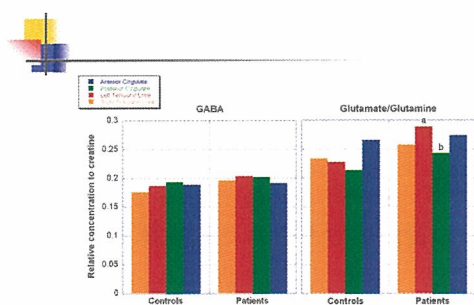


No significant between-group differences in NAA ($p > .0125$ for all brain regions)
No significant between-group differences in Cho ($p > .0125$ for all brain regions)



a: significant between-group difference in Glx ($t = 2.79$, $df = 26$, $p = .01$ for posterior cingulate)
b: significant between-group difference in Glx ($t = 3.26$, $df = 26$, $p = .003$ for left temporal lobe)

D. 考察

【研究 1】baroreflex の異常について

今回の結果では、ほぼ寛解期にある PD 患者では、安静時の baroreflex の機能には NC 群と比し有意差を認めないが、ビデオ刺激のような精神負荷(ストレス負荷)が加わることによって baroreflex の調節異常が露呈してしまった。本研究では、0.1Hz 付近のマイヤー波と呼ばれる、血圧と心拍のリズムで特に強い交感神経系に関連性があるとされている成分を中心に解析したので、この機能異常には、少なくとも交感神経系の異常が関連しているものと思われた。

対光瞳孔反射に関しては、PD の臨床症状とは直接関連していないはずの対光瞳孔反射においても、baroreflex 同様に精神負荷時に調節

異常が生じる。今回の異常所見は主に縮瞳に関連したものであることから、その調節異常には副交感神経系の何らかの異常が少なくとも関連している可能性がある。また興味あることに、NC 群では、精神負荷前後の状態不安がそれぞれ副交感・交感神経を反映したものであることがわかったが、PD 群ではそのような関連性は認められず、情動系を介する自律神経系に対する何らかの調節異常が存在する可能性が示唆された。

【研究 2】baroreflex の慣れについて

2 回目の ρ max の変動幅は PD に比較して広く (0.077 vs. 0.141) 繰り返しの刺激に対する慣れが不十分であることが推察された。PD の慣れに関する報告はまだ十分ではない。van den hout (1987) は繰り返し CO₂ を吸入させた場合の慣れについて検討し PD 群において不安レベルの低下がみられたが、NC 群のレベルには達しなかったと報告した。また Beck と Shipherd (1997) は PD 患者に高濃度 CO₂ を吸入させた場合、恐怖に対する慣れと恐怖に対する鋭敏化の二つのパターンが観察され、その割合はほぼ同じであったという。慣れに関連した脳部位については、海馬や扁桃体を含む前部内側側頭皮質、特に扁桃体の関与が強く想定されている。不安障害のような病的な状態では、この扁桃体における抑制が不十分で、その結果条件付け反応の過剰発現が引き起こされるとされている。扁桃体の機能障害が想定される PD 患者において、感覚刺激に対する慣れが不十分であることは、PD での再発率の高さとも関連している可能性が考えられる。

【研究3】今回の研究では嫌悪スライド閲覧時、つまり扁桃体を活性化させたときのみにPD群でNC群に比し前頭葉血流と ρ maxとの関連性が減弱していることがわかった。まずNC群では、扁桃体を過活性化させると両側前頭葉の血流が増加する。これは扁桃体の過活動による自律神経系の過剰な活動を抑制するように前頭葉が働くからで、言い換えれば、“不安・恐怖ネットワーク”の機能が正常に働いていると考えられる。一方、PD群では前頭葉機能不全により“不安・恐怖ネットワーク”が正常に働かず、その結果、扁桃体の過活動により誤った信号が視床下部に伝えられ、自律神経系が過剰に反応してしまうことを示唆しており、Gormanらの仮説を支持するものと思われる。

NIRSとPDに関する研究もまだ十分には行われておらず、Akiyoshiらの研究が存在するのみである⁴⁾。彼らはPD患者に種々のスライドを提示した際の Δ Oxy-Hbの変化を検討し、PD患者群では左前頭部の Δ Oxy-Hbの低下を指摘している。今回の我々の結果と比して左右差では矛盾するものであるが、前頭葉血流変化が乏しい点は一致しており、今後さらに対象者数を増やして検討する必要がある。

【研究4】¹H-MRS研究ではPD患者における左側頭葉と後部帯状回におけるGlxの上昇を認めた。側頭葉領域には扁桃体が含まれ、そのGlutamine受容体は恐怖の発現⁵⁾や恐怖の消去にも重要な役割を果たしているといわれている⁶⁾。PDの責任部位とされる扁桃体においてのGluの変化は臨床的にも特に重要と思われる。一方後部帯状回の測定領域の中心は

脳梁膨大部後方皮質(RSC)である。RSCは情動に関連した課題でしばしば賦活され、PDでは過剰に活動するといわれている^{7,8)}。さらにRSCは海馬領域と密な解剖学的連絡があり⁹⁾、早期アルツハイマー病における代謝低下¹⁰⁾や局所損傷による記憶障害¹¹⁾など記憶と関連ある領域でもある。これらのことからPDの回避行動を持続させる情動記憶の障害に、RSCが関係する可能性も考えられる。他の不安障害でも、Gluの過剰を支持する¹H-MRS研究が散見されているが、PDにおいても重要な生化学異常と考えられ更なる研究が必要である。

E. 結論

PDの責任部位とされる扁桃体を中心とした恐怖のネットワークをさまざまな角度から検討した。まず扁桃体からの出力系でPDの中で最も問題とされる自律神経系に注目し新しい自律神経調節の指標の開発に取り組んだ。血圧反射の指標である ρ maxを用い、寛解期のPD患者に自律神経系調節異常が存在すること、また自律神経系調節における慣れの障害が存在することを見出した。さらにNIRSと ρ maxを組み合わせることで、扁桃体の過活動期にのみPD群はNC群に比し自律神経系調節と前頭葉血流変化との関連性が減弱し、前頭葉から扁桃体への抑制が障害されることが示唆された。さらに中枢レベルで脳の器質的な異常を同定するために¹H-MRSを用いて検討し、扁桃体を含む左側脳質や情動を司る後部帯状回において興奮性神経伝達物質であるGlxの上昇を認め、PD患者における器質的な異常の存在も示唆された。寛解期のPDにおいてストレス脆弱性や器質的な異常が存在することは、PDの trait

marker としての有用性を示唆するとともに、PD の再発率の高さや症状の遷延化と関連しているものと思われ、本研究は臨床的にも重要なものである。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kojima M., Shioiri T., Hosoki T., Kitamura H., Bando T. Someya T. Pupillary light reflex in panic disorder: a trial using audiovisual stimulation.

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 254(4):242-244, 2004.

Shioiri T., Kojima M., Hosoki T., Kitamura H., Tanaka A., Bando T., Someya T. Momentary changes in the cardiovascular autonomic system during mental loading in patients with panic disorder: a new physiological index “pmax”

Journal of Affective Disorders 82(3):395-401, 2004.

Shioiri T., Kojima-Maruyama M., Hosoki T., Kitamura H., Tanaka A., Bando T., Someya T. Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in remitted patients with panic disorder: a new methodological approach.

