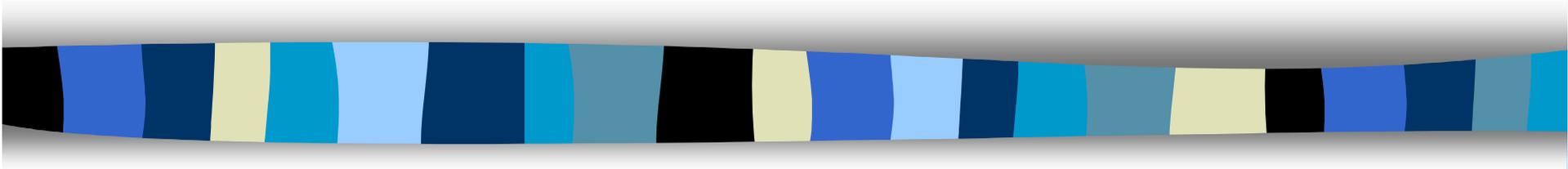


パニック障害の治療の進め方



東京大学大学院医学系研究科
ストレス防御・心身医学

熊野 宏昭

パニック障害とは

- 特別なきっかけもなく、突然、動悸、呼吸困難、胸痛、めまい、吐き気など多彩な身体症状が出現し、激しい不安に襲われるといった発作を繰り返す病気。
- 発作は10分以内にピークに達し、通常数分～数十分程度で自然とおさまるため、救急で受診したとしても、病院に着く頃には症状が消失しており、そのまま帰されることが多い。
- 身体的な精査をしても、どこも異常なところは発見されず、自律神経失調症、心臓神経症、過呼吸症候群、上室性頻脈、狭心症、メニエール症候群、過敏性腸症候群、などと診断されていることが多い。

パニック発作の症状

- 心臓がドキドキする
- 汗をかく
- 身体や手足の震え
- 呼吸が速くなる、息苦しい
- 息が詰まる
- 胸の痛みまたは不快感
- 吐き気、腹部のいやな感じ
- めまい、頭が軽くなる、ふらつき
- 非現実感、自分が自分でない感じ
- 常軌を逸する、狂うという心配
- 死ぬのではないかと恐れる
- しびれやうずき感
- 寒気または、ほてり

診断基準

- 予期しないパニック発作が繰り返し起こる。
- 少なくともどれか1回の発作の後1ヶ月以上、以下のうちの1つ以上が続いていたこと。
 - また発作が起こるのではないかという心配。
 - 発作やその結果が持つ意味についての心配(例: 心臓病なのではないか、気が狂うのではないか)。
 - 発作と関連した行動の大きな変化(例: 仕事をやめる)。
- 薬物の影響や身体疾患では説明できない。
- 他の精神疾患では説明できない。

3つの不安の進展

- パニック発作（内因性不安）



- 予期不安（また発作が起こるのではないか）



- 広場恐怖（外出恐怖症、乗り物恐怖症）
 - これは伴う場合と伴わない場合がある。

パニック障害の続発症

- うつ病（パニック障害の半数以上は多かれ少なかれうつ状態を呈する）
 - 不安うつ病（不安発作に引き続き生じるうつ病）
 - 定型うつ病（メランコリー型）
- 残遺症状－自律神経失調症状（発作ほど激しくはないが、持続的であり不快感は大きい）
 - 頭痛、頭に血が上る、体がフワフワする、脈が跳ぶ、軽い動悸が続く、軽い息苦しさが続く、胸が痛くなる、喉がつまる感じ、肩こり、胸騒ぎがする、など

