

analysis という方法 (Lehmann et al. 1998; Koenig et al. 1998) を用いて、PD 患者の中
枢神経の活動パターンに特定の偏りがないか
検討した。

B. 研究方法

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

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

1. FFT を用いた解析

周波数帯域の区分については、Kubicki ら
(1979) が提唱している以下の帯域分類を用
いた: Delta (1.6-5.9 Hz), Theta (6.3-7.8
Hz), Alpha-1 (8.2-10.2 Hz), Alpha-2
(10.5-12.1 Hz), Beta-1 (12.5-18.0 Hz),
Beta-2 (18.4-21.1 Hz), Beta-3 (21.5-30.1
Hz)。

1-1. EEG relative power analysis:

まず各帯域の相対パワー値の大きさを、部
位を考慮せずに比較するために、全ての電極
のパワー値を二乗してから加算平均し、その
平方根の値 (相対パワーの RMS) を対数変
換して正規化してから 2 群を T 検定で比較し
た。次に、相対パワーのマップの形状を比較
するために、各 16 導出全体の 2 群間のパワ
ー値の差の標準偏差を非類似度の指標として
用いた。そして個々のマップを 5000 回ラン
ダムに群別した場合に偶然生じる 2 群間の非類
似度と比較して、有意性を検討した (TANOVA
analysis)。

1-2. EEG coherence analysis:

16 導出のすべて 120 通り全ての組み合
わせに対して、電極間の位相差の恒常性の指
標であるコヒーレンス値をもとめた。すべて
の導出間において、群間で T 検定を行い、有
意差のある導出間を線で描出した。

1-3. EEG LORETA analysis:

LORETA 解析は頭皮上で得られた脳波デー
タから脳内の神経活動の広がり標準
Talairach 脳図譜上にトモグラフィーとして
描出するもので、神経活動の局在を推定する
方法である (Pascual-Marqui et al. 1994)。
Talairach 脳図譜上の皮質を 2394 ボクセルに
別け、それぞれの電流密度を推定し、ボクセ
ル毎に各帯域で電流密度を 2 群間で T 検定し
た。

2. FFT を用いない解析

2-1. EEG microstate analysis

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

すなわち、すべての導出の電位の分散がピークになる点をすべて抽出し、そのときの電位勾配の特徴についてクラス分けした。先行研究に基づいて(Koenig et al. 1999) A～Dの4つのclassに分類した (figure 3)。

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

有意水準はいずれも $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

1. FFT を用いた解析

Table 1

	Relative Power	LORETA	Coherence (6以下はby chance?)
Delta	勾配に差	前頭部、側頭部で高値	4 ↑ 3 ↓
Theta	高値 勾配に差	頭頂部で高値	1 4 ↑
Alpha1	n. s.	n. s.	1 ↑
Alpha2	n. s.	n. s.	2 ↑ 1 8 ↓
Beta1	低値 勾配に差	n. s.	1 ↑ 1 5 ↓
Beta2	n. s.	n. s.	1 ↑ 1 ↓
Beta3	n. s.	n. s.	1 ↑ 6 ↓

n. s. : 群間に有意差なし

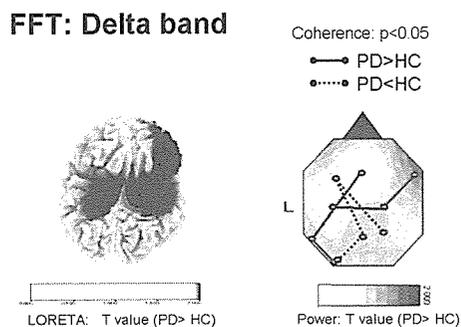
FFTを用いた3つの解析の結果を、table 1に示す。相対パワーで有意差のあったのはDelta, Theta, Beta1帯域であった。LORETAで差が有意水準を超えるボクセルを

認めたとしたのはDelta, Theta帯域であった。

coherence解析では、by chanceを超える数(6)の電極間で有意差を生じたのは、Delta, Theta, Alpha2, Beta1, Beta3であった。今回は、LORETAで有意な変化を認めたDelta, Theta帯域について、FFTの統合的解釈をすすめた。

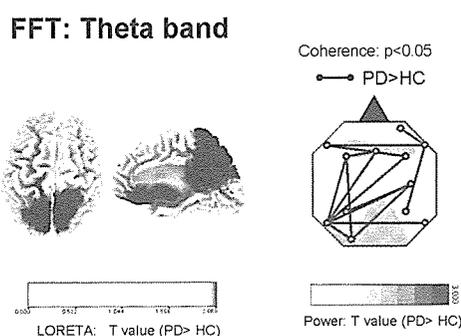
Figure1にDelta帯域でのLORETAのtマップ(左)と、power値のtマップにcoherenceで有意差のあった電極間を線で表した図(右)を示す。LORETA (figure 1左)では、両側眼窩面、両側Limbic LobeのUncus周辺そして左前頭葉背外側面でPD患者が高値であった。これらのDelta活動が、頭皮上に体伝導で伝わって、powerのtマップ (Figure 1右)に示すような、両側前側頭部および後頭部の有意差にいたったと考えられる。それに対して、coherenceで有意差のあった導出間には (figure 1右)、120箇所のうち、わずか4箇所が高く、3箇所で低いだけであった。これは、統計上ではby chanceで生じる数とほぼ同じで、意味のある変化とは言い難い。Delta活動がパニック障害患者で多いのは明らかなのに、高いcoherenceがあまり認められないのは、Delta波の発生源である脳回ごととにコヒーレンシーの低い、つまり関連性の乏しい波が生じていると考えられる。その結果、頭皮上に投影されたDelta波もcoherenceの上昇に寄与しないのだと推定される。

