

Table 1. Characteristics of 14 panic disorder patients receiving CBT

Subject ^a	Age (years)	Sex	Handed	Panic disorder		PDSS Total Score		
				Duration of PD (years)	PA/4W before CBT ^b	Pre CBT	Post CBT	Change (%)
1	21	M	R	0.21	2	11	2	-82
2	26	M	R	0.21	8	16	5	-69
3	25	F	R	6.5	20	16	7	-56
4	44	F	R	10.5	2	18	8	-56
5	27	F	R	2.8	4	16	8	-50
6	25	F	R	1.0	2	13	4	-69
7	28	F	R	2.6	0	13	5	-62
8	37	F	R	0.59	42	18	5	-72
9	30	F	R	1.6	14	18	8	-56
10	28	F	R	4.0	7	16	8	-50
11	32	F	R	12.7	10	20	1	-95
12	34	M	R	12.0	4	15	19	27
13	28	F	R	9.0	60	19	drop out	
14	30	F	L	1.7	15	14	3	-79

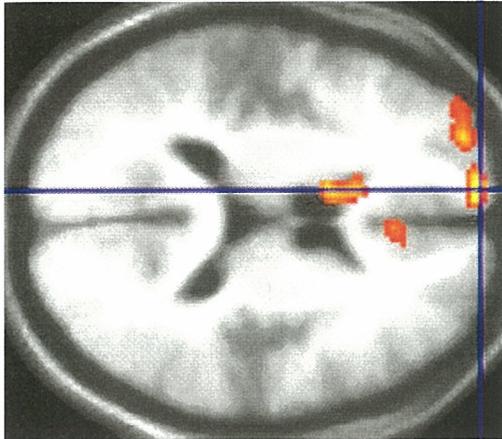
CBT: cognitive-behavioral therapy
 M: male, F: female, R: right, L: left
 PD: panic disorder, PA: panic attack
 PDSS: panic disorder severity scale

^a Subjects 1-12 were analyzed between panic disorder subjects and normal controls, while 1-11 were analyzed within subjects before and after treatment, because subject 12 became worse after CBT, 13 took drugs 6 days before PET procedure and dropped out of the study, and 14 was left-handed.

^b Number of panic attack 4 weeks before preCBT-PET procedure.

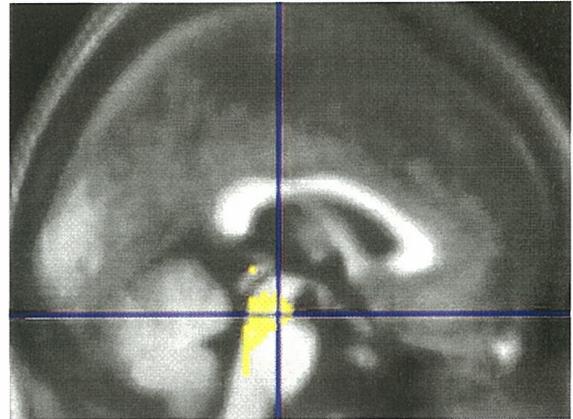
Fig.1. 左 BA9 との正相関部位の、治療前後での変化（voxel level, $p < 0.005$, uncorrected; cluster level, $k > 250$, $p < 0.05$, corrected）

治療前



左尾状核頭部
両側前帯状皮質 (BA24)
左外側前頭前野 (BA10)

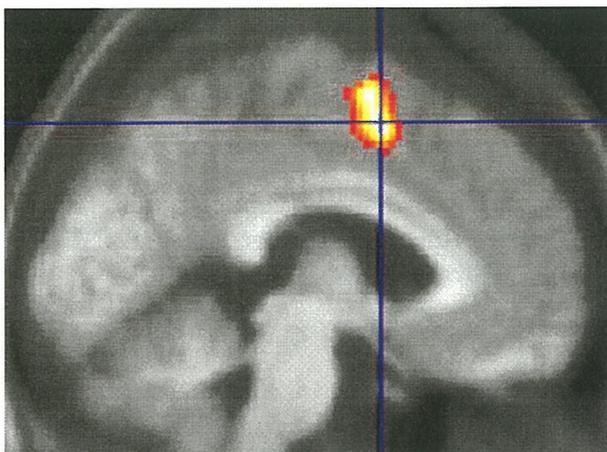
治療後



尾側中脳と吻側橋の正中部

Fig.2. 右 BA10 との正相関部位の、治療前後での変化（voxel level, $p < 0.005$, uncorrected; cluster level, $k > 250$, $p < 0.05$, corrected）

治療前



左背側前帯状回 (BA32,24)
左内側前頭皮質 (BA6)

治療後

有意な相関領域なし

Fig.3. 糖代謝亢進領域の薬物療法による変化（患者 5 名、健常者 16 名；
voxel level, $p < 0.001$, uncorrected; cluster level, $k > 100$ ）

