBDを主訴として来院し、終夜ポリグラフィにより確定診断（無呼吸低呼吸指数5/時間以上）を得た症例（n=1352）、ならびにSPを主訴とした症例（n=44）について、臨床背景、症状の特徴、PSGでの呼吸障害症度について検討を行った。OSRBD群では、389例が窒息感を伴う覚醒反応（CA）があるがパニック障害には発展していない症例であり、わずか7例がSPを生じていた。CAの発現は、ロジスティック回帰分析により睡眠時呼吸障害頻度が中等症以上であること、若年であることが有意な因子であることが確認された。SP群では、OSRBDの基準を満たすものは16例（33.6%）と少なく、かつその呼吸障害頻度も低かった。SP群の中でのOSRBD群と非OSRBD群の間では、性差（前者の方が女性が多い）、発作症状項目数（前者の方が多く）、夢体験との関係（後者のほうが発作発現時に夢をみていたと述べた者が多い）などが異なっていた。

以上より、OSRBDでのCAがパニック障害まで発展する症例はごく少ないと判断された。OSRBDの無い睡眠時パニック症例の方がパニック障害の中核群に近く、OSRBDを伴う症例では、REM睡眠時の呼吸障害エピソードの窒息感が、発作のtriggerになっている症例が部分的に存在するものと考えられた。

#### A. 研究目的

パニック障害（以下PD）での発作症状は、通常覚醒時間帯に多いが、一部睡眠中に生じることがあり、中には睡眠時の発作が主体になっている sleep panicker も存在する。Krystal<sup>1)</sup>によるとPD患者の44～71%の症例が少なくとも一度は睡眠時のPD発作を経験しており、18～45%が反復する睡眠時発作のエピソードを経験しているという。これらからみて、睡眠時パニックと睡眠生理機構との関係は、PD病態研究の中で明らかにすべき課題の一つであると

思われるが、現時点ではこれに関する決定的な知見は得られていない。パニック発作が呼吸器疾患罹病者に多いこと<sup>2)</sup>、睡眠中の上気道筋虚脱により頻回な呼吸停止を生じる閉塞性睡眠時呼吸障害（OSRBD）で、上気道閉塞に伴って窒息感を伴う覚醒反応（choking arousal：CA）がしばしば生じることが知られているし<sup>3)</sup>、OSRBDがPD発現と密接に関連する交感神経活動亢進の重要な要因になりうることもわかっている<sup>4)</sup>。しかし、OSRBDでのCAが発作予期不安を伴った睡眠時パニックの

様態に発展している症例がどのくらい存在するののかという点についてはまったく検討がなされていない。本年度は、これらを考慮の上で、OSASと窒息感を伴う覚醒反応（choking arousal；CA）、睡眠時パニック発作の病態上の因果関係を明らかにする目的で連続例研究を行った。

## B. 研究方法

2003年5月より2005年1月までの間に常習性イビキならびに睡眠中の呼吸停止を主訴として当院外来受診し終夜ポリグラフィ検査（PSG）を施行され睡眠中の無呼吸低呼吸指数（AHI）が5/時間以上存在しOSRBDの確定診断を得た症例（n=1352例、M:F=1185:167、平均年齢45.2±13.7歳）とDSM-IVのPD診断基準を満たし、しかも夜間睡眠中に発作が限局していたために精査加療目的で受診した睡眠時パニック発作（sleep panicker；SP）症例（n=44、M:F=31:13、40.5±14.4歳）を対象とした<sup>5)</sup>。対象者の中には、覚醒時に施行した血液ガス分析において異常所見のみられた者は無く、特定の心血管系疾患、呼吸器疾患、神経疾患ならびにPD以外の精神疾患の既往・合併は認められなかった。これらについても、全例PSGにより（AHI）を算出し、OSRBDが存在するか否かを調べた。また、OSRBD症例に対しては、CAの存在、頻度などを調べるとともに、睡眠時パニックに発展している症例については発作項目数、持続時間夜間分布、夢体験との関係、DSM-IVでのPD発作項目数を調べ、睡眠時パニックを主訴として来院した症例との比較を行った。これらの資料から、1) OSRB

