

平成17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17年度 総括・分担研究報告書  
主任研究者 熊野宏昭

平成 18 (2006) 年 3 月

平成17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

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

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

久保木富房 健康科学大学福祉心理学科 教授

貝谷 久宣 医療法人和楽会 理事長

岡崎 祐士 三重大学医学部精神神経科学講座 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研究部 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

清水 栄司 千葉大学大学院医学研究院神経情報統合生理学 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

研究協力者

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 客員研究員

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

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

西村 幸香 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

井上 顕 三重大学医学部精神神経科学講座

田原 洋輔 三重大学医学部精神神経科学講座

梶木 直美	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
音羽 健司	東京大学保健センター精神科
栃木 衛	東京大学保健センター精神科
菅谷 渚	早稲田大学人間科学部
安田 新	医療法人和楽会
早野 富美	横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門
花田 浩昭	大分大学医学部精神神経医学教室
北村 秀明	新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 助手
阿部 亮	新潟大学大学院医歯学総合研究科
岡 靖哲	財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部
對木 悟	財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部
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 医員
花岡 昭	石川県立高松病院 医員
陳 峻文	東海女子大学人間関係学部 講師
高橋 千佳	帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科
吉田 菜穂子	早稲田大学生命医療工学研究所 助教授
ダグラス・イームス	東京サイバークリニック
井澤 修平	早稲田大学科健機構
太田 啓路	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
河合 隆史	早稲田大学大学院国際情報科学研究科
李 在麟	早稲田大学大学院国際情報科学研究科
中奥 文	早稲田大学人間科学学術院
山崎 恵	医療法人和楽会
小林 圭介	千葉大学医学部附属病院
伊豫 雅臣	千葉大学大学院医学研究院精神医学
藤澤 大介	桜ヶ丘記念病院
橋本 直樹	北海道立向陽ヶ丘病院
大塚 耕太郎	岩手医科大学
今村 弥生	浦河赤十字病院
上原 久美	横浜市立大学
佐藤 玲子	横浜市立大学
奥川 学	関西医科大学
加藤 隆弘	九州大学
菊地 沙耶	宮城県立精神医療センター
小泉 弥生	仙台市立病院
佐藤 創一郎	慈圭会慈圭病院

高橋 克昌	東京都立松沢病院	
高橋 知久	自衛隊仙台病院	
館農 勝	砂川市立病院	
吹田 恭子	国立病院機構関門医療センター	
森 貴俊	長崎大学	
吉岡 知子	高知県立芸陽病院	
和気 洋介	倉敷中央病院	
山之内 芳雄	藤田保健衛生大学	
諸隈 一平	高知大学	
William T. O'Donohue	ネバダ大学レノ校	
増田 暁彦	ネバダ大学レノ校	
大内 清	ハートフル心療内科	
橋本 加代	独立行政法人国立病院機構菊池病院	臨床研究部
岡嶋 美代	独立行政法人国立病院機構菊池病院	臨床研究部
尾澤 敬一郎	独立行政法人国立病院機構菊池病院	臨床研究部
野口 由香	名古屋市立大学医学部精神科	

