

平成 18 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 18 年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 熊野宏昭

平成 19 (2007) 年 3 月

平成18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

岡崎 祐士 東京都立松沢病院 院長

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

亀吉 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 帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科 客員教授

野村 忍 早稲田大学人間科学学術院 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

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

久保木 富房 医療法人秀峰会楽山病院 院長

貝谷 久宣 医療法人和楽会 理事長

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

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 助手

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

西川 将巳 川村女子学園教育学部 教授

境 洋二郎 福島県立医科大学医学部精神医学・心身医学 助手

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

谷井 久志 三重大学医学部精神神経科学講座 講師

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

西村 幸香 三重大学医学部精神神経科学講座

西田 淳志 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
大溪 俊幸	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
井上 顕	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
浅見 剛	横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門
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
駒田 陽子	財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部
難波 一義	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
吉田 菜穂子	早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構 助教授
ダグラス・イームス	東京サイバークリニック 所長
井澤 修平	早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構 助手
河合 隆史	早稲田大学大学院国際情報科学研究科
山崎 恵	医療法人和楽会
李 在麟	早稲田大学大学院国際情報科学研究科
柴田 隆史	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
小林 圭介	千葉大学医学部附属病院
小松 英樹	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 教授
花田 浩昭	大分大学医学部精神神経医学教室
加藤 忠史	理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームリーダー
垣内 千尋	理化学研究所脳科学総合研究センター
五十川 浩一	大分大学医学部精神神経医学教室 講師
堤 隆	大分大学医学部精神神経医学教室 助手
樋口 輝彦	国立精神・神経センター武蔵病院 院長
越野 好文	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 名誉教授
陳 峻文	東海女子大学人間関係学部 講師
横山 知加	三重大学医学部精神神経科学講座
高橋 千佳	帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科
藤澤 大介	慶應義塾大学
橋本 直樹	北海道大学

大塚 耕太郎	岩手医科大学
今村 弥生	浦河赤十字病院
岡崎 大介	北海道立向陽ヶ丘病院
上原 久美	横浜市立大学
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 玲子	横浜市立大学
高橋 知久	自衛隊仙台病院
館農 勝	砂川市立病院
土田 和生	倉敷中央病院
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
和気 洋介	倉敷中央病院
諸隈 一平	高知大学
William T. O'Donohue	ネバダ大学レノ校
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

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
－PETを用いた機能的脳画像解析－ 10
佐藤典子、熊野宏昭、久保木富房、貝谷久宣、西川将巳、坂本典之、境 洋二郎、
大西 隆、吉田栄治
2. パニック障害の疫学・脳画像・ゲノム研究 19
岡崎祐士、谷井久志、梶木直美、西村幸香、西田淳志、井上 颯、貝谷久宣、
佐々木 司、梅景 正、垣内千尋、加藤忠史
3. パニック障害の疾患感受性遺伝子の探索 25
佐々木 司、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、貝谷久宣、吉田栄治、安田 新、
井上 颯、岡崎祐士
4. パニック障害におけるMRI形態解析研究 28
平安良雄、早野富美、浅見 剛
5. パニック障害の遺伝・行動・脳画像研究 36
穂吉條太郎、花田浩昭
6. 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 39
塩入俊樹、北村 秀明、阿部 亮
7. パニック障害病態に対する生体リズム機能の影響 睡眠・リズム操作の影響 45
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 54
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 59
熊野宏昭、坂本典之、瀧本禎之、吉内一浩、久保木富房、貝谷久宣
10. パニック障害患者のQOLとストレス・コーピング 66
竹内龍雄、高橋千佳
11. 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 71
野村 忍、ダグラス・イームズ、井澤修平、貝谷久宣、河合隆史
山崎 恵、吉内一浩、吉田菜穂子、李 在麟

1 2. 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	79
清水栄司、小林圭介、小松英樹、伊豫雅臣	
1 3. パニック障害の治療の実態と転帰に関する naturalistic study	86
大野 裕、藤澤大介、橋本直樹、大塚耕太郎、今村弥生、岡崎大介、上原久美 加藤隆弘、菊地沙耶、小泉弥生、佐藤玲子、高橋知久、館農 勝、土田和生 吹田恭子、森 貴俊、和気洋介、諸隈一平	
1 4. 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	92
原井宏明、William T. O'Donohue、岡嶋美代	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	104
IV. 第一回班会議プログラム (9. 25. 2006)	116
第二回班会議プログラム (2. 5. 2007)	118

