

であり、脳全体の神経活動パターンを高い時間分解能で捕らえていることは確かである。また一定の形の microstate は一定の思考に関係することが実験的に示されていることから (Lehmann et al. 1998)、思考をある程度反映していることが期待されている。

今回我々は、この解析手法をもちいて、PD 患者と健常対照を比較検討した。

## B. 研究方法

金沢大学医学部附属病院神経科精神科外来を受診し、DSM-IV に定められた PD の診断基準を満たした未服薬 PD 患者 18 例、PD 群と年齢・性別を合わせた healthy control (以下 HC) 群 18 例が対象である。全例右利きであり、事前に本研究の主旨を説明し書面での同意を得た。本研究は金沢大学医学部等医の倫理委員会の承認を得て行われた。

脳波検査については、国際基準電極配置法 (10-20 system) に従って電極を装着し、安静閉眼状態で 10~15 分間の脳波を記録した。記録電極は 16 部位を用いた (Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, C4, P3, Pz, P4, T5, T6, O1, O2)。基準電極はまず、両側耳朶を連結し記録し、得られたデータを common average reference として再計算した。アーチファクトや眠気の部分を視察的に除外し、可能な限り多くの安静時脳波 (46.1~156.2 秒間) を解析の対象とした。

### 1. EEG microstate analysis

EEG microstate analysis は Koenig ら (2002) による先行研究に基づいて施行し

た。すなわち、すべての導出の電位の分散がピークになる点のみをすべて抽出し、そのときの電位勾配の特徴について K-mean clustering algorithm (Pascual-Marqui et al. 1995) をもちいてクラスわけした。先行研究に基づいて (Koenig et al. 1999) A~D の 4 つの class に分類した (Figure 1)。

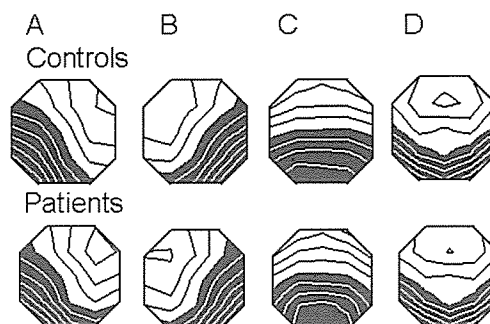
A~D に分類された各 microstate について、その平均持続時間 (duration)、毎秒あたりの出現頻度 (occurrence)、出現時間割合 (percent total time) を算出した。それぞれの結果に対して、群と各 class を 2 要因とした ANOVA を施行した。有意差のあった場合、下位検定として、群間を unpaired t-test で比較した。

さらに Lehmann ら (2005) の手法に基づいて microstate の class がどのような順番で出現しているかについても検討した。3 つの順番すべてのパターン (以後 syntax) が全体の何パーセント出現するかを計算し、36 通り全てのパターンについて群間差を unpaired t-tests で比較した。

## C. 研究結果

得られた 4 つの class をそれぞれ HC 群と PD 群にわけ Figure 1 に示す。

Figure 1

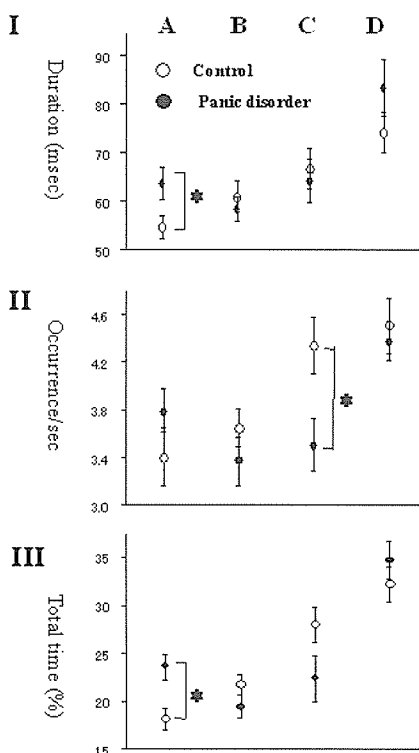


平均持続時間に関しては、ANOVA で 2 要因間に有意な交互作用を認めた ( $F=2.75$ ;  $df=3, 108$ ;  $p=0.046$ )。そこで下位検定を行ったところ、class A の持続時間が PD 患者で有意に長かった ( $t=2.20$ ,  $df=34$ ,  $p=0.035$ ) (Figure2-I)。

出現頻度に関しても、ANOVA で 2 要因間に有意な交互作用を認めた ( $F=7.10$ ;  $df=3, 108$ ;  $p<0.001$ )。そこで下位検定を行ったところ、class C の出現頻度が PD 患者で有意に少なかった ( $t=-2.58$ ,  $df=34$ ,  $p=0.015$ ) (Figure2-II)。