# 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 ..... 1  
熊野宏昭

## II. 分担研究報告書

1. パニック障害の脳機能異常の認知行動療法・薬物療法による正常化  
ーPETを用いた機能的脳画像解析ー ..... 7  
佐藤典子、熊野宏昭、久保木富房、貝谷久宣、坂本典之、西川将巳、大谷 真、  
境 洋二郎、大西 隆、吉田栄治
2. パニック障害の脳画像及びゲノム解析研究 ..... 15  
岡崎祐士、西村幸香、谷井久志、井上 顕、田原洋輔、梶木直美、貝谷久宣
3. パニック障害の関連遺伝子探索研究と症状の季節性に関する研究 ..... 20  
佐々木 司、岡崎祐士、谷井久志、音羽健司、栃木衛、梅景 正、野村 忍、  
菅谷 渚、穂吉條太郎、清水栄司、安田新、吉田栄治、貝谷久宣
4. パニック障害におけるMRI形態解析研究の経過報告  
難治症例の薬物代謝に関わる遺伝子多型研究 ..... 23  
平安良雄、早野富美
5. パニック障害の不安モデル・遺伝・画像研究 ..... 24  
穂吉條太郎、花田浩昭
6. パニック障害の自律神経調節と<sup>1</sup>H-MRSを用いた脳内グルタミン酸に関する研究 ..... 29  
塩入俊樹、北村 秀明、阿部 亮
7. パニック障害の睡眠生理・生体リズムに関する研究 ..... 36  
井上雄一、岡 靖哲、對木 悟
8. パニック障害に対する定量脳波解析による検討 ..... 46  
長澤達也、菊知充、木谷知一、花岡 昭
9. 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 ..... 51  
熊野宏昭、瀧本禎之、坂本典之、吉内一浩、久保木富房、貝谷久宣
10. パニック障害に対する認知行動療法の効果 ..... 55  
坂野雄二、陳 峻文
11. 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、高橋千佳
12. パニック障害エクスポージャー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 ..... 68  
野村 忍、ダグラス・イームス、井澤修平、太田啓路、貝谷久宣、河合隆史  
中奥 文、山崎恵、吉内一浩、吉田菜穂子、李 在麟
13. パニック障害の集団認知行動療法パッケージの有効性の検証と治療反応性に

関与する因子の検討	74
清水栄司、小林圭介、伊豫雅臣	
14. パニック障害の受診経路に関する研究	80
大野 裕、藤澤大介、橋本直樹、大塚耕太郎、今村弥生、上原久美、佐藤玲子	
奥川 学、加藤隆弘、菊地沙耶、小泉弥生、佐藤創一郎、高橋克昌、高橋知久	
館農 勝、吹田恭子、森貴俊、吉岡知子、和気洋介、山之内芳雄、諸隈一平	
15. 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	95
原井宏明、William T. O'Donohue、増田暁彦、大内 清、橋本加代、岡嶋美代、尾澤敬一郎	
野口由香	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	121
IV. 第一回班会議プログラム (9. 26. 2005)	126
第二回班会議プログラム (2. 27. 2006)	128

## 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 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

### 研究要旨

身体的要因の検討：異なった施設で異なった方法論（以下のカッコ内に示す）に基づいた検討を通して、治療前未服薬の状態、扁桃体、海馬、中脳、小脳などの糖代謝亢進（PET）とともに、前頭前野（特に左側）の機能障害の存在が示唆された（脳波、fMRI、NIRS）。また、検査前1ヶ月間にパニック発作を1回以上経験した群の方が、前頭前野前面の血流低下が著しいことも示された。そして、認知行動療法により両内背側前頭前野の糖代謝が亢進し、左側の糖代謝亢進と予期不安・広場恐怖の改善の関連、及びこの部位と線維連絡がある中脳水道周辺灰白質付近の糖代謝低下とパニック発作頻度の低下の関連が示された（PET）。寛解期の状態でも自律神経系の調節異常があり、扁桃体の関与が想定される「刺激に対する慣れ」も不十分であった（圧受容体反射）。睡眠中の体動頻度増加が軽症例でも認められた一方、睡眠障害は重症度に依存して生じていた（ポリソムノグラフィ）。日常生活下での発作時における自覚症状、体動、心拍の検討を開始した（生態学的経時的評価法）。遺伝子の一卵性双生児不一致法研究や相関・連鎖研究（H18年2月でサンプル数510以上）を立ち上げ、後者では200例で全ゲノム解析を開始した。

心理的要因の検討：10セッションからなる個人認知行動療法プログラムの治療成績の解析によって、エクスポージャー法が回避行動の減少、重症度の緩和、状態不安の減少に、認知の修正が状態不安の減少に有効であった。10セッションからなる集団認知行動療法参加者の治療完遂率が9割を越え、半数程度が良好な治療反応性を示した。そして反応不良例はうつ病や広場恐怖の合併などを含む様々な要因の中でも脳由来神経栄養因子が低いことが示された。外来における集団による心理教育セッションの有効性が示された。バーチャルリアリティを利用した治療システムを構築し、ランダム化比較試験実施の準備が完了した。

