

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かった。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考えられる。

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ことより、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	クロナセパム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0.5mg/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0.5mg/day + アモキサピリン50mg + クエン酸モサプリト15mg + 塩酸ミトリン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0.5mg/day + 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0.5mg/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

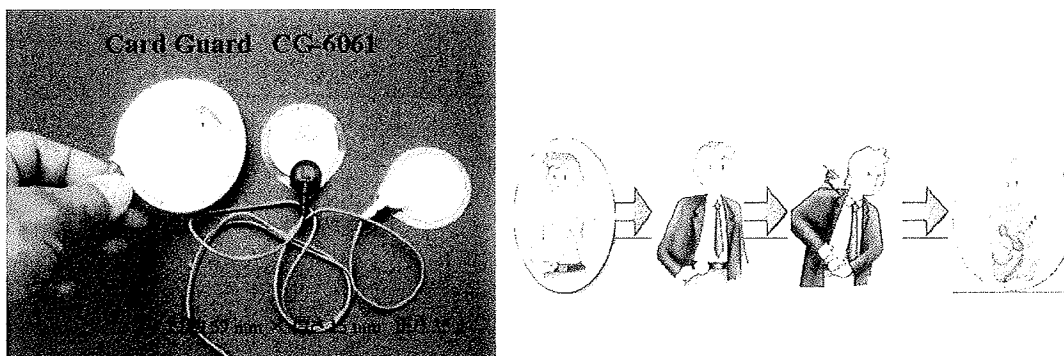
No.	イニシャル	観察期間 (日)	②イベント記録 (ECOLOG)	③ECG+ECOLOG 両方あるもの
1.	K.K.	14	3	3
2.	F.T.	18	8	6
3.	N.H.	18	3	2
4.	M.E.	15	1	1
5.	K.K.	13	3	1
6.	N.M.	14	0	0
7.	N.H.	13	2	1
8.	M.S.	13	8	4
9.	F.M.	11	6	5
10.	T.N.	13	8	7
11.	A.T.	13	2	2
			計 44回	計 32回
平均		14.0	4.0	2.9
SD		± 2.2	± 3.0	± 2.3

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

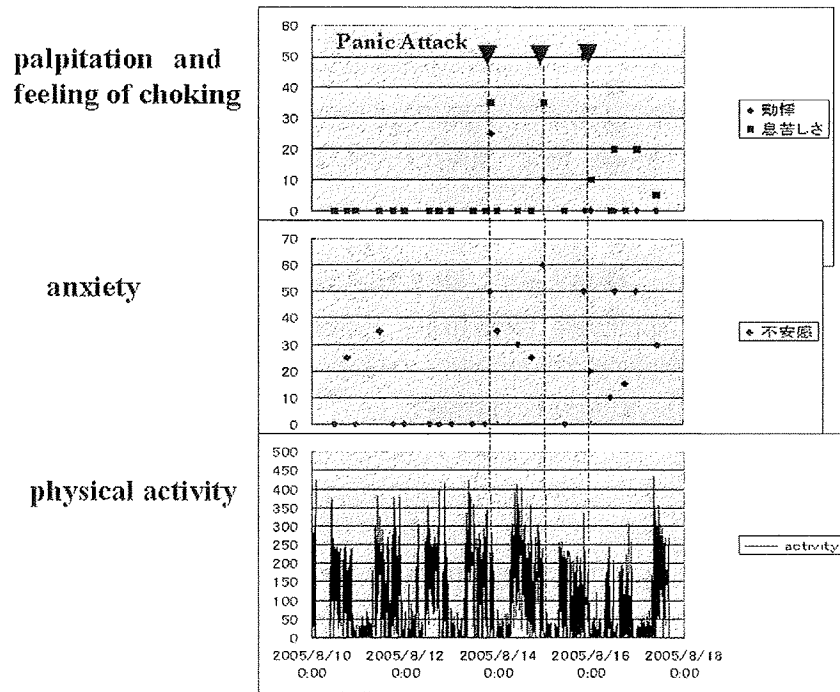


図3. Case.2 の自覚症状、気分状態、活動度