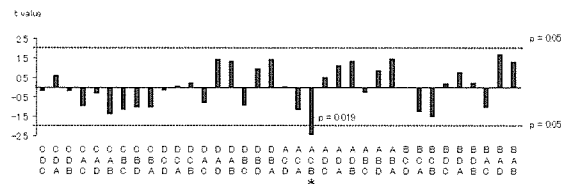
出現時間割合に関しても ANOVA で 2 要因間に有意な交互作用を認めた ( $F=4.00$   $df=3, 108$ ;  $p=0.010$ )。そこで下位検定を行ったところ、class A の出現時間割合が PD 患者で有意に多かった ( $t=3.21$ ,  $df=34$ ,  $p=0.003$ ) (Figure2-III)。

Figure 2



Microstate 3 並びの syntax について解析結果を Figure3 に示す。ACB というパターンのみが有意にパニックで少ない傾向があった。しかし、 $p$  値は 0.019 であり、統計上のタイプ I エラーの可能性も否定できない。

Figure 3



#### D. 考察

PD 患者は、特定 (A と C) の class においてのみ健常人と差を認めた。PD 患者の特定の中樞神経の活動パターンにおいてのみ、偏りを認めていることが示され、決して全般的な異常を示唆するものではなかった。

PD で認められた class A の出現割合の増加は、抽象的な思考に思考の影響を受けることが報告されている (Lehmann et al. 1998)。もし microstate が “atoms of thought” であるとする Lehmann ら (1998) の概念を受け入れるならば、PD 患者に特徴的な “catastrophic thoughts” や予期不安などの漠然とした不安が、今回の結果に影響している可能性がある。

Class C については、健常人の閉眼時のリラックスした状態で増加するとの報告があり (Koenig et al. 2002)、今回 PD 群で出現頻度が低下したのは、PD 患者の心理的な緊張の高さを表している可能性がある。

今後は、これらの指標が state に依存する  
のか trait に依存するのか、臨床症状を  
含めた縦断的検討が必要である。

#### E. 結論

EEG microstate analysis をもちいて解  
析した結果、PD において中枢神経活動が、  
特定のパターンに偏っていることを示す所  
見が得られた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表 なし

##### 2. 学会発表

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

#### 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

#### I. 参考文献

1. Hoffart A (1995): Cognitive mediators of  
situational fear in agoraphobia. J Behav Ther

Exp Psychiatry 26: 313-320.

2. Koenig T, Prichep L, Lehmann D, Sosa PV,  
Braeker E, Kleinlogel H et al.  
(2002): .Millisecond by millisecond, year by  
year: normative EEG microstates and  
developmental stages. Neuroimage 16: 41-48.

3. Koenig T, Lehmann D, Merlo MC, Kochi K,  
Hell D, Koukkou M (1999): A deviant EEG  
brain microstate in acute, neuroleptic-naive  
schizophrenics at rest. Eur Arch Psychiatry Clin  
Neurosci 249: 205-211.

4. Koenig T, Kochi K, Lehmann D (1998):  
Event-related electric microstates of the brain  
differ between words with visual and abstract  
meaning. Electroencephalogr Clin  
Neurophysiol 106: 535-546.

5. Lehman D, Faber PL, Galderisi S, Herrmann  
WM, Kinoshita T, Koukkou M et al. (2005) :  
EEG microstate duration and syntax in acute,  
medication-naive, first-episode schizophrenia:  
a multi-center study. Psychiatry Res, 138:  
141-156.

6. Lehmann D, Strik WK, Henggeler B, Koenig  
T, Koukkou M (1998): Brain electric  
microstates and momentary conscious mind  
states as building blocks of spontaneous  
thinking: I. Visual imagery and abstract  
thoughts. Int J Psychophysiol 29: 1-11.

7. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann  
D (1995): Segmentation of brain electrical  
activity into microstates: model estimation and  
validation. IEEE Trans Biomed Eng 42:  
658-665.

## パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

### パニック障害患者の日常生活における自覚症状および生理機能の評価

分担研究者 熊野宏昭 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学助教授  
研究協力者 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  
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  
吉内一浩 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学  
久保木富房 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

#### 研究要旨

本研究は、パニック障害患者に対する効果的な認知行動療法プログラムを作成するために、そのベースとなるデータとしてパニック障害患者の日常生活における自覚症状、活動度、自律神経機能、などを Ecological Momentary Assessment (EMA)を用いて評価することを目的とする。また、パニック発作時の不整脈発生の有無、substrate による催不整脈性を評価することにより、パニック障害患者の循環器的危険性の評価もあわせて行っていく。本年度も、加速度計付き腕時計型コンピュータと、イベントレコーダーを用いて、パニック障害患者データの採取を継続した結果、計 11 名の患者データを採取した。まだデータの蓄積が足りないため最終的な解析は持ち越されるが、現時点においても、日常生活下で起こったパニック発作の心電図が計 32 回記録されたが、明らかな不整脈は 1 回も記録されていなかった。また、計 5 回の sleep panic attack の心電図および自覚症状も記録され、本研究において用いられている手法が、パニック障害患者の日常生活における自覚症状、活動度の評価に有効である事が示された。

