

平成 16 年度～18 年度
厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

パニック障害の治療法の最適化と
治療ガイドラインの策定に関する研究

総括・総合研究報告書
主任研究者 熊野宏昭

平成 19 (2007) 年 3 月

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金
パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

(順不同、敬称略)

主任研究者

熊野 宏昭 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 助教授

分担研究者

佐藤 典子	国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 部長
岡崎 祐士	東京都立松沢病院 院長
佐々木 司	東京大学保健センター精神科 助教授
平安 良雄	横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門 教授
穂吉 條太郎	大分大学医学部脳・神経機能統御講座 助教授
塩入 俊樹	新潟大学医歯学総合研究科精神医学分野 助教授
井上 雄一	財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部 部長
長澤 達也	金沢大学大学院医学系研究科脳医学専攻脳情報病態学 助手
坂野 雄二	北海道医療大学心理科学部臨床心理学科 教授
竹内 龍雄	帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科 客員教授
野村 忍	早稲田大学人間科学学術院 教授
大野 裕	慶應義塾大学保健管理センター 教授
原井 宏明	独立行政法人国立病院機構菊池病院臨床研究部 部長
清水 栄司	千葉大学大学院医学研究院神経情報統合生理学 教授
久保木 富房	医療法人秀峰会楽山病院 院長
貝谷 久宣	医療法人和楽会 理事長

研究協力者

吉内 一浩	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 特任講師
瀧本 稔之	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 助手
坂本 典之	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
大谷 真	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
西川 將巳	川村女子学園教育学部 教授
境 洋二郎	福島県立医科大学医学部精神医学・心身医学
大西 隆	国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部
吉田 栄治	医療法人和楽会赤坂クリニック 院長
谷井 久志	三重大学医学部精神神経科学講座
田原 洋輔	三重大学医学部精神神経科学講座
梶木 直美	三重大学医学部精神神経科学講座
西村 幸香	三重大学医学部精神神経科学講座

西田 淳志	三重大学医学部精神神経科学講座
梅景 正	東京大学保健センター精神科 講師
音羽 健司	東京大学保健センター精神科
栃木 衛	東京大学保健センター精神科
大渕 俊幸	東京大学保健センター精神科
菅谷 渚	早稲田大学人間科学部
安田 新	医療法人和楽会
井上 顕	医療法人和楽会
早野 富美	横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門
浅見 剛	横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門
北村 秀明	新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 助手
阿部 亮	新潟大学大学院医歯学総合研究科
駒田 陽子	財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部
難波 一義	財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部
岡 靖哲	財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部
対木 悟	財団法人神経研究所附属睡眠学センター研究部
菊知 充	金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学 助手
木谷 知一	石川県立高松病院 医員
花岡 昭	石川県立高松病院 医員
吉田 菜穂子	早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構 助教授
ダグラス・イームス	東京サイバークリニック 所長
井澤 修平	早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構 助手
河合 隆史	早稲田大学大学院国際情報科学研究科
中奥 文	早稲田大学人間科学学術院
山崎 恵	医療法人和楽会
李 在麟	早稲田大学大学院国際情報科学研究科
太田 啓路	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
柴田 隆史	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
山添 崇	早稲田大学大学院国際情報通信研究科
小林 圭介	千葉大学医学部附属病院
小松 英樹	千葉大学医学部附属病院
伊豫 雅臣	千葉大学大学院医学研究院精神医学 教授
花田 浩昭	大分大学医学部精神神経医学教室
加藤 忠史	理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームリーダー
垣内 千尋	理化学研究所脳科学総合研究センター
五十川 浩一	大分大学医学部精神神経医学教室 講師
堤 隆	大分大学医学部精神神経医学教室 助手
樋口 輝彦	国立精神・神経センター武藏病院 院長

