

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861023

研究課題名(和文)パニック障害における脳構造、生理機能、臨床症状との関連および性差

研究課題名(英文)Structural brain changes and their associations with physiological function, clinical symptoms, and sex differences in patients with panic disorder

研究代表者

浅見 剛 (ASAMI, Takeshi)

横浜市立大学・附属病院・講師

研究者番号：70623057

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：パニック症の脳基盤を明らかにするため、MRIを用いて脳構造の変化を評価した。また、臨床で認められる性差の脳基盤の評価を行った。さらに、脳構造変化と、症状との関連が自律神経機能や内分泌機能との関連や、臨床症状との関連を探求した。その結果、パニック症では眼窩回を中心として上前頭回や帯状回、上側頭回などに灰白質容積の減少および皮質厚の浅薄化が認められることが判明した。また、女性患者は男性患者と比べ、より広範囲に脳灰白質容積減少が認められることが判明した。生理機能に関しては、健常群とパニック症群では、自律神経機能、内分泌機能ともに有意な差は認められず、脳容積との関連も認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Structural brain changes and their sex differences were evaluated to clarify neurological basis of panic disorder using MRI. Associations between their changes and autonomic functions, endocrine function, as well as clinical symptoms, were also evaluated. The results showed that significant gray matter volume reductions and thin cortical thickness were found in some brain regions, such as orbitofrontal gyrus, superior frontal gyrus, and superior temporal gyrus, in the patients with panic disorder compared with the healthy control subjects. Sex differences were confirmed that the female patients showed the more widespread gray matter volume reductions relative to the male patients. In terms of the physiological function, there were no differences in the autonomic functions or the endocrine function between the patients and the control subjects. No relationship was confirmed between the brain structural changes and the physiological function in the patients with panic disorder.

研究分野：神経科学

キーワード：パニック症 MRI 脳容積 皮質の厚み

### 1. 研究開始当初の背景

パニック症とは著しい不安、恐怖、動悸、発汗、過呼吸などを伴うパニック発作を主症状とする不安症の1つである。その罹患率は3.5~4.5%と高く、病気による社会機能やQOLの低下も指摘されているものの、その病態は未だ不明である。

脳画像研究の発展により、パニック症における脳構造変化を報告した論文数は増加しているが、いまだ少なく、結果も一貫していない。また、単に脳構造変化を検出するにとどまり、容積変化と臨床症状や社会機能との関連については殆んど報告されていない。また、パニック症の症状と関与すると考えられる自律神経の機能や内分泌機能との関連を報告した論文は我々の知る限り存在しない。さらに、臨床場面では、罹患率や再発率は、女性が男性より2~5倍多いと報告されているが、男女の脳基盤の違いを検証した先行研究は我々の研究室からの論文1本のみである。

### 2. 研究の目的

パニック症の脳基盤を解明するために脳構造の変化を評価する。また、それらの意義を検証するために、臨床評価尺度や心理機能との関連を検証する。さらに、自律神経機能や内分泌機能を評価し、脳構造との関連を検証することにより、中枢-末梢器官の関連を解明する。さらに、性差の脳基盤として、脳構造の変化の性差を検証する。

### 3. 研究の方法

横浜市立大学附属病院神経科を受診したDSM-IVによりパニック症と診断された患者、また、半構造化面接(SKID-I,-II, MINI)により健常と判断された者を対象とした。

MRIは横浜市立大学医学部附属病院放射線部において1.5T-MRI装置を用い1x1x1.5mmの解像度でT1強調画像、また1x1x3mmの解像度でT2強調画像を記録した。本研究以前に取得したMRIデータも活用した。

H26年より当院のMRI装置が変更されたため、その後は導入された3T-MRIのみよりデータの収集を行い、1x1x1mmの解像度でT1強調画像を記録した。装置の異なるデータを併用することができないため、1.5T-MRIデータと3T-MRIデータは各々別に解析した。

脳画像解析はFreeSurferを用いて全脳にわたり各脳領域の容積および皮質の厚みを計測した。扁桃核や海馬、視床、尾状核、側坐核などの皮質下脳領域に関しては、FSLを用いて、それらの形態比較解析(Shape Analysis)も行った。また、海馬に関しては小区域に区分した解析も行った。

群間差に関しては、疾患群 vs. 健常群、男/女性疾患群 vs. 男/女性健常群の解析を行った。

生理学的指標としては、ホルター心電図を用いて、安静時および恐怖画像負荷時に心拍変動を測定し、パワースペクトラム解析を行い、交感神経機能を反映すると考えられている0.15Hz以上の高周波成分(HF)と、副交感神経機能を反映すると考えられている0.04~0.15Hzの低周波成分(LF)を評価した。また、内分泌機能を評価するために、安静時の静脈採血を行い、下垂体ホルモン(ACTH、LH、FSH)、副腎ホルモン(コルチゾール、アドレナリン、ノルアドレナリン)、ドパミン、MHPG、乳酸を測定した。

