

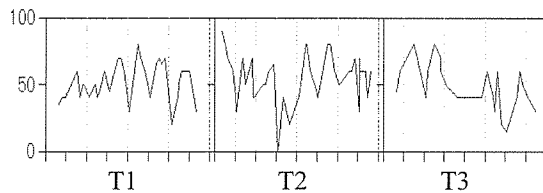
<ケース A>

29 歳、女性、広場恐怖を伴うパニック障害の罹病期間：2 年 6 ヶ月、抗うつ薬服薬中

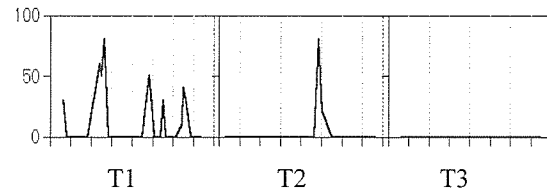
●治療による質問紙得点の変化

	T1	T2	T3
PDSS	11	7	2
回避行動検査	2.28	2.21	1.93
BDI	13	10	13
WHO-QOL 26	2.7	3.2	3.3

●治療による日常生活下身体コンディションの変化（100：最も良好）



●治療による日常生活下状態不安の変化（0：不安なし）



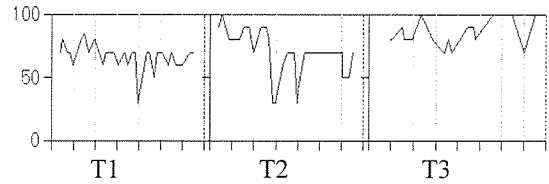
<ケース B>

31 歳、女性、広場恐怖を伴うパニック障害の罹病期間：4 ヶ月

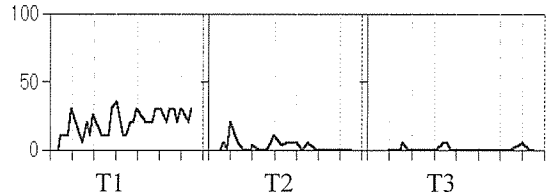
●治療による質問紙得点の変化

	T1	T2	T3
PDSS	11	0	0
回避行動検査	2.17	1.24	1.14
BDI	0	0	0
WHO-QOL 26	3.5	3.9	4.3

●治療による日常生活下身体コンディションの変化（100：最も良好）



●治療による日常生活下状態不安の変化（0：不安なし）



治療前の日常生活下身体コンディション日常生活下状態不安との間に負の相関（ $r = -0.409$, $p = 0.02$ ）がみられた。

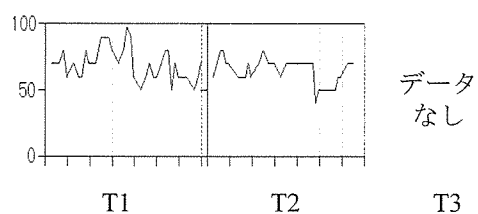
<ケース C>

39 歳、女性、広場恐怖を伴うパニック障害の罹病期間：7 年 5 ヶ月、抗うつ薬服薬中

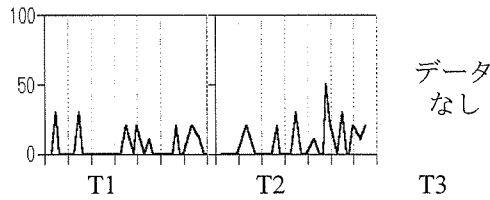
●治療による質問紙得点の変化

	T1	T2	T3
PDSS	11	3	1
回避行動検査	3.23	3.19	2.58
BDI	5	4	9
WHO-QOL 26	3.1	3.5	3.3

●治療による日常生活下身体コンディションの変化（100：最も良好）



●治療による日常生活下状態不安の変化（0：不安なし）



VR エクスポージャー3 回終了後の日常生活下身体コンディション日常生活下状態不安との間に負の相関傾向（ $r = -0.336$, $p = 0.06$ ）がみられた。

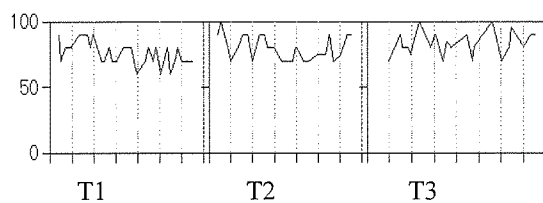
<ケース D>

38 歳、男性、広場恐怖を伴うパニック障害の罹病期間：1 年 1 ヶ月

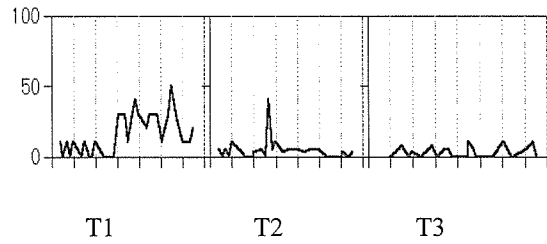
●治療による質問紙得点の変化

	T1	T2	T3
PDSS	9	3	1
回避行動検査	1.44	1.14	1.14
BDI	26	20	22
WHO-QOL 26	2.9	3.1	2.9

●治療による日常生活下身体コンディションの変化（100：最も良好）



●治療による日常生活下状態不安の変化（0：不安なし）



治療前の日常生活下身体コンディション日常生活下状態不安との間に負の相関（ $r = -0.420$, $p = 0.007$ ）がみられた。

D. 考察

VR ソフトウェアを用いたエクスポージャーを中心とした認知行動療法のみ（3 回の VR エクスポージャーのみ）により、4 名ともパニック障害の重症度は改善し、うち 1 名（ケース B）は治癒に至った。他の 3 名は 1 回の in vivo エクスポージャーを加えてさらなる改善を見せた。したがって、VR エクスポージャーは、治療者同伴での in vivo エクスポージャーが不可能な場合の診療室内の治療の選択肢となりうると考えられた。

しかし、広範な場面での回避を評価する回避行動検査においては、患者により改善の度合いに差異が認められた。また、抑うつ尺度や QOL に関しては、パニック障害重症度や回避行動の改善傾向と乖離した変化（ケース C およびケース D）も認められた。さらに、パニック障害重症度や回避行動の改善に伴って日常生活下の状態不安が改善する傾向（ケー

ス A、ケース B およびケース D) や日常生活下の状態不安と身体コンディションの関連が消失する傾向（ケース B およびケース D) が認められた一方で、治療後も身体コンディションや状態不安の改善がみられないケース（ケース A およびケース C) や治療後に日常生活下の状態不安と身体コンディションの関連が生じたケース（ケース C) もみられた。治療に伴うこれらの変化のばらつきが、罹患年数などの個人的要因によるものか治療方法によるものかを明らかにするためには、今後、対象者を増やした段階で、in vivo エクスポージャーを中心として認知行動療法を行なう群との比較や、治療回数を増加させた群との比較が必要であると考えられる。

E. 結論

患者の不安や恐怖の対象や不安階層表に従ってメニューを随時組みなおせることを特徴とする地下鉄環境の VR エクスポージャー用のソフトウェアを製作し、これを用いて広場恐怖を伴うパニック障害患者に認知行動療法を行なった。パニック障害重症度や回避行動検査の改善がみられたことより、VR は、診療室内における認知行動療法に適用できる可能性や不安・身体症状発生時の対処方法の確認のために利用できる可能性を持つ技

術といえよう。

F. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
出願済み。
2. 実用新案登録
予定なし。
3. その他
予定なし。

I. 参考文献

- (1) 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.
- (2) 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.