越野 好文	金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学	名誉教授
陳 峻文	東海女子大学人間関係学部	講師
横山 知加	三重大学医学部精神神経科学講座	
高橋 千佳	帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科	
藤澤 大介	慶應義塾大学	
橋本 直樹	北海道大学	
大塚 耕太郎	岩手医科大学	
今村 弥生	浦河赤十字病院	
上原 久美	横浜市立大学	
岡崎 大介	北海道立向陽ヶ丘病院	
奥川 学	関西医科技大学	
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 創一郎	慈圭会慈圭病院	
佐藤 玲子	横浜市立大学	
高橋 克昌	東京都立松沢病院	
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	
諸隈 一平	高知大学	
山之内 芳雄	藤田保健衛生大学	
吉岡 知子	高知県立芸陽病院	
和気 洋介	倉敷中央病院	
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
大内 清	ハートフル心療内科	
橋本 加代	独立行政法人国立病院機構菊池病院	臨床研究部
尾澤 敬一郎	独立行政法人国立病院機構菊池病院	臨床研究部
野口 由香	名古屋市立大学医学部精神科	
増田 曜彦	ネバダ大学レノ校	

目 次

I. 総括総合研究報告書

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドライン	1
熊野宏昭	

II. 総合研究報告書

1. パニック障害の脳機能異常の認知行動療法・薬物療法による正常化 -PET を用いた機能的脳画像解析-	11
佐藤典子、熊野宏昭、久保木富房、貝谷久宣、西川将巳、坂本典之、境 洋二郎、 大西 隆、吉田栄治	
2. パニック障害の疫学・脳画像・ゲノム研究	22
岡崎祐士、西村幸香、谷井久志、井上 顕、田原洋輔、梶木直美、 西田淳志、貝谷久宣	
3. パニック障害の感受性遺伝子探索と症状の季節性変動に関する研究	31
佐々木 司、谷井久志、音羽健司、大渕俊幸、梶木 衛、梅景 正、野村 忍、 菅谷 渚、梶吉條太郎、清水栄司、貝谷久宣、吉田栄治、安田 新、 井上 顕、岡崎祐士	
4. パニック障害における MRI 形態解析研究	36
平安良雄、早野富美、浅見 剛	
5. パニック障害の遺伝・行動・脳画像研究	43
梶吉條太郎、花田浩昭	
6. パニック障害の自律神経調節と ¹ H-MRS を用いた脳内グルタミン酸に関する研究	47
塩入俊樹、北村 秀明、阿部 亮	
7. パニック障害の睡眠生理・生体リズムに関する研究	59
井上雄一、駒田陽子、難波一義、岡 靖哲	
8. パニック障害に対する定量脳波解析による検討	74
長澤達也、菊知充、木谷知一、花岡 昭	
9. パニック障害患者の日常生活における自覚症状および生理機能の評価	80
熊野宏昭、坂本典之、瀧本禎之、吉内一浩、久保木富房、貝谷久宣	
10. パニック障害に対する認知行動療法の効果	88
坂野雄二、陳 峻文	
11. パニック障害患者の QOL とストレス・コーピング	90
竹内龍雄、高橋千佳	
12. パニック障害エクスポート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	96
野村 忍、ダグラス・イームス、井澤修平、貝谷久宣、河合隆史 山崎 恵、吉内一浩、吉田菜穂子、李 在麟	

1 3. 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	105
清水栄司、小林圭介、小松英樹、伊豫雅臣	
1 4. パニック障害の受診経路・サービス利用・転帰に関する多施設研究	114
大野 裕、藤澤大介、橋本直樹、大塚耕太郎、今村弥生、上原久美 岡崎大介、奥川 学、加藤隆弘、菊地沙耶、小泉弥生、佐藤創一郎 佐藤玲子、高橋克昌、高橋知久、館農 勝、土田和生、吹田恭子 森 貴俊、諸隈一平、山之内芳雄、吉岡知子、和氣洋介：所属は平成19年3月現在	
1 5. 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	126
原井宏明、William T. O'Donohue、増田暁彦、大内 清、橋本加代 岡嶋美代、尾澤敬一郎、野口由香	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	138

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

主任研究者 熊野宏昭 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学助教授

研究要旨

1. 研究目的

本研究では、代表的なストレス性精神障害のパニック障害に対して、薬物療法、心理学的治療法、医療システムの最適化と、治療ガイドラインの策定を行うことが目的である。

2. 研究方法

第1～2年度で、発症や維持及び病勢と関わる身体的・心理的要因、医療システムの研究、先行研究の系統的レビューを行い、第3年度に治療ガイドラインを完成させる。

3. 研究結果・考察

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

心理行動要因：認知行動療法に対する治療反応性に血清 BDNF、損害回避傾向、神経症性傾向が関連していることや、認知行動療法での症状改善と自分の感情状態を客観視する能力に関係があると考えられる左背内側前頭前野の糖代謝増加の関連が見いだされた。

