

Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T* (2006) No association between the Clara cell secretory protein (CC16) gene polymorphism and personality traits. **Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry** 30;1122-4.

Utsumi T, Sasaki T, Shimada I, Mabuchi M, Motonaga T, Ohtani T, Tochigi M, Kato N, Nanko S (2006) Clinical features of soft bipolarity in major depressive inpatients. **Psychiatr Clin Neurosci** 60:611-5.

Tochigi M, Kato C, Otowa T, Hibino H, Marui T, Ohtani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T* (2006) Association between the corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2) gene polymorphism and personality traits. **Psychiatr Clin Neurosci** 60:524-6.

Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Kato C, Marui T, Otani T, Umekage T, Kato N, Sasaki T*. (2006) Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and neuroticism in the Japanese population. **Neurosci Lett** 398; 333-6.

Ohtani T, Kaiya H, Utsumi T, Inoue K, Kato N, Sasaki T* (2006) Sensitivity to seasonal changes in panic disorder patients. **Psychiatr Clin Neurosci** 60:379-83.

Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Otani T, Umekage T, Utsumi T, Kato N, Sasaki T* (2006) Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase (TH), MAO-A and COMT genes. **Neurosci Res** 54:180-5.

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

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 特になし。

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

パニック障害における MRI 形態解析研究

分担研究者 平安良雄 横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門教授
研究協力者 早野富美 横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門
浅見 剛 横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門

研究要旨

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

A. 研究目的

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

パニック障害では、脳の MRI 画像研究が報告されているものの、それらは少数例の報告¹⁾³⁾にとどまり今後の研究が期待される分野

であると思われる。

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

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

さらに、人格検査と海馬・扁桃体の相関について調べることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

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

（倫理面への配慮）

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

2. 評価尺度

PD群の重症度尺度としてPDSS（Panic

Disorder Severity Scale）を用いた。

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

3. MRI

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

4. ROI（region of interest）

画像解析ソフトは3D-Slicer2.6rc2（ハーバード大学）を使用し、海馬および扁桃体を松岡ら⁵⁾の方法に従い測定した。（図1）海馬・扁桃体の体積はICC（intra-class correlations）より海馬・扁桃体の体積からその割合を求めることで、相対値として算出した。（表1）海馬・扁桃体の体積の比較は一元

配置分散分析を用いて多重比較を行った。

5. VBM (optimized Voxel-Based Morphometric)

データ解析には SPM2 を用いて、optimized

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

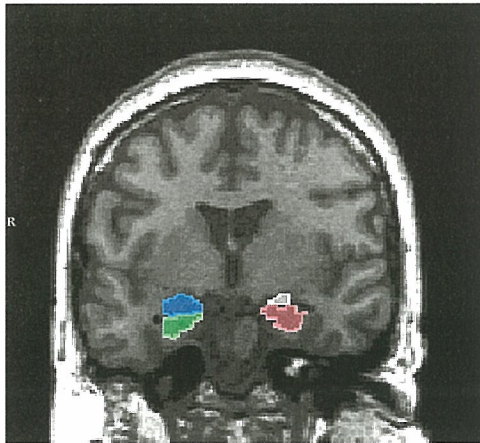


図1 海馬と扁桃体

C. 研究結果

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

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

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

(図3)