(3) 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.

(4) 平成17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報告書. 2006.3.

(5) Shear MK, Rucci P, Williams J, Frank E, Grochocinski V, Vander Bilt J, et al.. Reliability and validity of the Panic Disorder Severity Scale: replication and extension. Journal of Psychiatric Research 2001;35:293-296.

(6) Chambless DL, Caputo C, Jasin S, Gracely E, Williams C. The mobility Inventory for agoraphobia. Behaviour Research and Therapy 1985; 23:35-44.

(7) Chambless DL, Caputo C, Jasin S, Gracely E, Williams C. The mobility Inventory for agoraphobia. Behaviour Research and Therapy 1985; 23: 35-44

(8) Beck AT, Steer RA. Manual for the Beck Depression Inventory. San Antonio, TX: Psychological

Corporation, 1990.

(9) Tasaki M, Nakane M. WHO QOL 26. Division of Mental Health and Protection of Substance Abuse. World Health Organization, Kanekoshobou, Tokyo, 1997 (in Japanese)

(10) Stone AA, Shiffman S. Ecological momentary assessment (EMA) in behavioral medicine. Ann Behav Med 1994; 16:199-202.

(11) Moskowitz DS; Young SN. Ecological momentary assessment: what it is and why it is a method of the future in clinical psychopharmacology. J Psychiatry Neurosci 2006; 31:13-20.

(12) Geraci MF, Uhde TW. Diurnal rhythms and symptom severity in panic disorder. A preliminary study of 24-hour changes in panic attacks, generalised anxiety, and avoidance behaviour. Br J Psychiatry. 1992; 161: 512-6.

(13) 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.

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教授

研究協力者 小林圭介、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

研究要旨 90人中39人(43.3%)に治療反応がみられた千葉大専門外来における10週間の集団認知行動療法(CBT)の治療反応良好群と反応不良群、コントロール群に関して、性格とストレス対処様式の相違を検討した。性格質問調査票TCIとNEOにて、反応不良群は、損害回避(HA)と神経症性傾向(N)が高かった。気質と性格に直接働きかけ、その変化を目指すCBTセッションの追加による治療最適化の可能性が示唆された。また、ラザルス式ストレス対処様式調査票(SCI)にて、反応良好群は、計画型(Pla)、肯定評価型(Pos)でスコアが低かったことから、ストレス対処様式の少ない者ほど、CBTによって改善するという解釈が考察された。また、マウスに覚醒作用と抗不安薬様効果を示す新規タンパク、ニューロペプチドS(NPS)の受容体NPSRの遺伝子多型で、パニック障害の男性患者に有意差がみられ、治療反応性との関連も示唆された。

A. 研究目的

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してきた。これまで、10週間の集団認知行動療法(GCBT)で、90人中39人(43.3%)に、治療反応がみられたことを報告してきた。次の課題として、パニック障害の治療反応性を予測する因子を同定して、反応不良群についての適切な対処方法を科学的に明らかにすることを考えた。治療反応に関与する因子として、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な脆弱性、④性格因子、⑤社会経済状況が考えられる。前年度、我々は、特

に、①②③について、検討を行った。今年度は、④の性格因子とストレス対処様式を含めて、検討を行った。また、パニック障害と遺伝子多型についての検討から、③の不安やうつに対する生物学的な脆弱性についても関連研究を行った。

B. 研究方法

集団認知行動療法は、千葉大学医学部附属病院精神神経科専門外来にて、1セッション1時間程度、計10セッションで、クローズド・グループの形で行われた。各セッションは、認知的モニタリングの習慣づけ、不安とパニック発作に関する正しい知識の提供(心理教育)、呼吸再訓練を含むリラクゼーション訓練、身体感覚の認知再構成、身体内部感覚へ

の曝露、広場恐怖刺激への曝露などによって構成されていた。また、治療前後で、以下のようなアセスメントが行われた。

PDSS (Panic Disorder Severity Scale)

HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale)

HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)

GAF (Global Assessment of Functioning)

CGI (Clinical Global Impressions)

また、治療前に、性格の質問紙調査として、NEO Personality Inventory Revised version (NEO-PI-R)、Temperament and Character Inventory (TCI)、さらに、ストレス対処様式の質問紙調査として、ラザルス式ストレス・コーピング・インベントリー (SCI) が実施された。対象は、DSM-IVに基づき、パニック障害が主病名と診断された患者で、合計90人が治療にエントリーされた。自殺念慮の切迫している者や精神病性症状を有する者は除外したが、うつ病の合併は除外しなかった。

また、年齢と性別をマッチさせた107人の正常コントロールと77人パニック障害患者から、性格検査TCIについて、107人の正常コントロールと63人のパニック障害患者から、性格検査NEO-PI-Rの結果を得た。

遺伝子研究に関しては、パニック障害と診断され、書面にて同意の得られた140人の患者、および、年齢と性別をマッチさせた245人の正常コントロールから、末梢血の採取が行われ、匿名化が行われた後、DNAが抽出された。BDNF(brain-derived neurotrophic factor；脳由来神経栄養因子)、ACE(アンギオテンシン変換酵素)、NPSR (ニューロペプチドS

受容体)の3つの候補遺伝子に関して、対応するprimersが作成され、PCRにて、遺伝子多型が決定された。ニューロペプチドS (NPS)に関しては、マウスにおいて、抗不安薬様効果を示すことが確認された(米国カリフォルニア大アーバイン校、Naoe Okamura (岡村斉恵)

Rainer K. Reinscheid、千葉大学社会精神保健教育研究センター橋本謙二教授との共同研究)。

(倫理面への配慮)ヒト遺伝子の研究目的での使用に関して、千葉大学大学院医学研究院の生命倫理審査委員会にて、承認を得た後に実施され、すべての参加者に、書面で同意を得た。

C. 研究結果

表1および表2に、正常コントロールとパニック障害患者の性格検査TCIとNEO-PI-Rの結果を示す。Cloningerは、その人格理論の中で、4つの「気質Temperament」(遺伝性、脳内の神経伝達物質の代謝の個人差に由来する)として、損害回避(HA)、新奇性追求(NS)、報酬依存(RD)、固執(P)を、3つの「性格Character」(非遺伝性、本人の意思や環境などの要因によって変容)として、自己志向性(SD)、協調性(C)、自己超越性(ST)をあげている(模式図参照)。パニック障害患者群はコントロール群と比較し、TCIで、損害回避HAが有意に高く、自己志向性SDが有意に低かった。また、TCIの結果ほど大きくはないが、NEO-PI-Rで、神経症性傾向Nが有意に高かった。

