

- るグルタミン酸と GABA の非侵襲的測定：
3T-MRS 研究.
- H. 参考文献
- 1) 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.
 - 2) 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 “ ρ_{max} ” *Journal of Affective Disorders* 82(3):395-401, 2004.
 - 3) Beck J.G., Shipperd J.C. Repeated exposure to interoceptive cues: does habituation of fear occur in panic disorder patients? A preliminary report. *Behav Res Ther* 35:551-557,1997.
 - 4) Akiyoshi J, Hieda K, Aoki Y, Nagayama H. Frontal brain hypoactivity as a biological substrate of anxiety in patients with panic disorders. *Neuropsychobiology*. 47(3):165-70, 2003
 - 5) Johansen JP, Fields HL. Glutamatergic activation of anterior cingulate cortex produces an aversive teaching signal. *Nat Neurosci*. 7:398-403, 2004.
 - 6) Santini E, Muller RU, Quirk GJ. Consolidation of extinction learning involves transfer from NMDA-independent to NMDA-dependent memory. *J Neurosci*. 21(22):9009-17,2001
 - 7) Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG, Bookheimer SY. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*. 12(18):3953-7, 2001.
 - 8) Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp*. 18(1):30-41,2003.
 - 9) Morris R, Petrides M, Pandya DN. Architecture and connections of retrosplenial area 30 in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Eur J Neurosci*. 11(7):2506-18, 1999.
 - 10) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 42(1):85-94, 1997.
 - 11) Valenstein E, Bowers D, Verfaellie M, Heilman KM, Day A, Watson RT. Retrosplenial amnesia. *Brain*. 110 (Pt 6):1631-46, 1987.

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

パニック障害の睡眠生理・生体リズムに関する研究

分担研究者 井上雄一 神経研究所睡眠学センター研究部

研究協力者 岡 靖哲 對木 悟 神経研究所睡眠学センター研究部

研究要旨

21 名のパニック障害（PD）患者を対象として、未治療時点での終夜睡眠ポリグラフィ（PSG）指標計測、尿中メラトニン代謝産物である MT 6s 測定を行って健常対照者との比較をなした。また、paroxetine（PAX）治療 1 週目での睡眠構築の変化と本剤 6 週間投与後の PD 改善効果の関係の検討、さらには、3 例についてメラトニン製剤 3mg/日の効果の検討を行なった。

睡眠構築指標からみて、PD 患者特に重症例では健常者に比べて睡眠の浅化・分断傾向がみられたが、軽症例では一定の変化は認められなかった。しかし、体動指数と夜間の MT 6s は、重症例のみならず軽症例でも低下傾向がみられた。また若年症例において、PAX 投与 1 週目での睡眠構築変化の中で、睡眠効率の上昇が、本剤投与 6 週目での治療有効例の方が無効例よりも有意に高値を示した。

以上より、PD での睡眠障害は重症度に依存する可能性があるが、体動頻度増加は初期段階から生じる可能性があるかと推測された。また、PAX 治療初期の睡眠改善効果が、PD 症状への治療反応性を予測する指標になりうる可能性が期待された。MT 6s の分泌低下が軽症例でも認められ、かつ少数例ではあるがメラトニン製剤が有効であったことから、生体リズム機能の障害が PD 病態に関与している可能性が考慮され、この方面での研究の新しい展開が必要と考えられた。

A.研究目的

パニック障害（PD）においては、不眠の存在が自記式スケールを用いた検討によって報告されているが、終夜睡眠ポリグラフィ（PSG）を用いての客観評価はごく少なく、その障害の程度と PD 病態との関係については、ほとんど検討がなされていない。そのうえ、PD 治療の first line であるセロトニン再取り込み阻害剤の投与が睡眠にどのような影響を及ぼすのかという点は不明である。また、一部に夜間体動が PD で特

徴的に多いとの報告もあるが¹⁾、逆に体動が抑制されているとの報告²⁾もあり、これが PD 病態とどのような因果関係を有するのかは明らかにされていない。また、PD 患者において概日リズムに変調が生じるとの報告もある^{3,4)}が、睡眠指標と同様、PD 病態との関係は検討がなされていない。本研究では、これらの点を検討するため、1) PD 患者の夜間睡眠構造を PSG を用いて調べ、健常者との比較をなすとともに、SSRI 治療効果との関係について検討を加え、2)

PD 患者での、メラトニン代謝産物である尿中 6-sulphatoxy-melatonin (MT 6s) を計測し、重症度との関係について検討し、3) PD 病態が生体リズム・睡眠障害に影響されているか否かを検証する目的で、6 週間にわたって夜間就床 1 時間前に 3mg のメラトニンを服用させ、panic disorder severity scale (PDSS) の変化を調べた。

B. 研究方法

21 名の未治療 PD 患者（男性：女性=9：12、平均年齢 37.9±6.9 歳）に対し、PDSS による症度評価の後、2 週間の生活統制（0 時～8 時の間の時間帯に睡眠を取るよう指示し、actigraphy により実際の体動/静止周期を記録・確認した）の後に、first night effect を避けるために二夜連続で PSG を実施し、二夜目のデータについて睡眠構築データを解析した。なお、上述の体動については、3 秒以上の体動が睡眠中に認められた回数の単位時間あたりの指数（movement index）を算出した。また二夜目については、21 時～朝 6 時まで蓄尿を行い、メラトニン分泌に影響の無い照度（50lux 以下）での尿中 MT 6s を計測した。これらの症例については、paroxetine (PAX) 20～30mg/日による治療を行い（発作時のみ alprazolam 屯用とし、PSG データへの影響を避けるために、検査 3 日前よりその使用を中止させた）、PDSS 得点の改善度と、投与開始 1 週目に再度施行した PSG での睡眠指標の未服薬時に比べた改善度との関係について検討を試みた。また、PAX 治療による上記 trial6 週間を終了した患者について、同意の得られた 3 名の患者について、メラトニン 3mg の投与（全例

PAX 治療に上乗せ）を 6 週間試み、PDSS の変化を調べた。これらの研究は、すべて神経研究所倫理委員会の審議で採択されており、患者に研究の主旨を説明し同意を得た後に行った。

（倫理面への配慮）

本研究のプロトコールは神経研究所倫理委員会の審査を受け採択され、後に関連施設の了承を得た。また、調査への協力は自由意志によりかつ無記名で行うこととし、対象者に対して研究目的を十分に説明し、文書による同意を得た後に研究を開始した。