パニック障害の発症・維持要因

- 脳の機能障害に起因する内因性不安
 - 1960年頃に、イミプラミン(代表的な抗うつ薬)が発作を抑えることが発見されたことが研究の出発点。
 - 橋の青斑核(中枢神経系のノルアドレナリンの分泌核)の興奮性亢進、中脳の縫線核(中枢神経系のセロトニンの分泌核)の機能不全、GABA_A-ベンゾジアゼピン受容体の結合低下。
- ストレスや過労が発症に先立つことが多い
- 不安と思考の悪循環による発作の習慣化
- 予期不安による日常的な不安・緊張の高まり
- 回避行動としての広場恐怖の進展と、日常の不安・緊張のさらなる高まり

パニック障害の疫学—海外

表 2-2 100人あたりのパニック障害罹患率

地域	人数	1年	生涯			研究者
			女性	男性	全体	
USA (ECA)	18,571	1.0	2.3	1.0	1.7	Eatonら ⁹
USA (NCS)	8,098	2.2	5.1	1.9	3.5	Eatonら ⁸
Canada (Edmonton)	3,258	0.9	1.9	0.9	1.4	Blandら ¹⁹
Puerto Rico	1,551	1.1	1.8	1.4	1.7	Caninoら ²⁰
France (Savigny)	1,746	0.9	3.0	1.3	2.2	Lépineら ¹⁵
Germany	481	1.7	3.8	1.4	2.6	Wittchenら ²¹
Italy (Florence)	1,100	1.3	3.9	1.2	2.9	Faravelliら ¹³
Lebanon (Beirut)	234	2.1	3.1	1.1	2.1	Karam ²²
Taiwan	11,004	0.2	0.6	0.2	0.4	Hwuら ²³
Korea (Seoul)	5,100	1.5	2.9	0.5	1.5	Leeら ²⁴
New Zealand (Christchurch)	1,498	1.3	3.3	0.7	2.1	Wellsら ²⁵
Iceland	862				2.1	LindalとStefansson ²⁶
Japan (Ichikawa)	207				1.0	Aokiら ¹⁴
USA (San Antonio)	1,306				3.4	KaterndahlとRealini ¹⁰

パニック障害の疫学－国内（佐々木・貝谷）

- 男女各2000人ずつ合計4000人を横断的に調査
（有効回答率 69.0%）

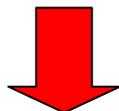
	男性	女性	全体
パニック発作	3.1%	6.7%	4.9%
パニック障害	1.7%	5.0%	3.3%
with広場恐怖	1.0%	3.2%	2.1%