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

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

4. 結論

本研究では、神経系の機能・構造異常、遺伝学的検討のどちらにおいても世界的な知見が得られ、今後の研究発展の基礎が築かれた。その一方で、わが国の臨床レベルや治療システムには問題が多く、特に認知行動療法の利用可能性が非常に低いことが明らかになった。そこで、先行研究と3年間の研究成果に基づき、プライマリケア用の治療ガイドラインと、専門的治療用のマニュアルを完成させた。

分担研究者氏名：所属施設・職名

久保木富房：医療法人秀峰会楽山病院院長
穂吉條太郎：大分大学医学部脳・神経機能
統御講座助教授
井上雄一：財団法人神経研究所附属睡眠学
センター研究部部長
大野 裕：慶應義塾大学保健管理センター
教授
岡崎祐士：三重大学医学部精神神経科学講
座教授
貝谷久宣：医療法人和楽会理事長
坂野雄二：北海道医療大学心理科学部臨床
心理学科教授
佐々木司：東京大学保健センター精神科助
教授
佐藤典子：国立精神・神経センター武藏病
院放射線診療部部長
塩入俊樹：新潟大学大学院医歯学総合研究
科精神医学分野助教授
清水栄司：千葉大学大学院医学研究院神経
情報統合生理学教授
竹内龍雄：帝京大学医学部附属病院市原病
院精神科教授
長澤達也：金沢大学大学院医学系研究科脳
医科学専攻脳情報病態学助手
野村 忍：早稲田大学人間科学学術院教授
原井宏明：独立行政法人国立病院機構菊池
病院臨床研究部部長
平安良雄：横浜市立大学大学院医学研究科
精神医学部門教授

A. 本研究の目的

パニック障害とは、突然的な不安発作を
くり返し、その結果、また発作が起こるの
ではないかと常に心配し（予期不安）、外
出や乗物の利用ができなくなる（広場恐怖）精神疾患である。その罹患率は1～3%
と非常に高率であり、思春期以降の労働人
口での発症が多い。そして、予期不安や広
場恐怖の結果、外出できなくなったり仕事
をやめざるを得なくなったりするなど
QOLの低下が著しいが、約半数にうつ病
を伴うことがさらにその傾向を強めてい
る。また、パニック発作には、動悸、呼吸
困難、めまいなどの強い身体症状が伴うた
め、患者の多くは、くり返し救急車を利用
してプライマリケア施設を含む内科や耳
鼻科などの身体科を受診する。しかし、受
診時には発作が治まっていることが多い
ことから診断がつきにくく、年余にわたって
患者の生活が障害されるのみならず、無
駄な医療費が費やされることになる。この
疾患の治療を進歩させ予後を改善するこ
とは、以上のような患者自身のみならず家
族や社会にとっての損失を解消するため
に喫緊の課題である。

本研究は、パニック障害に対して、その
発症や維持に関わる身体的・心理的要因及
び病態の重篤さを反映する諸変数を明ら
かにし、医療機関の利用状況や受診経路を
検討し、これまでの治療研究の系統的レビ
ューを行う。そして、薬物療法及び心理学
的治療法のエビデンスに基づいた選択と
実施を可能にし、質のよい治療を効率よく

提供するための医療システムのあり方を提言し、以上の成果に基づいた治療ガイドラインを策定することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、身体・心理、社会的研究のエビデンスを蓄積しパニック障害の治療を最適化するために、第1～2年度で発症や維持及び病勢と関わる身体的・心理的要因の研究、医療システムの研究、先行研究の系統的レビューを行い、第3年度で治療ガイドラインを完成させる。

身体的要因の検討: 神経系の機能異常と遺伝要因の関与に焦点を絞り、先天的脆弱性及び病勢のそれぞれを反映する要因の明確化、薬物療法と認知行動療法の効果に関わる要因の解明を行なう。具体的には、ポジトロン CT (PET)、核磁気共鳴画像 (MRI)、機能性 MRI (fMRI)、脳波、光トポグラフィー (NIRS)、さらには NIRS と圧受容体感受性反射の相関指標などによって、神経系の機能異常とそれが薬物療法や認知行動療法によって変化するパターンを明らかにする。さらには、遺伝子の相関・連鎖研究と一卵性双生児不一致法による遺伝学的な検討によって感受性遺伝子の検索を行い、いくつかの候補遺伝子に関して、生活習慣や脳機能との関連の検討を行う。

