

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認知行動療法の効果

分担研究者 坂野雄二 北海道医療大学心理科学部教授

研究協力者 陳 峻文 東海女子大学人間関係学部

研究要旨

前年度までの研究成果を受けて、広場恐怖を伴うパニック障害患者に対して行われた認知行動療法（CBT）の治療成果について、10セッションからなる標準的CBTプログラムのすべての構成要素を含むプログラムに参加した対象者と、何らかの理由で特定の構成要素を行うことができなかった対象者の治療成績を比較することによって、CBTを構成する要素の効果を検討した。その結果、(1)エクスポージャーは、回避行動の減少、PDの重症度の緩和、状態不安の減少に有効である、(2)エクスポージャーの効果に加え、認知の修正は、状態不安の減少を促進する、(3)エクスポージャーを適切に導入することができなかった者に対してエクスポージャーをスムーズに導入するための事前の心理教育セッションが大切であると考えられる、等の諸点が明らかにされた。パニック障害に対して有効であると指摘されてきた認知行動療法プログラムを立案する際にどのように構成要素を組み立てるかの示唆が議論された。

A. 研究目的

パニック障害に対する認知行動療法（CBT）には、生活状況（刺激）と身体感覚がパニック発作とどのように関連しているかを学び、発作をコントロールすることができるよう援助するというねらいがある。そのため、①問題点を整理し、自己理解をはかる、②予期不安と回避行動がどのように獲得され、維持されているかを学ぶ、③適応した振る舞いをどのようにすると身につけることができるかを学ぶ（エクスポージャー）、④リラクセーションを学習し、不安への対処をはかる、⑤患者特有の認知、とりわけ破局的認知の修正をはかる、⑥パニック発作の引き金となる「過呼吸状態」を予防する練習をする、⑦将来起こりうる問題に対して適切な対

処ができるようセルフ・エフィカシーの向上をはかる、ということが具体的な治療ターゲットとして設定される。

研究分担者らはこれまで、①不安に関する認知行動的心理教育、②予期不安の低減と回避行動の消去に関する認知行動的心理教育、③身体反応のコントロール法の練習、④エクスポージャー法の導入と回避行動の消去、⑤認知の修正（不安管理訓練と対処行動の獲得）を大きな構成要素とする10セッションの標準的CBTプログラムを作成し、その効果を検討してきた。その結果、CBT群とWLC群（待機統制群）を比較すると、①CBT群はWLC群に比べ、STAI-Sの得点が減少し、不安の低下が認められる、PDSSの得点が減少し、パニック障害の

Table 1 標準的CBT往路グラムの内容

内 容	セッション					
	1	2	3	4	5	6以降
アセスメント	●					
心理教育	●					
パニック障害の症状	●					
パニック障害の一般的な治療法	●					
回避行動の獲得と維持の仕組み	●					
予期不安の発生の仕組み	●					
パニック発作 および不安を感じたときの一般的な変化	●					
不安の3要素	●					
パニック障害の認知モデル		●				
エクスポージャーと逆制止の原理		●				
認知の修正の必要性		●				
対処行動の獲得の必要性		●				
改善後の生活の展望		●				
不安階層表の作成		●				
身体反応の修正						
リラクゼーション法の導入			●			
拮抗反応法の導入			●			
呼吸訓練法の導入			●			
エクスポージャー						
エクスポージャー				●	●	
ホームワーク・エクスポージャー					●	
自己強化法					●	
不安管理訓練						
問題点の整理						●
認知の修正						●
破局的な考え方の修正						●
思考中断法						●
選択的注意の振り分け						●
セルフ・エフィカシーの増大						●
再発予防教育						●

改善が認められる、GAFの得点が増加する、空間恐怖的回避の重症度の減少が大きい、直近4週間のパニック発作頻度が少ない、等の結果が得られた。なお、標準的CBTプログラムの概要を示したものがTable 1である。

そこで本年度は、DSM-IVの診断基準を満たす広場恐怖を伴うパニック障害患者を対象として、CBTプログラムを構成する要素の相対的効果について、標準的CBTプログラムのすべての構成要素を含むプログラムに参加した対象者と、何らかの理由で特定の構成要素を行う

ことができなかった対象者の治療成績を比較することによって、CBTを構成する要素の効果を検討した。

B. 研究方法

DSM-IVの診断基準を満たす広場恐怖を伴うパニック障害女性患者34名を対象として実施されたCBTについて、標準的CBTプログラムのすべての構成要素を含むプログラムに参加した対象者と、何らかの理由で特定の構成要素を行うことができなかった対象者の治療成績

Table 2 研究参加者の特徴

N	34
Age	29.3±9.2
SDS	39.2±6.89
STAI	42.1±6.32
GAF	56.2±12.33
PDSS	12.5±3.58
Severity of PD	3.5±0.98

(注) すべての構成要素を含む標準的C B Tを
実施したものは22名。
全員が SSRI and/or Benz を処方されて
いた。

を比較した。

なお、本研究に参加した全対象者の特性をま
とめたものが Table 2 である。

C. 結果

(1) エクスポージャーの効果

(i) 対象者

全 34 名の内、エクスポージャーを実施する
ことができた者 22 名と、エクスポージャーを
希望しなかった、エクスポージャーの適切な機
会が見つからなかった、エクスポージャーを開
始したが中断した等の理由でエクスポージャー
を実施することができなかった者 10 名。

(ii) 比較対象の時期

エクスポージャー群では、エクスポージャー
導入前と、治療後、また、エクスポージャーな
し群では、エクスポージャーを導入しようとし
た時期と、エクスポージャー群の平均エクスポ
ージャー実施期間である 13 週間後で比較検討
を行った。

(iii) 結果と考察

エクスポージャーの有無によってどのような
治療効果の違いが見られるかを DSM-III-R に
よる回避行動の重症度評価、PDSS (Panic
Disorder Severity Scale), 状態不安 (STAI-S),