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

本研究では、代表的なストレス性精神障害のパニック障害に対して、薬物療法、心理学的治療法、医療システムの最適化と、治療ガイドラインの策定を行うことが目的である。そのために、第1～2年度で、発症や維持及び病勢と関わる身体的・心理的要因、医療システムの研究、先行研究の系統的レビューを行い、第3年度に治療ガイドラインを完成させることとした。

身体的要因：パニック障害の病態に、扁桃体と中脳水道周辺灰白質を中心にした「パニック神経回路」及びそれを制御するための前頭前野の脳機能が深く関与しており、病勢や治療によってその活動が変化することを、ポジトロンCT、核磁気共鳴画像、機能的核磁気共鳴画像、光トポグラフィー、脳波など複数の指標で明らかにした。パニック障害患者700例を対象に、全ゲノム関連解析のデータから、100以上の候補遺伝子群を明らかにし、その一方で、COMT 遺伝子多型、NPSR 遺伝子多型（男性のみ）で、有意差が認められた。

心理行動要因：集団認知行動療法に対する治療反応性に血清BDNF、損害回避傾向、神経症性傾向が関連していた。個人認知行動療法での症状改善と自分の感情状態を客観視する能力に関係があると考えられる左背内側前頭前野の糖代謝増加の関連が見いだされたが、同部位の糖代謝は治療後のみで縫線核周辺部位の糖代謝と正の相関を示した。

治療システム：精神科専門施設においても、エビデンスに基づいた治療（抗うつ薬による薬物療法は約半数、認知行動療法は5%未満）の実施が非常に不十分であり、専門的治療の標準化と早期の寛解を念頭に置いた治療ガイドラインの策定が重要と考えられた。

ガイドライン：初年度に、先行研究のレビューと多くの専門家のコンセンサスを基にして治療ガイドライン試案を策定したが、最終年度に、上記試案の改訂版と認知行動療法や薬物療法のマニュアルを中心にした『パニック障害のプライマリケアから専門的治療まで（仮題）』をまとめ、出版準備中である。

上記の通り、本研究では、神経系の機能・構造異常、遺伝学的検討のどちらにおいても、世界で初めて明らかになる多くの知見が得られた。その一方で、わが国の臨床レベルや治療システムには問題が多く、特に認知行動療法の利用可能性が非常に低いことが明らかになった。そこで、本年度、先行研究、3年間の研究成果、主任・分担研究者間の複数回に及ぶディスカッションに基づき、プライマリケア用の治療ガイドラインと、専門的治療用のマニュアルを完成させた。

分担研究者氏名：所属施設・職名

久保木富房：医療法人秀峰会楽山病院院長
穂吉條太郎：大分大学医学部脳・神経機能
統御講座助教授
井上雄一：財団法人神経研究所附属睡眠学
センター研究部部长
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
貝谷久宣：医療法人和楽会理事長
坂野雄二：北海道医療大学心理科学部臨床
心理学科教授
佐々木司：東京大学保健センター精神科助
教授
佐藤典子：国立精神・神経センター武蔵病
院放射線診療部部长
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
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
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
野村 忍：早稲田大学人間科学学術院教授
原井宏明：独立行政法人国立病院機構菊池
病院臨床研究部部长
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

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。

今年度は3年計画の最終年度として、それぞれの領域での成果を取りまとめ、治療ガイドラインの策定を行った。

B. 研究方法

以下は、3年間の研究方法を含む。

本研究は、身体・心理、社会的研究のエビデンスを蓄積しパニック障害の治療を最適化するために、第1～2年度で発症や維持及び病勢と関わる身体的・心理的要因の研究、医療システムの研究、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。

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を反映する要因の明確化、薬物療法と認知行動療法の効果に関わる要因の解明を行なう。具体的には、ポジトロンCT (PET)、核磁気共鳴画像 (MRI)、機能性MRI (fMRI)、脳波、光トポグラフ

