

analysis of MRI reveals anterior
cingulate gray-matter volume
reduction in posttraumatic stress
disorder due to terrorism. Proc Natl
Acad Sci U S A. 22 ; 100(15) : 9039-43,
2003

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

パニック障害の遺伝・行動・脳画像研究

分担研究者 穂吉條太郎 大分大学医学部精神神経科助教授
研究協力者 花田浩昭 大分大学医学部精神神経科

研究要旨

パニック障害の治療法最適化のために、我々はパニック障害の病態生理を遺伝・行動・脳画像の三方向から複眼的なアプローチを試みた。遺伝子研究では、グルタミン酸、GABA、nociceptin、ghrelin の遺伝子多型とパニック障害の関連をみた。行動研究では、肝細胞成長因子(HGF: Hepatocyte Growth Factor)および ghrelin と不安との関連をみた。また脳画像研究では、NIRS および fMRI におけるパニック障害における脳機能変化を測定した。遺伝子研究では、パニック障害に特異的な変化を示す遺伝子多型は見いだせなかった。不安行動実験では、HGF、ghrelin と不安との関連が見いだされた。画像研究では、NIRS においては健康正常人では右前頭部と不安との関連が見いだされた。fMRI では、パニック障害において左の前部前頭葉・海馬の機能が低下していることが見いだされた。

A. 研究目的

パニック障害の治療法最適化のために、我々はパニック障害の病態生理を遺伝・行動・脳画像の三方向から複眼的なアプローチを試みた。

B. 研究方法

①遺伝研究：パニック障害患者および健康正常人の採血から DNA を抽出して、グルタミン酸、GABA、nociceptin、ghrelin の遺伝子多型にもとづき、PCR 用のプライマーを作成した。これらのプライマーを用いて PCR を行い、作成された PCR product を多型に特異的な酵素で切断した。本研究は、大分大学医学部倫理委委員会の許可のもと被験者からインフォームドコンセントを得た。

②行動研究：不安動物モデルである高架十字迷路・明暗箱・恐怖条件付け試験を用いて研究を行った。HGF および ghrelin はともにアンチセンスをラットの側脳室に投与した後、不安行動測定を行った。

③画像研究：NIRS においては対象を健康正常人、fMRI では対象をパニック障害患者・健康正常人とした。NIRS では、条件恐怖として正中神経刺激を用いて、その後予期不安時における脳機能を測定した。fMRI では、「喜び」「悲しみ」「恐れ」のビデオ画像を呈示し、その際の脳機能を測定した。本研究は、大分大学医学部倫理委委員会の許可のもと被験者からインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

①遺伝研究：パニック障害患者および健康正常人の比較においては、グルタミン酸、GABA、nociceptin、ghrelin の遺伝子多型では有意な差は見られなかった。

②行動研究：不安動物モデルである高架十字迷路・明暗箱・恐怖条件付け試験を用いて研究を行った。HGF のアンチセンスのラッ側脳室内投与は、不安行動を惹起し、また ghrelin アンチセンスのラットの側脳室内投与は、逆に不安行動を抑制した。

③画像研究：NIRS においては対象である健康正常人、条件恐怖として正中神経刺激は右前頭葉の機能を亢進した。fMRI ではパニック障害患者は健康正常人に比べて fMRI では、「恐れ」のビデオ画像を呈示で、左の前部前頭葉・海馬の機能が低下した。

D. 考察

①遺伝研究：パニック障害患者および健康正常人の比較においては、グルタミン酸、GABA、nociceptin、ghrelin の遺伝子多型では有意な差は見られなかった。これらの結果は、対象数が少ない事や他の遺伝子多型も十分検討する必要があると考えた。

②行動研究：HGF のアンチセンスのラッ側脳室内投与は、不安行動を惹起し、また ghrelin アンチセンスのラットの側脳室内投与は、逆に不安行動を抑制した。末梢における HGF、ghrelin の研究は進んでいるが、脳内におけるこれらの物質の機能については十分理解されていない。Ghrelin はすでに、血液脳関門(BBB)を通

過することは証明されている。今後は、不安におけるこれらの物質の中枢および末梢との関連研究も必要と考えた。

③画像研究：NIRS においては対象である健康正常人、条件恐怖として正中神経刺激は右前頭葉の機能を亢進した。これらの結果は、従来他の実験系で示唆されていた所見と一致する。また fMRI ではパニック障害患者は健康正常人に比べて fMRI では、「恐れ」のビデオ画像を呈示で、左の前部前頭葉・海馬の機能が低下した。これらの脳領域は、扁桃体に対して抑制的に働くと言われており、これらの機能が低下することにより扁桃体の機能が亢進し不安を惹起するものと考える。

E. 結論

パニック障害の病態生理を遺伝・行動・脳画像の三方向から複眼的なアプローチを試みた。いずれの方向性も今後のパニック障害の治療法最適化のためには有益な手段であると考ええる。さらに対象数を増やし、臨床応用に努めたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi Y, Akiyoshi J, Kanehisa M, Ichioka S, Tanaka Y, Tsuru J, Hanada H, Kodama K, Isogawa K, Tsutsumi T. Lack of polymorphism in genes encoding mGluR 7, mGluR 8, GABA(A) receptor alfa-6 subunit and nociceptin/orphanin FQ receptor and panic disorder. Psychiatr Genet. 2007 17(1):9.

Morinaga K, Akiyoshi J, Matsushita H, Ichioka S, Tanaka Y, Tsuru J, Hanada H. Anticipatory anxiety-induced changes in human lateral prefrontal cortex activity. *Biol Psychol.* 2007 74(1):34-38.

Kanehisa M, Akiyoshi J, Kitaichi T, Matsushita H, Tanaka E, Kodama K, Hanada H, Isogawa K. Administration of antisense DNA for ghrelin causes an antidepressant and anxiolytic response in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006 30(8):1403-1407.

五十川浩一、堤隆、穂吉條太郎 【抗不安薬の現在】 不安障害の生物学 動物を用いた不安研究 臨床精神薬理 2006 9:2407-2411.

穂吉條太郎 ストレス性精神障害の生物学
不安障害の生物学 不安障害研究への新しい
アプローチ 脳と精神の医学 2006
17:19-23.