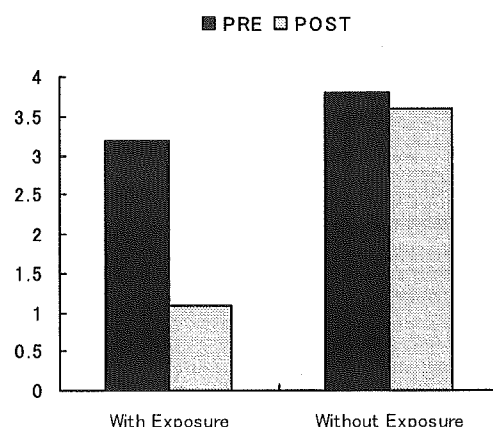


Figure 1 Changes in Severity of Avoidant Behavior Based on DSM-III-R

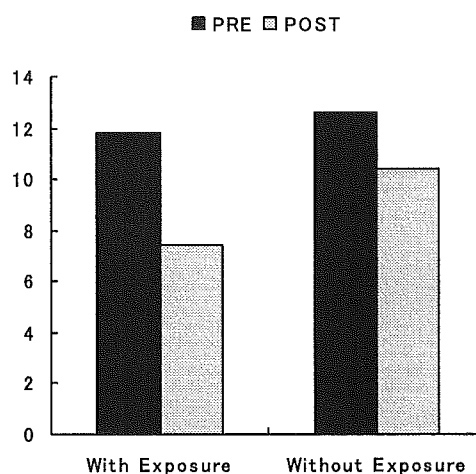


Figure 2 Changes in PDSS Scores

および評価時点から直前4週間のパニック発作
の頻度の4点から比較した。

その結果、エクスポージャー実施群はエク
スポージャーを実施しなかった群に比べ、
①DSM-III-Rによる回避行動の重症度評価得点
が有意に減少している (Figure 1),
②パニック障害の重症度評価得点が有意に減少
している (Figure 2),
③状態不安得点が有意に減少している (Figure
3),

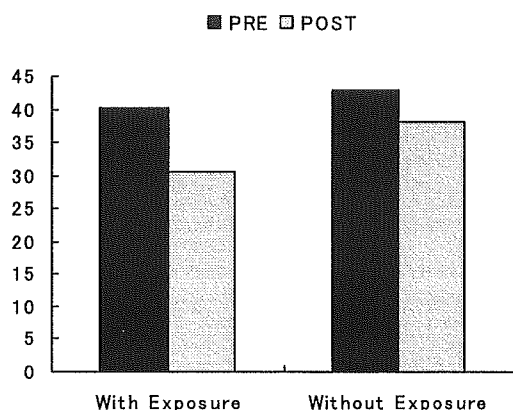


Figure 3 Changes in STAI-S Scores

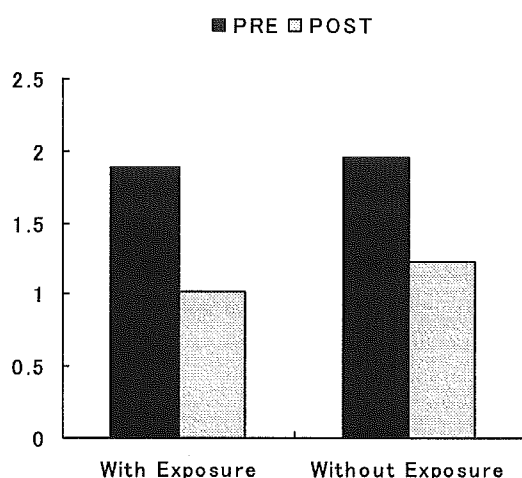


Figure 4 Changes in Number of Panic Attacks in Recent Four Weeks

④ただし、直近4週間のパニック発作の頻度は両群において有意に減少しており、両群に差は認められない (Figure 4), という結果が得られた。

症状の軽減がエクスポージャー群において認められたことを考えると、エクスポージャーを適切に導入することができなかった者には、エクスポージャーをスムーズに導入するための事前の心理教育セッションが大切であると思われる。

(2) 認知・(破局的解釈) の修正の効果

(i) 対象者

全 34 名の内、認知の修正が適切に行われた者 12 名と認知の修正が適切に行われなかった者 8 名の治療成績を比較した。対象者はすべてエクスポージャーが実施されている。

認知の修正手続きは、CBT プログラムの第 4 または第 5 セッションで導入された。結果の予測と行動実験、認知的再体制化を含め、合計 4 セッション実施された。

(ii) 比較対象の時期

認知の修正の手続きが導入される前と、第 9 セッション終了時に、データの欠損のない者を比較対象者とした。

また、認知の修正が適切に行われたかどうかの判断は、破局的解釈をどの程度確信するかについて 5 段階で評価を求め、1～2 と回答した者を「適切に」認知が修正されているものと考えた。