治療システムの検討：全国15の精神科専門施設の初診患者を対象に、受診経路や初期治療などに関する調査を実施した結果、60%以上が精神科専門機関受診前に別の機関に受診しており、特に一般身体科クリニックを経由した場合に精神科受診に遅れが生じていた。また精神科専門施設においても、抗うつ薬の使用は概ね半数以下、認知行動療法の実施は3.2%に過ぎなかった。医師へのアンケート、心療内科クリニック、精神科専門施設での調査の結果、認知行動療法を実施できる心理士を養成しプライマリケアの現場に配置する方法論の有用性が示唆された。

治療ガイドラインの策定：昨年度作成した、プライマリケア医を対象にしたエキスパートコンセンサスによる治療ガイドライン試案を、国内学会シンポジウムで発表し議論を深め、一般公開講演会で紹介し啓発活動を行った。

分担研究者氏名：所属施設・職名

久保木富房：健康科学大学福祉心理学科教授

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科学部臨床心理学科教授

清水栄司：千葉大学大学院医学研究院神経情報統合生理学教授

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

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

穂吉條太郎：大分大学医学部脳・神経機能統御講座助教授

佐々木司：東京大学保健センター精神科助教授

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

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

#### 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、以上のような患者自身のみならず家族や社会にとっ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2年目として、当初の研究計画の大部分が実行に移され、それぞれの領域で以下の通りの結果が得られつつある。

## 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、熊野、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（熊野、久保木）。脳波の coherence 解析・LORETA による脳内電位分布解析（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（熊野、久保木）。終夜睡眠ポリグラフィによる睡眠生理学的検討（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、清水）。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：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、40 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（清水、竹内、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）。本邦において治療

機会が非常に限られていることが大きな問題である認知行動療法を広く実施可能にするために、個人認知行動療法（坂野、熊野、原井、大野、竹内）、集団認知行動療法（清水、竹内、坂野）の治療マニュアルを作成。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）。

（倫理面への配慮）

全ての研究は、各省庁発表のヒトゲノム・遺伝子解析研究、疫学研究、臨床研究に関する倫理指針に則ってプロトコルを作成し、研究実施の各施設において倫理委員会で承認を受ける。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：異なった施設で異なった方法論（以下のカッコ内に示す）に基づいた検討を通して、治療前未服薬の状態、扁桃体、海馬、中脳、小脳などの糖代謝亢進（PET）とともに、前頭前野（特に左側）の機能障害の存在が示唆された（脳波、fMRI、NIRS）。また、検査前1ヶ月間にパニック発作を1回以上経験した群の方が、前頭前野前面の血流低下が著しいことも示された。そして、認知行動療法により両内背側前頭前野の糖代謝が亢進し、左側の糖代謝亢進と予期不安・広場恐怖の改善の関連、及びこの部位と線維連絡がある中脳水道周辺灰白質付近の糖代謝低下とパニック発作頻度の低下の関連が示された

（PET）。寛解期の状態でも自律神経系の調節異常があり、扁桃体の関与が想定される「刺激に対する慣れ」も不十分であった（圧受容体反射）。睡眠中の体動頻度増加が軽症例でも認められた一方、睡眠障害は重症度に依存して生じていた（ポリソムノグラフィ）。日常生活下での発作時における自覚症状、体動、心拍の検討を開始した（生態学的経時的評価法）。遺伝子の一卵性双生児不一致法研究や関連・連鎖研究（H18年2月でサンプル数510以上）を立ち上げ、後者では200例を対象に全ゲノム解析を開始した。

心理的要因の検討：10セッションからなる個人認知行動療法プログラムの治療成績の解析によって、エクスポージャー法が回避行動の減少、重症度の緩和、状態不安の減少に、認知の修正が状態不安の減少に有効であった。10セッションからなる集団認知行動療法参加者の治療完遂率が9割を越え、半数程度が良好な治療反応性を示した。そして反応不良例はうつ病や広場恐怖の合併などを含む様々な要因の中でも脳由来神経栄養因子が低いことが示された。外来における集団による心理教育セッションの有効性が示された。バーチャルリアリティを利用した治療システムを構築し、ランダム化比較試験実施の準備が完了した。