Figure 1



次に figure 2 に Theta 帯域での LORETA の t マップ (左) と、power 値の t マップに coherence で有意差のあった電極間を線で表した図 (右) を示す。LORETA (figure 2 左) では、両側頭頂葉および両側前頭葉眼窩面で電流密度が高値だった。これらの部位の Theta 活動がそれぞれ体伝導した結果、頭頂後頭部および前頭部での頭皮上 power 値 (figure 2 右) の差を生じたと考えられる。さらに coherence では by chance を超えて、多くの導出間で有意に高値を示した。特徴的なことは、前頭部および後側頭の振動の coherence が高い一方で、頭頂部に関連する coherence が高くなっていないことである。頭皮上の前方と後方部の Theta 波は、おそらく別々の性質(起源)をもっていると考えられた。

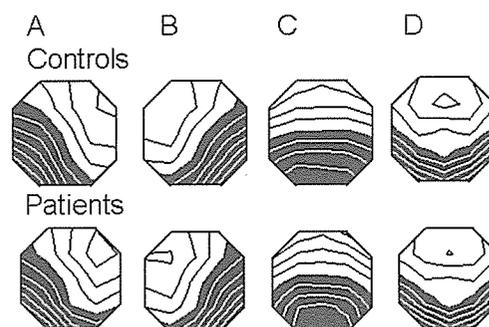
Figure 2



2. FFT を用いない解析

EEG microstate analysis を行い、得られた 4 つの class の電位勾配をそれぞれ HC 群と PD 群にわけて figure 3 に示す。

Figure 3

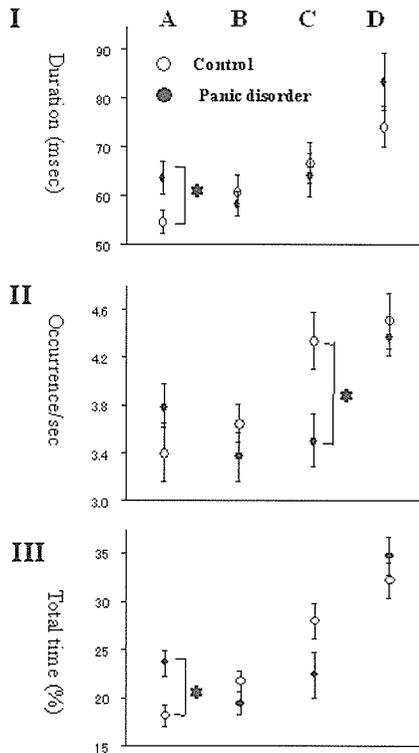


平均持続時間に関しては、ANOVA で 2 要因間に有意な交互作用を認めた ($F=2.75$; $df=3, 108$; $p=0.046$)。そこで下位検定を行ったところ、class A の持続時間が PD 患者で有意に長かった ($t=2.20$, $df=34$, $p=0.035$) (figure 4-I)。

出現頻度に関しても、ANOVA で 2 要因間に有意な交互作用を認めた ($F=7.10$; $df=3, 108$; $p<0.001$)。そこで下位検定を行ったところ、class C の出現頻度が PD 患者で有意に少なかった ($t=-2.58$, $df=34$, $p=0.015$) (figure 4-II)。

出現時間割合に関しても ANOVA で 2 要因間に有意な交互作用を認めた ($F=4.00$ $df=3, 108$; $p=0.010$)。そこで下位検定を行ったところ、class A の出現時間割合が PD 患者で有意に多かった ($t=3.21$, $df=34$, $p=0.003$) (figure 4-III)。

Figure 4



D. 考察

今回の FFT を用いた結果は、これまで他の手法による研究 (PET, NIRS, 動物実験) で指摘されている異常所見の部位と矛盾しなかった (Sakai et al. 2005, Akiyoshi et al. 2003, Inoue et al. 2005)。そして、PD 患者群において辺縁系や前頭葉に機能障害が存在することを示唆する所見であり、“fear network”の関与を支持している。一方で、Theta 帯域の電流密度は、PD 患者群が体性感覚連合野付近で異常高値を認めた。これらの部位における機能障害が PD にどのように関与しているか不明であるが、あえて推測するならば、PD 患者が自己の身体的知覚を “catastrophic” に解釈しやすい傾向にあることと関係しているかもしれない。