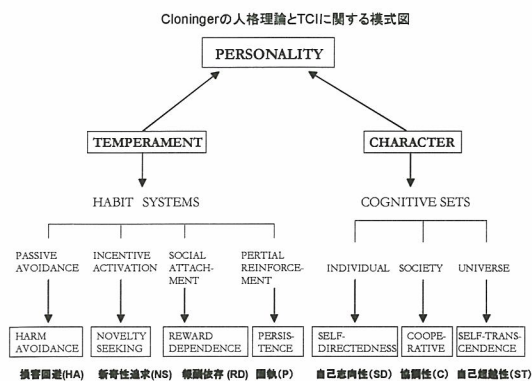


表1: TCI

t-test with Bonferroni correction (p<0.007)

	Control N=107	Panic N=77	P値
新奇性追求	21.2±5.6	21.0±5.3	0.797
損害回避	19.0±6.3	23.6±5.5 ↑	<.0001*
報酬依存	15.9±3.7	16.1±3.2	.549
固執	4.3±2.0	4.5±2.0	.488
自己志向性	28.4±6.8	23.0±7.6 ↓	<.0001*
協調性	29.1±5.1	27.4±7.0	.063
自己超越性	10.3±5.3	11.9±6.0	.066

表2: NEO-PI-R

t-test with Bonferroni correction (p<0.01)

	Control N=107	Panic N=63	P値
神経症性傾向(N)	100.8±19.9	110.9±20.7 ↑	.002*
外向性(E)	100.8±19.0	99.7±21.0	.727
開放性(O)	113.5±15.2	109.1±14.4	.064
調和性(A)	111.8±13.4	109.7±15.0	.346
誠実性(C)	99.2±18.1	100.0±19.4	.786

集団認知行動療法の治療反応良好群 19 例と反応不良群 21 例、コントロール群 184 例に関する背景を表 3、性格質問調査票 TCI と NEO の結果を図 1 と図 2 に示す。治療反応不良群は、コントロール群より、有意に損害回避 HA が高く、治療反応良好群は、コントロール群より、有意に自己志向性 SD が低かった。また、治療反応不良群は、コントロールに比較して、有意に N が高かった。ロジスティック回帰分析（ステ

ップワイズ、変数減少法）では、TCI の 7 項目では、損害回避 HA と自己志向性 SD が有意であり、不良群を 76.2%の敏感度、良好群を 57.9%の特異度で予測できた (HA P=0.013 OR=1.330 (CI 1.062-1.665) ; SD P=0.011 OR=1.221 (CI 1.048-1.422))。NEO の 5 項目では、有意なものがなかった。

表3: 背景

	Good response 19	Poor response 21	Control 184
Number	19	21	184
Age, y	34.2 ± 10.4	33.3 ± 6.1	29.0 ± 10.2
Onset, y	28.9 ± 9.6	28.0 ± 7.1	-
Duration, y	6.0 ± 6.6	5.2 ± 5.3	-
PDSS (pre)	1.53 ± 0.85	1.12 ± 0.72	-
PDSS (post)	0.57 ± 0.38	0.97 ± 0.72*	-

(*P=0.04)

図1: TCI

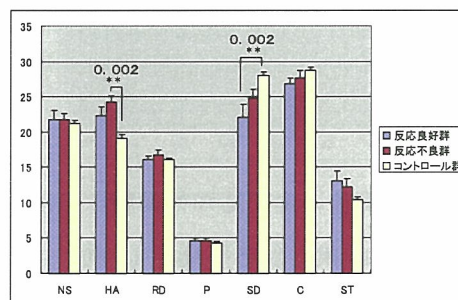
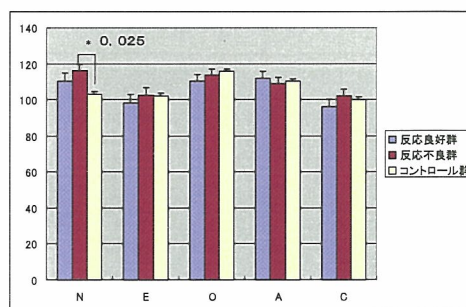


図2: NEO-PI-R



パニック障害 32 人、強迫性障害 34 人、正常コントロール 51 人に関して、ストレス・

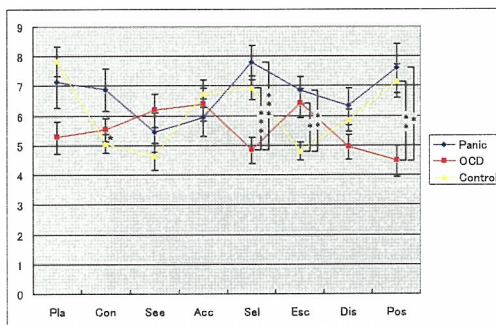
コーピング検査 SCI（表4）を行ったところ、パニック障害では、OCDと同様に、コントロールより逃避型 Esc が有意に高いことが明らかとなった（図3）。

表4:ラザルス式
ストレス・コーピング・インベントリー(SCI)

■ 64項目の回答状況から、8つのストレス対処型のプロフィールをみる質問紙

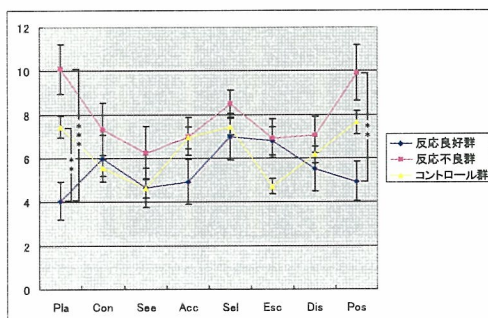
Planful problem solving (PLA)	計画型
Confrontive coping (CON)	対決型
Seeking social support (SEE)	社会的支援模索型
Accepting responsibility (ACC)	責任受容型
Self-controlling (SEL)	自己コントロール型
Escape-avoidance (ESC)	逃避型
Distancing (DIS)	離隔型
Positive appraisal (POS)	肯定価値型

図3:パニック障害、強迫性障害のSCI



パニック障害の集団認知行動療法の治療反応良好群 15 例と反応不良群 12 例、コントロール群 51 例に関してのストレス・コーピング検査 SCI の結果を図4に示す。

図4:パニック障害の治療反応性とSCI



計画型 Pla と肯定価値型 Pos は、反応良好群

<コントロール<反応不良群の順で高かった。一方、パニック障害患者全体で有意に高かった逃避型 (Esc) に関しては、治療反応性の観点では、有意ではなかった。

遺伝子多型に関しては、BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 196G>A (val66met) in exon XIII および 132C>T in exon V の頻度は、パニック障害患者群、コントロール群で有意差がなく、また、ACE (angiotensin I-converting enzyme) の insertion (I)/deletion (D) という酵素活性に差の出る機能的遺伝子多型 functional polymorphism についても、有意差は認められなかった。

男女をすべてあわせたパニック障害患者では、コントロールと有意差がみられなかったが、男性のパニック障害患者で、コントロールと比較して、Neuropeptide S 受容体 (NPSR) の T/T 多型は頻度が高い傾向がみられた(表5)。

表5:コントロール群・パニック障害群と女性・男性別のNPSR遺伝子多型

	total (N)	A/A	A/T	T/T	A/A%	A/T%	T/T%	p-value
F Ctrl	125	23	60	42	18.40	48.00	33.60	
M Ctrl	120	29	46	45	24.17	38.33	37.50	
Ctrl. F+M	245	52	106	87	21.22	43.27	35.51	
F Panic	89	18	49	22	20.22	55.06	24.72	0.27
M Panic	51	4	25	22	7.84	49.02	43.14	0.09*
Panic F+M	140	22	74	44	15.71	52.86	31.43	0.88

