

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

パニック障害の脳画像及び遺伝・疫学的研究

分担研究者 岡崎祐士（三重大学大学院医学系研究科精神病態学分野）

研究協力者 西村幸香、谷井久志、井上 颯、田原洋輔、梶木直美

（三重大学大学院医学系研究科）、貝谷久宣（医療法人和楽会）

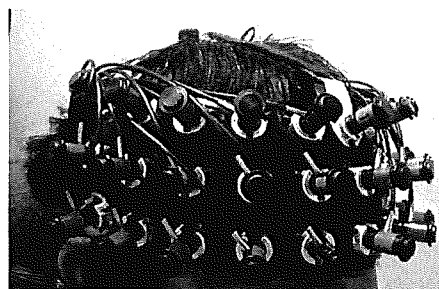
研究要旨

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインを策定するために、パニック障害の病態を明らかにしようとした。今年度は、近赤外線スペクトルスコピー（NIRS）（光トポグラフィー）によって、課題負荷への反応を調べた。パニック障害患者には、特徴的なパターンが認められることが示唆された。その所見の成因の意味づけを明らかにするために、新たに発見し協力を得た一卵性双生児パニック障害不一致例（男性）の患者と非患者の対比（NIRS、MRI、及びゲノム）を行った。また、遺伝子の要因を明らかにするために、相関研究のための末梢血及び爪 DNA の採取をおこなった。いずれも世界で初めての知見ばかりであり、大きな成果を挙げた。平成 18 年度はそれらの知見の発表及び知見の解析を行う予定である。

A. 研究目的

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインを策定するためには、パニック障害の病態を明らかにする必要がある。本分担研究は、脳画像所見を軸として、ミクロな遺伝要因の関与を主に双生児法で、またマクロな疫学的所見と統合して、パニック障害の病態を明らかにしようとするものである。

は福田正人らに習って語流暢課題（指定した母音を頭にもつ単語の口頭報告）を採用した。用いた NIRS 装置は 52 チャンネルの Hitachi ETG-4000 である。頭部前半分をカバーするように測定 probe を配置した（図参照）。



B. 研究方法

1. 脳画像研究

脳画像研究では、NIRS と磁気共鳴画像（MRI）を用いるが、いずれも非侵襲的であることが広く知られている検査である。NIRS は絶対値が得られる変化量を検出する装置であるので、課題負荷が必要である。本研究で

MRI は安静時脳画像を 1.5 テスラ GE 社製 SIGNA で、 $1.5 \times 1\text{mm}$ の画素サイズで、冠状断増を no-gap で撮像した。双生児間の MRI 脳画像の差異は SPM（statistical parametric mapping）法で検出した。

2. ゲノム研究

(1) 末梢血を 20ml 採取し、一部株化保存し、一部は DNA を抽出した。株化した細胞を調整しリンパ芽球における発現遺伝子の差異を、マイクロビーズアレイ法 (TAKARA 外注) で検出した。

(2) パニック障害患者及び対照者の血液サンプルと爪からの DNA 抽出。他の分担研究者佐々木司と共同で、主にパニック障害専門クリニックの協力を得て、収集した。臨床評価や心理学的評価を行った。そして、本年度は、爪 DNA の有用性の検討、COMT 遺伝子のパニック障害における相関研究を実施した。

(3) 疫学研究

昨年度報告した疫学データにもとづいて、本年度は喫煙の影響を調査した。

(倫理面への配慮)

以上の研究はすべて、三重大学医学部研究倫理委員会の承認を得た研究計画であり、いずれも文書による説明と文書による同意を得て、進めており、人権への配慮を十分行っているものである。

C. 研究結果

(1) NIRS

全体として、患者約 150 人、対照者約 100 人の協力を得たが、MINI (面接基準) による診断で、パニック障害患者 109 人、対照者 73 人となった。世界最大のパニック障害の NIRS データである。また一卵性双生児の NIRS 所見は世界で初めてである。

①パニック障害患者は、語流暢課題の成績は対照者と有意な差がないにもかかわらず、下

図のように患者の血中ヘモグロビン濃度は低かった。これは患者一対象間で有意な差異があった。

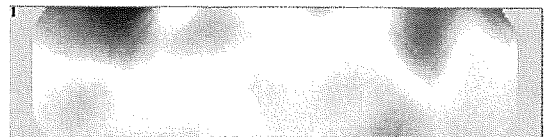
1. 31 歳対照男性



2. 34 歳対照女性



3. 31 歳パニック障害男性患者



4. 34 歳パニック障害女性患者



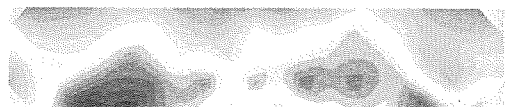
②最近 1 ヶ月間のパニック発作の有無による NIRS 所見

下図に見るように、最近 1 ヶ月にパニック発作があった患者群は、なかった患者群に比較して血液動員が有意に低いことがわかった。

計測までの1ヶ月間にパニック発作を経験しなかった群19名(男性9名・女性10名)



計測までの1ヶ月間にパニック発作を1回以上経験した群13名(男性5名・女性8名)



この差異はいくつもの条件の差異が関与している可能性がある。例えば、不安状態による全脳の賦活低下の可能性、投薬の影響、広場恐怖や合併症などの診断分類別の検討、重症度との関係、皮膚などの影響—アーチファクト、個人差などである。

③うつ病合併の有無による NIRS 所見の違い
語流暢課題開始 55 秒後の[oxy-Hb] 変化量のトポグラフィ画像

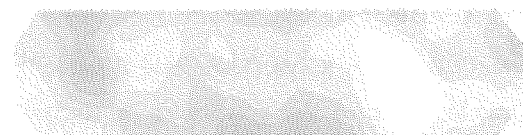
健常対照群(女性31名)