(iii) 結果と考察

認知の修正が適切に行われた者とそうでない者を比較したところ、DSM-III-R による回避行動の重症度評価得点、および PDSS 得点は両群

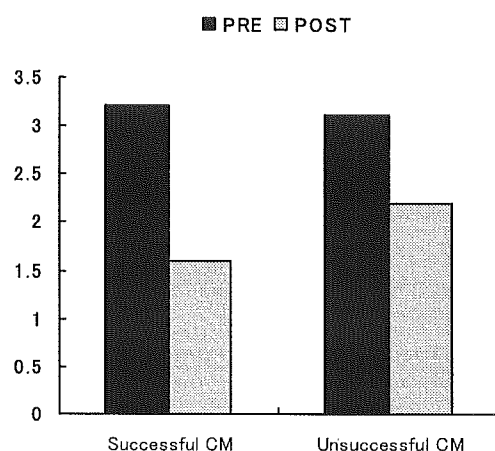


Figure 5 Changes in Severity of Avoidant Behavior Based on DSM-III-R

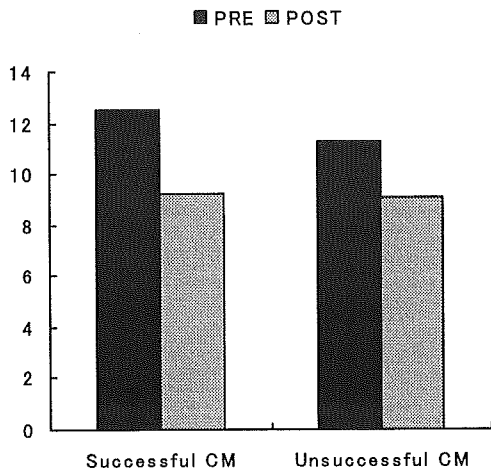


Figure 6 Changes in PDSS Scores

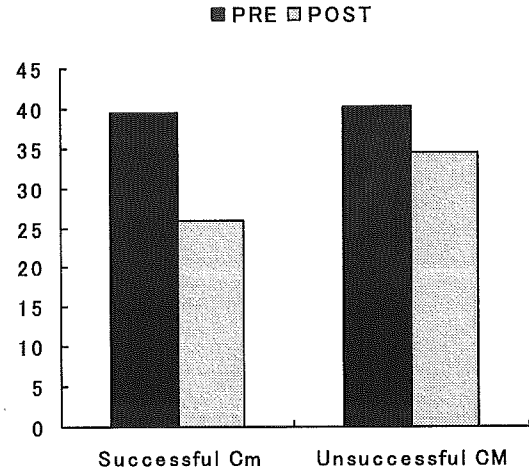


Figure 7 Changes in STAI-S Scores

ともに減少し（Figure 5, Figure 6 参照），両群間に有意な差は認められなかった。また，STAI-S 得点は，認知の修正が適切に行われていた群において有意な減少が認められたが，認知の修正が適切に行われなかった者では変化は有意ではなかった（Figure 7 参照）。

両群ともにエクスポージャーが実施されていたことを考えると，回避行動の重症度と PDSS 得点の減少は，主としてエクスポージャーに起因するものと考えられる。また，認知の修正は主観的な不安の現象に有効であると考えられることができる。

D. 考 察

本研究では，いわゆる dismantling study として，CBT プログラムを構成するエクスポージャーと認知の修正の効果を抽出することを試みた。

本研究の結果，エクスポージャーは，回避行動の減少，PD の重症度の緩和，および，状態不安の減少に有効であった。また，エクスポージャーの効果に加えて，認知の修正が適切に行われると，状態不安の減少を促進することが明らかにされた。

これまで，エクスポージャーは行動療法の基本的技法として回避行動の減少と不安反応の減少に有効であることが指摘されてきたが，本研究の結果も，これまでの指摘に一致するものであった。パニック障害に対する認知行動療法においても，症状の改善にエクスポージャーの実施は必須であると考えられる。

また，今回の結果では，認知の修正は主観的な不安の減少に有効であった。しかしながら，今回の対象者はすべてエクスポージャーの手続きが導入されており，認知の修正のみによっても同様の効果が得られるかどうかは明らかではない。認知の修正のみを用いて治療研究を行うことが，症状の改善が急務とされる実際の患者を対象としたときには実際的な困難を伴う。この点を考えると，アナログスタディ等の方法を用いることによって認知の修正の単独の効用を検討することが必要であろう。

エクスポージャーは導入と実施に困難を伴うことが少なくない指摘されている。特にエクスポージャーを実施する際には，患者は一時的に非常に大きな不安を経験することが多く，それが治療からのドロップアウトの確率を高める原因になっているとの指摘もある。したがって，事前の心理教育セッションといったエクスポー

ジャーをスムーズに導入するための方策を講じておくことが大切であると考えられる。今回の結果では心理教育セッションの有無によってエクスポージャーの導入がスムーズに図られるかどうかは明らかではないが、この点の検討は今後の課題である。

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 Quality of Life とストレス対処に関する研究

分担研究者 竹内龍雄 帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科

研究協力者 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

研究要旨

パニック障害患者の治療には認知行動療法が有効であるが、その際、患者のストレス・コーピングの変化が、治療効果を高め、QOLの向上につながるのではないかと仮説をもとに、自験例につき、CBTの前後でQOL、ストレス・コーピングがどう変化するか、CBT実施例と非実施例で違いがあるか等について調べた。その結果、CBT実施例ではQOLのより多くの領域での改善が見られ、問題解決型対処ストラテジーの増加、逃避型対処の減少など、ストレス・コーピングのより好ましい方向への変化が起きていることがわかった。ただしこれらがCBTの効果であり、コーピングの変化がQOLの向上に寄与していることを実証するためには、さらに検討が必要である。

治療初期に心理教育を集団療法として行う試みについて検討し、有効且つ効率的な方法であり、実地診療に応用出来ることを確かめた。

A. 研究目的

本研究の目的は、パニック障害患者の生活の質（以下 QOL）の改善（ないし低下防止）に役立つ治療法（精神科的マネジメントを含む）およびストレス対処の方法を探ること、そして得られた知見を、治療（主として精神療法）および患者・家族指導の指針に反映させることである。

本年度は昨年度に引き続き、パニック障害の治療に認知行動療法（以下 CBT）を併用することによって、QOL とストレス・コーピングがどう変化するかを統計的に検討した。

また、認知行動療法のうち、心理教育を初診後に集団で行うことにより、効率化を図る

ことが考えられるが、その効果を調べた。

B. 研究方法

対象は帝京大学市原病院メンタルヘルス科外来において、約6ヶ月以上 CBT を行った広場恐怖を伴うパニック障害（DSM-IV）の患者37名（男7名、女30名、平均年齢33.3±7.6歳）である。対照群として、認知行動療法は行わなかったが研究に協力してくれた一般治療群の患者17名（男8名、女9名、平均年齢34.4±6.9歳）を用いた。ただし、無作為割付でないため、一般治療群とCBT群との間に性比、重症度に有意な差があり、両群の比較は参考値に留まる。

認知行動療法の内容は、心理教育、リラクゼーション、不安階層表法を用いた段階的暴露療法等を含む治療パッケージから成り、臨床心理士による1回約50分、1回/2-4週、全10回を標準とする個人療法である。なお全員が精神科主治医による薬物療法（SSRI、BZD等）主体の一般的治療を受けている。

評価尺度としては、症状評価尺度としてDSM-III-Rの重症度分類、PDSS、Mobility尺度、STAIを用い、QOLの評価にはSF-36を、ストレス・コーピングの評価にはLazarus式SCIを用いた。

集団療法による心理教育は「パニック障害治療ガイドランス」と名づけ、ビデオ教材等を用いて、疾患や治療法の説明等、通常個人療法で行っているのと同様の内容を約1時間30分かけて行い、前後でテストを実施して効果を判定した。評価にはSTAI、症状の自己コントロール感および治療への意欲に関する質問紙、パニック障害に関する知識問題を用いた。参加した対象者は、21名（男7名、女14名、平均年齢39.38±1.4歳）であった。

（倫理面への配慮）

われわれの調査はいずれも自験例の診療情報を整理集計し、統計的に検討したものに基づく。そのため、診療情報の研究目的利用について個々の患者に説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