2. 学会発表

安部千春、穂吉條太郎、佐藤亜沙美、寺尾岳、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船、児玉健介、花田浩昭、土山幸之助 パニック障害とセロトニン3Aレセプター遺伝子多型の関連研究 第102回日本精神神経学会総会、福岡国際会議場

花田浩昭、穂吉條太郎、寺尾岳、藤原真帆
パニック障害患者の治療前後の脳内 fMRI 変化 第102回日本精神神経学会総会、

福岡国際会議場

安部千春、佐藤亜沙美、土山幸之助、市岡宗悟、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船、児玉健介、寺尾岳、穂吉條太郎 パニック障害と Ghrelin 遺伝子多型 第28回日本生物学的精神医学会 名古屋国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

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

分担研究者 塩入俊樹 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野助教授

研究協力者 北村秀明 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野助手

阿部 亮 新潟大学大学院医歯学総合研究科大学院生

研究要旨

いままでの我々の研究により PD の自律神経調節異常が寛解期にも存在する可能性が示唆されたので、さらに寛解期の前頭葉活動を NIRS によって測定し、自律神経調節の指標である ρ max を併用しその関連性の検討を始めた。視覚刺激として刺激スライドと風景スライドを交互に負荷して、 ρ max と NIRS の経時的変化を測定した。結果は、PD 群では NC 群に比して、 ρ max が安静時、スライド閲覧時共に低く、かつ変動が大きかった。扁桃体を活性化させるような嫌悪刺激スライドにより NC 群では両側前頭葉の血流変化が増大したが、PD 群では変化が乏しく、この傾向は特に右前頭葉に強かった。さらに刺激スライド閲覧時には PD 群は NC 群に比し、前頭葉血流変化と ρ max との関連性が減弱し、これは特に左前頭葉で強かった。

A. 研究目的

我々は以前より、パニック障害(PD)の病態を“扁桃体を中心とした不安・恐怖ネットワーク異常”と想定し、特に扁桃体から視床下部の機能異常という観点に基づき、様々な新しい手法を用いて PD 患者の自律神経調節異常について報告してきた¹⁻⁴⁾。さらに今回我々は、PD の責任部位とされる扁桃体に陰性感情を惹起させるようなスライドを提示し、扁桃体の過活動期とそれ以外にわけて、前頭葉の機能と自律神経機能との関連性を調べることを試みた。前頭葉における血流変化を近赤外

線スペクトロスコピー（near infrared spectroscopy; NIRS）によって測定し、さらに同時に血圧反射の指標である血圧と心拍数の最大相互相関係数(ρ max)も計測し、これらの二つの指標の関連性の検討を行った。

B. 研究方法

対象

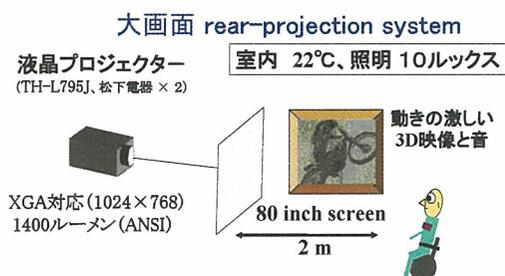
PD 群 PD 群 16 名 (36.3±6.4 歳)、NC 群 17 名 (31.7±7.5 歳)である。診断は DSM-IV 診断基準(1994)を用い、約 60 分間の半構造化面接で行われた。PD 群は、全て薬物治療中 (alprazolam 及び paroxetine, fluvoxamine)で、4

ヵ月以上 PA の出現のないものである。

方法

測定は全て新潟大学大学院医歯学総合研究科統合生理分野で行い、室温・照度については全て一定とした（22℃, 10 lux）。映像刺激としては、刺激スライド（爬虫類や昆虫）と風景スライドを交互に用い、1スライドは30秒間映写した。映像は80 inch スクリーンに液晶プロジェクターからの投影で、2m の距離からの視聴とした。また、映像負荷前2分、負荷後1分の安静を行った（次図参照）。

映写方法



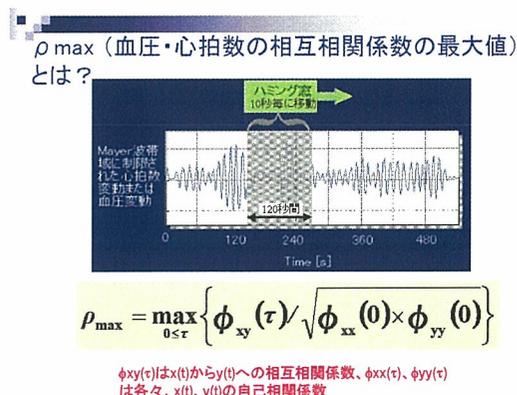
血圧の連続計測は、左手橈骨動脈よりトノメトリ式血圧計（日本コーリン社製 JENTOW770）を用いて行い、心拍数は、心電計から計測した心電図信号を基に計測された（次図参照）。

測定方法



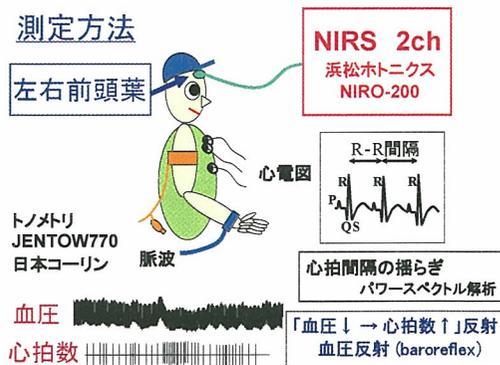
さらに2分間のデータ（600ポイント）の血圧と心拍の波形をフーリエ変換し、0.1Hz

付近の Mayer 波成分のみを抽出後、血圧変動から心拍変動までの相互相関係数の最大値 ρ_{max} を下図の式のように設定し、 ρ_{max} の映像負荷時における経時的变化を、両群で求めた。



前頭葉活動は NIRS（浜松ホトニクス社製 NIRO-200）を用いて測定を行った（次図参照）。ライトガイドとディテクタが3cm 間隔でセットされた電極を国際 10-20 法に基づき左は Fp1 と Fp7 の中点、右は Fp2 と Fp8 の中点に相当する前額部に装着した。同部位においての酸素化ヘモグロビン（Oxy-Hb）、脱酸素化ヘモグロビン（Deoxy-Hb）の変化を1秒間隔で計測した。

