

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009 年度～2011 年度

課題番号：21791147

研究課題名（和文） パニック障害の集団認知行動療法の効果検討

研究課題名（英文） An Analysis of Pharmacotherapy Combined Cognitive-Behavioral Group Therapy for Panic Disorder with Agoraphobia

研究代表者

高塩 理 (TAKASHIO OSAMU)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：00384256

研究成果の概要（和文）：

パニック障害の治療は認知行動療法と薬物療法があるが、臨床的には併用することが多い。近年、併用療法の効果を示す研究が散見されるようになったものの、どのような薬物を選択すると、より高い治療効果が得られるかを検討している研究はまだ少ない。本研究では、薬物の違いがパニック症状改善の程度やその速度にどのような影響を及ぼすかについて検討した。

同意の得られた昭和大学病院附属東病院精神神経科に通院中の広場恐怖を伴うパニック障害患者を対象として男女混合のスマールグループ(男女各 2-4 名)による集団認知行動療法を実施した。Panic disorder severity scale for Japan(PDSS-J)を主要評価項目として、恐怖症状は Mobility Inventory(MI),Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ),Body Sensations Questionnaire (BSQ),不安全般は Hamilton Rating Scale for Anxiety (HRSA),社会機能評価は Global Assessment of Functioning Scale,うつ症状は Hamilton Rating Scale for Depression,全般的な精神症状は Clinical Global Impression (CGI)-Severity & Improvement なども他の評価尺度についても評価を施行した。薬物療法は治療者が必要と判断した向精神薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下 SSRI）やベンゾジアゼピン系抗不安薬などを服用し、なお、1 種類の SSRI 継続使用もしくは/または 1-2 種類のベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬の継続または頓服使用とし、実臨床に近い薬物治療とした。本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている。

参加者 41 名の評価尺度全てが、併用療法施行後に有意な改善を認めた。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の定期使用より、頓服使用の方が全ての評価尺度で有意な改善を認めた。これは認知行動療法が前頭葉に作用するため、使用量が少ない方がその作用を阻害しにくいのではないかと推察した。一方、抗うつ薬、抗精神病薬、そして気分安定薬の使用有無は有意差を認めなかった。また SSRI 使用群は未使用群より速く破局的認知を改善したが、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用方法、抗精神病薬や気分安定薬の使用有無などで改善の速さに有意差を認めなかった。

結論的には、最終的に破局的認知を有意に改善した。SSRI は最終的にパニック症状全般を改善し、早期に破局的認知の再構成を促す可能性があるため、併用療法に使用する薬物として好ましい。一方、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の服用方法の違いは破局的認知の改善の速さに影響を及ぼすことはなかったが、定期服用より頓服使用の方が最終的にパニック症状全般をより改善するため、併用療法のベンゾジアゼピン系抗不安薬使用方法としては頓服使用が望ましい。

研究成果の概要（英文）：

It is well known that combination of cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy (the combination therapy) for panic disorder (PD) with agoraphobia is effective. However, there has been little research on the most favorable drug for the combination therapy. The purpose of this study was to examine which drug for the combination therapy is best to improve symptoms of panic disorder with agoraphobia .

Out patients were recruited between October 2008 and March 2011 and assigned to pharmacotherapy at Showa university hospital. Pharmacotherapists were free to choose the drug for patients. We used Panic disorder severity scale (PDSS), Hamilton Rating Scale

for Anxiety (HRSA), Global Assessment of Functioning Scale (GAF), Hospital Anxiety Depression Scale (HADS), Agoraphobic Cognitions Questionnaire (ACQ), Body Sensations Questionnaire (BSQ), Clinical Global Impression (CGI)-Severity & Improvement for assessment. Outcomes were assessed before (pretest) and after (posttest: 12 weeks) pharmacotherapy combined 10 times cognitive-behavioral group therapy (CBGT).

Forty-one patients improved significantly from pretest to posttest on PDSS for Japanese, which was primary outcome measure. At posttreatment, all scales improved significantly by Temporary use of benzodiazepines more than Regular use. We supposed that temporary using benzodiazepine is least disruptive to the combination therapy, while regular using benzodiazepine interferes with CBT, which works on frontal cortex. In contrast, using antidepressant, antipsychotic and mood stabilizer had little influence on outcomes in this study. PD with SSRI are changed the typical cognition of panic disorder faster than without SSRI, while both regular and temporary using benzodiazepine improved at the same time.