心理的要因の検討: 認知行動療法 (CBT) の治療機会の限定というわが国のパニック障害の臨床における大きな問題点を鑑み、以下の検討を進める。CBT (個人用・

集団用) マニュアルの作成。CBT の治療効果の検討と、神経学的・心理的変数に及ぼす効果の検討。さらに治療への反応性に関わる生物学的・心理学的要因の検討。バーチャルエクスピージャシステムの完成とその効果の検証。

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

治療ガイドラインの策定: 上記全ての研究成果に基づいて、以下を狙いとする治療ガイドラインを策定する。①プライマリケアでパニック障害に関心を持った医師に基本的情報を提供する。②パニック障害 (少なくともその認知行動療法) を専門にしていない精神科医・心療内科医・心理士などが、専門的治療を行う際の「ツール」を提供する。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、各省庁発表のヒトゲノム・遺伝子解析研究、疫学研究、臨床研究に関する倫理指針に則ってプロトコールを作成し、研究実施の各施設において倫理委員会で承認を受けた。さらに、実施時に文書によるインフォームドコンセントを得た。個人情報は管理責任者のもとで厳重に保管し保護する体制を取った。

C. 研究結果

身体的要因: ①脳機能研究 (PET, fMRI、

NIRS、脳波)によるパニック神経回路(扁桃体、海馬、腹側前帯状回、視床、延髄、中脳水道周辺灰白質(PAG))の賦活と、左前頭前野、背側前帯状回の機能低下、脳構造研究(MRI)による右扁桃体・島、背内側前頭前野から背側前帯状回、後帯状回などの体積減少が示された。②検査前1ヶ月間にパニック発作を1回以上経験した群で前頭外側の血流低下が大であった。一方、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。③CBTにより両背内側前頭前野の糖代謝が亢進し、左側の糖代謝亢進と予期不安・広場恐怖の改善の関連、及びPAG近傍の糖代謝低下とパニック発作頻度の低下に関連が示された。さらに治療後のみで、左内背側前頭前野と縫線核周辺部位の糖代謝の間に正の相関が認められた。④ロキセチンによる薬物療法の前後での予備的解析で、右扁桃体の糖代謝に低下(正常化)傾向、右島の糖代謝に増加(正常化)傾向あり(PET)。⑤扁桃体から視床下部を介した自律神経調節に対する前頭前野の関与が不十分(圧受容体反射・NIRS)。⑥睡眠中の体動頻度増加が軽症例でも認めら、睡眠障害が重症度に依存して発生(ポリソムノグラフィ)。⑦日常生活下で11名の患者の32回の発作時的心電図データが得られたが、不整脈は認められず(生態学的経時的評価法)。⑧遺伝子の相関・連鎖研究で、患者約700例を対象に全ゲノ

ム関連解析のデータから得られた100以上の候補遺伝子群について、確認サンプルを用いた絞込みを進行中。⑨COMT遺伝子多型、NPSR遺伝子多型(男性のみ)で、有意差あり。⑩一卵性双生児不一致例と健常者のMRIの比較により、2人共で海馬傍回の体積減少と患者のみで左上前頭回の体積減少あり。

心理行動要因：①個人CBTプログラムには反応が非常に良好であったが、その治療成績の解析によって、エクスポートージャ法が回避行動の減少、重症度の緩和、状態不安の減少に、認知の修正が状態不安の減少に有効であった。②集団CBT参加者の治療完遂率が9割を越え、半数程度が良好な治療反応性を示した。そして反応不良例は、脳由来神経栄養因子(BDNF)が低く、性格質問票の損害回避と神経症性傾向が高かった。③バーチャルリアリティを利用した治療システムを構築し、4例で十分な改善を確認。

治療システム：①精神科専門施設の調査の結果、60%以上が精神科専門機関受診前に別の機関に受診しており、初期治療では抗うつ薬の使用は概ね半数以下、CBTの実施は5%未満に止まった。②クリニックなどの診療実態の調査の結果、一般内科向と専門クリニック向けの2種類のマニュアル作成が望ましいと考えられた。