心理・身体的ストレス



個人内要因

〔
青斑核の興奮性亢進
縫線核の機能不全
不安・緊張の高さ
〕



不安に伴う身体症状

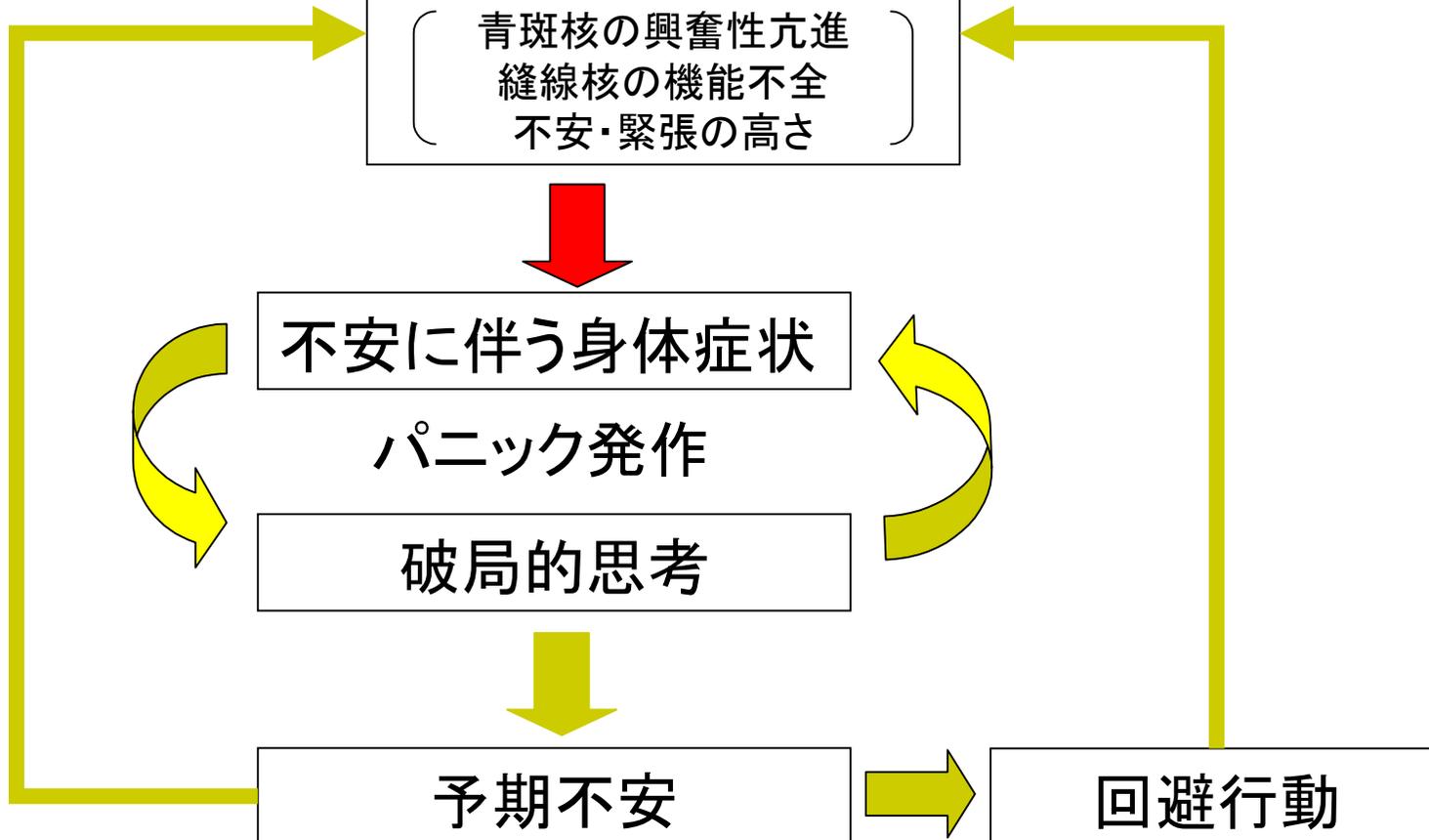
パニック発作

破局的思考



予期不安

回避行動



治療

- 確実な診断（予期しないパニック発作の繰り返し）。
- 適切な薬物療法によって、発作（残遺症状も含め）を完全に消失させることが最重要。
- 発作が消失すると、予期不安は通常問題のないレベルにまで改善する。
- 広場恐怖も改善するが、いくらかの制限は残ることも多いので、一つひとつ練習していけるようにする。
- それでも解消しない頑固な広場恐怖に対しては、認知行動療法で対応する。

代表的な使用薬剤

種類	パニック発作	予期不安	広場恐怖	うつ状態
三環系抗うつ薬				
塩酸イミプラミン(トフラニール、イミドール)	++	-	+	+++
塩酸クロミプラミン(アナフラニール)	+++	-	+	+++