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 255(5):293-8,2005

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

Shioiri T, Kuwabara H, Abe R, Iijima A, Kojima-Maruyama M, Kitamura H, Bando T, Someya T: Lack of a relationship between the

pupillary light reflex response and state/trait anxiety in remitted patients with panic disorder. J Affect Disord 95(1-3): 159-164, 2006.

塩入俊樹, 阿部亮: 精神・心身医学における自律神経研究の現状と展望. 自律神経 41(3): 309-312, 2004.

板東武彦, 塩入俊樹, 小嶋麻紀, 細木俊宏, 戸田春男, 小山田浩, 高田律子, 田中明, 染矢俊幸: 映像情報に対する生活習慣病: パニック障害患者の反応. BME 18(1): 45-49, 2004.

丸山麻紀, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 妊娠・出産・授乳期における不安障害の治療ストラテジー. 臨床精神薬理 7(12): 1895-1903, 2004.

北村秀明, 塩入俊樹: 精神科臨床評価検査法マニュアル VII画像、4.MRS. 臨床精神医学 増刊号: 563-571, 2004.

塩入俊樹, 小嶋麻紀: パニック障害の自律神経機能. パニック障害セミナー2004(越野好文, 貝谷久宣, 不安・抑うつ臨床研究会編). 日本評論社, pp135-155, 2004.

小嶋麻紀, 塩入俊樹: 第I章 疫学 1 不安障害 パニック障害. ストレス疾患ナビゲーター(樋口輝彦監修, 久保木富房・中村純・山脇成人編). メディカルレビュー社, pp20-21, 2004.

塩入俊樹: 症状から見た精神疾患の鑑別診断: 発作性に不安が強くなる. 精神障害の臨床(上島国利, 牛島定信, 武田雅俊, 丹羽真一, 宮岡等監修) 生涯教育シリーズ 64 『日本医師会雑誌』 特別号 131(12): pp122-123, 2004.

塩入俊樹, 桑原秀樹: パニック障害. 新潟県医師会報 662: 2-5, 2005.

塩入俊樹: 合併症を伴った社会不安障害: その他の疾患と合併した社会不安障害—アルコール依

- 存症、摂食障害など。社会不安障害治療のストラテジー(小山司編),先端医学社, pp89-96, 2005.
- 北村秀明, 塩入俊樹, 染矢俊幸: パニック障害と帯状回. CLINICAL NEUROSCIENCE 23(11): 1295-1297, 2005.
- 塩入俊樹, 阿部亮, 飯島淳彦, 板東武彦: 情報化社会と慣れ: 実験的アプローチ. BRAIN MEDICAL 17(4): 337-342, 2005.
- 北村秀明, 塩入俊樹: パニック障害と側頭葉. CLINICAL NEUROSCIENCE 24(5): 580-582, 2006.
- 塩入俊樹, 阿部亮, 北村秀明, 長谷川直哉, 丸山麻紀, 飯島淳彦, 高木峰夫: 瞳孔と精神疾患. 脳と精神の医学 17(4): 369-382, 2006.
- 阿部亮, 塩入俊樹, 染矢俊幸: パニック障害の患者で頭痛を訴える患者がいるが, どのように治療したらいいか教えてほしい. 臨床精神薬理 9(1): 55-56, 2006.
- 阿部亮, 塩入俊樹, 染矢俊幸: パニック障害の再発予防と薬物療法. 臨床精神薬理 9(6): 1169-1176, 2006.
- 新藤雅延, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 社会不安障害の治療において SSRI と BZD 系抗不安薬をどのように使い分けたらよいか. 臨床精神薬理 9(5): 905-906, 2006.
- 横山裕一, 塩入俊樹, 染矢俊幸: 神経症圏障害の診断—DSM の立場—. 臨床精神医学 35(6): 609-620, 2006.
- 塩入俊樹: パニック障害と自律神経・内分泌系. 新しい診断と治療の ABC 40 パニック障害(竹内龍雄編). 最新医学社, pp88-108, 2006.
- 塩入俊樹, 阿部亮: 精神疾患と自律神経障害. 最新自律神経学(宇尾野公義, 入来正躬監修). 新興医学出版社 (印刷中)
- 阿部亮, 塩入俊樹: 特集/今日の精神科治療指針 2006, 第 1 章 精神障害の治療指針; 全般性不安障害. 臨床精神医学 35 増刊号 (印刷中)
2. 学会発表
- <第 26 回日本生物学的精神医学会 2004.7.22. 東京> ○丸山麻紀, 塩入俊樹, 細木俊宏, 北村秀明, 板東武彦, 染矢俊幸: パニック障害における瞳孔対光反射異常.
- <第 27 回日本生物学的精神医学会 2005.7.7. 大阪> ○塩入俊樹, 丸山麻紀, 北村秀明, 細木俊宏, 阿部亮, 桑原秀樹, 田村立, 新藤雅延, 飯島淳彦, 板東武彦, 染矢俊幸: 瞳孔対光反射と不安との関連性について: パニック障害患者と健常被験者での比較.
- <第 27 回日本生物学的精神医学会 2005.7.8. 大阪> ○北村秀明, 塩入俊樹, 木村輝雄, 大久保真樹, 中田力, 染矢俊幸: パニック障害におけるグルタミン酸と GABA の非侵襲的測定: 3T-MRS 研究.
- <第 28 回日本生物学的精神医学会 2006.9.16. 名古屋> ○阿部亮, 塩入俊樹, 飯島淳彦, 北村秀明, 丸山麻紀, 長谷川直哉, 板東武彦, 染矢俊幸: 自律神経指標を用いた寛解期パニック障害患者の感覚刺激に対する慣れの検討.
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)
1. 特許取得
特記事項なし
 2. 実用新案登録
特記事項なし
 3. その他

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

パニック障害の睡眠生理・生体リズムに関する研究

分担研究者 井上雄一 神経研究所付属睡眠学センター 研究部長

研究協力者 駒田陽子、難波一義、岡 靖哲 神経研究所付属睡眠学センター

研究要旨

パニック障害（PD）と睡眠生理・生体リズム調節機構との関係を明らかにすることを目的としてシリーズで研究を行った。

平成 16 年度では、睡眠時に発作を発現する睡眠パニック（SP；44 例）と、睡眠中の気道閉塞を主病態とする閉塞性睡眠時呼吸障害（OSRBD；1352 例）の関係について検討を加えた。OSRBD では、窒息感を伴う覚醒反応（choking arousal；CA）が 3 割以上の症例で見られ、大半が男性である上にロジスティック回帰分析の結果、50 歳未満であることと、OSRBD での無呼吸低呼吸指数が 15 以上であることが有意な関連要因となった。一方 SP は女性優位で、しかも OSRBD は無呼吸低呼吸指数は 15 未満であった。以上から、OSRBD は典型的な SP の発現 trigger になる可能性は乏しいものと判断された。

平成 17 年度では、PD 患者（すべて日中覚醒時に発作を生じている患者）の自覚的な睡眠感を PSQI を用いて、他覚的な所見を PSG を用いて評価し、リズム指標となる尿中メラトニン代謝産物（6SMT）の計測を併せ行った。結果として、重症例では睡眠の浅化・分断傾向が生じるものの、軽症群では健常対照者と差が無いことが確認され、PD での睡眠障害は重症化過程と結びつくものと推測した。一方、体動量増加ならびに尿中 6SMT 減少は重症のみならず軽症例でも存在しており、これらが病態発現の初期段階から生じている可能性が示唆された。