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

D. 考察

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

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

表1 パニック障害患者と健常者の尺度と脳体積の比較

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

こっていることが考えられる。

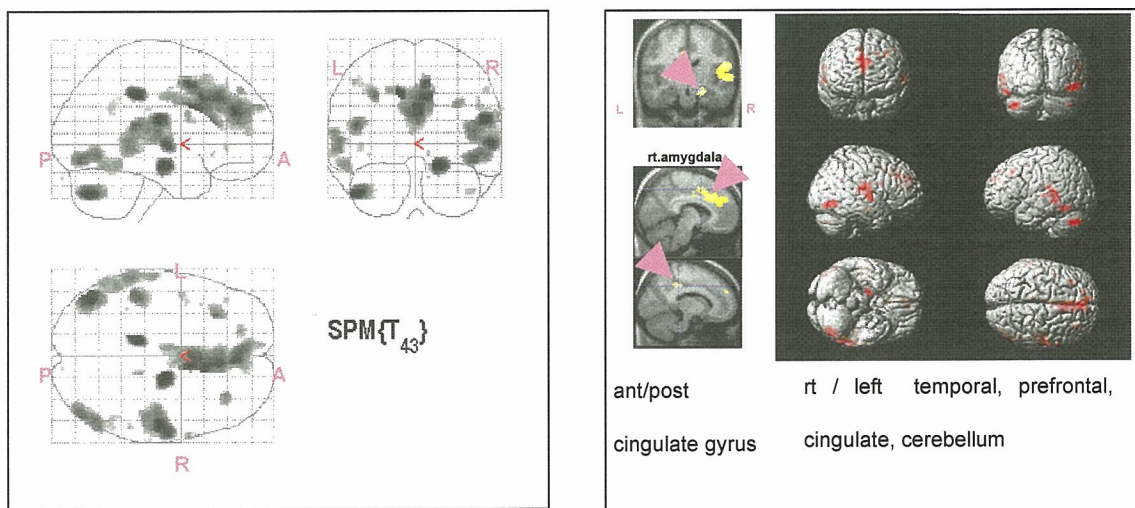


図2 Optimized VBMで認められた体積減少部位
Panic Disorder < Control

表2 Areas of Reduced Regional Gray Matter Density

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

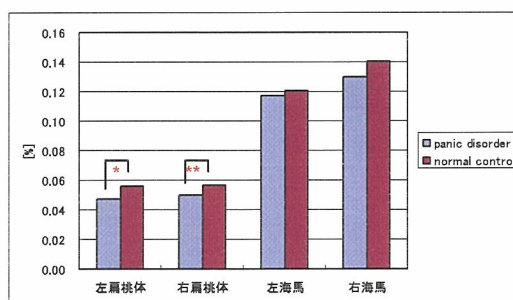
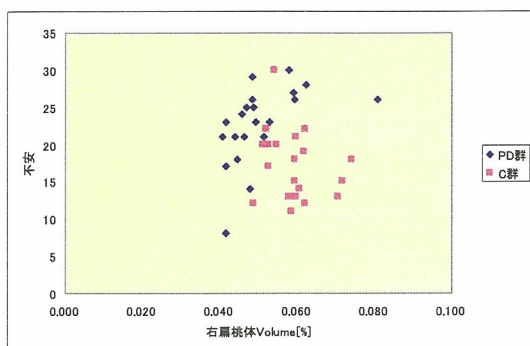


図3 扁桃体と海馬の体積比較

左扁桃体 *p=0.001、右扁桃体 **p=0.019

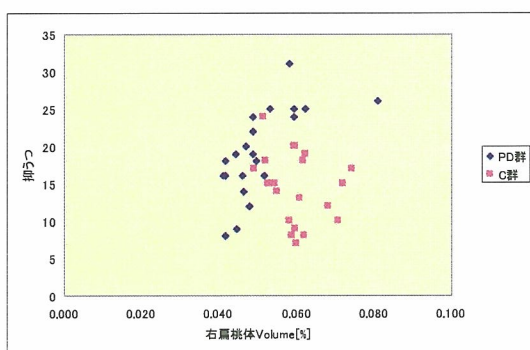


右扁桃体と不安との相関関係

ピアソンの相関係数

パニック障害: 0.522(P=0.015)

健常者: -0.246(P=0.283)

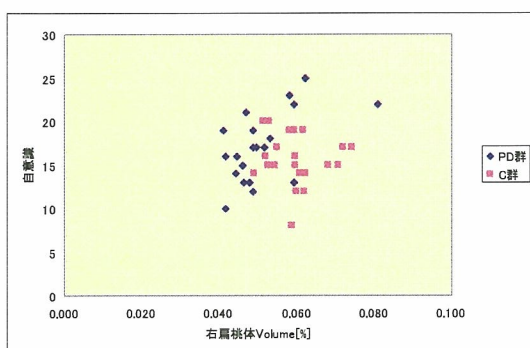


右扁桃体と抑うつとの相関関係

ピアソンの相関係数

パニック障害: 0.670(P=0.001)

健常者: -0.240(P=0.295)



右扁桃体と自意識との相関関係

ピアソンの相関係数

パニック障害: 0.560(P=0.008)

健常者: -0.081(0.727)

図4 質問紙による人格検査とVolumeとの相関関係

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

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

G. 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。

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、肝細胞成長因子(HGF: Hepatocyte Growth Factor)、セロトニン3レセプター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、HGF 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。また画像研究では、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、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、HGF 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 HGF アンチセンス ghrelin の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ト側脳室内投与は、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ト側脳室内投与は、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されており、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する。

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。さらに対象数を増やし、臨床応用に努めたい。

F. 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 alpha-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.

Isogawa K, Fujiki M, Akiyoshi J, Tsutsumi T, Kodama K, Matsushita H, Tanaka Y, Kobayashi H. Anxiolytic suppression of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced anxiety in the rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 29(5):664-668.

Isogawa K, Akiyoshi J, Kodama K, Matsushita H, Tsutsumi T, Funakoshi H, Nakamura T. Anxiolytic effect of hepatocyte growth factor

infused into rat brain. *Neuropsychobiology.* 2005 51(1):34-38.