パニック障害・うつ(-)(女性18名)



パニック障害・うつ(+)(女性30名)



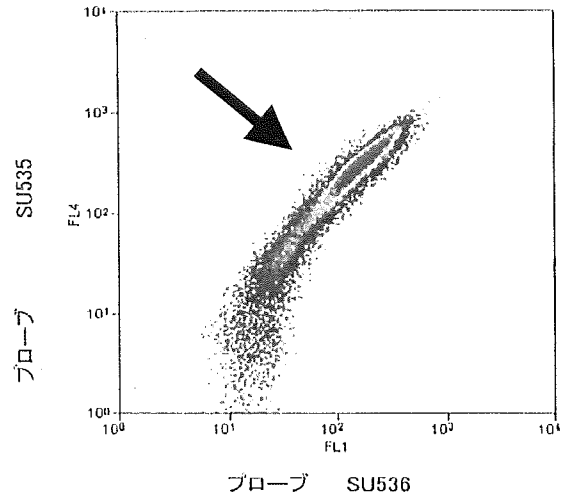
このように、パニック患者はいずれもヘモグロビン濃度は有意に低かったが、うつ病合併しているパニック患者は合併していない患者よりも更に低下していた。うつ病合併パニック障害患者は、病態的により重症であることが伺える。これは世界で初めてパニックへのうつ病合併の意味が脳の病態として明らかにされた知見である。

④一卵性双生児パニック障害不一致例脳画像

MRI では少数の部位に差異が認められ、NIRS では前頭葉にあきらかな差異が認められた。現在投稿中である。

(2) ゲノム研究

①著明な発現差異はないが、患者の方に発現増加している遺伝子が認められる。この中には、幾つかの興味ある遺伝子があり現在検討中であ（下図矢印付近参照）る。



②爪 DNA の有用性検討

爪重量と DNA 濃度は 0.522 以上の相関があり、かつ保存に強く 1 年以上保存された（湿気を保ち）ものも同程度の DNA 収量が得られた。COMT と MAO 遺伝子の多型についても血液となんら変わらず、劣化は見られず、相関研究程度であれば可能と思われる。パニック障害患者は、研究に概して協力的であるが、採血恐怖の方も少なくない。その意味で爪 DNA は有用である。

③COMT 多型とパニック障害の相関研究

パニック障害患者 263 人と対照者 230 人について、COMT の VAL/MET 多型があり、MAO にも繰り返し配列多型があるが、今回の結果では、COMT のパニック障害と相関があった。日本人は全体に COMT の発現が少ない L タイプが多いが、パニック障害患者は更に

低かった。COMT 発現が少ないと、カテコールアミンを十分分解できず、緊張が強くなり、パニック障害の条件を作る可能性がある。B-blocker の作用根拠もあるかと思われる。

（3）疫学研究

前年度調査した 1000 人以上のパニック障害患者の調査で、喫煙者は初診時のうつ病評価点数が高く、喫煙群は非喫煙群に比較して、窒息感、死の恐怖、外出恐怖が有意に高かった。喫煙は原因か結果か簡単にいえないが、興味深い知見であった。

D. 考察

本年度は、新しい一卵性双生児パニック障害不一致例を発見できたし、パニック障害の NIRS も世界最高の対象で実施できた。COMT や喫煙の知見も重要なものが得られた。次年度はさらに差異が見られた遺伝子の解析や、NIRS によるパニック障害の診断に取り組みたい。

E. 結論

脳画像研究では大きな成果を挙げた。双生児研究でも貴重なサンプルから重要な所見が得られて投稿中である。次年度は今年度の結果を基礎に、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向けて資料を整理したい。

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

・西田淳志・佐々木司・原田誠一・西村幸香・梶木直美・井上顕・岡崎祐士、統合失調症高危険児群における産科合併症とその 25 年転帰、第 101 回日本精神神経学会総会、埼玉、2005 年 5 月

・西村幸香・井上顕・西田淳志・梶木直美・谷井久志・黒木実・貝谷久宣・岡崎祐士、パニック障害における多チャンネル NIRS を用いた語流暢課題遂行中の前頭葉機能低下、第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会、大阪、2005 年 7 月

・Yuji Okazaki, Yukika Nishimura, Naomi Kajiki, Ken Inoue, Atsushi Nishida, Hisashi Tanii, (Mie University) Hisanobu Kaiya (Warakukai Clinical Research Center of Panic Disorder & Nagoya Mental Clinic) : APPLICABILITY OF NIRS TO NEURO — PSYCHOLOGICAL ACTIVATION STUDY IN PSYCHIATRIC DISORDERS: FRONTAL HYPO- AND DELAYED-REACTIVATION IN PANIC DISORDER
Fourth International Conference on Research Methods and Occupational Environment, Sep 25-28, Gyeongju Korea

・梶木直美、西村幸香、井上顕、谷井久志、西田敦志、横山知加、田原淳輔、貝谷久宣、岡崎祐士：喫煙と初発パニック発作症状との関連の検討。日本社会精神学会 2006 年 2 月、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

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

パニック障害の関連遺伝子探索研究と症状の季節性に関する研究

分担研究者 佐々木 司 東京大学保健センター助教授
研究協力者 岡崎祐士、谷井久志 三重大学医学部
音羽健司、栃木 衛 東京大学医学部
梅景 正 東京大学保健センター
野村 忍 菅谷 渚 早稲田大学人間科学部
穂吉條太郎 大分大学医学部
清水栄司 千葉大学医学部
安田 新 吉田栄治 貝谷久宣 医療法人和楽会