平成 18 年度は、PD 患者に対してリズム位相変位の可能性を有するメラトニン製剤 1mg を 20 時内服させた際の睡眠覚醒スケジュールの変化ならびに PD 症状の変化を調べた。これにより、対象例の約 50% で症状改善がみられたが、この有効例では無効例に比べて入眠・出眠時刻の前進が大きく、しかも投与前の朝型傾向が大きかった。さらに朝型傾向を有する PD 症例に夜間部分断眠を負荷した結果、夜間前半部分断眠では半数で発作を生じたのに対し、後半断眠では発作は 1 例のみであったのみであった。以上より朝型傾向を有する症例ではなるべくリズム位相を前進させた状態で過ごす方が発作抑制的に働くものと考えられた。

平成 16 年度：閉塞性睡眠時呼吸障害とパニック障害の関係について

A. 研究目的

パニック障害（以下 PD）での発作症状は、通常覚醒時間帯に多いが、一部睡眠中に生じることがあり、中には睡眠時の発作が主体になっ

ている sleep panicker も存在する。Krystal¹⁾によるとPD患者の44～71%の症例が少なくとも一度は睡眠時のPD発作を経験しており、18～45%が反復する睡眠時発作のエピソードを経験しているという。これらからみて、睡眠時パニックと睡眠生理機構との関係は、PD病態研究の中で明らかにすべき課題の一つであると思われるが、現時点ではこれに関する決定的な知見は得られていない。パニック発作が呼吸器疾患罹病者に多いこと²⁾、睡眠中の上気道筋虚脱により頻回な呼吸停止を生じる閉塞性睡眠時呼吸障害（OSRBD）で、上気道閉塞に伴って窒息感を伴う覚醒反応（choking arousal：CA）がしばしば生じることが知られているし³⁾、OSRBDがPD発現と密接に関連する交感神経活動亢進の重要な要因になりうることもわかっている⁴⁾。しかし、OSRBDでのCAが発作予期不安を伴った睡眠時パニックの様態に発展している症例がどのくらい存在するのかという点についてはまったく検討がなされていない。本年度は、これらを考慮の上で、OSASと窒息感を伴う覚醒反応（choking arousal；CA）、睡眠時パニック発作の病態上の因果関係を明らかにする目的で連続例研究を行った。

B. 研究方法

2003年5月より2005年1月までの間に常習性イビキならびに睡眠中の呼吸停止を主訴として当院外来受診し終夜ポリグラフィ検査（PSG）を施行され睡眠中の無呼吸低呼吸指数（AHI）が5/時間以上存在しOSRBDの確定診断を得た症例（n=1352例、M:F=1185:167、平均年齢45.2±13.7歳）とDSM-IVのPD診断基準を満たし、しかも夜間睡眠中に発作が限局していたために精査加療目的で受診した睡眠時パニック発作（sleep panicker：SP）症例（n=44、

M:F=31:13、40.5±14.4歳）を対象とした⁵⁾。対象者の中には、覚醒時に施行した血液ガス分析において異常所見のみられた者は無く、特定の心血管系疾患、呼吸器疾患、神経疾患ならびにPD以外の精神疾患の既往・合併は認められなかった。これらについても、全例PSGにより（AHI）を算出し、OSRBDが存在するか否かを調べた。また、OSRBD症例に対しては、CAの存在、頻度などを調べるとともに、睡眠時パニックに発展している症例については発作項目数、持続時間夜間分布、夢体験との関係、DSM-IVでのPD発作項目数を調べ、睡眠時パニックを主訴として来院した症例との比較を行った。これらの資料から、1) OSRBDでのCAならびにPDの割合、ならびにその発現と背景因子との関係についての検討、2) 睡眠時パニック症例でのOSRBDの実態、3) OSRBDの有無による睡眠時パニックの臨床特性の違いについて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、神経研究所倫理委員会の審査にて採択された。また、調査対象者から文書同意を得た上で、研究を行なった。

C. 研究結果

OSRBD症例を主訴として来院した症例の中には、CAが認められた者が389名（28.8%、M:F=351:38、平均年齢43.9±12.7歳、この群でのAHI 34.7±27.1歳）存在した（表1）。しかし、睡眠時パニックが併在していたのは、わずか7例（0.5%）のみであった。また、覚醒時に限局したパニック発作を有する症例は5例（0.3%）であった。これら3群は、症例数が大きく異なっていたため、十分な統計学的な比較検定が行えなかったが、年齢、性比、AHIについて、有意な差は認められなかった。

表1. OSRBD群(n = 1,352)の内訳

	睡眠時窒息感のみ	睡眠時パニック	覚醒時パニック
数(%)	389(28.8)	7(0.5)	5(0.3)
M:F	351:38	7:0	5:0
年齢	43.9±12.7	35.3±8.8	41.6±9.0
AHI	34.7±27.1	27.8±24.3	45.0±26.0

* 睡眠時、覚醒時パニックの併存はなし

表2. OSRBDでの夜間窒息感発現の予測因子 (n = 1352)

Predictor	Relative Risk	95% Confidence Interval	P
BMI(25以上)			ns
年齢(50歳以上)	0.77	0.62-0.97	<0.05
AHI(15以上)	1.48	1.17-1.86	<0.001

OSRBD症例でのAHI症度群別にみたCA、睡眠時パニック、覚醒時パニックを有する症例それぞれの割合を図1に示した。

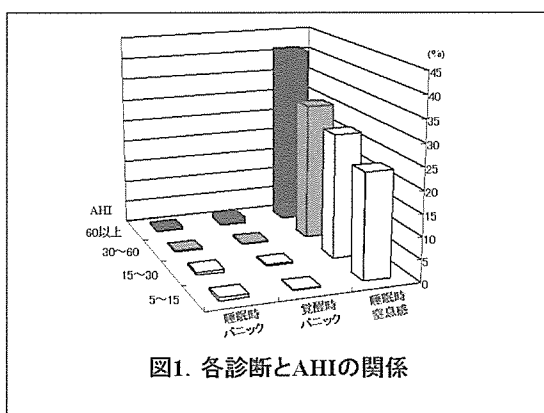


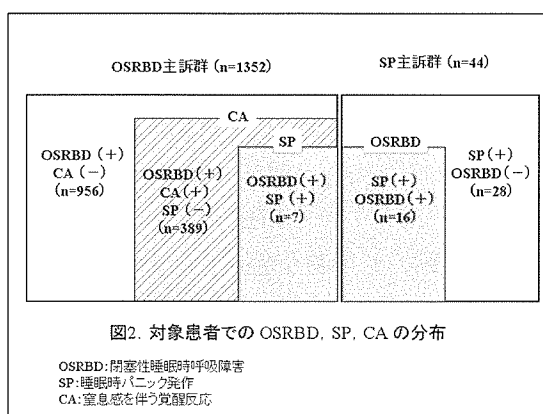
図1に示したように、CAを有する症例の割合はOSRBD症度の上昇につれて増加しているようであったが、睡眠時ならびに覚醒時パニックについては症度との関係は無いようであった。CAの有無を従属変数として、性別、年齢(50歳以上であるか否か)、肥満度(肥満領域に入るBMI 25 kg/m²以上か否か)、中等症以上(AHI 15/時間以上であるか否か)を独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、50歳以上でないこと、OSRBDが中等症以上であることの二項目が、CAの有意な要因となった(表2)。