#### A. 研究目的

本研究は、日常生活における自律神経機能や自覚症状などの指標からPD患者を層別化すること、Ecological Momentary Assessment (EMA)を用いて得られた信頼性の高いデータを元にした認知行動療法プログラムを開発することを最終目的としている。その前段階として、まずはパニック障害

(以下PD)の基本的データを採取することを目標としている。なかでも以下に述べる理由から、特に循環器領域のデータと日常生活における自覚症状や活動度を評価することを第一目標と考えている。これまでPD患者は動悸などを訴えるものの、循環器的には問題ないと考えられてきたが、循環器領域では不安の強い状態は心臓死を引き起こしや

すいこと（Circulation 1994）、逆に、リエントリー性上室性頻脈（PSVT）と診断された107例のうち、72例がPSVTと診断される前にパニック障害の診断基準を満たしていたことなどが指摘されている（Arch Intern Med 1997）。このことから、PDと診断された患者(以下PD患者)においてパニック発作(以下PA)出現時に不整脈の有無を確認することは、PD治療において重要であると考えられる。さらには、PD患者の日常生活における自覚症状と活動性を評価することによって、症状とQOLの低下との関係を明らかにすることができると考えられる。

以上から、本研究は1. PD患者における不整脈の有無を評価する、2. PD患者における自律神経機能と不整脈性を評価する、3. PD患者の日常生活における症状と活動性の関係を明らかにする、ことを目的とする。

## B. 研究方法

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

の指標を評価することである。具体的には以下の手順にて行われる。

1. 検査開始前後において、質問紙によってパニック障害の重症度を測定する。
2. ベースライン（非発作時）の自律神経機能の評価として、仰臥位・立位での心拍変動・血圧変動を測定する。加えて、vulnerabilityの評価の一つとして、加算平均心電図法を用いてlate potentialを測定する。
3. その後、二週間イベントレコーダーを装着し、発作時の不整脈の有無、発作時の自律神経機能、QT間隔などの不整脈マーカーなどを評価する。同時に、二週間加速度計付き腕時計型コンピュータを装着し、活動性を評価するとともに、ランダムに日常生活における自覚症状をビジュアルアナログスケールによって評価する。

（倫理面への配慮）

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

うように配慮を行う。

### C. 研究結果

本年度も前年度同様、セッティングされた加速度計付き腕時計型コンピュータ（ECOLOG）とイベントレコーダーを用いて、PD 患者のデータ採取を継続した。結果、計 11 例のデータを採取した。被験者特性を表 1 に記した。

**自覚症状および活動度**：加速度計付き腕時計型コンピュータ（ECOLOG）を用いて、PD 患者の症状出現パターンを評価した。

Case.1（図 1）では、PA 出現時に、動悸と呼吸困難感が増大し、発作終了後速やかに消失するのに対して、不安感は予期不安として発作消失後も継続していた。

Case.2（図 2）では、PA 出現によって、動悸、呼吸困難感、不安感とも増大するが、発作消失後は不安感が消失するのに対して、呼吸困難感が継続していた。

**不整脈**：イベントレコーダーにより、11 名の患者において、計 32 回（平均：2.9±2.3 回／人）のパニック発作時の心電図が記録されたが、いずれも明らかな不整脈の出現は認められなかった（表 2,3）。

**Sleep panic attack**：また、被験者 11 例中 3 例に、計 5 回、夜間就寝中のパニック発作が起り、sleep panic attack の心電図と自覚症状が記録された。

### D. 考察

**症状パターン**：個別にデータを検討することにより、症状出現パターンが多様であることが確認された。（図 1, 2）これらの違いは、治療時の介入を考える際にも重要なデータとなることが予想された。

**活動度**：被験者の中には、パニック発作後に活動度が低下する傾向をもつものも少なくなかった。今後は、発作前後における活動度の変化について解析し、活動度がパニック発作に与える影響や、パニック発作が日常生活に与える影響の大きさを評価検討することが重要であると思われる。

**不整脈**：これまでのところ、症状を説明しうる明らかな不整脈はなく、発作時は必ずしも頻脈ではない事が確認された。また、加算平均心電図においても、late potential が陽性となった者は、これまでのところ 1 例も確認されていないが、非発作時および発作時の QTVI や HRV などの指標についても解析も行う予定である。

**Sleep panic attack**：日常生活下で自然発生した sleep panic attack の生理学的データは、世界的にも報告がなく、EMA の手法により非常に貴重なデータが採取できたと思われる。今後は、sleep panic 時の自律神経機能についても解析を行う予定である。

#### E. 結論

EMA の手法を用いて、PA 時の不整脈発生の有無、substrate からみた催不整脈性、自律神経機能、日常生活における自覚症状などを

評価することにより、日常生活下におけるパニック障害の病態を、より詳細に把握することが可能となると考える。今後も、PD 患者のデータ採取を継続し、最終的に、PD 患者 20 名、健常者 20 名のデータを集め、統計解析を含めて最終的な報告を行う予定である。