研究要旨

パニック障害（PD）の病態解明と治療法改善への寄与を目的に、PD 発症関連遺伝子をヒトの DNA 試料を用いて探索を進めるとともに、PD 悪化・再発の環境因子として季節性の要因がどのように症状に影響を与えているかを検討した。関連遺伝子研究については、平成18年2月までに510例以上のPD罹患者DNAを収集、このうち200例について50kSNPsチップを用いて全ゲノム関連解析を開始している。今後さらに500例を収集し、合計800例余りで50kチップでの結果を確認、関連遺伝子の同定を進める。季節性要因に関しては、中部地方の医療施設での臨床情報を解析、PD罹患者が気候の季節変動に対する感受性が極めて高いこと、PD全体としては8月と12月にパニック発作の有意な増加が認められるが、どちらで増加するかは個人差があること等が示唆された。

A. 研究目的

パニック障害（PD）の発病には、複数の遺伝子からなる遺伝的要因と環境的要因がとも大きく作用していることが知られている。本研究は、実際にどのような遺伝子、あるいはどのような環境要因がPDの発症や悪化に影響しているかを明らかにし、今後の治療改善に役立てることを目的としている。

B. 研究方法

本年度、関連遺伝子研究は研究の最重要基

礎である対象リクルート・サンプル収集を中心に進めた。リクルートの場合は、関東および中部地方のPD治療を得意とする医療施設2箇所で行った。十分な時間をかけて研究の説明とinformed consentの取得を行った上で、DNA抽出用の採血と、病歴の確認、NEO-PI-R、ASIほか様々な心理指標について情報収集を行った。本研究では、十分な検出力を有するサンプルを用いた本格的なgenome-wide searchを行うため、最終的にはPD1,000例を目指して収集している。これらのサンプルのうち200例について50kSNPsチップを用いたscreeningを行い、

得られた結果について、残り 800 サンプルで確認を行い、PD 関連遺伝子の同定を行う。なおこれらは一部、特定領域研究「応用ゲノム（代表；辻省次東大教授）」のうち「精神疾患の遺伝子探索」（研究代表者：岡崎祐士三重大教授）の支援を受けて行っている。

環境的要因については、気候の季節性変動に注目し、中部地方の医療施設の通院患者約 150 名について日常臨床データ（Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ) などの質問紙による臨床評価を含む）について、同意を得て解析を行った。

C. 結果

平成 18 年 2 月末までに 510 例以上の PD 罹患者のリクルートを達成、DNA サンプル収集を行っている。このうち 200 例について 50k SNPs チップでの genome-wide association study を、東大 SNP タイピングセンターの協力で進めている。

季節性要因については、PD 患者は気候の季節性変化に対する感受性が高く、患者全体の 25%が SPAQ で評価した場合の季節性感情障害の基準を満たしていた。また、パニック発作の初発には季節性の変動は見られなかったが、パニック発作の増加に関しては 8 月、12 月に優位な増加が認められた。8 月、12 月のどちらで増加するかは、患者によって異なる傾向にあった。

D. E. 考察と結論

関連遺伝子研究については、順調に対象リクルートが進み、2 段階での genome-wide association study の第一段階が本年度で

ほぼ完了した。平成 18 年度は、リクルートの続行とともに、50k チップで得られた第一群（PD 患者 200 例と対照者の比較）データの公表が可能であり、さらに第二群（＝確認群、PD 患者 800 例を予定）と、大分大学、千葉大学、ならびに韓国の研究施設との協力で得られるサンプルを用いた検証を予定している。これによって、これまで世界初の PD 関連遺伝子の大規模研究が進行・完了し、関連遺伝子の同定から病態解明の重要なヒントが得られること、ならびに将来に向けた新たな治療の手がかりの得られることが期待される。

PD 患者で、気候の季節性変化に感受性が強く、症状の悪化の見られる人の多いこと、またどのような季節や気候条件に弱いかは、個々の患者によって大分異なっていることは、臨床的印象として感じられていたが、今回の結果はそれを支持するものとなった。今後、それぞれの患者が弱点とする季節性要因を確認することで、効率的で有効な再発予防策をとる手がかりの得られることが期待され、臨床に直ちに役立つ研究結果であると評価できる。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kaiya H, Umekage T, Harada S, Okazaki Y, Sasaki T*. (2005) Factors associated with the development of panic attack and panic disorder: a survey in the Japanese population. **Psychiatr Clin Neurosci** 59: 177-82.

Ohtani T, Kaiya H, Utsumi T, Inoue K, Kato N, Sasaki T*. Sensitivity to seasonal changes

in panic disorder patients. **Psychiatr Clin
Neurosci** (in press).

佐々木司、貝谷久宣 (2005) パニック障害
には薬物療法が有効である. **治療** 87:
1335-8.

H. 知的財産権の出願・登録： 特になし

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

パニック障害における MRI 形態解析研究の経過報告

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

研究協力者 早野 富美 横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門

研究要旨

精神疾患を対象とした MRI による脳形態研究において、脳組織の体積異常が報告されている。しかしながらパニック障害における脳組織の体積異常を報告したものは少ない。本研究ではパニック障害患者の脳 MRI を記録し脳部位の形態解析による左右差・心理検査で得られた認知機能や記憶能力などの結果と脳部位の形態変化の関連性・自己評価式の人格検査と脳部位の体積との相関などを検討することを目的とした。パニック障害患者 20 例、健常者 2 例から MRI を記録、および心理検査を行った。MRI による上側頭回の体積比較では左右差は認められなかった。人格検査と上側頭回の脳体積との相関については相関を示す項目があり、特に不安と脳部位の体積との関係をさらに検討する必要があると思われる。