D. 考察

今回、パニック障害患者群では、健常コントロール群に比べて、特徴的な性格因子の違いが存在することが、Temperament and Character Inventory (TCI) と NEO Personality Inventory Revised version (NEO-PI-R)を用いて、明らかにすることができた。最大の発見

は、損害回避（HA）という「損害となるリスクを回避しようと自分の行動を抑制する遺伝的な傾向」がパニック障害において高く、集団認知行動療法の反応不良群でも高い傾向が明らかとなったことで、すなわち、損害回避（HA）という気質が、パニック障害という疾患それ自体と関連していて、また、治療反応性にも影響を及ぼすという事がわかった。これに関しては、NEO-PI-Rの神経症性傾向（N）についても、損害回避（HA）ほど大きくはなかったが、同様の傾向がみられたので、この2つの因子がある程度、パニック障害などの不安やうつ危険因子として、類似の影響を示すと考えられた。

一方で、TCIの自己志向性（SD）という、全宇宙や社会へとではなく、自分の内面へ向かう自己決定と意志の力であり、各個人が選択した目的や価値観に従って、状況にあう行動を統制・調整する能力については、パニック障害では、健常コントロールより、有意に低い傾向があったが、むしろ、自己志向性の低い傾向の人のほうが、治療の良く反応するという結果になり、慎重な解釈を要するが、おそらくは、損害回避（HA）のような遺伝的と考えられる気質とは違って、後天的な性格とされる自己志向性（SD）は、認知行動療法によって、良い方向に変わる余地の大きい人ほど、治りやすいという説明が可能かもしれない。

ストレス・コーピングについても、これと同じような考察ができた。パニック障害では、コントロールに比べて、逃避型 Esc が高いのだが、逃避型 Esc は、治療反応性とは明らか

な関係は見られず、一方で、計画型 Pla が低いほど、反応が良好であるという結果は、認知行動療法によって、ストレスコーピングの方略として、計画型 Pla を身につけることができる人ほど、良くなりやすいという説明が考えられた。

以上から、性格因子やストレスコーピングが、パニック障害の治療反応性に、関与している可能性が示唆されたため、性格因子の予測から、パニック障害の慢性化を防ぐ新しい認知行動療法ステップアプローチ研究の端緒としていくことができるであろう。

遺伝子関連研究に関しては、Neuropeptide S（NPS）が、マウスやラットの脳内投与で、覚醒作用と抗不安作用を示すため、今回、その受容体（NPSR）のA/T多型が、アミノ酸変異（Asn/Ile）を生じ、Ile(T)においては、受容体の感受性を10倍高くするため、T/T多型が、抗不安に働くことが推測されたため、パニック障害での関連研究を行ったが、期待に反して、パニック障害全体としての関連は、見られなかった。また、男性のパニック障害患者で、T/T多型の頻度が高い傾向があったことも、予測に反した結果であったが、これは、ヒトにおけるNPSの生理的な濃度や生理学的な機能が明らかになっていない現在、解釈を慎重にする必要がある。また、NPSRのA/T多型が、集団認知行動療法に反応しやすいことが示唆された（Data not shown）が、研究の限界として、症例数がいまだ少ないが、今後、症例数を増やしていけば、遺伝子多型によって、認知行動療法の反応性を予測できる可能性があることが示された。

E. 結論

パニック障害に対する集団認知行動療法は、我が国でも、十分有効な治療法として、臨床の場で実践できる事が明らかにされた。パニック障害には、損害回避という特徴的な性格が認められた。そして、エントリーしたパニック障害の患者のおよそ半数は、集団認知行動療法に非常に良く反応するが、反応が比較的乏しい群では、損害回避の傾向が強いことが明らかになった。そこで、今後は、損害回避の強い患者に対しては、損害回避の傾向を下げるための認知行動療法の追加セッションを行うことが、テーラーメイドの最適な治療法の開発に有用な知見と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shimizu E, Imai M, Fujisaki M, Shinoda N, Handa S, Watanabe H, Nakazato M, Hashimoto K, Iyo M. Maintenance electroconvulsive therapy (ECT) for treatment-resistant disorganized schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Mar 30;31(2):571-3.

Shimizu E, Watanabe H, Kojima T, Hagiwara H, Fujisaki M, Miyatake R, Hashimoto K, Iyo M. Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30;31(1):288-91. E

Zhang L, Shirayama Y, Shimizu E, Iyo M,

Hashimoto K. Protective effects of minocycline on 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in serotonergic and dopaminergic neurons of mouse brain. *Eur J Pharmacol*. 2006 Aug 21;544(1-3):1-9.

Zhang L, Kitaichi K, Fujimoto Y, Nakayama H, Shimizu E, Iyo M, Hashimoto K. Protective effects of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Dec 30;30(8):1381-93.

Nakazato M, Hashimoto K, Yoshimura K, Hashimoto T, Shimizu E, Iyo M. No change between the serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Aug 30;30(6):1117-21.

Iwayama Y, Hashimoto K, Nakajima M, Toyota T, Yamada K, Shimizu E, Itokawa M, Hoshika A, Iyo M, Yoshikawa T. Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B genes. *Neurosci Lett*. 2006 Feb 13;394(2):101-4.

Ozawa K, Hashimoto K, Kishimoto T, Shimizu E, Ishikura H, Iyo M. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006 Mar 15;59(6):546-54.

Shimizu E, Hashimoto K, Ohgake S, Koizumi H,

- Okamura N, Koike K, Fujisaki M, Iyo M. Association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene functional polymorphism and novelty seeking personality in healthy females. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jan;30(1):99-103.
- Hashimoto K, Fujita Y, Shimizu E, Iyo M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. *Eur J Pharmacol*. 2005 Sep 5;519(1-2):114-7.
- Shimizu E, Hashimoto K, Ochi S, Fukami G, Fujisaki M, Koike K, Okamura N, Ohgake S, Koizumi H, Matsuzawa D, Zhang L, Watanabe H, Nakazato M, Shinoda N, Komatsu N, Morita F, Iyo M. Posterior cingulate gyrus metabolic changes in chronic schizophrenia with generalized cognitive deficits. *J Psychiatr Res*. 2007 Jan-Feb;41(1-2):49-56.
2. 学会発表
- Naoe Okamura, Kenji Hashimoto, Eiji Shimizu, Masaomi Iyo, Rainer K. Reinscheid Association study between Asn107Ile polymorphism of Neuropeptide S receptor and psychiatric disorders in Japanese patients. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18]
- Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. PICK1 polymorphisms and association with methamphetamine psychosis. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18]
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし
- I. 参考文献
- Reinscheid RK, Xu YL, Okamura N, Zeng J, Chung S, Pai R, Wang Z, Civelli O. Pharmacological characterization of human and murine neuropeptide S receptor variants. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Dec;315(3):1338-45.
- Xu YL, Gall CM, Jackson VR, Civelli O, Reinscheid RK. Distribution of neuropeptide S receptor mRNA and neurochemical characteristics of neuropeptide S-expressing neurons in the rat brain. *J Comp Neurol*. 2007 Jan 1;500(1):84-102.
- Reinscheid RK, Xu YL. Neuropeptide S and its receptor: a newly deorphanized G protein-coupled receptor system. *Neuroscientist*. 2005 Dec;11(6):532-8. Review.
- Xu YL, Reinscheid RK, Huitron-Resendiz S, Clark SD, Wang Z, Lin SH, Brucher FA, Zeng J, Ly NK, Henriksen SJ, de Lecea L, Civelli O. Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron*. 2004 Aug 19;43(4):487-97.