治療システムの検討：全国15の精神科専門施設の初診患者を対象に、受診経路や初期治療などに関する調査を実施した結果、60%以上が精神科専門機関受診前に別の機関に受診しており、特に一般身体科クリニ

ックを経由した場合に精神科受診に遅れが生じていた。また精神科専門施設においても、抗うつ薬の使用は概ね半数以下、認知行動療法の実施は3.2%に過ぎなかった。メンタルヘルス関連の医師へのアンケート、心療内科クリニック、精神科専門施設での調査の結果、認知行動療法を実施できる心理士を養成しプライマリケアの現場に配置する方法論の有用性が示唆された。

治療ガイドラインの策定：昨年度に先行研究のレビュー、臨床経験の整理などを通して、プライマリケア医を対象にしたエキスパートコンセンサスによる治療ガイドラインを作成したガイドライン試案を、国内学会シンポジウムで発表し議論を深め、一般公開講演会で紹介し啓発活動を行った。

#### D. 考察

本研究の目的は、パニック障害に対する薬物療法、心理学的治療法、医療システムの最適化を推進し、治療ガイドラインを策定することである。そしてそのための方法として、第1～2年度で、発症や維持と関わる身体的・心理行動的要因を明らかにする研究、医療システムの研究、そして先行研究の系統的レビューを行い、第3年度で、治療ガイドラインを完成させることを目標にしている。

脳機能に関して、複数の施設で異なった方法論によって扁桃体を中心とした恐怖ネットワークの関わりが示されたことは、これらの部位に直接的に作用する薬物療法の有効性を脳機能面から支持するものである。

さらに、前頭前野の機能低下がやはり複数の方法論によって示唆され、認知行動療法が同部位の糖代謝に変化を引き起こしたことは、認知行動療法が薬物療法とは異なった機序で脳に治療的な変化を及ぼす可能性を示している。さらに、血中の脳由来神経栄養因子が低値の者が認知行動療法に対する反応が悪かったことは、治療前に認知行動療法の効果を推定できる可能性を示唆している。以上の所見は、脳機能を共通の土俵にして、薬物療法や認知行動療法の効果発現機序を考察し、それぞれの治療法の適応や併用の適否を判断できる可能性を意味しているが、これらの成果を今後のガイドライン作成にも役立てたい。

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が想定されているが、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。相関・連鎖研究においては、平成18度中に200例の患者群を対象にした第一群の全ゲノム解析結果が公表可能であり、一卵性双生児不一致例のDNAマイクロアレイ・マイクロビーズ法による研究結果と合わせて、関連遺伝子とその病因的意義について明らかにされることから、治療ガイドライン作成への示唆を得る予定である。

一方、本研究を進める中で、わが国においては認知行動療法の治療機会が非常に限られていることが臨床上の大きな問題であることが明らかになり、現時点ではそのために多施設ランダム化比較試験の実施は困

難と考えられた。このような状況を打開するために、最終年度では、まず個人・集団認知行動療法それぞれのマニュアルの取りまとめを行い、その後、全ての研究成果に基づいた治療ガイドラインの完成を目指す予定である。

精神科専門施設への受診経路の検討や、精神科・心療内科開業医などでの調査からは、専門的な治療が開始されるまでに多くのハードルがあり、さらに専門施設でもエビデンスに基づいた治療法があまり採用されていないことが明らかになった（特に認知行動療法はほとんど実施されていない）。この結果は、今後の医療システムの整備や治療ガイドラインの活用法を考える際に、大きく役立つものである。

#### E. 結論

今年度は3年計画の2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、当初の研究計画の大部分が実行に移され、それぞれの領域で成果が得られつつある。最終年度では、それぞれの領域での研究成果を取りまとめるとともに、個人・集団認知行動療法それぞれのマニュアルを作成し、その後、全ての研究成果に基づいた治療ガイドラインの完成を目指す予定である。