DでのCAならびにPDの割合、ならびにその発現と背景因子との関係についての検討、2) 睡眠時パニック症例でのOSRBDの実態、3) OSRBDの有無による睡眠時パニックの臨床特性の違いについて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、神経研究所倫理委員会の審査にて採択された。また、調査対象者から文書同意を得た上で、研究を行なった。

## C. 研究結果

OSRBD症例を主訴として来院した症例の中には、CAが認められた者が389名（28.8%、M:F=351:38、平均年齢43.9±12.7歳、この群でのAHI 34.7±27.1歳）存在した（表1）。しかし、睡眠時パニックが併在していたのは、わずか7例（0.5%）のみであった。また、覚醒時に限局したパニック発作を有する症例は5例（0.3%）であった。これら3群は、症例数が大きく異なっていたため、十分な統計学的な比較検定が行えなかったが、年齢、性比、AHIについて、有意な差は認められなかった。

表1. OSRBD群(n=1,352)の内訳

	睡眠時窒息感のみ	睡眠時パニック	覚醒時パニック
数(%)	389(28.8)	7(0.5)	5(0.3)
M:F	351:38	7:0	5:0
年齢	43.9±12.7	35.3±8.8	41.6±9.0
AHI	34.7±27.1	27.8±24.3	45.0±26.0

\*睡眠時、覚醒時パニックの併存はなし

OSRBD症例でのAHI症度群別にみた

CA、睡眠時パニック、覚醒時パニックを有する症例それぞれの割合を図1に示した。

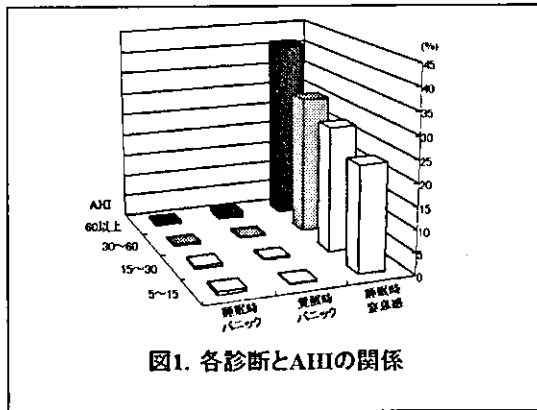


図1に示したように、CAを有する症例の割合はOSRBD症度の上昇につれて増加しているようであったが、睡眠時ならびに覚醒時パニックについては症度との関係は無いようであった。CAの有無を従属変数として、性別、年齢（50歳以上であるか否か）、肥満度（肥満領域に入るBMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上か否か）、中等症以上（AHI 15/時間以上であるか否か）を独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、50歳以上でないことと、OSRBDが中等症以上であることの二項目が、CAの有意な要因となった（表2）。

表2. OSRBDでの夜間窒息感発現の予測因子 (n = 1352)

Predictor	Relative Risk	95% Confidence Interval	P
BMI(25以上)			ns
年齢(50歳以上)	0.77	0.62-0.97	<0.05
AHI(15以上)	1.48	1.17-1.86	<0.001

しかし、自覚的なCA頻度（しょっちゅう、ときどき、たまに、の三段階で評価）と、これらの要因の間には、明瞭な関係はみられなかった。なお、睡眠時パニックならびに覚醒時パニック発作についても同様の解析を行ったが、有意な要因は検出されなかった。

一方、睡眠時パニックを主訴とした症例群の中には、PSG所見においてAHIが5以上でOSRBDと判断された症例が16例（この群の36.6%、M:F=15:1、平均年齢45.0±10.7歳）がみられた。この群でのAHIは、上述のOSRBDを主訴とした群でのAHIより有意にその値が低かった（9.4±3.6 vs. 27.8±24.3, p<0.01）。また、OSRBD群を伴う睡眠時パニック群においては、家人・本人がその存在に気づいていた者は無く、OSRBDの主症状である日中の眠気が存在した者も存在しなかった。睡眠時パニック症例の中でOSRBDの基準を満たさなかった群（n=28、M:F=16:12、37.9±15.6歳）と比べた場合、OSRBD合併群は男性の割合ならびに年齢が有意に高かった（ともにp<0.01）。