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（2006年）

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（2006年）

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（2006年）

松下裕貴、穂吉條太郎、兼久雅之、北市智子、寺尾岳、田中悦弘、児玉健介、堤隆、五十川浩一 呼吸促進薬である dimorpholamine による動物不安モデルの作成 第27回日本生物学的精神医学会 第35回日本神経精神薬理学会 合同年会（2005年）

兼久雅之、穂吉條太郎、北市智子、松下裕貴、田中悦弘、児玉健介、堤隆、五十川浩一 GhrelinのアンチセンスDNA投与によるうつ病モデル動物の行動抑制のブロック 第27回日

本生物学的精神医学会 第 3 5 回日本神経
精神薬理学会 合同年会 (2005 年)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

穂吉條太郎 不安障害の生物学-不安障害研
究への新しいアプローチ 第 2 7 回日本生
物学的精神医学会 第 3 5 回日本神経精神
薬理学会 合同年会 (2005 年)

なし

3. その他

穂吉條太郎,大神博央,寺尾岳 ビデオ画像に
よるパニック障害の fMRI 研究 第 101 回日
本精神神経学会総会 (2005 年)

堤隆,三浦哲司,五十川浩一,穂吉條太郎 パ
ニック障害と mGluR7,mGluR8 の遺伝子多型
との関連研究第 3 4 回日本神経精神薬理学
会 第 2 6 回日本生物学的精神医学会合同年
会 (2004 年)

Tsutsumi T,Miura T, Isogawa K, Yamada K,
Akiyoshi J Association between
polymorphism in gene encoding mGluR 7, 8 and
panic disorder XXIV Collegium
Internationale Neuro-Psychopharmacologicum
(2004 年)

青木貴孝,下村剛,河野義久,稗田恵子,小牧正
吾,大神博央,穂吉條太郎 fMRI を用いて
みた視覚刺激によるパニック障害患者の脳
機能変化 第 100 回日本精神神経学会総会
(2004 年)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含
む。）

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

パニック障害の自律神経調節と

¹H-MRS を用いた脳内グルタミン酸に関する研究

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精神医学分野大学院生

研究要旨

【研究 1】新しい自律神経検査

①血圧反射(baroreflex)の機能異常： ρ max を用いた検討

心拍数と血圧値の 2 変数間の関係性に着目することで、血圧変動から心拍変動までの相互相関係数の最大値である ρ max の経時的变化を、ビデオ映像負荷刺激時に計測し、PD 患者の baroreflex (血圧反射)について検討した。その結果、ビデオ映像等の精神的負荷かけると、PD 群では、 ρ max の経時的变化が正常被験者に比して有意に遅れることが判明した。今回の患者群が完全寛解であったことを考えると、PD では臨床症状の寛解時においても、自律神経系調節が弱いものと推測され、これらの機能異常が PD での再発率の高さと関連している可能性がある。

②血圧反射(baroreflex)の機能異常： τ (lag time)を用いた検討

①では、baroreflex の調節異常について、PD 群が正常被験者 (NC) 群と比し、反応が遅れることが判明したので、新しい指標 τ (lag time)を用いて、映像負荷前後の安静時における baroreflex の機能を調べた。尚、 τ については、交感神経優位とされるマイヤー波成分を抽出して検討した。その結果、患者群では τ が有意に短いことがわかった。このことは、PD 患者では baroreflex に異常があり、それは交感神経系の機能障害の可能性があると判明した。

③瞳孔対光反射の機能異常

瞳孔は自律神経系の機能をみるには格好の臓器とされている。しかしながら、これまで PD などの不安障害患者の瞳孔機能について調べた報告はない。そこで、電子瞳孔計を用いて、映像負荷前後の安静時における瞳孔対光反射の機能を調べた。その結果、PD 患者の瞳孔では、ビデオ映像という精神的負荷を与えることで、NC と比べて副交感系の機能異常が生じている可能性があることが判明した。また、NC 群では、視聴前は副交感神経の指標である T2(最大縮瞳の 1/2 になるまでに要した時間)と、視聴後には交感神経の指標である T5(最大縮瞳から瞳孔径が 63%回復するまでの時間)と有意な関連性を示した。一方 PD 群では、不安の程度と瞳孔の各指標との関連性を認めなかった。

【研究 2】 血圧反射の慣れについて： ρ max を用いた検討

【研究 1】では寛解期の PD 患者においても自律神経系の調節異常が存在することがわかったが、さらに、同一の映像刺激を 2 回繰り返すことで、血圧反射の慣れが生じるか ρ max を用いて検討した。その結果、映像視聴前の安静時から PD 群では NC 群に比して ρ max が低く不安定であり、陰性感情を惹起させないはずのリラクゼーション映像中も PD 群では ρ max 低かった。また PD 群では 2 回目のビデオ視聴時に ρ max の変動幅は NC 群比べ大きく、映像刺激に対する慣れが不十分であることがわかった。