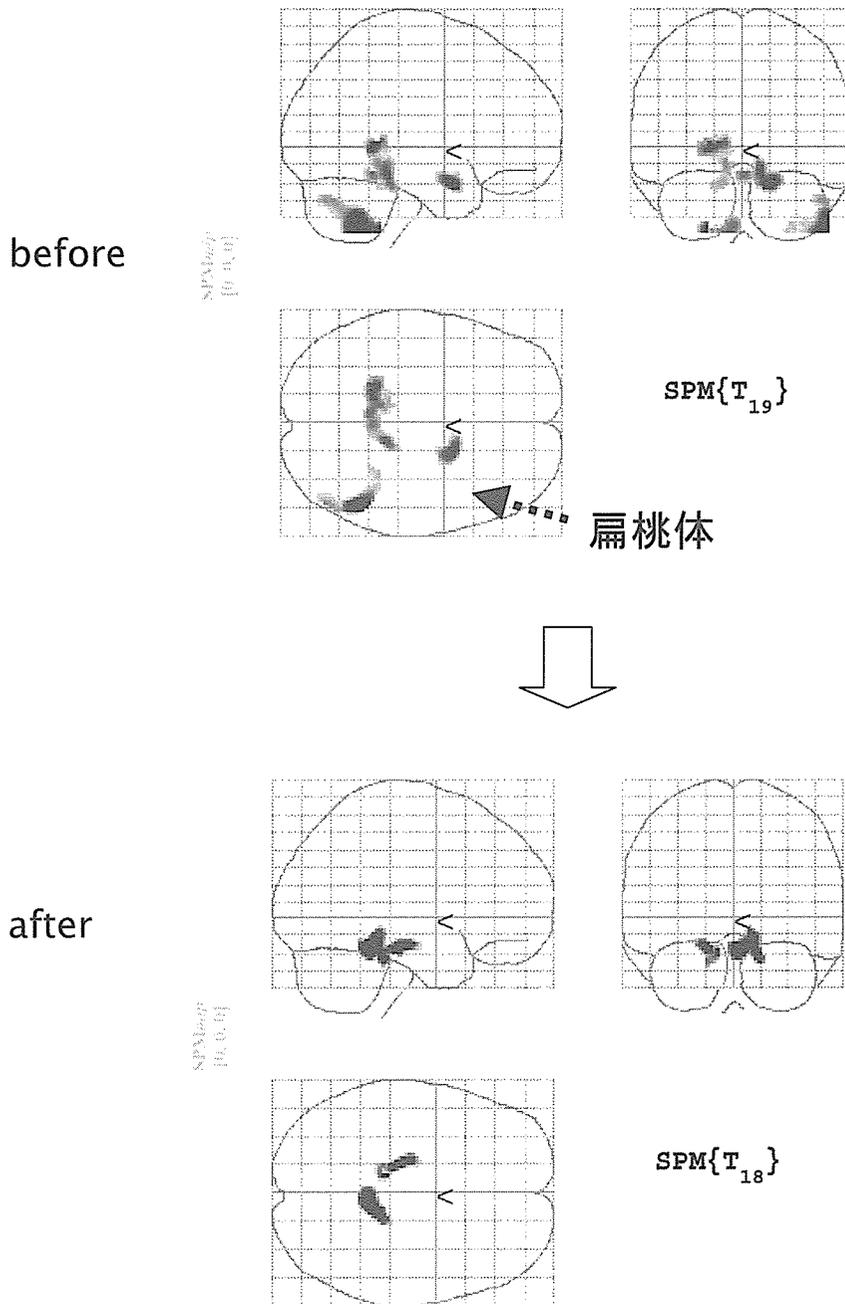
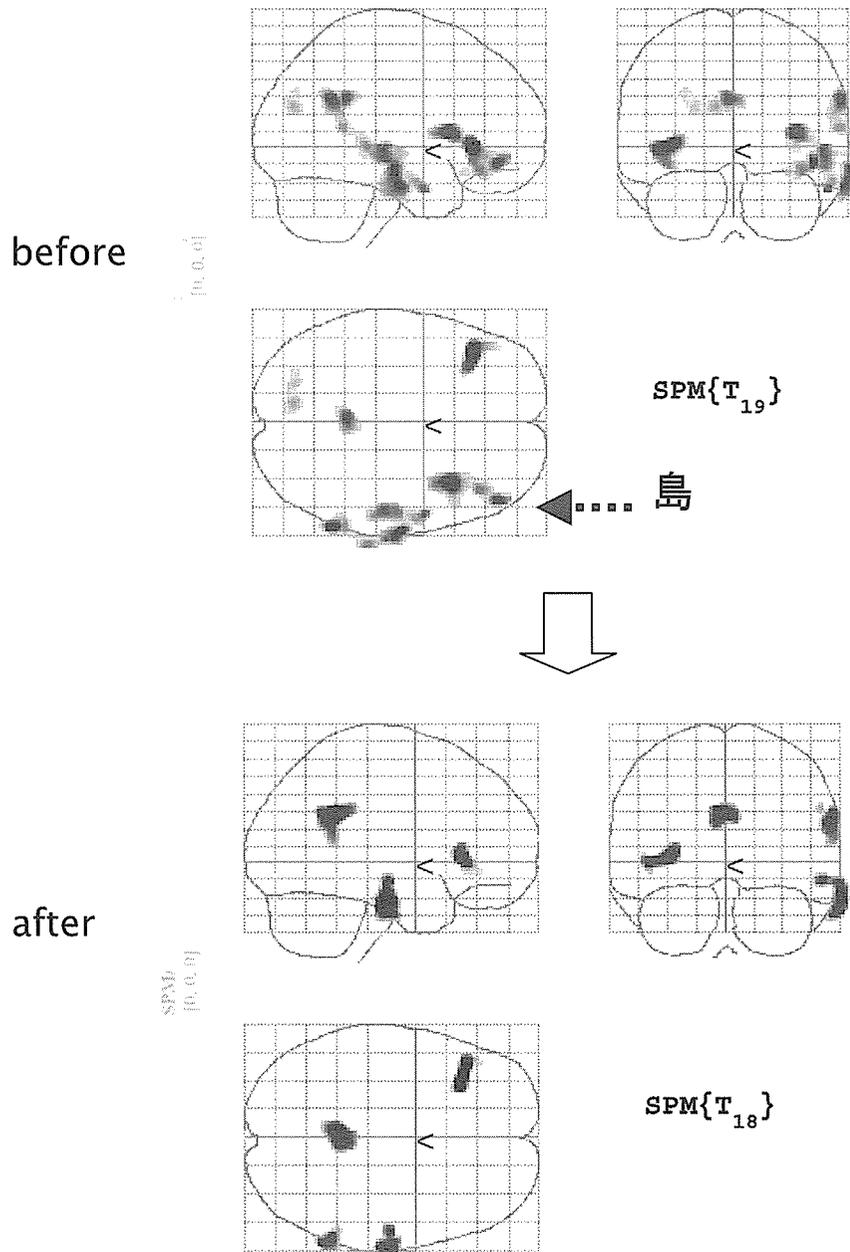