FFT を用いない microstate analysis では、PD 患者は、特定 (A、C) の class においてのみ健常人と差を認めた。PD 患者の特定の中枢神経の活動パターンにおいてのみ、偏りを認めていることが示された。特に PD 患者群で認められた classA の出現割合の増加は、抽象的な思考に思考の影響を受けることが報告されている (Lehmann et al. 1998)。もし microstate が “人間の思考を反映している” とする Lehmann ら (1998) の仮説を受け入れるならば、PD 患者に特徴的な “catastrophic thoughts” や予期不安などの漠然とした不安が、今回の結果に影響している可能性がある。

このような脳波解析を生物学的な指標として、今後パニック障害の診断あるいは治療予後予測に役立てることができれば有益である。そのためには、治療予後を縦断的に調査することや、疾患特異性を調べるのが今後必要である。

E. 結論

FFT を用いた脳波解析では、パニック障害における前頭葉、側頭葉の機能障害が示唆された。時間を軸とした脳波解析では、パニック障害患者が、特定の中枢神経活動パターンに偏っていると、興味深い結果が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

International Society for Brain Electromagnetic Topography, Bern, Switzerland, October 5-8,

2005. LORETA analysis in drug-naive patients
with panic disorder

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

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

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

パニック障害患者の日常生活における自覚症状および生理機能の評価

分担研究者 熊野宏昭 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学助教授
研究協力者 坂本典之 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
瀧本禎之 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
吉内一浩 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
久保木富房 医療法人秀峰会楽山病院院長
貝谷久宣 医療法人和楽会理事長

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

対象は東京大学医学部附属病院心療内科において、過去に循環器疾患を指摘されたことが無く、アメリカ精神医学による精神疾患診断マニュアル第4版(DSM-IV)に基づいてPDと診断された20-49歳の患者とする。

測定内容は、加速度計付き腕時計型コンピュータ（ECOLOG）を用いてリアルタイムに日常生活における自覚症状、活動度、PAの程度などを評価すること、イベントレコーダー（Continuous-loop event recorders；図1）を用いてPA前後の心電図を測定し、

不整脈の有無、自律神経機能、substrateの指標を評価することである。具体的には以下の手順にて行われる。

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

加速度計付き腕時計型コンピュータ（ECOLOG）とイベントレコーダーを用いて、PD 患者のデータ採取を行った。結果、計 11 例のデータを採取した。被験者特性を表 1 に記した。

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

Case.1（図 2）では、PA 出現時に、動悸と呼吸困難感が増大し、発作終了後速やかに消失するのに対して、不安感は予期不安として発作消失後も継続していた。

Case.2（図 3）では、PA 出現によって、動悸、呼吸困難感、不安感とも増大するが、発作消失後は不安感が消失するのに対して、呼吸困難感が継続していた。

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

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

D. 考察

症状パターン：個別にデータを検討するにより、症状出現パターンが多様であること

が確認された。（図 1, 2）これらの違いは、治療時の介入を考える際にも重要なデータとなることが予想された。

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 3 回日本循環器心身医学会 H17 年 11 月 26 日 高松 「パニック障害患者のパニック発作時における心電図と動悸症状」瀧本 禎之 坂本典之 吉内一浩 熊野宏昭 赤林朗 東京大学医学部心療内科

Yoshiyuki TAKIMOTO, Noriyuki

SAKAMOTO, Kazuhiro YOSHIUCHI, et al.:

Investigation of physical activity change before and after panic attacks in panic disorder patients using a computerized momentary assessment.

The 65th Annual Scientific Conference of the American Psychosomatic Society. (in Budapest Hungury), 8th/March/2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当するものなし。

表1. 被験者特性

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

表2. 観察期間におけるイベント記録回数

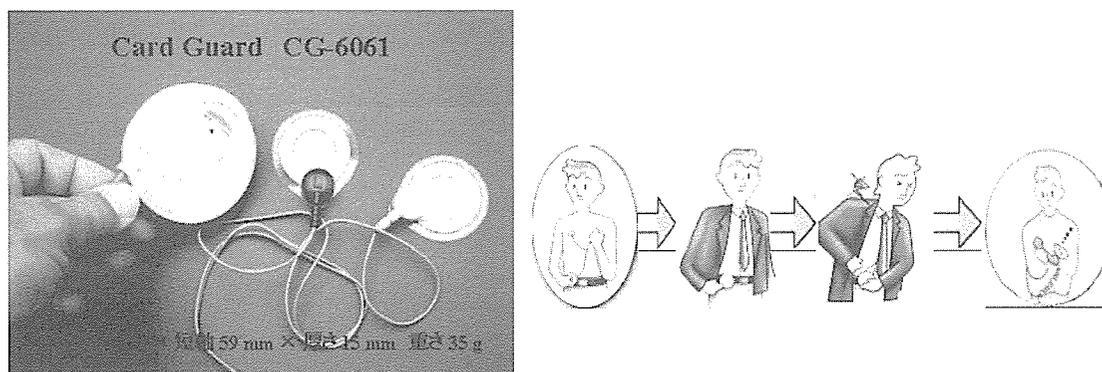
No.	イニシャル	観察期間 (日)	②イベント記録 (ECOLOG)	③ECG+ECOLOG 両方あるもの
1.	K.K.	14	3	3
2.	F.T.	18	8	6
3.	N.H.	18	3	2
4.	M.E.	15	1	1
5.	K.K.	13	3	1
6.	N.M.	14	0	0
7.	N.H.	13	2	1
8.	M.S.	13	8	4
9.	F.M.	11	6	5
10.	T.N.	13	8	7
11.	A.T.	13	2	2
			計 44回	計 32回
	平均	14.0	4.0	2.9
	SD	± 2.2	± 3.0	± 2.3