イー（NIRS）、さらにはNIRSと圧受容体感受性反射の相関指標、イベント型心電図による日常生活下での心電図・自律神経機能の評価などによって、神経系の機能異常とそれが薬物療法や認知行動療法によって変化するパターンを明らかにする。さらには、遺伝子の相関・連鎖研究と一卵性双生児不一致法による遺伝学的な検討によって感受性遺伝子の検索を行い、いくつかの候補遺伝子に関して、生活習慣や脳機能との関連の検討を行う。

心理的要因の検討：認知行動療法（CBT）の治療機会の限定というわが国のパニック障害の臨床における大きな問題点を鑑み、以下の検討を進める。CBT（個人用・集団用）マニュアルの作成。CBTの治療効果の検討と、神経学的・心理的変数に及ぼす効果の検討。さらに治療への反応性に関わる生物学的・心理的要因の検討。バーチャルエクスポージャーシステムの完成とその効果の検証。

治療システムの検討：全国15の精神科専門施設の初診パニック障害患者を対象に、受診経路や初期治療に関する調査を行う。メンタルヘルス関連の医師、心療内科クリニック、精神科専門施設を対象に診療実態の調査を行う。

治療ガイドラインの策定：上記全ての研究成果に基づいて、以下を狙いとする治療ガイドラインを策定する。①プライマリケアでパニック障害に関心を持った医師に基本的情報を提供する。②パニック障害（少なくともその認知行動療法）を専門にして

いない精神科医・心療内科医・心理士などが、専門的治療を行う際の「ツール」を提供する。

（倫理面への配慮）

全ての研究は、各省庁発表のヒトトゲノム・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ールを作成し、研究実施の各施設において倫理委員会で承認を受けた。さらに、実施時に文書によるインフォームドコンセントを得た。個人情報管理責任者のもとで厳重に保管し保護する体制を取った。

C. 研究結果（本年度のものを中心に）

身体的要因：①脳機能研究（PET、fMRI、NIRS、脳波）による左前頭前野、背側前帯状回の機能低下と、脳構造研究（MRI）による右扁桃体・島、背内側前頭前野から背側前帯状回、後帯状回などの体積減少が示された。②パニック障害の家族歴を有する群は、家族歴（－）群と比較して、特に内側部において有意に賦活が小さく、パニック障害患者の前頭葉機能に遺伝的要因の影響が示唆された。③CBTによる左側内背側前頭前野の糖代謝亢進と予期不安・広場恐怖の改善の関連していたが、治療後のみで、同部位と縫線核周辺部位の糖代謝の間に正の相関が認められた。④パロキセチンによる薬物療法の前後での予備的解析で、右扁桃体の糖代謝に低下（正常化）傾向、右島の糖代謝に増加（正常化）傾向あり（PET）。⑤扁桃体から視床下部を介した自律神経調節に対する前頭前野の関与が不十分（圧受

容体反射・NIRS)。⑥睡眠中の体動頻度増加が軽症例でも認めら、睡眠障害が重症度に依存して発生（ポリソムノグラフィ）。⑦日常生活下で11名の患者の32回の発作時の心電図データが得られたが、不整脈は認められず（生態学的経時的評価法）。⑧遺伝子の相関・連鎖研究で、患者約700例を対象に全ゲノム関連解析のデータから得られた100以上の候補遺伝子群について、確認サンプルを用いた絞込みを進行中。⑨COMT 遺伝子多型、NPSR 遺伝子多型（男性のみ）で、有意差あり。⑩一卵性双生児不一致例と健常者のMRIの比較により、2人共で海馬傍回の体積減少と患者のみで左上前頭回の体積減少あり。

心理行動要因：①個人CBT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。②集団CBT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、脳由来神経栄養因子（BDNF）が低く、性格質問票の損害回避と神経症性傾向が高かった。③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、4例で十分な改善を確認。

治療システム：①精神科専門施設の調査の結果、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、初期治療では抗うつ薬の使用は概ね半数以下、CBTの実施は5%未満に止まった。②クリニックなどの診療実態の調査の結果、一般内科向けと