Fig.4. 糖代謝低下領域の薬物療法による変化（患者 5 名、健常者 16 名；
voxel level, $p < 0.001$, uncorrected; cluster level, $k > 100$ ）



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

パニック障害の疫学・脳画像・ゲノム研究

分担研究者 岡崎祐士 東京都立松沢病院長
研究協力者 西村幸香 三重大学大学院医学系研究科
谷井久志 三重大学大学院医学系研究科講師
井上 顕 三重大学大学院医学系研究科
田原洋輔 三重大学大学院医学系研究科
梶木直美 三重大学大学院医学系研究科
貝谷久宣 医療法人和楽会理事長

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）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。その所見の成因的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。

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。頭部の前半分をカバーするように測定 probe を配置した（図参照）。

MRI は安静時脳画像を 1.5 テスラ GE 社製 SIGNA で、1.5×1mm 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、DNA を抽出した。（以下は他の研究費によるものであるが、一部の末梢血は株化し保存した。株化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、本年度は転帰を予測する初診時情報、転帰に与える喫煙の影響を調査した。また、自己記入式のパニックおよび空間恐怖評価質問紙 Panic and Agoraphobia Scale の重症度評価妥当性を PDSS（Panic disorder severity scale パニック障害重症度評価尺度）を外的

基準として検討した。

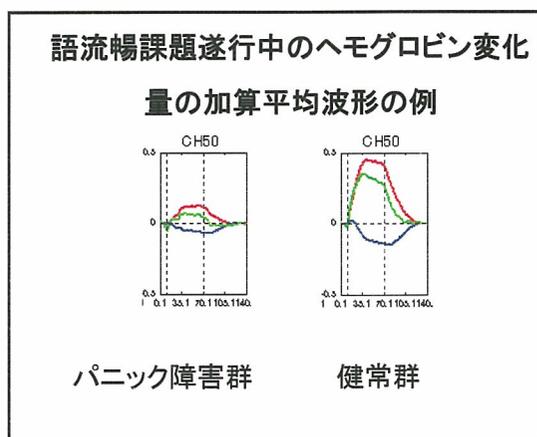
（倫理面への配慮）

以上の研究はすべて、三重大学医学部研究倫理印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. 脳画像研究

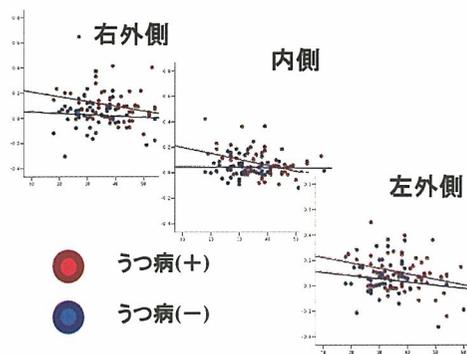
（1）認知課題（語流畅課題）遂行中のパニック障害患者の前頭葉機能の NIRS 計測
①認知課題遂行中の NIRS 計測では、PD 群（N=109）において、健常群（N=100）と比較して賦活が小さく、また、NIRS 計測までの 1 ヶ月間に少なくとも 1 回以上パニック発作を体験した群では、体験しなかった群と比較して、主に外側前頭前野でその傾向が大きい（下図）。



②うつ病合併の影響

パニック障害患者におけるうつ病合併の影響を調べたところ、パニック患者はいずれも[oxy-Hb]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ることから、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（下図）。うつ病非合併群は、加齢と共に賦活が低下しているのに対し、うつ病合併群は特に内側で加齢による影響が小さい（これは、うつ病合併のtrait markerであろうか？）



③パニック障害家族歴の影響

パニック障害患者において、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要因の影響が示唆された。これは Okazaki らが第14回国際精神科遺伝学会（2006年10-11月）に発表した。

④遺伝子多型の影響

パニック障害の原因を遺伝的な観点から検討するために、神経伝達で重要な役割を果たすと考えられている COMT 多型や MAOA 多型と前頭葉機能との関連を検討した。その結果、パニック障害患者群の中で、COMT 多型の L/L 遺伝子型で前頭葉右外側部活性上昇を認めた。また、MAOA 多

型の低活性型（3 repeats）をもつ男性の群において、前頭葉内側部の賦活低下が認められ、家族歴の有無による検討と同様、遺伝的影響が示唆された。

⑤転帰調査で指摘された、パニック障害患者における喫煙の影響について、前頭葉機能への影響を調べたところ、喫煙の有無による差は有意ではなかった

（2）一卵性双生児不一致例の MRI, NIRS 計測

分担研究者が長崎で発見した一卵性双生児パニック障害不一致双生児（男）の MPT 所見は ROI 法で体・容積を計測すると、左前頭葉、右海馬が小さく、名古屋メンタルクリニックで発見した同じく一卵性双生児パニック障害不一致双生児（男）の MRI を VBM 法で比較したが、異なる方法にも関わらずやはり左前頭葉や右辺縁系の変化がともに指摘された。また、NIRS による前頭葉機能の計測においても、健常の弟と比較してパニック障害の兄の方が賦活は小さく、パニック障害の病態と前頭葉の関連が示唆された。

2. ゲノム研究

（1）末梢血サンプリングの現状

なごやメンタルクリニック及び三重大精神科を受診したパニック障害患者約 450 名（2006 年末）、2006 年度末には 500 名を達成する見込みである。健常対照者は 130 名に留まっている。なお、佐々木らは、赤坂クリニックで 300 名をサンプリングしてお