臨床症状の評価としては、パニック症重症度尺度(Panic Disorder Severity Scale: PDSS)やGlobal Assessment of Function(GAF)、自己記入式的不安尺度(State-Trait Inventory: STAI)、うつ病尺度(Beck Depression Inventory: BDI)、性格傾向(NEO)を用いた。

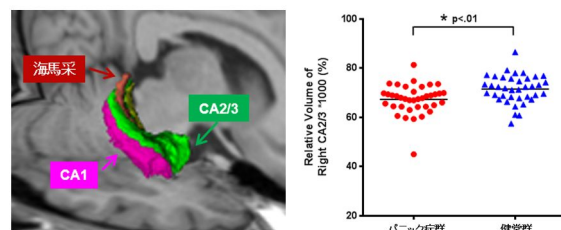
本研究は横浜市立大学附属病院の倫理審査委員会による承認を得たのち、全ての対象者より文書による同意を得て行われた。

### 4. 研究成果

#### (1) 1.5T-MRI データを用いた研究

38例のパニック症(女性25例、男性13例:平均年齢 $38.8 \pm 10.1$ 歳)および、年齢、性別、両親の社会経済尺度などが一致した38例の健常群(女性25例、男性13例:平均年齢 $37.8 \pm 10.3$ 歳)を比較し、パニック症における脳灰白質容積や大脳皮質の厚みの変化、皮質下脳構造の形態変化(Shape Analysis)を評価した。

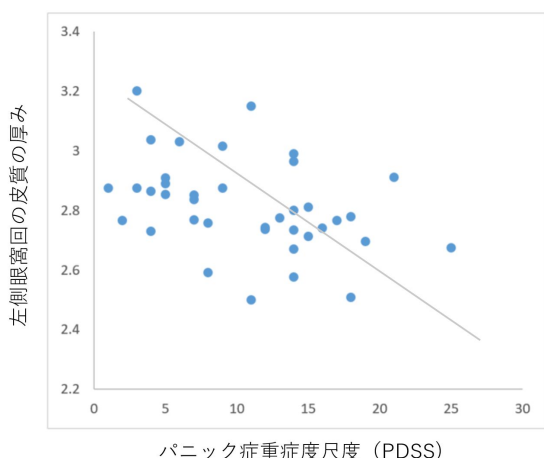
脳灰白質容積に関しては、健常群と比較してパニック症群では、両側上側頭回、左側上前頭回・前頭縁回・縁上回、右側中前頭回・後部帯状回・中心前野・眼窩回に、有意な灰白質容積の減少が認められることを確認した。また、これまで先行研究では報告されていない両側の側坐核における容積減少を見出した。さらに、先行研究では容積変化が認められないと報告されている海馬に関して小区域に区分した詳細な解析を行ったところ、右のCA2/3領域に有意な容積減少が認められることを発見した(下図)。



これらの脳容積の変化と臨床症状や心理機能検査との関連を調べたところ、パニック症において、左側縁上回容積とSTAI-状態像との間に負の関連が認められた。また、側坐核についてはGAFや外向性(NEO)と正の相関を示すことが確認された。

男女別に分けた解析では、女性パニック症では、両側眼窩回、左側前頭縁回・海馬傍回・縁上回・上側頭回、右帯状回脳梁下部における有意な灰白質容積の減少が認められた。一方で、男性パニック症では、左側上後頭回と右側眼窩回に有意な灰白質容積の減少が認められた。灰白質容積を検討した解析結果からは、男女ともに前頭葉眼窩回での容積減少が認められるが、その他の領域に関しては、男性パニック症と比べ、女性パニック症の方が、より広範囲に脳容積の減少部位が認められることが判明した。

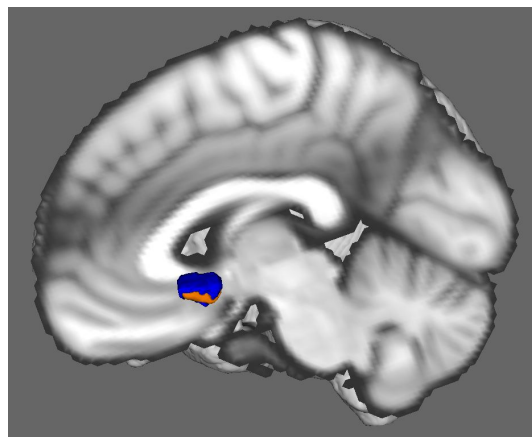
皮質の厚みの変化を検証した解析では、健常群と比べ、パニック症では、両側眼窩回、左側前頭縁回・下後頭回、右側上前頭回において皮質の厚みが有意に薄くなっていることが明らかとなった。評価尺度との関連では、左側前頭縁回と左側眼窩回の皮質厚とパニック症の重症度 (PDSS) や STAI、SDS と負の関連が認められた。パニック症の脳構造画像研究では、皮質の厚みの変化を報告した専横研究は、我々の知るかぎり存在せず、本研究性が世界初となる可能性がある。