しかし、自覚的なCA頻度(しょっちゅう、ときどき、たまに、の三段階で評価)と、これらの要因の間には、明瞭な関係はみられなかった。なお、睡眠時パニックならびに覚醒時パニック発作に関しても同様の解析を行ったが、有意な要因は検出されなかった。

一方、睡眠時パニックを主訴とした症例群の中には、PSG所見においてAHIが5以上でOSRBDと判断された症例が16例(この群の36.6%、M:F=15:1、平均年齢45.0±10.7歳)がみられた。この群でのAHIは、上述のOSRBDを主訴とした群でのAHIより有意にその値が低かった(9.4±3.6 vs. 27.8±24.3、p<0.01)。また、OSRBD群を伴う睡眠時パニック群においては、家人・本人がその存在に気づいていた者は無く、OSRBDの主症状である日中の眠気が存在した者も存在しなかった。睡眠時パニック症例の中でOSRBDの基準を満たさなかった群(n=28、M:F=16:12、37.9±15.6歳)と比べた場合、OSRBD合併群は男性の割合ならびに年齢が有意に高かった(ともにp<0.01)。

以上の睡眠時パニックを主訴とした群、OSRBDを主訴とした群を合わせると、51例が睡眠時パニックを有していたが(図2)、これらに

ついてOSRBDの有無により二群に分割して背景ならびに症状特徴の比較を行った（表3）。その結果、OSRBD群は非OSRBD群に比べて男性の割合が高く、パニック発作項目数が有意に少なく、症状発現時に夢体験を伴っていたものが多かった。一方で、年齢、発作の時間帯分布、自覚的な発作持続時間には、両群間での統計学的な差異はみられなかった。



	OSRBD群 (n = 23)	非OSRBD群 (n = 28)	p 値
性別 (男/女)	22/1	16/12	0.002
年齢 (才)	42.0 ± 11.4	37.9 ± 15.9	0.303
発作頻度 (/日)	1.2 ± 0.7	1.3 ± 1.5	0.699
発作時間帯 (前半/後半/不定)	11/8/7	4/10/14	0.069
発作項目数	2.9 ± 1.0	4.1 ± 1.7	0.006
発作持続時間 (分)	28.2 ± 16.9	28.1 ± 13.2	0.981
発作と夢体験との関連 (あり/なし)	9/14	4/24	0.047

OSRBD: AHI ≥ 5を基準とした

D. 考察

Guilleminault ら³⁾の指摘と同様、今回のOSRBD連続例においてもCAは1/3以上とかなり高頻度であった。また、ロジスティック解析の結果、中等症以上(AHI 15以上)⁶⁾であること、50歳以下であることがこの群でのCA発現に関する有意な要因である可能性が推測された。AHIとCAの関連は、無呼吸・低呼吸

の頻回な発現がCAリスクになっていることを意味していると解釈してよいだろう。一方年齢が低いという点は、一般に高齢者のOSRBDでは合併症が少ないとする諸家の報告^{7),8)}と関連しているように思える。すなわち、高齢OSRBD症例ほど代謝率が下降するために、無呼吸・低呼吸イベントに際する酸素飽和度低下が少なくなること、睡眠中の上気道筋活動が減衰するために窒息感の原因となる食道内陰圧が小さくなる⁹⁾ことが、この現象に関連しているものと推測される。

本研究結果において特筆すべき点は、OSRBD症例では高頻度にCAを生じていたものの、パニック障害にまで発展している者が、極めてまれであったことである。この結果は、精密なPSGを用いずにOSRBDの有無を判断してパニック発作との関係を検討した研究¹⁰⁾とは隔たっており、睡眠中の呼吸リズム不整がパニック発作のtriggerになるとするKrystalの指摘¹⁾に対しても否定的なものであった。パニック発作の発現には、換気状態の悪化(低酸素・高炭酸ガス血症)に対する呼吸感受性が保たれていることが重要であり、先天的に呼吸受容体感受性が障害され慢性的に覚醒時から睡眠中にいたるまで低酸素・高炭酸ガス血症を呈する原発性肺泡低換気症候群ではパニック発作が極めて少ないとの指摘もある¹¹⁾。この考え方は、パニック障害でのfalse suffocation alarm theoryを支持するものとして興味深い。われわれの研究対象になったOSRBDでは全例覚醒時の血液ガスは正常だったので、原発性肺泡低換気症候群は否定的であり、換気応答検査は施行しなかったものの、一般にOSRBDで換気応答が正常に保たれること¹²⁾を考えると、OSRBD群で換気感受性が低下しているためにパニック発作が少なかったとは考えにくい。

いずれにしても、本研究でのOSRBD群でのPDの割合は、サンプリングバイアスの問題が関与している可能性はあるものの、一般人口でのそれ¹³⁾より低いし、睡眠時パニックを主訴とする群の中でのOSRBD頻度が低いこと、しかもOSRBDが存在した症例でもAHIが低水準にとどまったことなどを総合すると、OSRBDがPD発現に関与する可能性はあまり高くないといわざるを得ない。勿論、夜間窒息感がPDの重要な症状であることは疑いの無い事実であるし、多くのPD症例は発症早期の軽症段階から発作時の窒息感を自覚している。これらを考えると、CAを有しながらPDに発展しないOSRBD群は、一般のPD患者群に比べて予期不安発現準備性が低いとの推測も可能だろう。本研究資料から、OSRBD患者群でのfear network機能を評価することは出来ないが、今後この方面での検討を心理・生理学的側面から進めることができれば、PD発現の準備状態を解明する手がかりになるかもしれない。

睡眠時パニックを有した症例の中で、OSRBD合併例と非合併例の間には、臨症上興味深い差異が認められた。すなわち、非OSRBD合併群では、女性の割合が多く（これは、OSRBD有病率が圧倒的に男性に多く³⁾、一方でPDが若干女性に多い¹³⁾ことと関連していると思われる）、発作項目数が多く、夢体験が少なかった。このような性比の特徴、重症度が高いことは、非OSRBDの睡眠時パニック群の方が一般的なPDの中核群に近いことを示しているように思える。また、睡眠時パニックがNREM睡眠特に睡眠段階2-3の移行期からの中途覚醒時に生じやすいという一般的な特徴¹⁴⁾は、非OSRBD群での発作が夢体験と因果関係が乏しいという所見と関連しているようである。逆にOSRBD群で発作時に夢をみていた

と述べた者が多かったのは、OSRBDが通常REM睡眠期に起こりやすくかつ延長しやすいこと¹⁵⁾と関連しているとの見方が可能であろう。すなわち、このような一部の群では睡眠時パニックの発現が無呼吸ないし低呼吸のイベントによる窒息感の延長線上で生じているのかもしれないが、この推論の妥当性を評価するには、OSRBDを伴う睡眠時パニック患者に対してOSRBDに焦点を当てた治療を行って、そのPD症状に対する効果を調べる必要があるだろう。しかし、以上の結果からみて、女性で比較的重症の睡眠時パニック症例については終夜PSGを施行してOSRBDの可能性を把握しないで早期にPDに対する積極的な治療を開始して良いものと考えられる。

E. 結論

OSRBDが睡眠時パニックの原因になっているケースはごく少ないと思われる。しかし、一部の男性症例ではOSRBDがREM睡眠期の発作の要因になっている場合もあると思われる。

文献

1. Krystal JH, Woods SW, Hill CL, et al: Characteristics of panic attack subtypes: assessment with spontaneous panic, situational panic, sleep panic, and limited symptom attacks. *Compr Psychiatry*, 32: 474-480, 1991.
2. Goodwin RD, Pine DS.: Respiratory disease and panic attacks among adults in the United States. *Chest*, 122(2): 645-650, 2002.

3. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, et al: Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med*, 137(3): 296-300, 1977.
4. Shimizu T, Takahashi Y, Kogawa S, et al: Muscle sympathetic nerve activity during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(5): 345-352, 1994.
5. [No authors listed] American Sleep Disorders Association : Panic Disorder(300). The International Classification of Sleep Disorders, revised. Diagnostic and coding manual. pp227-230, USA, 1997.
6. [No authors listed]: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 22(5): 667-689, 1999.
7. Levy P, Pepin JL, Malauzat D, et al: Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep*, 19(3 Suppl): S29-38, 1996.
8. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al: Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1): 144-148, 1998.
9. Higami S, Inoue Y, Takeuchi H, et al: Clinical significance of negative esophageal pressure in sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54(3): 334-335, 2000.
10. Edlund MJ, McNamara ME, Millman RP.: Sleep apnea and panic attacks. *Compr Psychiatry*, 32(2):130-132, 1991.
11. Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, et al: Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Psychiatry*. 151(6): 864-870, 1994.
12. Radwan L, Maszczyk Z, Koziej M, et al: Respiratory responses to chemical stimulation in patients with obstructive sleep apnoea. *Monaldi Arch Chest Dis*, 55(2): 96-100, 2000.
13. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, et al: Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*, 151(3): 413-420, 1994.
14. Lin AS, Uhde TW, Slate SO, et al: Effects of intravenous caffeine administered to healthy males during sleep. *Depress Anxiety*, 5(1): 21-28, 1997.
15. Xie A, Wong B, Phillipson EA, et al: Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 150(2): 489-495, 1994.

平成 17 年度：パニック障害の睡眠生理・生体リズムに関する研究

A. 研究目的

パニック障害（以下PD）での発作症状は、通常覚醒時間帯に多いが、一部睡眠中に生じることがあり、中には睡眠時の発作が主体になっている sleep panicker も存在する。Krystal¹⁾によるとPD患者の44～71%の症例が少なくとも一度は睡眠時のPD発作を経験しており、18～45%が反復する睡眠時発作のエピソードを経験しているという。これらからみて、睡眠時パニックと睡眠生理機構との関係は、PD病態研究の中で明らかにすべき課題の一つであると思われるが、現時点ではこれに関する決定的な知見は得られていない。パニック発作が呼吸器疾患罹病者に多いこと²⁾、睡眠中の上気道筋虚脱により頻回な呼吸停止を生じる閉塞性睡眠時呼吸障害（OSRBD）で、上気道閉塞に伴って窒息感を伴う覚醒反応（choking arousal：CA）がしばしば生じることが知られているし³⁾、OSRBDがPD発現と密接に関連する交感神経活動亢進の重要な要因になりうることもわかっている⁴⁾。しかし、OSRBDでのCAが発作予期不安を伴った睡眠時パニックの様態に発展している症例がどのくらい存在するのかという点についてはまったく検討がなされていない。本年度は、これらを考慮の上で、OSASと窒息感を伴う覚醒反応（choking arousal；CA）、睡眠時パニック発作の病態上の因果関係を明らかにする目的で連続例研究を行った。

B. 研究方法

2003年5月より2005年1月までの間に常習性イビキならびに睡眠中の呼吸停止を主訴として当院外来受診し終夜ポリグラフィ検査（PSG）を施行され睡眠中の無呼吸低呼吸指数（A

HI）が5/時間以上存在しOSRBDの確定診断を得た症例（n=1352例、M:F=1185:167、平均年齢45.2±13.7歳）とDSM-IVのPD診断基準を満たし、しかも夜間睡眠中に発作が限局していたために精査加療目的で受診した睡眠時パニック発作（sleep panicker：SP）症例（n=44、M:F=31:13、40.5±14.4歳）を対象とした⁵⁾。対象者の中には、覚醒時に施行した血液ガス分析において異常所見のみられた者は無く、特定の心血管系疾患、呼吸器疾患、神経疾患ならびにPD以外の精神疾患の既往・合併は認められなかった。これらについても、全例PSGにより（AHI）を算出し、OSRBDが存在するか否かを調べた。また、OSRBD症例に対しては、CAの存在、頻度などを調べるとともに、睡眠時パニックに発展している症例については発作項目数、持続時間夜間分布、夢体験との関係、DSM-IVでのPD発作項目数を調べ、睡眠時パニックを主訴として来院した症例との比較を行った。これらの資料から、1) OSRBDでのCAならびにPDの割合、ならびにその発現と背景因子との関係についての検討、2) 睡眠時パニック症例でのOSRBDの実態、3) OSRBDの有無による睡眠時パニックの臨床特性の違いについて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、神経研究所倫理委員会の審査にて採択された。また、調査対象者から文書同意を得た上で、研究を行なった。

C. 研究結果

OSRBD症例を主訴として来院した症例の中には、CAが認められた者が389名（28.8%、M:F=351:38、平均年齢43.9±12.7歳、この群でのAHI 34.7±27.1歳）存在した（表1）。

しかし、睡眠時パニックが併在していたのは、わずか7例（0.5%）のみであった。また、覚醒時に限局したパニック発作を有する症例は5例（0.3%）であった。これら3群は、症例数が大きく異なっていたため、十分な統計学的な比較検定が行えなかったが、年齢、性比、AHIについて、有意な差は認められなかった。

表1. OSRBD群(n = 1,352)の内訳

	睡眠時窒息感のみ	睡眠時パニック	覚醒時パニック
数(%)	389(28.8)	7(0.5)	5(0.3)
M:F	351:38	7:0	5:0
年齢	43.9±12.7	35.3±8.8	41.6±9.0
AHI	34.7±27.1	27.8±24.3	45.0±26.0

*睡眠時、覚醒時パニックの併存はなし

CAの有無を従属変数として、性別、年齢（50歳以上であるか否か）、肥満度（肥満領域に入るBMI 25 kg/m²以上か否か）、中等症以上（AHI 15/時間以上であるか否か）を独立変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、50歳以上でないことと、OSRBDが中等症以上であることの二項目が、CAの有意な要因となった（表2）。

表2. OSRBDでの夜間窒息感発現の予測因子 (n = 1352)

Predictor	Relative Risk	95% Confidence Interval	P
BMI(25以上)			ns
年齢(50歳以上)	0.77	0.62-0.97	<0.05
AHI(15以上)	1.48	1.17-1.86	<0.001