り、新たに集積した試料だけで 800 人に上る。

（2）COMT 多型の相関研究

有意な相関はなかった。ハプロタイプと NIRS との関連を検討した。

3. 疫学研究

①なごやメンタルクリニックにおいて初診から 3 年以上経過した患者の転帰調査

3 年後のパニック障害患者の重症度の高さを予測する初診時所見を検討したところ、女性、第一度親族に精神疾患家族歴あり、初発 PA の発作症状数が多い、初診時回避が強い、初診時予期不安の頻度が高く程度も高い、初診時 QOL が低い、初診時 SDS 得点が高いの 7 項目であった。

QOL の低さを予測する初診時所見は、初診時の年齢が若い、初発 PA 時の年齢が若い、初発 PA の発作症状数が多い、初診時の SDS 得点が高い、初診時の回避の程度が高い、転帰調査までの受診回数が多い、の 6 項目であった。

②パニック障害患者の初診時の喫煙と発作症状の関連を検討したところ、窒息感 (OR = 2)、死への恐怖 ($1.5 < \text{OR} < 2$)、息切れ感、発汗 (ともに OR=1.5) が関連が高かった。

③パニックおよび空間恐怖評価質問紙 Panic & Agoraphobia Scale の標準化

自己記入式の重症度評価尺度(貝谷ほか訳)の標準化を目的に審査領域は、なごやメンタルクリニックを受診し、同意の得られた

250 名を対象として行った。Pearson の相関係数は、 $r=0.659(p<0.001)$ であった。原版と同じく、下位分類として想定された 5 つの因子 (パニック発作、予期不安、恐怖性回避、人間関係及び職業上の障害、身体疾患へのとらわれ) を抽出した (5 因子による累積説明率: 76.9%)。妥当性を検討するために、全体については十分な値 ($\alpha = 0.87$) が得られたが、「身体疾患へのとらわれ」については内的整合性が低く ($\alpha = 0.47$)、評価の際には注意が必要であることが分った (投稿中)。

D. 考察

1. 脳画像研究

いくつかの検討を通じて、パニック障害前頭葉機能障害の存在に収斂する。うつ病合併およびパニック障害家族歴はともに NIRS でみる前頭葉機能障害が重症になる。特に後者では、前頭葉内側部の機能障害が重症になった。一卵性双生児の結果も前頭葉と側頭葉内側部 (辺縁系) の関与を示唆している。前頭葉はどちらかと言えば左側、辺縁系は右側に異常が強いようである。

2. ゲノム研究

末梢血と爪のサンプリングは順調に進行した。ゲノムの解析結果は佐々木らが言及する。

3. 疫学研究

喫煙していることは、死の恐怖、窒息感、息切れ・息苦しさ、発汗と関係があり、呼吸器系を連想する症状と関連した。3 年後

転帰が重症で QOL が低いことを共通して予測した初診時症状は、初発 PA の発作症状数が多い、初診時の SDS 得点が高い、初診時の回避の程度が高いであった。これは原因的関与か、症状のも修飾かは今後の検討課題である。

E. 結論

パニック障害は、前頭葉と内側側頭葉の機能障害がからんでおり、その機能障害が、うつ病合併や、パニック障害家族歴によって強まることが分かった。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishimura Y, Okazaki Y, Tanii H, Inoue K, Kajiki N, Tawara J, Nishida A, Kaiya H. Frontal hypoactivation during a word fluency task in patients with panic disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. Int Congr Ser., 1287: 293-7, 2006

谷井久志・田原淳輔・井上顕・西村幸香・岡崎祐士、家族・遺伝研究、第3章 病因・病態仮説. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 40/精神3 パニック障害（竹内龍雄編）、最新医学社、東京、2006、59-72

Inoue K, Tanii H, Fukunaga T, Abe S,

Nishimura Y, Kajiki N, Yokoyama C, Nishida A, Tawara J, Kaiya H, Nata M, Okazaki Y. Panic disorder and suicide in Mie Prefecture, Japan Psychirtr Clin Neurosci., 60, 640-641., 2006

谷井久志・岡崎祐士、パニック障害の遺伝子探索、脳と精神の医学、17(2):115-126、2006

谷井久志・岡崎祐士：パニック障害の遺伝子探索. 脳と精神の医学 ?? : ???-???, 2006

Inoue K, Tanii H, Nishimura Y, Masaki M, Yokoyama C, Kajiki N, Nishida A, Fukunaga T, Nata M, Abe S, Okazaki Y, Kaiya H Suicide in panic disorder -Review-: Int Med Journal: in press

2. 学会発表

梶木直美・井上顕・西村幸香・谷井久志・西田淳志・横山知加・貝谷久宣・岡崎祐士・パニック障害患者における喫煙と転帰の関連の検討、第102回日本精神神経学会総会、福岡、2006年5月

西村幸香・谷井久志・梶木直美・井上顕・西田淳志・柿本拓也・貝谷久宣・岡崎祐士、パニック障害患者における認知課題施行時の前頭葉機能と重症度との関連：多チャンネル NIRS による検討、第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学

会・第49回日本神経化学会合同年会、名古屋、2006年9月

柿本拓也・西村幸香・谷井久志・梶木直美・西田淳志・井上顕・貝谷久宣・佐藤徳・西川将巳・熊野宏昭・岡崎祐士、多チャンネル近赤外線スペクトロスコープを用いたストループ課題遂行中の脳血液量変化の検討、第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会合同年会、名古屋、2006年9月

谷井久志・佐々木司・岡崎祐士、パニック障害の遺伝子探索、BPシンポジウム③不安障害の生物学：最前線、第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会合同年会、名古屋、2006年9月14-16日

井久志・岡崎祐士・佐々木司：パニック障害の遺伝子探索。第28回日本生物学的精神医学会シンポジウム「不安障害の生物学的研究の最前線」、名古屋、2006年9月14-16日