測定方法



（倫理面への配慮）

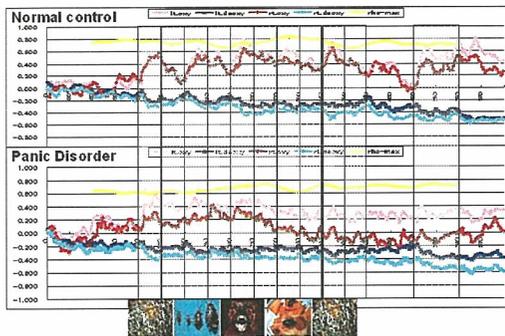
尚、本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を受けており、対象者は全て測定前に本研

究についての説明を十分に受け、書面にて同意が得られた者のみである。

C. 研究結果

PD 群では NC 群に比し、 ρ max が、安静時、スライド閲覧時共に低く、かつ変動が大きかった。NC 群では扁桃体を過活性化させる嫌悪スライドにより両側前頭葉の血流が急激に増加したが、PD 群ではその増加が乏しく、特に右前頭葉において顕著となっていた（次図参照）。

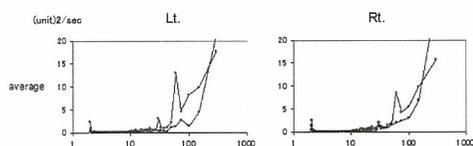
Figure1: 各データの経時変化



前頭葉血流変化の periodogram をとると NC 群では 30 秒、60 秒でピークが認められ、スライドの切り替えに伴い、周期的に血流変化が起こっていることがわかるが、PD 群ではこれら 30 秒、60 秒のピークは明らかではなかった（次図参照）。

前頭葉血流変化の periodogram

- スライド閲覧中の前頭葉血流量の Periodogram を PD と対照とで比較した
- 横軸に周期 (秒)、縦軸に Periodogram をプロットしたところ、NC では 30 秒および 60 秒でピークを認めた
- PD では 30 秒および 60 秒のピークは明らかでなかった



各スライドを閲覧している間の血流変化の最大値と最小値の差を血流変化量の変動幅として比較した結果、左前頭葉では PD 群は NC 群に比し変化幅が有意に狭かったが、右前頭葉ではこれらの違いは見られなかった（次図参照）。

前頭葉血流変化量の幅の比較

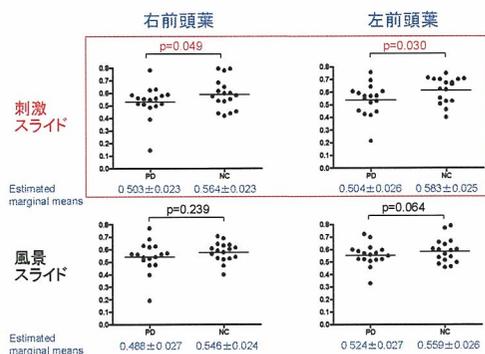
各スライド閲覧中の血流変化の最大値と最小値の差を
変化幅として ANOVA で検討した

side	item	df	F value	p value
Lt.	PD-control (case)	1	4.696	0.031
	type of slide (stimulation)	1	1.432	0.232
	case * stimulation	1	0.460	0.498
Rt.	PD-control (case)	1	0.053	0.818
	type of slide (stimulation)	1	0.152	0.697
	case * stimulation	1	0.013	0.910

Estimated marginal means			
side	subjects	average	SD
Lt.	PD patients	0.679 ↓	0.068
	control	0.876	0.060
Rt.	PD patients	0.858	0.096
	control	0.828	0.084

最後に ρ max の時系列と前頭葉血流変化量の時系列の関連の強さを Cross correlation coefficient の絶対値を用い刺激スライドと風景スライド閲覧中にかけて検討した。その結果、左右いずれにおいても、刺激スライド閲覧中の Cross correlation coefficient は NC 群よりも PD 群で有意に低く、PD 群では刺激スライド閲覧中の ρ max と前頭葉血流変化との関連性が低いと考えられた。風景スライド閲覧中にはこのような関連性はみられなかった（次図参照）。

前頭葉血流と ρ -max との関連性 (Cross Correlation Coefficient)



D. 考察

まず、自律神経系の調節について注目すると、PD 群ではスライド負荷前の安静時から ρ max の値は低く、スライド閲覧中も低いままであった。これはいままでの我々の研究を追認する結果と考えられ、刺激負荷前の安静時でさえも自律神経系調節が乱れ、スライド閲覧中にもこれが持続していることがわかる。

また、前頭葉血流変化については、視覚刺激を与え扁桃体を活性化させても、PD 群では NC 群より前頭葉血流の賦活が低下しており、特に右前頭葉での賦活が弱かった。PD の前頭葉血流変化について NIRS を用いた研究はまだ十分に行われていない。Akiyoshi らは PD 患者に種々のスライドを提示した際の Δ Oxy-Hb の変化を検討し、PD 群では左前頭部の Δ Oxy-Hb が低下することを指摘している⁵⁾。今回の我々の結果と比し左右差が異なるものであるが、PD 患者では扁桃体を活性化させるような視覚刺激に対して前頭葉賦活が低下していることが示唆された。

さらに ρ max の時系列と前頭葉血流変化の時系列との相互相関係数からこれら二つの指標の関連性をみると、刺激スライド閲覧時、つまり扁桃体を活性化させたときのみ PD 群で NC 群に比し前頭葉血流と ρ max との関連性が減弱していることがわかった。我々が NIRS により測定した前頭前野の中でも、特に腹側前頭前皮質は不安を惹起させるような刺激に敏感で、刺激に反応した不安やストレスを減弱させるといわれている^{6,7)}。このことを考慮すると、NC 群では、“不安・恐怖ネットワーク”の機能が正常に働き、嫌悪刺激により扁桃体を過活性化させると両側前頭葉の血流