【研究 3】 自律神経系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

【研究 1】と【研究 2】では、PD の自律神経系調節異常が寛解期にも存在することが示唆されたので、さらに寛解期の PD 患者の扁桃体を活性化したときの自律神経系調節と前頭葉活動との関連性を検討した。視覚刺激として爬虫類や昆虫などの刺激スライドと、対象として風景スライドを交互に閲覧してもらい、 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。

【研究 4】 $^1\text{H-MRS}$ 研究：GABA、Glutamate の定量

より中枢のレベルにおいて抑制性神経伝達物質 GABA や興奮性神経伝達物質である Glutamate (Glu) などの生化学的異常に注目が集められている。特に Glu は不安・恐怖の発現とその障害に関与しているとの指摘もあり、超高磁場 (3 テスラ) $^1\text{H-MRS}$ を用いて寛解期の PD 患者の GABA、Glutamate などを定量することで寛解期 PD 患者における生化学異常の検討を行った。結果は、NAA、Cho、GABA では PD 群と NC 群との間で変化はみられなかったが、glutamate/glutamine のみが後部帯状回と左側頭葉において PD 群で NC 群に比較して上昇を認めた。PD の寛解期にも器質的な異常が存在している可能性が考えられる。

A. 研究目的

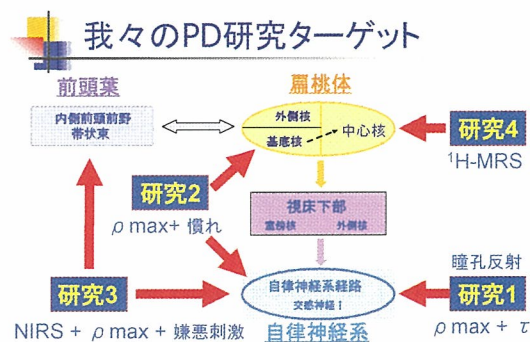
パニック障害 (以下 PD) の中心病態の 1 つであるパニック発作 (以下 PA) では、心拍数の増加や呼吸困難感、発汗やめまいなどの自律神経失調症状が生じる。これまでも PD の自律神経機能を評価しようとする研究が試みられてきたが、結果は一致していない。それは自律神経系が内分泌系や免疫系などとお

互いに密接な関連性をもつため、非常に複雑で個人差が大きく生理的パラメーターを独立して解析していた従来の解析では再現性などに限界があるためである。そこで【研究 1】では、まず新しい自律神経機能の指標となる変数の測定を試みた。自律神経反射の一つである血圧反射 (baroreflex) の変動を捉えるために、連続的に血圧と心拍数を計測し、この

2変数の最大相互相関係数 (ρ_{\max}) を求めた。映像刺激にはスポーツ体験ビデオを用いた。また瞳孔は自律神経系の機能をみるには格好の臓器とされているものの、これまでPDなどの不安障害患者では全く調べられていなかった。瞳孔機能についても電子瞳孔計を用い、調べた。さらに【研究2】では対象を変えて、同一映像を2回繰り返した際の自律神経系調節に慣れが生じるか、 ρ_{\max} を指標として検討した。

次いで【研究3】では、映像刺激を用い扁桃体を活性化したときに前頭葉活動と自律神経系調節に何らかの関連性がみられるかを検討した。映像刺激には嫌悪スライド（爬虫類や昆虫）と風景スライドを用い、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）により前頭葉血流変化を、同時に血圧と心拍から ρ_{\max} を計測し、扁桃体の過活動期と非過活動期に分けてこれら二つの指標の関連性を検討した。

最後に【研究4】では、この“恐怖のネットワーク”の中心となる扁桃体を含む、より中枢のレベルの機能異常を検証するために¹H-MRSを用いて生化学物質を測定した。すでに他の不安障害や統合失調症、双極性障害では、抑制性神経伝達物質 GABA や興奮性神経伝達物質である Glutamate (Glu) などの生化学的異常に注目が集められている。Glu は不安・恐怖の発現とその障害に関与しているとの指摘もあり、強迫性障害や全般性不安障害における報告はあるものの、PD に関する報告はみられない。そこで我々は、¹H-MRSを用いてPDのGABA、Gluなどを定量しNCとの比較検討を行った。



B. 研究方法

1. 対象

【研究1】対象は13名のPD男性患者(平均年齢: 35.1 ± 6.6 歳、以下PD群)と年齢性別をマッチさせた健常被検者20名(36.0 ± 6.5 歳、以下NC群)である。PD群は、全て薬物治療中(alprazolam 及び fluvoxamine)で、ほぼ寛解状態(測定日以前の少なくとも6ヶ月間はPAを認めない)である。また、瞳孔機能の測定に関しては、PD群19名(33.8 ± 10.8 歳)、NC群30名(34.0 ± 10.3 歳)である。

【研究2】対象はPD群16名(34.8 ± 11.1 歳、)とNC群20名(37.4 ± 11.6 歳)である。PD群は、全て薬物治療中(alprazolam 及び fluvoxamine)で、1年以上寛解状態を維持しているものである。