表3. イベント時の不整脈の有無

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

※ ただし、No.6はイベント回数0のため除外している

図1. イベントレコーダー



- 1) ループメモリー付きで、イベントボタンを押した時点から遡ってECGを記録できるため、患者の自覚症状時、前後のECGを確実に記録できる。最大計6回まで記録OK。
- 2) 35gと軽く、患者が自分で電極の取りつけが出来、風呂にも入れ、ゴルフ、テニスもOK。
- 3) 1500時間のバッテリー寿命。

図 2. Case.1 の自覚症状、気分状態、活動度

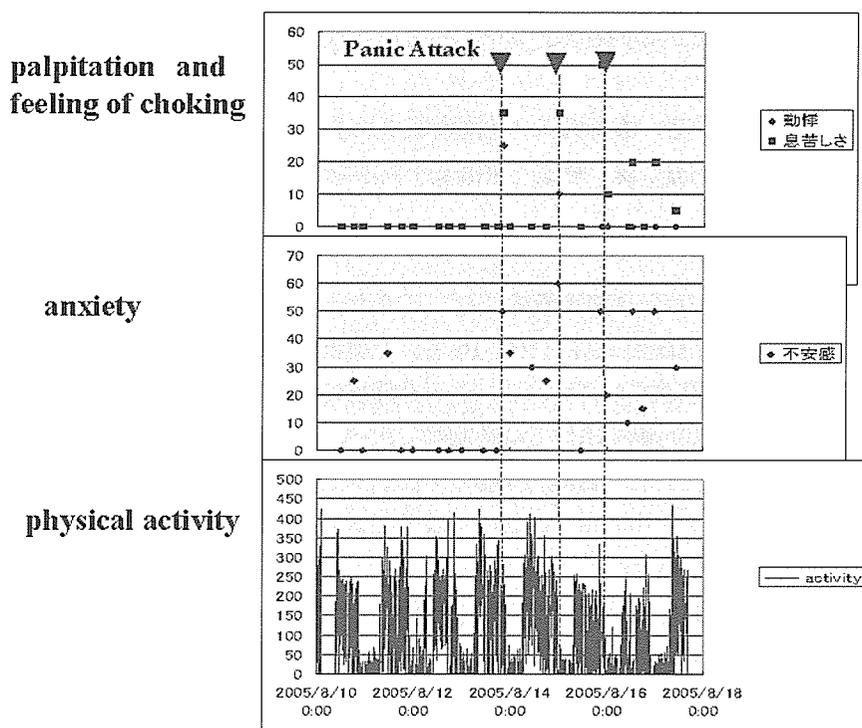
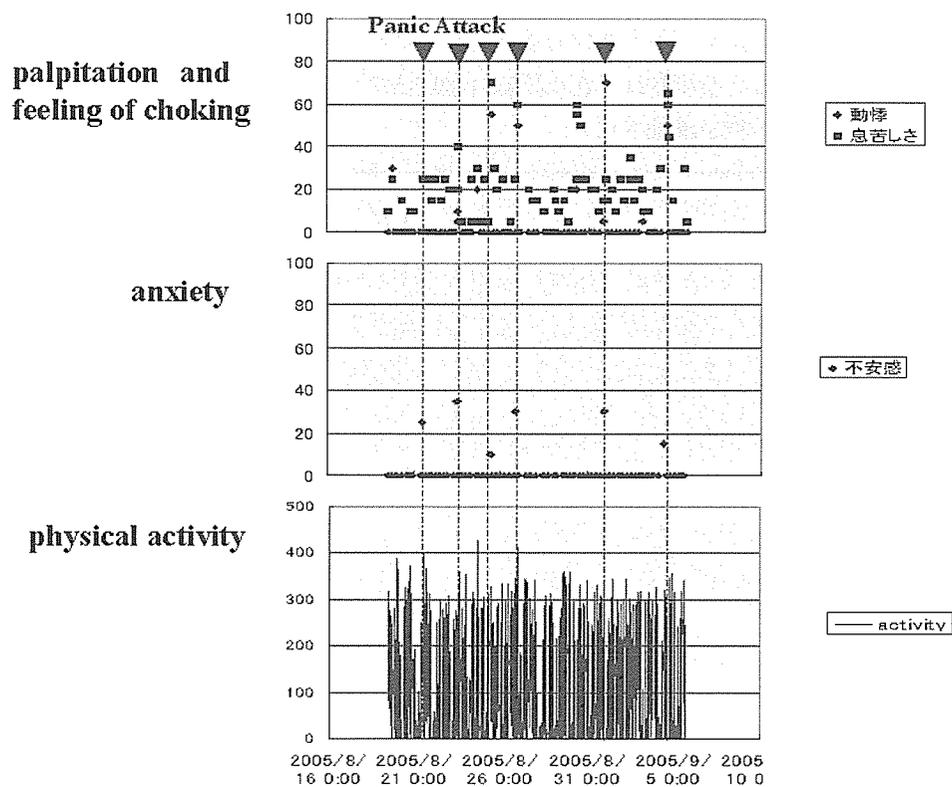