松山麻衣・梶木直美・西村幸香・池村寛之・井上 顕・田原淳輔・西田淳志・谷井久志・貝谷久宣・岡崎祐士、Panic and Agoraphobia Scale (P&A) 日本語版の信頼性と妥当性の検討、第26回日本精神科診断学会、京都、2006年10月29-30日

Okazaki Y, Nishimura Y, Tanii H, Inoue K, Kaiya H, Fukuda M Association of Medial Frontal Hypoactivation with Family History in Patients with Panic Disorder: a NIRS Study, 14th World Congress on Psychiatric Genetics, Cagliari, Italy, Oct. 28th-Nov. 1st, /2006

Inoue K, Tanii H, Abe S, Nishimura Y, Kajiki N, Yokoyama C, Nishida A, Fujita Y, Kaiya H, Nata M, Okazaki Y, Fukunaga T. Suicide among respiratory disease in Mie Prefecture, Japan, 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (APSR), Kyoto, Japan, 11/2006

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

パニック障害の疾患感受性遺伝子の探索

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 谷井久志 三重大学医学部
音羽健司、大溪俊幸、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
貝谷久宣、吉田栄治、安田 新、井上 顕 医療法人和楽会
岡崎祐士 東京都立松沢病院

治療法の改善ならびに予防方法の確立に役立てることを最終目的に、パニック障害の疾患感受性遺伝子の探索研究を進めている。本年度末までに 700 以上のパニック障害患者 DNA の収集を完了、協力機関と合わせると 1000 以上の検体が利用可能な状況となった。このうち 1 次サンプルとして 200 例の患者 DNA と同数の健常対照 DNA について、500K SNPs チップを用いた全ゲノム関連解析を行った。現段階では 200 例 vs.100 例の解析結果から、全ゲノム上で約 80 の候補遺伝子を見出している。これらの遺伝子について、残りの検体で確認作業を進め、さらに機能解析を行ってパニック障害感受性遺伝子の同定を行う予定である。今年度はこのうち 1 番染色体上のいくつかの候補遺伝子についての検討を行ったが、今後他の候補遺伝子の検討をオーダーメイドチップ等を用いて順次進めていく予定である。

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。今年度の本研究では、実際にどのような遺伝子が PD の発症に影響しているかを明らかにすることを目標に研究を行った。これは、感受性遺伝子同定による PD 発症メカニズムの解明を通じて新しい治療法の鍵を得るとともに、各

遺伝子と相互作用する環境要因への働きかけを通じて、再発や発症予防法の確立に役立てることを目的として行うものである。

B. 研究方法

昨年度までに引き続き、対象リクルート・サンプル収集を進めた。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。

収集されたサンプルのうち症例 200 検体と同数の健常対照例を 1 次サンプルとして、500kSNPs チップを用いた genome-wide screening（関連解析）を行い、全ゲノム上で候補遺伝子の抽出を行った。

得られた候補遺伝子のうち、1 番染色体上の一部の遺伝子については、残りの検体を 2 次サンプルとして、TaqMan 法によりさらに検討を行った。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。

（倫理面への配慮）

対象リクルートにあたっては、口頭と書面にて研究の趣旨と内容を十分に説明し、書面による同意を得た。DNA サンプルならびに臨床・心理情報については二重に匿名化を行うなど、プライバシーの保護には厳重な配慮を行っている。なお本研究は東京大学医学系研究科、三重大学医学部ならびに NPO 法人 不安・抑うつ臨床研究会の倫理委員会の承認を得て行っている。

C. 研究結果

D. 考察

遺伝子探索における最も重要な基礎である対象リクルートは今年も順調に進んでいる。

H19 年中に我々のグループだけで検体数 1000 例に達することはほぼ確実と考えられる。協力機関から提供されるサンプルと合わせれば、1300 例以上のサンプルが最終的に利用可能となり、2 次スクリーニングも十分なサンプルサイズを用いて行うことが可能である。

H19 年度中には、500K SNPs チップによる 1 次スクリーニングで得られた候補遺伝子群について、これらの 2 次サンプルによる確認を行い、関連可能性の高い遺伝子については、遺伝子ならびに risk allele, risk haplotype の機能解析を進めて、PD 感受性遺伝子の同定にかなげる予定である。

なお、これらの検討とは独立して、我々は PD 等不安障害の危険要因の 1 つと考えられる性格特徴（特に神経症傾向が注目される）と関連する遺伝子の検討も行っている。上記の検討で得られた結果と合わせて検討することで、PD 発症メカニズムの検討と治療・予防法の確立にさらに役立てられるものと考えている。

G. . 研究発表

Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Ohtani T, Ebisawa T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association of 5-HT2C, 5-HT6, and tryptophan hydroxylase-1 gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. **Neurosci Lett** 403:100-2.

Hibino H, Tochigi M, Otowa T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association of DR2, DR3 and tyrosine hydroxylase gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. **Behav Brain Funct** 2:32 [Epub].

- Tochigi M, Otowa T, Suga M, Rogers M, Minato T, Yamasue H, Kasai K, Kato N, Sasaki T* (2006) No evidence for an association between the BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia or personality traits. **Schizophr Res** 87:45-7.
- Nishiyama J, Tochigi M, Itoh S, Otowa T, Kato C, Umekage T, Kohda K, Ebisawa T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association between the CNTF null mutation and schizophrenia or personality. **Psychiatr Genet** 16:217-9.
- Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association between the Clara cell secretory protein (CC16) gene polymorphism and personality traits. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 30:1122-4.
- Utsumi T, Sasaki T, Shimada I, Mabuchi M, Motonaga T, Ohtani T, Tochigi M, Kato N, Nanko S (2006) Clinical features of soft bipolarity in major depressive inpatients. *Psychiatr Clin Neurosci* 60:611-5.
- Tochigi M, Kato C, Otowa T, Hibino H, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T* (2006) Association between the corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2) gene polymorphism and personality traits. *Psychiatr Clin Neurosci* 60:524-6.
- Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Kato C, Marui T, Otani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T*. (2006) Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and neuroticism in the Japanese population. *Neurosci Lett* 398: 333-6.
- Ohtani T, Kaiya H, Utsumi T, Inoue K, Kato N, Sasaki T* (2006) Sensitivity to seasonal changes in panic disorder patients. *Psychiatr Clin Neurosci* 60:379-83.
- Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Otani T, Umekage T, Utsumi T, Kato N, Sasaki T* (2006) Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase, monoamine oxidase A and catechol-O-methyltransferase genes. *Neurosci Res* 54:180-5.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特になし。

I. 参考文献

- 佐々木司（2006）パニック障害：疫学. 最新医学・別冊（新しい診断と治療のABC）40：17-23.

