

- 京, pp83-86, 2004.7
- 井上雄一：過眠症. 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, pp93-97, 2004.7
- 井上雄一：異常感覚と不随意運動に関連した睡眠障害. 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, pp105-109, 2004.7
- 井上雄一：ねぼけ. 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, pp116-118, 2004.7
- 井上雄一：身体疾患に関連した睡眠障害. 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, pp119-120, 2004.7
- 井上雄一：Q8 睡眠薬は、癖になったりしませんか？. 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, pp128, 2004.7
- 井上雄一：中枢性睡眠時無呼吸症候群の診断と対応. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科クリニカルトレンド Part4, 野村恭也, 本庄巖, 小松崎篤編集, 中山書店, 東京, pp263-265, 2004.8.
- 井上雄一, 八重樫弘信：睡眠時無呼吸症候群. 睡眠障害, 樋口輝彦, 不安・抑うつ臨床研究会, 日本評論社, 東京, pp27-48, 2004.10
- 向井淳子, 井上雄一：睡眠不足症候群. 睡眠障害, 樋口輝彦, 不安・抑うつ臨床研究会, 日本評論社, 東京, pp174-185, 2004.10
- 井上雄一 (訳)：正常睡眠と睡眠障害. カプラン臨床精神医学テキスト第2版 (Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry 9/E), 井上令一, 四宮滋子監訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, pp817-843, 2004.
- 向井淳子, 井上雄一：睡眠薬. 精神科 必須薬を探る, 宮岡等編著, 中外医学社, 東京, pp80-92, 2004.
- 井上雄一 (VTR 監修)：健康な睡眠と睡眠障害 認知行動療法アプローチ (Sleep and Sleep disorders, Edward J. Stepanski), JIP 日本心理療法研究所, 東京, 2004.

2. 学会発表

Koike S, Inoue Y, Kadotani H, Oka Y, Yamamoto K, Matsuda S, Shibata M, Miki R.: Are sleep-related Breathing Disorder in

- hemodialysis patients Mildest on the dialysis day?. 18th Annual Meeting, Associated Professional Sleep Societies, Philadelphia, 2004.6.
- Koike S, Inoue Y, Kadotani H, Oka Y, Yamamoto K, Matsuda S, Shibata M, Miki R. : Prevalence and clinical significance of sleep-related Breathing Disorder in end stage renal disease. 18th Annual Meeting, Associated Professional Sleep Societies, Philadelphia, 2004.6.
- Inoue Y, Namba K, Higami S, Honda Y. : Characteristic of symptoms and background variables in familial obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. 18th Annual Meeting, Associated Professional Sleep Societies, Philadelphia, 2004.6.
- Satoh S, Miyazaki N, Kuroda K, Abe M, Nishino S, Inoue Y, Shimizu T. : CSF histamine and noradrenaline contents in narcolepsy and other sleep disorder. 18th Annual Meeting, Associated Professional Sleep Societies, Philadelphia, 2004. 6
- Oka Y, Koike S, Inoue Y, Yamamoto K, Shibata M, Matsuda S, Miki R, Kadotani H. : Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep among hemodialysis patients. 18th Annual Meeting, Associated Professional Sleep Societies, Philadelphia, 2004.6.
- 井上雄一 : 見逃したくない睡眠障害とその治療 透析症例に多い睡眠障害とその対応. 第 49 回(社)日本透析医学会学術集会・総会, 神戸, 神戸国際会議場, 2004. 6. 19.
- Jacques Montplaisir, 井上雄一(司会) : Abnormal Motor Behaviors during Sleep. 日本睡眠学会第 29 回定期学術集会, 招聘講演, 東京, 赤坂プリンスホテル, 2004. 7. 1.
- 樋上茂, 井上雄一, 北野博也 : 閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群における睡眠時上気路内視鏡検査所見と病態の関係について. 日本睡眠学会第 29 回定期学術集会, 東京, 赤坂プリンスホテル, 2004. 7. 1.
- 木村眞也, 石井綾乃, 西川恵子, 宮越民子, 室田亜希子, 吉永有里, 難波一義, 井上雄一, 本多 裕. : 簡易ポリソムノグラフィとミニモーションロガー併用による閉塞性睡眠時無呼吸症候群スクリーニングの有用性について. 日本睡眠学会 第 29 回定期学術集会, , 東京, 赤坂プリンスホテル, 2004. 7. 1.
- 兼子義久, 井上雄一, 神林 崇, 近藤英明, 相沢里香, 北島剛司, 阿部正人, 高橋賢一, 高橋祐二, 清水徹男. : ミルナシプランの情動性脱力発作に対する効果とレム睡眠抑制作用. 日本睡眠学会第 29 回定期学術集会. 東京, 赤坂プリンスホテル. 2004. 7. 2.
- 神林 崇, 児玉 亨, 近藤英明, 佐藤信介,