OSRBD症例でのAHI症度群別にみたCA、睡眠時パニック、覚醒時パニックを有する症例それぞれの割合を図1に示した。

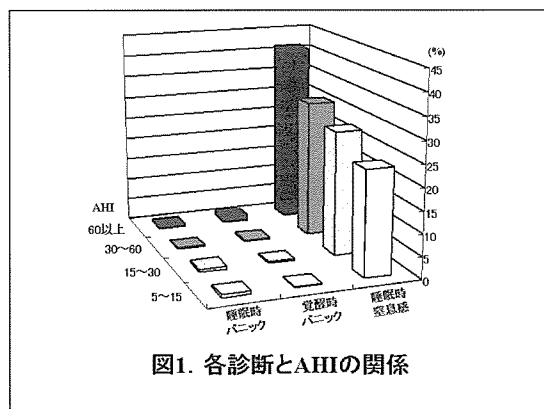


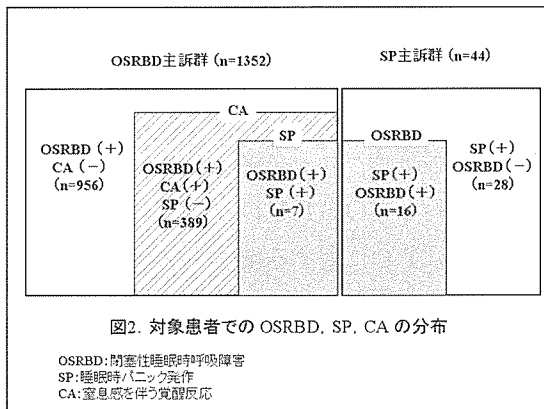
図1に示したように、CAを有する症例の割合はOSRBD症度の上昇につれて増加しているようであったが、睡眠時ならびに覚醒時パニックについては症度との関係は無いようであった。

しかし、自覚的なCA頻度（しょっちゅう、ときどき、たまに、の三段階で評価）と、これらの要因の間には、明瞭な関係はみられなかった。なお、睡眠時パニックならびに覚醒時パニック発作に関しても同様の解析を行ったが、有意な要因は検出されなかった。

一方、睡眠時パニックを主訴とした症例群の中には、PSG所見においてAHIが5以上でOSRBDと判断された症例が16例（この群の36.6%、M:F=15:1、平均年齢45.0±10.7歳）がみられた。この群でのAHIは、上述のOSRBDを主訴とした群でのAHIより有意にその値が低かった（9.4±3.6 vs. 27.8±24.3、p<0.01）。また、OSRBD群を伴う睡眠時パニック群においては、家人・本人がその存在に気づいていた者は無く、OSRBDの主症状である日中の眠気が存在した者も存在しなかつ

た。睡眠時パニック症例の中で OSRBD の基準を満たさなかった群 (n=28, M:F=16:12、37.9±15.6 歳) と比べた場合、OSRBD 合併群は男性の割合ならびに年齢が有意に高かった (ともに p<0.01)。

以上の睡眠時パニックを主訴とした群、OSRBD を主訴とした群を合わせると、51 例が睡眠時パニックを有していたが (図 2)、これらについて OSRBD の有無により二群に分割して背景ならびに症状特徴の比較を行った (表 3)。その結果、OSRBD 群は非 OSRBD 群に比べて男性の割合が高く、パニック発作項目数が有意に少なく、症状発現時に夢体験を伴っていたものが多かった。一方で、年齢、発作の時間帯分布、自覚的な発作持続時間には、両群間での統計学的な差異はみられなかった。



	(n = 51) OSRBD 群 (n = 23)	非 OSRBD 群 (n = 28)	p 値
性別 (男/女)	22/1	16/12	0.002
年齢 (才)	42.0 ± 11.4	37.9 ± 15.9	0.303
発作頻度 (/ 日)	1.2 ± 0.7	1.3 ± 1.5	0.699
発作時間帯 (前半/後半/不定)	11/5/7	4/10/14	0.069
発作項目数	2.9 ± 1.0	4.1 ± 1.7	0.006
発作持続時間 (分)	28.2 ± 16.9	28.1 ± 13.2	0.981
発作と夢体験との関連 (あり/なし)	9/14	4/24	0.047

OSRBD: AHI ≥ 5 を基準とした

D. 考察

Guilleminault ら³⁾の指摘と同様、今回の OSRBD 連続例においても CA は 1/3 以上となり高頻度であった。また、ロジスティック解析の結果、中等症以上 (AHI 15 以上)⁶⁾であること、50 歳以下であることがこの群での CA 発現に関する有意な要因である可能性が推測された。AHI と CA の関連は、無呼吸・低呼吸の頻回な発現が CA リスクになっていることを意味していると解釈してよいだろう。一方年齢が低いという点は、一般に高齢者の OSRBD では合併症が少ないとする諸家の報告^{7),8)}と関連しているように思える。すなわち、高齢 OSRBD 症例ほど代謝率が下降するために、無呼吸・低呼吸イベントに際する酸素飽和度低下が少なくなること、睡眠中の上気道筋活動が減衰するために窒息感の原因となる食道内陰圧が小さくなる⁹⁾ことが、この現象に関連しているものと推測される。

本研究結果において特筆すべき点は、OSRBD 症例では高頻度に CA を生じていたものの、パニック障害にまで発展している者が、極めてまれであったことである。この結果は、精密な PSG を用いずに OSRBD の有無を判断してパニック発作との関係を検討した研究¹⁰⁾とは隔たっており、睡眠中の呼吸リズム不整がパニック発作の trigger になるとする Krystal の指摘¹⁾に対しても否定的なものであった。パニック発作の発現には、換気状態の悪化 (低酸素・高炭酸ガス血症) に対する呼吸感受性が保たれていることが重要であり、先天的に呼吸受容体感受性が障害され慢性的に覚醒時から睡眠中にいたるまで低酸素・高炭酸ガス血症を呈する原発性肺泡低換気症候群ではパニック発作が極めて少ないとの指摘もある¹¹⁾。この考え方は、パニック障害での false suffocation alarm

theory を支持するものとして興味深いのが、われわれの研究対象になったOSRBDでは全例覚醒時の血液ガスは正常だったので、原発性肺泡低換気血症候群は否定的であり、換気応答検査は施行しなかったものの、一般にOSRBDで換気応答が正常に保たれること¹²⁾を考えると、OSRBD群で換気感受性が低下しているためにパニック発作が少なかったとは考えにくい。いずれにしても、本研究でのOSRBD群でのPDの割合は、サンプリングバイアスの問題が関与している可能性はあるものの、一般人口でのそれ¹³⁾より低いし、睡眠時パニックを主訴とする群の中でのOSRBD頻度が低いこと、しかもOSRBDが存在した症例でもAHIが低水準にとどまったことなどを総合すると、OSRBDがPD発現に関与する可能性はあまり高くないといわざるを得ない。勿論、夜間窒息感がPDの重要な症状であることは疑いの無い事実であるし、多くのPD症例は発症早期の軽段階から発作時の窒息感を自覚している。これらを考えると、CAを有しながらPDに発展しないOSRBD群は、一般のPD患者群に比べて予期不安発現準備性が低いとの推測も可能だろう。本研究資料から、OSRBD患者群でのfear network 機能を評価することは出来ないが、今後この方面での検討を心理・生理学的側面から進めることができれば、PD発現の準備状態を解明する手がかりになるかもしれない。

