

- 13) Vollath M, Angst J: Coping and illness behavior among young and adults with panic. J Nerv Ment Dis 181: 303-308, 1993
- 14) Katerndahl DA: Illness attitudes and coping process in subjects with panic attacks. J Nerv Ment Dis 187: 526-566, 1999
- 15) Cox BJ, Endler NS, Swinson RP, et al.: Situations and specific strategies associated with clinical and nonclinical panic attacks. Behav Res Ther 30: 67-69, 1992
- 16) 横山知加, 岩佐玲子, 楮原恵里子, 他: パニック障害における薬物療法の導入に対する心理教育の試み. 第 4 回日本認知療法学会, 札幌, 2004. 12
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 1) 竹内龍雄, 高橋千佳: パニック障害とストレス対処. ストレスと臨床 23: 11-14, 2005
- 2) 高橋千佳: クオリティ・オブ・ライフ. 竹内龍雄編: パニック障害, 最新医学社, 東京, 2006, pp. 40-49
2. 学会発表
- 1) 竹内龍雄: パニック障害の認知行動療法—外来での実践. 第 106 回日本心身医学
- 会関東地方会, 東京, 2006. 3. 11
- 2) 高橋千佳, 竹内龍雄, 大上俊彦, 秋元武之: パニック障害の治療によるストレス・コーピングの変化—心理教育の重要性. 第 10 回千葉総合病院精神医学研究会, 千葉, 2005. 4. 9
- 3) Chika Takahashi, Tatsuo Takeuchi, Hideki Okamoto, Toshihiko Okami: Treatment-induced changes in the quality of life and stress coping mechanism of patients with panic disorder. XVIII World Congress of World Association for Social Psychiatry, October 24-27, 2004, Kobe, Japan
- 4) 高橋千佳, 竹内龍雄, 池田政俊, 岡本英輝, 大上俊彦, 鶴岡義明: パニック障害の治療による QOL とストレス・コーピングの変化. 第 100 回日本精神神経学会, 札幌, 2004. 5. 20
- 5) Chika Takahashi, Tatsuo Takeuchi, Toshiya Inada, Takeyuki Akimoto: Treatment-induced changes in the quality of life and stress coping mechanism of patients with panic disorder (further study). World Psychiatric Association International Congress 2006, July 12-16, 2006 Istanbul
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

パニック障害エクスポー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

分担研究者 野村 忍 早稲田大学人間科学学術院教授
研究協力者 Douglas Eames 東京サイバークリニック
井澤修平 早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構
貝谷久宣 医療法人和楽会
河合隆史 早稲田大学大学院国際情報科学研究科
山崎 恵 医療法人和楽会
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
吉田菜穂子 早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構
李 在麟 早稲田大学大学院国際情報科学研究科

研究要旨

近年、バーチャルリアリティの技術は精神科領域の治療に使用される機会が増えてきた。本研究ではパニック障害の認知行動療法にこれを適用し、その治療効果を検討した。

前年度までに、実際の地下鉄環境の設計図・撮影・録音を通して三次元のコンピュータグラフィック化を行い、同環境のバーチャルリアリティソフトウェアを完成させた。地下鉄環境を回避する広場恐怖を伴うパニック障害の患者 4 名に対してエクスポージャーを中心とした短期認知行動療法を施し、エクスポージャーの中で上記のバーチャルリアリティソフトウェアを用いた。バーチャルリアリティソフトウェアを用いたエクスポージャーのみでいずれの患者もパニック障害の重症度は改善し、日常生活における支障がなくなった。しかし、質問紙による回避レベル・抑うつ尺度・QOL や Ecological Momentary Assessment による日常生活下の不安や身体コンディションの改善や変化には個人差が認められた。

バーチャルリアリティソフトウェアの有用性は、治療者同伴で現実場面のエクスポージャーが不可能な場合において、エクスポージャー中の患者の不安や身体症状が生じた際の対処に関する治療を診察室内で施すことができる点にあるが、今後は、治療回数を増加させた群との比較や、現実場面でのエクスポージャーを行う群との比較が必要である。

A. 研究目的

近年、恐怖症やパニック障害を中心に、バーチャルリアリティ（以下VR）が治療に適用されるようになった。パニック障害におけるVRは、診療室内でのエクスポージャーを可能にする一手段として、広場恐怖の対象となる場面を呈示するために用いられている（1）。しかし、その効果が検討されている報告は少数であり、パニック障害についてのランダム化比較試験は2件のみである（2）（3）。Choiらの報告においては、現実の環境におけるエクスポージャー（以下in vivo エクスポージャー）1回とVRエクスポージャー1回を行った群と、in vivo エクスポージャー1回を行った群とで比較を行い、短期的な発作消失率や重症度低下については両群で差がないという結果が得られている（3）。

しかし、VRエクスポージャー単独で十分な治療効果が得られるのか、または、VRエクスポージャーにin vivo エクスポージャーを加えることが重要な意味を持つのか、検討されたことはなかった。

診療室内で行うことが可能なVRエクスポージャーが有効であることが明らかになれば、パニック障害の認知行動療法の機会を拡大するために有用と考えられる。

そこで、本研究では、エクスポージャーを中心とした認知行動療法を行

ない、VRエクスポージャーによる改善とin vivo エクスポージャーを加えた場合のさらなる変化を検討し、ケースごとに報告を行うこととした。

B. 研究方法

<対象>

都内精神科・心療内科クリニックのweb募集により1名、同施設の通院患者より3名を対象とした。対象者4名は地下鉄回避症状を持つ広場恐怖を伴うパニック障害であった。いずれも、除外基準（合併身体疾患や合併精神疾患の存在、認知行動療法を受けた経験）には該当せず、本研究の説明に対して署名による同意を与えた。