ガイドライン：①初年度に、プライマリケア医を対象にした「治療ガイドライン試案」を作成した。②最終年度に、上記試案の改訂版を作成した(表1)。③プライマリケア医

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

D. 考察

上記の結果の項で示したように、身体的要因、心理行動要因、治療システム、治療ガイドラインのそれぞれに関して立案した研究計画の多くが実行に移され大きな成果が上がった。

当初の計画で実施できなかったものは、健常者を対象にした有病率などを含む疫学調査と、薬物療法とCBTのランダム化比較試験の立ち上げの2つである。前者に関しては、人的・経済的資源の不足のために研究開始後間もなく中止にした。後者に関しては、本研究開始後、わが国ではCBTの標準化の問題を先に解決することが必要と考えられたため先送りした。そのため、個人・集団CBTの治療経験を重ね、両者のマニュアル化を治療ガイドライン作成のひとつの眼目にして作業を進めた。

スタートしたが結論まで至らなかつたのは、治療前後の脳機能の変化を見る研究と、感受性遺伝子を明らかにし遺伝子多型が治療効果に及ぼす影響を見る研究である。これらは、現在進行中であり前途有望な結果も得られているため、ぜひ今後も研究を継続していきたいと考えている。

その一方で、現在までに、以下に示すよ

うなパニック障害の本質に迫る世界で初めての知見が数多く得られた。

恐怖条件づけに関する多くの動物実験のデータを元に、Gormanら（Am J Psychiatry, 2000）は、扁桃体を中心とした「恐怖ネットワーク」の過敏性と高次中枢によるコントロール不全をパニック障害の神経解剖学的モデルとして提唱した。従来このモデルを患者で実証した報告はなかったが、PET、fMRI、脳波、NIRS、MRIなどを用いて、恐怖ネットワークに含まれる多くの部位や、それと密接に関わる前頭前野や前帯状回が実際に異常な活動や構造を示すこと、そして、病態の変化や治療の前後でそれらの活動が変化することを明らかにした。一方、Coplanら（Biol Psychiatry, 1998）は、恐怖ネットワークが状況依存性のパニック発作に関与し、PAGを中心としたネットワークが自発性のパニック発作に関わるとする「パニック神経回路」のモデルを提唱した。これに関するも、PETで治療前のPAGに糖代謝亢進が見い出された。さらに、前頭前野の機能低下に関しては、最近の発作によって外側部の血流反応性が落ちることや、家族歴のある者では内側部の血流反応性が低いことが明らかになった。そして、認知行動療法が同部位（特に左側）の糖代謝に変化を引き起こしたことは、薬物療法による予備的な結果が右の扁桃体と島の代謝をそれぞれ低下・上昇させたことと比較した場合に、認知行動療法が薬物療法とは異なった機序で脳に治療的な変化を及ぼす可能性を

示している。

一方、遺伝的要因の検討に関しては、患者約 700 名という世界最大のサンプルを得て相関・連鎖研究を進めているが、それと並行して、すでにいくつか病態に関与する可能性のある遺伝子多型（COMT 発現が少なくカテコラミンを十分分解できない多型が多い等）の差も見いだされた。

心理行動要因に関しては、CBT に対する治療反応性に、血清 BDNF、損害回避傾向、神経症性傾向が関連していることや、CBT での症状改善と、自分の感情状態を客観視する能力に関係があると考えられる左背内側前頭前野の糖代謝増加の関連が見いだされた意義は大きい。

行政的意義の面からも、以下の 2 つの大きな成果が上がった。まずは、精神科専門施設においても、エビデンスに基づいた治療（抗うつ薬による薬物療法、認知行動療法）の実施が非常に不十分であることが明らかになったことである。そのことからは、早期の専門的治療の標準化と、寛解を念頭に置いた治療ガイドラインの策定が重要と考えられた。そこで、本研究班では、先行研究のレビューと、上記の身体的要因・心理行動要因の研究成果、そして多くの専門家のコンセンサスを基にして、プライマリケア用の治療ガイドラインと、専門的治療用のマニュアルを策定した。この活用によって、わが国のパニック障害の臨床レベルが底上げされることが期待されるが、その検証のためには、数年後に再度、今回行ったものと同様の、「精神科専門施設の初

診パニック障害患者を対象にした受診経路や初期治療に関する調査」を行うことが望ましいと考えている。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