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

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教授
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
浅見 剛 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、パニック障害患者において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 (N=26) および健常者 (N=26) の脳 MRI を記録し、脳部位の形態解析による体積異常の比較を行った。さらに、自己評価式的人格検査と脳部位の体積との相関についての検討も行った。MRI のデータ解析は、VBM (optimized Voxel-Based Morphometry) 法を用い、健常者群と比較してパニック障害群の体積減少部位を自動的に抽出した。次に ROI (region of interest) 法によって、海馬・扁桃体の体積を測定し左右差を調べた。さらに、海馬・扁桃体の体積と人格検査により得られた結果について、相関関係を調べた。VBM を行った体積比較では左右の前頭前野、右扁桃体、左右の帯状回、右上側頭回、小脳などが C 群と比較してパニック障害群で有意な減少を認めた。ROI 法による体積比較では、左右の扁桃体のいずれにおいても、パニック障害群で健常者群より有意な減少を認めた。また、パニック障害患者で人格検査と海馬・扁桃体との相関については、不安、抑うつ、自意識の項目と右扁桃体との間に正の強い相関が認められたことから、人格特性と扁桃体の体積との間の関連性が示唆された。

A. 研究目的

近年、MRI による脳の画像研究が進んでおり、精神疾患の症状と関連した部位での形態異常が多く報告されている。精神疾患における脳の形態異常は病態を解明する重要な手掛かりとなるだけでなく、将来的には診断や予後予測などに応用される可能性を持っている。

パニック障害では、脳の MRI 画像研究が報告されているものの、それらは少数例の

報告¹⁾³⁾にとどまり今後の研究が期待される分野であると思われる。

パニック障害の病態としては不安が深く関与していることはいままでの中でもゴーマン⁴⁾の提唱する不安のメカニズムがパニック障害特有の認知処理過程を引き起こすものとして最も有力な仮説とされている。そこで、MRI で記録した脳画像をもとに、VBM (optimized Voxel-Based Morphometry) を行い、パニック障害群と健

常者群を比べ、脳体積異常部位を調べた。

脳体積部位が健常者群より優位に減少していた部位で不安に対して関係が示唆されている海馬・扁桃体の各部位の体積を測定し、健常者と比較した。

さらに、人格検査と海馬・扁桃体の相関について調べることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

対象は 2005 年～2007 年に横浜市立大学附属病院神経科を受診した外来患者および入院患者のうち DSM-IV-TR の診断基準を満たすパニック障害患者 26 名（PD 群；平均年齢 38.9±10.9 歳 男女比 M:F=9:17）である。健常者は病院のスタッフおよび関係者とチラシ広告に応募した者で、年齢、男女比を一致させた 26 名（C 群；平均年齢 36.9±9.3 歳 男女比 M:F=9:17）である。てんかん、脳出血、脳梗塞、痙攣疾患、物質依存・乱用は除外項目とした。C 群のスクリーニングには SCID-I/NP、および M.I.N.I. (MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW) を用いて評価した。利き手は全て右手である。

（倫理面への配慮）

横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を得た後、対象者には書面に書かれた内容を口頭で説明し、書面に署名をすることで同意を得た。

2. 評価尺度

PD 群の重症度尺度として PDSS (Panic

Disorder Severity Scale) を用いた。

自記式の質問紙として、日本版 STAI (状態・特性不安検査)、日本版 SDS (自己評価式抑うつ性尺度) および日本版 NEO-PI-R 成人用を両群に対して用いた。

3. MRI

MRI は 1.5-T Magnetom Symphony (シーメンス) を使用した。体積測定用の T1 強調画像は 1.5mm 幅の矢状断連続画像で撮影条件は Turbo FLASH ; echo time (TE) = 3.93 ms, repetition time (TR) = 1960 ms, inversion time (TI) = 1100 ms, flip angle = 15° , field of view = 24 cm, matrix = 256×256×128, voxel dimensions = 0.9375×0.9375×1.5 mm である。頭蓋内容積に用いる T2 強調画像は 3.0mm 幅の水平断連続画像で撮影条件は Turbo SE ; TE=93 ms, TR=3400 ms, field of view=24 cm, matrix=256×256, voxel dimensions=0.9375×0.9375×3.0 mm) である。データの解析にあたっては、MRI 画像データから名前を消すことで、個人が特定されないようにブラインドで作業を行った。データの統計解析には SPSS11.0J を用いた。

4. ROI (region of interest)

画像解析ソフトは 3D-Slicer2.6rc2 (ハーバード大学) を使用し、海馬および扁桃体を松岡ら⁵⁾の方法に従い測定した。(図 1) 海馬・扁桃体の体積は ICC (intra-class correlations) より海馬・扁桃体の体積からその割合を求めることで、相対値として算出した。(表 1) 海馬・扁桃体の体積の比較は一