<治療スケジュール>

治療は、心療内科医1名、臨床心理士1名、心理学博士1名の3名が担当した。2回の心理教育セッション（各90分）を行った。同セッションでは、パニック障害・不安・回避行動についての学習、患者自身の不安・回避行動パターンの復習、認知行動療法の概要、不安時や回避場面における対処方法の立案、不安時や発作時のセルフコントロール法（回避場面にとどまることができる考え方の選択、系統的脱感作として用いる腹式呼吸や応用型筋弛緩法）の練習などを扱った。

続いて3回にわたるVRエクスポー

ジャーと1回の in vivo エクスポート
ジャーが行われた。VR エクスポート
ジャーは都内精神科・心療内科クリニックの
専用室で行われ、VR ソフトウェア(4)
が用いられた。

<VR ソフトウェアの製作>

東京地下鉄株式会社の協力のもと
試行された東京都内の地下鉄環境の
撮影や録音、また同社により提供され
た車輻や駅構内の設計図面を基礎と
し、VR ソフトウェア製作専用ソフト
(オメガスペース[®]) による三次元コ
ンピュータグラフィックのモデリン
グを完成させた。

<VR ソフトウェアを利用した治療シ ステム>

患者は、装着したヘッドマウントデ
ィスプレイ (Interactive Imaging
Systems (IISVR), the VFX 3D[®]) の
眼鏡部分より映像をみることができ、
患者の頭位をセンシングする装置 (ジ
ャイロセンサ) や患者のジョイスティ
ック (Elecom JC-U2312FSV[®]) 操作によ
り3次元空間に存在する感覚を得るこ
とができる。映像に、音声(車内アナ
ウンス、現実場面で採取した環境音)
や場面に応じた振動も加えられる。映
像は、患者が地上から駅構内に進み、
乗車や降車を繰り返し、最後に地上に
出る構成となっている。

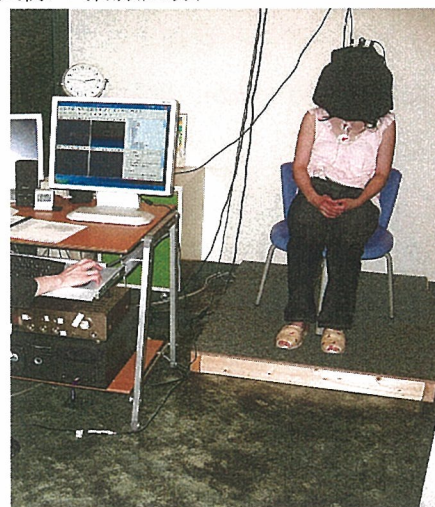
患者の不安場面や回避対象が個別

であること、また、治療段階により曝
露状況を変更する必要があることに
より、以下のコントロール可能な項目
とした。

- ・歩行進行速度
- ・歩行者の混雑度
- ・電車到着
- ・乗車
- ・降車
- ・車内移動
- ・車内の混雑度
- ・車内音量
- ・乗車時間
- ・乗車駅数
- ・乗り換え回数
- ・トンネル内非常停車

患者の治療当日に、これらの構成を
随時変更できるようにプログラムが
組まれていることが特徴である。

実際の治療風景



エクスポージャーは Subjective Units of Distress 50/100 程度の場合から開始され、患者は心理教育で学習した系統的脱感作を用いるよう指導された。治療者は患者の不安や身体症状を 1 分間隔で聴取し、不安や身体症状の増加への対処が正しい場合には賞賛を与え、誤っていた場合には適宜修正を行い、より長い時間にわたって回避場面にとどまることができるように治療を施した。in vivo エクスポージャーは東京都内の地下鉄を利用して行われ、患者は VR エクスポージャーで学習した対処法を用いて回避場面にとどまることを試みた。

エクスポージャーのセッションが開始されたのち、両群とも、セッションの進捗状況に応じて決められた in vivo エクスポージャーのホームワークが課され、ホームワークで生じた問題点は次のセッションで扱われた。

<治療前後の検査>

治療開始直前、VR エクスポージャーを 3 回終えたのち、さらに in vivo エクスポージャーを終えたのちの全 3 回、次の検査が施行された。

- ・パニック障害重症度スケール (PDSS) (5)

パニック障害の重症度を評価する国際的なスケールであり、28 点を最高点とし、8 点以上が臨床的問題の大きいレベルと捉えられる。

- ・回避行動検査 (6)

パニック障害患者の回避行動が起こりやすい多様な場面の回避レベルを、単独で行動する場合と同伴者を伴って行動する場合のそれぞれにおいて、平均点で評価する尺度である。今回は単独で行動する場合に焦点を当てて評価を行った。1 点が回避のないレベルであり、5 点が非常に回避の強いレベルである。広場恐怖のない健常者における単独行動時の回避レベルは 1.25 点と報告されている (7)。

- ・Beck Depression Inventory (BDI) (8)

パニック障害に伴いやすい抑うつを評価した。63 点満点で、10 点以下が抑うつ状態のないレベルとされる。

- ・WHO-QOL 26 (9)

パニック障害で低下することの多い生活全般の質を評価した。1 点から 5 点で評価され、高得点ほど生活の質が良好であることを意味する。

- ・Ecological Momentary Assessment (EMA)

近年、想起のバイアスを避けた症状の連続的記録法として、精神疾患における EMA の使用が推奨されてきた (10) (11)。パニック障害における EMA の適用についての先行研究は過去に 2 件あ