睡眠時パニックを有した症例の中で、OSRBD合併例と非合併例の間には、臨症上興味深い差異が認められた。すなわち、非OSRBD合併群では、女性の割合が多く（これは、OSRBD有病率が圧倒的に男性に多く³⁾、一方でPDが若干女性に多い¹³⁾ことと関連していると思われる）、発作項目数が多く、夢体験が少なかった。このような性比の特徴、重症度が高い

ことは、非OSRBDの睡眠時パニック群の方が一般的なPDの中核群に近いことを示しているように思える。また、睡眠時パニックがNREM睡眠特に睡眠段階2-3の移行期からの中途覚醒時に生じやすいという一般的な特徴¹⁴⁾は、非OSRBD群での発作が夢体験と因果関係が乏しいという所見と関連しているようである。逆にOSRBD群で発作時に夢をみていたと述べた者が多かったのは、OSRBDが通常REM睡眠期に起こりやすかつ延長しやすいこと¹⁵⁾と関連しているとの見方が可能であろう。すなわち、このような一部の群では睡眠時パニックの発現が無呼吸ないし低呼吸のイベントによる窒息感の延長線上で生じているのかもしれないが、この推論の妥当性を評価するには、OSRBDを伴う睡眠時パニック患者に対してOSRBDに焦点を当てた治療を行って、そのPD症状に対する効果を調べる必要があるだろう。しかし、以上の結果からみて、女性で比較的重症の睡眠時パニック症例については終夜PSGを施行してOSRBDの可能性を把握しないで早期にPDに対する積極的な治療を開始して良いものと考えられる。

E. 結論

OSRBDが睡眠時パニックの原因になっているケースはごく少ないと思われる。しかし、一部の男性症例ではOSRBDがREM睡眠期の発作の要因になっている場合もあると思われる。

文献

1. Krystal JH, Woods SW, Hill CL, et al: Characteristics of panic attack subtypes: assessment with spontaneous panic, situational panic, sleep panic, and

- limited symptom attacks. *Compr Psychiatry*, 32: 474-480, 1991.
2. Goodwin RD, Pine DS. : Respiratory disease and panic attacks among adults in the United States. *Chest*, 122(2): 645-650, 2002.
3. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, et al: Sleep apnea syndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. *Arch Intern Med*, 137(3): 296-300, 1977.
4. Shimizu T, Takahashi Y, Kogawa S, et al: Muscle sympathetic nerve activity during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(5): 345-352, 1994.
5. [No authors listed] American Sleep Disorders Association : Panic Disorder(300). The International Classification of Sleep Disorders, revised. Diagnostic and coding manual. pp227-230, USA, 1997.
6. [No authors listed]: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 22(5): 667-689, 1999.
7. Levy P, Pepin JL, Malauzat D, et al: Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep*, 19(3 Suppl): S29-38, 1996.
8. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al: Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1): 144-148, 1998.
9. Higami S, Inoue Y, Takeuchi H, et al: Clinical significance of negative esophageal pressure in sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54(3): 334-335, 2000.
10. Edlund MJ, McNamara ME, Millman RP. : Sleep apnea and panic attacks. *Compr Psychiatry*, 32(2):130-132, 1991.
11. Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, et al: Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Psychiatry*. 151(6): 864-870, 1994.
12. Radwan L, Maszczyk Z, Koziej M, et al: Respiratory responses to chemical stimulation in patients with obstructive sleep apnoea. *Monaldi Arch Chest Dis*, 55(2): 96-100, 2000.
13. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, et al: Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*, 151(3): 413-420, 1994.
14. Lin AS, Uhde TW, Slate SO, et al: Effects

of intravenous caffeine administered to healthy males during sleep. *Depress Anxiety*, 5(1): 21-28, 1997.

15. Xie A, Wong B, Phillipson EA, et al: Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 150(2): 489-495, 1994.

平成 18 年度：パニック障害病態に対する生体リズム機能の影響

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1. メラトニン投与研究

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

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

2. 夜間部分断眠の影響についての研究

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

を、randomized cross over design で割り付けた。これにより、EPSD 期間ないし LPSD 期間それぞれでの発作発現を自覚的に評価した。また、夜間部分断眠の間脳下垂体機能への影響と PD 症状変化との関係を調べる目的で、それぞれの基準日と LPSD, EPSD 日目の朝 8 時に 15 分の安静臥床の後に血中コルチゾール, TSH, カテコラミン（ノルアドレナリン, アドレナリン）を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究プロトコールは神経研究所倫理委員会の審査を受け採択された。また、研究への参加は自由意志（中止も随意で可）かつ無記名とし、対象者には研究目的と副作用について十分な説明を加えた上で、文書による同意を取得した後に研究を開始した。

C. 研究結果

上記のカットオフにより有効・無効を規定した場合、有効例は 7 名（53.8%）、無効例は 6 例（46.2%）であった。両群の睡眠日誌記録から算出された平均睡眠時間は、メラトニン投与前後で変化がみられなかった（図 1）。図 2 に示すように、有効群・無効群ともに尿中 6 SMT はメラトニン投与中には著しく増加しており、かつ投与前後ともにその値に差異は認められなかった。両群の臨床背景と M-E スケール得点を比較したところ、有効群の方が得点が有意に高かったが、これ以外については、一定の差異は認められなかった（表 1）。また、両群の入眠—出眠時刻の変化について検討したところ、有効群ではいずれも入眠時刻が 1 時間以上、出眠時刻も 1 例を除いて 1 時間以上前進していたが、無効群では入出眠時刻が 0.5 時間以上前進した症例は認められなかった（図 3）。