図 3. Case.2 の自覚症状、気分状態、活動度



パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

パニック障害に対する認知行動療法の効果

分担研究者 坂野雄二 北海道医療大学心理科学部教授
研究協力者 陳 峻文 東海女子大学人間関係学部

研究要旨

【研究1】広場恐怖を伴うパニック障害患者に対し、10セッションからなる認知行動療法プログラム（Table 1）を薬物療法に加えた条件（女性16名）と薬物療法のみを受療した待機統制群（女性8名）を比較し、認知行動療法プログラムがパニック障害の改善にどのような効果を持っているかを検討した。その結果、認知行動療法群では統制群に比べ、プログラム終了後に、回避行動の重症度、GAFによる心理的、社会的、職業的機能の全体的評定、主観的不安反応、パニック障害の重症度、直近4週間のパニック発作の頻度において改善が認められた。パニック障害の治療における認知行動療法の効果が議論された。

【研究2】研究1の研究成果を受けて、広場恐怖を伴うパニック障害患者に対して行われた認知行動療法（CBT）の治療成果について、10セッションからなる標準的CBTプログラムのすべての構成要素を含むプログラムに参加した対象者と、何らかの理由で特定の構成要素を行うことができなかった対象者の治療成績を比較することによって、CBTを構成する要素の効果を検討した。その結果、(1)エクスポージャーは、回避行動の減少、PDの重症度の緩和、状態不安の減少に有効である、(2)エクスポージャーの効果に加え、認知の修正は、状態不安の減少を促進する、(3)エクスポージャーを適切に導入することができなかった者に対してエクスポージャーをスムーズに導入するための事前の心理教育セッションが大切であると考えられる、等の諸点が明らかにされた。パニック障害に対して有効であると指摘されてきた認知行動療法プログラムを立案する際にどのように構成要素を組み立てるかの示唆が議論された。

Table 1 標準的CBTプログラムの内容

内 容	セッション					
	1	2	3	4	5	6以降
アセスメント	●					
心理教育	●					
パニック障害の症状	●					
パニック障害の一般的な治療法	●					
回避行動の獲得と維持の仕組み	●					
予期不安の発生の仕組み	●					
パニック発作 および不安を感じたときの一般的な変化	●					
不安の3要素	●					
パニック障害の認知モデル		●				
エクスポージャーと逆制止の原理		●				
認知の修正の必要性		●				
対処行動の獲得の必要性		●				
改善後の生活の展望		●				
不安階層表の作成		●				
身体反応の修正						
リラクゼーション法の導入			●			
描画反応法の導入			●			
呼吸訓練法の導入			●			
エクスポージャー						
エクスポージャー				●	●	
ホームワーク・エクスポージャー					●	
自己強化法					●	
不安管理訓練						
問題点の整理						●
認知の修正						●
破局的な考え方の修正						●
思考中絶法						●
選択的注意の振り分け						●
セルフ・エフィカシーの増大						●
再発予防教育						●

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

パニック障害患者の QOL とストレス・コーピング

分担研究者 竹内龍雄 帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科客員教授
研究協力者 高橋千佳 帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科

研究要旨

パニック障害ではうつ病に匹敵する QOL の低下が認められる。これを防止するのに必要な治療法および患者指導のあり方について検討した。著者らの先行研究から、ストレスに対する対処 (coping) を修正することが QOL の改善につながるとの仮説のもとに、帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科において一般的治療および認知行動療法を行ったパニック障害患者について、種々の評価尺度を用いて検討した。その結果、認知行動療法を実施することでより多くの領域で QOL の改善が認められ、より積極的・適応的な対処法への修正が起きており、特に計画型、肯定評価型対処の増加が QOL の向上に寄与していることが分かった。認知行動療法は、一般的治療に比べ、QOL の改善に有効であり、その際、ストレス(不安もその一つ)に対し、計画的に問題解決をはかり、肯定的に問題を認知し評価する対処法を促すことが、QOL の向上につながると考えられる。またこのことは一般的治療や患者指導の際にもあてはまると考えられる。なお、付加的研究として、心理教育を初診後間もない時期に集団で実施することの有効性を検証し、確認した。

