

平成22年5月10日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20890104
 研究課題名（和文）非侵襲脳計測を用いたパニック障害発症に関わるネットワークの解明
 研究課題名（英文）Neural basis of anxiety and onset of panic disorder.

研究代表者
 西村 幸香 (NISHIMURA YUKIKA)
 三重大学・大学院医学系研究科・リサーチアソシエイト
 研究者番号：60456738

研究成果の概要（和文）：

パニック障害発症のメカニズムを明らかにすることを目的として、健常成人における情動記憶課題遂行中の皮膚電気反応と不安との関連、及びパニック障害患者における発症時の臨床的特徴がその後の転帰に及ぼす影響について検討し、高不安者では、抹消の活動が不安定であることが記憶の再生に影響を与えていること、パニック障害患者においては、初発パニック発作を体験した場所によって臨床的特徴が異なることが認められた。これらの成果より、パニック障害発症には抹消から中枢までの多数の領域が関与することが推測される一方で、パニック障害は必ずしも一つの疾患ではなく、臨床的特徴によって複数の病態に分かれる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The present study aimed to clarify the onset mechanism of panic disorder. We examined the relationship between the subjective anxiety and the autonomic responses monitored by the skin conductance rate during the emotional memory task in healthy adults. We also investigated the clinical features of panic disorder patients with respect to the place of their first panic attack at the first visit and in the 3-year outcome. Our results suggest that high-anxiety traits may influence the memory recall by the instability of autonomic activity in healthy adults. In the research of patients with panic disorder, the results showed that panic disorder patients have differential clinical features according to the place of their first panic attack.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：精神生理学

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, 不安, 前頭葉, 認知, 記憶, 情動, 自律神経反応, 大脳辺縁系

1. 研究開始当初の背景

パニック発作は、突然、強い不安とともに、動悸や発汗、胸痛、めまいなどの多彩な自律神経症状や精神症状が出現し、短時間で頂点に達する不安発作である。一般人口における生涯有病率は約 20% であり、多くの人が体験する非特異的の症状である。パニック発作では、不安・情動の神経回路の中核である扁桃体の過活性による興奮が視床下部、青斑核、脳幹といった投射先に伝わることで多彩な身体症状が生じると考えられている (Sakai et al., 2005)。

一方、生涯有病率約 2-5% の common disease であるパニック障害の発症には、上述のパニック発作に加えて、予期不安及び広場恐怖のような行動上の変化が認められる。これらの脳内責任部位として、扁桃体・辺縁系に加えて前頭葉の関与が想定されている (Gorman et al., 2000)。パニック障害患者における fMRI 画像研究では、情動課題において、右扁桃体・海馬の賦活が高く、また、前頭葉を含めて多数の領域で賦活異常が指摘されたことから、辺縁系から前頭葉にいたる、腹側・背側両方の広範な情報処理システムの異常が推測されている (van den Heuvel et al., 2005)。しかし、発症にいたる脳内メカニズムは明らかではない。

上記の背景をふまえ、研究代表者はこれまでに、未治療のパニック障害患者に対して、近赤外線スペクトロスコピーを用いて認知課題中の脳血液量変化を検討した研究で前頭葉機能が低下していること、その一方で、遺伝的に同一と考えられる一卵性双生児のパニック障害罹患不一致例の脳形態学的検討では、パニック障害の兄だけでなく、健常の弟においても、右海馬傍回白質の萎縮を見

出した。

上記成果によりパニック障害の発症には、高い不安特性に加えて、抹消及び中枢の広範な神経ネットワークに異常をきたしている可能性が考えられる。

2. 研究の目的

上述の背景をふまえ、本研究では、パニック障害発症のメカニズムを明らかにすることを目的として、①情動 oddball 課題遂行中の皮膚電気反応 (Skin Conductance Response, SCR) と不安との関連、及び②パニック障害患者における発症時の臨床的特徴がその後の転帰に及ぼす影響について検討した。

3. 研究の方法

①SCR と不安の関連

14 名の健常成人に対して、情動 oddball 課題施行中の SCR (生体データ取り込み解析システム, MP100WSW, 皮膚電気反応計測用アンプレット, GSR1CH, モンテシステム) を測定し、また、施行前後の不安や緊張、疲労について、Visual Analogue Scale (VAS)、STAI (State-Trait Anxiety Inventory) による主観的評価を行った。Hurlemann ら