A. 研究目的

パニック障害患者における脳形態異常と臨床特性との関連を調べる

B. 研究方法

MRI を用い脳部位の形態解析を行う。臨床症状や心理検査などによる認知機能特性を調べ、形態との相関を調べる

（倫理面への配慮）対象者からは書面による同意を得る。MRI、心理検査とも非侵襲的検査である。

C. 研究結果

パニック障害患者 20 例、健常者 2 例から MRI、および心理検査記録。MRI による上側頭回の体積比較では左右差は認められなかった。例数が少ないが、人格検査において上側頭回の脳体積との相関を示す項目があった。D. 考

察

例数は少ないが、上側頭回に関しては変化はない。今後、特に不安と脳部位の体積との関係をさらに検討する必要があると思われる。

E. 結論

健常対照者を増やし、扁桃体・海馬などの容積との関連を調べる必要がある。

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 なし

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 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

パニック障害の不安モデル・遺伝・画像研究

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 花田浩昭 大分大学医学部精神神経医学教室

研究要旨

我々は、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のためにパニック障害の不安モデル・遺伝・画像研究をおこなった。①不安モデル研究としては、ペプチドである ghrelin と不安の関連を調べた。不安モデルとしては、高架十字迷路・明暗箱・恐怖条件付け試験をおこなった。その結果、Ghrelin の作用を抑制することは、抗不安作用を呈する可能性を示唆した。②遺伝研究として、セロトニン3レセプター(HTR3A)とパニック障害の関連について調べた。HTR3Aの遺伝子多型とパニック障害の関連は、否定された。③画像研究としては、fMRI 研究をおこなった。被験者に表情ビデオを呈示し、その時の脳の機能を測定した。その結果パニック障害患者特有の変化を見いだした。

A. 研究目的

我々は、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のためにパニック障害の不安モデル・遺伝・画像研究をおこなった。

B. 研究方法、C. 研究結果、D. 考察、E. 結論

(1) Ghrelin のアンチセンス DNA 脳室内投与による不安モデル動物の不安抑制

Ghrelin は胃から分泌されて、摂食促進作用を有するペプチドホルモンである^{1, 2)}。これまでの動物実験モデル研究において、Ghrelin には不安を惹起する可能性が示唆されている^{3, 4)}。今回、われわれは Ghrelin の

作用を抑制するアンチセンス DNA をラットの脳室内に投与し、不安との関連について調べた。【方法】18時から6時を明期とする明暗条件下で飼育したウィスター系成熟雄性ラットを用いた。ラットは恒温、恒湿で飼育し、飼料・水分は自由摂取とした。Ghrelin に対するアンチセンス DNA、及びスクランブルセンス DNA および生理食塩水をラットに投与し、3日後に不安行動試験（高架式十字迷路、明暗箱、恐怖条件付け試験）を測定した。【結果・考察】Ghrelin アンチセンス DNA 群はスクランブルセンス DNA 群、コントロール群と比較して、不安行動試験（高架式十字迷路、明暗箱、恐怖条件付け試験）で不安が有意に減少していた。これらの結果は Ghrelin の作

用を抑制することは、抗不安作用を呈する可能性を示唆している⁵⁾。

（2）セロトニン3レセプターとパニック障害の関連研究

以前からセロトニンと不安の関連については多くの報告があり周知の事実となっている。しかしいまだこの関連について詳細なメカニズムは不明のままである。セロトニン・レセプターに1, 2, 3, 7などの多くのサブタイプが報告されている。その中でセロトニン3レセプター(HTR3A)は、脳内の扁桃体・海馬・帯状回に分布し、認知や感情に関与していると考えられている^{6, 7)}。またHTR3Aは、不安との関連が指摘されている。また不安は、青斑核によるノルアドレナリン神経の興奮をセロトニン系の神経が抑制すると考えられている。パニック障害では、セロトニン神経の活動に異常があり、これを選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)が調整していると考えられている。HTR3Aは、ヒトの11番目の染色体に存在し、178番目の対立遺伝子のCがTに置換した一塩基変異多型がある。【方法】対象は、大分大学医学部附属病院精神神経科を受診した患者でDSM-IVでパニック障害と診断された患者62人と正常健康者111人である。大分大学医学部倫理委員会から同意を得て、また書面にて被験者から同意を得た。脳機能への明らかな影響を持つ身体疾患、妊娠、精神遅滞、重篤な言語障害、18歳未満は除外した。血液サンプルからDNAを抽出した後に、PCRを用いて目的のDNAをプライマーで

増幅した。アガロース電気泳動にてPCR産物を確認した。PCR産物を制限酵素(Hpy188III)で切断した。C178Tは、この制限酵素によって104bpと189bpに切断された。統計は、 χ^2 テストを用いた。

【結果・考察】遺伝子型および表現型いずれもパニック障害とコントロールの間には有意な差は見いだすことはできなかった。今回の結果は、セロトニン3レセプターとパニック障害の関連を否定するものであった。ただ症例数が少ないので、さらに症例を増やして遺伝研究を行う必要がある。

（3）パニック障害と顔表情ビデオによるfMRIとの関連研究

以前からヒトの表情は、それを見たヒトの感情に変化を及ぼすことが指摘されている。ヒトは、他人の顔面表情を観察するとたとえ見たことを意識していなくとも、自分が見た他人の顔面表情を真似る傾向があることが報告されている⁸⁾。最近我々は、表情のビデオ画像を作成した。今回我々は、「幸福」「悲しみ」「恐怖」の表情を見た時のパニック障害患者の脳機能をfMRIを用いて測定した⁹⁾。