A. 研究目的

パニック障害患者の QOL の低下を防止するのに必要な治療法および患者指導のあり方について検討する。

B. 研究方法

著者らの先行研究から、ストレスに対する対処 (coping) を修正することが QOL の改善につながるとの仮説のもとに、帝京大学ちば総合医療センターメンタルヘルス科において一般治療および認知行動療法を行ったパニック障害患者について、種々の評価尺度を用いて検討した。

対象：帝京大学市原病院メンタルヘルス科を

受診し外来治療を行った広場恐怖を伴うパニック障害(DSM-IV)の患者 57 名。

性別：男 15 名、女 42 名

初診時年齢：33.6±7.2 歳

うち、一般治療群 17 名(男 8 名、女 9 名、初診時年齢 34.4±6.9 歳)、認知行動療法群 40 名(男 7 名、女 33 名、初診時年齢 33.3±7.4 歳)

方法：初診時に治療法について説明し、認知行動療法を希望し、主治医により適応と判断されたものに認知行動療法を行った。その他の患者には一般的な外来治療を行った。治療内容は、一般治療群は薬物療法中心で簡易精神療法を併用した。認知行動療法群は、心理

教育、リラクセーション、不安階層表法を用いた段階的暴露療法等を含む治療パッケージで、臨床心理士による個別治療（1 回約 50 分、1 回/2-4 週、全 10 回を標準）を行った。主治医による薬物療法（SSRI、BZD 等）を併用しているが、40 名中 8 名は BZD の頓用のみである。

評価尺度は、症状評価尺度として、DSM-III-R の重症度分類、PDSS、Mobility 尺度、STAI、QOL 評価尺度として SF-36 (1)、ストレス・コーピング評価は Lazarus 式 SCI (Stress Coping Inventory) (2) を用いた。いずれも初診時と、治療開始後約 6 ヶ月（4 ヶ月～1 年未満で、治療が一段落した時点）の 2 時点間で評価した。

付加的研究として、初診後間もない時期に希望者（21 名）に対しパニック障害の集団心理教育を実施し、評価尺度を用いて治療前後を比較し、その効果を調べた。

（倫理面への配慮）

対象患者はすべて初診時に診療データの研究目的使用について文書での同意を得た。個々の評価を行う際にも研究の趣旨について説明し口頭で同意を得た。

C. 研究結果

1. ベースライン：QOL を健常被験者データと比較したところ、「身体機能」を除く全領域で有意に低下していた。またストレス対処についても同様に比較したところ、「社会的支援模索型」と「逃避型」が有意に高く、有意水準はやや低いものの「情動中心型」が高く肯定評価型が低かった。これらの所見は文献上の報告と一致していた。

2. 治療による変化：治療によって QOL の改善が見られたが、CBT 群の方がより多くの

領域（「体の痛み」以外の全領域）で改善が見られた（図 1）。また、ストレス・コーピングも治療前後で積極的・適応的なコーピングが増え、消極的・不適応的なコーピングが減少したが、一般治療群では「肯定評価型」のみで有意差が見られたのに対し、認知行動療法群では「計画型」「肯定評価型」が有意に増加し、「情動中心型」「逃避型」が有意に減少しており、問題解決志向、積極的、肯定的コーピングへの変化が顕著であった（図 2）。なお症状評価の結果、治療によって症状の改善が見られなかった少数例（6 例）についても QOL の改善とストレス・コーピングの同様の変化が確認された。3. 統計解析：治療前後の QOL とストレス・コーピングの相関を見たところ、治療前の QOL、治療後の計画型、肯定評価型コーピングと、治療後の QOL との間に有意な正の相関が見られた（それぞれ $r=0.382$, $p<0.05$ 、 $r=0.312$, $p<0.05$ ）。治療後の QOL を従属変数とし、正の相関が見られた項目を独立変数として、重回帰分析（ステップワイズ法）を行ったところ、（初診時の QOL に加えて）治療後の「計画型」および「肯定評価型」が、治療後の QOL に有意に寄与していることがわかった（それぞれ $R^2=0.266$, $\beta=0.295$, $p<0.05$ 、 $R^2=0.255$, $\beta=0.272$, $p<0.058$ ）。4. 付加的研究として行った集団療法としての心理教育の効果は各評価項目で見られ、不安症状の減少、パニック障害についての知識の増加、セルフコントロール感の増大、治療意欲の向上が確認された（STAI-状態不安尺度得点は平均 9.5 ± 9.8 点の低下（ $p<0.01$ ）。その他の各質問紙尺度でも有意差）。