男女別に行った解析では、女性パニック症では、両側左側上前頭回・前頭縁回・下後頭回・海馬傍回・中心後回、右側島回・縁上回・眼窩回において皮質厚が有意に薄くなっていることが確認された。一方で、男性パニック症では、左側上側頭回、右側下側頭回・眼窩回において、それらの皮質厚が有意に浅薄化していることが確認された。性差に関する皮質厚の検証も容積変化と同様であり、男女ともに前頭葉眼窩回での皮質の厚みの浅薄化が認められたが、その他の領域に関しては、男性パニック症と比べ、女性パニック症の方が、より広範囲に皮質厚の浅薄化部位が認められることが判明した。

皮質下脳領域の脳形態変化 (Shape Analysis) に関しては、先述の灰白質容積の変化を検討した研究の結果、群間差の認められた脳領域である側坐核のみにおいて、FSLを用いた Shape Analysis を行った。健常群と比べパニック症では、両側の側坐核において、その腹外側部の形態が陥凹していること

が明らかとなった (下図、青領域は左側側坐核。橙色領域がパニック症において陥凹している)。側坐核の形態変化に関しては、男性パニック症も女性パニック症も同様の変化が認められた。



## (2) 3T-MRI データを用いた研究

19 例のパニック症と 21 例の健常群より脳 MRI 画像と自律神経機能データ、内分泌機能データを取得した。脳構造変化に関しては、灰白質容積の変化を調べ、その後、自律神経機能や内分泌機能との関連を評価した。

脳構造変化 (灰白質容積の変化) に関しては、1.5T-MRI データ解析時と類似の結果が確認された。すなわち、健常群と比べ、パニック症において、両側眼窩回や帯状回、左側下後頭回・中心後回や右側上前頭回における灰白質容積が減少しているが確認された。

自律神経機能に関しては、安静時・恐怖課題提示時とも、LF および HF に関して、パニック症群と健常群には群間差は認められなかった。

また、内分泌機能に関しても、安静時の ACTH、LH、FSH、コルチゾール、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、MHPG、乳酸の血中濃度を比較したが、パニック症群と健常群とに有意な差は認められなかった。

パニック症において、灰白質容積の変化を示した脳領域と、自律神経機能 (LF, HF)、内分泌機能 (上述の各種ホルモン血中濃度) との相関解析を行ったが、有意な結果は認められなかった。

## 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)

Konishi J, Asami T, Hayano F, Yoshimi A, Hayasaka S, Fukushima H, Whitford TJ, Inoue T, Hirayasu Y, Multiple white matter volume reductions in patients with panic disorder: relationships between orbitofrontal Gyrus volume and symptom

severity and social dysfunction, PLoS One,  
査読有り、9(3)、2014  
doi: 10.1371/journal.pone.0092862

〔学会発表〕(計 5 件)

高石政男、浅見 剛、平安良雄、パニック  
症における海馬小区域の容積変化について、  
第8回日本不安症学会、2016年2月6日、千  
葉大学亥鼻キャンパス(千葉県・千葉市)

小林優佳、浅見 剛、平安良雄、パニック  
症における脳幹部白質構造の変化について、  
第8回日本不安症学会、2016年2月6日、千  
葉大学亥鼻キャンパス(千葉県・千葉市)

浅見 剛、パニック障害における脳構造変  
化、シンポジウム 16 不安障害はどこまで脳  
の病気か-脳画像研究のポテンシャル、第6  
回日本不安障害学会、2014年2月2日、山上  
会館(東京都・文京区)

Asami T、Hirayasu Y、Structural brain  
imaging of panic disorder、11<sup>th</sup> WFSBP、2013  
年6月24日、国立京都国際会館(京都府・  
京都市)

小西 潤、浅見 剛、早野富美、吉見明香、  
福島浩、平安良雄、パニック障害群と健常群  
における多領域脳構造関連性の違いについ  
て、第5回日本不安障害学会学術大会、2013  
年2月1日、札幌コンベンションセンター(北  
海道・札幌)

〔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〕

ホームページ等  
特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

浅見 剛 (ASAMI, Takeshi)  
横浜市立大学・附属病院・講師  
研究者番号: 70623057

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号:

### (4) 研究協力者

( )