QOLについては、図1に示すとおり、

- 1) 一般治療群もCBT実施群も、治療前後

で多くの領域でQOLの有意な改善が見られた。

- 2) CBT実施群では「体の痛み」以外のすべての領域でQOLが改善し、一般治療群に比べて、より多くの領域で、且つより有意に、QOLの改善が見られている。
- 3) ただし未だ健常者の水準には及んでいない（福原らの日本人の標準値による）。

ストレス・コーピングについては、図2に示すとおり、治療前後で、

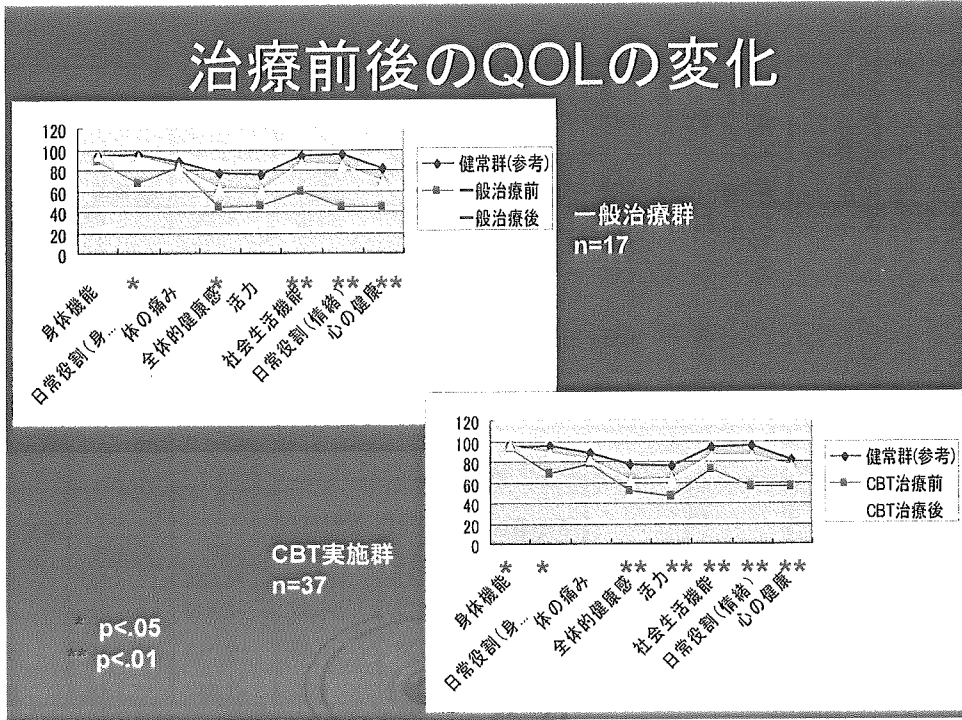
- 1) 対処ストラテジーでは、一般治療群では「問題解決型」「情動中心型」ともに有意差はなかったが、CBT実施群では「問題解決型」が有意な増加を示した。
- 2) 対処型では、一般治療群では「肯定評価型」のみが有意な増加であったが、
- 3) CBT実施群では、「計画型」「離隔型」「肯定評価型」が有意な増加、「逃避型」が有意な減少を示した。
- 4) 健常群（日野ら(2)による）と比べると、「逃避型」を除いて上記の対処型はむしろ高く、また「社会支援模索型」が高く、「責任受容型」は低い。このことは一般治療群の治療後についても見られる。

（以上の統計解析にはWilcoxonの符号付き順位検定を用いた）

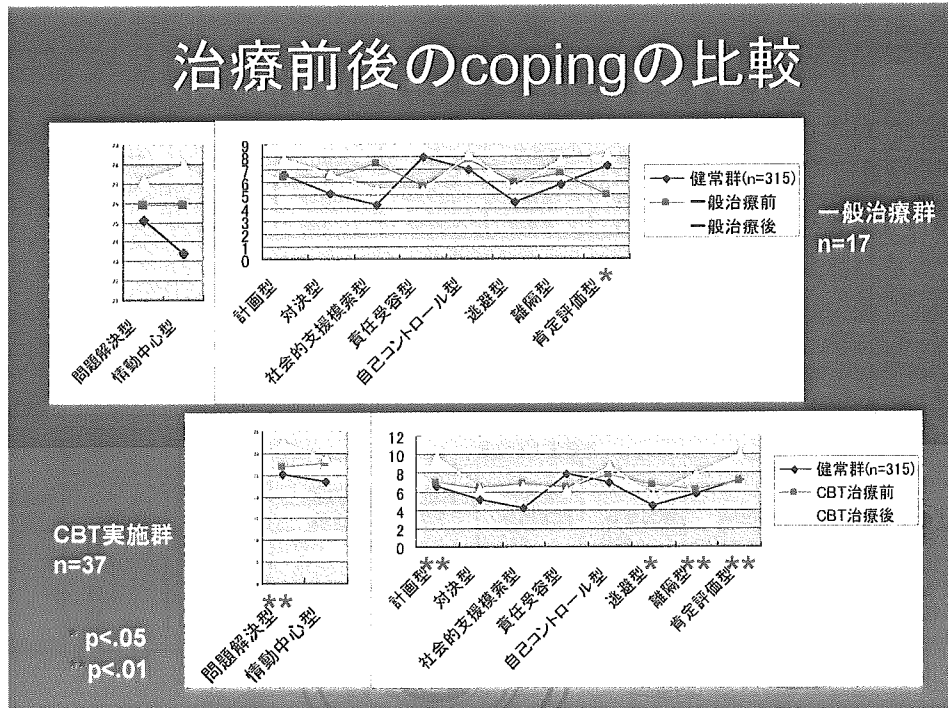
「パニック障害治療ガイドランス」の結果は、表1~4の通り、いずれの評価尺度についても、治療後に不安が減少し、症状への自己コント

ロール感、治療意欲、知識の得点が有意に向上した (paired t-検定)。

(図 1)



(図 2)



(表 1) STAI-状態不安尺度得点

	対応サンプルの差					t 値	自由度	有意確率 (両側)
	平均値	標準偏差	平均値の 標準誤差	差の 95% 信頼区間				
				下限	上限			
ペア 1 状態不安	9.50	9.811	2.194	4.91	14.09	4.330	19	.000