- 井上雄一，黒田健治，金澤雅人，宮腰尚久，田代哲男，上村佐知子，小川由理子，鈴木 稔，飯島寿佐美，菱川泰夫，清水徹男．：ナルコレプシーと他の過眠症における髄液中のヒスタミンとノルアドレナリン．日本睡眠学会 第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.
- 井上雄一，本多 裕，本多 真，高橋康郎，宮本智之，林田健一，駒田陽子，向井淳子，高橋清久．：Narcolepsy without cataplexy の臨床的特徴について．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.
- 岡 靖哲，小池茂文，山本勝徳，角谷 寛，井上雄一．：腎不全透析患者における Restless legs 症候群の背景因子の検討．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.
- 井上雄一，本多 裕，高橋清久，宮本智之，林田健一．：腎不全透析患者におけるレストレスレッグ症候群の臨床的特徴．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.
- 山本勝徳，小池茂文，坂名 智，岩田安世，堀内育美，山本浩彰，鶴野 亘 加藤朝子，井上雄一．：PLM（周期性四肢運動）に対するアクチグラフ（ピエゾセンサー）の有用性について．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.
- 椎名一紀，井上雄一，浅野毅城，白井靖博，高田佳史，富山博史，山科 章．：閉塞性睡眠時無呼吸症候群における CPAP 療法の脈波伝播速度に対する短期効果．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.
- 森脇宏人，井上雄一，室田亜希子，千葉伸太郎，森山 寛．：睡眠呼吸障害患者における Acoustic Rhimometry の応用．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.
- 林田健一，千葉伸太郎，八木朝子，伊藤洋，山寺 亘，小曾根基裕，佐藤 幹，井上雄一，太田正治，佐々木三男．：閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸症候群患者の Epworth Sleepiness Scale に影響を与える要因について．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.
- 神林 崇，近藤英明，井上雄一，岡 靖哲，宮本智之，佐藤信介，千葉 茂，阿部正人，斉藤 靖，西野精治，清水徹男．：ナルコレプシーとその周辺疾患・髄液オレキシン（ハイポクレチン）と眠気．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 1.
- 井上雄一：過眠症スクリーニングの可能性について．何を診る？何が判る？「睡眠健診」の最前線．日本睡眠学会第 29 回定期学術集会，東京，赤坂プリンスホテル，2004. 7. 2.

井上雄一，西田泰，難波一義，本多裕．：
断眠状態での運転パフォーマンスならび
に仮眠の影響．第 26 回日本生物学的精
神医学会，2004. 7. 23.

井上雄一：レストレスレッグ症候群とそ
の近縁領域の臨床．第 11 回日本時間生
物学会学術集会，滋賀大津，ピアザ淡海，
2004. 11. 11.

井上雄一：過眠症の眠気と評価法．第 11
回日本時間生物学会学術集会，滋賀大津，
ピアザ淡海，2004. 11. 12.

井上雄一：ヒト Casein Kinase Epsilon
遺伝子の機能的多系統と概日リズム睡眠
障害との相関．第 11 回日本時間生物
学会学術集会，滋賀大津，ピアザ淡海，
2004. 11. 12.

井上雄一：過眠症の眠気の特徴について．
第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会
シンポジウム，東京，ホテル日航東京，
2004. 11. 18.

早川梓，木村眞也，笹井妙子，山崎まどか，
井上雄一，松浦雅人．：簡易ポリソムノグ
ラフィとミニモーションロガー併用による
閉塞性睡眠時無呼吸症候群スクリーニング
の有用性について．第 34 回日本臨床神経
生理学会学術大会，東京，ホテル日航東京，
2004. 11. 17.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

文献

1. Krystal JH, Woods SW, Hill CL, et al:
Characteristics of panic attack subtypes:
assessment with spontaneous panic,
situational panic, sleep panic, and limited
symptom attacks. *Compr Psychiatry*, 32:
474-480, 1991.
2. Goodwin RD, Pine DS.: Respiratory disease
and panic attacks among adults in the United
States. *Chest*, 122(2): 645-650, 2002.
3. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, et
al: Sleep apnea syndrome due to upper
airway obstruction: a review of 25 cases.
Arch Intern Med, 137(3): 296-300, 1977.
4. Shimizu T, Takahashi Y, Kogawa S, et al:
Muscle sympathetic nerve activity during
apneic episodes in patients with obstructive
sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr
Clin Neurophysiol*, 93(5): 345-352, 1994.
5. [No authors listed] American Sleep
Disorders Association : Panic Disorder(300).
The International Classification of Sleep
Disorders, revised. Diagnostic and coding
manual. pp227-230, USA, 1997.
6. [No authors listed]: Sleep-related breathing
disorders in adults: recommendations for
syndrome definition and measurement
techniques in clinical research. The Report of

- an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 22(5): 667-689, 1999.
7. Levy P, Pepin JL, Malauzat D, et al: Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep*, 19(3 Suppl): S29-38, 1996.
8. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al: Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1): 144-148, 1998.
9. Higami S, Inoue Y, Takeuchi H, et al: Clinical significance of negative esophageal pressure in sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54(3): 334-335, 2000.
10. Edlund MJ, McNamara ME, Millman RP.: Sleep apnea and panic attacks. *Compr Psychiatry*, 32(2):130-132, 1991.
11. Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, et al: Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Psychiatry*. 151(6): 864-870, 1994.
12. Radwan L, Maszcyk Z, Koziej M, et al: Respiratory responses to chemical stimulation in patients with obstructive sleep apnoea. *Monaldi Arch Chest Dis*, 55(2): 96-100, 2000.
13. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, et al: Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*, 151(3): 413-420, 1994.
14. Lin AS, Uhde TW, Slate SO, et al: Effects of intravenous caffeine administered to healthy males during sleep. *Depress Anxiety*, 5(1): 21-28, 1997.
15. Xie A, Wong B, Phillipson EA, et al: Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 150(2): 489-495, 1994.

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

パニック障害に対する定量脳波解析による検討

分担研究者 長澤達也 金沢大学医学部脳情報病態学助手
研究協力者 菊知充 金沢大学医学部脳情報病態学助手
木谷知一 花岡昭 石川県立高松病院医員

研究要旨

パニック障害患者の中枢神経系の機能異常を明らかにするために、18名の未服薬パニック障害患者と年齢をマッチさせた健常対象群の安静時脳波コヒーレンス値を比較し、またパニック発作の罹病期間及び重症度と脳波コヒーレンス値の相関について検討した。半球間のF3-F4、C3-C4及びP3-P4、そして半球内のF7-T5及びF8-T6がPD群でコヒーレンス値が有意に低下していた。またパニック発作の罹病期間と重症度は高い周波数の α 帯域においてコヒーレンス値と正の相関を示した。これらの所見でパニック障害患者は前頭部領域においては半球間の、両側頭葉においては半球内の低い脳機能結合を示し、慢性もしくは発作頻度の多い患者では中枢神経系の病理学的変化と関連する可能性が示唆された。