#### 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

Yoshiyuki TAKIMOTO, Noriyuki  
SAKAMOTO, Kazuhiro YOSHIUCHI, et al.:  
Investigation of physical activity change before  
and after panic attacks in panic disorder  
patients using a computerized momentary  
assessment. The 65th Annual Scientific  
Conference of the American Psychosomatic  
Society. (in Budapest Hungary),  
8th/March/2007.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし



表 1. 被験者特性

No.	initial	Age	sex	罹病期間(月) (PDと診断されてから)	身体・精神 合併症	前2週間の薬物治療の有無
1	K.K.	31	F	1.5	なし	アルプラゾラム0.4mg(頓用)
2	F.T.	36	F	53	なし	クロネセハム0.5mg/day
3	N.H.	30	M	13	なし	塩酸パロキセチン10mg + ロフレセブリン酸エチル1mg/day + アルプラゾラム0.4mg(頓用)
4	M.E.	23	F	5	secondaryの MDD寛解	塩酸パロキセチン20mg + ロフレセブリン酸エチル1mg + アモキサピリン50mg + クエン酸モサフリド15mg + 塩酸トトリリン4mg/day+ ロラセハム0.5mg(頓用)
5	K.K.	41	F	96	なし	フルボキサミン50mg/day + ロラセハム0.5mg(頓用)
6	N.M.	48	M	8	なし	塩酸パロキセチン20mg + ロフレセブリン酸エチル2mg + 塩酸プロプラノロール/day
7	N.H.	29	M	1	なし	ロフレセブリン酸エチル1mg/day
8	M.S.	33	F	1	洞性頻脈	アルプラゾラム0.4mg(頓用)
9	F.M.	32	F	32.5	なし	なし
10	T.N.	31	F	12	なし	半夏厚朴湯5.0g/day
11	A.T.	28	F	1	なし	なし
	平均	32.9		20.4		
	SD	± 6.8		± 29.9		

表 2. 観察期間におけるイベント記録回数

No.	イニシャル	観察期間 (日)	②イベント記録 (ECOLOG)	③ECG+ECOLOG 両方あるもの
1.	K.K.	14	3	3
2.	F.T.	18	8	6
3.	N.H.	18	3	2
4.	M.E.	15	1	1
5.	K.K.	13	3	1
6.	N.M.	14	0	0
7.	N.H.	13	2	1
8.	M.S.	13	8	4
9.	F.M.	11	6	5
10.	T.N.	13	8	7
11.	A.T.	13	2	2
			計 44回	計 32回
	平均	14.0	4.0	2.9
	SD	± 2.2	± 3.0	± 2.3

表3. イベント時の不整脈の有無

patient No.	安静時HR (Late potential測定時)	event No.	不整脈(前1分)	不整脈(後1分)
1	92	1_1	不詳	不詳
		1_2	なし	なし
		1_3	なし	なし
2	60	2_1	なし	なし
		2_2	なし	なし
		2_3	なし	なし
		2_4	なし	なし
		2_5	なし	なし
		2_6	なし	なし
3	63	3_1	なし	なし
		3_2	なし	なし
4	70	4_1	なし	なし
5	57	5_1	期外収縮(mono focal)	期外収縮(mono focal)
7	66	7_1	なし	なし
8	67	8_1	洞性頻脈(HRmax120)	なし
		8_2	洞性頻脈(HRmax112)	なし
		8_3	なし	なし
		8_4	なし	なし
9	98	9_1	なし	なし
		9_2	なし	なし
		9_3	洞性頻脈(HRmax112)	洞性頻脈(HRmax112)
		9_4	なし	なし
		9_5	洞性頻脈(HRmax150)	洞性頻脈(HRmax150)
10	64	10_1	なし	なし
		10_2	なし	なし
		10_3	なし	なし
		10_4	なし	なし
		10_5	なし	なし
		10_6	なし	なし
		10_7	なし	なし
11	62	11_1	なし	なし
		11_2	なし	なし