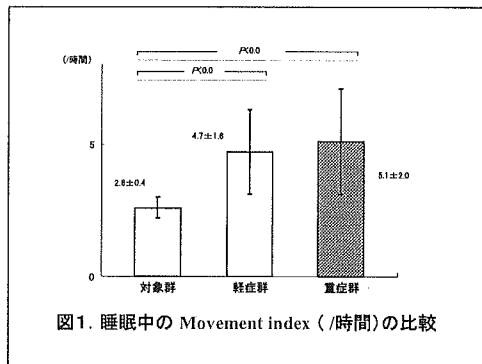
C. 研究結果

PD 患者全体では、PSG 指標に関して対照者全体との一定の差異はみられなかった。しかし、PD 患者を PDSS からみた軽症群（PDSS15 点未満、M:F=4:6、平均年齢 37.4±6.7 歳）と重症群（M:F=5:6、平均年齢 38.4±7.1 歳）に分割した場合、軽症群と対照群の間では睡眠指標の一定の差異はみられなかったものの、重症群では対照群に比べて総睡眠時間の短縮と睡眠効率の低下、深睡眠割合の減少、入眠潜時の延長と中途覚醒頻度の増加が認められた（表 1）。

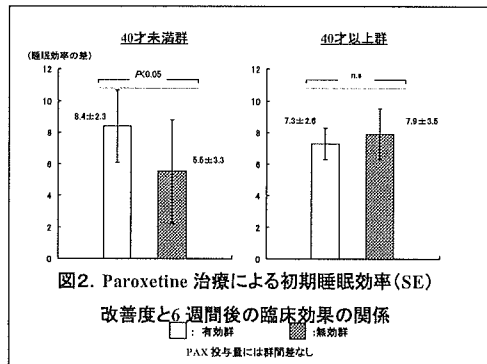
パラメーター	対象群	軽症群	重症群	
総睡眠時間(分)	412.5±47.3	399.6±61.5	377.3±39.5	a)**
睡眠効率(%)	88.9±4.6	82.9±10.4	79.1±8.6	a)**
% st 1	15.7±8.4	15.2±7.1	15.4±9.6	
% st 2	42.1±11.5	45.4±8.8	40.6±9.5	
% st 3+4	9.7±2.3	7.9±4.1	2.4±6.5	a)**
% st REM	21.4±2.6	23.1±5.2	20.7±4.7	
入眠潜時(分)	11.3±4.2	10.9±5.3	21.1±7.5	a)*
REM潜時(分)	79.5±11.4	82.4±13.1	84.1±11.6	
中途覚醒	12.3±4.1	16.6±6.4	25.1±5.7	a)*

a): 対象群との間。*: p<0.05. **: p<0.01

また、体動指数については、軽症群・重症群ともに対照群よりも有意に高値を示した（図1）。

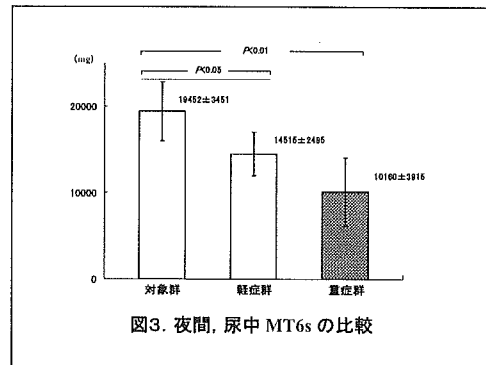


PAX 投与 6 週目での有効群（投与前と比較した PDSS 減少が 6 点以上）の群と無効群（PDSS 減少が 6 点未満）の本剤投与 1 週目での睡眠構築変化を比較したところ、40 歳以下（n = 11）では、有効群の方が無効群に比べて睡眠効率の増加が多かったが、40 歳以上（n = 10 名）では、有効群・無効群の間で睡眠構築変化に関する差異はみられなかった（図2）。



なお、入眠潜時、中途覚醒頻度、各睡眠段階割合に関しては、PAX 投与開始 1 週目には一定の変化はみられず、いずれの年代についても有効群、無効群の間での差異は認められなかった。

対象者での尿中 MT 6s の計測値の比較を示す（図3）。



PD 患者全体では、対照者群に比べて有意に尿中 MT 6s 値が低値を示していた。また、上述の軽症群、重症群に分割した場合でも、両群ともに対照群に比べて低値を示しており、その値は重症群 < 軽症群であったが、両群間での差異はみられなかった。

メラトニン製剤による治療を試みた 3 名の PDSS の変化を示す。

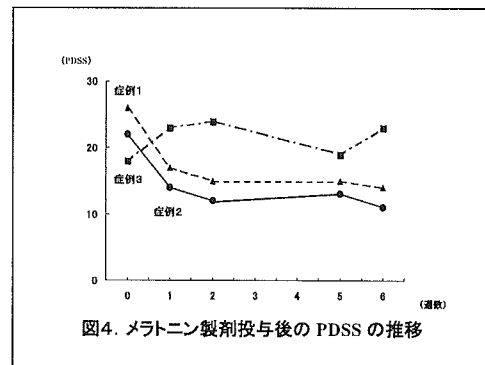


図4に示すように、3名中2名で、投与開始 1 週後より PDSS 得点の低下が得られ、その後終了時点まで同水準の得点を示すという経過を呈したが、残り 1 名については、PDSS の減少は得られなかった。

D. 考察

本研究での PSG 所見からみて、PD 患者での他覚的な睡眠障害は、比較的軽度の水準にとどまり、患者全体でみると対照者と一定の差は見られないことがわかった。この結果は、本症患者が自覚的な睡眠障害を

示すとする諸家の報告⁵⁾と異なる。この解離の原因は明らかでないが、PD患者において発作予期不安を含めた緊張亢進により、睡眠状態誤認が生じている可能性を考慮すべきであり、自覚症状に応じて安易に睡眠薬を投与することは望ましくないとの見方が可能であろう。しかしながら、重症群において健常者に比べて明らかな睡眠構築指標劣化が認められたことからみて、病態の悪化が睡眠増悪性に働く可能性がある。この理由は明らかでないが、不眠はうつ病発現の重要な危険因子になること⁶⁾を考えると、重症化したPDがうつ病を合併しやすいことの一因として、不眠が関与している可能性があるのかもしれない。