A. 研究目的

パニック障害（以下、PD）は度重なるパニック発作とそれに伴う行動上の変化を特徴とする精神障害であり、1980年DSM-IIIに公式の診断基準として取り上げられて以来、数多くの生物学的研究が行われてきた。これまでの知見として、形態的にはMagnetic resonance imaging（以下、MRI）による研究、機能的にはSingle photon emission computed tomography（以下、SPECT）による研究、Positron emission tomography（以下、PET）による研究がある。脳波研究については、PDに疾

患特異的所見はなく、脳波異常を伴うことはまれとされているが、定量脳波学的研究では脳波パワースペクトル解析に関する報告¹⁾やパニック発作誘発物質であるコレシトキニン投与時の正常例での脳波コヒーレンス（以下、COH）解析の報告²⁾があり、それぞれ対照群との違いが認められている。

脳波COHは脳各部位の機能的結合に関する定量的指標と考えられており、これまでに様々な精神疾患で正常対照との有意差が認められている。

定量脳波所見のパニック障害患者

に対する生物学的指標としての有用性が明らかになれば、問診による評価しか行えなかった本疾患に対し病態および病状をより客観的で明瞭なものとして捉えることが可能で、平易に施行可能で非侵襲的で反復検査が容易な脳波検査は、医療の画一化を図る上で、また治療方針を決定していく上でも広く日常臨床に普及しに非常に有用なものになると考えられる。また脳波検査は安価であるため医療経済上も大きく貢献できるものと考えられる。

以上のことから PD 患者の脳波 COH 解析を行い、発作の重症度や罹病期間などの様々なパラメーターとの関連を検討した。

B. 研究方法

金沢大学医学部附属病院神経科精神科外来を受診し、DSM-IV に定められた広場恐怖を伴う PD 及び広場恐怖を伴わない PD の診断基準を満たした未服薬 PD 患者 18 例 (male/female=9/9、mean age \pm SD=31.5 \pm 9.4)、PD 群と年齢・性別を合わせた正常対照群 18 例 (male/female=9/9、mean age \pm SD=31.2 \pm 10.5) を対象とした。対象は全例右利きであり、事前に本研究の主旨を説明し書面での同意を得た。

脳波検査については、国際電極配置法 (10-20 system) に従って電極を装

着し、安静閉眼状態で 10~15 分間の脳波を記録した。計測された脳波データからアーチファクトや眠気の部分を視察的に除外した 2.05 秒間を 1 エポックとして選び、計 20 エポックに対して解析ソフト ATAMAP (キッセイコムテック社製、長野) を用いて高速フーリエ変換を行い、0.488 Hz ごとに COH 値を算出した。半球内 COH 解析部位として F3-C3、F4-C4、F7-T5、F8-T6、C3-O1 及び C4-O2 の 6 組を半球間 COH 解析部位として F3-F4、C3-C4、P3-P4、O1-O2、F7-F8 の 5 組を選び、各導出間の COH 値を求めた。そして 0.488 Hz ごとに得られた COH 値を δ (1.4-3.4 Hz)、 θ (3.9-7.8 Hz)、 $\alpha 1$ (8.3-9.7 Hz)、 $\alpha 2$ (10.2-12.7 Hz)、 β (13.1-20.0 Hz) の各帯域に区分し、各帯域の COH 値を Fisher の Z 変換により正規分布化した後、各導出について反復測定分散分析法 (repeated measure ANOVA) を用いて解析し、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

また、罹病期間と各 COH 値との相関および DSM-III-R に定められた発作重症度 (in partial remission 1 例、mild 6 例、moderate 4 例、severe 7 例) を PD 群の対象ごとに特定し、各 COH 値との相関について Spearman 順位相関係数を算出した。危険率 5% 未満を有意差ありとした。

（倫理面への配慮）

当該研究を行った際には、研究対象者に対して試験の目的と方法、試験が自由参加であること、試験に参加しない場合でも不利益をこうむらないこと、記録のプライバシーが保護されること、研究方法に危険が伴わないことなどを説明し文書にて同意の得られた患者を対象とした。

C. 研究結果

半球間の F3-F4、C3-C4 及び P3-P4、そして半球内の F7-T5 及び F8-T6 の COH 値が PD 群で健常対象群と比較すると有意に低下していた。これらに周波数帯域による交互作用は認められなかった。各 COH 値と罹病期間との相関は、 δ 帯域の C3-C4 で正の相関、F7-F8 で負の相関、 β 帯域の C4-O2 で正の相関、 α 2 帯域の C3-C4、F7-F8 及び T5-T6 で COH 値との正の相関が認められた。各 COH 値と発作重症度との相関は、 β 帯域の C4-O2、 α 2 帯域の P3-P4、T5-T6、F4-C4 及び F8-T6 で COH 値との正の相関が認められた。

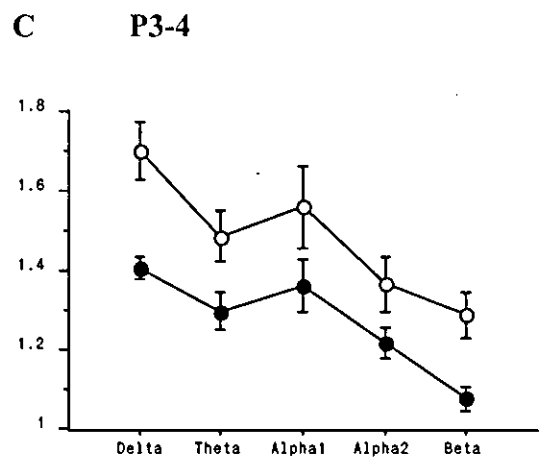
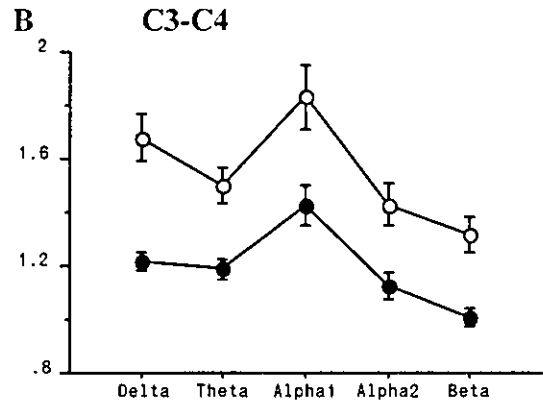
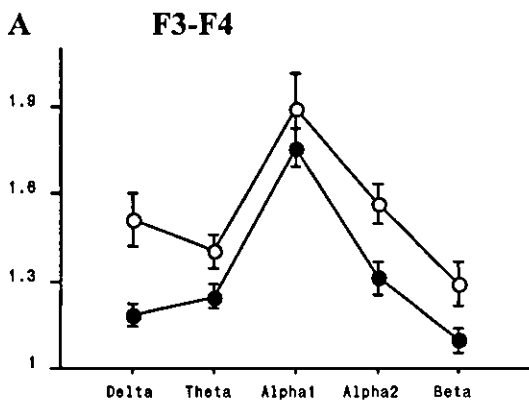