以上の睡眠時パニックを主訴とした群、OSRBDを主訴とした群を合わせると、51例が睡眠時パニックを有していたが（図2）、これらについてOSRBDの有無により二群に分割して背景ならびに症状特徴の比較を行った（表3）。その結果、OSRBD群は非OSRBD群に比べて男性の割合が高く、パニック発作項目数が有意に少なく、症状発現時に夢体験を伴っていたものが多かった。一方で、年齢、発作の時間帯



分布、自覚的な発作持続時間には、両群間での統計学的な差異はみられなかった。

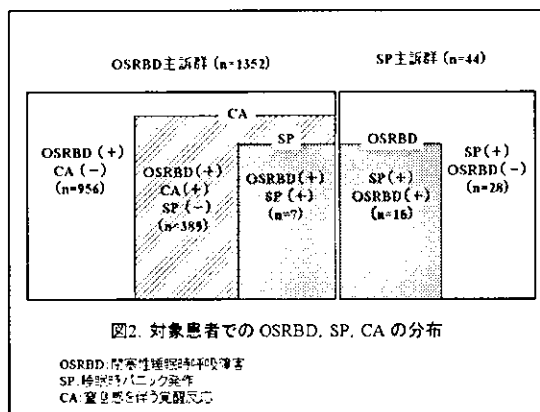


表3. 睡眠時パニックの存在する症例の内訳

	(n = 51) OSRBD群 (n = 23)	非OSRBD群 (n = 28)	p 値
性別 (男/女)	22/1	16/12	0.002
年齢 (才)	42.0 ± 11.4	37.9 ± 15.9	0.303
発作頻度 (/日)	1.2 ± 0.7	1.3 ± 1.5	0.699
発作時間帯 (前半/後半/不定)	11/5/7	4/10/14	0.069
発作項目数	2.9 ± 1.0	4.1 ± 1.7	0.006
発作持続時間 (分)	28.2 ± 16.9	28.1 ± 13.2	0.981
発作と身体験との関連 (あり/なし)	9/14	4/24	0.047

OSRBD: AHI ≥ 5を基準とした

#### D. 考察

Guilleminault ら<sup>3)</sup>の指摘と同様、今回のOSRBD連続例においてもCAは1/3以上とかなり高頻度であった。また、ロジスティック解析の結果、中等症以上(AHI 15以上)<sup>6)</sup>であること、50歳以下であることがこの群でのCA発現に関する有意な要因である可能性が推測された。AHIとCAの関連は、無呼吸・低呼吸の頻回な発現がCAリスクになっていることを意味していると解釈してよいだろう。一方年齢が低いという点は、一般に高齢者のOSRBDでは合併症が少ないとする諸家の報告<sup>7), 8)</sup>と関連しているように思える。すなわ

ち、高齢OSRBD症例ほど代謝率が下降するために、無呼吸・低呼吸イベントに際する酸素飽和度低下が少なくなること、睡眠中の上気道筋活動が減衰するために窒息感の原因となる食道内陰圧が小さくなる<sup>9)</sup>ことが、この現象に関連しているものと推測される。

本研究結果において特筆すべき点は、OSRBD症例では高頻度にCAを生じていたものの、パニック障害にまで発展している者が、極めてまれであったことである。この結果は、精密なPSGを用いずにOSRBDの有無を判断してパニック発作との関係を検討した研究<sup>10)</sup>とは隔たっており、睡眠中の呼吸リズム不整がパニック発作のtriggerになるとするKrystalの指摘<sup>1)</sup>に対しても否定的なものであった。パニック発作の発現には、換気状態の悪化(低酸素・高炭酸ガス血症)に対する呼吸感受性が保たれていることが重要であり、先天的に呼吸受容体感受性が障害され慢性的に覚醒時から睡眠中にいたるまで低酸素・高炭酸ガスを呈する原発性肺泡低換気症候群ではパニック発作が極めて少ないとの指摘もある<sup>11)</sup>。この考え方は、パニック障害でのfalse suffocation alarm theoryを支持するものとして興味深い。われわれの研究対象になったOSRBDでは全例覚醒時の血液ガスは正常だったので、原発性肺泡低換気症候群は否定的であり、換気応答検査は施行しなかったものの、一般にOSRBDで換気応答が正常に保たれること<sup>12)</sup>を考えると、OSRBD群で換気感受性が低下しているためにパニック発作が少なかったとは考えにくい。いずれにしても、本研究でのOSRBD群でのPDの割合は、サ