体動指数に関しては、Lauerら¹⁾の指摘と同様、健常者に比べて有意に高値を示しており、しかもこの特性は、重症群のみならず軽症群でも認められた。PDでの睡眠中の体動量上昇が病態上どのような意義を有するかという点は明らかでないが、本研究結果からみて、この所見は比較的早期からPDでの臨床的なマーカーになりうる可能性がある。今後、治療後の症状経過との関係についても、検討を加えたい。

本研究では、本剤有効PD患者群では、無効群に比べてPAX投与開始1週目での睡眠効率の改善度が高い傾向がみられ、Baker⁷⁾の報告と類似した結果となった。従来、PAX自体は睡眠改善性に働く可能性が乏しいことが知られている⁸⁾。このことから考えて、PAX投与初期の睡眠効率改善効果は、睡眠薬投与時のような非特異的な睡眠作用ではなく、PDに関連した不安—覚醒水準上昇を抑制することに基づいており（通常抗パニック作用が発現するのに10

日～2週間を要することから考えて、このような覚醒水準抑制は抗パニック効果に先行する可能性があると思われる）、このような初期変化が強い症例で、高い抗パニック効果が期待できるのではないかと推測される。また、このような特徴が若年群のみで認められ、高齢患者で乏しかったのは、高齢者において生理的な睡眠構造の浅化・分断傾向が強いために、薬物治療の影響が顕在化しにくいこととの解釈が可能であろう。現時点では、PD治療効果の判定に有用な生理・生過学指標として安定したものは報告が無いので、若年患者に限定されるものの、睡眠構築指標がその候補になるとすれば臨床的な意義が期待できる。今後も、この点についての検討を重ねたい。

過去に、尿中MT 6sを指標としたPDでのリズム研究は行われていないが、本研究結果での軽症・重症両群での本指標の低下は、夜間メラトニン分泌の低下—生体リズム振幅の減少⁹⁾を予測させるものである。しかも、軽症段階から尿中MT 6s値が低値を呈したことからみて、この変化がPD重症化による日常生活制限（外出・行動量の減少）ないし、前述の夜間睡眠劣化による生体リズム変調のmasking effectによって生じたものとは考えにくい。PD患者では、慢性重症例において昼夜逆転傾向ないし日中の臥床—過眠傾向など生体リズム変化を示唆する所見を呈することが少なくないが、このような変化の一端が、すでに軽症初期段階から生じている可能性を考慮すべきであろう。本研究でのpilot studyとして行ったメラトニン製剤が有効であった症例が存在したことを考え合わせ、生体リズム変調—自律神経リズムの睡眠覚醒周期との脱同

調が PD 発現に関与している可能性を考慮し、今後この方面での検討を系統的に行ないたいと考えている。

E. 結論

PD では重症例で睡眠障害が顕在化し、リズム障害と睡眠障害の改善は、症状抑制性に働く可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(a) 原著

- 1) Mizuno K, Asano K, Inoue Y, Shirakawa S.: Consecutive monitoring of sleep disturbance for four nights at the top of Mt Fuji (3776m). *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 59(2);223-225, 2005.04
- 2) 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 Neuroscience*, 59(2); 223-225, 2005.04
- 3) Mizuno K, Inoue Y, Tanaka H, Komada Y, Saito H, Miahima K, and Shirakawa S.: Heart rate variability under acute simulated microgravity during daytime waking state and nocturnal sleep: Comparison of horizontal and 6° head-down bed rest. *Neuroscience Letters*, 383; 115-120, 2005.07.22
- 4) Nomura T, Inoue Y, Miyake M, Yasui K, Nakashima K: Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in

Japanese patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(3); 380-384, 2005.10.06

- 5) Almeida FR, Lowe AA, Otsuka R, Fastlicht S, Farbood M, Tsuiki S.: Long-term sequelae of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients. Part 2. Cephalometric analysis. *Am J Orthod Dentfac Orthoped*, 129: 205-213. 2006.
- 6) Almeida FR, Lowe AA, Sung JO, Tsuiki S, Otsuka R.: Long-term sequelae of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients. Part 1. Cephalometric analysis. *Am J Orthod Dentfac Orthoped*, 129: 195-204. 2006.
- 7) Hashimoto K, Ono T, Honda EI, Maeda K, Shinagawa H, Tsuiki S, Hiyama S, Kurabayashi T, Ohyama K.: Effects of mandibular advancement on brain activation during inspiratory loading in healthy subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *J Appl Physiol*, 100: 579-586. 2006.
- 8) Tsuiki S, Almeida FR, Lowe AA, Su J, Fleetham JA.: The interaction between upright mandibular position and supine airway size in obstructive sleep apnea patients. *Am J Orthod Dentfac Orthoped*, 128: 504-512. 2005.
- 9) Almeida FR, Lowe AA, Tsuiki S, Otsuka R, Wong M, Fastlicht S, Ryan CF.: Long-term compliance and side effects of oral appliances used for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med*, 1(2): 143-152. 2005.

(b) 著書

分担執筆

- 1) 井上雄一: 第5章 診断. 成人の睡眠時無呼吸症候群診断と治療のためのガイドライン. 睡眠呼吸障害研究会, 東京, pp15-22. 2005.
- 2) 井上雄一: 睡眠時無呼吸症候群の非薬物治療. 睡眠障害診療のコツと落とし穴 Pitfalls & Knack, 上島国利編集, 中山書店, 東京, pp124-125, 2006.
- 3) 井上雄一: 適切な薬物の選び方. 一開始と中止の目安 睡眠障害診療のコツと落とし穴 Pitfalls & Knack, 上島国利編集, 中山書店, 東京, pp37, 2006.