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

パニック障害の治療の実態と転帰に関する naturalistic study

分担研究者 大野 裕 慶應義塾大学保健管理センター教授
研究協力者 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 岡山大学、諸隈一平 高知大学

研究要旨

全国 10 都道府県 13 施設を、平成 17 年度上半期に初診で受診したパニック障害／広場恐怖の患者 177 例を対象に、受診後 1 年間における受療状況（受診継続率、受診頻度）、行われた治療概要、治療転帰について調査（naturalistic study）を行った。早期から治療脱落率が高く、初診直後に 27% が脱落し、12 ヶ月後の治療継続率は 55.7% であった。受診継続群においても不完全寛解が多く見られた。1 年間のうちに寛解にいたる率はわずか 43.5% であった。治療継続率と治療寛解率を高める工夫が急務である。エビデンスにもとづいた心理社会療法（特に認知行動療法）の施行率は極めて少なく、治療継続率を高めるために、適切な心理教育の充足が重要と考えられた。治療期間と薬剤用量は正の相関関係にあり、「治療効果が得られないために用量を増やす」という医師の態度を反映していると考えられた。治療寛解率が低いことを考え合わせると、治療早期から当初から十分量を投与するなど、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。また、薬物療法では寛解に至る率が低く、海外で実証のある認知行動療法など、心理社会的治療の導入が重要と考えられた。

A. 研究目的

パニック障害は慢性の経過をたどることが知られているⁱ。1999 年に米国で行なわれた調査では、医師が認識するガイドラインにもとづく治療と、治療実態に解離がある

ことがしめされているⁱⁱ。国内においては、パニック障害の転帰についての研究は極めて少なく、筆者の知る限りでは、単一施設における転帰調査に限定されているⁱⁱⁱ。現場の治療の実態と転帰を把握することは、今

後のパニック障害の治療ガイドライン策定
の上で重要な基礎資料となると考えられる。

B. 研究方法

平成17年4月1日～同年9月末日に、
後述（表1）の調査機関（精神科）を初診
で受診したパニック障害または広場恐怖の
患者全例を対象に、カルテ調査による後ろ
向き研究を行った。

初診日から初診日の一年後以降の最初の
受診日（一年後－1週間を含む）までを評
価日とし、この期間の治療継続状況、転帰、
受給した治療を調査した。治療中断群では
最終受診日について調査した。

以下の各項目について調査した。

- (1) 患者背景：年齢、性別、過去の治療歴の
有無（初発 or 再発 or 転医）、初診時の診断
（パニック障害の病型）、初発年月日
- (2) 1年後の通院状況、治療中断の場合はそ
の理由
- (3) 転帰：ICD-10にもとづく最終臨床診断、
Psychiatric Status Rating（PSR：表2）にも
とづく社会機能状態、寛解期間
- (4) 受給した治療（使用薬剤、最大投与量、
心理社会療法、受診回数）

表1. 調査施設

<p>【大学病院】 5施設 岩手医科大学、横浜市立大学、九州大学、長 崎大学、高知大学</p> <p>【単科精神科病院】 3施設 桜ヶ丘記念病院、北海道立向陽ヶ丘病院、宮 城県立精神医療センター</p> <p>【総合病院】 5施設 浦河赤十字病院、自衛隊仙台病院、砂川市立 病院、倉敷中央病院、国立病院機構関門医療 センター</p>
--

表2. Psychiatric Status Rating^{iv}

	用語	定義
6	パニック障害の 診断基準を満た す/重症	DSM-IVの基準をすべて満 たす。 症状が重度であるか、著明 な機能障害がある
5	パニック障害の 診断基準を満た す	DSM-IVの基準をすべて満 たす。 明らかな機能障害がある が、著明ではない。
4	パニック障害の 診断基準は満た さないが、顕著な 症状がある	DSM-IVの診断基準には該 当しないが、いくつかの症 状が該当し、機能障害をき たしている。
3	部分寛解	診断に該当する症状は少 ないが、中等症以下の機能 障害がある
2	症状残存	軽症ないしごくわずかな 症状があるが、機能障害は ない
1	無症状	症状なし

<解析方法>

Excel 統計、SPSSver.14 を用いて統計解析
を行った。脱落例は観察うちきりとして、脱落
時点での PSR を評価した。

（倫理面への配慮）

各参加施設の倫理委員会の承認を得て行
った。疫学研究に関する倫理指針（平成1
4年文部科学省・厚生労働省告示第2号）
にもとづき、匿名式の記入フォームを用い
て、識別コードと記入フォームは当施設内
で分離して保管することによって、患者の
プライバシーに配慮した。

C. 研究結果

<基礎統計>

初診登録パニック障害患者 181 例（男性 72
例、女性 109 例）のうち、177 例（男性 70 例、

女性 107 例)の追跡調査が可能で、解析の対象となった。

初診時の平均年齢:36.1 歳(S.D.=13.5)[14 - 85 歳]であり、男性は平均 33.8 歳(S.D.=9.8)、女性 37.6 歳(S.D.=15.3)であった。婚姻状況は既婚・同棲 76 例(42.9%)、独身 62 例(35.0%)、離婚・死別 12(6.8%)、不明 26(14.7%)であった。

施設ごとの内訳は、大学病院 44 例(5 施設)、市中総合病院 95 例(5 施設)、単科精神科病院例:38 例(4施設)であった。

初診時のパニック障害の病型は、

広場恐怖をともなうパニック障害	23 例 (13.0%)
広場恐怖を伴わないパニック障害	113 例 (63.8%)
パニック発作のみ	40 例 (22.6%)
パニック障害の既往のない広場恐怖	1 例 (0.6%)

であり、Psychiatric Status Rating(PSR)は平均 4.71(S.D.=0.99)であった。

受診形態は、初発例が 79 例、再発例が 30 例、転医例が 68 例であった。

他の精神疾患の併存が45例に認められた。

F1: アルコール関連障害3例
F2: 妄想性障害1例
F3: うつ病エピソード9例、気分変調症1例
F4: 強迫性障害1例、適応障害2例:社会不安障害1例、全般性不安障害19例、解離性障害2例、身体表現性障害2例
F5: 神経性無食欲症1例、
F6: 境界性パーソナリティー障害1例、情緒不安定性パーソナリティー障害1例、受動攻撃性パーソナリティー障害1例

<治療継続率>

初診直後より、高率に治療からの脱落がみとめられ、初診直後に 27.0%の脱落がみとめら

れ、12ヶ月後の治療継続率(転医・終結例を含む)は 55.7%であった。(図1)。脱落群と継続群に、性別、年齢、過去の受診歴の有無、初発・再発・転医の違い、併存する精神疾患の有無で、有意な差は認められなかった。パニック発作のみの例では治療脱落率が高かったが、その他のパニック障害の病型の中に有意な差は認められなかった。