図1 治療前後のQOL

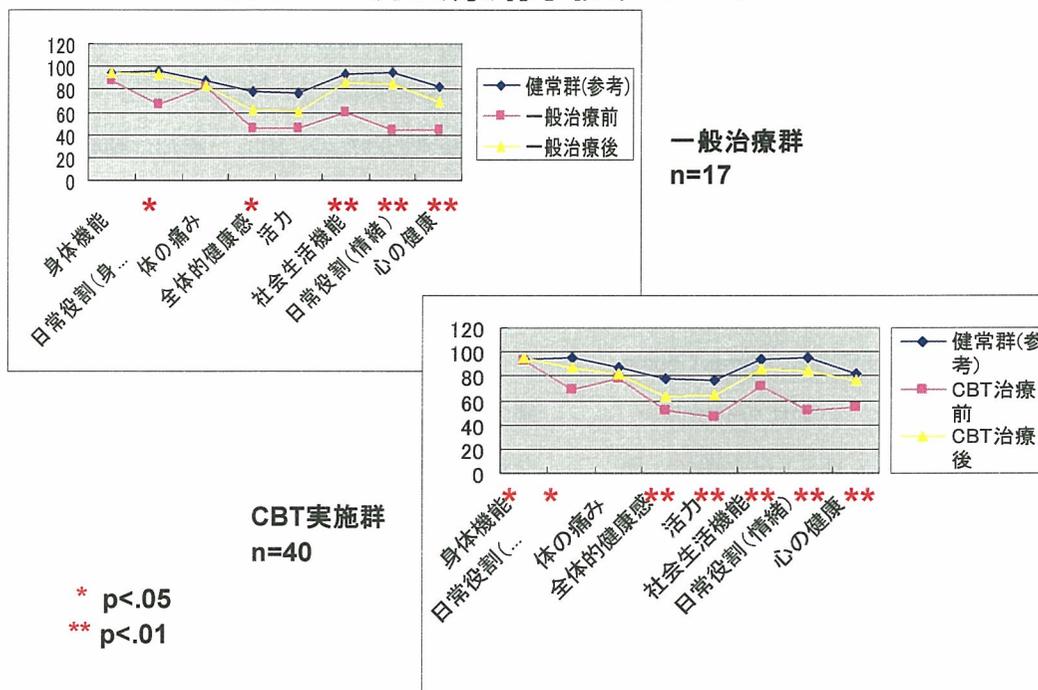
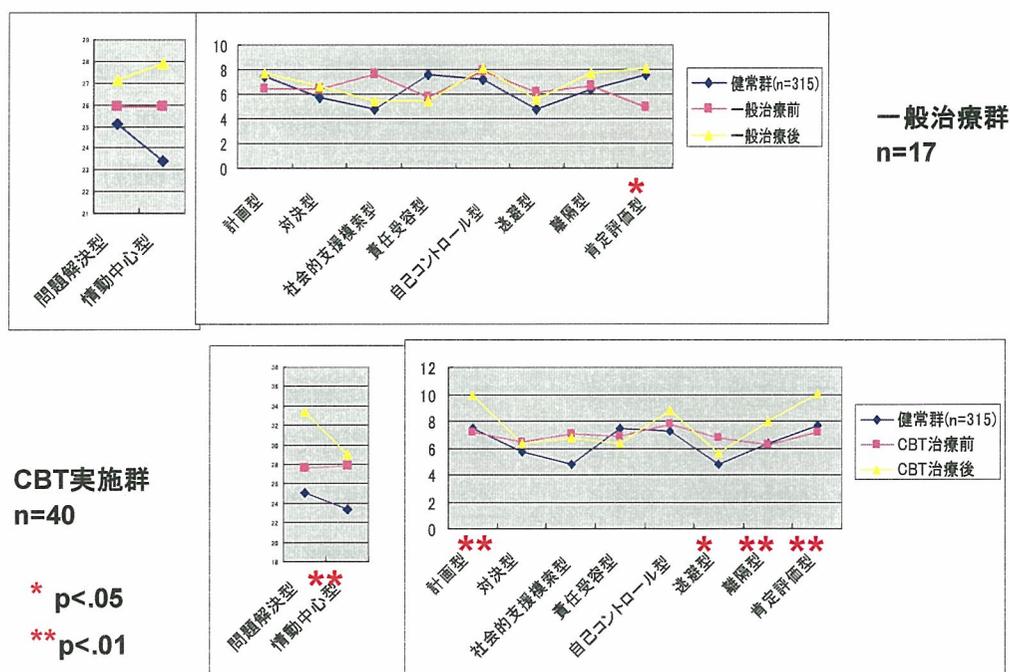


図2 治療前後のcoping



D. 考察

パニック障害患者の QOL については、SF-36、Sheehan の Disability 尺度等を用いた欧米の調査で、QOL 全般の低下、特に精神的・身体的健康感、役割機能、社会生活機能等の低下を示す報告が多く、その低下の程度はうつ病に匹敵するか、うつ病と主要な慢性身体疾患の中間に位置すると報告されている。また、社会、家庭、仕事の障害があり、社会的損失が大きいとする報告も見られる (3)(4)(5)(6)(7)(8)。