1. 学会発表

国際

- 1) Oka Y, Kioike S, Kogawa S.: Elderly patients receiving hemodialysis showed disturbed sleep architecture compared with healthy elderly control. Associated Professional Sleep Societies, LLC 19th Annual Meeting. Denver, 2005.06.18.
- 2) Ebisawa T, Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Inoue Y, Azaki N, Okawa M, Takahashi K, Isojima Y.: Inverse association between S408n variation of human casein kinase1 epsilon gene and circadian rhythm sleep disorders. Associated Professional Sleep Societies, LLC 19th Annual Meeting. Denver, 2005.06.18-06.23.
- 3) Inoue Y, Nomura T, Nakashima K.: Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndromes in Japanese patients with Parkinson's disease. Associated Professional Sleep Societies, LLC 19th Annual Meeting. Denver, 2005.06.18-06.23.
- 4) Kaneko Y, Inoue Y, Fujiki N, Kondo H, Aizawa R, Iijima S, Kanbayashi T, Inaniwa C, Nishino S, Shimizu T.: The anticatapletic effect of milnacipran, a new serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, on human and canine narcolepsy. Associated Professional Sleep Societies, LLC 19th Annual Meeting. Denver, 2005.06.18-06.23.
- 5) Hayashida K, Chiba S, Yagi T, Ito H, Yamadera W, Ozone M, Sato M, Nakayama K, Sasaki M, Inoue Y.: The psychological factors associated with subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Associated Professional Sleep Societies, LLC 19th Annual Meeting. Denver, 2005.06.18-06.23.
- 6) Inoue Y, Oka Y, Nomura T, Nakashima K.: Prevalence of Restless Legs Syndrome in Japanese general population. World Association of Sleep Medicine First Congress. Berlin, 2005.10.17.
- 7) Nomura T, Inoue Y, Nakashima K.: Clinical characteristic of restless legs syndrome in patients with Parkinson's disease World Association of Sleep Medicine First Congress. Berlin, 2005.10.18.
- 8) Koike S, Inoue Y, Kadotani H, Oka Y, Yamamoto K, Shibata M, Matsuda S, Miki R.: Prevalence and clinical significance of sleep-related breathing disorder in end stage renal disease. World Association of Sleep Medicine First Congress. Berlin, 2005.10.18.
- 9) Oka Y, Kadotani H, Nakayama Y, Minami I, Miyamoto M, Miyamoto T, Inoue Y.: Restless Legs Syndrome and periodic limb

- movements during sleep among Japanese industrial workers. World Association of Sleep Medicine First Congress. Berlin, 2005.10.18.
- 10) Handa S, Ogawa T, Tsuiki S, Yagi Y, Higashino R, Nakasone A, Harada K, Ohyama K.: The interaction between orthodontic/orthognathic and endocrinal treatment in a Kallmann's syndrome with cleft lip and palate. 10th International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies, September 4 - 8, 2005, Durban, South Africa.
- 11) Isono S, Tsuiki S.: Tongue size and obstructive sleep apnea (OSA) patients with cranio-facial (CF) abnormalities. American Thoracic Society 2005 San Diego International Conference, May 20-25, 2005, San Diego.
- 12) Hashimoto K, Ono T, Honda E, Maeda K, Shinagawa H, Tsuiki S, Hiyama S, Kurabayashi T, Ohyama K.: Mandibular advancement during inspiratory loading deactivates respiratory-related brain regions. Oral appliance side effects in snoring/obstructive sleep apnea patients. 83rd International Association for Dental Research, March 9 - 12, 2005, Baltimore.
- 国内
- 1) 北村淳子, 井上雄一: アンケートと簡易モニターを用いたSAS検診. 第78回日本産業衛生学会, 東京, 2005.04.20-04.23
- 2) 中島健二, 野村哲志, 安井建一, 北山通郎, 井上雄一, 中曾一裕: パーキンソン病の臨床 ―進行期の諸問題―. 第47回日本老年医学会学術集会, 東京, 2005.06.17.
- 3) 岡靖哲: 腎不全透析患者におけるレストレスレッグス症候群. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01
- 4) 井上雄一: 睡眠生理とパニック障害. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 5) 神林崇, 児玉亨, 井上雄一, 有井潤子, 近藤英明, 宮腰尚久, 武村尊生, 兼子義彦, 小川由理子, 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 (第2報). 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 6) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: パーキンソン病患者に合併したレストレスレッグス症候群と特発性レストレスレッグス症候群の臨床特性の比較. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 7) 兼子義彦, 井上雄一, 藤木道弘, 西野精治, 近藤英明, 武村尊生, 相澤里香, 金山浩信, 神林崇, 清水徹男: ミルナシプランの情動脱力発作に対する効果. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 8) 尾崎章子, 井上雄一, 中島亨, 林田健一, 本多真, 本多裕, 高橋清久: 過眠症患者の健康関連QOLの評価. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 9) 對木悟, 井上雄一, 本多裕: 企業検診における睡眠時無呼吸症候群スクリーニングの問題点について. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮,

2005.06.30-07.01.

- 10) 駒田陽子, 西田泰, 井上雄一: 交通事故発現に睡眠の問題は関与しているのか? —10年間のつくば地区での交通事故調査結果から. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 11) 南一成, 中山幸代, 竹上未紗, 森田智史, 岡靖哲, 角謙介, 高橋憲一, 中村敬哉, 陳和夫, 谷口充孝, 堀田佐知子, 新井香奈子, 若村智子, 福原俊一, 角谷寛: 睡眠の諸専門領域の参加による睡眠健康コホート研究(京都睡眠と健康のコホート研究). 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 12) 駒田陽子, 井上雄一, 林田健一, 中島亨, 向井淳子, 高橋清久: 睡眠不足症候群の実態と臨床的特徴について. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 13) 挾間玄以, 井上雄一, 植田俊幸: 鳥取県における学生の睡眠相後退症候群の有病率調査. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 14) 水野一枝, 山城由華史, 田中秀樹, 駒田陽子, 水野康, 玉置應子, 北堂真子, 井上雄一, 白川修一郎: "入眠と心臓自律神経活動及び体温の時系列的関連についての検討. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 15) 駒田陽子, 水野康, 井上雄一, 白川修一郎: 脳波的入眠潜時と行動的入眠潜時の関係の時刻および動機による変化について. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 005.06.30-07.01
- 16) 臼井靖博, 高田佳史, 浅野毅弘, 椎名一紀, 富山博史, 平山陽示, 山科章, 井上雄一: 閉塞型睡眠時無呼吸症候群を有する重度肥満者の血漿BNP値についての検討. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 17) 宮本智之, 宮本雅之, 井上雄一, 平田幸一: レム睡眠行動障害における123I-心筋MIBGの検討. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 18) 海老澤尚, 内山真, 梶村尚史, 三島和男, 井上雄一, 亀井雄一, 北島剛司, 渋井佳代, 中島亨, 尾関祐二, 堀達, 渡辺剛, 加藤昌明, 山田尚登, 尾崎紀夫, 大川匡子, 豊嶋良一, 高橋清久: 概日リズム障害とPer2遺伝子多型. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 19) 八木朝子, 小曾根基裕, 千葉伸太郎, 井上雄一, 伊藤洋, 清水徹男: 睡眠パラメータcyclic alternating pattern (CPAP)を用いた睡眠の安定性の検討 —日本における不眠患者と健常人との比較—. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 20) 井上雄一, 林田健一, 松浦雅人, 高橋清久: 睡眠薬長期投与の要因に関する検討. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 21) 堀内育美, 坂名智, 岩田安世, 山本浩彰, 佐原利明, 山本勝徳, 小池茂文, 角谷寛, 岡靖哲, 井上雄一: 透析患者のレストレスレッグ症候群(RLS) —特に緩解例から学ぶ—. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 22) 森脇宏人, 井上雄一, 室田亜希子, 千葉伸太郎, 森山寛: 閉塞性睡眠呼吸障害患者におけるAcoustic Rhinometryの応用. 日本睡眠学会第30回定期学術集会, 宇都