専門クリニック向けの2種類のマニュアル作成が望ましいと考えられた。

ガイドライン：①初年度に作成した、プライマリケア医を対象にした「治療ガイドライン試案」の改訂版を作成した（表1）。②プライマリケア医用の「治療ガイドライン」（表1）と、パニック障害を専門にしていない精神科医・心療内科医・心理士などが、専門的治療を行う際のマニュアルの双方を含む『パニック障害のプライマリケアから専門的治療まで（仮題）』（表2）を、今秋、出版予定である。

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。そしてそのために、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た。

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（特に右側）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（特に左側）の機能低下がやはり複数の方法論によって示唆され、最近の発作によって外側部の血流反応性が落ちることや、家族歴のある者では内側部の血流反応性が低いことが

明らかになった。そして、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BDNF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。

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。今年度は、患者約700名という世界最大のサンプルを対象に、全ゲノム関連解析のデータから得られた100以上の候補遺伝子群について、確認サンプルを用いた絞込みを進めたが、それと並行して、いくつか病態に関与する可能性のある遺伝子多型（COMT発現が少なくカテコラミンを十分分解できない多型が多い等）の差も見いだされた。

一方、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）。そのことから、早期の専門的治療の標準化と、寛解を念頭に置いた治療ガイドラインの策定が重要と考えられた。

そこで、今年度、先行研究のレビューと、上記の身体的要因・心理行動要因の研究成

果、そして多くの専門家のコンセンサスを基にして、プライマリケア用の治療ガイドラインと、専門的治療用のマニュアルを策定した。この活用によって、わが国のパニック障害の臨床レベルが底上げされ、その結果、患者の早期治療・寛解・社会復帰が可能になり、国民の保健・福祉の向上、医療費の削減、社会の生産性向上に役立つことは間違いないと考える。

E. 結論

本研究では、神経系の機能・構造異常、遺伝学的検討のどちらにおいても、世界で初めて明らかになる多くの知見が得られた。その一方で、わが国の臨床レベルや治療システムには問題が多く、特にCBTの利用可能性が非常に低いことが明らかになった。そこで、先行研究と全ての研究成果に基づき、プライマリケア用の治療ガイドラインと、専門的治療用のマニュアル（病態評価方法、薬物療法、個人・集団CBTのマニュアルを含めたもの）を完成させた。

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。

表 1. パニック障害の治療ガイドライン

厚生労働省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班（主任研究者：熊野宏昭）」竹内龍雄、大野裕、貝谷久宣、越野好文、樋口輝彦

対象：プライマリケアで診療を行う一般医

疾患：広場恐怖を伴うパニック障害（中等度以上の症状をもつ急性期の症例）

1. 疾患と治療法についての説明の要点（患者教育、家族に対しても行う）
 - a. さまざまな身体症状を伴う不安の病気である。
 - b. パニック発作、予期不安、広場恐怖などの症状がある。（症状の説明）
 - c. 不安・恐怖に関係する脳の機能障害であって、本人の性格や気のせいではない。（原因についての説明）
 - d. 発作で死ぬことはない。（保証）
 - e. 薬で効果的に治療できる。精神療法（特に認知行動療法）も有効。（治療法の説明）
 - f. 周囲の理解と協力が重要。
2. 治療の基本方針（上記 1-e の内容。患者・家族にも説明する）
 - a. 診断基準に照らして、診断の確認と器質性疾患の除外。（診断基準は DSM-IV または ICD-10 を使用）
 - b. 薬物療法によって、パニック発作を消失させる。
 - c. その他の不安も薬物で出来るだけ軽減させる。
 - d. 薬物に加えて、一般的な支持療法（保証、激励など）を必ず併用する。不安への対処法、リラクゼーション法などの認知行動療法的指導も加えることが望ましい。
 - e. 不安の十分な改善が見られたら（突発性パニック発作が消失し、その他の不安も軽減したら）、行動練習（曝露療法）を促す。
 - f. 治療の目標は全ての症状の寛解と機能の回復である。
 - g. 妊娠など、薬物療法が出来ない、または望まない患者は専門医へ紹介する。その他の紹介基準は 5. 参照。
3. 薬物療法
 - a. 抗うつ薬とベンゾジアゼピンの併用で治療を開始する。
 - b. 抗うつ薬としては、SSRI を第一選択薬とする。
 - c. パロキセチンなら 10mg(1x 夕)から開始して、1 週間に 10mg ずつ増量し、副作用が