(2005) の開発した画像提示を用いた情動 oddball 課題 (図 1) では、情動を喚起する画像の提示 (oddball 画像, 図 1 左の Encoding において、左上から順に呈示し、4 番目に呈示する画像) によって、後の再生時 (図 1 右) に、情動画像の 1 つ前の中立画像 (oddball-1 画像, 図 1 左の水色枠で囲まれたバッタ) について、oddball 画像が快画像の場合には再生成績の上昇、不快画像の場合には再生成績の低下を示すことが報告されている。本研究

では、oddball 画像として、中立条件、快条件、不快条件の 3 条件を設定して先行研究を追試し、再生成績の再現性を確認するとともに、SCR 値と主観的な不安との関連について検討した。情動を喚起する画像については、NIMH によって開発された The International Affective Picture System (IAPS) から選択し、刺激提示プログラムソフト SuperLab 4.0.7 (Cedrus 社) を用いて提示した。

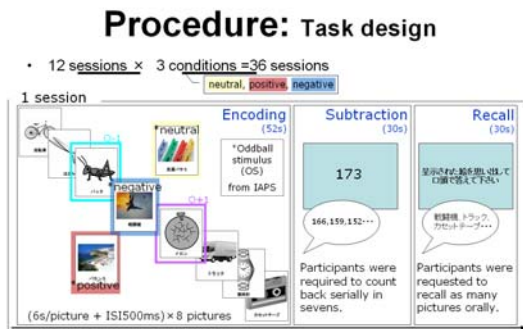


図 1. 本研究で用いた情動 oddball 課題

②パニック障害患者の転帰調査

不安障害専門クリニックであるなごやメンタルクリニックを受診した、DSM-IV 診断基準を満たす 860 名のパニック障害患者について、初発パニック発作を体験した場所によって 3 群 (自宅、自宅外、乗り物) に分け、発症時、専門クリニック初診時、3 年後の転帰を調査した。初診時に初発時及び初診時のパニック発作症状と体験した場所、予期不安や広場恐怖の程度、初発時から初診時までの受診行動について自己記入式質問紙と面接を行った。3 年後の転帰については、現在の状態について、Panic and Agoraphobia Scale (PAS) や Zung Self-rating Depression Scale (SDS) を郵送し、協力可能な場合には記入の上、同封の封筒にてクリニックまで返信を求めた。

本研究の倫理的配慮については、①②とも

に三重大学医学部研究倫理委員会の承認を得て行い、被検者に対しては、口頭及び文書にて研究内容の説明を行った上で、文書による研究協力の同意を得て行った。

4. 研究成果

①SCR と不安の関連

情動 oddball 課題における健常成人 14 名の条件別にみた再生成績については、図 2 に示した。図 2 では、各条件別に情動を喚起する画像を oddball (白)、その 1 つ前に提示する画像を oddball-1 (グレー)、oddball 画像のすぐ後に提示される画像を oddball+1 (黒) として、その後の再生率を示している。図 2 によると、中立条件では、呈示順に関わらず一定の再生率であったが、情動を喚起する快画像条件及び不快画像条件では、oddball 画像に比べて、oddball-1 画像、oddball+1 画像において再生率の有意な低下が確認された。さらに、不快画像条件では、oddball+1 条件と比べて oddball-1 条件において有意な再生率の低下を示した。また oddball-1 条件では、中立画像条件 (再生率 69.6%) や快画像条件 (71.4%) と比べて、不快画像 (56.0%) において再生率の有意な低下が認められ、Hurlemann ら (2005) を支持する結果となった。

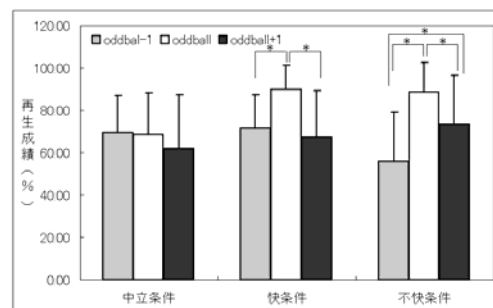


図 2. 情動 oddball 課題の再生成績

課題施行時に測定した SCR 値と不安との関連については、図 3 に示した。図 3 による

と、STAIによる特性不安が高い被験者では、oddball-1画像の正答時には、oddball-1画像のSCR値が中立画像>快画像の傾向を示し(図3A, Spearman's rho=-0.675)、一方、oddball-1画像の誤答時にはoddball-1画像のSCR値が中立画像<不快画像となる傾向(図3B, Spearman's rho=0.605)が確認された。