Figure 1.

The mean (standard error) Z-transformed inter-hemispheric coherence values of electroencephalogram (EEG) in never-medicated panic disorder patients (●) and controls (○) in the resting state. A, F3-F4 electrode pair. B, C3-C4 electrode pair. C, P3-P4 electrode pair. Delta, 1.46-3.42 Hz; Theta, 3.90-7.80 Hz; Alpha-1, 8.30-9.70 Hz; Alpha-2, 10.2-12.7 Hz; beta, 13.1-20.0 Hz. F3, left frontal; F4, right frontal; C3, left central; C4, right central; P3, left parietal; P4, right parietal.

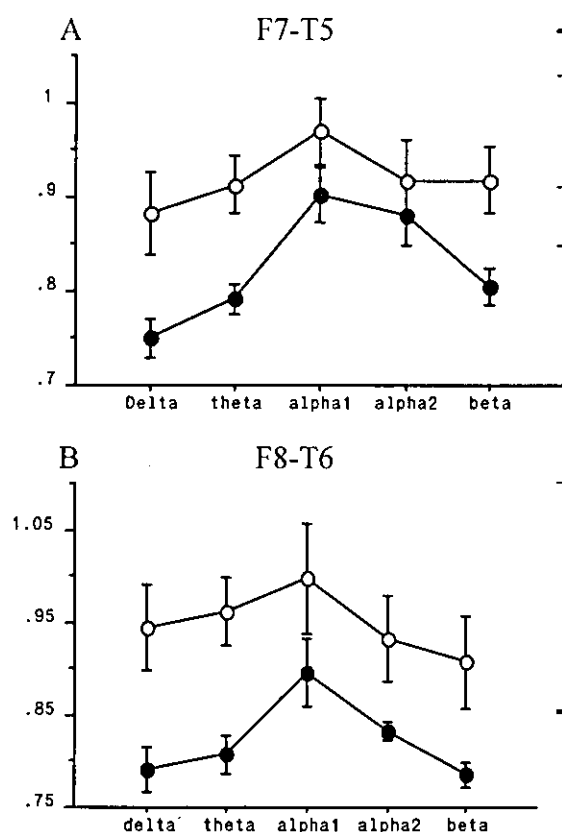


Figure 2.

The mean (standard error) Z-transformed intra-hemispheric coherence values of electroencephalogram (EEG) in never-medicated panic disorder patients (●) and controls (○) in the resting state. A, F7-F5 electrode pair. B, F8-T6 electrode pair. Delta, 1.46-3.42 Hz; Theta, 3.90-7.80 Hz; Alpha-1, 8.30-9.70 Hz; Alpha-2, 10.2-12.7 Hz; beta, 13.1-20.0 Hz. F7, left anterior temporal; F8, right anterior temporal; T5, left temporal; T6, right temporal. * $p < .05$

	Delta	Theta	Alpha1	Alpha2	Beta
F3-F4	.281	.117	.421	.335	-.209
C3-C4	.59*	.215	.340	.574*	.344
P3-P4	-.045	.022	.092	.375	.313
O1-O2	-.245	-.025	-.413	-.007	-.131
F7-F8	-.52*	.201	.367	.674*	-.055
T5-T6	-.091	.047	-.066	.536*	.108
F3-C3	.059	-.061	-.120	.237	.059
F4-C4	.211	.087	.179	.474	.274
C3-O1	.062	-.054	-.263	.067	.226
C4-O2	-.108	.136	-.126	-.162	.50*
F7-T5	.072	-.271	-.331	.293	.209
F8-T6	.104	-.288	.450	.368	-.254

* $p < .05$

	Delta	Theta	Alpha1	Alpha2	Beta
F3-F4	.158	.214	.043	.444	.415
C3-C4	.240	.232	.226	.354	.416
P3-P4	.431	.179	.426	.696*	.505
O1-O2	-.009	.088	.153	.141	.052
F7-F8	.060	.257	.136	.349	.242
T5-T6	-.062	.290	-.073	.665*	.082
F3-C3	-.477	-.281	-.127	.010	0.00
F4-C4	-.329	-.133	.290	.512*	.413
C3-O1	.241	.163	-.139	.459	.123
C4-O2	.062	.203	.148	.224	.68*
F7-T5	-.095	.054	.070	.422	.159
F8-T6	-.163	-.194	-.053	.622*	-.128

D. 考察

健常対象に対する脳波研究において不安状態では右前頭部の活動亢進

が示されており、同部位に Avoidance-withdrawal system が存在するという仮説が提唱されている³⁾。安静時 PD に対する脳波パワースペクトル解析⁴⁾、SPECT 研究などでも半球間の前頭部非対称が認められ⁵⁾、本研究の半球間コヒーレンスから得られた結果はこれらと同様に PD の前頭部の異常を示唆する可能性がある。