#### F. 健康危険情報

該当するものなし。

#### G. 研究発表

別添の「研究成果の刊行に関する一覧表」と、各分担報告書を参照のこと。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし。

## パニック障害の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認知行動療法・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長  
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  
久保木富房 健康科学大学福祉心理学科教授  
貝谷久宣 医療法人和楽会理事長

研究協力者 坂本典之 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、高解像度 PET 装置を用いて脳内グルコース代謝を測定し、認知行動療法前後と塩酸パロキセチン薬物療法前後の変化を、それぞれ評価することであった。

【研究 1】12 例のパニック障害患者に対し、認知行動療法のみによる治療を約 6 か月間に 10 セッション施行。治療前後の  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 画像を撮像。ROI 分析を MarsBaR を用いて施行し、各 ROI の糖代謝と PDSS 及びパニック発作頻度との間で順位相関を算出。さらに各 ROI の糖代謝を変数として、治療前後別に因子分析を施行。【研究 2】プラセボ群 10 例、塩酸パロキセチン群 10 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 SPM99 を用いて評価。

【研究 1】左内背側前頭前野の糖代謝の変化率と PDSS の予期不安・広場恐怖の変化率に負の相関が、中脳（PAG 周辺）の糖代謝の変化率と過去 4 週間のパニック発作頻度の変化率に正の相関が認められた。因子分析の結果では、治療前では、両側扁桃体と橋がまとまり、右海馬は橋のみと中等度の関連を示したが、どちらの因子も内背側前頭前野とは関連を示さなかった一方で、治療後では、両側内背側前頭前野がまとまり、右海馬も同一の因子にマイナスの負荷を示した。【研究 2】実薬・プラセボ合わせて 5 例のみの治療が終わったところで、治療前後別に 6 名の健常コントロールと比較した結果では、治療前に代謝亢進を示していた右扁桃体領域が治療後には亢進を示さなかった。

以上より、認知行動療法の効果には左内背側前頭前野の代謝亢進が関わることを示された一方で、薬物療法の効果には右扁桃体の代謝低下が関わる予備的可能性が示唆された。

#### A. 本研究の目的

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

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

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

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

そこでわれわれは、治療前未服薬パニック障害患者12名と健常コントロール22名をPET（positron emission tomography）によって比較することによって、両側扁桃体、海馬、視床、脳幹（中脳、橋下部、延髄）、小脳において有意なグルコース代謝の亢進を認めた[4]。この結果は、実際のパニック障害患者の病態に恐怖ネットワークが関与していることを示した初めての報告である。そして、次に、約6ヶ月間で10回の認知行動療法のみによる治療を実施し、治療前後での脳内グルコース代謝の変化を検討したところ、治療に反応した12名中11名で、

両内背側前頭前野において有意な代謝上昇を認め、右海馬、橋、左吻側前帯状回、左小脳において有意な代謝低下を認めた[5]。しかし、これらの代謝変化がどのような意味を持っているかについての検討は不十分であった。

本研究の目的は、【研究 1】高解像度 PET 装置を用いて脳内グルコース代謝を測定した結果に基いた ROI 分析を行い、①脳内各部位のグルコース代謝の治療前後における変化と症状指標の変化との相関、ならびに②治療前後別に脳内各部位間の相関関係を検討すること、【研究 2】塩酸パロキセチンとプラセボによる二重盲検投与の前後で、同じ PET 装置による脳内グルコース代謝の変化を測定することである。

## B. 研究方法

【研究 1】医療法人和楽会赤坂クリニックにおいて、ポスターなどによる研究参加の呼びかけに応じて連絡してきた者の中から、アメリカ精神医学会診断基準 DSM-IV のパニック障害診断項目を満たし、大うつ病、双極性障害、統合失調症、社会不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、全般性不安障害、自殺の危険、物質・薬物乱用、人格障害、及び、身体疾患の合併例は除外としたパニック障害患者 14 名を対象とした (Table 1)。そのうち 1 名は PET 検査の 6 日前に抗不安薬を服用したため、さらに 1 名は左利きであったため解析対象から除外した。残りの 12 名 (年齢  $29.8 \pm 6.24$  歳、男性 3 名・女性 9 名) を対象にして、薬物服