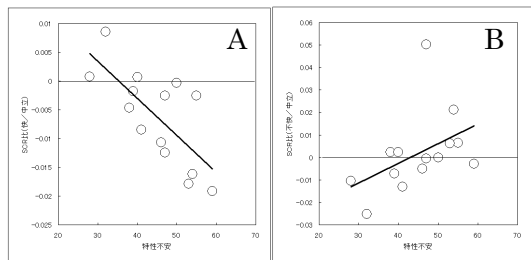


図3. SCR値と特性不安の相関

上記の結果より、健常成人において、特性不安が低い被験者ではSCRによって測定された抹消の活動が比較的一定であり、課題成績にも影響を与えないのに対して、特性不安が高い被験者では、情動を喚起する画像を呈示する前にすでに抹消の活動が不安定であり、それらの活動が後の記憶再生に影響を与えている可能性が示唆された。ただ、今回の検討では被験者数が少なく、特性不安の高低で2群に分けて傾向を検討するまでにはいたらなかった。そのため、今後患者データも含めて例数を増やして詳細に検討する必要がある。

②パニック障害患者の転帰調査

パニック障害患者860名のうち、初診時にすべての項目に回答したのは660名であった。このうち、初発パニック発作を自宅で体験した者は249名(37.7%)、自宅外で体験した者は236名(35.8%)、乗り物乗車時に体験した者は175名(26.5%)であった。3群において、性別や教育歴、うつ病併存率、予期不安の程度については有意な差は認められなかったが、群別に臨床的特徴が異なってい

た。自宅群では、初発パニック発作時に、死ぬかもしれない、おかしくなってしまったかもしれないという精神的な恐怖症状が他の2群に比べてより多く出現し、そのため、他の2群よりもよりはやく精神科受診につながっている。一方、自宅外群や乗り物群はめまいや発汗など、身体症状をより多く体験しており、精神科受診が自宅群に比べて遅れる傾向が確認された。さらに、初診時には、乗り物群において広場恐怖を併存している割合が有意に高かった。

初診後3年の転帰調査では、自宅群、自宅外群、乗り物群の3群での比較ではパニック障害の重症度に有意な差は認められなかった。ただ、初発パニック発作を自宅で体験した群において、初診時に乗り物乗車時にパニック発作を体験していた群では、初診時に自宅で体験した群や自宅外で体験した群と比べて、3年後の転帰調査において重症度が有意に高く、広場恐怖症状が残存していることが認められた。

上記の結果により、パニック障害患者の臨床的特徴や転帰は、パニック発作を体験した場所によって異なっていることが示された。このため、パニック障害患者の治療においては、発症時の臨床的特徴を詳細に聴取することで、後の広場恐怖の併存や長期予後を改善することが可能であると考えられた。

本研究の2つの成果より、パニック発作の際に身体症状が優位に出現する患者群と精神症状が優位に出現する患者群では、①で示したようなSCRなどの身体生理反応や特性不安のような主観的な不安認知が異なる可能性を示している。今後、パニック障害患者における病態メカニズムの検討では、初発パニック発作時を含む発症時の臨床的特徴を考慮する必要があると考えられた。

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)

① Nishimura Y, Motomura E, Ohyama K, Hara N, Inoue K, Nishida A, Okada M. Effects of state anxiety on the cognitive and emotional tasks in healthy volunteers. Neuroscience Research, 査読無, 65(S1), 2009, S193-S194

[学会発表] (計 1 件)

① 西村幸香, 元村英史, 大山慶子, 原直美, 井上顕, 西田淳志, 岡田元宏, 健常成人を対象とした情動記憶課題における状態不安の影響, 第 32 回日本神経科学大会, 2009 年 9 月 17 日, 名古屋国際会議場

6. 研究組織

(1)研究代表者

西村 幸香 (NISHIMURA YUKIKA)

三重大学・大学院医学系研究科

リサーチアソシエイト

研究者番号 : 60456738

(2)研究分担者

()

(3)連携研究者

()