- 宮, 2005.06.30-07.01.
- 23) 井上雄一, 難波一義, 岡靖哲: 閉塞性睡眠時呼吸障害に対する夜間部分断眠の影響. 日本睡眠学会第 30 回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 24) 林田健一, 井上雄一, 樋上茂, 難波一義, 秋山恵一, 伊藤洋, 中山和彦: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における呼吸関連指標の長期的経過に関する検討. 日本睡眠学会第 30 回定期学術集会, 宇都宮, 2005.06.30-07.01.
- 25) 海老澤尚, 内山真, 梶村尚史, 渋井佳代, 三島和夫, 井上雄一, 亀井雄一, 北島剛司, 尾崎紀夫, 中島亨, 尾関祐二, 大川匡子, 豊嶋良一, 高橋清久: 概日リズム睡眠障害と Per2 遺伝子多型. 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, 大阪市, 2005.07.07.
- 26) 井上雄一, 難波一義, 林田健一, 高橋清久, 本多裕: 閉塞性睡眠時呼吸障害と睡眠時パニック症候群の関係について. 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, 大阪市, 2005.07.07.
- 27) 井上雄一, 臼井靖博, 林田健一, 宮本智之: REM 睡眠行動障害における心筋 MIBG 所見と pramipexole の治療効果. 第 15 回 日本臨床精神神経薬理学会, 東京, 2005.10.11-10.13.
- 28) 小曾根基根, 八木朝子, 伊藤洋, 田村義之, 井上雄一, 内村直尚, 佐々木三男, 清水徹男: 睡眠パラメータ CAP を用いたゾルピデムの精神生理性不眠症患者における睡眠の質に対する検討—プラセボを対照とした無作為化クロスオーバー比較試験での検討—. 第 35 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡市, 2005.11.30-12.02.
- 29) 八木朝子, 小曾根基根, 千葉伸太郎, 伊藤洋, 井上雄一, 佐々木三男, 清水徹男: 睡眠パラメータ cyclic alternating pattern (CAP) を用いた睡眠の安定性の検討—日本における不眠症患者と健常人との比較—. 第 35 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡市, 2005.11.30-12.02.
- 30) 林田健一, 井上雄一, 木村眞也, 室田亜希子, 笹井妙子, 中山和彦: ナルコレプシーに合併する周期性四肢運動の臨床的意義. 第 35 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡市, 2005.11.30-12.02.
- 31) 岡靖哲, 粉川進, 神林崇, 井上雄一, 清水徹男: 高齢慢性腎不全透析患者における睡眠パラメータの検討: 一般高齢者との比較. 第 35 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡市, 2005.11.30-12.02.
- 32) 白川修一郎, 水野一枝, 山城由華吏, 田中秀樹, 駒田陽子, 水野康, 北堂真子, 玉置應子, 井上雄一: 入眠と睡眠段階出現への心臓自律神経活動関与の時系列的検討. 第 35 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡市, 2005.11.30-12.02.
- 33) 笹井妙子, 井上雄一, 難波一義, 宮前ちひろ, 室田亜希子, 木村眞也: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の夜間睡眠経過に伴う変化について. 第 35 回 日本臨床神経生理学会学術大会, 福岡市, 2005.11.30-12.02.
- 34) 對木 悟, 井上雄一, 岡 靖哲. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者に対する口腔内装置の治療効果予測. 第 1 回関東睡眠懇話会, 2006 年 2 月 4 日, 東京.
- 35) 對木 悟, 井上雄一, 岡 靖哲. 閉塞性

睡眠時無呼吸症候群患者の食道内圧・気道閉塞部位と口腔内装置の治療効果. 第21回不眠研究会, 2005年12月3日, 東京.

招待講演・シンポジウム:

- 1) 對木 悟: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群の初期スクリーニング. 第3回日本睡眠歯科医療研究会, 東京, 2005.10.29.
- 2) 對木 悟: 口腔内装置による閉塞性睡眠時無呼吸症候群の治療とその展望. 京都矯正歯科研究会, 京都, 2005.07.24.

H. 知的財産の出願・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. 文献

1. Lauer CJ, Krieg JC, Garcia-Borreguero D, et al: Panic disorder and major depression: a comparative electroencephalographic sleep study. *Psychiatry Res*, 44(1): 41-54, 1992.
2. Brown TM, Uhde TW.: Sleep panic attacks: a micro-movement analysis. *Depress Anxiety*, 18(4): 214-220, 2003.
3. den Boer JA, Westenberg HG.: Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res*,

31(3): 267-278. 1990.

4. Sandyk R, Dann LC.: Seasonal panic disorder: a possible variant of seasonal affective disorder. *Int J Neurosci*, 62(3-4): 263-267, 1992.
5. Sheikh JI, Woodward SH, Leskin GA.: Sleep in post-traumatic stress disorder and panic: convergence and divergence. *Depress Anxiety*, 18(4): 187-197, 2003.
6. Katz DA, McHorney CA.: Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med*, 25:158(10): 1099-1107, 1998.
7. Baker B, Khaykin Y, Devins G, et al: Correlates of therapeutic response in panic disorder presenting with palpitations: heart rate variability, sleep, and placebo effect. *Can J Psychiatry*, 48(6): 381-387, 2003.
8. Nowell PD, Reynolds CF 3rd, Buysse DJ, et al: Paroxetine in the treatment of primary insomnia: preliminary clinical and electroencephalogram sleep data. *J Clin Psychiatry*, 60(2): 89-95, 1999.
9. McIntyre IM, Judd FK, Burrows GD, et al: Plasma concentrations of melatonin in panic disorder. *Am J Psychiatry*, 147(4): 462-464, 1990.