耐えられる限度内で効果が最大となるよう至適用量を定める。通常は 20~30mg で十分である。効果発現まで少なくとも 2~4 週間、十分な効果発現には 8~12 週間を要する。セルトラリンなら 25mg から開始して 1 週間に 25mg ずつ増量し、100mg まで増量可。通常 50~100mg で有効。

- d. ベンゾジアゼピンは高力価のもの（アルプラゾラム、クロナゼパム、ロラゼパム、ロフラゼプ酸エチルなど）を用いる。アルプラゾラム、ロラゼパムなら 1 日 3~4 回、クロナゼパム、ロフラゼプ酸エチルなら 1 日 1~2 回服用とし、必要なら常用量の上限まで用いて症状の改善をはかる。
- e. ベンゾジアゼピンは抗うつ薬の効果が見られたら徐々に減量していく。抗うつ薬の効果発現が早ければ 2~4 週間、遅ければ 8~12 週間たってから減量を開始し、1 週間に 10% 程度のペースで漸減していく。ただし定期的服用の中止後も、頓用（原則週 4 回以下）は許容される。
- f. 抗うつ薬は十分な効果が見られたら、その量を 6 ヶ月~1 年間維持し、症状の再燃がなければ、さらに 6 ヶ月~1 年間かけて漸減中止する。症状の再燃が見られたら、それ以前の量まで一旦戻し、減量をやり直す。
- g. 第 1 選択の抗うつ薬が無効の場合、第 2 選択以降の抗うつ薬としては、他の SSRI、SNRI、三環系抗うつ薬（イミプラミン、クロミプラミンなど）が推奨される。投与方法はパロキセチンの場合に準ずる。一般にうつ病に対する場合よりも少量で有効な場合が多く、少量から開始して効果が最大で副作用が最小となる用量を決めて維持する。1 つの抗うつ薬の有効性の判定にはおよそ 4 週間必要である。
- h. 副作用等のため抗うつ薬が使用できない場合は、ベンゾジアゼピンのみで治療を行う。十分な量を十分な期間用い（上記 f に準じる）、減量はより慎重に行う。離脱症状防止のため、長期使用には血中濃度半減期の長いベンゾジアゼピン（クロナゼパム、ロフラゼプ酸エチル）が推奨される。なお、抗うつ薬のかわりにスルピリドを用いて有効な場合もあるので、ベンゾジアゼピンとの併用で試みてもよい。50~150mg で即効性がある。
- i. うつ病・うつ状態を伴う場合は抗うつ薬を用いる。ただし双極性障害の既往がある場合は、抗うつ薬による躁転を防止するため、気分安定薬（炭酸リチウム、バルプロ酸など）を用い、ベンゾジアゼピンを併用する。薬物依存や乱用歴のある場合は、ベンゾジアゼピンを投与しない。これらの場合は専門医への紹介も検討する。
- j. 薬物療法開始前に、薬物の副作用と中止後発現症状(注)について十分説明し、服薬指示の遵守と急激な服薬中止をしないよう指導する。(注：SSRI でも高用量で急に中止すると、数日~1 週間以内にふらつき、吐き気、頭痛、発汗、インフルエンザ

様症状などが出現することがある。通常はそのまま数日すれば消失するが、程度が強い場合は一旦薬を元に戻して、少量ずつ減量する)