In summary, the results from our clinical trial provide support that the combination therapy is efficacious for panic disorder with agoraphobia. SSRI and a single dose of benzodiazepine are recommended for the combination therapy. SSRI can change the typical cognition of panic disorder faster. Temporary using benzodiazepine is more effective than regular using benzodiazepine at posttreatment of CBGT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：パニック障害, 広場恐怖, 薬物療法, 認知行動療法, 治療因子

1. 研究開始当初の背景

パニック障害の治療法には薬物療法と認知行動療法(Cognitive-Behavioral Therapy 以下 CBT)があり, わが国の治療ガイドライン¹⁾でも推奨されている。不安とうつに対して薬物療法と CBT のそれぞれ単独治療効果について検討したメタ解析研究²⁾では, パニック障害では CBT の方が有意に優れていると報告されている。また Furukawa らの²³編をメタ解析した研究³⁾によると, 急性期・維持期・終結期の全ての治療期において, 薬物療法と CBT の併用療法(以下, 併用療法)は薬物療法単独より効果が優れているという。わが国のパニック障害の診療状況であるが, 薬物療法はどの医師でも施行できることから一般的に行われている。一方, 治療有効性が高いというエビデンスのある CBT は施行者が技術習得する時間を要し, さらに治療時間にある程度のまとまった時間を要するため, 限定的にしか施行されていない。このような背景から

推察されるように本邦では併用療法に関する研究は少なく, また我々の知る限り併用療法の際に効果的な薬物療法について検討した研究はまだない。当初より, 薬物療法単独治療を施行する通常治療群を対照に, 併用療法群を比較検討する計画を立て実行したが, 期間中に十分なデータの蓄積ができなかった。しかし予備的研究として同様の方法で施行した併用療法群データと今回の研究で収集できた併用療法群データを解析することで, 当初予定していた目的の一つを達成する有意な結果が得られたので以下に報告する。

2. 研究の目的

パニック障害患者に併用療法について, その効果および相応しい薬物療法について検討することである。

3. 研究の方法

《対象》

2008年10月～2012年3月,昭和大学病院附属東病院に外来通院中の20歳以上,米国精神医学会による精神疾患の分類と診断の手引き第IV版(以下DSM-IV-TR)のI軸の「広場恐怖を伴うパニック障害」「広場恐怖を伴わないパニック障害」の診断基準を満たすパニック障害患者,研究開始時のセッション前面接においてPanic Disorder Severity Scale-Japanese(以下,PDSS-J)(満点28点)が8点以上の者を対象とした。物質関連障害,気分障害,統合失調症,妄想性障害,他の精神病性障害,あるいはII軸疾患のDSM-IV-TRの診断基準を満たす患者,過去3年以内にアルコールと薬物乱用のある者,希死念慮が強く,また自殺の恐れのある患者は除外した。

《方法》

薬物療法を施行中のパニック障害患者に,集団認知行動療法(Combined Cognitive-Behavioral Group Therapy 以下,CBGT)を併用した。

(薬物療法)

薬物選択,使用量,使用方法など,CBGT施行中の薬物療法については外来担当医の裁量とした。

(CBGT)

施行前面接1回(個別),CBGT10回(集団),施行後面接1回(個別)の計12セッションを1クールとした。男女混合のスマールグループ(男女各2～4名)で,1クール実施中に新しいメンバーの途中参加は認めなかった。精神科医師2～3名が治療を担当し,心理教育としてのパニック障害の症状や病態や治療法などの講義30分間,認知療法と行動療法の実践60分間の1回合計90分とした。前半5回は主に認知療法的アプローチを中心として,思考記録表を用いて破局的認知の再構成を行い,後半5回は主に行動療法的アプローチとして,ホームワークを中心とした暴露療法を行い,その結果について検討した。

《評価》

パニック障害の主要評価項目はPDSS-Jとした。副次評価項目として,Hamilton Anxiety Rating Scale(以下,HARS),Global Assessment of Functioning Scale(以下,GAF),Hamilton Depression Rating Scale(以下,HDRS),Agoraphobic Cognitions Questionnaire(ACQ),Body Sensations Questionnaire(BSQ),Clinical Global Impression-Severity(CGI-S),そしてClinical Global Impression-Improvement(CGI-I)をCBGT前後に施行し,広場恐怖症状,不安症状全般,うつ症状,社会機能評価など多方面から

評価を行なった。

《解析方法》

患者背景や評価尺度について,カイ二乗検定また分散分析(t-検定また反復測定共分散分析)を行なった。Benzodiazepine系抗不安薬(以下,BZD)の使用方法(頓服・定期),抗うつ薬,抗精神病薬,BZDの使用有無などについて解析を行なった。BZDの使用方法については,頓服薬を持参している安心感も薬物療法の効果に含めたため,定期服用せずとも一度でも頓服使用したことがあり,かつ持参している場合は頓服使用群に含めて解析した。また定期と頓服を併用している場合には,定期使用群に含めた。検定の際の有意水準は両側5%とした。統計ソフトとしてPredictive Analytics SoftWare(前SPSS) Statistics 18.0を使用した。