その他の抗うつ薬				
スルピリド(ドグマチール、アビリット)	-	-	++	++

ベンゾジアゼピン系抗不安薬(短期作用性)				
アルプラゾラム(ソラナックス、コンスタン)	++	++	-	+

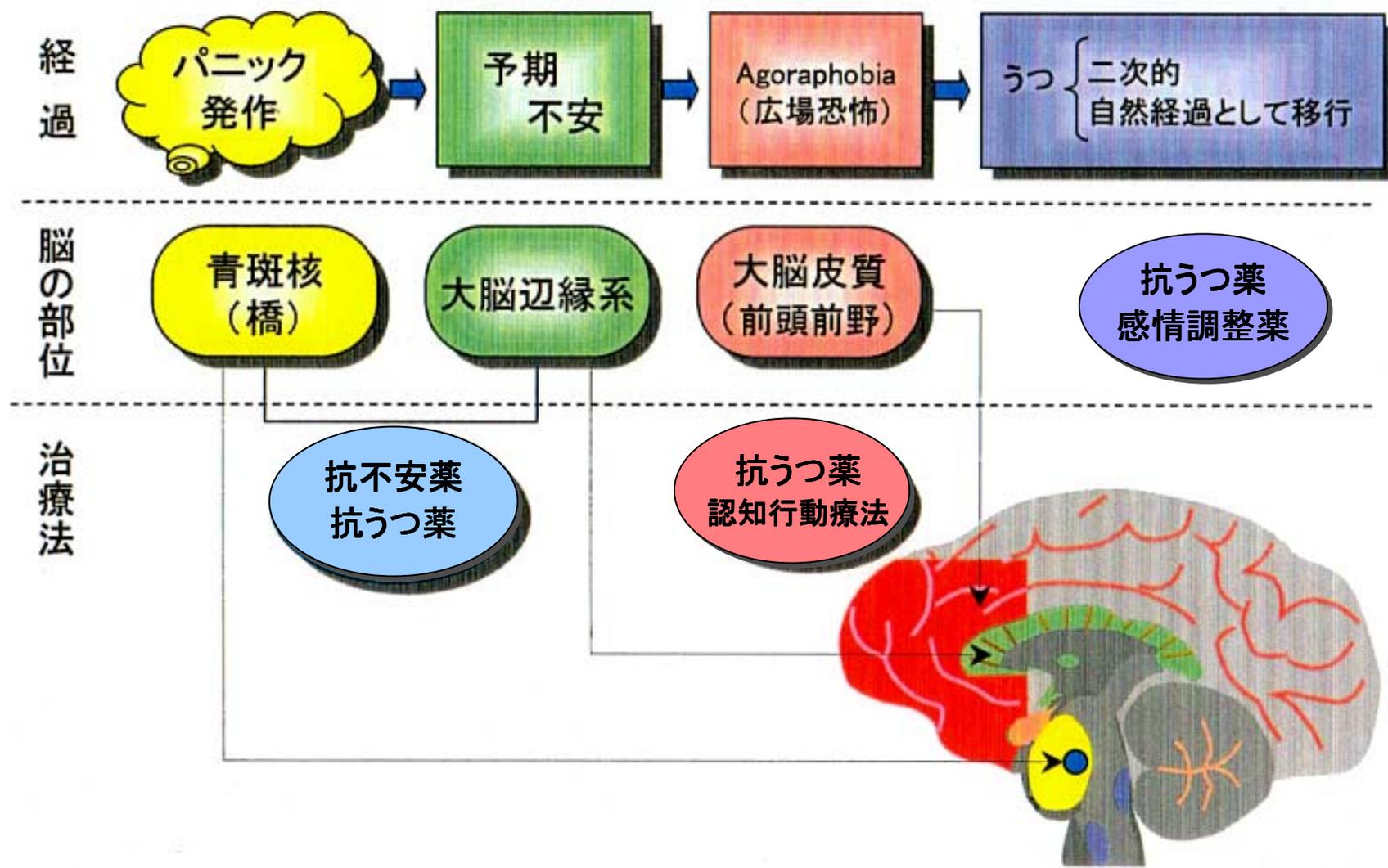
ベンゾジアゼピン系抗不安薬(中期作用性)				
クロナゼパム(リボトリール、ランドセン)	++	++	-	+?

ベンゾジアゼピン系抗不安薬(長期作用性)				
エチルロフラゼペート(メイラックス)	+++	+++	-	+?