ンプリングバイアスの問題が関与している可能性はあるものの、一般人口でのそれ<sup>13)</sup>より低いし、睡眠時パニックを主訴とする群の中でのOSRBD頻度が低いこと、しかもOSRBDが存在した症例でもAHIが低水準にとどまったことなどを総合すると、OSRBDがPD発現に関与する可能性はあまり高くないといわざるを得ない。勿論、夜間窒息感がPDの重要な症状であることは疑いの無い事実であるし、多くのPD症例は発症早期の軽症段階から発作時の窒息感を自覚している。これらを考えると、CAを有しながらPDに発展しないOSRBD群は、一般のPD患者群に比べて予期不安発現準備性が低いとの推測も可能だろう。本研究資料から、OSRBD患者群でのfear network機能を評価することは出来ないが、今後この方面での検討を心理・生理学的側面から進めることができれば、PD発現の準備状態を解明する手がかりになるかもしれない。

睡眠時パニックを有した症例の中で、OSRBD合併例と非合併例の間には、臨床的興味深い差異が認められた。すなわち、非OSRBD合併群では、女性の割合が多く（これは、OSRBD有病率が圧倒的に男性に多く<sup>3)</sup>、一方でPDが若干女性に多い<sup>13)</sup>ことと関連していると思われる）、発作項目数が多く、夢体験が少なかった。このような性比の特徴、重症度が高いことは、非OSRBDの睡眠時パニック群の方が一般的なPDの中核群に近いことを示しているように思える。また、睡眠時パニックがNREM睡眠特に睡眠段階2-3の移行期からの中途覚醒時に生じやすいという一般的な特徴<sup>14)</sup>は、非OSRBD群での発作が

夢体験と因果関係が乏しいという所見と関連しているようである。逆にOSRBD群で発作時に夢をみていたと述べた者が多かったのは、OSRBDが通常REM睡眠期に起こりやすくかつ延長しやすいこと<sup>15)</sup>と関連しているとの見方が可能であろう。すなわち、このような一部の群では睡眠時パニックの発現が無呼吸ないし低呼吸のイベントによる窒息感の延長線上で生じているのかもしれないが、この推論の妥当性を評価するには、OSRBDを伴う睡眠時パニック患者に対してOSRBDに焦点を当てた治療を行って、そのPD症状に対する効果を調べる必要があるだろう。しかし、以上の結果からみて、女性で比較的重症の睡眠時パニック症例については終夜PSGを施行してOSRBDの可能性を把握しないで早期にPDに対する積極的な治療を開始して良いものと考えられる。

## E. 結論

OSRBDが睡眠時パニックの原因になっているケースはごく少ないと思われる。しかし、一部の男性症例ではOSRBDがREM睡眠期の発作の要因になっている場合もあると思われる。

## F. 健康危惧情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Usui C, Inoue Y, Kimura M, Kirino E, Nagaoka S, Abe M, Nagata T, Arai H. : Irreversible subcortical dementia following high altitude illness. High altitude medicine