《倫理的配慮について》

本研究の目的,方法,内容,不参加であっても不利益となることはないこと,いつでも研究への参加を拒否できること,プライバシーは保護されることなどを口頭および文書で説明の上,同意を得た。本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会で承認を得ている。なお予備的研究データは使用承諾を得たもののみ解析した。

4. 研究成果

対象は41名(年齢 37.1 ± 9.1 歳,男/女:18名/23名)であった。罹病期間は 38.2 ± 8.6 ヵ月,教育歴は 14.1 ± 2.3 年,結婚歴(あり/なし:18名/23名),CBGT出席率 8.9 ± 1.3 回,全員が広場恐怖を伴っていた。薬物療法については,抗うつ薬(あり/なし:25名/16名),気分安定薬(あり/なし:3名/38名),抗精神病薬(あり/なし:3名/38名)であった。抗うつ薬の内訳はparoxetine 16名,sertraline 5名,fluvoxamine 2名,imipramine 1名,miltazapine 1名であった。BZDは全員が一度は処方され服用していた(定期使用/頓服使用:23名/18名)。併用療法期間中に対象者全員の定期服用の向精神薬の変更はなく,BZD頓服量を調整することで対処していた。

主要評価項目であるPDSS-Jは, 14.3 ± 5.0 から 5.2 ± 3.9 と有意に改善していた($p<0.0001$)。同様にHARSは 22.0 ± 8.5 から 7.4 ± 6.6 ,GAFは 60.2 ± 10.7 から 81.3 ± 14.3 ,HDRSは 9.9 ± 5.2 から 4.5 ± 5.2 ,CGI-Sは 4.3 ± 0.7 から 2.3 ± 0.9 ,そしてCGI-Iは 2.4 ± 1.2 と全ての評価尺度において有意な改善を示した。

次に,BZDの使用法別に解析した。定期使用群より頓服使用群が1日の平均使用量(ジアゼパム換算)は有意に少なかった(定期/

頓服:4.8±2.9mg/0.9±1.8mg ,p<0.0001)。使用方法群別の対象者背景を表-1 に示した。

表-1 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用方法的対象者背景

	頓服使用群 N=18	定期使用群 N=23	P値
性別 男/女	4/16	14/7	<0.005
年齢(歳)	38.0±7.3	38.4±9.9	-
罹病期間(月)	75.6±69.3	106.2±61.8	-
教育歴(年)	14.4±1.6	13.9±2.8	-
結婚歴 有/無	10/10	8/13	-
CBGT出席率	9.1±0.9	8.8±1.5	-

CBGT:Cognitive-Behavioral Group Therapy
P値 - はP>0.05

またt-検定を施行したところ,治療前 PDSS-J は使用方法別で有意差はなかったが,治療後 PDSS-J は頓服使用群が有意により改善していた(表-2)。

表-2 ベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用方法的各評価票の結果

	頓服使用群 N=18	定期使用群 N=23	P値
PDSS-J前	13.3±4.4	15.5±5.2	-
PDSS-J後	4.0±3.7	6.5±3.8	<0.01
HAMA前	22.2±8.2	22.6±8.2	-
HAMA後	5.1±5.8	9.8±6.3	<0.005
GAF前	62.9±11.3	57.9±10.1	-
GAF後	88.3±10.9	74.6±14.4	<0.0001
CGI-S前	4.2±0.7	4.4±0.7	-
CGI-S後	1.9±0.8	2.7±0.9	<0.001
HAMD前	10.2±5.9	9.9±4.4	-
HAMD後	2.3±3.5	6.4±5.4	<0.001
CGI-I後	1.8±1.1	3.0±1.1	<0.0001

PDSS-J: Panic Disorder Severity Scale-Japanese
HRSA: Hamilton Anxiety Rating Scale
GAF: Global Assessment of Functioning Scale
CGI-S: Clinical Global Impression-Severity
HAMD: Hamilton Depression Rating Scale
CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement
前:治療前に施行
後:治療後に施行
P値 - はP>0.05

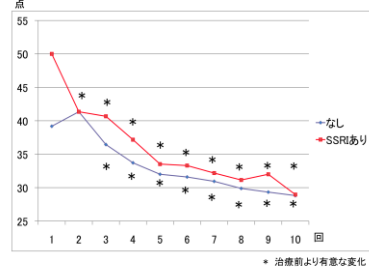
定期使用群は男性が,頓服使用群は女性が多く有意差があったため,性別による交互作用について解析した。その結果,性差による交互作用は認めなかった。HARS,GAF,HDRS,CGI-S,CGI-I についても同様であり,定期使用群より頓服使用群が,治療後に有意により改善していた。