SSRI(選択的セロトニン再吸収阻害剤)				
フルボキサミン(ルボックス、デプロメール)	+++	-	+	+++

(貝谷)

パニック障害の経過および脳の関連部位と治療法

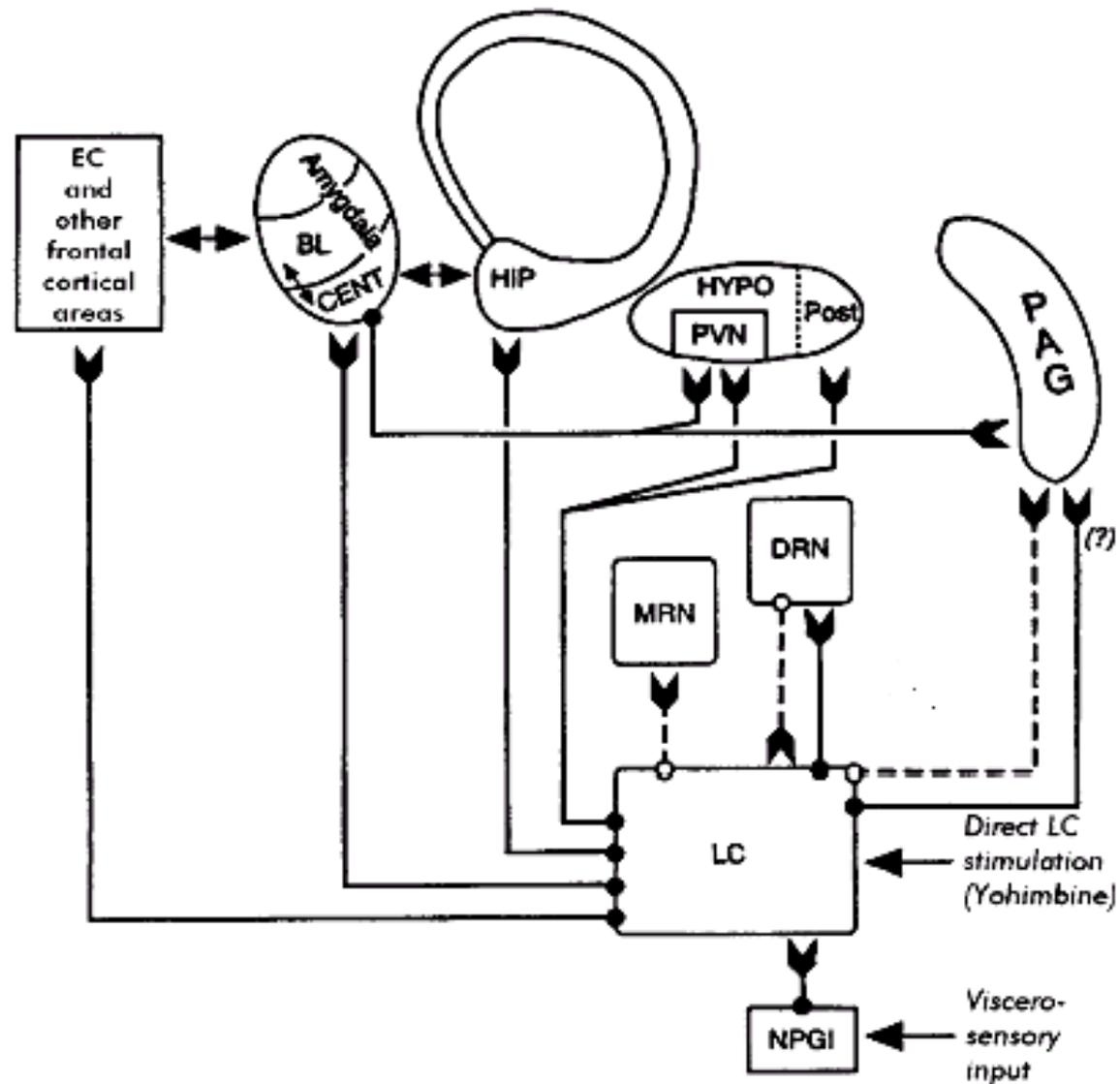


(Gorman、久保木、貝谷)