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 金沢大学医学部附属病院神経科精神科助手
研究協力者 菊知 充 金沢大学医学部附属病院神経科精神科助手
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(以下 PD)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 PD 患者、および性・年齢をマッチさせた健常対照群の安静時脳波を、相対パワー値および Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (以下 LORETA)を用いて解析した。LORETA 解析は頭皮上で得られた脳波データから脳内の神経活動の広がり標準 Talairach 脳図譜上にトモグラフィとして描出するもので、神経活動の局在を推定する方法である。なお、これまでに収集した脳波は全て Common average reference に再計算して解析した。相対パワー値で Delta (1.6-5.9 Hz), Theta (6.3-7.8 Hz), Beta1(12.5-18.0 Hz) 帯域で有意差を認めた。さらに LORETA 解析では、Delta 帯域で主に右側頭部内側、左前頭部および両側帯状回前部において、Theta 帯域では主に両側頭頂葉に電流密度が PD 患者で有意に高値であった。PD ではこれらの部位に機能異常が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

パニック障害の中枢神経系の機能障害については Gorman ら (2000) の仮説をはじめとして数多くの生物学的研究が報告されている。

脳波は脳機能の検査法として歴史が長く、特に、てんかんや意識障害においては鋭敏な検査方法として現在も臨床上重要な検査の一つである。更に他の精神疾患においても、簡便かつ非侵襲的で、さらに低コストであることから、特異性は乏しいものの、様々な研究がなされてきた。パニック障害 (以下 PD) については、パワースペクトル解析 (Knott et al. 1996, Wiedemann et al. 1999) やコヒーレンス

解析による報告 (Hanaoka et al. 2005) があり、それぞれ健常対照群との間に違いが認められている。しかし、頭皮上の粗大電極から得られる脳波活動は、伝導率が脳の 80 分の 1 しかない頭蓋骨を経てからの情報であり、その結果、脳の広範囲な電氣的活動が体電導により加算されて記録される事になる。そのため、脳機能異常の局在を考察することが困難であった。そこで、この粗大電極から、皮質の神経活動の局在を推定する方法として Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (以下 LORETA) が、Pascual-Marqui らによって考案された(1994)。LORETA 解析は頭皮上で

得られた脳波データから脳内の神経活動の広がりを推定し、標準 Talairach 脳図譜上にトモグラフィーとして描出する方法である。LORETA を用いた PD 患者についての報告はまだ無く、今回われわれは、PD 患者の安静時脳波を LORETA を用いて解析し、中枢神経系の機能障害の局在について検討した。

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 PD の診断基準を満たした未服薬 PD 患者 18 例、PD 群と年齢・性別を合わせた healthy control（以下 HC）群 18 例が対象である。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。本研究は金沢大学医学部等医の倫理委員会の承認を得て行われた。

脳波検査については、国際基準電極配置法 (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。記録電極は 16 部位を用いた (Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, C4, P3, Pz, P4, T5, T6, O1, O2)。基準電極はまず、両側耳朶を連結し記録し、得られたデータを Common average reference として再計算した。アーチファクトや眠気の部分を視察的に除外し、可能な限り多くの安静時脳波（46.1～156.2 秒間）を解析の対象とした。周波数帯域の区分については、Kubicki ら（1979）が提唱している以下の帯域分類を用いた：Delta (1.6-5.9 Hz), Theta (6.3-7.8 Hz), Alpha-1 (8.2-10.2 Hz), Alpha-2 (10.5-12.1 Hz), Beta-1 (12.5-18.0 Hz), Beta-2 (18.4-21.1 Hz), Beta-3 (21.5-30.1 Hz)。

1. EEG relative power analysis:

まず各帯域の相対パワー値の大きさを、部位を考慮せずに比較するために、全ての電極のパワー値を二乗してから加算平均し、その平方根の値（相対パワーの RMS）を対数変換して正規化してから 2 群を T 検定で比較した。次に、相対パワーのマップの形状を比較するために、各 16 導出全体の 2 群間のパワー値の差の標準偏差を非類似度の指標として用いた。そして個々のマップを 5000 回ランダムに群別した場合に偶然生じる 2 群間の非類似度と比較して、有意性を検討した (TANOVA analysis)。有意にマップの非類似度が高い帯域については、各導出のパワー値を T 検定した場合に得られる t 値のマップを作成した。

2. EEG LORETA analysis:

LORETA 解析は頭皮上で得られた脳波データから脳内の神経活動の広がりを標準 Talairach 脳図譜上にトモグラフィーとして描出するもので、神経活動の局在を推定する方法である (Pascual-Marqui et al. 1994)。Talairach 脳図譜上の皮質を 2394 ボクセルに別け、それぞれの電流密度を推定し、ボクセル毎に各帯域で電流密度を 2 群間で T 検定した。

C. 研究結果

1. EEG relative power analysis

1.1 Root mean square (RMS) of relative power

Theta 帯域では、PD 群が HC 群に比して有意に高値であった ($t=3.44$, $p=0.002$, double-ended t-test)。Beta1 帯域では PD 群が HC 群に比して有意に低値であった ($t=2.63$, $p=0.012$, double-ended t-test) (Figure 1)。

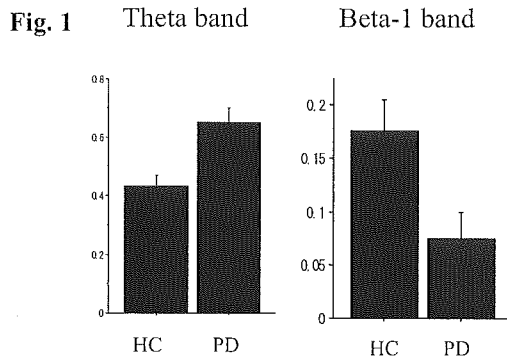


Fig. 1: Mean RMS (+S.E.) in theta and beta-1 bands.

1.2 TANOVA analysis of relative power maps

パワーマップの形状の非類似度については Delta ($p=0.040$), Theta ($p=0.003$), Beta-1 ($p=0.021$) において、有意差を認めた。そこでそれぞれについての、T-マップを作成した (Figure2)。

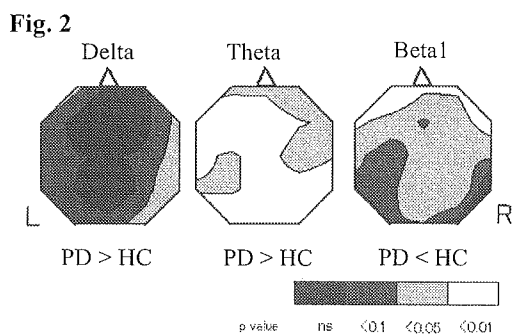


Fig. 2: T maps between normal controls and patients with panic disorder for delta band (1.6–5.9 Hz), theta band (6.3–7.8 Hz) and beta-1 band (12.5–18.0 Hz). Higher delta and theta power, and lower beta-1 power were observed regionally in patients group.