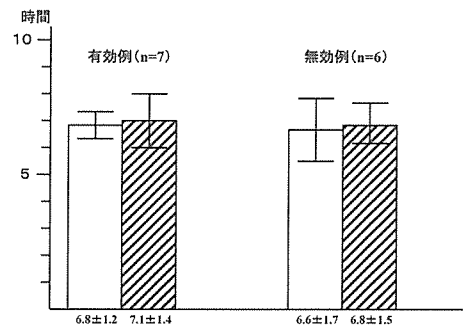


図 1. メラトニン 20 時投与前後の総睡眠時間の変化
□ 投与前 ▨ 投与後

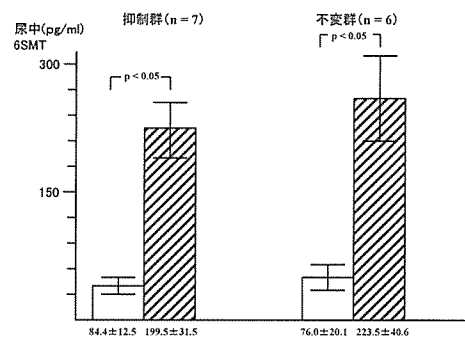


図 2. メラトニン 20 時投与前後の夜間 21:00～6:00 の尿中 6SMT 値の変化
□ 投与前 ▨ 投与後

表 1. 有効例と無効例の背景の比較

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

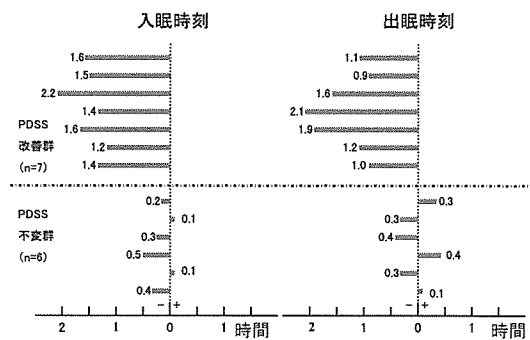


図 3. メラトニン 20 時投与による PDSS 改善群と不変群の投与前後の入眠・出眠時刻の変化 (n=13)
PDSS: 6 点以上の低下を改善とした

第二研究の結果；

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

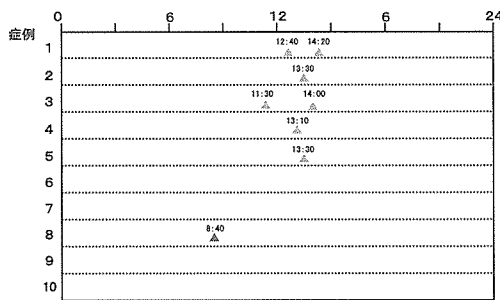


図 4. 夜間部分断眠後の限定部分発作発現時刻

△は前半断眠での発作を示す
▲は後半断眠での発作を示す

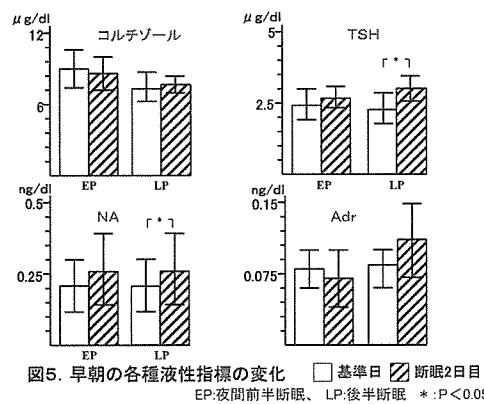


図 5. 早朝の各種液性指標の変化 □ 基準日 ▨ 断眠2日目
EP:夜間前半断眠、LP:後半断眠 * :P<0.05

D. 考察

本研究は open trial であり、治療効果の判定にバイアスが加わっている可能性が否定できな

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

また興味深かったのは、M-E スケールで朝型傾向が高い人の方がメラトニン製剤の効果が高かった。これは、元来朝型傾向の高い人の方が夜間メラトニン投与による位相前進効果が生じやすいこと⁵⁾と関連している可能性が高いものと考えられる。これらをまとめると、メラトニンは PD 患者全体に対して有効とは言えないものの、朝型傾向で本剤投与により位相前進が生じやすい症例には、有用な治療オプションになる可能性があるといえよう。

夜間部分断眠については、対象となった朝型傾向の患者群では、明瞭な有意差には至らなかったものの LPSD に比べて EPSD の方が高率に発作惹起性に働く可能性があるものと考えられた。本研究では、生体リズム指標となる深部体温ないしメラトニン分泌リズム計測が行えていないので結論づけることは不可能だが、EPSD2～3 日目に発作が生じていたことからみて、本

操作による位相後退作用⁶⁾が発作発現に関与している可能性が疑われる。逆に、今回の研究対象となった朝型傾向を有する症例群では、リズム位相前進性に働く LPSD は、発作惹起性が乏しいといえる。なお、発作の生じた時間帯が正午前後の生体リズム上昇相に一致していたことは、この時期での自律神経活動上昇が発作発現と関連していたとの見方も可能であろう。

興味深かったのは、一般的な断眠による抗うつ効果発現に関与していると考えられる間脳下垂体機能上昇を示す TSH の分泌上昇⁷⁾ないし交感神経活動上昇と結びつくノルアドレナリン値の増加が、発作惹起性の低かった LPSD 条件で上昇していたことである。この両条件での液性指標の動向の差異は、EPSD では断眠操作終了後に睡眠が得られ HPA 機能抑制性に働くためと考えられるが、LPSD の方が一般的に抗うつ効果が高いこと⁸⁾を考え合わせると、抗うつ効果と結びつく HPA ないし青斑核群の機能上昇は発作発現とは直接結びつかず、むしろ上に述べたリズム後退の方が発作誘発性に働く可能性が高いものと考えられる。

E. 結論

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

I. 文献

1. Home JA, Ostberg O.: A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4(2):97-110, 1976.

2. Pacchierotti C, Iapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castrogiovanni P.: Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol*, 22(1):18-32, 2001.
3. Lewy AJ, Ahmed S, Sack RL.: Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behav Brain*, 73(1-2):131-4, 1996.
4. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N.: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet*, 346(8974):541-4, 1995.
5. Rufiange M, Dumont M, Lachapelle P.: Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43(7):2491-9, 2002.
6. Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH.: Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry*, 46(4):445-53, 1999.
7. Baumgartner A, Graf KJ, Kurten I, Meinhold H.: Thyrotropin (TSH) and thyroid hormone concentrations during partial sleep deprivation in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 24(4):281-92, 1990.
8. Parry BL, Cover H, Mostofi N, LeVeau B, Sependa PA, Resnick A, Gillin JC.: Early versus late partial sleep deprivation in patients with premenstrual dysphoric disorder and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry*, 152(3):404-12, 1995.

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

パニック障害に対する定量脳波解析による検討

分担研究者 長澤達也 金沢大学医学部附属病院神経科精神科助手
研究協力者 菊知 充 金沢大学医学部附属病院神経科精神科助手
木谷知一 花岡 昭 石川県立高松病院医員

研究要旨

神経の活動電位の集合体である脳波は、常に神経活動そのものであり、高い時間分解能で神経活動を評価する非侵襲的検査としては、脳磁図以外に追従を許していない。

パニック障害(以下 PD)患者の中枢神経系の機能異常を明らかにするために、18名の未服薬 PD 患者、および性・年齢をマッチさせた健常対照群の安静時脳波を、複数の脳波解析方法を用いて比較検討した。まずフーリエ変換(以下 FFT)を用いた power、LORETA および coherence 解析を統合的に活用して検討した。その結果、パニック障害の前頭葉および側頭葉の機能障害を示唆する所見を得た。さらに FFT を用いない microstate analysis を行った。これは脳波の時間分解能を最大限活用する解析方法で、人の思考を反映している可能性が示唆されている。今回の調査では、PD 患者の特定の中枢神経活動パターンにだけ、出現割合が増加するという興味深い結果を得た。

A. 研究目的

パニック障害の中枢神経系の機能障害については Gorman ら(2000)の仮説をはじめとして数多くの生物学的研究が報告されている。

脳波は脳機能の検査法として歴史が長く、特にてんかんや意識障害においては鋭敏な検査方法として現在も临床上重要な検査の一つである。更に他の精神疾患においても、簡便かつ非侵襲的で、さらに低コストであることから、様々な研究がなされてきた。パニック障害(以下 PD)については、パワースペクトル解析(Knott et al. 1996, Wiedemann et al. 1999)やコヒーレンス解析による報告

(Hanaoka et al. 2005)がなされている。しかし、これらフーリエ変換(以下 FFT)を用いた解析結果を統合的に解釈した論文は認められない。今回は皮質の神経活動の局在を推定する方法として Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography(以下 LORETA)も利用しながら、統合的にこれらの結果を解釈することを試みた。

中枢神経の状態はミリ秒単位で刻一刻と変化している。しかし FFT を用いる限りは、現実的には時間分解能に限界があるため、この変化を捉えることは困難である。そこで FFT を用いない解析方法として microstate