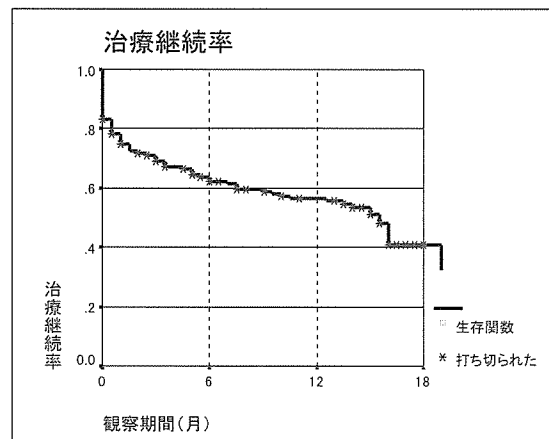


図1. 治療継続率

抗うつ薬を使用している群では、使用していない群と比較して、治療継続率が高く、使用用量とも相関が認められた($p=0.0081$) (図2)。

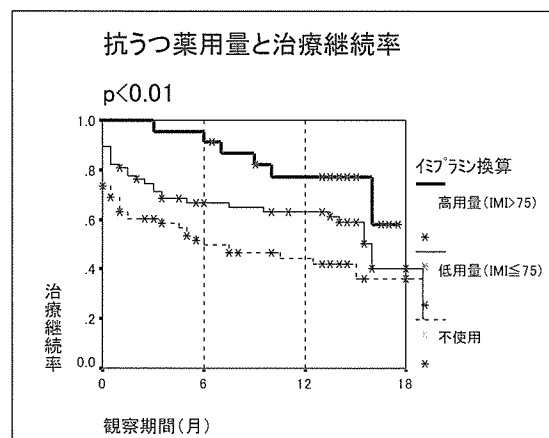


図2. 抗うつ薬の使用と治療継続率

ベンゾジアゼピン系抗不安薬との関連では、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を使用している

群のほうが治療継続率が高く、使用用量とも相関があった ($p=0.001$) (図3)。ベンゾジアゼピン系薬物の種類(長期作用型・短期作用型)では明らかな差は認められなかった(図4)。ベンゾジアゼピン類の頓服使用の有無と治療継続率は有意な差がなかった。

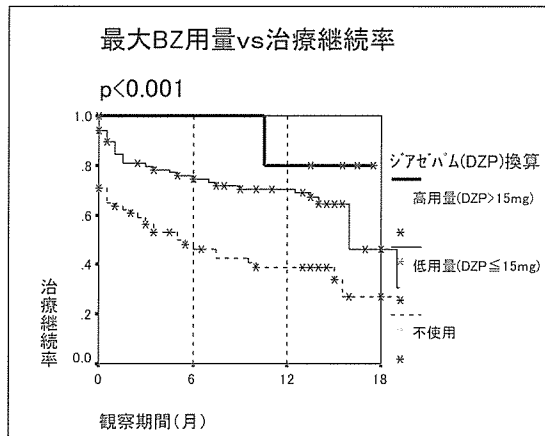


図3. 抗不安薬の使用と治療継続率

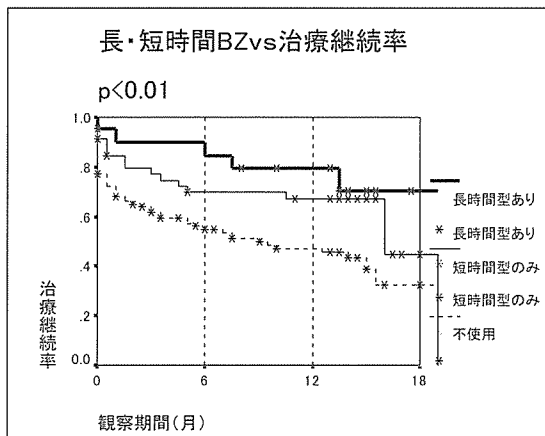


図4. 抗不安薬の種類と治療継続率
(長時間作用型 対 短時間作用型)

パニック障害の症状発現からの期間が長いほど、治療継続率は高い傾向にあった(図5)。

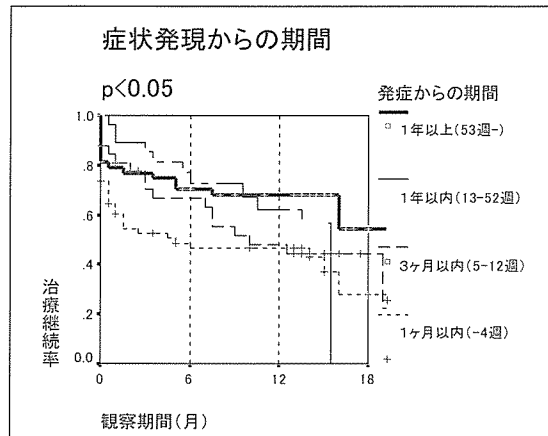


図5. 症状発現からの期間と治療継続率
<治療転帰>

寛解を $PSR \leq 2$ と定義して、治療転帰に関する Kaplan-Meier の生存分析を行った。寛解までの平均所要期間(罹病期間)は 12.8 ヶ月(95%信頼区間:11.3-14.2 ヶ月)、中央値は 14.0 ヶ月であった。寛解率は低く、6ヶ月経過の時点で 26.6%、1年経過後も 43.5%に過ぎなかった(図6)。

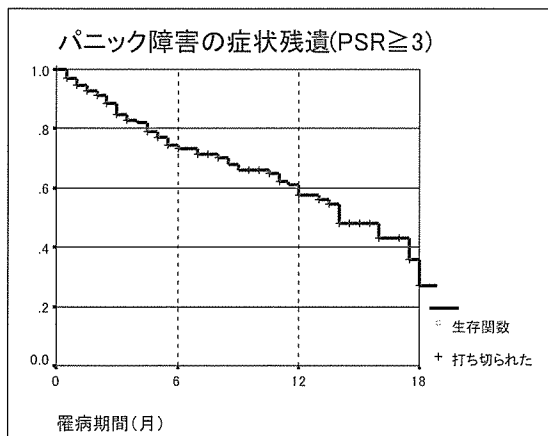


表6. 観察期間中の罹病期間(非寛解期間)

性別、年齢、パニック障害の病型、症状が発現してからの期間は、いずれも、寛解までの期間の有意な予測因子にはならなかった。パニック障害以外の精神疾患を併存している場合、有意に寛解率が低かった ($p=0.041$) (図7)。