【方法】対象は、大分大学医学部附属病院精神神経科を受診した患者でDSM-IVでパニック障害と診断された患者と正常健康人である。大分大学医学部倫理委員会から同意を得て、また被験者から同意を得た。fMRI測定前にSTAI不安状態自己評価テストを施行した。まず解剖学的なMRIを撮影した後、スクリーン上にビデオ動画を表示し、30秒×3回で間にレストをいれる。レストはモザイ

クをかけて表情がわからないようにした映像を呈示した。【結果・考察】STAI 不安状態自己評価テストでは、性格的なものである特性不安、その時の状態の不安である状態不安いづれもパニック障害患者の方がコントロールに比べて有意に高値であった。恐怖のタスクにおいて、コントロール群と、寛解に至らないパニック障害とを比較した場合、左の前部前頭葉と海馬傍回が、コントロール群の方が機能亢進していた。いずれも左側で亢進していた（図-1）。つまりパニック患者の非寛解群ではこの領域の機能が、コントロール群よりも低下していたということになる。そしてパニック障害の寛解群と非寛解群とを比較すると、帯状回の左と尾状核の左側において、寛解群のほうがより活動性が亢進してした（図-2）。つまり、非寛解群の方が、寛解群と比較して、これらの部位の機能が低下しており、症状の改善とともにこの領域の機能も回復するのではないかと考えられる。Gormanらは2000年に発表した仮説は恐怖の条件付けによってたてられた仮説で、恐怖ネットワークの中心は扁桃体であるとされている。扁桃体に海馬や視床、そして内臓性求心性神経などから刺激が入って扁桃体が活性されると、視床下部や脳幹にも影響を与え、呼吸数増加や血圧上昇といった症状がでる。

パニック障害で非寛解群において活性が低下していた部位を合わせてみると恐怖による症状の中心となる扁桃体の活性を抑制している前頭前部や帯状回の機能が低下すると、扁桃体に対する抑制が低下し、扁桃体の活性が大きくなる。すると恐怖感情に伴う症状が

出現し、パニック発作につながると考えられる。今回の結果は、Gormanらの仮説とも一致していた。

(4) 本研究から導きだされる新しい治療的アプローチ

Gormanらの仮説を支持するものであった。これから導き出されることは、パニック障害の治療中ではほぼ寛解した時期にfMRIを行い、前頭前部・帯状回・扁桃体などの脳領域の機能を測定して、再発・再燃の予測に役立つことが考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(5) Kanehisa M., Akiyoshi J, Kitaichi T, Matsushita H, Tanaka E, Kodama K, Hanada H, Isogawa K. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats. (in submission)

(9) Inoue, M., Akiyoshi, J., Aoki, Y., Kawano, Y., Shimomura, T., Specific Brain Activation to Human Faces in Panic Disorder (in submission)

2. 学会発表

穂吉條太郎

不安障害の生物学—不安障害への新しいアプローチ 第27回日本生物学精神医学会・第35回日本神経精神薬理学会シンポジウム

(2005)

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) Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K., 1999, Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402, 656-660.
- (2) Kojima, M., Kangawa, K., 2005, Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 85:495-522.
- (3) Carlini, V.P., Monzon, M.E., Varas, M.M., Cragolini, A.B., Schioth, H.B., Scimonelli, T.N., de Barioglio, S.R., 2002, Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 299, 739-743.
- (4) Carlini, V.P., Varas, M.M., Cragolini, A.B., Schioth, H.B., Scimonelli, T.N., de Barioglio, S.R., 2004, Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal

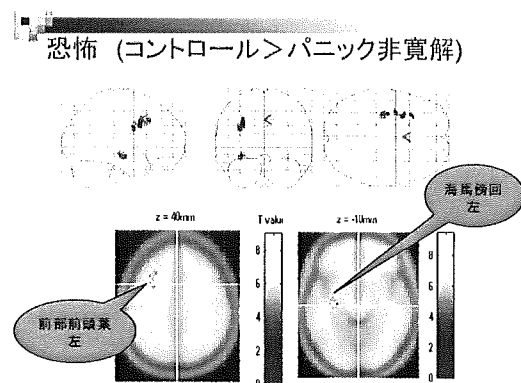
raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun*, 313, 635-641.

(6) Ge, J., Barnes, J.M., Towers, P., Barnes, N.M., 1997, Distribution of S(-)-zacopride-insensitive [¹²⁵I]R(+)-zacopride binding sites in the rat brain and peripheral tissues. *Eur J Pharmacol*. 332, 307-312.

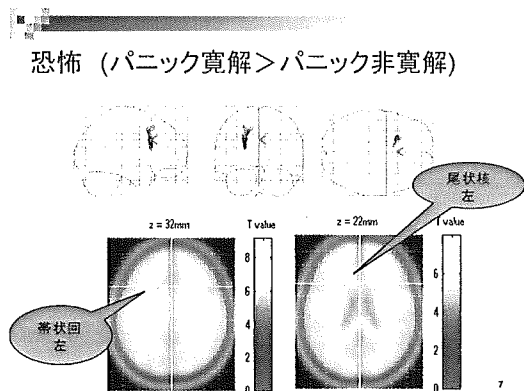
(7) Iidaka, T., Ozaki, N., Matsumoto, A., Nogawa, J., Kinoshita, Y., Suzuki, T., Iwata, N., Yamamoto, Y., Okada, T., Sadato, N., 2005, A variant C178T in the regulatory region of the serotonin receptor gene HTR3A modulates neural activation in the human amygdala. *J Neurosci* 25, 6460-6466.

(8) Dimberg, U., Thunberg, M., Elmehed, K., 2000, Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychol Sci*. 11, 86-89.