該当するものなし。

G. 研究発表

各分担報告書を参照のこと。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし。

表 1. パニック障害の治療ガイドライン

厚生労働省こころの健康科学研究事業「パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定に関する研究班（主任研究者：熊野宏昭）」竹内龍雄、大野裕、貝谷久宣、越野好文、樋口輝彦

対象：プライマリケアで診療を行う一般医

疾患：広場恐怖を伴うパニック障害（中等度以上の症状をもつ急性期の症例）

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

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

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

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

4. 精神療法

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

5. 専門医への紹介

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

表2.『パニック障害のプライマリケアから専門的治療まで（仮題）』構成

第1章 パニック障害の基本（熊野宏昭、久保木富房）

パニック障害の基本的解説、本ガイドラインの目的や使用法

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

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

第3章 診断と評価（谷井久志、梶木直美、西村幸香、貝谷久宣、岡崎祐士）

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

第4章 心理教育（横山知加、貝谷久宣）

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

第5章 薬物療法（越野好文）

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

第6章 個人認知行動療法

①エクスピージャ中心の個人認知行動療法（境洋二郎、陳峻文、坂野雄二）

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

②パニック発作症状への対応（岡嶋美代、原井宏明）

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

第7章 集団認知行動療法（小林圭介、清水栄司）

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

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

パニック障害の脳機能異常の認知行動療法・薬物療法による正常化 —PET を用いた機能的脳画像解析—

分担研究者	佐藤典子	国立精神・神経センター武藏病院放射線診療部部長
	熊野宏昭	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学助教授
	久保木富房	医療法人秀峰会楽山病院院長
	貝谷久宣	医療法人和楽会理事長
研究協力者	西川将巳	川村女子学園教育学部教授
	坂本典之	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
	境 洋二郎	福島県立医科大学医学部精神医学・心身医学
	大西 隆	国立精神・神経センター武藏病院放射線診療部
	吉田栄治	医療法人和楽会赤坂クリニック院長

研究要旨

本研究の目的は、高解像度 PET 装置を用いて脳内グルコース代謝を測定し、認知行動療法前後と塩酸パロキセチン薬物療法前後の変化を、それぞれ評価することであった。

【研究 1】12 例のパニック障害患者に対し、認知行動療法のみによる治療を 10 セッション施行。治療前後の ¹⁸F-FDG-PET 画像を撮像。ROI 分析を MarsBaR で施行し、各 ROI の糖代謝と PDSS 及びパニック発作頻度との間で順位相関を算出。さらに治療後に糖代謝が亢進した両側背内側前頭前野と有意な相関を示す脳部位を SPM99 によって求めた。【研究 2】患者 6 例をプラセボ群と塩酸パロキセチン群に二重盲検法で割付け、8 週間の薬物治療を行った。薬物治療の前後で FDG-PET 撮像し、脳内グルコース代謝の変化を SPM99 を用いて評価。

【研究 1】左背内側前頭前野の糖代謝の変化率と PDSS の予期不安・広場恐怖の変化率に負の相関が、中脳（PAG 周辺）の糖代謝の変化率と過去 4 週間のパニック発作頻度の変化率に正の相関が認められた。左 BA9 と有意な正相関を示した部位は、治療前では、左尾状核頭部、両側前帯状皮質（BA24）、左外側前頭前野（BA10）、治療後では、尾側中脳と吻側橋の正中部であった。【研究 2】実薬・プラセボ合わせて 5 例と 16 名の健常コントロールを、治療前後別に比較した結果で、治療前に代謝亢進を示した右扁桃体領域が治療後には亢進を示さない一方で、治療前に代謝低下を示した右島領域が治療後には低下を示さなかった。

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

A. 研究目的

パニック障害は、不安障害の代表疾患の一つであり、その生涯罹患率は、1 %から3%と報告されている。パニック障害に罹患することにより、その患者の QOL は低下し、社会的経済的損失も大きい。適切な治療は、患者にとっても、社会にとってもそれらを改善させうることが示されている。パニック障害に対し、抗うつ薬などによる薬物療法が奏効すること、乳酸や二酸化炭素などがパニック障害の主症状であるパニック発作を誘発させることが示されており、脳の機能障害がパニック障害の大きな要因であると考えられている。