※ ただし、No.6はイベント回数0のため除外している

図 1. Case.1 の自覚症状、気分状態、活動度

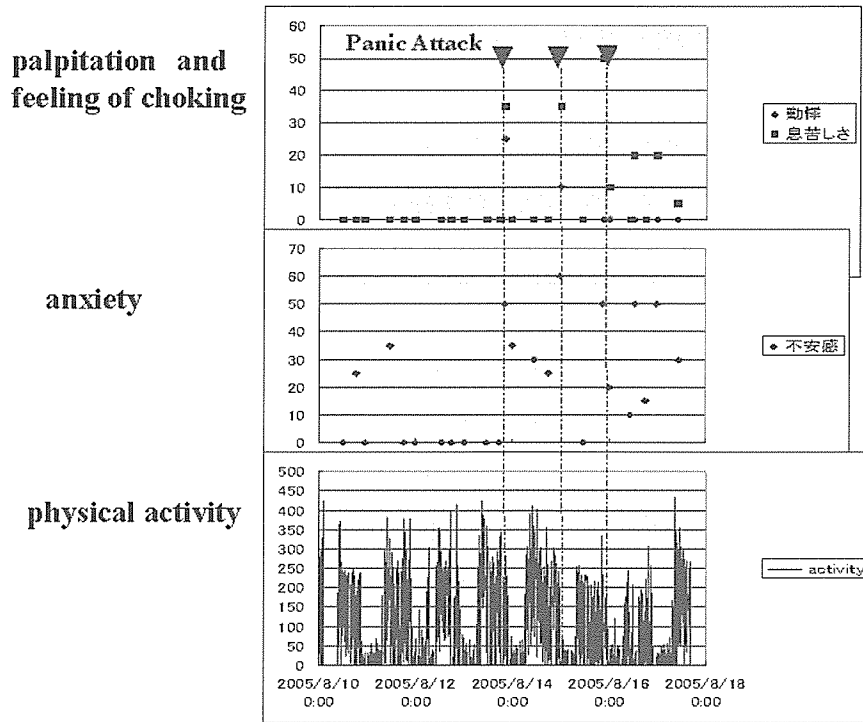
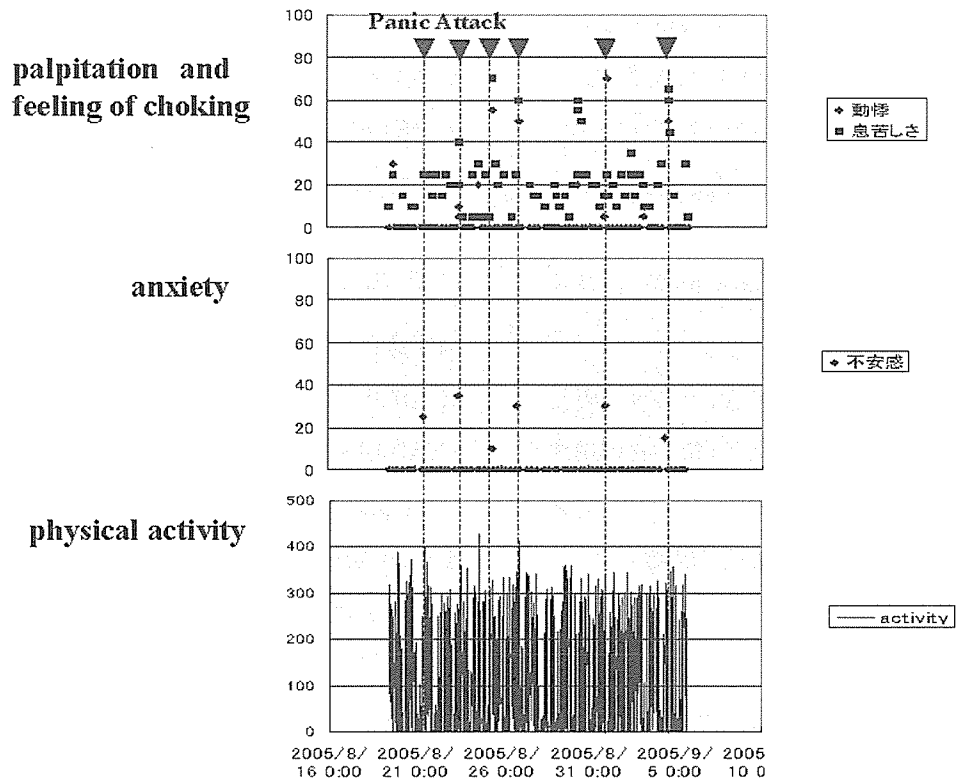


図 2. Case.2 の自覚症状、気分状態、活動度



## 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QOLとストレス・コーピング

分担研究者 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

研究協力者 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

#### 研究要旨：

パニック障害患者の治療には認知行動療法(CBT)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前年度に引き続き調べた。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。また統計的検討の結果、計画型および肯定評価型コーピングが治療後のQOLと相関し、有意に寄与しており、ストレス(不安)に対し、これらのコーピングを促すことがQOLの向上につながると考えられた。

#### 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。

#### B. 研究方法

対象は帝京大学ちば総合医療センター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40名（男7名、女33名、平均年齢33.3±7.4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。

CBT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。統計解析には SPSS11.0 for Win を使用した。

（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。また個々の評価を行う際にも研究の趣旨について説明し口頭で同意を得た。