り、不安の日内変動は存在するものの回避行動の日内変動は存在しないという報告（12）や、心拍数や発汗をより過敏に捉えやすいという報告（13）がそれである。

しかし、パニック障害における日常生活下の症状の治療前後での変化については、いまだ EMA により検討されていない。本研究において、パームトップ式コンピュータ（シャープ社製）を開発し、全3回の検査時期における各1週間、患者自身により、起床時、就寝前、および装置のランダムな起動時（日中3回）に、症状（不安のレベル・身体コンディションのレベル）の入力が行われた。またパニック発作直後にも、発作時の場所や行動、発作の強度、セルフコントロールの程度の入力が行われた。

<倫理面への配慮>

研究内容について書面による同意が得られた者のみを対象とし、いつでも研究協力への中断が可能であること、中断した場合にも一切の不利益がないことが強調され、得られたすべてのデータには匿名化が施された。なお、本研究は、早稲田大学人間科学学術院倫理審査委員会および医療法人和楽会倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

以下に、VR エクスポージャーを中心とした認知行動療法を受けた4名の治療経過を示した。投薬を受けている3名については、研究期間中の投薬の変更はなかった。なお、表中および図中の T1 は治療前を、T2 は VR エクスポージャー3回終了後を、T3 は in vivo エクスポージャー1回追加後を指すものとする。

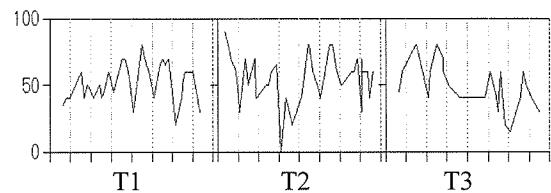
<ケース A>

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

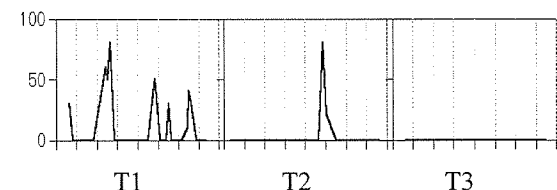
●治療による質問紙得点の変化

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

●治療による日常生活下身体コンディションの変化（100：最も良好）



●治療による日常生活下状態不安の変化（0：不安なし）



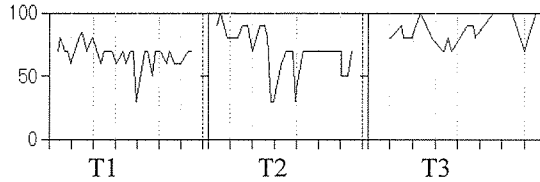
<ケース B>

31 歳、女性、広場恐怖を伴うパニック障害の罹病期間：4 ヶ月

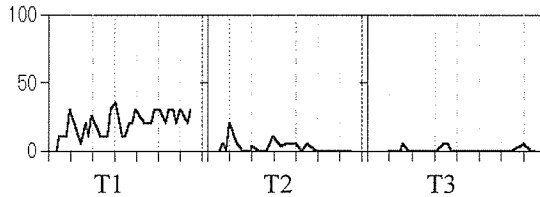
●治療による質問紙得点の変化

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

●治療による日常生活下身体コンディションの変化（100：最も良好）



●治療による日常生活下状態不安の変化（0：不安なし）



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

<ケース C>

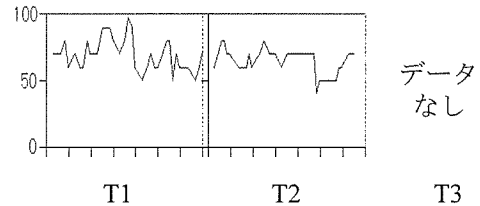
39 歳、女性、広場恐怖を伴うパニック障害の罹病期間：7 年 5 ヶ月、抗うつ薬服薬中

●治療による質問紙得点の変化

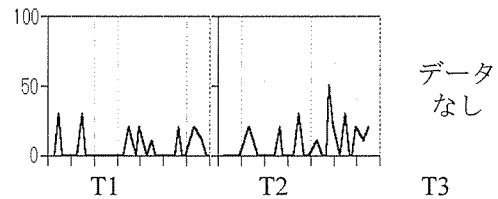
	T1	T2	T3
PDSS	9	3	1
回避行動検査	1.44	1.14	1.14
BDI	26	20	19
WHO-QOL 26	2.9	3.1	2.9