が増加し、扁桃体の過活性による自律神経系の過剰な活動を抑制するように前頭葉が働いていると考えられる。一方、PD 群では前頭葉機能不全により“不安・恐怖ネットワーク”が正常に働かず、その結果、扁桃体の過活動により誤った信号が視床下部に伝えられ、自律神経系が過剰に反応してしまうことを示唆している。すなわち Gorman らの仮説を支持するものと思われる。

E. 結論

本来、陰性感情を惹起させるような視覚刺激によって扁桃体を刺激させると、前頭葉の血流が増加し、自律神経系の過剰な活動を抑制させようとする正常な“不安・恐怖ネットワーク”の機能が働く。ところが、PD では前頭葉機能に異常があり、自律神経系が過剰に乱れてしまう可能性が示唆された。寛解期の PD 患者においてこのような生理的異常が存在することは、PD の再発率の高さや症状の遷延化に関連していると考えられる。

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

1. 論文発表

Shindo M, Shioiri T, Kuwabara H, Maruyama M, Tamura R, Someya T: Clinical features and treatment outcome in Japanese patients with social anxiety disorder: Chart review study. *Psychiatry Clin Neurosci* 60(4): 410-416, 2006.

- Shioiri T, Kuwabara H, Abe R, Iijima A, Kojima-Maruyama M, Kitamura H, Bando T, Someya T: Lack of a relationship between the pupillary light reflex response and state/trait anxiety in remitted patients with panic disorder. *J Affect Disord* 95(1-3): 159-164, 2006
- 北村秀明, 塩入俊樹: パニック障害と側頭葉. *CLINICAL NEUROSCIENCE* 24(5): 580-582, 2006.
- 塩入俊樹, 阿部亮, 北村秀明, 長谷川直哉, 丸山麻紀, 飯島淳彦, 高木峰夫: 瞳孔と精神疾患. *脳と精神の医学* 17(4): 369-382, 2006.
- 阿部亮, 塩入俊樹, 染矢俊幸: パニック障害の患者で頭痛を訴える患者がいるが, どのように治療したらいいか教えてほしい. *臨床精神薬理* 9(1): 55-56, 2006.
- 阿部亮, 塩入俊樹, 染矢俊幸: パニック障害の再発予防と薬物療法. *臨床精神薬理* 9(6): 1169-1176, 2006.
- 新藤雅延, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 社会不安障害の治療においてSSRIとBZD系抗不安薬をどのように使い分けたらよいか. *臨床精神薬理* 9(5): 905-906, 2006.
- 横山裕一, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 神経症圏障害の診断—DSMの立場—. *臨床精神医学* 35(6): 609-620, 2006.
- 塩入俊樹: パニック障害と自律神経・内分泌系. *新しい診断と治療のABC* 40 パニック障害(竹内龍雄編). 最新医学社, pp88-108, 2006.
- 塩入俊樹, 阿部亮: 精神疾患と自律神経障害. 最新自律神経学(宇尾野公義, 入来正躬監修). 新興医学出版社 (印刷中)
- 阿部亮, 塩入俊樹: 特集/今日の精神科治療指針 2006, 第1章 精神障害の治療指針; 全般性不安障害. *臨床精神医学* 35 増刊号 (印刷中)
2. 学会発表
- <第28回日本生物学的精神医学会 2006.9.16.名古屋> ○阿部亮, 塩入俊樹, 飯島淳彦, 北村秀明, 丸山麻紀, 長谷川直哉, 板東武彦, 染矢俊幸: 自律神経指標を用いた寛解期パニック障害患者の感覚刺激に対する慣れの検討.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
特記事項なし
2. 実用新案登録
特記事項なし
3. その他
特記事項なし
- I. 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 “pmax” *Journal of Affective Disorders* 82(3):395-401, 2004.
- 3) Shioiri T., Kojima-Maruyama M., Hosoki T., Kitamura H., Tanaka A., Bando T., Someya T. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in remitted

- patients with panic disorder: a new methodological approach. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255(5):293-8,2005
- 4) Shioiri T, Kuwabara H, Abe R, Iijima A, Kojima-Maruyama M, Kitamura H, Bando T, Someya T: Lack of a relationship between the pupillary light reflex response and state/trait anxiety in remitted patients with panic disorder. *J Affect Disord* 95(1-3): 159-164, 2006.
 - 5) 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
 - 6) Sullivan RM, Gratton A. Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci*. 1999 Apr 1;19(7):2834-40.
 - 7) Sullivan RM, Gratton A. Behavioral effects of excitotoxic lesions of ventral medial prefrontal cortex in the rat are hemisphere-dependent. *Brain Res*. 2002 Feb 8;927(1):69-79.
 - 8) Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):493-505. Review.

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

分担研究者 井上雄一 神経研究所附属睡眠学センター研究部長
研究協力者 駒田陽子, 難波一義 神経研究所附属睡眠学センター

研究要旨

パニック障害病態における生体リズム機能の影響を知るため、1) PD患者に対して生体リズム位相変位作用を有するメラトニンを投与した際のPD症状ならびにリズム指標の変化の関係についての検討、2) 朝方傾向を有する寛解PD患者での夜間部分断眠操作後の症状変化ならびに液性指標への影響についての検討を行った。第一研究においては、13名のPD患者のうち7名で、20時メラトニン1mg内服により症状が改善していたが、他の6名では改善はみられなかった。症状改善群では、無効群に比べて入眠・出眠時刻の前進が大きく、かつ元来の朝方傾向（朝型夜型スケールによる）が高かった。第二実験では、生体リズム後退性に働く夜間前半部分断眠操作にて、体温リズム上昇相にある昼前後の時間帯に5人（50%）で限定部分発作が生じていたが、後半部分断眠（リズム前進性に働く）では1名で発作がみられたのみであった。以上より、朝型傾向を有する症例では、リズムを前進させる操作を取ったほうが発作を抑制しやすいものと考えられ、大きなリズム脱同調をきたしやすい生体リズム変調は、発作誘発性に働く可能性が高いものと推測された。

A.研究目的

パニック障害（PD）では、しばしば睡眠-覚醒移行期に発作を生じる（睡眠時パニック）だけでなく、不眠の発現が極めて高頻度であるなど、睡眠生理と本病態が因果関係を有する可能性が高いと考えられている。また、発作に明瞭な日内分布が存在すること、PD患者で生体リズム指標であるメラトニン分泌位相の変化が認められることなどから、生体リズム調整機構にも何らかの変調が存在する可能性が推定される。本年度は、生体リズム調整作用を有するメラトニン投与の影響、位相変異をきたす夜間部分断眠のPD症状への影響について検