SSRIの作用機序

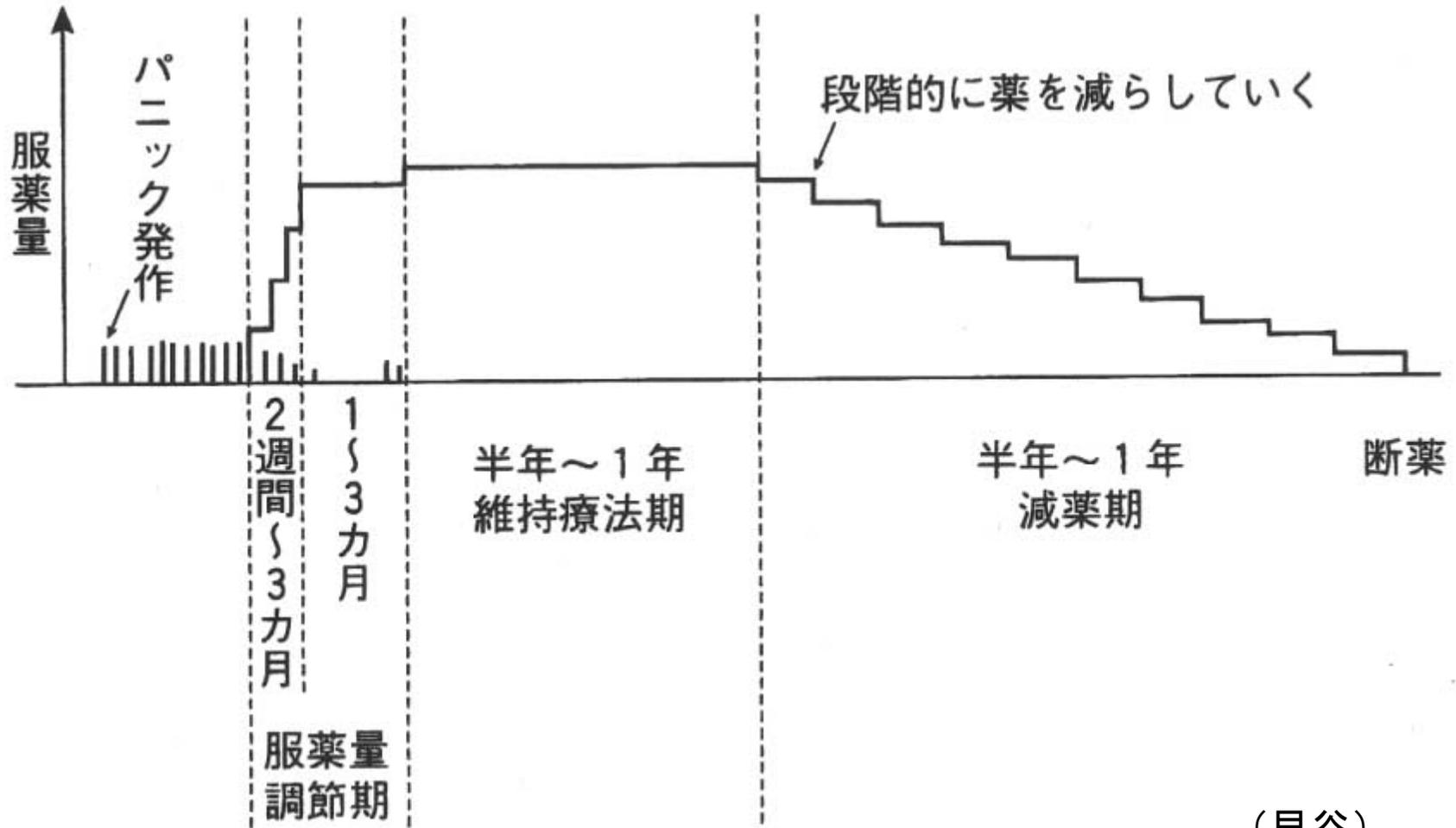
- SSRIは縫線核の機能を増強し、中枢神経系全体のセロトニン神経伝達を増大させる。
- しかし、動物で中枢神経系のセロトニンレベルを増加させると、恐怖と回避行動が強まる。
- 縫線核からの3つの投射経路への注目
 - 青斑核の興奮抑制による覚醒レベルの低下
 - 中脳水道周辺灰白質の興奮抑制による防御・逃避反応の抑制
 - 室傍核の興奮抑制によるCRF(不安を増悪する作用を持つ)の分泌低下
 - [扁桃体の反応性を低下させ、皮質、視床からの興奮性入力の影響を受けにくくする]