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

●治療による日常生活下身体コンディションの変化（100：最も良好）



●治療による日常生活下状態不安の変化（0：不安なし）



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

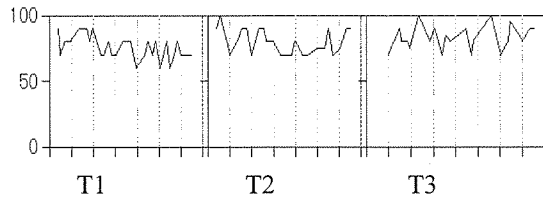
<ケース D>

38 歳、男性、広場恐怖を伴うパニック障害の罹病期間：1 年 1 ヶ月

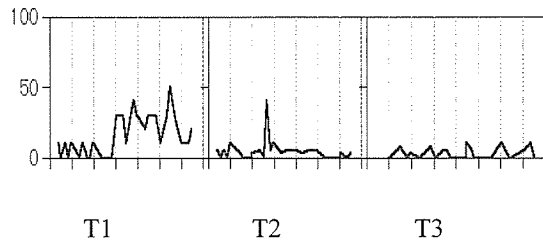
●治療による質問紙得点の変化

	T1	T2	T3
PDSS	9	3	1
回避行動検査	1.44	1.14	1.14
BDI	26	20	19
WHO-QOL 26	2.9	3.1	2.9

●治療による日常生活下身体コンディションの変化（100：最も良好）



●治療による日常生活下状態不安の変化（0：不安なし）



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

D. 考察

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

うると考えられた。

しかし、広範な場面での回避を評価する回避行動検査においては、患者により改善の度合いに差異が認められた。また、抑うつ尺度やQOLに関しては、パニック障害重症度や回避行動の改善傾向と乖離した変化(ケースCおよびケースD)も認められた。さらに、パニック障害重症度や回避行動の改善に伴って日常生活下の状態不安が改善する傾向(ケースA、ケースBおよびケースD)や日常生活下の状態不安と身体コンディションの関連が消失する傾向(ケースBおよびケースD)が認められた一方で、治療後も身体コンディションや状態不安の改善がみられないケース(ケースAおよびケースC)や治療後に日常生活下の状態不安と身体コンディションの関連が生じたケース(ケースC)もみられた。治療に伴うこれらの変化のばらつきが、罹患年数などの個人的要因によるものか治療方法によるものかを明らかにするためには、今後、対象者を増やした段階で、in vivo エクスポージャーを中心として認知行動療法を行なう群との比較や、治療回数を増加させた群との比較が必要であると考えられる。

E. 結論

患者の不安や恐怖の対象や不安階層表に従ってメニューを随時組みなお

せることを特徴とする地下鉄環境の VR エクスポージャー用のソフトウェアを製作し、これを用いて広場恐怖を伴うパニック障害患者に認知行動療法を行った。パニック障害重症度や回避行動検査の改善がみられたことより、VR は、診療室内における認知行動療法に適用できる可能性や不安・身体症状発生時の対処方法の確認のために利用できる可能性を持つ技術といえよう。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

H. 参考文献

(1) Cristina Botella, Dr. Helena Villa Martín, Azucena García-Palacios, Rosa M. Baños, Concepción Perpiñá, Mariano Alcañiz. Clinically Significant Virtual Environments for the Treatment of

Panic Disorder and Agoraphobia. *CyberPsychology & Behavior*. 2004; 7: 527-535.

(2) Vincelli F, Anolli L, Bouchard S, Wiederhold BK, Zurloni V, Riva G. Experiential cognitive therapy in the treatment of panic disorders with agoraphobia: a controlled study.

(3) Choi YH, Vincelli F, Riva G, Wiederhold BK, Lee JH, Park KH. Effects of group experiential cognitive therapy for the treatment of panic disorder with agoraphobia. 2005; 8: 387-93.

(4) 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金. パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定報告書. 2006. 3.

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

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

(7) Chambless DL, Caputo C, Jasin S, Gracely E, Williams C. The

- mobility Inventory for agoraphobia. Behaviour Research and Therapy 1985; 23: 35-44
- (8) Beck AT, Steer RA. Manual for the Beck Depression Inventory. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1990.
- (9) Tasaki M, Nakane M. WHO QOL 26. Division of Mental Health and Protection of Substance Abuse. World Health Organization, Kanekoshobou, Tokyo, 1997 (in Japanese)
- (10) Stone AA, Shiffman S. Ecological momentary assessment (EMA) in behavioral medicine. Ann Behav Med 1994; 16:199-202.
- (11) Moskowitz DS; Young SN. Ecological momentary assessment: what it is and why it is a method of the future in clinical psychopharmacology. J Psychiatry Neurosci 2006; 31:13-20.
- (12) Geraci MF, Uhde TW. Diurnal rhythms and symptom severity in panic disorder. A preliminary study of 24-hour changes in panic attacks, generalised anxiety, and avoidance behaviour. Br J Psychiatry. 1992; 161: 512-6.
- (13) Hoehn-Saric R, McLeod DR, Funderburk F, Kowalski P. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. Arch Gen Psychiatry. 2004; 61: 913-21.

パニック障害の治療法の最適化と治療ガイドラインの策定

パニック障害の集団認知行動療法パッケージの有効性の検証と 治療反応性に関する因子の検討

分担研究者 清水栄司 千葉大学大学院医学研究院神経情報統合生理学教授

研究協力者 小林圭介、小松英樹 千葉大学医学部附属病院

伊豫雅臣 千葉大学大学院医学研究院精神医学教授

研究要旨

パニック障害の認知行動療法の有効性を検証するため、10セッションからなる集団認知行動療法（CBT）パッケージを千葉大精神科専門外来にて実施し、エントリー総数 90 人中 39 人(43.3%)に良好な治療反応が見られ、米国にて Barlow DH らにより報告されている個人療法とほぼ同等の治療効果があることが示唆された。また、うつ病患者で低い血清の脳由来神経栄養因子（BDNF）は、パニック障害患者で低くなるわけではないが、集団認知行動療法の治療反応不良群において低く、生物学的脆弱性が予後に関与している可能性が示唆された。また、集団認知行動療法の反応不良群では、性格質問調査票 TCI の損害回避（HA）の傾向が顕著であり、気質と性格に直接働きかけ、その変化を目指す CBT セッションの追加による治療最適化の可能性が示唆された。