元配置分散分析を用いて多重比較を行った。

5. VBM (optimized Voxel-Based Morphometric)

データ解析にはSPM2を用いて、optimized VBMを行い、C群に対するPD群の脳形態異常部位を自動的に抽出した。解析方法は山末ら⁶⁾の方法に従った。

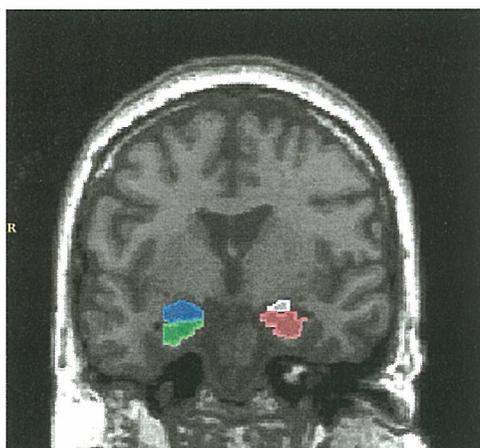


図1 海馬と扁桃体

C. 研究結果

PD群のPDSSの平均値は6.9であった。SDSの平均はPD群41.33(±7.98)、C群31.48(±6.47)で抑うつ尺度ではC群のほうが低い値を示した。STAIの平均は特性不安・状態不安それぞれ、PD群48.50(±10.90)・42.86(±9.76)、C群35.81(±6.92)・31.52(±7.14)で、PD群のほうが不安が強い値を示した。

Optimized VBM (uncorrected $P < 0.001$, corrected $P < 0.05$)で解析を行った結果(図2)、左右の前頭前野、右扁桃体、左右帯状回、右上側頭回などの領域で有意な体積の減少を認めた(表2)。

海馬・扁桃体の定量解析の結果、左扁桃体でC群に対しPD群で有意に体積減少が認められた($P = 0.001$)。また右扁桃体でもPD群で有意な体積減少が認められた($P = 0.019$)。(図3)

海馬・扁桃体の体積と人格検査における指標との関連性について検討した結果、NEO-PI-Rの5次元のうち神経症傾向の下位項目である不安(pearson相関係数 = 0.522, $p = 0.015$)、抑うつ(pearson相関係数 = 0.670, $p = 0.001$)、自意識(pearson相関係数 = 0.560, $p = 0.008$)でPD群の右扁桃体体積と正の強い相関を認めた(図4)。C群との比較では不安(pearson相関係数 = 0.246, $p = 0.283$)、抑うつ(pearson相関係数 = -0.240, $p = 0.295$)、自意識(pearson相関係数 = -0.081, $p = 0.727$)で、有意な相関は認められなかった。

D. 考察

Optimized VBM解析で得られた結果より、ゴーマンの提唱する不安のメカニズムの多くの部位で健常者に比べ体積の減少が見られることから、パニック障害には不安が深く関与することから形態画像からも裏付けられた。

海馬・扁桃体を定量した結果からも扁桃体の減少が左右に認められることから、PD群では扁桃体において、何らかの機能障害

表1 パニック障害患者と健常者の尺度と脳体積の比較

	PD 群 (N = 26)		C 群 (N = 26)		t test	
	Mean	SD	Mean	SD	t value	p
年齢	38.90	10.90	36.90	9.30	0.70	0.488
教育年数	14.12	2.71	15.91	2.64	-2.31	0.025
PDSS	6.94	4.20			-2.31	0.030
SDS	41.33	7.98	31.48	6.47	4.73	0.000
STAI 特性不安	48.50	10.90	35.81	6.92	4.88	0.000
状態不安	42.86	9.76	31.52	7.14	4.65	0.000
icc (ml)	1467.19	170.60	1502.35	31.68	-0.76	0.450
左扁桃腺 絶対値 (ml)	0.69	0.12	0.84	0.12	-4.40	0.000
相対値(%)	0.047	0.006	0.056	0.008	-4.68	0.000
右扁桃腺 絶対値 (ml)	0.73	0.11	0.85	0.13	-3.51	0.001
相対値(%)	0.050	0.009	0.056	0.009	-2.72	0.009
左海馬 絶対値(ml)	1.71	0.24	1.81	0.30	-1.37	0.175
相対値(%)	0.118	0.018	0.121	0.017	-0.67	0.509
右海馬 絶対値(ml)	1.90	0.28	2.11	0.380	-2.30	0.026
相対値(%)	0.130	0.017	0.141	0.021	-2.01	0.050