4. 精神療法

- a. 患者教育は精神療法の最も重要な一部である（上記1，2参照。随時繰り返す。初診後早い時期に集団療法として実施してもよい）。
- b. 精神療法の基本は、患者の不安や恐怖を共感的に受容したうえで、不安への対処法を指導し、克服するよう促すことである（2-d）。以下のc~dは、実行困難なら専門医に依頼してもよい。
- c. 不安への対処法としては、「不安をやり過ぎし、通り過ぎるのを待つ」「種々の方法で、不安から注意をそらす（不安への過度の注目を減らす）」「深呼吸、筋弛緩などのリラクゼーション法を修得し応用する」「常に最悪の事態を予測する破局的な考え方をやめる」などがある。
- d. 不安（恐怖）は、避けてはいつまでたっても克服できないので、症状が軽快したら、敢えて不安場面に入って行って、そこで耐える練習が必要である（曝露療法。逃げずに耐えていると、時間とともに不安は自然に消えていく）。不安場면을列挙し、不安の程度を数値化（0~10）して、数字の高いものから順に並べた一覧表を作る（不安階層表）。表の不安の程度の軽い場面から練習を始め、成功したらその上へと、少しずつ程度を上げていくよう促す。成功することが自信回復につながるなので、無理せず、休まず、練習を続け、成功体験を積み重ねるよう励ましながら指導する。
- e. 外来診療の際には、練習を実行した記録を持参してもらい、不安階層表上の数値の改善等、経過が目視出来るように工夫する（モニタリング）。成功したらほめ、失敗しても挑戦した勇気をほめ、練習への意欲を高める。患者の希望する目標を達成することが治療のゴールである。

5. 専門医への紹介

- a. 症状の改善が不十分と判断される場合（例：6週までに、パニック発作の頻度、予期不安、広場恐怖のどれかが25%以下の改善しか示さなかった場合）。
- b. 副作用が強く、そのため十分な量の薬の処方が出来ない場合。副作用のため既に2回以上他剤へ変更している場合。
- c. 妊娠などで薬物療法が出来ない、または薬物療法よりも精神療法を希望する場合。
- d. 希死念慮または自殺企図が見られた場合。
- e. しばしば救急外来を受診する場合。
- f. 患者が専門医での治療を望む場合。

表 2. 『パニック障害のプライマリケアから専門的治療まで（仮題）』構成

第 1 章 パニック障害の基本（熊野宏昭、久保木富房）

パニック障害の基本的解説、本ガイドラインの目的や使用方法

第 2 章 パニック障害の治療ガイドライン（竹内龍雄、大野裕、貝谷久宣、越野好文、樋口輝彦）

平成 16 年度試案を基にした改訂版の解説、ガイドライン使用上の注意点、世界の主なガイドラインとの比較

第 3 章 診断と評価（谷井久志、梶木直美、西村幸香、貝谷久宣、岡崎祐士）

パニック障害を疑う身体症状・精神症状、パニック障害の診断基準と診断の手順、病態評価のための質問紙の解説、実際の臨床例での適用結果など（班研究の成果も含め）

第 4 章 心理教育（横山知加、貝谷久宣）

心理教育セッションの具体的な解説、実際の臨床例での適用結果など、患者・家族向け説明用資料（療養や生活指導の留意点を含めて）

第 5 章 薬物療法（越野好文）

先行研究によるエビデンスのある薬物療法の解説、抗うつ薬・抗不安薬・感情調整薬・抗精神病薬別の解説、病型や病態に対応させた処方例の解説（妊娠時の注意も含め）

第 6 章 個人認知行動療法

①エクスポージャー中心の個人認知行動療法（境洋二郎、陳峻文、坂野雄二）

個人認知行動療法プログラムの具体的な解説、技法選択の根拠、既に報告されている治療プログラムとの関係、実際の臨床例での適用結果など（研究班の成果も含め）、患者向け説明用資料

①パニック発作症状への対応（岡嶋美代、原井宏明）

身体感覚エクスポージャーの具体的な解説、技法選択の根拠、実際の臨床例での適用結果など、患者向け資料

第 7 章 集団認知行動療法（小林圭介、清水栄司）

集団認知行動療法プログラムの具体的な解説、技法選択の根拠、既に報告されている治療プログラムとの関係、薬物療法との併用、実際の臨床例での適用結果など（研究班の成果も含め）、患者向け説明用資料

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	医療法人秀峰会楽山病院院長
	貝谷久宣	医療法人和楽会理事長
研究協力者	西川将巳	川村女子学園教育学部教授
	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
	境 洋二郎	福島県立医科大学医学部精神医学・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 装置を用いて脳内糖代謝を測定し、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}F -FDG-PET 画像を撮像。ROI 分析を MarsBaR を用いて施行。治療後に糖代謝が亢進した背内側前頭前野（左 BA9、右 BA10 のそれぞれ）と有意な相関を示す脳部位を SPM99 によって求めた。【研究 2】患者 6 例をプラセボ群と塩酸パロキセチン群に二重盲検法で割り付け、8 週間の薬物治療を行った。薬物治療の前後で FDG-PET 検査を行い、6 名中 5 名の脳内糖代謝の変化（増加・低下）を SPM99 を用いて評価。