### 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(1)の日本人の標準値による）。

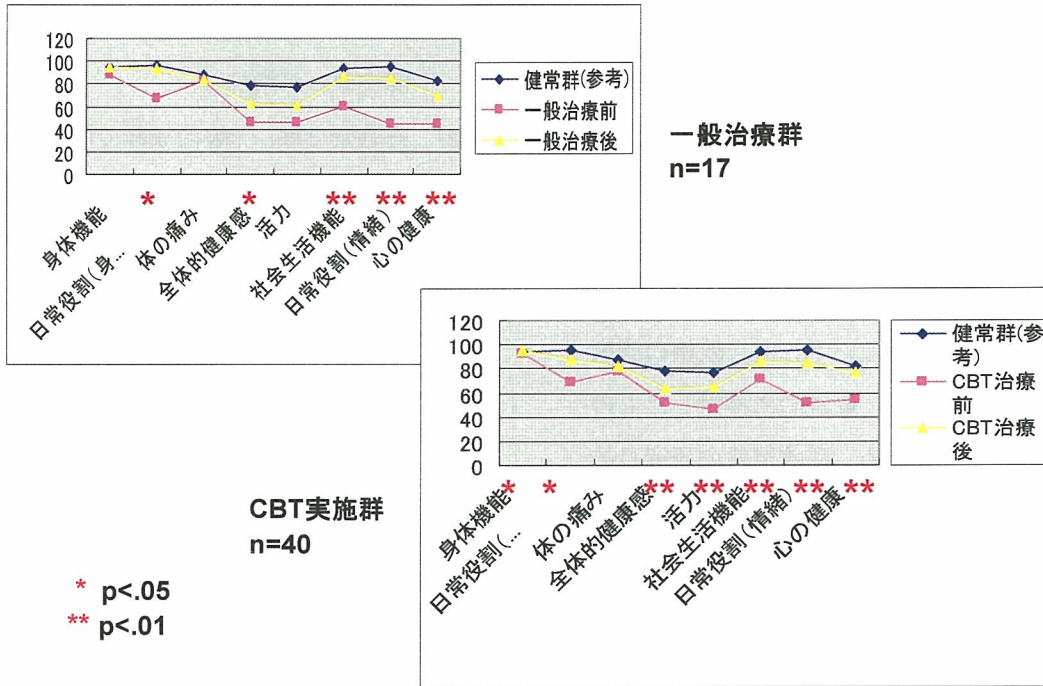
ストレス・コーピングについては、図 2 に示すとおり、治療前後で、

- 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」

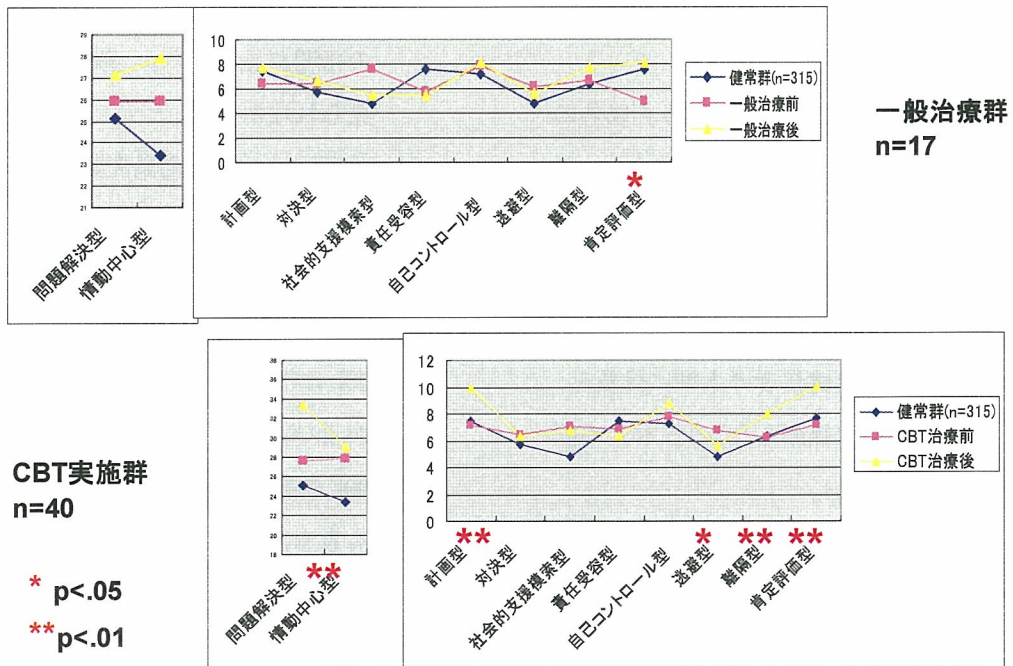
ともに有意差はなかったが、CBT 実施群では「情動中心型」が有意な減少を示した（有意ではないが「問題解決型」が増加）。