パニック障害の治療としては、薬物療法とともに、認知行動療法の有効性も多く報告されており、認知行動療法の方が、治療終了後において、再発がより少ないことも報告され、その発展、普及が望まれている。認知行動療法などの心理療法の神経生理学的効果に関して、最近、関心が持たれているが、未だにこれに関連した報告は少なく、パニック障害に関するものはこれまで報告がない。

また、パニック障害の神経解剖学的仮説として、恐怖条件付けを用いた動物実験などをもとに、扁桃体を中心とした恐怖ネットワークの関わりが想定されている[1-4]。Gorman ら[2]は、扁桃体からの投射先である脳幹や視床下部の神経核の興奮により、パニック発作の多様な症状が生じること、及び、扁桃体が孤束核、視床、前頭前野、前部帯状回、海馬から入力刺激を受けること

想定している。また、Uys ら[3]は、恐怖条件付けに引き続いて観察されるようになる fear-potentiated startle response（恐怖で増強された驚愕反応）とパニック障害の諸症状との類似点を指摘している。一方、治療法が奏功する機序に関しても、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）などの薬物療法は、扁桃体や脳幹、視床下部の興奮を抑えてパニック発作を減少させることにより作用し、認知行動療法は、扁桃体より上流に働き、海馬で生じた文脈性の恐怖条件付けの消去により恐怖症性回避を減少させ、扁桃体に抑制的に作用する内側前頭前野の機能強化により、誤った認知の再構成や異常感情反応を減少させることにより作用するのではないかとされている[2]。しかし、これまで、患者対象の治療研究では、上記仮説（治療前の恐怖ネットワークの関わり、治療による恐怖ネットワークの変化）を実証したものはなかった。

そこでわれわれは、治療前未服薬パニック障害患者 12 名と健常コントロール 22 名を PET（positron emission tomography）によって比較することによって、両側扁桃体、海馬、視床、脳幹（中脳、橋下部、延髄）、小脳において有意なグルコース代謝の亢進を認めた[4]。この結果は、実際のパニック障害患者の病態に恐怖ネットワークが関与していることを示した初めての報告である。そして、次に、約 6 ヶ月間で 10 回の認知行動療法のみによる治療を実施し、治療前後の脳内グルコース代謝の変化を検討したところ、治療に反応した 12 名中 11 名で、

両背内側前頭前野において有意な代謝上昇を認め、右海馬、橋、左吻側前帯状回、左小脳において有意な代謝低下を認めた[5]。しかし、これらの代謝変化がどのような意味を持っているかに関する検討は不十分であった。

本研究の目的は、【研究 1】高解像度 PET 装置を用いて脳内グルコース代謝を測定した結果に基いた ROI 分析を行い、①脳内各部位のグルコース代謝の治療前後における変化と症状指標の変化との相関、ならびに②治療後に糖代謝が亢進した背内側前頭前野（左 BA9、右 BA10 のそれぞれ）と有意な相関を示す脳部位を SPM99 によって求めること、【研究 2】塩酸パロキセチンとプラセボによる二重盲検投与の前後で、同じ PET 装置による脳内グルコース代謝の変化を測定することである。

B. 研究方法

【研究 1】医療法人和楽会赤坂クリニックにおいて、ポスターなどによる研究参加の呼びかけに応じて連絡してきた者の中から、アメリカ精神医学会診断基準 DSM-IV のパニック障害診断項目を満たし、大うつ病、双極性障害、統合失調症、社会不安障害、強迫性障害、外傷後ストレス障害、全般性不安障害、自殺の危険、物質・薬物乱用、人格障害、及び、身体疾患の合併例は除外としたパニック障害患者 14 名を対象とした（Table 1）。そのうち 1 名は PET 検査の 6 日前に抗不安薬を服用したため、さらに 1 名は左利きであったため解析対象から除外