MRI による形態的研究で PD は側頭部異常が高率に出現し、定量的研究でも両側頭葉が正常より有意に小さいことが報告されている⁶⁾。さらに、脳波異常を示す PD 例は高率に MRI での側頭部異常を示すという報告⁷⁾がある。側頭部半球内コヒーレンスが PD で低下していたことは、PD で両側頭部の機能的結合の低下が存在する可能性が示された。

また罹病期間及び発作重症度と COH 値との間に相関が認められた。慢性的な精神的ストレスを加えた霊長類ではコルチゾル分泌亢進により中枢神経系が障害されることが実験で示されており^{8) 9)}、PD 研究でもパニック発作直後や重症例ではコルチゾルの分泌が亢進するとの報告がある^{10) 11)}。慢性かつ頻回のパニック発作が中枢神経系の変化を引き起こし、本結果が得られた可能性が示唆される。

本研究により、PD の罹病期間及び重症度と中枢神経系の変化との関連についての新たな知見が得られた。

E. 結論

- ・ PD 患者では半球間の F3-F4、C3-C4 及び P3-P4、そして半球内の F7-T5 及び F8-T6 の COH 値が有意に低下していた。
- ・ パニック発作の罹病期間と重症度は高い周波数の α 帯域において COH 値と正の相関を示した。
- ・ PD 患者は前頭部領域においては半球間の、両側頭葉においては半球内の低い脳機能結合を示し、慢性もしくは発作頻度の多い患者では中枢神経系の病理学的変化と関連する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

EEG coherence analysis in never-medicated patients with panic disorder. Clin EEG Neurosci. 2005 Jan;36(1):42-8.

2. 学会発表

EEG Coherence Analysis in Never-Medicated Patients with Panic Disorder.

Akira Hanaoka, Mitsuru Kikuchi, Ryutarou Komuro, Hiroshi Oka,

Tomokazu Kidani, Shunsuke Ichikawa, Tatsuya Nagasawa, Yoshifumi Koshino. International Congress of Biological Psychiatry. Sydney Convention & Exhibition Centre, Sydney, Australia, February 9 - 13 2004

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

1) Wiedemann G, Pauli P, Dengler W, Lutzenberger W, et al. Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotion in patients with panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 78-84.

2) Knott V, Mahoney C, Bradwejn J, et al. Effects of acute cholecystokinin infusion on hemispheric EEG asymmetry and coherence in healthy volunteers. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Feb; 27(1):179-84.

3) Davidson RJ, Ekman P, Saron CD, Senulis JA, Friesen WV. Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology I. J Pers Soc Psychol

1990; 58: 330-341.

4) Wiedemann G, Pauli P, Dengler W, Lutzenberger W, Birbaumer N, Buchkremer G. Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotion in patients with panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 78-84.

5) De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: A SPECT Study. Biol Psychiatry 1993; 33: 505-512.

6) Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH, Charney DS, Bremner JD. Temporal lobe volume in panic disorder- a quantitative magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res: Neuroimaging Section 2000; 99: 75-82.

7) Dantendorfer K, Prayer D, Kramer J, Amering M, Baischer W, Berger P, Schoder M, Steinberger K, Windhaber J, Imhof H, Katschnig H. High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. Psychiatry Res: Neuroimaging Section 1996; 68: 41-53.

8) Uno H, Tarara R, Else JG, Suleman MA, Sapolsky RM. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. J Neurosci 1989; 9:1705-1711

9) Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. J Neurosci 1990; 10: 2897-2902.

10) Bandelow B, Wedekind D, Pauls J, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Salivary cortisol in panic attacks. Am J Psychiatry 2000; 157: 454-456.

11) Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, Ruther E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. J Neural Transm 2000; 107: 831-837.

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

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

分担研究者 久保木 富房 東京大学医学部心療内科 教授
研究協力者 佐藤 徳 財団法人長寿科学振興財団 リサーチレジデント
安田 朝子 東京大学医学部心療内科 客員研究員
熊野 宏昭 東京大学医学部心療内科 助教授

研究要旨

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課題に関し、パニック障害を含む不安障害の脆弱性要因に関して、事象関連脳電位法を用いた研究を実施した。

まず、研究1では、18名の右利き健常者を対象に、当たる確率、すなわち、不確実性を操作したギャンブル課題を用いて、反応選択に対する正またはエラーフィードバックに対する脳反応を事象関連脳電位法により計測した。その結果、不安障害になり易い者では、エラーフィードバック時に前頭中央部で観察される陰性電位振幅が高振幅であることが見出された。本電位は、正フィードバックを期待してエラーフィードバックを受け取る際、すなわち、報酬予期の負のエラー時に、特に高振幅であり、また、振幅が大きければ大きいほど、次の同一条件試行時において反応選択が切り替えられる可能性が高いことが見出された。以上より、不安障害になり易い者は、報酬予期の負のエラーに過敏であり、それにより回避的な反応選択がなされやすいことが示唆された。

次に、研究2において、同陰性電位成分が反映すると考えられる評価過程の詳細について検討するため、18名の右利き健常者を対象に、反応結果に伴う報酬または罰の大きさ(当たったら+50円・+10円・+0円、はずれたら-50円・-10円・-0円)とフィードバック内容(当たり・はずれ)を操作したギャンブル課題を用いて、各フィードバック刺激に対する脳反応を事象関連脳電位法により測定した。その結果、同陰性電位成分振幅には、報酬量の効果はなく、本成分は、出来事が良いか悪いかの二分法的な分類にのみ関わっていることが明らかとなった。他方、報酬量の評価には後の成分であるP300が関与していることが明らかとなった。ここでも、不安障害になり易い者では同陰性電位成分の振幅が大きいことが見出された。以上から、不安障害になり易い者は、体験している出来事にネガティブな価値を付与しがちであり、同成分の電源とされる前部帯状皮質がそうした「解釈バイアス」の神経基盤の1つである可能性が示唆された。