2. EEG LORETA analysis

算出された 2394 ボクセルごとの電流密度を 2 群間で帯域ごとに T 検定した。このとき得られる t 値が 2.03 以上のボクセルを危険率 5% で有意差とした。今回の結果では Delta 帯域 ($t_{max} = 2.23$) および Theta 帯域 ($t_{max}=2.45$) で有意差のあるボクセルを認めた。Delta 帯域では主に右内側側頭部、左前頭部、両側帯状回前部において (Figure 3)、Theta 帯域では主に両側頭頂部において (Figure 4) PD 群で電流密度が高かった。

Fig. 3 Delta band (T maps)

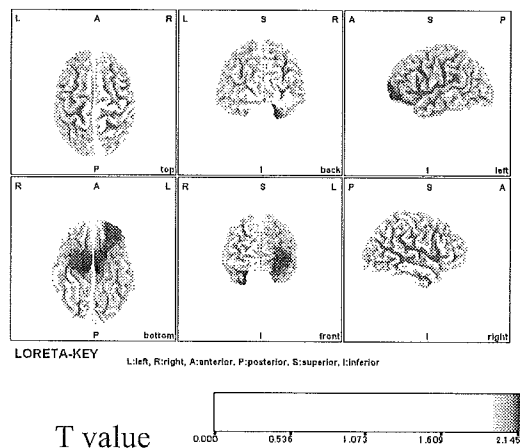


Fig. 3: T maps on Talairach space between normal controls and panic disorders for delta band. Higher current densities in PD were observed in right limbic, left frontal and bilateral anterior cingulate areas.

Fig. 4 Theta band (T maps)

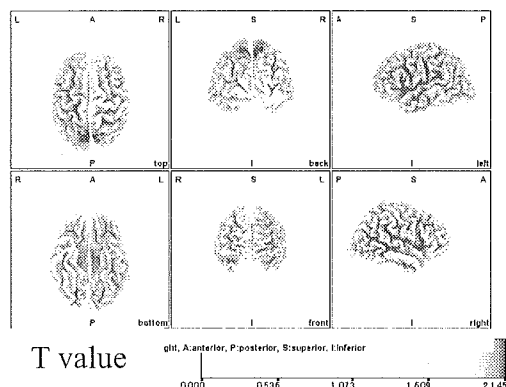


Fig. 4: T maps on Talairach space between normal controls and panic disorders for theta band.

Higher current densities in PD were observed in bilateral parietal areas.

D. 考察

今回のパワー値の結果は、これまでの先行研究の結果と矛盾しなかった(Knott et al. 1996)。さらに今回の報告は LORETA を用いた初めての報告であるが、Delta 帯域で電流密度の上昇を認めた部位が、これまで他の手法による研究 (PET, NIRS, 動物実験) で指摘されている異常所見の部位と矛盾しなかった (Sakai et al. 2005, Akiyoshi et al. 2003, Inoue et al. 2005)。今回の結果は、PD において辺縁系や前頭葉に機能障害が存在することを示唆する所見であり、“fear network”の関与を支持している。

今回 Theta 帯域の電流密度は、PD 群が体性感覚連合野付近で異常高値を認めた。これらの部位における機能障害が PD にどのように関与しているか不明であるが、あえて推測するならば、PD 患者が自己の身体的知覚を

“catastrophic” に解釈しやすい傾向にあることと関係しているかもしれない。

今回の所見が state あるいは trait dependent な現象であることを明確にして、診断あるいは治療予後予測に役立てていくためには、これらの生理学的所見と、治療予後との関係を縦断的に調べる必要がある。

E. 結論

LORETA をもちいて中枢神経活動の障害部位を推定した結果、PD において辺縁系や前頭葉に機能障害が存在することを示唆する所見が得られた。

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

International Society for Brain Electromagnetic Topography, Bern, Switzerland, October 5-8, 2005. LORETA analysis in drug-naive patients with panic disorder

I. 参考文献

1. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD (2000): Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 157: 493-505.
2. Knott VJ, Bakish D, Lusk S, Barkely J, Perugini M (1996): Quantitative EEG correlates of panic disorder. *Psychiatry Res* 68: 31-39.

3. Wiedemann G, Pauli P, Dengler W, Lutzenberger W, Birbaumer N, Buchkremer G (1999): Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 56: 78-84.
4. Hanaoka A, Kikuchi M, Komuro R, Oka H, Kidani T, Ichikawa S (2005): EEG coherence analysis in never-medicated patients with panic disorder. *Clin EEG Neurosci*. 36: 42-48.
5. Kubicki S, Herrmann WM, Fichte K, Freund G (1979): Reflections on the topics: EEG frequency bands and regulation of vigilance. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*. 12: 237-245.
6. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*. 18: 49-65.
7. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Yasuda A, Sato A, Diksic M, Kuboki T. (2005): Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport*. 16: 927-231.
8. Inoue K, Fukazawa Y, Ogura A, Inokuchi K. (2005): Two-dimensional neural activity mapping of the entire population of hippocampal CA1 pyramidal cells responding to fear conditioning. *Neurosci Res*. 51: 417-425.
9. Akiyoshi J, Hieda K, Aoki Y, Nagayama H. (2003): Frontal brain hypoactivity as a biological substrate of anxiety in patients with panic disorders. *Neuropsychobiology*. 47: 165-170.