用のない状態で非発作安静時の  $^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodeoxyglucose)-PET 画像を撮像した。その後、パニック障害患者に対し、薬物療法を行わず、認知行動療法のみによる治療を約 6 か月間に 10 セッション施行した。その治療は、本研究のために開発したプログラムに則って進めたが、心理教育、リラクゼーション法、エクスポージャー法、選択的注意の振り分け法、自己教示法、自己強化法、思考中断法、認知の再体制化法から構成された。治療後、再び非発作安静時の  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 画像を撮像し、有効例 11 例における治療前後の脳内グルコース代謝変化を SPM99 を用いて比較した。今回は、これまでの研究で、治療前にグルコース代謝の亢進が認められた部位[4]、と治療前後で変化が認められた部位[5]に基いて、左右の扁桃核、右海馬、中脳、橋、左小脳、左右の内背側前頭前野 (左 BA9、右 BA10)、左吻側前頭前野 (BA32) の 9 箇所 ROI を設定し、それぞれのグルコース代謝を MarsBaR[6]によって算出した。そしてそれぞれの ROI のグルコース代謝と、PDSS、過去 4 週間のパニック発作回数、STAI-S、STAI-T、HAM-D を含む症状指標との間で Kendall の順位相関を求めた。さらに、治療前後別に、上記 9 変数間で Promax 回転による因子分析を施行した。

【研究 2】研究 1 と同様の手続きで募集した患者を対象にして、塩酸パロキセチンとプラセボによる 8~10 週間の二重盲検投与を行い、その前後で、研究 1 と同様の PET 撮像を行った。今回は予備的な解析として、

実薬群、プラセボ群を合わせた 5 名と、健常コントロール群 16 名の比較を、治療前と治療後に分けて行い（コントロール群のデータは同一）、2 つの結果を比較した。なお、5 名の全般改善度は、著明改善が 2 名、中等度改善が 2 名、軽度改善が 1 名という結果であった。

（倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

#### 【研究 1】

順位相関の結果では、①左内背側前頭前野の糖代謝の変化率と、PDSS の第 2 下位尺度（予期不安・広場恐怖）の変化率に負の相関（ $\tau = -0.473, p = 0.033$ ）、②中脳（PAG 周辺）の糖代謝の変化率と、過去 4 週間のパニック発作頻度の変化率の間に正の相関（ $\tau = 0.500, p = 0.034$ ）が認められた。

因子分析の結果では、固有値が 1 以上の基準で因子数を求めたところ、治療前後とも 4 になった。そして、治療前では、左・右扁桃核と橋が第一因子に負荷し（因子負荷量 0.93, 0.91, 0.57）、右海馬は第四因子で橋のみと中等度の関連を示したが（因子負荷量 0.94, 0.42）、どちらの因子も左・右背側前頭前野（それぞれ、第三・第二因子に負荷）とは関連を示さなかった一方で、治療後では、左・右内背側前頭前野が第三因子にまとめられ（因子負荷量 0.85, 0.71）、右

海馬も同一の因子にマイナスの負荷（-0.57）を示した。

#### 【研究 2】

薬物（実薬・プラセボ）投与前の患者 5 名を健常コントロール群 16 名と比較した結果では、小脳および右の扁桃核に代謝の亢進領域を認めたが、治療後の患者 5 名をコントロール群 16 名の同一データと比較した結果では、小脳に代謝亢進領域を認めるのみで、扁桃核には代謝亢進は認められなかった（Figure 1）。