【研究3】対象はPD群16名 (36.3 ± 6.4 歳)、NC群17名 (31.7 ± 7.5 歳) である。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。

【研究4】対象はPD群12名(男/女=5/7、 32.6 ± 8.4 歳)、NC群16名(男/女=10/6、 34.7 ± 8.4 歳) である。PD群は、1例を除いて薬物治療中 (alprazolam, paroxetine, fluvoxamine) で、1

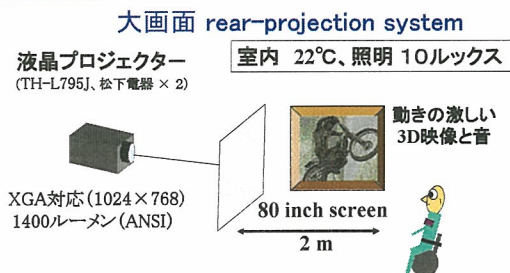
年以上寛解状態を維持しているものである。
尚、いずれの研究においても診断には DSM- \square
診断基準（1994）を用い、約 60 分間の半構造
化面接で行われた。

2.方法

【研究 1-1】 baroreflex(圧反射)調節について

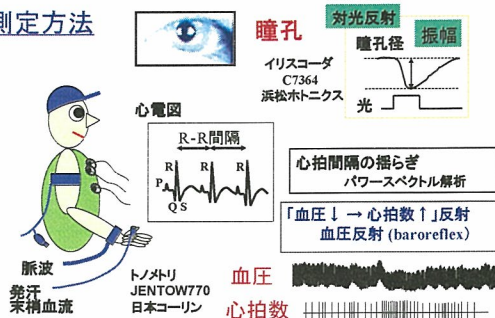
測定は全て新潟大学大学院医歯学総合研究
科統合生理分野で行い、室温・照度については
全て一定とした(22 \square , 10 lux)。映像刺激として
は、約 15 分間のスポーツ体験ビデオ(自動車
やマウンテンバイク等の車載カメラからの映
像とその音響を合わせたビデオ映像)を用いた。
映像は 80 inch スクリーンに液晶プロジェ
クターからの投影で、2m の距離からの視聴と
した。また、映像負荷前後 5 分間の安静を行っ
た(次図参照)。

映写方法



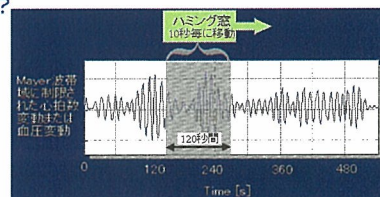
血圧の連続計測は、左手橈骨動脈よりトノ
メトリ式血圧計（日本コーリン社製
JENTOW770）を用いて行い、心拍数は、心電
計から計測した心電図信号を基に計測された
(次図参照)。

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、 $\rho \max$ の映
像負荷時における経時的变化を、両群で求め
た。

$\rho \max$ （血圧・心拍数の相互相関係数の最大値）
とは？

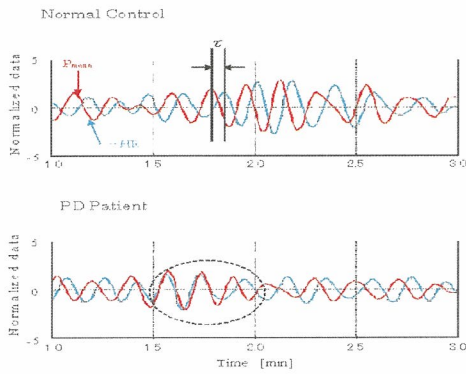


$$\rho_{\max} = \max_{0 \leq \tau} \left\{ \phi_{xy}(\tau) / \sqrt{\phi_{xx}(0) \times \phi_{yy}(0)} \right\}$$

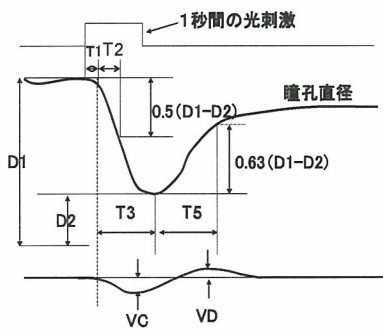
$\phi_{xy}(\tau)$ はx(t)からy(t)への相互相関係数、 $\phi_{xx}(\tau)$ 、 $\phi_{yy}(\tau)$
は各々、x(t)、y(t)の自己相関係数

また、上述したようにフーリエ変換を行っ
た血圧と心拍の周波数ごとに分解された正弦
波を 0.04Hz 刻みの周波数帯で、血圧と心拍の
間の位相差 τ (lag time) を測定した。 τ は、
血圧変動 \rightarrow 心拍変動に対する遅れを示す指標
である。血圧と心拍のリズムでは 0.1Hz 付近
の揺らぎ成分が強く、これはマイヤー波と呼
ばれ、自律神経活動（特に交感神経系）との
関連性が示唆されている。今回の解析におい
ても、最も顕著な変化は 0.1Hz 付近（マイヤ
ー波）の成分で得られたため、これらの周波