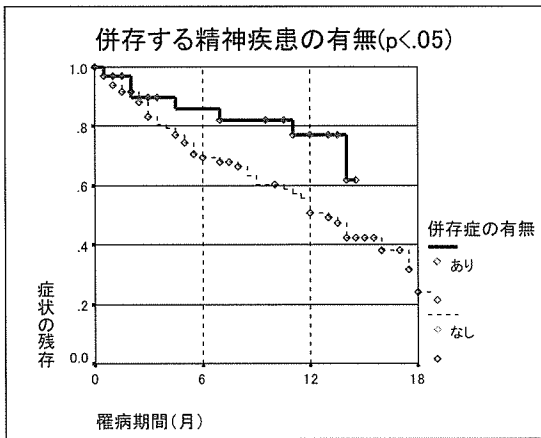


図7. 精神疾患併存とパニック障害の症状の残存

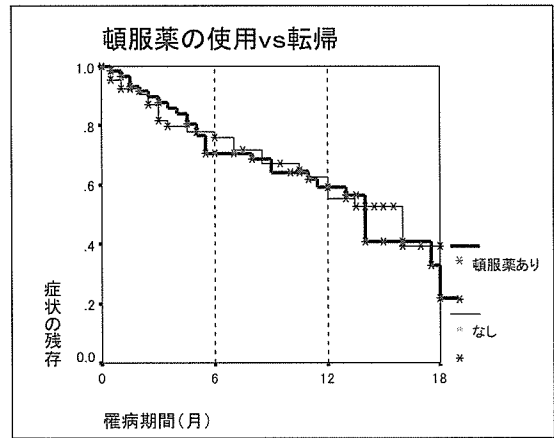


図10. ベンゾジアゼピン系抗不安薬の頓服使用の有無と転帰

抗うつ薬の使用の有無・使用容量、抗不安薬の有無・使用容量、頓服薬使用の有無と寛解率には有意な関連は認められなかった(図8-10)。

経過観察期間に施行された治療は薬物療法が大多数で、心理・社会的治療法はごく少数であり、統計処理を行えるほど十分なサンプルに達しなかった。

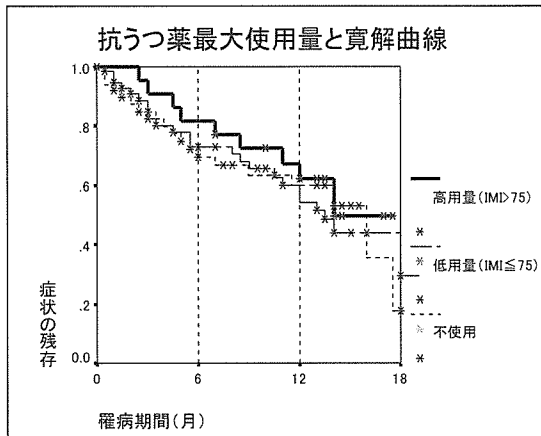


図8. 抗うつ薬の使用と寛解 (p=0.75)

D. 考察

パニック障害の治療継続と転帰について調査した。治療脱落率が高く、エビデンスにもとづいた心理社会療法（特に認知行動療法）の施行率は極めて少なく、受診継続群においては不完全寛解が多く見られた。治療期間と薬剤用量は正の相関関係にあり、「治療効果が得られないために用量を増やす」という医師の態度を反映していると考えられた。治療継続率と治療寛解率を高める工夫が急務である。薬物療法では寛解に至る率が低く、海外で実証のある認知行動療法など、心理社会的治療の導入が重要と考えられた。

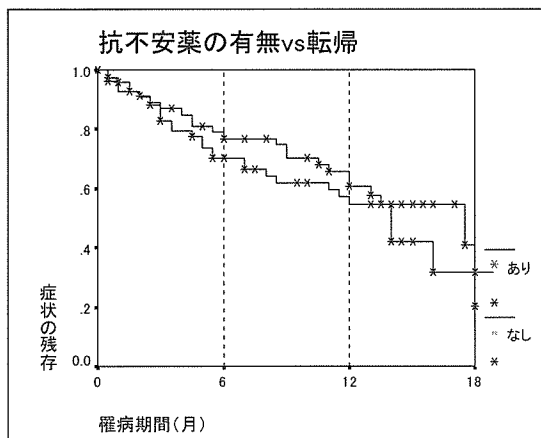


図9. 抗不安薬の使用と寛解

本研究の限界としては、今回の調査対象施設をかねてからこの調査に関心を抱いていた研究者の協力が得られる施設を対象としたため、サンプリングの代表性に問題がある。ただし、調査対象となった施設の地域や病院の形態（大学

病院、総合病院、単科精神科病院）は比較的偏りなく選ばれている。対象施設に診療所が含まれていない点は問題である。また、調査がカルテ・レビューによる後ろ向き調査であり、転帰の評価も PSR という比較的簡便な尺度を用いているために、データの信頼性の問題がある。

しかしながら、本データは本邦では数少ない多施設におけるパニック障害のフォローアップ研究であり、パニック障害の傾向を踏まえて今後の治療ガイドライン策定には重要な基礎資料になると考えられる。

E. 結論

パニック障害は早期から治療脱落率が高く、初診直後に 27.0%が脱落し、12ヶ月後の治療継続率は約 55.7%である。一方、寛解にいたる率は1年後でも約 40%であることが naturalistic study で示された。

エビデンスにもとづいた心理社会療法（特に認知行動療法）の施行率は極めて少なく、受診継続群においては不完全寛解が多く見られた。治療継続率と治療寛解率を高める工夫が急務である。そのために、適切な心理教育の方法の確立や、治療早期から当初から十分量の薬剤を処方したり、また、薬物療法以外の治療法（特に認知行動療法）の導入が重要と考えられた。

F. 健康危険情報：特記事項なし

G. 研究発表：なし

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

-
- ⁱ Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR, Keller MB. Chronicity relapse and illness – course of panic disorder, social phobia and generalized anxiety disorder: findings from men and women from 8 years of follow-up. *Depression and Anxiety* 17: 173-9, 2003
 - ⁱⁱ Scott EL, Pollack MH, Otto MW. Clinician response to treatment refractory panic disorder. *J Nerv Mental Dis* 187(12), 755-7, 1999
 - ⁱⁱⁱ 渡邊壮一郎, 大坪天平, 田中克俊ほか. パニック障害の6年転帰調査 retrospective study. *昭和医学会雑誌* 61(3), 340-350, 2001
 - ^{iv} *Keller MB, et al. The longitudinal interval follow-up evaluation. *Arch Gen Psychiatry* 44:540-548, 1987

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

パニック障害を主とするストレス関連疾患に関する医療実態の調査

分担研究者 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

研究協力者 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

研究要旨

今年度は、1)メンタルヘルス関連に勤務する医師に対するアンケート調査の継続と解析、2)今までに集積したデータの解析、3)治療の質を改善する仕組みについての医療経済学的検討、4)パニック障害に対する短期治療プログラムの開発と試行、を行った。

これらの結果から、1)日本の医療制度はアクセスを良くすることを優先していること、2)質の向上を図る仕組みがないこと、3)医師などの治療提供者にとっては治療の終結という発想がないこと、4)不安障害を専門にする医療機関が存在し得る経済的基盤がないこと、がわかった。

患者が来れば来ただけ診る、今ここで患者の求めることに応じる、明日がどうなるかはわからないし計画もない。来てくれればそれだけ収入になるし、患者自らに治療を中断するならそれも良い、では治療の質の改善はおぼつかない。現在の診療報酬制度の原則(Pay for service)から離れた医療システムが必要だと考えられた。