### D. 考察

研究 1 の結果からは、治療前後で変化が認められた部位（両内背側前頭前野において有意な代謝上昇、右海馬、橋、左吻側前帯状回、左小脳において有意な代謝低下）と治療前で代謝亢進を認めた部位の一部（両側扁桃核、海馬、中脳、小脳）のうち、左内背側前頭前野と中脳の糖代謝の変化のみが症状指標との関連を示していた。前者は代謝亢進と予期不安・広場恐怖症状改善の関連であり、後者は代謝低下とパニック発作減少の関連であった。ここでは、恐怖ネットワークの中核と考えられ、治療前で明らかな代謝亢進が認められた扁桃核や海馬と症状指標との間の関連が認められなかったことが特徴的である。また、内背側前頭前野は中脳 PAG 周辺と線維連絡を持ち抑制的に作用している[7]ことを考えると、認知行動療法によって特に左の内背側前頭前野の活動が高まり、それが予期不安や広場恐怖の改善に関連するとともに、中脳の過



剰な活動を抑制することを介してパニック発作の減少にも関わっている可能性が示唆される。一方で、因子分析の結果では、治療前には左右の扁桃体、橋、右海馬は、左右の内背側前頭前野と関連を示さなかったが、治療後では、左右の内背側前頭前野が並行して変化し、右海馬が負の関連を示すことが示された。このことから、治療後には、内背側前頭前野が海馬の過剰な活動を抑制することによって、上記の相関分析の結果得られた広場恐怖などの改善をもたらしている可能性が示唆される。

研究 2 は、現在、二重盲検による塩酸パロキセチンの効果を検討している途中での解析であったため、実薬かプラセボの投与かを区別せず 5 名をまとめた検討とし、しかも人数が少ないため治療前後の直接比較ではなく、治療前、治療後のそれぞれを健常コントロールの同一データと比較して検討するという予備的な解析を行った。したがって、その結果は非常に予備的なものと考えられる必要がある。しかし、それでも治療前後に認められた右扁桃体の代謝亢進が治療後には認められなくなっており、薬物の作用メカニズムの仮説どおり[2]、塩酸パロキセチンが扁桃体の活動を直接抑制している可能性があるのではないかと推測された。

#### E. 結論

パニック障害の認知行動療法の効果には左内背側前頭前野の代謝亢進が関わることを示された一方で、薬物療法の効果には右扁桃体の代謝低下が関わる予備的可能性が

示唆された。

#### 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, Diksic M, Kuboki T: Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *NeuroReport* 16(9):927-931, 2005

Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T: Changes in Cerebral Glucose Utilization in Patients With Panic Disorder Treated With Cognitive-Behavioral Therapy. under review

##### 2. 学会発表

Nishikawa M, Sakai Y, Kumano H, Sakamoto N, Otani M, Kuboki T: Brain Glucose Metabolism in Panic Disorder- A Pet Study. 18th World Congress on Psychosomatic Medicine (Kobe), August, 2005

Sakai Y, Nishikawa M, Kumano H, Sakamoto N, Ohtani M, Kuboki T: Changes in Brain Glucose Metabolism after Cognitive-Behavioral Therapy in Patients with Panic Disorder. American Psychosomatic Society 64th Annual Meeting (Denver), March, 2006

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, Stein DJ, Daniels WM, Harvey BH. Animal models of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5:274-281.
4. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *NeuroReport* 16(9):927-931, 2005
5. 松田博史, 久保木富房, 貝谷久宣, 熊野宏昭, 境洋二郎, 西川将巳, 安田朝子, 佐藤 徳, 坂野雄二, 今林悦子, 大西 隆. パニック障害の脳内グルコース代謝: ポジトロンCT (PET) による恐怖ネットワークとの関連の研究. 平成15年度厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業, パニック障害の身体的・心理的成因の解明と治療ガイドラインの策定, 総括・分担報告書. 2005; pp15-29.
6. Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox. the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan.
7. Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*. 2000 Mar;10(3):206-19.

TABLE 1. Characteristics of 14 panic disorder patients receiving CBT

Subject <sup>a</sup>	Age (years)	Sex	Handed	Panic disorder		PDSS Total Score		
				Duration of PD (years)	PA/4W before CBT <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Number of panic attack 4 weeks before preCBT-PET procedure.

Figure 1. Statistical parametric map of Increased FDG uptake in patients with panic disorder (N=5) compared with normal controls (N=16) before and after double-blind drug administration.