(図—1)



(図—2)



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と ¹H-MRS を用いた脳内グルタミン酸に関する研究

分担研究者 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

研究協力者 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大学院生

研究要旨

(1) パニック障害と慣れについて： ρ max を用いた検討

我々は、心拍数と血圧値の2変数間の関係性に注目することで、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 ρ max を用いて、PD患者の自律神経調節異常に関する研究を行っている。今回は、2回繰り返してビデオ映像負荷刺激を行った際の ρ max を計測し、 ρ max において慣れが生じるかを検討した。その結果、PD患者群では2回目のビデオ視聴時に ρ max の変動幅はNC群比ベ大きく、映像刺激に対する慣れが不十分であることがわかった。完全寛解状態にある患者群を対象に検討しており、PDでは臨床症状の寛解時においても、自律神経系調節障害が存在することが推測され、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) 自律神経調節異常と前頭葉活動との関連について： ρ max と NIRS を用いた検討

いままでの我々の研究によりPDの自律神経調節異常が寛解期にも存在する可能性が示唆されたので、さらに寛解期の前頭葉活動をNIRSによって測定し、自律神経調節の指標である ρ max を併用しその関連性の検討を始めた。視覚刺激として快・不快スライドを交互に繰り返し負荷して、 ρ max と NIRS の経時的変化を測定した。結果は、①PD患者群ではNC群に比較してスライド刺激中に前頭葉のOxy-Hbの増加量が大きかった。②PD患者群では不快スライドのみでなく、快スライド視聴中でも前頭葉のOxy-Hbの増加が続いていた。③PD患者群ではNC群に比較して ρ max の値が低く、変動幅も大きかった。以上の結果から ρ max と NIRS の関連を検討中である。

(3) ¹H-MRS 研究：GABA、Glutamate の定量

中枢のレベルにおいて抑制性神経伝達物質GABAや興奮性神経伝達物質であるGlutamate (Glu)などの生化学的異常に注目が集められている。Gluは不安・恐怖の発現とその障害に関与しているとの指摘もあり、超高磁場(3テスラ)¹H-MRSを用いて寛解期のPD患者のGABA、Glutamateなどを定量し検討を行った。結果は、NAA、Cho、GABAではPD群とNC群との間で変化はみられな

かったが、glutamate/glutamine のみが後部帯状回と左側頭葉において PD 群で NC 群に比較して上昇を認めた。PD の寛解期にも器質的な異常が存在している可能性が考えられる。

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。にもかかわらず、PD の自律神経異常についての報告は一致したものが得られていない。それは自律神経系が、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、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ためである。そこで我々は、血压反射(baroreflex)の変動を捉えるために、その指標として血压と心拍数の最大相互相関係数(ρ max)を求めた。いままでの研究により映像刺激負荷を行った際に、PD 患者群では刺激前の安静時から ρ max が高いこと、刺激中の ρ max の変動が NC 群より遅れること、などがわかった^{1,2)}。

今回我々は映像刺激を 2 回繰り返し ρ max に慣れが生じるかを検討した。さらに対象と刺激を変え、自律神経調節と前頭葉活動との関連性について近赤外線スペクトロスコピー(以下 NIRS)を用いて検討した。

また、より中枢のレベルにおいて他の不安障害や統合失調症、双極性障害では、抑制性神経伝達物質 GABA や興奮性神経伝達物質である Glutamate(Glu)などの生化学的異常に注目

が集められている。Glu は不安・恐怖の発現とその障害に関与しているとの指摘もあり、強迫性障害や全般性不安障害における報告はあるものの、PD に関しての報告は見られない。そこで我々は、¹H-MRS を用いて PD 患者の GABA, Gluなどを定量し検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

①自律神経系の慣れについて

対象は 16 名の PD 患者(平均年齢:34.8±11.1 歳、以下 PD 群)と健常被検者 20 名(37.4±11.6 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、1 年以上寛解状態を維持しているものである。

②自律神経調節と前頭葉活動について

PD 群 11 名(35.8±10.5 歳)、NC 群 7 名(31.8±2.2 歳)である。①と同様に診断は 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。PD 群は、全て薬物治療中(alprazolam 及び paroxetine, fluvoxamine)で、4 ヶ月以上 PA の出現のないものである。

③¹H-MRS 研究について

PD 群 12 名(男/女=5/7, 年齢=32.6±8.4)、NC 群 16 名(男/女=10/6, 年齢=34.7±8.4)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、1

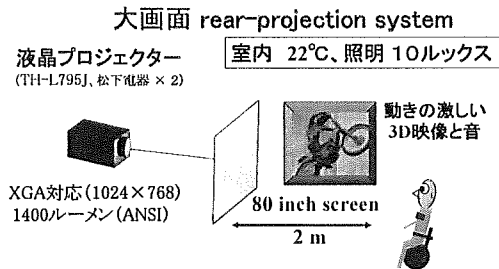
例を除いて薬物治療中(alprazolam, paroxetine, fluvoxamine)で、1年以上寛解状態を維持しているものである。

2.方法

①自律神経系の慣れについて

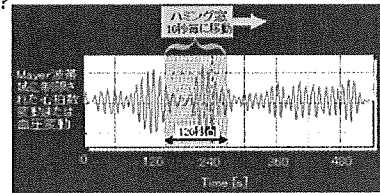
測定は全て新潟大学大学院医歯学総合研究科統合生理分野で行い、室温・照度については全て一定とした(22°C, 10 lux)。映像刺激としては、5分間の映像と音響を合わせた3Dジェットコースタービデオを、5分間のリラックス映像を挟んで2回視聴させた。映像は80 inchスクリーンに液晶プロジェクターからの投影で、2mの距離からの視聴とした。

映写方法



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。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 ρ_{max} を下図の式のように設定し、 ρ_{max} の映像負荷時における経時的変化を、両群で求めた。

ρ_{max} (血圧・心拍数の相互相関係数の最大値)とは?