向精神薬の有無が治療前後の PDSS-J に及ぼす影響について解析した。治療前の抗うつ薬の有無(あり/なし:15.3±5.2/12.6±4.1)で比較した PDSS-J では,群間による有意差は認めなかった。また治療後の抗うつ薬の有無(あり/なし:5.4±4.4/4.6±3.0)においても,群間による有意差を認めなかった。同様に,抗精神病薬の治療前(あり/なし 16.3±7.0/14.1±4.9)と治療後(あり/なし 7.7±5.5/4.9±3.7),気分安定薬の治療前(あり/なし 16.3±6.1/14.1±4.9)と治療後(あり/なし 7.7±5.0/4.9±3.8)において,それぞれ有意な差は認めなかった。

併用療法は破局的認知を改善するかを検討したところ,BSQ と ACQ についても治療後に有意に改善した(p<.0001)。治療前と比較して BSQ は CBGT2 回目以降より,ACQ は 4 回目以降より認知の有意な改善(それぞれ p<.00001,p<.001)を認めたことから,身体感覚に関する認知と比較して,広場恐怖に関する

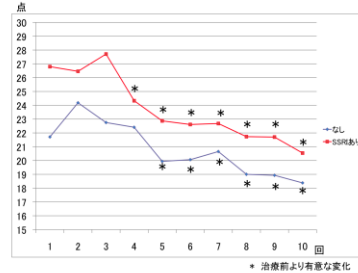
認知は,改善に時間を要することが分かった。SSRI 使用別に比較したところ,BSQ に有意な改善がみられた時期は,SSRI 服用者では 2 回目以降であったのに対して未服用者は 3 回目以降であった(図 1)。

図1 SSRI使用有無によるBSQの変化



また ACQ では,SSRI 服用者は 4 回目以降であったのに対して未服用者は 5 回目以降であった(図 2)。

図2 SSRI使用有無によるACQの変化



同様に BDZ の使用方法別(頓服使用もしくは定期使用)で比較したところ,BSQ では 2 回目以降,ACQ では 4 回目以降に同時期に認知の改善を認めた(図 3・4)。

図3 BDZ使用方法別のBSQの変化

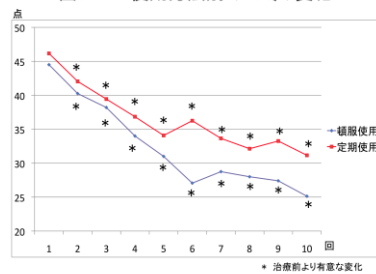
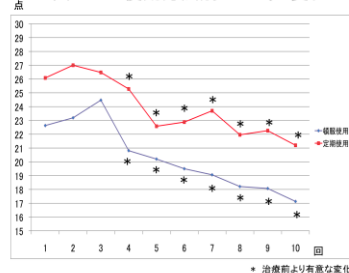


図4 BDZ使用方法別のACQの変化



結果を総括すると、諸外国と同様に本邦のパニック障害患者でも、薬物療法と CBT の併用はパニック症状や破局的認知を改善する効果があることが分かった。特に、併用療法において BDZ を使用する場合には、定期使用より頓服使用の方が、治療効果がより高いことが示唆された。この理由として、BDZ 定期使用より頓服使用の方が、CBT が作用する部位である前頭葉機能低下を抑えるのではないかと推察した。一方、抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定薬の使用有無で、最終的な併用療法の治療効果に違いは認めなかった。また破局的認知については、SSRI 併用群はより早期に改善する可能性が示唆された。SSRI 治療により認知機能低下に関与するセロトニン 2c 受容体を介した機能回復が関係しているかもしれない。

結論として、CBGT に相応しい薬物療法は、早期にパニック障害が持つ典型的な破局的認知の再構成を促すために SSRI を使用し、最終的にパニック症状全般を有意に改善するため BDZ は定期使用より頓服の使用が望ましいことが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

高塩理,小久保羊介,秋田亮,田中宏明,阪上和美,清水英之,岡島由佳,中村暖,明石憲尚,加藤進昌,パニック障害における集団認知行動療法の治療効果の検討-集団認知行動療法との併用時に最も相応しい薬物療法に関する研究-,日本神経精神薬理学雑誌,査読無,Vol.32,No.2,2012,109-111

[学会発表] (計 2 件)

1.Osamu Takashio:An Analysis of Pharmacotherapy Combined Cognitive-Behavioral Group Therapy for Panic Disorder with Agoraphobia.Asian College of Neuropsychopharmacology 2nd Congress,September 2011,Korea

2. 清水英之,高塩理:パニック障害に対する集団認知行動療法と薬物療法の併用療法-薬物の違いが及ぼす治療効果の検討-.第 4 回不安障害学会,2011 年 4 月,東京

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

高塩 理 (TAKASHIO OSAMU)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：21791147