A. 研究目的

- 1) “パニック障害”と“患者中心の医療”が“不安中心の医療”を作り上げる

パニック障害のようなストレス関連障害の最大の問題点は患者主体の疾患であることである。どの程度の重症度の時に、いつ、どこで、どのような治療を、いつまで行うか、どこまで良くなれば良いか、の全てを患者が決めることができる。パニック障害はその良い例である。パニック発作が起こったときに、患者は援助を探し、医療機関を受診する。かかりつけの医療機関があれば、そこに電話したり、頓服薬を服用したり、受診したりする。連絡がとれなければ救急車も呼ぶ。どの程度の症状の時に、いつ、どの医療機関やサービスを受けるかは患者が決めることになる。そして、パ

ニック障害などのストレス関連疾患は全般に、不安や心配が強く、そしてその不安や心配は自己責任に対する恐怖と関連している。自己責任で自分の運命を決ずると考えると、間違ったらどうしようと不安になり、専門家に頼ることになる。ストレス関連疾患とは患者が不安や心配、うつなどの不快な情動によって実際の行動が支配されている状態である。そのため、理性が十分あっても、実際の行動の選択は不合理なものになる。

近年は医療消費者である患者の主体的な意思が中心におかれる“患者中心の医療”が医療改革の基本的な理念であるとされるようになった(平山佳伸, 2005)。これは、“患者は医師の言うことを素直に聞いていればいいのだ”という思想に基づいた従来の「医師中心の医療」に対立する

概念である。医療提供者側は、患者の幸福と満足を追求することが医療の本質であると考え、患者の立場に立って医療を実践することになる。患者側からみれば、患者自身が医療情報(疾患・治療情報)を身につけ、治療法や医療機関を選択し、積極的に自分の治療に関与していくことになる。

パニック障害のような不安や心配が中心である疾患と、“患者中心の医療”が結びついた場合、そして医療費のような治療を受けるときにかかるコストを度外視したときに、いくつかの不本意なことが起こる可能性がある。患者中心の医療とは、極端に言えば、どの程度の重症度の時に、いつ、どこで、どのような治療を、いつまで行うか、どこまで良くなれば良いか、の全てを患者が決める、医療提供者は患者の判断に従うだけだ、ということになる。パニック障害のような患者はこのような判断を合理的に行うことが難しい。パニック障害のような状態にあるときに、患者は、“患者中心”であるというよりも、“不安中心”の行動を取ることになる。パニック障害のような疾患から回復することが、“不安中心”の行動から、本来の個人の価値中心の行動になること、であるとすれば、“患者中心の医療”になることが、回復を妨げることになる。さらに、医療への良いアクセスが加わればもっと困った事態を考えることができる。すなわち、患者が都合の良いときに、いつでも、どこでも、どんな状態の場合でも、金や時間などのコストへの考慮無しに患者が求める医療サービスが受けられるようになっていけば、“不安中心の医療”が現実として可能になる。この世に無料サービスは本来存在しない。患者の自己負担がない医療サービスの場合も、その費用は健康保険などが支

払っている。患者は回復しないまま、健康保険という医療資源が無駄遣いされることになる。

このような懸念は空想のものではない。医療経済的な研究はパニック障害のような身体症状が前面に現れる精神疾患をもつ患者は身体疾患を心配するためにあちこちの医療機関を受診し、結果的に無駄な医療費が使われることになることを示している(Roy-Byrne, Russo, Cowley, & Katon, 2003)。

日本の医療の意思決定システムは、どのような目的のために、どのようなサービスを、誰が、いつ提供するのか、に対する系統的な検討、すなわちグランドデザインの検討をしてこなかった。精神科の場合、認知症や統合失調症、発達障害などについては、地域医療やリハビリテーションに関するモデルが存在し、個別の医療機関や地域が取り組んでいる例がある(末安民生, 2005; 名越究, 2006; 齊藤万比古, 2006)。生活習慣病についても地域保健活動がある。一方、パニック障害のようなストレス関連疾患については、そのような検討が行われた形跡はない。実際の所、諸外国を見ても成功したモデルが少ないため、検討の方向性がわからないことも理由であると思われる。成功の例としては、患者側による不要な受診と専門家による不要な高度医療の提供をコントロールすることで、医療費を減らし、患者の満足につなげたモデルは、Cummingsらによる“統合的な行動医学”モデル(Integrated Behavioral Healthcare)程度である(Cummings, 2001)。

一般的には、医療技術が高度化すればするほど医療費が上がるということがわかっている(兪, 2006)。精神科の場合は、新たな症候群が提唱されればその分、新たな患者群が生じる。新たな

専門家や治療法が導入されれば、以前に諦めた患者が再び受診したり、複数の医療機関を受診するようになり、医療費が上がる。このような現象が1980年以降の日本以外の先進国で起こり、医療費が高騰することになっている。

日本の医療の意思決定システムは、グランドデザインに触れることなく、価格調整によって医療システム全体の価格と提供内容のバランスを計ってきた。費用が高騰したり乱用されている医療行為や不要とされる医療行為の価格を引き下げ、政治的に必要性が高いとされる医療行為の価格を引き上げる、というようにしてきている。この結果、OECD諸国の中でもっとも低い国民一人当たり医療費を実現することができている。日本の診療報酬制度はPay for serviceシステムであり、医療行為に対する価格は全国共通の公定価格である。医療機関同士は価格競争ができない。一方、患者数の上限はない。結果として、できるだけ多くの患者が集まるように、多くの医療行為をするように動機づけられ、地域の中で他の医療機関との間で患者獲得のために競争している。患者サービスとして、患者を“様”づけしたり、待ち時間を減らすように努力したり、外来受付時間を延ばしたりしているのは、こうした理由による。

これらの努力から落ちているのは、治療のアウトカムの改善など医療内容の品質保証に対する工夫である。表1に日米の比較を示す。日本の医療提供者は、米国と比べるとできるだけコストをかけずに多くの患者に多くの医療行為をしようとしていることがわかる。コスト削減の原動力になっているのが、低いマンパワーである。MRIは多いが、これは人手をかけずに診療報酬収入の増加

に結びつけることができるからである。米国のマネジドケア会社は医療内容や品質をチェックしてくるので、根拠の薄い検査はできない。

2) 必要な対処

まとめると、パニック障害のようなストレス関連疾患をもつ多数の患者に対する安くて適切な治療が必要とされることになる。言い換えれば、これからの課題は、高度かつ高価な医療技術を開発することではなく、既存の技術をどのように提供し、品質を保証し、そしてその開発と維持に要する費用をどう負担するかを検討することである。これからの医療技術は治療効果が優れているだけでなく、医療費全体や社会が負担するコストを軽減することができるものである必要がある。日本の医療システムの経済的側面は薬品会社を除いて研究開発費を負担することをしなかった。診療報酬制度には研究を行うことに対する配慮は実務としても理念としても存在しない。厚生労働科学研究費のような研究費はあるが、これは何かからの新発見を伴う新治療の開発に向けられている。既存の技術の改善や品質保証には向かない。車に例えれば、車のエンジンや操舵、ITシステムの新技术に開発費を投入するよりも、補修整備業の品質保証に開発費を投入する方が、最終的な車の品質は上がるのである。

この研究は有病率や受診率が高いストレス関連疾患に対して治療アウトカムの面でもコストの面でも適切な医療を提供できるようにするためのモデルを提示することを目的とする。日本の現状を反映するデータを得るために、日本の医療提供者の医療提供行動を調査した。また、パニック障害に対する短期間治療プログラムの開発、試行を行った。