- 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、「責任受容型」を除いて上記の対処型はむしろ高いが、一般治療群では治療後も「情動中心型」優位な点が目立っている。
- 5) 治療前後の QOL と、各ストレス・コーピングとの相関を調べたところ、CBT 群で、治療後の QOL と、初診時の QOL、治療後の「計画型」および「肯定評価型」との間で、有意な正の相関が見られた。一般治療群では見られなかった。
- 6) 治療後の QOL を従属変数とし、正の相関が見られた項目を独立変数として、重回帰分析（ステップワイズ法）を行ったところ、（初診時の QOL に加えて）治療後の「計画型」および「肯定評価型」が、治療後の QOL に有意に寄与していた（ただし有意水準はそれぞれ  $p=0.04$  および  $p=0.058$ ）。

### 図1 治療前後のQOL



### 図2 治療前後のcoping



#### 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。しかし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・ストラテジーでは情動中心型が有意な減少を示し（逆に有意ではないが問題解決型が増加）、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。情動中心型の減少（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るのではなく、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の増加を意味する。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(3)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による効果と考えられる。CBT（特に曝露療法）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。

またこのようなCBTによるストレス・コーピングの変化の一部（計画型、肯定評価型対処）は、QOLの向上と有意に相関しており、重回帰分析によっても、計画型および肯定評価型コーピングが治療後のQOLに有意に寄与していることがわかった。パニック障害の治療において、ストレス（不安）に対し、これらのコーピングを促すことがQOLの向上につながると考えられる。但し、結果は未だ十分安定しているとは言えず、引き続き症例数を増やして検討する必要がある。

#### 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・コーピングも情動中心型が減少し（問題解決型が増加）、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。QOLの向上にはストレス・コーピングの変化が関係しており、特に計画型、肯定評価型対処が治療後のQOLに寄与していることがわかった。パニック障

害の治療において、CBT を併用し、ストレス（不安）に対し、これらのコーピングを促すことが QOL の向上につながると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 高橋千佳：クオリティ・オブ・ライフ。  
竹内龍雄編：パニック障害，最新医学社，東京，2006，pp.40-49

2. 学会発表

1) 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・コーピングの変化ー心理教育の重要性。第 10 回千葉総合病院精神医学研究会，千葉，2005. 4. 9

2) Chika Takahashi, Tatsuo Takeuchi, Toshiya Inada, Takeyuki Akimoto: Treatment-induced changes in the quality of life and stress coping mechanism of patients with panic disorder (further study). World Psychiatric Association International Congress 2006, July 12-16, 2006 Istanbul

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) 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



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教授  
研究協力者 Douglas Eames 東京サイバークリニック  
井澤修平 早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構  
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  
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 早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構  
李 在麟 早稲田大学大学院国際情報科学研究科

研究要旨

近年、バーチャルリアリティの技術は精神科領域の治療に使用される機会が増えてきた。本研究ではパニック障害の認知行動療法にこれを適用し、その治療効果を検討した。

前年度までに、実際の地下鉄環境の設計図・撮影・録音を通して三次元のコンピュータグラフィック化を行い、同環境のバーチャルリアリティソフトウェアを完成させた。地下鉄環境を回避する広場恐怖を伴うパニック障害の患者4名に対してエクスポージャーを中心とした短期認知行動療法を施し、エクスポージャーの中で上記のバーチャルリアリティソフトウェアを用いた。バーチャルリアリティソフトウェアを用いたエクスポージャーのみでいずれの患者もパニック障害の重症度は改善し、日常生活における支障がなくなった。しかし、質問紙による回避レベル・抑うつ尺度・QOLやEcological Momentary Assessmentによる日常生活下の不安や身体コンディションの改善や変化には個人差が認められた。

バーチャルリアリティソフトウェアの有用性は、治療者同伴で現実場面のエクスポージャーが不可能な場合において、エクスポージャー中の患者の不安や身体症状が生じた際の対処に関する治療を診療室内で施すことができる点にあるが、今後は、治療回数を増加させた群との比較や、現実場面でのエクスポージャーを行う群との比較が必要である。

## A. 研究目的

近年、恐怖症やパニック障害を中心に、バーチャルリアリティ（以下VR）が治療に適用されるようになった。パニック障害におけるVRは、診療室内でのエクスポージャーを可能にする一手段として、広場恐怖の対象となる場面を呈示するために用いられている（1）。しかし、その効果が検討されている報告は少数であり、パニック障害についてのランダム化比較試験は2件のみである（2）（3）。Choiらの報告においては、現実の環境におけるエクスポージャー（以下in vivo エクスポージャー）1回とVRエクスポージャー1回を行った群と、in vivo エクスポージャー1回を行った群とで比較を行い、短期的な発作消失率や重症度低下については両群で差がないという結果が得られている（3）。

しかし、VRエクスポージャー単独で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。

診療室内で行うことが可能なVRエクスポージャーが有効であることが明らかになれば、パニック障害の認知行動療法の機会を拡大するために有用と考えられる。

そこで、本研究では、エクスポー

ージャーを中心とした認知行動療法を行ない、VRエクスポージャーによる改善とin vivo エクスポージャーを加えた場合のさらなる変化を検討し、ケースごとに報告を行うこととした。