数領域を中心に、 τ 値の映像負荷前後の変動についても両群で求め、比較検討した（次図参照）。



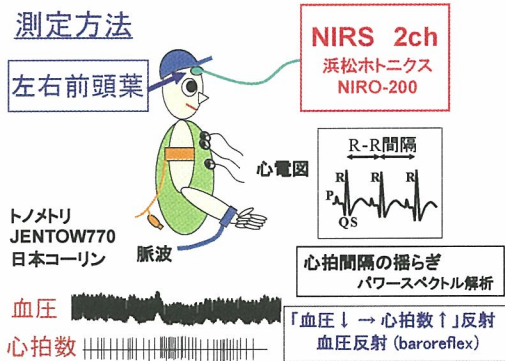
対光瞳孔反射は、映像負荷前後で電子瞳孔計（浜松ホトニクス社製イリスコーダ C7364）を用いて対光反射時の瞳孔径を計測した。さらに視聴前後の不安について状態不安と特性不安を測定可能な STAI を使い、不安の程度を従属変数、瞳孔対光反射に関する各指標（次図参照）を独立変数として、多重回帰分析を行った。



【研究 2】測定環境、測定方法は【研究 1】と同様とした。映像刺激は 5 分間の 3-D 映像（ジェットコースター搭載カメラからの映像と音響を合わせたビデオ映像）とし、5 分間のリラックス映像を挟んで繰り返し 2 回視聴させ、

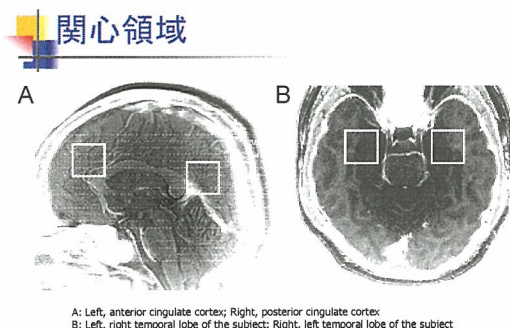
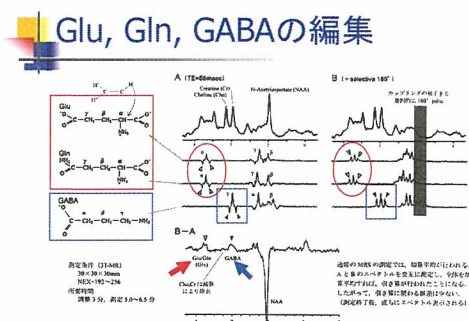
その間の ρ_{max} を測定した。

【研究 3】測定環境は上記【研究 1】と同様とした。映像刺激にはスライド写真を用い、刺激スライド（昆虫や爬虫類）と風景スライドと交互に 30 秒ずつ映写し、これを 5 回繰り返した。また、映像負荷前後 5 分間の安静を行った。 ρ_{max} は【研究 1】と同様に血圧、心拍から求め、前頭葉活動は NIRS（浜松ホトニクス社製 NIRO-200）を用いて測定した（次図参照）。



【研究 3】GE 社製の超高磁場 3 テスラ MRI を用い、矢状断と軸位断をみて VOI 位置を決定した。関心領域は前部帯状回 (ACC)、後部帯状回 (PCC)、左右側頭葉 (LTL, RTL) とし、シグナルノイズ (S/N) 比が相対的に高い PCC は 192 回加算、他は 256 回加算を行った。スペクトル局在法には PRESS (Point Resolved Spectroscopy Sequence) を、水抑制は CHESS (CHEmical Shift Selective) 法を用いた。まず、通常の ^1H -MRS 測定を各脳部位について行い、N-acetyl aspartate (NAA)、choline 含有化合物 (Cho)、creatine/phosphocreatine (Cr) のスペクトルを得た。次に MEGAPress にてスピンスピン結合を利用したスペクトル編集を行い GABA、glutamate/glutamine (Glx) の信号も得

て、GABA、Glx それぞれの値は Cr との比によって示した（次図参照）。



構造画像と ^1H -MRS を含めた全撮影時間は一被検者につき 60 分であった。

（倫理面への配慮）

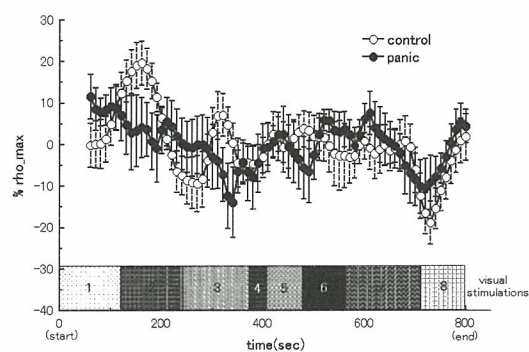
いずれの研究も新潟大学医学部倫理委員会の承認を受けており、対象者は全て測定前に本研究についての説明を十分に受け、書面にて同意が得られた者のみである。