ノルアドレナリン及びセロトニン経路



(Coplan)

服薬計画



(貝谷)

心理学的治療の意義

- パニック発作の発症や維持に関わる要因の大部分が生物学的なものであったとしても、パニック障害の維持には心理学的要因(より具体的に言えば学習性の要因)もかなり関わっている。
- 予期不安には情動反応の学習(レスポナント学習)が、広場恐怖には随意反応の学習(オペラント学習)が関わっており、したがって、治療法としてもそれらをターゲットにした認知行動療法が有効である。
- 実際、発作が全く起きなくなっても予期不安を持ちつづけ、広場恐怖がしつこく残る症例も珍しくなく、そういった場合は、一つひとつ練習して自信を回復していくといった治療法が最も効果的である。

Barlow DHらの治療研究(RCT)

- イミプラミン単独、認知行動療法単独、プラセボ単独、イミプラミン＋認知行動療法、プラセボ＋認知行動療法の5条件を比較する大規模なRCTを実施。
- 3ヶ月の集中的治療と6ヶ月の維持治療の後、治療を中止して6ヶ月間フォローアップした結果、治療終了時点ではプラセボ単独以外の4条件はプラセボ単独より有意に改善度が大きかったが、前4者間には有意差は無かった。
- さらに6ヶ月のフォローアップ後では、イミプラミン単独とイミプラミン＋認知行動療法の再発率が、認知行動療法単独とプラセボ＋認知行動療法よりも有意に高かった。

Barlow DHらの研究結果が示唆するもの

- パニック発作に関しても薬物でなく認知行動療法で改善可能である(改善のスピードは遅い)。
- 薬物を使った場合有意に再発率が高い。
- 前者はパニック発作の維持にも学習性の要因(おそらく予期不安の影響)が絡んでいることを示唆している。
- 後者は薬物で発作を抑えてしまうと、認知行動療法で障害の克服に必要な学習過程が十分に起こらなくなる可能性があることを示唆している。

経過・予後

- 一般に慢性である。
- 寛解後増悪、再発が多い。
- 121名のパニック障害患者の30ヶ月後予後
 - 発作なし 64%
 - 広場恐怖なし 57.9%
 - 定期的服薬 71%
- 予後不良の予測因子
 - パニック発作：学歴の低さ、発症年齢の若さ、初診時の症状数の多さ、発症時の吐き気存在。
 - 広場恐怖：初診時の心悸亢進症状の存在、発症年齢の若さ、学歴の低さ。

(貝谷)

参考文献

- デービット・J・ナット, ジェームズ・C・バレンジャー, ジャン・ピエール・レピーヌ(編), 久保木富房, 井上雄一／不安・抑うつ臨床研究会(編訳): パニック障害 病態から治療まで. 日本評論社, 2001
- Coplan JD, Lydiard RB: Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry* 44:1264–1276, 1998
- Gorman JM et al: Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *Am J Psychiatry* 157:493–505, 2000
- Barlow DH et al: Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 283:2529–2536, 2000