(表 2) 症状の自己コントロール感得点

	対応サンプルの差					t 値	自由度	有意確率 (両側)
	平均値	標準偏差	平均値の 標準誤差	差の 95% 信頼区間				
				下限	上限			
ペア 1 身体症状	-18.50	17.852	3.992	-26.85	-10.15	-4.635	19	.000
ペア 2 予期不安	-13.75	17.687	3.955	-22.03	-5.47	-3.477	19	.003
ペア 3 パニック発作	-15.50	25.231	5.642	-27.31	-3.69	-2.747	19	.013
ペア 4 平常心	-13.50	31.166	6.969	-28.09	1.09	-1.937	19	.068

(表 3) 治療に対する意欲項目得点

	対応サンプルの差					t 値	自由度	有意確率 (両側)
	平均値	標準偏差	平均値の 標準誤差	差の 95% 信頼区間				
				下限	上限			
ペア 1 PDの克服	-5.75	18.444	4.124	-14.38	2.88	-1.394	19	.179
ペア 2 治療への意欲	-9.50	17.006	3.803	-17.46	-1.54	-2.498	19	.022
ペア 3 服薬への意欲	-9.50	26.453	5.915	-21.88	2.88	-1.606	19	.125

(表 4) パニック障害に関する知識問題得点

	対応サンプルの差					t 値	自由度	有意確率 (両側)
	平均値	標準偏差	平均値の 標準誤差	差の 95% 信頼区間				
				下限	上限			
ペア 1 症状	-.20	.951	.213	-.65	.25	-.940	19	.359
ペア 2 症状発生メカニズム	-.80	1.056	.236	-1.29	-.31	-3.387	19	.003
ペア 3 薬物療法	-.75	1.020	.228	-1.23	-.27	-3.290	19	.004
ペア 4 心理療法	-.48	.750	.164	-.82	-.13	-2.911	20	.009
ペア 5 PDへの対処方法	-.76	.995	.217	-1.21	-.31	-3.508	20	.002

D. 考察

治療によって、初診後約6ヵ月後のQOLは、一般治療群もCBT実施群もともに多くの領域で有意な改善が見られた。CBT実施群では「体の痛み」を除く全領域で有意な改善が見られており、一般治療群より改善の程度が大きかった。われわれ(3)がかつて実施したWHOQOLを用いた一般的治療のみによる2時点間の変化と比べても、その差は明らかである。WHOQOLによる調査とは評価尺度が異なることと、実施時期が異なるため、正確な比較は出来ないが、治療初期のQOLの改善が著しいことが今回の結果に影響していることも考えられる。また今回の一般治療群は、CBT実施群に比べ、より重症者が多かったところから、治療前のQOLの障害が比較的軽い方が治療による改善が大きい可能性も考えられる。これらの点は今後の検討が必要である。また全体としてQOLの改善は未だ健常者のレベルには達しておらず、治療上の課題を残している。

ストレス・コーピングでは、一般治療群とCBT実施群との差が顕著であった。CBT実施群には一般治療群に見られない、特徴的なコーピングの変化が多く認められた。すなわち、一般治療群では肯定評価型のみが有意に増加したのに対し、CBT群ではコーピング・ストラテジーでは問題解決型が有意に増加し、コーピング・スタイルでは計画型、離隔型、肯定評価型の有意な増加と逃避型の有意な減少が見られた。問題解決型の増加は、ストレスによって生じた情動のみの解消を求めのではなく、原因となった問題の解決に向かうより積極的な対処ストラテジーを意味する。また

逃避型は広場恐怖を伴うパニック障害で最も主要な対処型であり、その減少はCBTの主要な標的でもある逃避型対処の改善を示している。両者ともに一般治療群では見られなかった変化である。肯定評価型は物事に肯定的な意味を見出そうとする対処であり、計画型は計画的な問題解決を、離隔型は問題(例えば恐怖)を自分から切り離し、その意味を矮小化するなどの認知的努力を示す。これらCBT実施群で見られた多くのストレス・コーピングの変化は、パニック障害患者にとって“望ましい”とされる問題解決志向、positive, action oriented, non-escapeな態度(4)への変化を示している。一般治療群では見られなかったことから、CBTによる効果と考えたい。CBT(特に暴露療法)では、不安に対し、避けずに挑戦し克服するよう励まされるが、そのような認知的・行動的努力が、ストレス一般に対するコーピングの変化を促したと考えられるからである。しかし一般治療群との差については、前述の通り対照群としての条件が不十分などからなお検討が必要である。

なお、われわれはこのようなCBTによるストレス・コーピングの変化は、パニック障害患者のQOLの向上に寄与していると考えており、本年度の中間報告ではそれを示唆する重回帰分析の結果を報告した(5)。しかしその後の検討で、未だ十分安定した結果とは言えないことがわかった。引き続き症例数を増やして検討する必要がある。

最後に、集団療法による心理教育である「治療ガイドンス」の効果は明らかで、このような効率的な方法が実地診療で採り入れられ

ば十分有用と考えられる。われわれのところでは1ヵ月ごとにその月の初診の患者を対象に、CBTを希望するしないにかかわらず参加を呼びかけ、都合のつく人のほとんどが希望し、且つ参加して有益だった評価されている。同様の試みは既に陳(6)や横山ら(7)によって行われており、有効との結果が得られているところから、有力な方法であることは間違いないと思われる。

E. 結論

パニック障害の治療に CBT を併用することによって、QOL はほぼ全領域で改善し、ストレス・コーピングも問題解決型が増え、逃避型が減るなど、パニック障害の特徴とされる対処様式の反対方向への好ましい変化が見られた。ただし、QOL の水準は未だ健常者のレベルには達しておらず、ストレス・コーピングの変化も真に CBT によるものであるかどうかについてはなお検討が必要である。また QOL の向上にはストレス・コーピングの変化が寄与していると考えられるが、これについてもさらに症例数を増やしての検討を要する。CBT の一部であり、一般治療でも必要な心理教育を、初診後早い時期に集団で行う方法は、効率的で有効な方法であり、実地診療での応用に適する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 竹内龍雄, 高橋千佳: パニック障害とストレス対処. ストレスと臨床 23:11-14, 2005

2. 学会発表

(2) 高橋千佳, 竹内龍雄, 大上俊彦, 秋元武之: パニック障害の治療によるストレス・コーピングの変化—心理教育の重要性. 第10回千葉総合病院精神医学研究会, 千葉, 2005. 4. 9