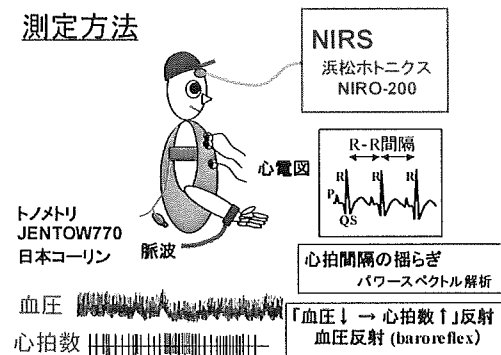
$$\rho_{max} = \max_{0 \leq \tau} \left\{ \phi_{xy}(\tau) / \sqrt{\phi_{xx}(0) \times \phi_{yy}(0)} \right\}$$

$\phi_{xy}(\tau)$ はx(t)からy(t)への相互相関係数、 $\phi_{xx}(\tau)$ 、 $\phi_{yy}(\tau)$ は各々、x(t)、y(t)の自己相関係数

②自律神経調節と前頭葉活動について

測定環境は上記①と同様とした。映像刺激にはスライド写真を用い、異なる不快スライドを快スライドと交互に30秒ずつ映写した。また、映像負荷前後5分間の安静を行った。血圧、心拍の計測は①と同様に行い、前頭葉活動は近赤外線スペクトロスコピー(浜松ホトニクス社製 NIRO-200、以下:NIRS)を用いて測定を行った(次図参照)。

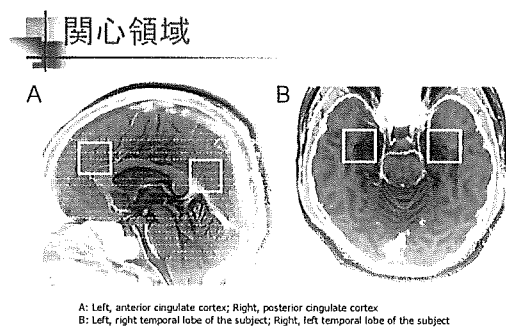
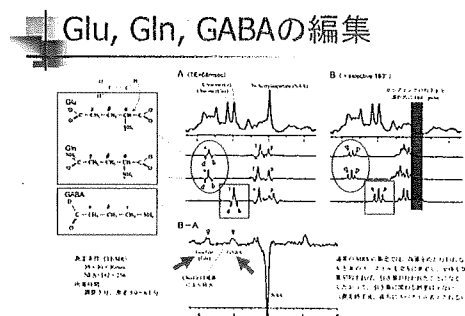
測定方法



③¹H-MRS 研究について

測定はGE社製の超高磁場3テスラMRIを用いて行い、矢状断と軸位断をみてVOI位置を決定した。関心領域は前部帯状回(ACC)、後部帯状回(PCC)、左右側頭葉(LTL, RTL)とし、シグナルノイズ(S/N)比が相対的に高いPCCは192回加算、他は256回加算を行った。スペクトル局在法にはPRESS(Point Resolved

Spectroscopy Sequence)を、水抑制は CHES (CHEmical Shift Selective)法を用いた。まず、通常の ^1H -MRS 測定を各脳部位について行い、N-acetyl aspartate (NAA)、choline 含有化合物 (Cho)、creatine/phosphocreatine (Cr)のスペクトルを得た。次に MEGAPress にてスピンスピン結合を利用したスペクトル編集を行い GABA、glutamate/glutamine (Glx)の信号も得、GABA、Glx それぞれの値は Cr との比によって示した (次図参照)。



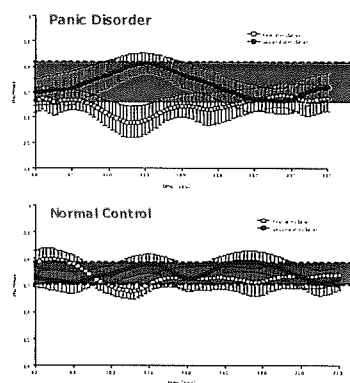
構造画像と ^1H -MRS を含めた全撮影時間は一被検者につき 60 分であった。

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

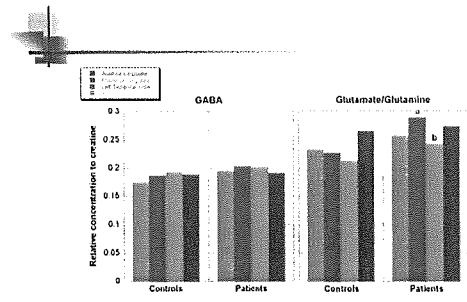
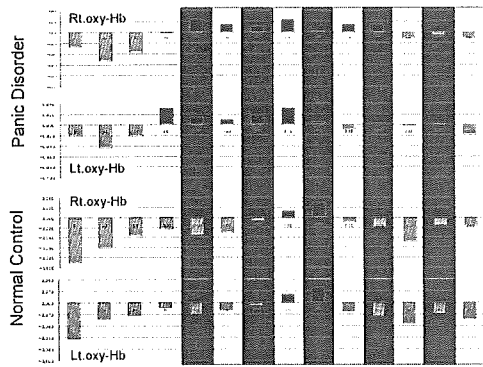
①自律神経系の慣れについて

PD 患者群では 2 回目のビデオ視聴時に ρ max の変動幅は NC 群比ベ大きく、映像刺激に対する慣れが不十分であることがわかった。完全寛解状態にある患者群を対象に検討しており、PD では臨床症状の寛解時においても、自律神経系調節障害が存在することが推測された (次図参照)。