が起こっていることが考えられる。

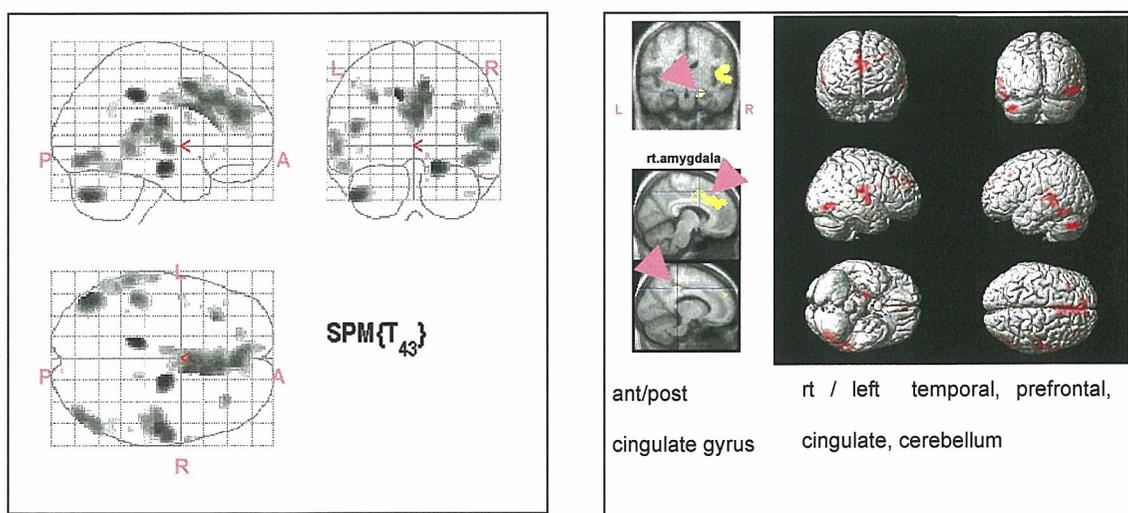


図2 Optimized VBMで認められた体積減少部位

Panic Disorder < Control

表2 Areas of Reduced Regional Gray Matter Density

Anatomical location	Talairach coordinates (x , y , z)			Z score
Right prefrontal cortex	-32	26	38	3.65
Left prefrontal cortex	32	34	32	3.52
Right amygdala	18	-14	-16	4.32
Right anterior cingulate gyrus	8	6	48	3.88
Left anterior cingulate gyrus				
Right posterior cingulate gyrus	14	-32	42	3.31
Left posterior cingulate gyrus	-14	-34	40	4.30
Right supramarginal gyrus	56	-16	20	4.42
Right superior temporal gyrus	60	-10	2	3.86
Left superior temporal gyrus	-46	-34	16	3.74
Right Cerebellum	44	-76	-36	3.20
Left Cerebellum	-46	-74	-38	4.47

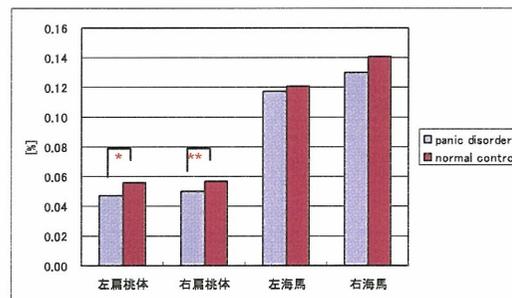
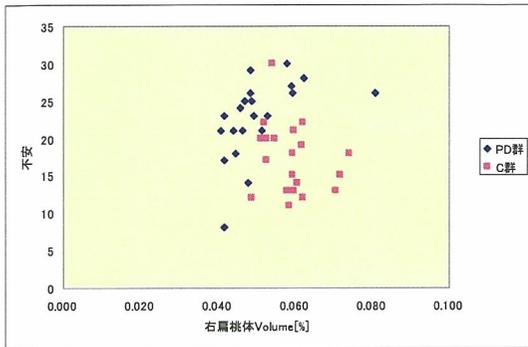


図3 扁桃体と海馬の体積比較

左扁桃体 *p=0.001、右扁桃体 **p=0.019

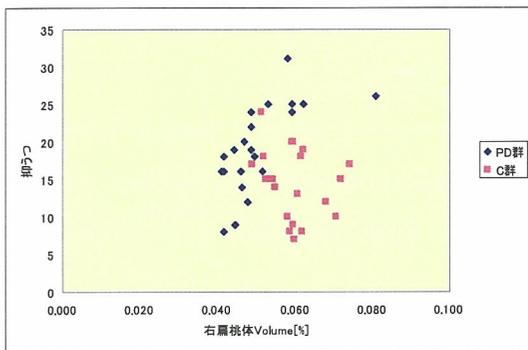


右扁桃体と不安との相関関係

ピアソンの相関係数

パニック障害: 0.522(P=0.015)

健常者:-0.246(P=0.283)

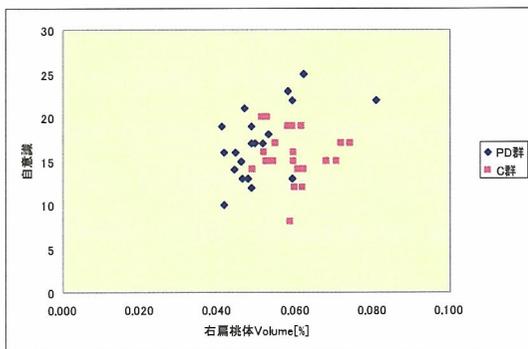


右扁桃体と抑うつとの相関関係

ピアソンの相関係数

パニック障害:0.670(P=0.001)

健常者:-0.240(P=0.295)



右扁桃体と自意識との相関関係

ピアソンの相関係数

パニック障害:0.560(P=0.008)

健常者:-0.081(0.727)

図4 質問紙による人格検査とVolumeとの相関関係

海馬・扁桃体の体積と人格検査との相関では、PD 群において、右の扁桃体と神経症傾向の下位項目の不安、抑うつ、自意識で正の強い相関が認められたが、C 群との比較では負の弱い相関しか認められなかったことについては、パニック障害患者の扁桃体の機能異常は大きさに左右されないのではないかということが示唆された。また、健常者においては扁桃体が大きいほど、神経症傾向が小さくなり、安定しているのではないかと思われる。

E. 結論

パニック障害患者では、MRI の形態画像において、不安のメカニズムに関わる多くの脳部位で減少が認められることから、扁桃体を中心とした不安の経路で機能障害が起こっているのではないかと示唆された。また、不安のメカニズムがパニック障害に深く関与していることも形態画像から確認された。

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

早野富美、上原久美、二橋那美子、石澤拓真、大塚達以、浅見剛、平安良雄：MRI 形態解析を用いたパニック障害患者の上側頭回脳体積における左右差の検討，第 102 回日本精神神経学会総会，福岡，2006.5

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) Fontaine R., et al.: Temporal Lobe Abnormalities in Panic Disorder: An MRI Study. *Biol. Psychiatry*, 27: 304-310, 1990
- 2) Massana G., et al.: Parahippocampal Gray Matter Density in Panic Disorder: A Voxel-Based Morphometric Study. *Am J Psychiatry*, 160: 566-568, 2003
- 3) Uchida R. R., et al.: Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36(7): 925-929, 2003
- 4) Gorman JM., et al.: Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 157(4): 493-505, 2000
- 5) 松岡豊ほか：高解像度 MRI 画像を用いた海馬・扁桃体の体積計測のためのトレーニングガイドライン. *脳神経*, 55(8): 690- 697, 2003
- 6) Yamasue H. et al.: Voxel-based