(3) 高橋千佳, 竹内龍雄: 交通事故加害者で服薬拒否のあるパニック障害患者の認知行動療法. 第8回パニック障害セミナー, 東京, 2005. 8. 28

(4) 竹内龍雄: プライマリケア医のための治療ガイドライン. 第21回日本ストレス学会総会(シンポジウム: パニック障害の診断と治療の実際), 東京, 2005. 10. 2

(5) 竹内龍雄: 不定愁訴とパニック障害. 第1回浦安市医師会精神科医会学術講演会, 浦安, 2005. 11. 24

(6) 竹内龍雄: パニック障害の認知行動療法—外来での実践. 第106回日本心身医学会関東地方会, 東京, 2006. 3. 11

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) Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, etc.: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health

Survey. J Clin Epidemiol 51(11): 1045-1053,
1998

(2) Hino T, Takeuchi T, Yamanouchi N: A
1-year follow-up study of coping in
patients with panic disorder.
Comprehensive Psychiatry 43(4): 279-284,
2002

(3) 竹内龍雄, 池田政俊, 日野俊明, 富山學
人, 花沢寿: パニック障害患者の Quality of
Life—WHOQOL-100 による追跡調査—. 日社精
医誌 9:23-26, 2000

(4) Cox BJ, Endler NS, Swinson RP, et al.:
Situations and specific strategies
associated with clinical and nonclinical
panic attacks. Behav Res Ther 30: 67-69,
1992

(5) 竹内龍雄, 高橋千佳: パニック障害患者
の QOL とストレス対処. 平成 17 年度第 1 回パ
ニック障害研究班会議, 東京, 2005. 9. 26

(6) 陳 峻雯: パニック障害に対する集団認
知行動療法. pp. 38-51, 風間書房, 東京, 2003

(7) 横山知加, 岩佐玲子, 楳原恵里子, 他:
パニック障害における薬物療法の導入に対す
る心理教育の試み. 第 4 回日本認知療法学会,
札幌, 2004. 12

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」

分担研究者 野村 忍 早稲田大学人間科学学術院
研究協力者 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科学研究科
貝谷久宣 医療法人和楽会
河合隆史 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
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
吉田菜穂子 早稲田大学科健機構
李在麟 早稲田大学大学院国際情報科学研究科

研究要旨

＜目的＞地下鉄に焦点を当てた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を開発し、ランダム化比較試験により、現実場面のエクスポージャー群とバーチャルリアリティエクスポージャー群の治療前・治療途中・治療直後の各症状・各生体指標の変化の差を検討し、VR ソフトウェアによるエクスポージャーを中心とした認知行動療法の位置づけを図ること。

＜対象＞地下鉄回避症状を持つ20～50歳の広場恐怖を伴うパニック障害患者20名。

＜方法＞in vivo エクスポージャー群とVR エクスポージャー群にランダムに患者を割り付け、心理教育ののち、in vivo エクスポージャー群には3回のin vivo エクスポージャーを、VR エクスポージャー群には3回のVR エクスポージャーを施し、その後、両群ともに1回のin vivo エクスポージャーを施す。治療開始前、エクスポージャーを3回終了ののち、4回目のエクスポージャーを終えたのちの3回、日常生活下の体動や症状の入力、質問紙、心拍変動測定を施行する。また、エクスポージャー中には、不安の自覚的重症度記録と心拍変動測定を施行する。

＜進捗状況＞全治療者間で治療を統一するためのパイロットスタディをin vivo エクスポージャーにおいて終了した。実際の映像・音声をベースに製作中のバーチャルリアリティソフトウェアはほぼ完成し、VR エクスポージャーにおけるパイロットスタディを終了したのち、20名のランダム化比較試験を開始する予定である。

A. 研究目的

(1) 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（以下VR）ソフトウェア＜第一弾：地下鉄に焦点を当てたソフトウェア＞を開発すること。

(2) 地下鉄回避症状を持つパニック障害患者向けに開発したVR ソフトウェアによるエクスポージャーを中心とした認

知行動療法を行い、治療前・治療途中・治療直後の症状や生体指標の変化を検討すること。

(3) ランダム化比較試験により、現実場面の（以下in vivo）エクスポージャー群とVR エクスポージャー群の治療前・治療途中・治療直後の各症状・各生体指標の変化の差を検討し、VR ソフトウ

ェアによるエクスポージャーを中心とした認知行動療法の位置づけを図ること。

（４）in vivo エクスポージャー群とVRエクスポージャー群の両群において、エクスポージャー中の症状・生体指標の変化の特徴や症状と生体指標との関連を検討すること。

<目的の背景>

（１）近年、恐怖症やパニック障害を中心に、VRを利用したエクスポージャーが適用されるようになった⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾。しかし、その効果が検討されている報告は少数であり⁽⁵⁾、パニック障害についてのランダム化比較試験は1件のみである⁽⁶⁾。後者の報告においては、in vivo エクスポージャーとVRエクスポージャーの両者を行った群と、in vivo エクスポージャーのみの群とで比較を行い、短期的な発作消失率や重症度低下には、両群で差がないという結果となった。VRエクスポージャーのみにより十分な治療効果が得られるのか、または、VRエクスポージャーにin vivo エクスポージャーを加えることが重要な意味を持つのか、検討されたことはなかった。

（２）近年、日常生活における連続的な症状の記録 ecological momentary assessment（以下EMA）の報告が増えつつある⁽⁷⁾⁽⁸⁾。しかし、パニック障害における治療前後での症状の変化や体動については、いまだEMAにより検討されていない。EMAの利用により、in vivo エクスポージャーやVRエクスポージャーによる日常生活の質の変化が捉えられ、最適な治療への提言も可能となると考えられる。

（３）自律神経活動については健常者との比較において差が見出されている⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾が、数回にわたるエクスポージャー中の自律神経活動の変化はこれまでに捉えられていない。また、身体感覚と身体所見との乖離を指摘した報告もあるが⁽¹³⁾、不安と自律神経活動との関係が、エクスポージャーを繰り返すことにより変化するのかということもい

まだ検討されていない。これらを調査することにより、治療による身体的変化の評価につながると考えられる。

B. 研究方法

<対象>

2006年3月から2007年1月の研究期間中、医療法人和楽会のホームページ上の本研究の対象者募集に対して応募した患者のうち、地下鉄回避症状を持ち、本研究の説明に対して署名による同意を与え、除外基準（合併身体疾患や合併精神疾患の存在、人格障害の合併、向精神薬定時服用、認知行動療法を受けた経験）のいずれにも該当しない20～50歳の広場恐怖を伴うパニック障害患者20名

