

## 論文の内容の要旨

論文題目 パニック障害患者の日常生活下における  
身体活動度および自律神経活動の評価

指導教官 赤林 朗 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 16 年 4 月 入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 坂本 典之

パニック障害 (panic disorder; PD)は不安障害の一疾患として位置づけられ、「広場恐怖を伴うパニック障害」および「広場恐怖を伴わないパニック障害」に分類される。その生涯罹患率は 1.4～3.5% といわれており、決して希な疾患ではない。PD の症状は、突然の動悸、めまい、呼吸困難、手足のしびれ、発汗など、多彩な身体症状を伴うパニック発作 (panic attack; PA) をくり返し、「また発作が起こるのではないか・・・」という、発作に対する予期不安や、「死んでしまうのではないか・・・」「気が狂ってしまうのではないか・・・」といった恐怖感をはじめとした精神症状を併せ持ち、広場恐怖と呼ばれる、発作の起こった場所や状況に対する回避行動が見られることも多い。また、PA は、普段の日常生活の中で、突然、予期せぬ状況で発作的に起こることが多く、症状も激しいため、

たびたび内科外来や救急外来などを受診するが、受診時には症状が治まっていることも多く、その病状の把握や病態生理の評価には、自覚症状や生理学的変化を日常生活下でリアルタイムに記録する必要がある。

PDの病態は不明な点が多いが、自覚的な不安のみならず、生物学的な異常の存在が指摘されるようになり、心拍変動の評価をはじめとして、PDの病態生理学的評価研究がこれまで多くなされてきた。しかし、そのほとんどが、実験室などの特殊環境下や、薬剤投与などによる研究のため、その結果を日常生活にまで一般化することができず、また、自己報告による記憶によるバイアス (recall bias) が存在するため、その報告の信頼性に問題があるなどの重大な欠点が存在した。

そこで、本研究では、Stone らによって提唱された、“現象を日常生活下で、その瞬間に評価・記録し、記憶によるバイアスを避けることにより妥当性を最大にする方法” と定義される、Ecological Momentary Assessment (EMA) の手法を応用し、日常生活下におけるPD患者のPA、身体活動度および自律神経活動をリアルタイムに記録し、その特徴を評価することによって病態解明への糸口を見つけることを目的として、以下の研究1および研究2を施行した。

(研究1) パニック発作と身体活動度の関係について

PDは、アメリカ精神医学会のガイドライン DSM-IV-TR (APA, 2000)の中で、不安障害に分類される。不安評価スケールとして知られる、the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)や the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)中でも、“restlessness” と関連した項目を含むように、不安は身体活動度と関連するとされている。しかし、より信頼性の高い方法を用いて、客観的に測定した身体活動度と自覚症状の関係について報告した研究はない。したがって、本研究では、日常生活下

で手首装着型活動度計(アクチグラフ)を装着し、EMA の手法を応用して、PD と身体活動パターンの関係性を評価することを目的とした。

対象は、PD 患者 16 名(男性 2 名、女性 14 名)。平均年齢  $32.8 \pm 5.2$  歳。日常生活における客観的な身体活動度および PA の評価を目的として、腕時計型身体活動度計(アクチグラフ)を内蔵した腕時計型コンピュータ(電子日記)を用いた。

全ての被験者が、少なくとも11日間(レンジ:11~18日間、中央値:14日間)の記録を完了した。全ての被験者が、記録期間中、少なくとも1回(レンジ:1~10回、中央値:3.5回)のPAを記録した。身体活動度の評価には double cosinor法を用い、期間中の平均身体活動度を表わすmesor(補正平均)と、24時間成分と12時間成分それぞれについて、身体活動度のばらつきの大きさを表わすamplitude(振幅)および、日内変動(サーカディアンリズム)のずれを表わすacrophase(頂点位相)を算出した。パニック障害の各指標(PA頻度、PDSSスコア、HAM-Aスコア)と、double cosinor法から算出された身体活動度変数(mesor、amplitude、acrophase)との関係性を評価するため、Pearsonの相関係数を求めた。

結果、double cosinor 法より算出した mesor と、パニック発作頻度( $r = 0.55$ ,  $p = 0.03$ )および、HAM-A のトータルスコア( $r = 0.62$ ,  $p = 0.01$ )との間に、有意な正の相関を認めた。(図) その他の身体活動度変数(amplitude および acrophase)と、PA 頻度および HAM-A との間には、有意な相関は認めなかった。

結論として、PA 回数のより多い PD 患者および、不安のより強い PD 患者では、客観的に評価した身体活動度が高く、これらの結果は、“restlessness“など不安障害の病態を反映している可能性がある。

## (研究 2) 夜間パニック発作の自律神経活動変化について

夜間パニック発作(nocturnal panic; NP)とは、睡眠中、パニック状態で覚醒することを指す。先行研究によると、PD 患者の 33~71%が NP を有すると報告されており、NP は PD 患者において比較的良好にみられる症状といえる。NP は睡眠中に、状況依存的な認知刺激とは無関係に起こると考えられるため、NP は PD のより純粋な病態生理学的メカニズムを理解する手がかりとなる可能性があると考えられ、これまで NP に関する心拍変動解析など生理学的研究がなされてきた。しかし、予期せず睡眠中に突然起こるといった NP の特徴から、記録や評価が難しく、日常生活下で自然発生した NP の心拍変動などの自律神経活動変化をとらえ、その自覚症状をより信頼性の高い方法を用いてリアルタイムに評価した報告はこれまでに存在しない。したがって、本研究の目的は、PD の病態生理学的なメカニズムを探るため、EMA を応用し、イベント心電図を用いて日常生活下で自然発生した NP の自律神経活動変化をとらえ、その特徴をリアルタイムに評価することを目的とした。