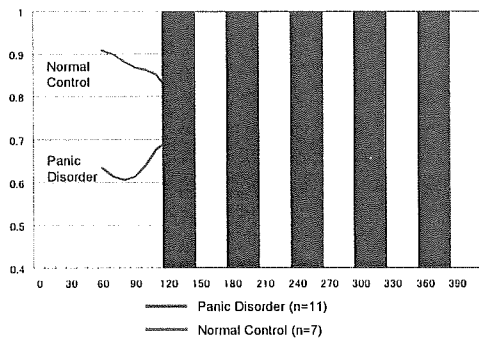


②自律神経調節と前頭葉活動について

PD 患者群では NC 群に比較してスライド刺激中に前頭葉の Oxy-Hb の増加量が大きかった。さらに PD 患者群では不快スライド負荷のみでなく、快スライド負荷中でも前頭葉の Oxy-Hb の増加が続いていた。また PD 患者群では NC 群に比較して ρ max の値が低く、変動幅も大きかった (次図参照)。

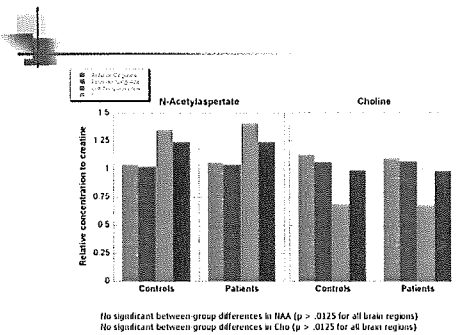


刺激スライドによる ρ -max の変化



③ ¹H-MRS 研究

NAA, Cho, GABA では PD 群と NC 群との間で変化はみられなかったが、glx のみが後部帯状回と左側頭葉において PD 群で NC 群に比較して上昇を認めた (次図参照)。



D. 考察

①の結果では、寛解期にある PD 患者でも、映像刺激を負荷した際に baroreflex の調節機能に慣れが生じていない可能性が示唆された。PD と慣れに関しては、1997 年 Beck と Shipherd が報告している³⁾。PD 患者に高濃度 CO₂ を吸入させた場合、恐怖に対する慣れと恐怖に対する鋭敏化の二つのパターンが観察され、その割合はほぼ同じであったという。慣れに関連した脳部位については、海馬や扁桃体を含む前部内側側頭皮質、特に扁桃体の関与が強く想定されている。不安障害のような病的な状態では、この扁桃体における抑制が不十分で、その結果条件付け反応の過剰発現が引き起こされるとされている。扁桃体の機能障害が想定される PD 患者において、感覚刺激に対する慣れが不十分であることは、PD での再発率の高さとも関連している可能性が考えられる。

NIRS と PD に関する研究もまだ十分には行われておらず、Akiyoshi らの研究が存在するのみである⁴⁾。彼らは PD 患者に種々のスライドを提示した際の Δ Oxy-Hb の変化を検討し、PD 患者群では左前頭部の Δ Oxy-Hb の低下を指摘している。今回の我々の結果と矛盾するも

のであるが、対象者数を増やし更なる検討が必要である。

最後に¹H-MRS 研究である。③の結果ではPD患者における左側頭葉と後部帯状回におけるGlxの上昇を認めた。側頭葉領域には扁桃体が含まれ、そのGlutamine受容体は恐怖の発現⁵⁾や恐怖の消去にも重要な役割を果たしているといわれている⁶⁾。PDの病態責任部位とされる扁桃体においてのGluの変化は臨床的にも特に重要と思われる。一方後部帯状回の測定領域の中心は脳梁膨大部後方皮質(RSC)である。RSCは情動に関連した課題でしばしば賦活され、パニック障害では過剰に活動するといわれている^{7,8)}。さらにRSCは海馬領域と密な解剖学的連絡があり⁹⁾、早期アルツハイマー病における代謝低下¹⁰⁾や局所損傷による記憶障害¹¹⁾など記憶と関連ある領域でもある。これらのことからパニック障害の回避行動を持続させる情動記憶の障害に、RSCが関係する可能性も考えられる。他の不安障害でも、Gluの過剰を支持する¹H-MRS研究が散見されているが、パニック障害においても重要な生化学異常と考えられ更なる研究が必要である。

E. 結論

PDの複雑な自律神経系を血圧や心拍といった指標のみで評価することには限界があり、 ρ_{max} とNIRSを用いて前頭葉活動を測定することで多軸評価を試みている。PD患者では寛解期においても、実験的なストレス下で様々な自律神経系の調節機能が障害されており、前頭葉活動も健常者と異なった結果が得られた。この

ことは、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考えられる。さらに¹H-MRSを用いて、寛解期のPD患者で扁桃体を含む左側脳質や情動を司る後部帯状回において興奮性神経伝達物質であるGlxの上昇を認め、PD患者における器質的な異常の存在も示唆される。寛解期のPDにおいてストレス脆弱性や器質的な異常が存在することはPDの再発率の高さと関連しているものと思われ、本研究は臨床的にも重要なものである。

F. 健康危険情報

トノメトリ、NIRS、心電計ともに一般臨床において使用されるものであり、特に健康被害に対する心配は認められない。

G. 研究発表

1. 論文発表

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* 255(5):293-8,2005

2. 学会発表

<第27回日本生物学的精神医学会 2005.7.7. 大阪> ○塩入俊樹, 丸山麻紀, 北村秀明, 細木俊宏, 阿部亮, 桑原秀樹, 田村立, 新藤雅延, 飯島淳彦, 板東武彦, 染矢俊幸: 瞳孔対光反射と不安との関連性について: パニック障害患者と健常被験者での比較.

<第27回日本生物学的精神医学会 2005.7.8. 大阪> ○北村秀明, 塩入俊樹, 木村輝雄, 大久保真樹, 中田力, 染矢俊幸: パニック障害におけ