<治療スケジュール>

（１）in vivo エクスポージャー群とVRエクスポージャー群にランダムに患者を割り付ける。まず、両群に対して2回の心理教育セッション（各90分）を行う。1回60分の心理教育セッションでは、パニック障害についての知識、認知行動療法の知識、不安時や発作時のセルフコントロール法などを扱う。

（２）次に、in vivo エクスポージャー群には3回のin vivo エクスポージャーを、VRエクスポージャー群には3回のVRエクスポージャーを施し、その後、両群ともに1回のin vivo エクスポージャーを施す。1回60分のエクスポージャーでは、subjective units of distress (SUD)において50/100より開始し、系統的脱感作を用いて回避していた地下鉄場面への曝露を行う。in vivo エクスポージャーは東京都内の地下鉄を利用して行うが、VRエクスポージャーは、東京サイバークリニック内の専用室を用い、患者に眼鏡様のヘッドマウントディスプレイを装着させて、座位や立位を取りながらのエクスポージャーを行う。

（３）各セッションともホームワークを課した。エクスポージャーに関しては、両群ともin vivo エクスポージャーとし、

遂行可能と予測される課題を予め設定した状態で行う。

<治療前後の検査>

(1) 日常生活下の症状および体動の記録を、EMA を用いて行う。治療開始直前の1週間、エクスポージャーを3回終えた直後の1週間、4回目のエクスポージャーを終えた直後の1週間の全3期間、EMA のための装置を患者に装着させる。これにより、睡眠中も含めて連続的な体動が記録され、定時（起床時、就寝前）およびランダムな時刻での症状（不安・体調）の程度が入力が行われる。また発作直後にも、発作時の場所・症状（不安・体調）の程度・セルフコントロールの程度が入力が行われる。

(2) 治療開始直前、エクスポージャーを3回終えたのち、4回目のエクスポージャーを終えたのちの全3回、次の質問紙を施行する：パニック障害重症度スケール、回避行動検査、S T A I 状態・特性不安検査、Beck Depression Inventory、一般性セルフエフィカシースケール、WHO-QOL、抗不安薬頓服使用状況。

(3) 治療開始直前、エクスポージャーを3回終えたのち、4回目のエクスポージャーを終えたのちの全3回、80gのホルター心電図を装着し、心拍変動（座位10分間・立位10分間）を測定する。

<全4回のエクスポージャー中の検査>

(1) 不安のSUDの記録：治療者により、「改札通過前→改札通過直後→ホーム待機時→乗車直後→乗車1分後→乗車5分後→乗車10分後→（2本目以降も繰り返す）→改札通過直後」におけるSUDが聴取され記録される。

(2) 80gのホルター心電図を装着し、心拍変動を測定する。

<倫理面への配慮>

(1) 研究内容について書面による同意が得られた者のみを対象とする。

(2) いつでも研究協力への中断が可能であること、中断した場合にも一切の不

利益がないことを強調する。

(3) 同意書のみが匿名化されない唯一のデータとなる。同意書は東京サイバークリニックの鍵のかかる室内に置かれた当該研究専用スペースに保存される。

(4) 得られたすべてのデータに対し、通し番号により連結可能匿名化が施される。

(5) 通し番号により管理された電子化データは、東京サイバークリニックの鍵のかかる室内の当該研究専用コンピュータ内に保存され、通し番号により管理された紙データは、東京サイバークリニックの鍵のかかる室内に置かれた当該研究専用スペースに保存される。

(6) 連結可能匿名化における「連結」の場である連結表は、パスワードで保護されたCD-ROM内に保存される。

(7) 患者本人が自己のデータを知りたいと希望した場合、データ消去・廃棄前の時点であれば、処理や解析が終了した患者自身のデータのみを東京サイバークリニックにて開示することができる。

<倫理審査>

なお、本研究は、以下の倫理委員会の承認を得ている。

・早稲田大学人間科学学術院倫理委員会（2005年12月20日承認）

・医療法人和楽会倫理委員会（2006年2月23日承認）

C. 研究結果

<進捗状況>

4人の治療者間で治療を統一するためのパイロットスタディをin vivoエクスポージャーにおいて終了した。実際の映像・音声をベースに製作中のバーチャルリアリティソフトウェアの完成を待ち、まずはバーチャルリアリティの質の評価や、使用する上での利便性の評価等を行う予定となっている。その後、VRエクスポージャーにおけるパイロットスタディを終了したのち、2006年4月から2007年1月にかけて、約20名の患者を対象に

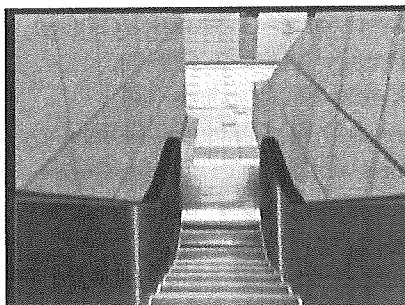
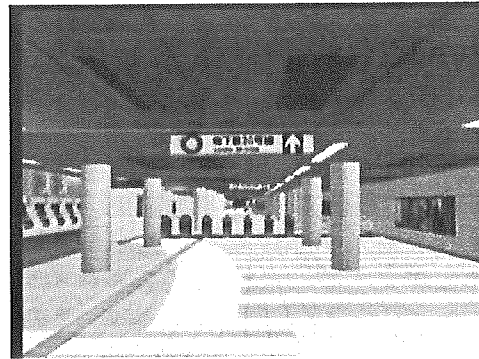
したランダム化比較試験を開始する予定である。

<ソフトウェア紹介>

以下に、現在製作中のソフトウェアの一部を紹介する。実際の映像では、音声（車内アナウンス、現実場面で採取した環境音）や振動も加わる。ソフトウェアの内容は、患者が地上から駅構内に進み、乗車や降車を繰り返し、最後に地上に出るようなストーリーとなっている。

患者の不安場面や回避対象が個別であること、また、治療段階により曝露状況を変更する必要があることにより、以下のコントロール可能な項目とした。患者の治療当日に、その構成を随時変更できるようにプログラムを組んでいる。