討を加えた。

B.研究方法

1. メラトニン投与研究

セロトニン選択的再取り込み阻害剤による外来治療が6ヶ月以上行われており（認知行動療法の実施例はなし）、研究開始に先行する2ヶ月間での薬剤の変更がなかった有症状PD患者（男性：女性＝6：7、平均年齢 37.7 ± 6.7 歳、PDS S得点＝ 21.4 ± 4.4 ）を対象とした。対象例に対し、朝型夜型スケール¹⁾を記載した上で、メラトニン製剤投与に先行する2週間について睡眠日誌による通常の睡眠時間帯の確認を行っ

た後に、4週間にわたって速効型メラトニン製剤（米国 Natrol 社製）1mg を、位相反応曲線上生体リズム位相前進域にある 20 時に内服させた。この間対象患者には毎週来院させ、PDSS を記載して症状重症度の推移を調べるとともに、睡眠日誌記録を連続して行わせ、メラトニン投与前 1 週間と投与終了前 1 週間での平均入眠・出眠時刻の変化を調べた。また、投与開始前夜ならびに投与終了最終夜について、入院の上で夜間 21 時から早朝 6 時まで蓄尿を行わせ、生体リズム指標となる尿中 6sulfatoxymeratonin (6SMT) 測定を行い、両条件での比較を行った。以上の検査により、メラトニン製剤の PD に及ぼす影響を調べるとともに、PDSS 得点の低下カットオフを 6 点とした場合のメラトニン治療有効群、無効群の背景を調べ、PD 患者の生体リズム特性と治療効果の関係を調べた。

2. 夜間部分断眠の影響についての研究

朝型夜型スケール得点が 60 点以上で若干朝型傾向を有する第一研究とは異なる未服薬寛解 PD 患者（発作が 3 ヶ月以上抑止されており、明らかな広場恐怖が認められない患者 10 名（男性：女性＝7：3、41.2 ± 3.7 歳）、同様の朝型傾向を有する健常者（男性：女性＝6：3、37.9 ± 6.1 歳）を対象とした。対象二群に対しては、睡眠日誌記録を 2 週間行わせた後に、夜間部分断眠を負荷した。その手順としては、睡眠日誌記録から検査実施前 2 週間の平均入眠・出眠時刻を算出し、入院にて夜間平均入眠時刻から 3 時間の部分断眠（early partial sleep deprivation : EPSD、出眠時刻は負荷前と同様の時刻に設定）を 3 日間行わせるシリーズと、平均出眠時刻から 3 時間部

分断眠を 3 日間行わせるシリーズ（late partial sleep deprivation : LPSD、入眠時刻は負荷前と同様の時刻に設定）を、randomized cross over design で割り付けた。これにより、EPSD 期間ないし LPSD 期間それぞれでの発作発現を自他覚的に評価した。また、夜間部分断眠の間脳下垂体機能への影響と PD 症状変化との関係を調べる目的で、それぞれの基準日と LPSD、EPSD 3 日目の朝 8 時に 15 分の安静臥床の後に血中コルチゾール、TSH、カテコラミン（ノルアドレナリン、アドレナリン）を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究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た。また、研究への参加は自由意志（中止も随意で可）かつ無記名とし、対象者には研究目的と副作用について十分な説明を加えた上で、文書による同意を取得した後に研究を開始した。

C. 研究結果

上記のカットオフにより有効・無効を規定した場合、有効例は 7 名（53.8%）、無効例は 6 例（46.2%）であった。両群の睡眠日誌記録から算出された平均睡眠時間は、メラトニン投与前後で変化がみられなかった（図 1）。図 2 に示すように、有効群・無効群ともに尿中 6 SMT はメラトニン投与中には著しく増加しており、かつ投与前後ともにその値に差異は認められなかった。両群の臨床背景と M-E スケール得点を比較したところ、有効群の方が得点が有意に高かったが、これ以外については、一定の

差異は認められなかった（表1）。また、両群の入眠—出眠時刻の変化について検討したところ、有効群ではいずれも入眠時刻が1時間以上、出眠時刻も1例を除いて1時間以上前進していたが、無効群では入眠時刻が0.5時間以上前進した症例は認められなかった（図3）。

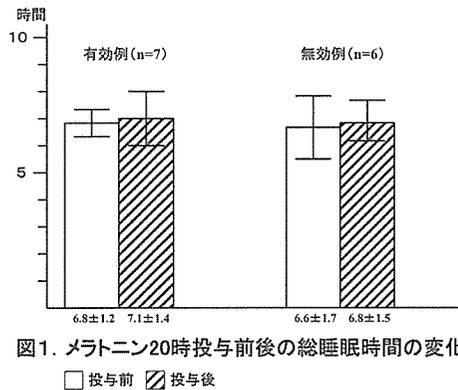


図1. メラトニン20時投与前後の総睡眠時間の変化
□ 投与前 ▨ 投与後

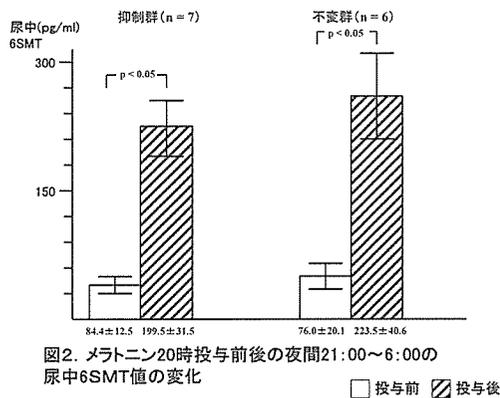


図2. メラトニン20時投与前後の夜間21:00~6:00の尿中6SMT値の変化
□ 投与前 ▨ 投与後

表1. 有効例と無効例の背景の比較

	有効群	無効群 (n=6)	有意差
年齢(才)	31.0 ± 4.2	42.4 ± 6.1	n.s
性差 M/F	4/3	3/3	n.s
PDSS	21.5 ± 3.7	23.1 ± 4.9	n.s
M-E Scale	60.4 ± 4.2	44.9 ± 5.7	P < 0.05