A. 研究目的

Clark and Watson (1991) は、合併率の高い、不安、抑うつ各症状を、①ネガティブ情動または全般的ディストレス、②ポジティブ情動の低下または無快楽症、③生理的覚醒または自律神経系症状、の3つに分類している。Clark and Watson (1991) によると、ネガティブ情動の亢進は、抑うつ、不安双方に共通する症状であり、そこには、心配・懸念、苦悩、罪悪感、自己や将来に対するネガティブな評価などが含まれる。それに対し、喜び、興味、気力の減退など、ポジティブ情動の低下は抑うつ特有の症状群であるとされ、動悸、発汗、身震い、窒息感、胸部不快感などの自律神経系症状は、不安、特にパニック障害に特有の症状とされる (Brown, Chorpita, & Barlow, 1998)。上記の3要因は遺伝素因の点でも独立している可能性が示唆されている (Kendler, Walters, Neale, Kessler, Heath, & Eaves, 1995)。

本研究では、ネガティブ情動ならびにポジティブ情動の感じ易さの個人差を測定し、不安障害の脆弱性要因と考えられるネガティブ情動特性と出来事の正負評価に関わる脳反応との関連を事象関連電位法を用いて検討した。

B. 研究方法

1. 研究1

1.1. 対象 右利き健常者 18名(女性 8名)を対象とした。平均年齢は 25.1歳(SD=3.5歳)であった。本研究について十分な説明を行った後、すべての対象者から書面にて同意

を得た。

1.2. 実験計画 結果の不確実性(高・低)×フィードバック内容(当たり・はずれ)の2要因であり、いずれも個体内要因である。

1.3. 手続き 実験に先立ち、対象者はポジティブ情動、ネガティブ情動の2因子からなる Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson, Clark, & Tellegen, 1988) に回答した。対象者には、普段の気分について、「1. 全く当てはまらない」から「6. 非常によく当てはまる」までの6件法で回答するように求め、ポジティブ情動尺度の合計点をポジティブ情動特性尺度得点、ネガティブ情動尺度の合計点をネガティブ情動特性尺度得点として算出した。電極装着後、シールドルーム内にてギャンブル課題を実施し、課題中の脳波を測定した。

1.4. 課題 モニター上に注視点を 500ms 提示後、整数の書かれたカード 1枚を対象者がボタンを押すまで提示した。対象者には、数字は 0 から 9 までの範囲とし、その次のカードが今見ているカードより上の数と思うならば、右のボタンを、下の数だと思うならば左のボタンを押すように求めた。なお、選択とボタンの対応関係は対象者間でカウンターバランスした。その後、反応から 3000ms 後にその選択が当たっているか間違っているかに関するフィードバック刺激を 500ms 提示した。低不確実性条件では数字の 1 と 8 を提示し(例えば、1 に対して「上」と反応した場合、高い確率でその反応が当たっていると予測できる)、高不確実性条件では数字の 4 と 5 を提示した。実験

は、各条件とも 50 試行、ランダムな順で実施し、試行間隔は 1000ms とした。

1.5. 脳波測定法 基準電極を両耳朶平均とし、銀電極により、Fz, Cz, Pz, F3, F4, P3, P4, C3, C4, T3, T4, Fp1, Fp2 計 13 導出部位 (10-20 system) から脳波を計測した。Ground は nasion とし、抵抗値は 5k Ω 以下、サンプルレートは 200Hz とした。

1.6. 解析 空間フィルター法によりアーチファクトを補正した上で、フィードバック刺激のオンセットを基準に条件ごとに加算平均した。不確実性低条件において低確率刺激を選択した試行は分析から除外した。

2. 研究 2

2.1. 対象 右利き健常者 18 名(女性 8 名)を対象とした。平均年齢は 25.7 歳(SD=3.4 歳)であった。本研究について十分な説明を行った後、すべての対象者から書面にて同意を得た。

2.2. 実験計画 結果に伴う報酬あるいは罰金の大きさ(0 円・10 円・50 円)×フィードバック内容(当たり・はずれ)の 2 要因であり、いずれも個体内要因である。

2.3. 手続き 研究 1 と同様に、実験に先立ち、対象者は PANAS (Watson, Clark, & Tellegen, 1988) に回答した。電極装着後、シールドルーム内にてギャンブル課題を実施し、課題中の脳波を測定した。

2.4. 課題 モニター上に注視点を 500ms 提示後、教示を 500ms 提示した。教示には、この試行で当たったらいくらもらえるか、逆に、はずれたらいくら罰金が科せられるか (0 円、10 円、50 円のいずれか) が

書かれていた。その後、研究 1 同様に、整数(4 か 5)の書かれたカード 1 枚を対象者がボタンを押すまで提示した。対象者には、数字は 0 から 9 までの範囲とし、その次のカードが今見ているカードより上の数と思うならば、右のボタンを、下の数だと思うならば左のボタンを押すように求めた。なお、選択とボタンの対応関係は対象者間でカウンターバランスした。その後、反応から 3000ms 後にその選択が当たっているか間違っているかに関するフィードバック刺激を 500ms 提示した。実験は、各条件とも 50 試行、ランダムな順で実施し、試行間隔は 1000ms とした。

2.5. 脳波測定法 研究 1 と同じ。

2.6. 解析 研究 1 と同様に、空間フィルター法によりアーチファクトを補正した上で、フィードバック刺激のオンセットを基準に条件ごとに加算平均した。

C. 研究結果

1. 研究 1

1.1. フィードバック刺激提示後に、ピーク潜時がおよそ 275ms にある陰性電位が、前頭中央部 (Fz) 優位に観察された(次図参照のこと)。繰り返しのある分散分析の結果、フィードバック内容の主効果($F(1,17)=42.95$, $p<0.001$) ならびに結果の不確実性の主効果($F(1,17)=20.70$, $p<0.001$) が有意だった。フィードバック内容と結果の不確実性の交互作用は有意ではなかった。本電位は、エラーフィードバック提示後に一貫して高振幅であり、また、当たると予想してエラーフ

ードバックを受け取る際により高振幅であった (Table 1)。

1.2. 対象者は、エラーフィードバック後に反応選択を切り替える傾向があった。次の同一条件試行での反応切り替え数とエラーフィードバック時の同陰性電位振幅は、低不確実性条件において $r=0.49$ 、高不確実性条件において $r=0.68$ 、といずれも有意な正の相関関係にあった。