した。残りの 12 名（年齢 29.8 ± 6.24 歳、男性 3 名・女性 9 名）を対象にして、薬物服用のない状態で非発作安静時の ^{18}F -FDG (fluorodeoxyglucose)-PET 画像を撮像した。その後、パニック障害患者に対し、薬物療法を行わず、認知行動療法のみによる治療を約 6 か月間に 10 セッション施行した。その治療は、本研究のために開発したプログラムに則って進めたが、心理教育、リラクセーション法、エクスポートジャー法、選択的注意の振り分け法、自己教示法、自己強化法、思考中断法、認知の再体制化法から構成された。治療後、再び非発作安静時の ^{18}F -FDG-PET 画像を撮像し、有効例 11 例における治療前後の脳内グルコース代謝変化を SPM99 を用いて比較した]。今回は、これまでの研究で、治療前にグルコース代謝の亢進が認められた部位（Fig.1）[4]、と治療前後で変化が認められた部位（Fig.2）[5]に基いて、左右の扁桃体、右海馬、中脳、橋、左小脳、左右の背内側前頭前野（左 BA9、右 BA10）、左吻側前頭前野（BA32）の 9 箇所に ROI を設定し、それぞれのグルコース代謝を MarsBaR[6]によって算出した。そしてそれぞれの ROI のグルコース代謝と、PDSS、過去 4 週間のパニック発作回数、STAI-S、STAI-T、HAM-D を含む症状指標との間で Kendall の順位相関を求めた。さらに、治療前後別に、治療前後で糖代謝亢進が認められた背内側前頭前野（左 BA9、右 BA10）それぞれの ROI の糖代謝と脳内各部位の糖代謝で、有意な正・負の相関を示す部位を SPM99 で明らかにした。

【研究 2】研究 1 と同様の手続きで募集した患者を対象にして、塩酸パロキセチンとプラセボによる 8～10 週間の二重盲検投与を行い、その前後で、研究 1 と同様の PET撮像を行った。現在までに 6 例が導入され 5 名の二重盲検投与が終了したが、今回は予備的な解析として、実薬群、プラセボ群を合わせた 5 名と、健常コントロール群 16 名の比較を、治療前と治療後に分けて行い（コントロール群のデータは同一）、2 つの結果を比較した。なお、5 名の全般改善度は、著明改善が 2 名、中等度改善が 2 名、軽度改善が 1 名という結果であった。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立精神神経センター武藏病院と医療法人和楽会の倫理委員会において承認されている。対象者からは、全例文書によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

【研究 1】

順位相関の結果では、①左背内側前頭前野の糖代謝の変化率と、PDSS の第 2 下位尺度（予期不安・広場恐怖）の変化率に負の相関 ($\tau = -0.473, p=0.033$)、②中脳（PAG 周辺）の糖代謝の変化率と、過去 4 週間のパニック発作頻度の変化率の間に正の相関 ($\tau = 0.500, p=0.034$) が認められた。

左 BA9 と有意な（voxel level, $p<0.005$, uncorrected; cluster level, $k>250, p<0.05$, corrected) 正の相関を認めた部位は、治療前では、左尾状核頭部、両側前帯状皮質（BA24）、左外側前頭前野（BA10）、治療

後では、尾側中脳と吻側橋の正中部であった（Fig.3）。一方で、負の相関を認めた部位は無かった。右 BA10 と有意な相関を認めた部位は、治療前の左背側帯状皮質（BA32,24）、左内側前頭皮質（BA6）との正相関のみで（Fig.4）、負の相関や治療後に相関を認めた部位は存在しなかった。

【研究 2】

薬物（実薬・プラセボ）投与前の患者 5 名を健常コントロール群 16 名と比較した結果では、小脳および右の扁桃体に代謝の亢進領域を認めたが、治療後の患者 5 名をコントロール群 16 名の同一データと比較した結果では、小脳に代謝亢進領域を認めるのみで、扁桃体には代謝亢進は認められなかった（Fig.5）（voxel level, $p<0.001$, uncorrected; cluster level, $k>100$ ）。さらに、楔前部、左右の島、右側頭皮質に代謝低下領域を認めたが、治療後では、右島の代謝亢進は認められなかった（Fig.6）（以上、voxel level, $p<0.001$, uncorrected; cluster level, $k>100$ ）。

D. 考察

研究 1 の結果からは、治療前後で変化が認められた部位（両背内側前頭前野において有意な代謝上昇、右海馬、橋、左吻側前帯状回、左小脳において有意な代謝低下）と治療前で代謝亢進を認めた部位の一部（両側扁桃体、海馬、中脳、小脳）のうち、左背内側前頭前野と中脳の糖代謝の変化のみが症状指標との関連を示していた。前者は代謝亢進と予期不安・広場恐怖症状改善