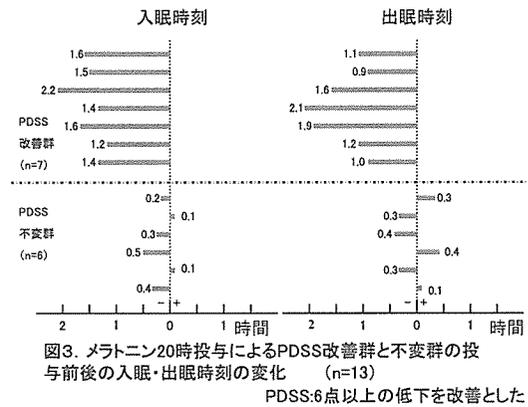


図3. メラトニン20時投与前によるPDSS改善群と不変群の投与前後の入眠・出眠時刻の変化 (n=13)
PDSS:6点以上の低下を改善とした

第二研究の結果；

EPSD 後には、対象患者 10 例中 5 例で限定部分発作が生じ（2 例は EPSD2 日目、残り 3 名は 3 日目）、しかもこれらはすべて 11 時から 15 時の時間帯に集中していた。一方 LPSD 条件では、1 例で午前中に発作が生じたが、他では発作発現はみられなかった（図4）。液性指標の検討結果では、LPSD 負荷後において TSH とノルアドレナリンが基準日に比べて有意に上昇していたが、コルチゾールとアドレナリンについては一定の変化はみられなかった。一方 EPSD 条件においては、負荷前後での上記液性指標の変化は認められなかった（図5）。

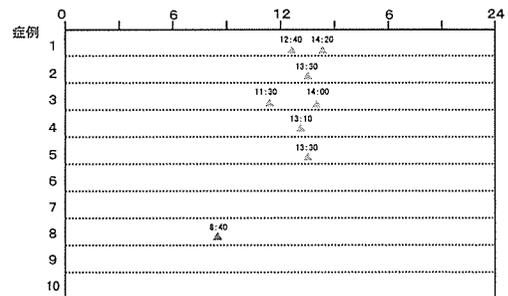


図4. 夜間部分断眠後の限定部分発作発現時刻

▲は前半断眠での発作を示す
▲は後半断眠での発作を示す

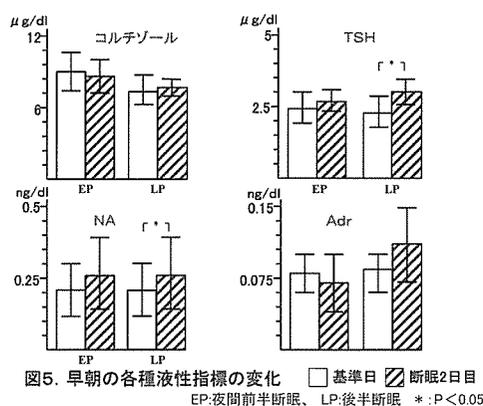


図5. 早朝の各種液性指標の変化 □ 基準日 ▨ 断眠2日目
EP:夜間前半断眠、LP:後半断眠 * :P<0.05

D. 考察

本研究は open trial であり、治療効果の判定にバイアスが加わっている可能性が否定できないが、Pacchierotti²⁾の指摘のように、PD 患者の中には速放型メラトニン製剤の投与が有効な症例が含まれている可能性が示唆された。両群の薬剤投与前後の尿中 SMT 値に差が無かったことからみて、本剤投与の効果はメラトニン補充効果に基づくものである可能性は否定的である。特に有効群でメラトニンによる生体リズム位相前進効果に基づくメラトニン投与後一般的に生じるとされる 1-2 時間の入眠-出眠時刻の前進³⁾がみられたことからみて、PD 改善効果は本剤のリズム位相変化が主体になっていると判断される。もちろん、高用量のメラトニンが睡眠促進性に働くことから⁴⁾、睡眠の量・質の改善が PD 抑制性に働く可能性も考慮すべきだが、本研究結果では、有効・無効群の間で治療前後ともに総睡眠時間に差が無いことより、直接的な睡眠構造の変化が PD 症状へ影響を及ぼしている可能性は否定的と言えよう。

また興味深かったのは、M-E スケールで朝型傾向が高い人の方がメラトニン製剤の効果が高かった。これは、元来朝型傾向の

高い人の方が夜間メラトニン投与による位相前進効果が生じやすいこと⁵⁾と関連している可能性が高いものと考えられる。これらをまとめると、メラトニンは PD 患者全体に対して有効とは言えないものの、朝型傾向で本剤投与により位相前進が生じやすい症例には、有用な治療オプションになる可能性があるといえよう。

夜間部分断眠については、対象となった朝型傾向の患者群では、明瞭な有意差には至らなかったものの LPSD に比べて EPSD の方が高率に発作惹起性に働く可能性があるものと考えられた。本研究では、生体リズム指標となる深部体温ないしメラトニン分泌リズム計測が行えていないので結論づけることは不可能だが、EPSD2~3 日目に発作が生じていたことからみて、本操作による位相後退作用⁶⁾が発作発現に関与している可能性が疑われる。逆に、今回の研究対象となった朝型傾向を有する症例群では、リズム位相前進性に働く LPSD は、発作惹起性が乏しいといえる。なお、発作の生じた時間帯が正午前後の生体リズム上昇相に一致していたことは、この時期での自律神経活動上昇が発作発現と関連していたとの見方も可能であろう。

興味深かったのは、一般的な断眠による抗うつ効果発現に関与していると考えられる間脳下垂体機能上昇を示す TSH の分泌上昇⁷⁾ないし交感神経活動上昇と結びつくノルアドレナリン値の増加が、発作惹起性の低かった LPSD 条件で上昇していたことである。この両条件での液性指標の動向の差異は、EPSD では断眠操作終了後に睡眠が得られ HPA 機能抑制性に働くためと考えられるが、LPSD の方が一般的に抗うつ

効果が高いこと⁸⁾を考え合わせると、抗うつ効果と結びつく HPA ないし青斑核群の機能上昇は発作発現とは直接結びつかず、むしろ上に述べたリズム後退の方が発作誘発性に働く可能性が高いものと考えられる。