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 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
研究協力者 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
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
久保木 富房 健康科学大学福祉心理学科
貝谷 久宣 医療法人和楽会

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 Ecological Momentary Assessment (EMA)を用いて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あわせて行っていく。本年度は加速度計付き腕時計型コンピュータと、イベントレコーダーを用いて、パニック障害患者データの採取を行った。結果、9名の患者データを採取した。まだデータの蓄積が足りないため最終的な解析は持ち越されるが、現時点におけるデータの検討においても、パニック障害患者の日常生活下における症状出現パターンが様々であることが確認され、本研究において用いられている手法が、パニック障害患者の日常生活における自覚症状、活動度の評価に有効である事が示された。

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)、逆に、リエントリー性上室性頻脈 (PSVT) と診断された107例のうち、72例がPSVTと診断される前にパニック障害の診断基準を満たしていたこ

となどが指摘されている（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患者における自律神経機能と催不整脈性を評価する、3. PD患者の日常生活における症状と活動性の関係を明らかにする、ことを目的とする。

B. 研究方法

対象は東京大学医学部附属病院心療内科において、過去に循環器疾患を指摘されたことが無く、アメリカ精神医学による精神疾患診断マニュアル第4版(DSM-IV)に基づいてPDと診断された20-49歳の患者とする。測定内容は、加速度計付き腕時計型コンピュータを用いてリアルタイムに日常生活における自覚症状、活動度、PAの程度などを評価すること、イベントレコーダーを用いてPA前後の心電図を測定し、不整脈の有無、自律神経機能、substrateの指標を評価することである。具体的には以下の手順にて行われる。

1. 検査開始前後において、質問紙によってパニック障害の重症度を測定する。
2. ベースライン（非発作時）の自律神経

機能の評価として、仰臥位・立位での心拍変動・血圧変動を測定する。加えて、vulnerabilityの評価の一つとして、加算平均心電図法を用いてlate potentialを測定する。

3. その後、一週間イベントレコーダーを装着し、発作時の不整脈の有無、発作時の自律神経機能、QT間隔などの不整脈マーカーなどを評価する。同時に、一週間加速度計付き腕時計型コンピュータを装着し、活動性を評価するとともに、ランダムに日常生活における自覚症状をビジュアルアナログスケールによって評価する。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセント取得時、仮に研究参加を拒否しても今後の診療に支障が生じないことを丁寧に説明することにより、研究参加が強制にならないように配慮する。また、プライバシーの保護は以下のように行われる。1. データ採取前に、対象者にはナンバーが割り振られる。2. 個人名とナンバーの対照表は研究責任者が鍵のかかる引き出しにて厳重に管理する。3. 本研究成果は学会や論文によって発表される予定であるが、発表の際には個人を特定できない形で行うように配慮を行う。

C. 研究結果

本年度は前年度にセッティングされた加速度計付き腕時計型コンピュータとイベントレコーダーを用いて、PD患者のデータ採取に取り掛かった。結果、9例のデータを採取した。

症状パターン：加速度計付き腕時計型コンピュータを用いて、PD 患者の症状出現パターンを評価した。個別にデータを検討することにより、症状出現パターンが多様であることが確認された。（図 1，2）

図 1

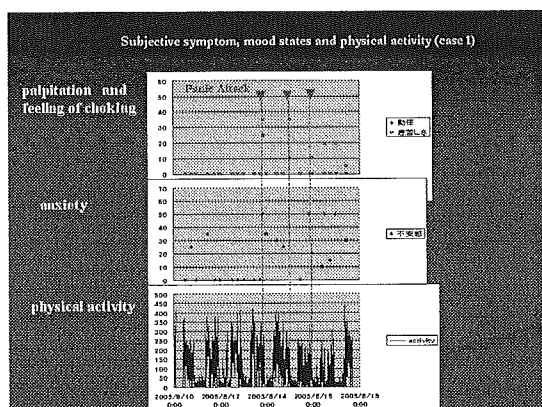
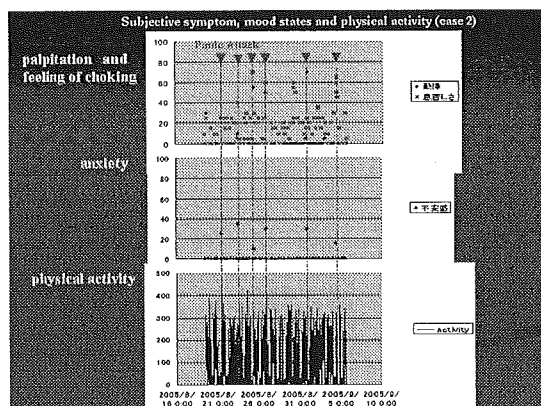


図 2



ケース 1（図 1）では、PA 出現時に、動悸と呼吸困難感が増大し、発作終了後速やかに消失するのに対して、不安感は予期不安として発作消失後も継続していた。また、ケース 2（図 2）では、PA 出現によって、動悸、呼吸困難感、不安感とも増大するが、発作消失後は不安感が消失するのに対して、呼吸困難感が継続していた。

活動度：加速度計により、PD 患者の日常生活における活動度が測定でき、発作時の活動度が評価可能であることが確認された。一部の患者では、夜間睡眠時に発作が起きる sleep panic attack の存在が明らかとなった。

不整脈：イベントレコーダーにより 5 名の患者において 19 回の PA 時の心電図が採取された。

いずれにおいても、不整脈の出現は認められなかった（表 1, 2）。

表 1

パニック発作時の心拍数の変化と不整脈		
case	発作時HR (拍/分)	arrhythmias
Case 1	76	-
Case 1	90	-
Case 2	60	-
Case 2	74	-
Case 2	66	-
Case 2	100	-
Case 3	73	-
Case 3	98	-
Case 3	72	-
Case 3	67	-

表 2

パニック発作時の心拍数の変化と不整脈		
被験者	発作時HR (拍/分)	arrhythmias
Case 3	71	-
Case 4	81	-
Case 5	87	-
Case 5	103	-
Case 5	68	-
Case 5	92	-
Case 5	64	-
Case 5	86	-
Case 5	66	-

D. 考察

現在、PD 患者のデータを集めている段階であるが、加速度計付き腕時計型コンピュータを用いて、日常生活の活動度、自覚症状などが評価可能であることが確認された。また、患者によって様々な症状出現パターンが存在し、治療時の介入を考える際にも重要なデータとなることが予想された。また、イベントレコーダーの装着によって、PA 時の心電図を捉えることができたことから、パニック発作出現時の不整脈の有無、心拍変動や QT 間隔などの解析が可能であることが示唆された。

之 坂本典之 吉内一浩 熊野宏昭 赤林

朗 東京大学医学部心療内科

E. 結論

今後、PD 患者のデータを採取することにより、PA 時の不整脈発生の有無、substrate からみた催不整脈性、自律神経機能、日常生活における自覚症状を評価することが可能であると考えられる。最終的に、PD 患者 20 名、健常者 20 名のデータを集め、統計的解析を含めて最終的な解析を行う予定である。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

第 3 回日本循環器心身医学会 H17 年 11 月
26 日 高松 「パニック障害患者のパニック発作時における心電図と動悸症状」瀧本禎