- ・視線の高さ
- ・歩行進行速度
- ・歩行者の混雑度
- ・電車到着
- ・乗車
- ・降車
- ・車内移動（立・座・位置）
- ・車内の混雑度
- ・車内音量
- ・乗車時間
- ・乗車駅数
- ・乗り換え回数
- ・トンネル内非常停車



D. 考察と結論

パニック障害に対する短期の認知行動療法は既に効果が認められている⁽¹⁴⁾。短期の認知行動療法に組み込んだエクスポージャーの体験方法自体の選択肢を増やしていくことも、パニック障害患者の早期認知行動療法導入、再発防止、投薬中止への効果を挙げる可能性があり、in vivo エクスポージャーとVRエクスポージャーの効果を検証することは、その第一歩となりうる。

E. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 第5回日本バーチャルリアリティ医学会 (2005.10.1. : 東京)

「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」

(2) 第21回日本ストレス学会 (2005.10.2. : 東京)

(シンポジウム)「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」

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

予定あり

2. 実用新案登録

予定なし。

3. その他

・知的財産権に関しては、研究者がすべて平等に受ける。

・この研究で開発されたソフトウェアを医療法人和楽会で使用することに関してはなんらの制約・拘束を受けない。

・患者は、この研究において得られたいかなる利益や知的財産権も受けられない。

H. 参考文献

(1) Wiederhold BK, Jang DP, Kim SI, Wiederhold MD. Physiological monitoring as an objective tool in virtual reality therapy. *Cyberpsychol Behav.* 2002; 5: 77-82.

(2) Krijn M, Emmelkamp PM, Biemond R, de Wilde de Ligny C, Schuemie MJ, van der Mast CA. Treatment of acrophobia in virtual reality: the role of immersion and presence. *Behav Res Ther.* 2004; 42: 229-39.

(3) Cristina Botella, Dr. Helena Villa Martín, Azucena García-Palacios, Rosa M. Baños, Concepción Perpiñá, Mariano Alcañiz. Clinically Significant Virtual Environments for the Treatment of Panic Disorder and Agoraphobia. *CyberPsychology & Behavior.* 2004; 7: 527-535.

(4) Vincelli F, Anolli L, Bouchard S, Wiederhold BK, Zurloni V, Riva G. Experiential cognitive therapy in the treatment of panic disorders with agoraphobia: a controlled study. *Cyberpsychol Behav.* 2003; 6: 321-8.

(5) Muhlberger A, Herrmann MJ, Wiedemann GC, Ellgring H, Pauli P. Repeated exposure of flight phobics to flights in virtual reality. *Behav Res Ther.* 2001; 39: 1033-50.

(6) Choi YH, Vincelli F, Riva G, Wiederhold BK, Lee JH, Park KH. Effects of group experiential cognitive therapy for the treatment of panic disorder with agoraphobia. 2005; 8: 387-93.

(7) Gendreau M, Hufford MR, Stone AA. Measuring clinical pain in chronic widespread pain: selected methodological issues. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2003; 17: 575-92.

(8) Curran SL., Beacham AO, Andrykowski MA. Ecological Momentary Assessment of Fatigue Following Breast Cancer Treatment. *Journal of Behavioral Medicine.* 2004; 27: 425-444

(9) Ito T et al. Autonomic function in the early stage of panic disorder: Power spectral

analysis of heart rate variability. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1999; 53: 667-672

(1 0) McCraty R et al. Analysis of twenty-four hour heart rate variability in patients with panic disorder. *Biological Psychology* 2001; 56: 131-150.

(1 1) Yeragani VK, Sobolewski E, Igel G, Johnson C, Jampala VC, Kay J, Hillman N, Yeragani S, Vempati S. Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Res.* 1998; 78: 89-99.

(1 2) Cohen H, Benjamin J, Geva AB, Matar MA, Kaplan Z, Kotler M. Autonomic dysregulation in panic disorder and in

post-traumatic stress disorder: application of power spectrum analysis of heart rate variability at rest and in response to recollection of trauma or panic attacks. *Psychiatry Res.* 2000; 96: 1-13

(1 3) Hoehn-Saric R, McLeod DR, Funderburk F, Kowalski P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 913-21.

(1 4) Deacon B, Abramowitz J. A pilot study of two-day cognitive-behavioral therapy for panic disorder. *Behav Res Ther.* (in press)

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 治療反応性に関する因子の検討

分担研究者 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

研究協力者 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

研究要旨

パニック障害の認知行動療法の有効性を検証するため、10セッションからなる集団認知行動療法パッケージを千葉大精神科専門外来にて実施し、エントリー総数 90 人中 39 人(43.3%)に治療反応が見られ、米国にて Barlow DH らにより報告されている個人療法とほぼ同等の治療効果があることが示唆された。また、うつ病患者で低い血清の脳由来神経栄養因子（BDNF）は、パニック障害患者で低くなるわけではないが、集団認知行動療法の治療反応不良群において低く、生物学的脆弱性が予後に関与している可能性が示唆された。一方、うつ、広場恐怖、エントリー時の抗うつ薬投与の有無は、いずれも、治療反応性に有意な影響を与えなかった。治療反応良好群は、不良群に比べて、エントリー時に、重症度尺度 PDSS の下位項目である「発作のつらさ」を強く感じていた。

A. 研究目的

海外では、パニック障害の治療法として、認知行動療法が薬物療法と同等の有効性を有することが無作為割り付け比較試験にて、示されてきた（Barlow et al., 2000）。認知行動療法と薬物療法は、ともにパニック障害の第一選択であるが、現状では認知行動療法を実施可能な施設が少ない。本邦でも海外の治療と同等の有効性を示す認知行動療法が日常臨床の場で実践される必要があると考え、我々は集団療法の形で、認知行動療法の有効性を検証することとした。一方で、パニック障害患者の中には、しばしば不安が慢性化し、日常

生活の機能低下が遷延化してしまう症例も多くみられる。そこで、パニック障害の認知行動療法への治療反応性に影響を与える因子を検討し、治療反応不良が予測される因子を有する個々人の患者に、遷延化を防ぐ最適な治療を提供することが急務である。パニック障害の治療反応性を予測する因子として、①合併するうつ病、②重症度、③不安やうつに対する生物学的脆弱性、④性格因子、⑤社会経済状況が考えられる。今年度、我々は、特に、①②③について、検討を行った。③の生物学的脆弱性に関しては、特に BDNF(brain-derived neurotrophic factor ; 脳由来