E. 結論

メラトニン製剤は、朝型傾向を有し、しかも服用により睡眠覚醒スケジュールが前進する PD 症例では有効な可能性がある。また、朝型傾向の PD 症例では夜間前半部分断眠が発作誘発性に働くことから、リズム位相を後退させる操作は治療上好ましくないと考えられた。

F. 健康危険情報

朝型傾向の PD 患者では生活習慣を早寝早起きにしておく方がよい。

G. 研究発表

1. 論文発表

(a) 原著

- 1) Komada Y, Inoue Y, Mizuno K, Tanaka H, Mishima K, Sato H, Shirakawa S.: Effects of acute simulated microgravity on nocturnal sleep, daytime vigilance, and psychomotor performance: comparison of horizontal and 6 degrees head-down bed rest. *Percept Mot Skills*, 103(2): 307-317, 2006.1
- 2) 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, 2006.03
- 3) Yasui K, Inoue Y, Kanbayashi T,

Nomura T, Kusumi M, Nakashima K.: CSF orexin levels of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci*, 250(1-2): 120-123, 2006.03

- 4) Tanaka S, Honda Y, Inoue Y, Honda M.: Detection of Autoantibodies Against Hypocretin, hcrtr1, and hcrtr2 in Narcolepsy: Anti-Hcrt System Antibody in Narcolepsy. *Sleep*, 29(5):633-638, 2006.05
- 5) Oka Y, Inoue Y, Kanbayashi T, Kuroda K, Miyamoto M, Miyamoto T, Ikeda A, Shimizu T, Hishikawa Y, Shibasaki H.: Narcolepsy without cataplexy: 2 subtypes based on CSF hypocretin-1/orexin-A findings. *Sleep*, 29(11): 1439-1443, 2006.11.01
- 6) Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, Tachibana N, Shirakawa S, Mizutani Y, Ono T, Miki T.: Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin Nephrol*, 66(6): 440-446, 2006.12
- 7) Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, Usui Y, Suzuki K, Hirata K.: Reduced cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67(12):2236-2238, 2006.12

(b) 著書

分担執筆

- 1) 井上雄一: 序文. 臨床睡眠検査マニュアル. *Clinical Evaluation of Sleep*

- Disorders, 日本睡眠学会編（日本睡眠学会教育委員会）、ライフ・サイエンス、東京、2006.05.29
- 2) 井上雄一：Restless legs 症候群・周期性四肢運動障害。臨床睡眠検査マニュアル。Clinical Evaluation of Sleep Disorders, 日本睡眠学会編（日本睡眠学会教育委員会）、ライフ・サイエンス、東京、pp100-103, 2006.05.29
- 3) 井上雄一：過眠症（ナルコレプシー、特発性過眠症、反復性過眠症）。臨床睡眠検査マニュアル。Clinical Evaluation of Sleep Disorders, 日本睡眠学会編（日本睡眠学会教育委員会）、ライフ・サイエンス、東京、pp115-119, 2006.05.29
- 4) 井上雄一, 野村哲志：第1部 精神神経科の病気とその治療。睡眠障害チーム医療のための最新精神医学ハンドブック、大野 裕編、弘文社、東京、pp184-205, 2006.05.30
- 5) 井上雄一：第3章 病因・病態仮説。パニック障害と睡眠研究。新しい診断と治療のABC 40/精神3 パニック障害。2006年最新医学 別冊、竹内龍雄編、最新医学社、大阪、pp109 - 122, 2006.08.25
- 6) 井上雄一：過眠・精神症状（第5章Ⅲ）。睡眠時呼吸障害 update2006 井上雄一、山城義広編著、日本評論社、東京、pp86-97, 2006.09.25
- 7) 岡 靖哲, 井上雄一：脳血管障害（第5章Ⅳ）。睡眠時呼吸障害 update2006 井上雄一、山城義広編著、日本評論社、東京、pp98-102, 2006.09.25
- 8) 井上雄一：睡眠障害による社会的損失ならびに QOL との関連を探る。（Part1・2）睡眠障害治療の新たなストラテジー。生活習慣病からみた不眠症治療の最前線、清水徹男編著、先端医学社、東京、pp7-15, 2006.10.30
2. 学会発表
- 国際
- 1) Oka Y, Kadotani H, Inoue Y.: Detection of periodic limb movements in sleep using the ambulatory leg activity monitoring device (PAM-RL). Tenth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2006.10.31, Kyoto.
- 2) Emura N, Kuroda K, Inoue Y, Fujita M, Shimizu T, Uchimura N.: Effects of pramipexoloe on sleep parameters during a randomized, controlled trial in Japanese patients with restless legs syndrome. Tenth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2006.10.31, Kyoto.
- 3) Inoue Y, Fujita M, Shimizu T, Emura N, Kuroda K, Uchimura N.: Efficacy and safety of pramipexole in Japanese patients with restless legs syndrome. Tenth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2006.10.31, Kyoto.
- 4) Yoritake A, Inoue Y, Shimo Y T, Misuno Y, Hattori N.: Rapid eye movement sleep behavior disorder in Park 2 patients. Tenth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2006.10.31, Kyoto.