A. 研究目的

海外では、パニック障害の治療法として、認知行動療法が薬物療法と同等の有効性を有することが無作為割り付け比較試験にて、示されてきた（Barlow et al., 2000）。認知行動療法と薬物療法は、ともにパニック障害の第一選択であるが、我が国では、いまだ認知行動療法を実施可能な施設が少ない。そこで、本邦でも、欧米と同等の有効性を示す認知行動療法が日常臨床の場で実践される必要があると考え、我々は集団療法の形で、認知行動療法の有効性を検証することとした。一方で、パニック障害患者の中には、しばしば不安が慢性化し、日常生活の機能低下が遷延してしま

う症例も多くみられる。そこで、パニック障害の認知行動療法への治療反応性に影響を与える因子を検討し、治療反応不良が予測される因子を有する個々人の患者に、遷延化を防ぐ最適な治療を提供することが急務である。パニック障害の治療反応性を予測する因子として、①合併するうつ病、②重症度、③不安やうつに対する生物学的な脆弱性、④性格因子、⑤社会経済状況が考えられる。我々は、特に、①②③④について、検討を行った。

B. 研究方法

集団認知行動療法は、千葉大学医学部附属病院精神神経科専門外来にて、1 セッション 1

時間程度、計 10 セッションで、クローズド・グループの形で行われた。エントリー患者は、Subjective Units of Distress(SUD:つらさの主観的単位)を用いて不安を自己採点評価しながら、非機能思考記録日記をつけるように勧められた。それぞれのセッションは、事前に決められたプログラムにそって実施された。各セッションは、認知的モニタリングの習慣づけ、不安とパニック発作に関する正しい知識の提供(心理教育)、呼吸再訓練を含むリラクゼーション訓練、身体感覚の認知再構成、身体内部感覚への曝露、広場恐怖刺激への曝露などによって構成されていた。また、治療前後で、以下のようなアセスメントが行われた。

PDSS (Panic Disorder Severity Scale)

HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale)

HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)

GAF (Global Assessment of Functioning)

CGI (Clinical Global Impressions)

また、PDSS 値の治療後の低下が治療前ベースライン値の何%になったかを PDSS の%reduction (改善率)として、個々人の改善の指標とした。この値が 40%以上減少した場合、その患者は、治療に反応したと定義し、エントリー総数のうち、何人に反応があったかを百分率で計算して、治療反応率とした。

対象は、DSM-IV でパニック障害が主病名と診断された患者で、合計 90 人が治療にエントリーされた。自殺念慮の切迫している者や精神病的症状を有する者は除外したが、うつ病の合併は除外しなかった。

また、治療前に、性格の質問紙調査として、NEO Personality Inventory Revised version

(NEO-PI-R)、Temperament and Character Inventory (TCI)、さらに、ストレス対処様式の質問紙調査として、ラザルス式ストレス・コーピング・インベントリー (SCI) が実施された。

一方で、年齢と性別をマッチさせた 107 人の正常コントロールと 77 人パニック障害患者から、性格検査 TCI について、107 人の正常コントロールと 63 人のパニック障害患者から、性格検査 NEO-PI-R の結果を得た。

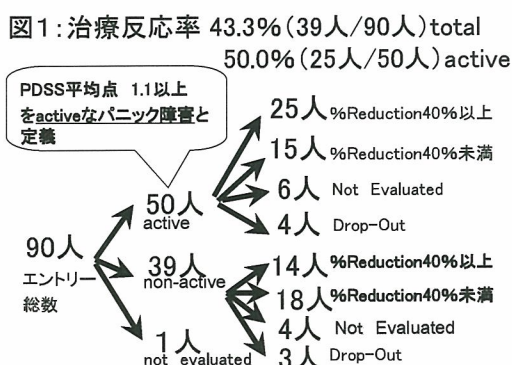
生物学的因子の研究のために、治療導入前に、書面にて同意の得られた 42 人の患者から、血液検査が行われ、院内検査部にて、血中コレステロール (Cho) が測定された。また、血清が分離され、マイナス 80 度で保存され、米国 Promega 社の BDNF Emax Immunoassay System kit を用いて、検体の BDNF 濃度が測定された。血清検体に関しては、患者群と年齢・性別をあわせた健常者 31 人からも、同様に採取され、同時に BDNF 濃度が測定された。遺伝子研究に関しては、パニック障害と診断され、書面にて同意の得られた 140 人の患者、および、年齢と性別をマッチさせた 245 人の正常コントロールから、末梢血の採取が行われ、匿名化が行われた後、DNA が抽出された。BDNF(brain-derived neurotrophic factor ; 脳由来神経栄養因子)、ACE(アンギオテンシン変換酵素)、NPSR (ニューロペプチド S 受容体) の 3 つの候補遺伝子に関して、対応する primers が作成され、PCR にて、遺伝子多型が決定された。ニューロペプチド S (NPS) に関しては、マウスにおいて、抗不安薬様効果を示すことが確認された (米国カリフォルニ

ア大アーバイン校、Naoe Okamura (岡村 齊恵)
Rainer K. Reinscheid、千葉大学社会精神保健教育研究センター橋本謙二教授との共同研究)。

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

C. 研究結果

Intention to treat 分析で、worst case scenario 法を用いた結果、集団療法の参加患者 90 人中 39 人(43.3%)に治療反応が見られた。また、PDSS 平均点 1.1 以上を active なパニック障害と定義した場合、active なパニック障害の 50 人中 25 人 (50.0%) に治療反応が見られた (図 1)。



次に、治療反応性に影響を与える因子である
①合併するうつ病について検討したところ、
うつの有無 (17 項目 HAM-D で 18 点以上)、
エントリー時の抗うつ薬投与の有無は、いざ
れも、治療反応性に有意な影響を与えなかつ