- & biology, 5(1): 77-81, 2004.4
- Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Kamei Y, Kitajima T, Shibui K, Katoh M, Watanabe T, Hashimoto Y, Nakajima T, Ozeki Y, Hori T, Yamada N, Toyoshima R, Ozaki N, Okawa M, Nagai K, Takahashi K, Isojima Y, Yamauchi T, Ebisawa T.: A missense variation in human casein kinase I epsilon gene that induces functional alteration and shows an inverse association with circadian rhythm sleep disorders. *Neuropsychopharmacology*, 29(10): 1901-1909, 2004.1
- Hazama G, Inoue Y, Higami S, Imaoka M, Kawahara R.: Primary alveolar hypoventilation syndrome combined with severe objective sleep apnea hypopnea syndrome in a post-middle-aged patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 58 (5): 582-583, 2004.
- Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, Tachibana N, Shirakawa S, Mizutani Y, Yoneda K, Ono T, Miki T. : Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health related quality of life and laboratory data analysis. *Sleep*, 28(in press) 2005.
- Komada Y, Inoue Y, Mukai J, Shirakawa S, Takahashi K, Honda Y. : Difference in the characteristics of subjective and objective sleepiness between narcolepsy and essential hypersomnia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59(in press): 194-199, 2005.
- 井上雄一 : パニック障害の睡眠生理学的側面について. *臨床精神薬理*, 7(6): 1016-1024, 2004. 5 (2003. 3. 29 経団連会館にて)
- 井上雄一 : 身体疾患と restless legs 症候群・周期性四肢運動障害. *Progress in Medicine*, 24(4): 993-998, 2004. 4
- 林田健一, 井上雄一, 伊藤洋 : 睡眠時無呼吸症候群の精神科領域における問題点. *耳鼻咽喉科展望*, 47(2): 115-123, 2004. 4
- 井上雄一, 八重樫弘信 : 高齢期に多い睡眠障害. *月刊総合ケア*, 14(7): 17-22, 2004. 7
- 井上雄一, 八重樫弘信 : 過眠症の薬物治療. *カレントセラピー*, 22(7): 65-68, 2004. 7
- 井上雄一 : 診断へのアプローチ 鑑別診断 睡眠時無呼吸症候群の診断と治療. *日本内科学会雑誌*, 93(6): 1095-1102, 2004. 6
- 井上雄一 : 過眠症臨床の現況と展望. *Progress in Medicine*, 24(7): 1838-1849, 2004. 7
- 八重樫弘信, 井上雄一 : 交通事故と睡眠時無呼吸症候群. *Medico*, 35(8): 292-294, 2004. 8

- 井上雄一：パニック障害と睡眠生理機構。  
自律神経, 41(3): 271-279, 2004.6
- 小池茂文, 井上雄一, 野村哲志：透析患者における睡眠障害の実態と成因による分類.HD Network, 11: 1-3, 2004.
- 井上雄一, 小池茂文, 野村哲志：透析患者の睡眠障害の治療. HD Network, 11: 4-5, 2004.
- 井上雄一, 野村哲志：寝ぼけは病気か？. こころの科学, 119: 63-67, 2005.
- 林田健一, 井上雄一：睡眠時無呼吸症候群 -精神生理機能に及ぼす影響. こころの科学, 119: 86-91, 2005.
- 井上雄一, 野村哲志, 八重樫弘信：過眠症検診の可能性について. モダンフィジシャン, 25(1): 5-14, 2005.
- 井上雄一：睡眠障害の専門クリニック. 精神科, 6(2): 107-111, 2005
- 井上雄一, 野村哲志：睡眠障害の薬物療法. 臨床精神医学, 34(1): 63-69, 2005.
- 井上雄一：睡眠時無呼吸症幸運と社会的問題 -事故リスクとの関連から-. 看護技術, 51(3): 57-60, 2005.
- 井上雄一：不安. 疾患・症状別 今日の治療と看護 改訂第2版, 水島裕, 黒川清総編集, 南江堂, 東京, pp182-183, 2004.5
- 井上雄一：不安障害. 疾患・症状別 今日の治療と看護 改訂第2版, 水島裕, 黒川清総編集, 南江堂, 東京, pp826-829, 2004.5
- 井上雄一：睡眠障害. 専門医に学ぶこころのケア 日常診療のためのヒント, 久保木富房編集, メジカルビュー社, 東京, pp208-211, 2004.5
- 井上雄一：不眠. 新臨床研修のための緊急診療ガイドライン-小児から成人の救急トリアージと処置-, 岡元和文, 相馬一玄, 山科章, 山田至康, 行岡哲男編集, 総合医学社, 東京, pp126-127, 2004.7
- 井上雄一：下肢の異常感覚のために、寝つきが妨げられる. すこやかな眠りを導くための看護実践ハンドブック, 尾崎章子, 内山真編集 (健康日本21 推進のための睡眠保健指導マニュアル研究会), 社会保険研究所, 東京, pp71-73, 2004.7
- 井上雄一：仕事中に居眠りをしたり、電車で乗り過ごしてしまう. すこやかな眠りを導くための看護実践ハンドブック, 尾崎章子, 内山真編集 (健康日本21 推進のための睡眠保健指導マニュアル研究会), 社会保険研究所, 東京, pp76-78, 2004.7
- 井上雄一：眠っている間に息が止まる. すこやかな眠りを導くための看護実践ハンドブック, 尾崎章子, 内山真編集 (健康日本21 推進のための睡眠保健指導マニュアル研究会), 社会保険研究所, 東