国内

- 1) 宗澤岳史, 井上雄一, 林田健一, 駒田陽子：ネットリサーチを用いた睡眠・抑うつ・QOLに関する疫学調査(1)-睡眠不足と不眠の実態と健康被害-. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.29-06.30
- 2) 林田健一, 井上雄一, 宗澤岳史, 伊藤洋, 中山和彦：ネットリサーチを用いた睡眠・抑うつ・QOLに関する疫学調査(2)-睡眠薬使用の影響について-. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.29-06.30
- 3) 浅野毅弘, 高田佳史, 臼井靖博, 椎名一紀, 橋村雄城, 平山陽示, 山科章, 井上雄一, 友田あき夫：閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者の尿中重炭酸イオン濃度の意義. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.29-06.30
- 4) 野村哲志, 井上雄一, 岡 靖哲, 中島健二：インターネットを利用した Restless legs syndrome の有病率. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.29-06.30
- 5) 臼井靖博, 高田佳史, 井上雄一, 富山博史, 浅野毅弘, 椎名一紀, 平山陽示, 山科章：閉塞型睡眠時無呼吸症候群（OSAS）が左室拡張機能におよぼす影響. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.29-06.30
- 6) 森脇宏人, 井上雄一, 室田亜希子, 千葉伸太郎, 森山寛：睡眠呼吸障害患者における鼻腔通気度検査・鼻腔音響検査の応用. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.29-06.30
- 7) 清水徹男, 田ヶ谷浩邦, 伊藤洋, 井上雄一, 内村直尚, 江崎和久, 亀井雄一, 神林崇, 河野正己, 榊原博樹, 塩見利明, 名嘉村博, 古田壽一, 宮崎総一郎：睡眠障害医療における医療機関連携のガイドライン作成に関する研究（第一報）. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.30
- 8) 宗澤岳史, 井上雄一, 渡部るり子, 林田健一, 駒田陽子, 尾崎章子：日本語版 ISI（Insomnia Severity Index）の開発と妥当性の評価. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.30
- 9) 竹上未紗, 鈴鴨よしみ, 野口裕之, 脇田貴文, 陳和夫, 中村敬哉, 角谷寛, 井上雄一, 岡靖哲, 並川努, Murray Johns, 福原俊一：日本語版 The Epworth Sleepiness Scale (ESS) の開発・項目選択・検証～古典的モデルと項目応答理論を活用して～. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.30
- 10) 田中 進, 本多 裕, 井上雄一, 本多真：過眠症ナルコレプシーにおけるオレキシンおよびその受容体 2 種に対する自己抗体の検出とその意義. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 2006.06.30
- 11) 神林 崇, 近藤英明, 降矢芳子, 服部優子, 前田哲也, 安井健一, 井上雄一, 清水徹男, 石川博泰, 佐川洋平：パーキンソン病と類縁疾患の過眠症状にはオレキシン神経系は関与しているのか？ 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.30
- 12) 對木 悟, 川畑直嗣, Fernanda Almeida, 井上雄一：可視化モデルによる閉塞性睡眠時無呼吸症患者の上気道閉

- 塞性解析. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.30
- 13) 小池茂文, 井上雄一, 山本勝徳, 岡 靖哲, 角谷寛: 慢性腎不全患者 (血液透析患者) の睡眠障害. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.30
- 14) 井上雄一: 運転士の眠気の系統的評価. 日本睡眠学会 第 31 回定期学術集会, 大津, 2006.06.30
- 15) 野村哲志, 井上雄一, 中島健二: パーキンソン病患者に合併するレストレスレッグズ症候群の異質性. 第 22 回不眠研究会, 東京, 2006.12.09
- 16) 宗澤岳史, 井上雄一: 不眠症に対する認知行動療法. 第 22 回不眠研究会, 東京, 2006.12.09
- 17) 藤松しづか, 對木 悟, 宗澤岳史, 井上雄一: 女性閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の解剖学的上気道閉塞性. 第 22 回不眠研究会, 東京, 2006.12.09
- 18) 岡 靖哲, 鈴木周平, 井上雄一, 玉井浩: 注意欠陥多動性障害とレストレスレッグズ症候群合併症の臨床的検討. 第 22 回不眠研究会, 東京, 2006.12.09
- 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. Horne JA, Ostberg O.: A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4(2):97-110, 1976.
 2. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P.: Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol*, 22(1):18-32, 2001.
 3. Lewy AJ, Ahmed S, Sack RL.: Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behav Brain*, 73(1-2):131-4, 1996.
 4. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N.: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*, 346(8974):541-4, 1995.
 5. Rufiange M, Dumont M, Lachapelle P.: Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43(7):2491-9, 2002.
 6. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH.: Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry*, 46(4):445-53, 1999.
 7. Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I, Meinhold H.: Thyrotropin (TSH) and thyroid hormone concentrations during partial sleep deprivation in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 24(4):281-92, 1990.

8. Parry BL, Cover H, Mostofi N, LeVeau B, Sependu PA, Resnick A, Gillin JC.:
Early versus late partial sleep deprivation in patients with premenstrual dysphoric disorder and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 152(3):404-12, 1995.

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)患者の中樞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 患者群、および性・年齢をマッチさせた健常対照群(以下 HC 群)の安静時脳波を Microstate analysis を用いて解析した。Microstate analysis とは頭皮上で得られた連続的脳波データを、電位勾配の特徴によって群わけし、各群の出現量や平均持続時間などを評価する方法であり、脳波の時間分解能を最大限有効利用することが可能である。今回、得られた Microstate は先行研究に従って A, B, C, D の 4 つの class に分類した。その結果 PD 患者では class A の持続時間が長く、出現割合も高値を示した。そして class C の出現頻度が低値を示した。Microstate class の出現順(Syntax)では $A \Rightarrow C \Rightarrow B$ のパターンが少ない傾向であった。特定の中樞神経活動パターンにだけ、異常が認められる点が興味深い結果であった。

A. 研究目的

パニック障害(以下 PD)患者の特徴は、身体的な感覚を、制御不能な危機的状态と間違えて認識することにある(Hoffart 1995)。つまり、身体感覚に対する認知のゆがみが存在し、思考内容に偏りが生じていると考えられる。しかし、既存の生理学的検査とその解析方法には時間分解能の問題が立ちはだかつており、人の思考内容を評価する検査方法はいまだ確立されていない。

人の思考は、刻一刻と変化しており、その変化は秒の単位よりも早いことは明らかである。中樞神経系の活動をミリ秒の単位で捉えられるのは、脳波か脳磁図である。しかし FFT を用いる解析方法では、周波数分解能を

犠牲にしなければ、時間分解能を高めることができず、実際には数ミリ秒単位での解析は無理であった。それゆえに、刻一刻と変化する人の思考を捉えることは向いていなかった。

ミリ秒単位で刻一刻と変化する中樞神経の状態を、FFT を用いずにその頭皮上の電位勾配から分類し、群わけして評価する EEG microstate analysis という方法が Lehmann らによって提唱された(Lehmann et al. 1998; Koenig et al. 1998)。この microstate が人の思考をどれだけ反映しうるのかは未だ十分には検討されていないが、頭皮上の異なる電位勾配は、かならず脳の異なる神経活動のパターンを反映していることは自明