た。同様に、②重症度について、広場恐怖の
有無 (DSM-IV 診断による) は、治療反応性
に有意な影響を与えなかった。

③不安やうつに対する生物学的な脆弱性として、
検討した血清 BDNF(brain-derived
neurotrophic factor; 脳由来神経栄養因子)に関し
ては、パニック障害患者で健常コントロール
より低くなるわけではないが、集団認知行動
療法の治療反応不良群において、良好群より
も有意に低かった (表 1)。

表 1: 集団認知行動療法反応良好群と不良群の
血清BDNFの差

	Good response	Poor response	Controls	p value
Number	26	16	31	
Sex: F / M	22 / 4	11 / 5	26 / 5	n.s.
Age, y	31.5 ± 8.1	33.6 ± 9.2	32.5 ± 12.6	n.s.
Onset, y	25.9 ± 6.7	27.0 ± 9.6		n.s.
Duration, y	5.1 ± 6.0	7.2 ± 10.3		n.s.
HAM-D	12.6 ± 6.6	12.9 ± 5.0		n.s.
HAM-A	12.5 ± 5.6	12.5 ± 5.3		n.s.
GAF	58.2 ± 7.2	55.2 ± 7.5		n.s.
PDSS	1.40 ± 0.70	1.28 ± 0.77		n.s.
PDSS (post)	0.57 ± 0.37	1.27 ± 0.62		0.0005
serum cho	191.2 ± 35.2	189.1 ± 32.0		n.s.
serum BDNF	33.7 ± 7.5	25.9 ± 8.7	29.1 ± 7.1	0.0094

*

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

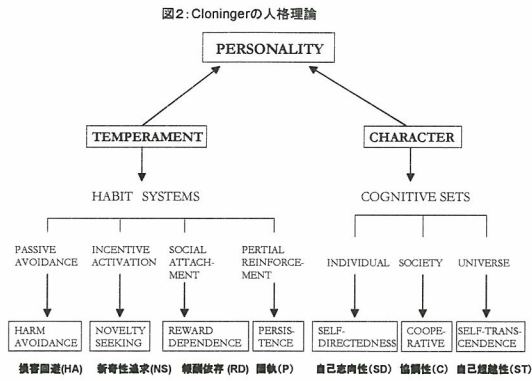


表4: 背景

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

(*P=0.04)

表2: TCI

t-test with Bonferroni correction (p<0.007)

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

図3: TCI

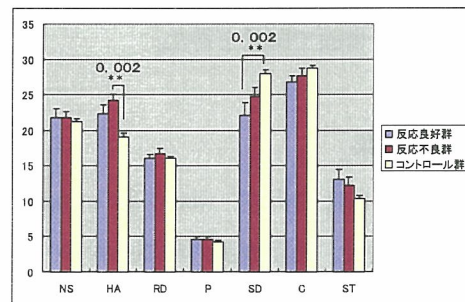
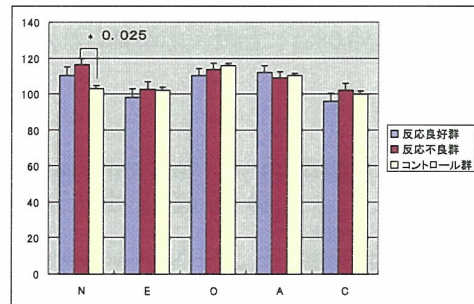


表3: NEO-PI-R

t-test with Bonferroni correction (p<0.01)

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

図4: NEO-PI-R



さらに、集団認知行動療法の治療反応良好群 19 例と反応不良群 21 例、コントロール群 184 例に関する背景を表 4、性格質問調査票 TCI と NEO の結果を図 3 と図 4 に示す。

治療反応不良群は、コントロール群より、有意に損害回避 HA が高く、治療反応良好群は、コントロール群より、有意に自己志向性 SD が低かった。また、治療反応不良群は、コントロールに比較して、有意に N が高かった。ロジスティック回帰分析（ステップワイズ、変数減少法）では、TCI の 7 項目では、損害回避 HA と自己志向性 SD が有意であり、不良群を 76.2% の敏感度、良好群を 57.9% の特

異度で予測できた (HA P=0.013 OR=1.330 (CI 1.062-1.665) ; SD P=0.011 OR=1.221 (CI 1.048-1.422))。NEO の 5 項目では、有意なものなかった。

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

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

表 5: コントロール群・パニック障害群と女性・男性別の NPSR 遺伝子多型

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

D. 考察

我々の集団認知行動療法は、米国にて Barlow DH ら (2000) により報告されている個人療法単独の急性期セッション終了後の治療反応率 (48.7%) とほぼ同等であり、一概に比較できるわけではないが、エントリー患者の半数程度に有効な治療であることが示された。これは、うつ病の合併症例を除外していないことから、考えれば、満足できる治療効果と

言えよう。さらに、我々の集団認知行動療法の治療完遂率は 92.2% であり、Barlow DH ら (2000) の個人療法 (48.7%) と比較して、顕著に高く、Drop Out が少なかった。グループ認知行動療法の利点として、(1) 個々人の症状が比較検討できるので、疾患について機能分析しやすく、また、他のメンバーの体験を取り入れることにより認知の歪みを把握、修正しやすくなる。(2) 他のメンバーから賞賛が得られるため、個々人の治療意欲

(motivation) 及び自己評価が高まる。(3) グループへの帰属意識から、回避状況への暴露に対する抵抗が下がり、Drop Out が防止される (プログラム完了率が高くなる)。(4) 医療経済性が高い (費用対効果で個人 CBT より有利である ; Barlow らは個人 CBT を 1 回 50 分、11 回施行) があげられる。