われわれは、自験例についての先行研究から、外来通院中の患者で、症状の改善がなくても、WHOQOL-100 の 6 つの領域のうち「精神性・宗教・信条」の領域のみで有意に向上しており、それが闘病を通じて病気や生活への前向きな考え方や態度が身につくこと、すなわち、ストレスに対する coping のより適切な方向への変化が、QOL の向上と関連していることを見出した(9)。

一方パニック障害患者のストレス・コーピングについては、問題解決型が少ない、情動中心型が多い、逃避型(奇跡願望)が多い、社会的支援模索型が多い、または少ない、などの特徴と、これらの特徴(消極的・不適応的コーピングが多い)は、症状重症度や comorbidity によって増強し、治療(認知行動療法)によって改善することが報告されている。

(10)(11)(12)(13)(14)

そこで本研究では、ストレスに対する対処(coping)を修正することが QOL の改善につながるとの仮説のもとに、自験例の調査によっ

てこれを検証し、治療および患者指導の指針に反映させることをめざした。

対照研究が出来なかったため、結論は示唆に留まるが、ベースラインの調査結果は、自験例も先行研究とほぼ同様の特徴をもつことを確認するとともに、治療によって、QOL が改善し、且つ情動中心から問題解決型の対処戦略への変化、逃避型対処から、計画型、肯定評価型、離隔型などを用いる積極的な対処型への変化が認められ、これらの一部(計画型、肯定評価型)は統計解析によって QOL の向上と関連していることがわかった。このような変化は認知行動療法群で顕著に認められ、また必ずしも症状の改善がなくても QOL の向上した症例群で見られることから、ストレス(不安)に対しこれらのコーピングを促すような認知行動療法や患者指導(Cox ら(15)の言葉を借りれば“positive, action-oriented, non-escape”な対処へと導くこと)が、QOL の向上につながるとの結論を得た。この結論はわれわれの先行研究の結論と一致するのみならず、このようなコーピングは認知行動療法における曝露療法(不安やストレス状況を避けずに、敢えて計画的段階的に飛び込んでいって慣らし乗り越える)や認知の歪みの修正(破局的思考をやめ、肯定的に考える)の目指すところにはほかならないことから、妥当なものと考えられる。

付加的研究による集団心理教育の効果については、横山ら(16)による先行研究を支持する結果であり、効率的で実現可能性の高い方法であるところから、治療ガイドラインに盛り込むことも可能と考えられる。

E. 結論

パニック障害によるQOLの低下防止のためには、認知行動療法を併用することが有効であり、その際、ストレス(不安もその一つ)に対し、問題解決型対処を中心に、逃避型を用いず、計画型、肯定評価型、離隔型などの対処型を用いること、特に、計画的に問題解決をはかり、肯定的に問題を認知し評価する対処を促すことが、QOLの向上に寄与すると考えられる。このことは一般的治療や患者指導の際にもあてはまる。

文 献

- 1) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al.: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 health survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol* 51(11): 1037-1044, 1998
- 2) 日本健康心理学研究所. ラザルス式ストレス コーピング インベントリー [SCI] Lazarus Type Stress Coping Inventory. 実務教育出版, 東京, 1996
- 3) Markowitz JS, Weissman MM, Ouellette R, et al.: Quality of life in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46: 984-992, 1989.
- 4) Weissman MM: Panic disorder: impact on quality of life. *J Clin Psychiatry* 52 Suppl: 6-8; discussion 9, 1991
- 5) Massion AO, Warshaw MG, Keller MB: Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 150: 600-607, 1993.
- 6) Katon W, Hollifield M, Chapman T, et al.: Infrequent panic attacks: psychiatric comorbidity, personality characteristics and functional disability. *J Psychiatr Res* 29: 121-131, 1995
- 7) Candilis PJ, McLean RY, Otto MW, et al.: Quality of life in patients with panic disorder. *J Nerv Ment Dis* 187: 429-434, 1999
- 8) Kouzis AC, Eaton WW: Psychopathology and the development of disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 32: 379-386, 1997
- 9) 竹内龍雄, 池田政俊, 日野俊明, 富山學人, 花沢寿: パニック障害患者の Quality of Life—WHOQOL-100 による追跡調査—. *日社精医誌* 9:23-26, 2000
- 10) Vitaliano PP, Katon W, Russo J, et al.: Coping as an index of illness behavior in panic disorder. *J Nerv Ment Dis* 175: 78-84, 1987
- 11) Roy - Byrne PP, Vitaliano PP, Cowley DS, et al.: Coping in panic and major depressive disorder - Relative effects of symptom severity and diagnostic comorbidity—. *J Nerv Ment Dis* 180: 179-183, 1992
- 12) Hoffart A, Martinsen EW: Coping strategies in major depressed, agoraphobic and comorbid in-patients: A longitudinal study. *Br J Med Psychol* 66: 143-155, 1993