1.3. 前頭中央部におけるエラーフィードバック時の同陰性電位の振幅とネガティブ情動性尺度は、低不確実性条件において $r=0.81$ 、高不確実性条件において $r=0.84$ と、極めて高い有意な相関関係にあった。同振幅とポジティブ情動性尺度の間には有意な相関関係が見られなかった。

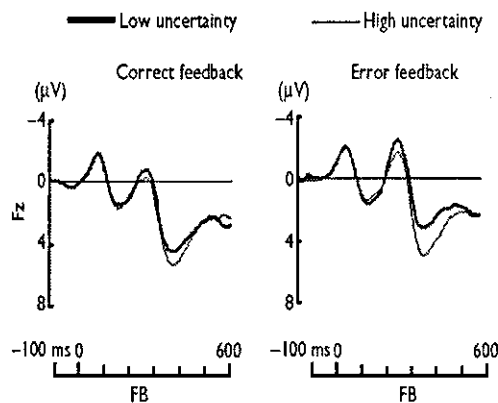


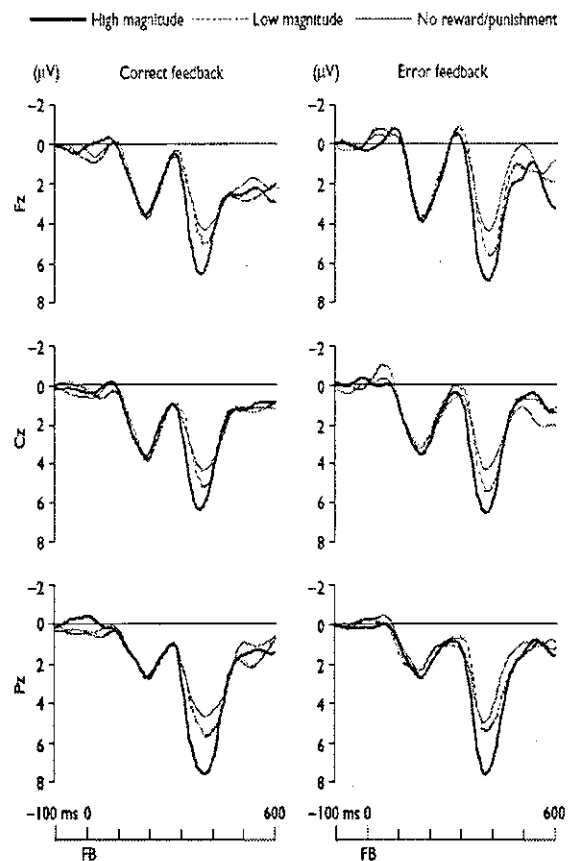
Table 1. Mean (\pm SD) ERN amplitudes under each condition.

Location	Uncertainty	Correct feedback	Error feedback
Fz	Low	2.18 (1.14)	4.47 (1.68)
	High	1.96 (1.08)	3.60 (1.56)
Cz	Low	2.47 (1.28)	3.77 (1.51)
	High	1.91 (1.13)	2.98 (1.13)
Pz	Low	1.98 (0.68)	2.31 (0.62)
	High	1.73 (0.23)	2.05 (0.69)

Amplitudes are absolute values.

2. 研究 2

2.1. フィードバック刺激提示後 250-300ms に前頭中央部にて観察される陰性電位(エラー関連陰性電位)は、一貫してエラーフィードバック後に大きく ($F(1,17)=32.67$, $p<0.001$)、報酬量の効果は有意ではなかった ($F(2,34)=1.47$, n.s.) (次図ならびに Table 2)。



2.2. 上記のエラー関連陰性電位に引き続いて頭頂中央部 (Pz) 優位に観察される陽性電位である P300 は、エラー関連陰性電位とは逆に、それが利益であるか、損失であるかを問わず ($F(1,17)=0.86$, n.s.)、報酬量に応じて高振幅となった ($F(2,34)=138.88$, $p<0.001$) (Table 3)。

2.3. エラー関連陰性電位振幅は、ネガティ

ブ情動性尺度と $r=0.49$ の有意な正の相関関係にあったが、ポジティブ情動性尺度とは有意な相関関係が見られなかった。逆に、P300 振幅はポジティブ情動性尺度と $r=0.48$ 程度の正の相関関係にあり、ネガティブ情動性尺度とは有意な相関関係が見られなかった。

Table 2. Mean ($\pm SD$) amplitude of error-related negativity under each condition

location	magnitude	correct feedback	error feedback
Fz	High	3.02 (1.63)	4.20 (1.17)
	Low	3.12 (1.96)	4.27 (1.34)
	No reward/penalty	2.89 (1.49)	4.09 (0.92)
Cz	High	2.65 (1.43)	3.37 (1.25)
	Low	2.64 (1.17)	3.38 (1.67)
	No reward/penalty	2.61 (0.79)	3.29 (1.02)
Pz	High	1.44 (1.34)	1.80 (0.94)
	Low	1.47 (1.05)	1.73 (1.62)
	No reward/penalty	1.48 (0.70)	1.75 (0.63)

Amplitudes are absolute values.