また、認知行動療法の反応性に関する因子としては、予想外の結果であったが、今回の検討では、うつや広場恐怖の有無は、治療反応性に影響がみられなかった。これは、パニック障害の重症度 (PDSS) が、不安症状

(HAM-A) やうつ症状 (HAM-D) とよく関連していることとあわせて考察すると、パニック障害が改善していくとともに、うつも改善されていくために、影響がみられないのかもしれない。

生物学的因子に関する検討では、うつ病患者で低い血清 BDNF は、パニック障害患者で低くなるわけではないが、集団認知行動療法の治療反応不良例において低かったという結果を解釈するひとつの仮説としては、血清 BDNF の低下傾向が、うつ病ほどではないに

しても、パニック障害の治療不良群にみられることから、BDNF低下が不安や恐怖に対する生物学的脆弱性を反映している可能性が考えられ、合併する頻度の高い不安とうつについて、共通の生物学的基盤が存在する可能性が示唆され、その因子の重要性があらためて認められた。このような生物学的脆弱性を有する人には、認知行動療法に最初から積極的に抗うつ薬を併用する方法などが、最適な治療となる可能性が考えられた。

今回、パニック障害患者群では、健常コントロール群に比べて、特徴的な性格因子の違いが存在することが、Temperament and Character Inventory (TCI) と NEO Personality Inventory Revised version (NEO-PI-R)を用いて、明らかにすることができた。最大の発見は、損害回避 (HA) という「損害となるリスクを回避しようと自分の行動を抑制する遺伝的な傾向」がパニック障害において高く、集団認知行動療法の反応不良群でも高い傾向が明らかとなったことで、すなわち、損害回避 (HA) という気質が、パニック障害という疾患それ自体と関連していて、また、治療反応性にも影響を及ぼすという事がわかった。これに関しては、NEO-PI-Rの神経症性傾向 (N) についても、損害回避 (HA) ほど大きくはなかったが、同様の傾向がみられたので、この2つの因子がある程度、パニック障害などの不安やうつの危険因子として、類似の影響を示すと考えられた。

一方で、TCIの自己志向性 (SD) という、全宇宙や社会へとではなく、自分の内面へ向かう自己決定と意志の力であり、各個人が選択

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

性格因子の予測は、パニック障害の慢性化を防ぐ新しい認知行動療法ステップアプローチ研究の端緒につながると考えられた。

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

今後、症例数を増やしていけば、遺伝子多型によって、認知行動療法の反応性を予測できる可能性があることが示された。

E. 結論

パニック障害に対する認知行動療法は、エントリー症例について厳格な除外基準を設定することのない日常臨床の場でも、高い有効性を示す治療であることが示された。また、治療反応性に影響する因子として、不安とうつに共通な生物学的要因の存在の可能性が示唆され、このような因子を有する人には、積極的に抗うつ薬を併用するなど、テーラーメイドの最適な治療法の開発に有用な知見と考えられた。パニック障害には、「損害回避」という特徴的な性格が認められた。エントリーしたパニック障害の患者のおよそ半数は、集団認知行動療法に非常に良く反応するが、反応が比較的乏しい群では、「損害回避」の傾向が強いことが明らかになった。そこで、今後は、「損害回避」の強い患者に対しては、「損害回避」の傾向を下げるための認知行動療法の追加セッションを行うことが、テーラーメイドの最適な治療法の開発に有用な知見と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

清水栄司 (2006) パニック障害の薬物療法と精神療法の併用 新しい診断と治療の ABC パニック障害 竹内龍雄編 最新医学社.大阪. 228-236.

小林圭介 (2006) 精神療法(2) 集団認知行動療法 新しい診断と治療の ABC パニック

障害 竹内龍雄編 最新医学社.大阪. 217-2327.

清水栄司, 小林圭介, 三森真実, 伊豫雅臣 (2004) パニック障害の認知行動療法とその有効性. パニック障害セミナー2004. 越野好文・貝谷久宣編、日本評論社. 東京

清水栄司, 橋本謙二, 伊豫雅臣 (2005) BDNF—抗うつ薬の効果発現機序を含めて— カレントセラピー 23(1) 86.

清水栄司 (2005) 地下鉄に乗るのがこわい. クリニック Q&A 532、12-13.

小林圭介, 清水栄司, 三森真実, 伊豫雅臣, (2005) 認知行動療法の実際「パニック障害」. こころの科学 121、62-68.

Koizumi H, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M, Mashimo Y, Hata A. Further analysis of microsatellite marker in the BDNF gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;135(1):103.

Kobayashi K, Shimizu E, Hashimoto K, Mitsumori M, Koike K, Okamura N, Koizumi H, Ohgake S, Matsuzawa D, Zhang L, Nakazato M, Iyo M. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with panic disorder: as a biological predictor of response to group cognitive behavioral therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29(5):658-63.