C. 研究結果

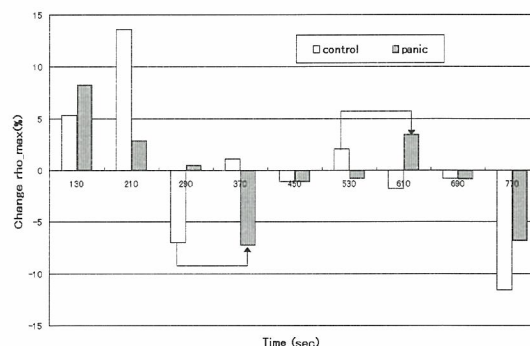
【研究 1】自律神経反射の機能異常
 ρ_{\max} について

図に、映像負荷刺激時における ρ_{\max} の経時的変化を示した。両群共に、映像負荷刺激により ρ_{\max} が著しく変化していることより、

今回用いた映像負荷刺激は PD 群のみならず NC 群においても baroreflex に変化を与えるものであったことがわかる。さらに、PD 群における ρ_{\max} の経時的変化は、経時的あるいは量的にも NC 群とは明らかに異なった(2-way ANOVA にて、群間差：F=8.185、p=0.008、時間：F=1.747、p=0.041、両者に交互作用なし)。

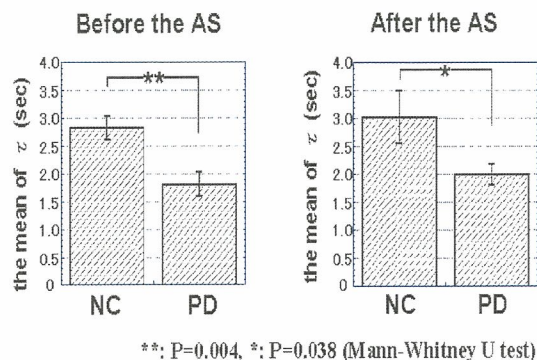


また、次図のように 80 秒ごとに ρ_{\max} の変化を求めてみると、PD 群では映像負荷に対して ρ_{\max} 変動が遅れる傾向が見出された。



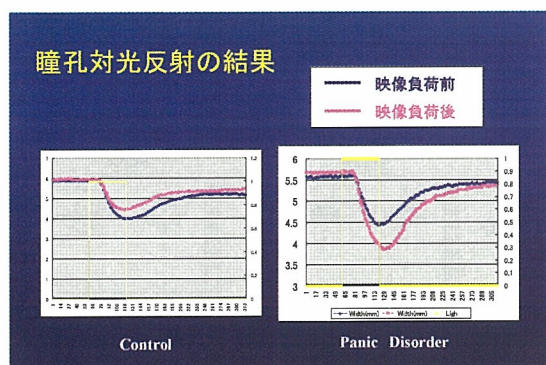
τ (lag time)について

下図に示したように、映像の前後で PD 群では NC 群に比し τ が有意に短いことがわかった。このことは、PD 患者では baroreflex に異常があり、それは交感神経系の機能障害の可能性を示している。



瞳孔対光反射について

典型的な対光瞳孔反射の結果を次ページに示す。これを見てもわかるように、PD 群では NC 群よりも映像前後で反応が著しいことがわかる。また、映像前後での違いについては、NC 群では映像前に反応が高いのに比し、PD 群では映像負荷後の方で対光瞳孔反射が強くなっている。



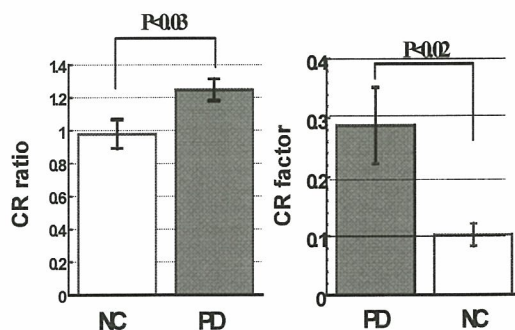
D1 を安静時の瞳孔径、D2 を対光反射のピーク時の瞳孔径とすると、対光反射の振幅は、