【研究 1】予期不安・広場恐怖の変化との関連が認められた左 BA9 と有意な正相関を示した部位は、治療前では、左尾状核頭部、両側前帯状皮質（BA24）、左外側前頭前野（BA10）、治療後では、尾側中脳と吻側橋の正中部であった。【研究 2】実薬・プラセボ合わせて 5 例の治療が終わったところで、治療前後別に 16 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た右扁桃体領域が治療後には亢進を示さない一方で、治療前に代謝低下を示した右島領域が治療後には低下を示さなかった。

以上より、認知行動療法の効果には左背内側前頭前野の代謝亢進が関わり、治療後には縫線核を含む領域との相互作用が示唆される一方で、薬物療法の効果には右扁桃体と右島の代謝の正常化が関わる可能性が示唆された。

A. 本研究の目的

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糖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、治療前後での脳内糖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、両背内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。

本年度研究の目的は、【研究 1】高解像度 PET 装置を用いて脳内糖代謝を測定した結果に基いた ROI 分析を行い、治療後に糖代謝が亢進した背内側前頭前野（左 BA9、右 BA10 のそれぞれ）と有意な相関を示す脳部位を SPM99 によって求めること、【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

糖代謝の変化を検討することである。

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 ± 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}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}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糖代謝変化を SPM99 を用いて比較した。今回は、これまでの研究で、治療前後で糖代謝亢進が認められた背

内側前頭前野 (左 BA9、右 BA10 のそれぞれ) [5] に ROI を設定し、その糖代謝を MarsBaR[6] によって算出した。そして、治療前後別に、それぞれの ROI の糖代謝と脳内各部位の糖代謝で、有意な正・負の相関を示す部位を SPM99 で明らかにした。

【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。現在までに 6 例が導入され 5 名の二重盲検投与が終了したが、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】

左 BA9 と有意な (voxel level, $p < 0.005$, uncorrected; cluster level, $k > 250$, $p < 0.05$, corrected) 正の相関を認めた部位は、治療前では、左尾状核頭部、両側前帯状皮質 (BA24)、左外側前頭前野 (BA10)、治療後では、尾側中脳と吻側橋の正中部であっ

た (Fig.1)。一方で、負の相関を認めた部位は無かった。右 BA10 と有意な相関を認めた部位は、治療前の左背側帯状皮質 (BA32,24)、左内側前頭皮質 (BA6) との正相関のみで (Fig.2)、負の相関や治療後に相関を認めた部位は存在しなかった。

【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体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、扁桃体には代謝亢進は認められなかった (Fig.3) (voxel level, $p < 0.001$, uncorrected; cluster level, $k > 100$)。さらに、楔前部、左右の島、右側頭皮質に代謝低下領域を認めたが、治療後では、右島の代謝亢進は認められなかった (Fig.4) (以上、voxel level, $p < 0.001$, uncorrected; cluster level, $k > 100$)。

D. 考察

研究 1 の結果からは、治療前後で糖代謝亢進が認められた部位 (左 BA9、右 BA10) のうち、昨年度、予期不安・広場恐怖症状改善と有意な順位相関を示した左 BA9 で、治療前後における興味深い脳内相関部位の変化が認められた。治療前に有意な正相関を示した腹側前帯状回及び線条体頭部は、BA9 と拮抗するような (不安を高める) 働きを示す可能性があるが、治療後に有意な正相関を示した尾側中脳と吻側橋には、背

側縫線核及び内側縫線核が含まれており、BA9 と協同して扁桃体及び中脳水道周辺灰白質 (PAG) を抑制する可能性がある。

BA9 が 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背内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、縫線核と協調しながら、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。

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背内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: Changes in Cerebral Glucose Utilization in Patients With Panic Disorder Treated With Cognitive-Behavioral Therapy. *Neuroimage* 33(1):218-26, 2006

2. 学会発表

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, 西川將巳, 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糖代謝：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.