Shimizu E, Hashimoto K, Koizumi H, Kobayashi K, Itoh K, Mitsumori M, Ohgake S, Okamura N, Koike K, Matsuzawa D, Zhang L, Kumakiri C, Nakazato M, Komatsu N, Iyo M. No association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms with panic disorder. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29(5):708-12.
- Matsuzawa D, Hashimoto K, Shimizu E, Fujisaki M, Iyo M. Functional polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene is associated with personality traits in healthy subjects. *Neuropsychobiology*. 2005;52(2):68-70.
- Shimizu E, Hashimoto K, Ohgake S, Koizumi H, Okamura N, Koike K, Fujisaki M, Iyo M. Association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene functional polymorphism and novelty seeking personality in healthy females. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(1):99-103.
- Shiina A, Nakazato M, Mitsumori M, Koizumi H, Shimizu E, Fujisaki M, Iyo M. An open trial of outpatient group therapy for bulimic disorders: combination program of cognitive behavioral therapy with assertive training and self-esteem enhancement. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59(6):690-6.
- Shimizu E, Imai M, Fujisaki M, Shinoda N, Handa S, Watanabe H, Nakazato M, Hashimoto K, Iyo M. Maintenance electroconvulsive therapy (ECT) for treatment-resistant disorganized schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Mar 30;31(2):571-3.
- Shimizu E, Watanabe H, Kojima T, Hagiwara H, Fujisaki M, Miyatake R, Hashimoto K, Iyo M. Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007 Jan 30;31(1):288-91. E
- Zhang L, Shirayama Y, Shimizu E, Iyo M, Hashimoto K. Protective effects of minocycline on 3,4-methylenedioxyamphetamine-induced neurotoxicity in serotonergic and dopaminergic neurons of mouse brain. *Eur J Pharmacol*. 2006 Aug 21;544(1-3):1-9.
- Zhang L, Kitaichi K, Fujimoto Y, Nakayama H, Shimizu E, Iyo M, Hashimoto K. Protective effects of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Dec 30;30(8):1381-93.
- Nakazato M, Hashimoto K, Yoshimura K, Hashimoto T, Shimizu E, Iyo M. No change between the serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Aug 30;30(6):1117-21.
- Iwayama Y, Hashimoto K, Nakajima M, Toyota T, Yamada K, Shimizu E, Itokawa M, Hoshika A, Iyo M, Yoshikawa T. Analysis of correlation between serum D-serine levels and functional promoter polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B genes. *Neurosci Lett*. 2006 Feb 13;394(2):101-4.
- Ozawa K, Hashimoto K, Kishimoto T, Shimizu E, Ishikura H, Iyo M. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006 Mar 15;59(6):546-54.
- Shimizu E, Hashimoto K, Ohgake S, Koizumi H, Okamura N, Koike K, Fujisaki M, Iyo M.

Association between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene functional polymorphism and novelty seeking personality in healthy females. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Jan;30(1):99-103.

Hashimoto K, Fujita Y, Shimizu E, Iyo M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. *Eur J Pharmacol*. 2005 Sep 5;519(1-2):114-7.

Shimizu E, Hashimoto K, Ochi S, Fukami G, Fujisaki M, Koike K, Okamura N, Ohgake S, Koizumi H, Matsuzawa D, Zhang L, Watanabe H, Nakazato M, Shinoda N, Komatsu N, Morita F, Iyo M. Posterior cingulate gyrus metabolic changes in chronic schizophrenia with generalized cognitive deficits. *J Psychiatr Res*. 2007 Jan-Feb;41(1-2):49-56.

2. 学会発表

Naoe Okamura, Kenji Hashimoto, Eiji Shimizu, Masaomi Iyo, Rainer K. Reinscheid Association study between Asn107Ile polymorphism of Neuropeptide S receptor and psychiatric disorders in Japanese patients. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18]

Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. PICK1 polymorphisms and association with methamphetamine psychosis. The Society for

Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18]

小林圭介、清水栄司、小松英樹、谷渕由布子、平幸司、伊豫雅臣(2006)パニック障害の集団認知行動療法の治療反応性に影響を与える因子の検討 第 23 回千葉精神科集談会、千葉、2006 年。1 月。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

パニック障害の受診経路・サービス利用・転帰に関する多施設研究

分担研究者 大野 裕 慶應義塾大学保健管理センター教授
研究協力者 藤澤大介 慶應義塾大学、橋本直樹 北海道大学、大塚耕太郎 岩手医科大学
今村弥生 浦河赤十字病院、上原久美 横浜市立大学、岡崎大介 道立向陽ヶ丘病院
奥川 学 関西医科大学、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 仙台こだまホスピタル、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 リフレまえた病院、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 高知大学
和気洋介 岡山大学：所属は平成 19 年 3 月現在

研究要旨

パニック障害患者の発症から受診、受療、転帰までを総合的に調査した。

平成 16-17 年度はパニック障害患者の受療行動について、患者背景、症状・障害特性、最初に利用した医療サービスの観点からその特徴を報告した。60%以上が精神科専門機関を受診する前に何らかの機関に相談しており、一般身体科、特に一般身体科クリニックを経由した患者は精神科専門機関を受診するまでに遅れが生じていた。精神科施設以外での治療率は約 20%で、一般身体科を最初に受診した患者の多くは、適切な治療の受給が遅れていた。高年齢、既婚、過去に精神科受診歴がないこと、身体症状の主訴、重症例、広場恐怖をとまなわないパニック障害の病型、が受診の遅れを生じる因子として抽出された。

パニック障害の説明・病名告知については、精神科施設においても 50%～89.2%とばらつきがあった。精神科以外の施設においては 10%程度であり、初期治療率も同様の傾向がみられた。一般身体科医師の間のパニック障害の知識は不十分であった。

平成 18 年度は精神科受診後 1 年間を *naturalistic study* で、受給した治療、治療継続率、転帰を評価した。早期から治療脱落率が高く、初診直後に 23%が脱落し、12ヶ月後の治療継続率は 60%たらずであった。受診継続群でも不完全寛解が多く見られた。1年寛解率はわずか 40%であった。

治療期間と薬剤用量は正の相関関係にあり、「治療効果が得られないために用量を増やす」という医師の態度を反映していると考えられた。心理社会療法（特に認知行動療法）の施行率は 10%以下であった。