$$CR = (D1 - D2) / D1$$

で表される。さらに、映像前後での振幅の変動を、

$$CRratio = CR_{after} / CR_{before}$$

として、両群の CRratio を比べてみると次図のようになる。



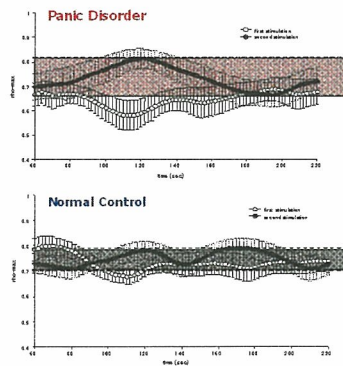
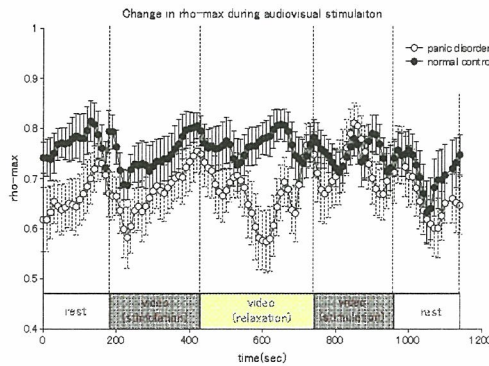
したがって、PD 群ではビデオ刺激のような精神負荷によって、対光瞳孔反射が亢進している可能性が示唆された。

また、前述した多重回帰分析の結果では、NC 群では、視聴前は副交感神経の指標である T2(最大縮瞳の 1/2 になるまでに要した時間)と、視聴後には交感神経の指標である T5(最大縮瞳から瞳孔径が 63%回復するまでの時間)と有意な関連性を示した。しかしながら、PD 群では、不安の程度と瞳孔の各指標との間には有意な関連性は認められなかった。

【研究 2】 血圧反射の慣れについて

PD 群における ρ_{max} の経時的変化は、経時的あるいは量的にも NC 群とは明らかに異なった (2-way ANOVA にて、群間差: $F=4.993$, $P=0.032$)。映像刺激前の安静時から PD 群の ρ_{max} は NC 群に比較して低く (0.666 ± 0.049 vs. 0.770 ± 0.041 , $F=4.972$, $P=0.032$) 不安定であった。映像刺激中 PD 群の ρ_{max} の経時的変化は明らかに NC 群と異なり ($F=4.997$, $P=0.032$)、リラクゼーションビデオ中は特に強かった (PD vs. NC: 0.672 ± 0.053 vs. 0.767 ± 0.040 , $F=6.153$, $P=0.018$)。2 回のジェットコースター映像を比較すると 1 回目では PD 群は NC 群に比し、 ρ_{max} は低い傾向があった。 ρ_{max} の変動幅は 1 回目の PD 群で明らかに広がった

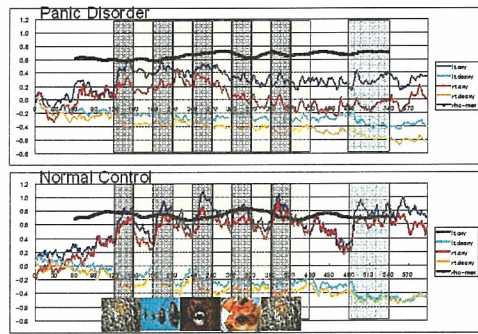
(0.172 vs. 0.119, $t=2.32$, $p=0.012$)。2 回目では PD 群は NC 群より広いものの統計学的に有意差はみられなかった (0.141 vs. 0.077) (次図参照)。



【研究 3】自律神経調節と前頭葉活動の関連について

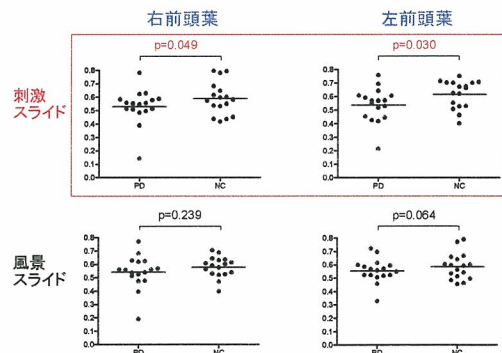
PD 群では NC 群に比して、 ρ max が、安静時、スライド閲覧時共に低く、かつ変動が大きかった。NC 群では扁桃体を過活性化させる嫌悪スライドにより両側前頭葉の血流が急激に増加したが、PD 群ではその増加が乏しく、特に右前頭葉において顕著となっていた (次図参照)。

各データの経時変化



また両群において、スライド視聴時に両側前頭葉の血流と ρ max との間に関連性を見出した。まず PD 群では、扁桃体を過活性化させる嫌悪刺激スライド時のみで、NC 群と比べ有意に前頭葉の血流と ρ max の値の関連性が減弱し、この傾向は特に右前頭葉に強かった。

前頭葉血流と ρ -max との関連



【研究 4】¹H-MRS 研究

NAA、Cho、GABA では PD 群と NC 群との間で変化はみられなかったが、glx のみが後部帯状回と左側頭葉において PD 群で NC 群に比較して上昇を認めた (次図参照)。