Table 3. Mean ($\pm SD$) amplitude of P300 under each condition

location	magnitude	correct feedback	error feedback
Fz	High	6.63 (0.83)	6.83 (1.38)
	Low	4.97 (1.02)	5.43 (1.39)
	No reward/penalty	4.32 (0.84)	4.33 (1.70)
Cz	High	6.87 (2.02)	7.22 (1.43)
	Low	5.18 (0.95)	5.42 (1.10)
	No reward/penalty	4.35 (1.10)	4.35 (1.31)
Pz	High	7.59 (2.08)	7.60 (2.28)
	Low	5.55 (1.10)	5.38 (2.10)
	No reward/penalty	4.65 (1.35)	4.83 (1.79)

D. 考察

1. 研究 1

1.1. エラーフィードバック時に一貫して高振幅であり、また、前頭中央部優位であることから、本電位は、前部帯状皮質に電源があり、ピーク潜時がおおよそ 270ms にある、

エラー関連陰性電位に対応すると考えられた。

1.2. 本陰性電位は、正フィードバックを期待してエラーフィードバックを受け取る際に、特に高振幅であり、報酬予期の負のエラーを検出する機能があると考えられた。また、振幅と次の同一条件試行時での反応切り替え数との間に正の相関関係が見られており、同成分には、報酬予期の負のエラーを検出するのみならず、報酬に関連する情報に基づき、後の反応選択を調整する機能があると考えられた。

1.3. 同成分振幅とネガティブ情動性尺度との間に強い正の相関関係があることから、不安障害になり易い者は、報酬予期の負のエラーに過敏であり、それにより回避的な反応選択がなされやすいことが示唆された。

2. 研究 2

2.1. エラー関連陰性電位振幅には、報酬量の効果はなく、本成分は、出来事が良いか悪いかに関する二分法的な分類にのみ関わっていると考えられた。それに対して、P300 は、出来事の正負の評価バランスに関係なく、受け取る報酬量ならびに差し引かれる罰金量に応じた反応を示していた。さらに、情動性の気質的な個人差を測定する尺度の関係においても、両成分の「二重解離」が示されており、価値バランスとその大きさは、脳の中で独立して処理されているものと考えられた。

2.2. ダイポール解析の結果、同成分の電源は前部帯状皮質にあるとされ (Miltner, Braun, & Coles, 1997)、負の結果フィードバ

ックに対する前部帯状皮質の反応を見出した機能的磁気共鳴画像装置を用いた研究で、その支持が得られている (Ullsperger & von Cramon, 2003)。同陰性成分振幅とネガティブ情動性尺度との間に正の相関関係があることから、不安障害になり易い者は、体験している出来事にネガティブな価値を付与しがちであり、前部帯状皮質がそうした「解釈バイアス」の神経基盤の1つである可能性が示唆された。

E. 結論

以上、本年度は、健常者を対象に、エラーフィードバックに対する脳反応を事象関連脳電位法により計測し、ネガティブ情動特性尺度得点が高く、不安障害になり易い者では、前部帯状皮質に電源のある電位成分が一貫して高振幅であることを見出した。今後、患者群を対象としたさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sato A, Yasuda A, Ohira H, Miyawaki K, Nishikawa M, Kumano H, & Kuboki T. (2005). Effects of value and reward magnitude on feedback negativity and P300. *Neuroreport*, 16(4), 407-411.

Yasuda A, Sato A, Miyawaki K, Kumano H, & Kuboki T. (2004). Error-related negativity

reflects detection of negative reward prediction error. *Neuroreport*, 15(16), 2561-2565.

2. 学会発表

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

I. 参考文献

Brown TA, Chorpita BF, Barlow DH. Structural relationships among dimensions of the DSM-IV anxiety and mood disorders and dimensions of negative affect, positive affect, and autonomic arousal. *J Abnorm Psychol*. 1998 107(2):179-92.

Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*. 1991 100(3):316-36.

Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 52(5):374-83.

Miltner WHR, Braun CH, Coles, MGH

Event-related brain potentials following
incorrect feedback in a time-estimation task:
Evidence for a “generic” neural system for
error detection. *J Cogn Neurosci.* 1997
9:788-98.

Ullsperger M, von Cramon DY. Error

monitoring using external feedback: specific
roles of the habenular complex, the reward
system, and the cingulate motor area
revealed by functional magnetic resonance
imaging. *J Neurosci.* 2003 23(10):4308-14.

Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development

and validation of brief measures of positive
and negative affect: the PANAS scales. *J
Pers Soc Psychol.* 1988 54(6):1063-70.

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

分担研究者 久保木 富房 東京大学医学部心療内科

研究協力者 瀧本禎之 吉内一浩 坂本典之 熊野 宏昭 東京大学医学部心療内科
貝谷 久宣 赤坂クリニック

研究要旨

本研究は、パニック障害患者に対する効果的な認知行動療法プログラムを作成するために、そのベースとなるデータとしてパニック障害患者の日常生活における自覚症状、活動度、自律神経機能、などを評価することを目的とする。また、パニック発作時の不整脈発生の有無、substrate による催不整脈性を評価することにより、パニック障害患者の循環器的危険性の評価も行う予定である。以上の研究目的を達成するため、今回 Ecological Momentary Assessment (EMA) に用いる加速度計付き腕時計型コンピュータと、パニック発作時の心電図を採取するためのイベントレコーダーをセッティングするために、予備実験を行った。予備実験にて得られたデータは、今後の解析を進めていくうえで十分なものであった。

A. 研究目的

本研究は、日常生活における自律神経機能や自覚症状などの指標からPD患者を層別化すること、Ecological Momentary Assessment (EMA) を用いて得られた信頼性の高いデータを元にした認知行動療法プログラムを開発することを最終目的としている。その前段階として、まずはパニック障害（以下PD）の基本的データを採取することを目標としている。なかでも以下に述べる理由から、特に循環器領域のデータと日常生活における自覚症状や活動度を評価することを第一目標と考えている。これまでPD患者は動悸などを訴えるものの、循環器的には問題ないと考えられてきたが、循環器領域で

は不安の強い状態は心臓死を引き起こしやすいこと（Circulation 1994）、PDと診断された患者のうち約5割が上室性頻拍症（PSVT）を合併していたことが既に指摘されている（Arch Intern Med 1997）。このことから、PDと診断された患者（以下PD患者）においてパニック発作（以下PA）出現時に不整脈の有無を確認することは、PD治療において重要であると考えられる。さらには、PD患者の日常生活における自覚症状と活動性を評価することによって、症状とQOLの低下との関係を明らかにすることができると考えられる。

以上から、本研究は1. PD患者における不整脈の有無を評価する、2. PD患者にお