## B. 研究方法

### <対象>

都内精神科・心療内科クリニックのweb募集により1名、同施設の通院患者より3名を対象とした。対象者4名は地下鉄回避症状を持つ広場恐怖を伴うパニック障害であった。いずれも、除外基準（合併身体疾患や合併精神疾患の存在、認知行動療法を受けた経験）には該当せず、本研究の説明に対して署名による同意を与えた。

### <治療スケジュール>

治療は、心療内科医1名、臨床心理士1名、心理学博士1名の3名が担当した。2回の心理教育セッション（各90分）を行った。同セッションでは、パニック障害・不安・回避行動についての学習、患者自身の不安・回避行動パターンの復習、認知行動療法の概要、不安時や回避場面における対処方法の立案、不安時や発作時のセルフコントロール法（回避場面にとどまることができる考え方の選択、系統的脱感作として用いる腹式呼吸や応用型筋弛緩法）の練

習などを扱った。

続いて3回にわたるVRエクスポージャーと1回のin vivoエクスポージャーが行われた。VRエクスポージャーは都内精神科・心療内科クリニックの専用室で行われ、前年度までに製作されたVRソフトウェア（4）が用いられた。患者は、装着したヘッドマウントディスプレイ（Interactive Imaging Systems (IISVR), the VFX 3D<sup>®</sup>）の眼鏡部分より映像をみることができ、患者の頭位をセンシングする装置（ジャイロセンサ）や患者のジョイスティック（Elecom JC-U2312FSV<sup>®</sup>）操作により3次元空間に存在する感覚を得ることができる。エクスポージャーは Subjective Units of Distress 50/100 程度の場面から開始され、患者は心理教育で学習した系統的脱感作を用いるよう指導された。治療者は患者の不安や身体症状を1分間隔で聴取し、不安や身体症状の増加への対処が正しい場合には賞賛を与え、誤っていた場合には適宜修正を行い、より長い時間にわたって回避場面にとどまることができるように治療を施した。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われ、患者はVRエクスポージャーで学習した対処法を用いて回避場面にとどまることを試みた。エクスポージャーのセッションが

開始されたのち、両群とも、セッションの進捗状況に応じて決められたin vivo エクスポージャーのホームワークが課され、ホームワークで生じた問題点は次のセッションで扱われた。

#### <治療前後の検査>

治療開始直前、VRエクスポージャーを3回終えたのち、さらにin vivo エクスポージャーを終えたのちの全3回、次の検査が施行された。

- ・パニック障害重症度スケール（PDSS）（5）

パニック障害の重症度を評価する国際的なスケールであり、28点を最高点とし、8点以上が臨床的問題の大きいレベルと捉えられる。

- ・回避行動検査（6）

パニック障害患者の回避行動が起こりやすい多様な場面の回避レベルを、単独で行動する場合と同伴者を伴って行動する場合のそれぞれにおいて、平均点で評価する尺度である。今回は単独で行動する場合に焦点を当てて評価を行った。1点が回避のないレベルであり、5点が非常に回避の強いレベルである。広場恐怖のない健常者における単独行動時の回避レベルは1.25点と報告されている（7）。

・Beck Depression Inventory (BDI)  
(8)

パニック障害に伴いやすい抑うつを評価した。63 点満点で、10 点以下が抑うつ状態のないレベルとされる。

・WHO-QOL 26 (9)

パニック障害で低下することの多い生活全般の質を評価した。1 点から 5 点で評価され、高得点ほど生活の質が良好であることを意味する。

・Ecological Momentary Assessment (EMA)

近年、想起のバイアスを避けた症状の連続的記録法として、精神疾患における EMA の使用が推奨されてきた(10)(11)。パニック障害における EMA の適用についての先行研究は過去に 2 件あり、不安の日内変動は存在するものの回避行動の日内変動は存在しないという報告(12)や、心拍数や発汗をより過敏に捉えやすいという報告(13)がそれである。

しかし、パニック障害における日常生活下の症状の治療前後での変化については、いまだ EMA により検討されていない。本研究において、パームトップ式コンピュータ（シャープ社製）を開発し、全 3 回の検査時期にお

ける各 1 週間、患者自身により、起床時、就寝前、および装置のランダムな起動時（日中 3 回）に、症状（不安のレベル・身体コンディションのレベル）の入力が行われた。またパニック発作直後にも、発作時の場所や行動、発作の強度、セルフコントロールの程度の入力が行われた。

<倫理面への配慮>

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し、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が強調され、得られたすべてのデータには匿名化が施された。なお、本研究は、早稲田大学人間科学学術院倫理審査委員会および医療法人和楽会倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

以下に、VR エクスポージャーを中心とした認知行動療法を受けた 4 名の治療経過を示した。投薬を受けている 3 名については、研究期間中の投薬の変更はなかった。なお、表中および図中の T1 は治療前を、T2 は VR エクスポージャー 3 回終了後を、T3 は in vivo エクスポージャー 1 回追加後を指すものとする。