対象は、PD 患者 20 名(男性 4 名、女性 16 名)。平均年齢 33.7 ± 5.7 歳。少なくとも 11 日間(レンジ:11~18 日間、中央値:14 日間)の記録を完了した。20 名中、19 名が「広場恐怖を伴うパニック障害」の診断基準を満たした。1 名は「広場恐怖を伴わないパニック障害」であった。自律神経活動の評価には、心拍数 (heart rate; HR)および交感神経活動の指標とされる LF/HF を用い、NP 直前の HR および LF/HF について Wavelet 解析をおこなった。さらに、発作時とコントロール期間(睡眠安静時)の HR 及び LF/HF を比較するため、Multilevel 解析を行った。

結果、日常生活下における 2 週間の記録で、20 名中 19 名に、89 回の PA (median 4.0, range 1 - 10) が電子日記に記録され、そのうち 73 回 (82.0%) の心電図記録 (median 3.0, range 1 - 10) を得た。全ての PA が、DSM-IV-TR における PA の診断基準を満たした。PA を起した 19 名中 6 名

(31.6%)に、計 16 回の NP(全パニック発作中 16.3%)が観察され、発作直前、全ての被験者が睡眠中であったことが、Cole のアルゴリズムにより確認された。16 回の NP 中、14 回の NP (median 2.0, range 1 - 4)が電子日記に記録され、うち 11 回 (78.6%)の心電図記録 (median 1.0, range 1 - 4)を得た。睡眠中にもかかわらず、すべての NP における、イベント心電図ボタンプレス直前に、突然の LF/HF の一過性増加を認めた。LF/HF の一過性変化に対応して、覚醒前の数分間に、突然の HR 増加が観察された。Multilevel 解析の結果、NP 前の peak HR ( $p < 0.0006$ ) および peak LF/HF ( $p < 0.0003$ ) は、睡眠安静期間のそれらと比較して有意に高値であった。(表)

結論として、睡眠中の突然の交感神経系活動の賦活および心拍数の増加などの生理的変化が NP に先行し、これらの変化が NP 発生のトリガーになっている可能性があることが示唆された。

以上、本研究では、EMA を応用し、腕時計型コンピュータおよびイベント心電図などのウェアラブル装置を用いることによって、主観的な不安だけでなく、今まで評価することが困難であった、PD 患者の日常生活下における身体活動度や自律神経活動などの客観的な指標を検討し、病態解明の糸口を示すことができたと考える。今後は、外来治療などにも本研究で用いた EMA の手法が応用されることで、日常生活における、疾患のより正確な病態把握や、それに基づく的確な指導・治療方針の選択に役立つ可能性があると考えられる。

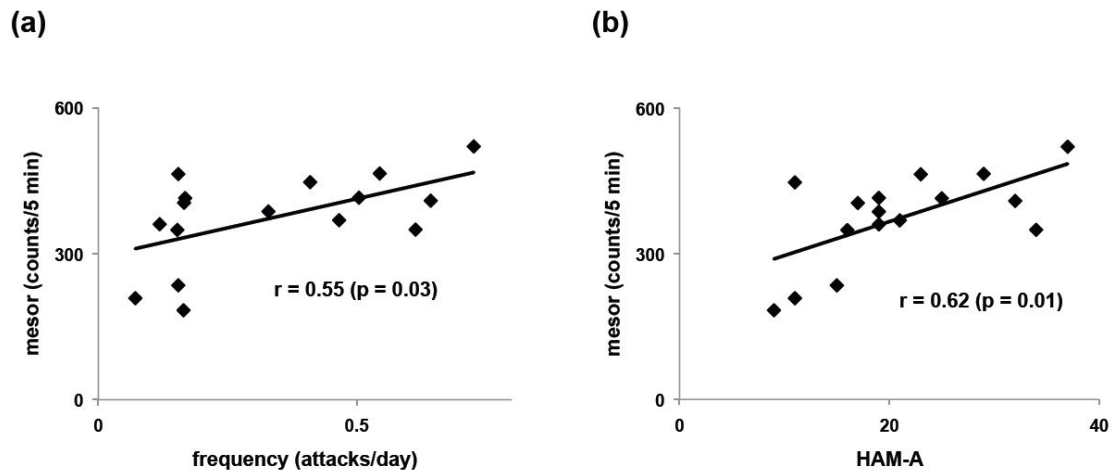


図 mesor と、パニック発作頻度およびHAM-A 総得点の散布図 (研究1)

- (a) mesorとパニック発作頻度の散布図
- (b) mesorとHAM-A 総得点の散布図

表 マルチレベル解析による HR<sup>a</sup>とLF/HF 値<sup>b</sup>の変化 (研究2)

	推定値 ( $\gamma_{00}$ )	S.E.	p-value
$\Delta$ HR <sup>a</sup>	27.2699	3.6010	< 0.0006
$\Delta$ log <sub>10</sub> (LF/HF) <sup>b</sup>	1.8981	0.2069	< 0.0003

S.E., standard error

<sup>a</sup> Based on the model: HR peak – HR control =  $Y_{ij}$

<sup>b</sup> Based on the model: log<sub>10</sub> (LF/HF peak) – log<sub>10</sub> (LF/HF control) =  $Y_{ij}$

Level 1 equation:  $Y_{ij} = \pi_{0i} + \varepsilon_{ij}$

Level 2 equation:  $\pi_{0i} = \gamma_{00} + \zeta_{0i}$