

寛解期のパニック障害患者を対象とした 自律神経系調節異常に関する研究

阿 部 亮

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

(主任：染矢俊幸教授)

The Study of Autonomic Dysfunction in Patients with Remitted Panic Disorder

Ryo ABE

Department of Psychiatry

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Toshiyuki SOMEYA)

要 旨

【目的】パニック障害 (Panic Disorder: PD) は、パニック発作に代表される様々な自律神経症状の“嵐”を呈するため、その病態には自律神経系 (Autonomic System: AS) の機能異常が想定されている。これまでの PD の自律神経機能異常の研究において、結果は必ずしも一致していない。その理由の 1 つに、AS はホメオスターシス (生態恒常性) を保つためのもので、非常に複雑かつ個人差も大きく、様々な状況によって変動しやすいことが挙げられる。一方、PD 患者はストレスに代表される感覚情報の処理過程に問題があることが分かっている。そこで今回我々は、精神負荷を与えた際の心血管系及び内分泌系の変化を、新たな手法を用いて検討した。

【研究 1】PD 患者における心血管系調節異常に関する研究

心血管系の自律神経反射の 1 つである血圧反射の機能を評価するために、血圧と心拍数という 2 変数間の関係性に着目し、血圧変動から心拍変動までの相互相関係数の最大値である ρ_{\max} を用いて、血圧反射の調節を連続的に評価した。血圧と心拍数の相互の関係が安定しているほど ρ_{\max} が高くなり、何らかのストレス状況下では ρ_{\max} が低下する。対象は寛解期の PD 患者 16 名と健常対照者 (Normal Control; NC) 20 名とし、ビデオ映像視聴や安静など測定状況を変化させ ρ_{\max} を測定した。その結果、PD 群は NC 群に比較して ρ_{\max} が有意に低いことが示され、寛解期の PD 患者であっても血圧反射の調節異常が存在することがわかった。

【研究 2】PD 患者における内分泌系調節異常に関する研究

内分泌系の調節機能を評価するために、非常に弱い精神負荷を与えた際の唾液中ストレスマーカーの測定を行った。対象は、寛解期の PD 患者 18 名と NC20 名として、精神負荷前安静時、精神負荷直後、精神負荷 10 分後の唾液中ストレスマーカーの測定を行った。精神負荷には内田

Reprint requests to: Ryo ABE
Department of Psychiatry
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

阿 部 亮

クレペリン試験を用い、ストレスマーカーとして、唾液中アミラーゼと唾液中クロモグラニン A を用いた。結果は、PD 群では唾液中アミラーゼが、NC 群よりも高かった。PD 群では、NC 群では反応しないほど非常に弱い精神負荷においても唾液中のストレスマーカーの変動がみられ、内分泌系における調節異常が存在すると考えられる。

【まとめ】2つの研究より、寛解期の PD 患者においても心血管系や内分泌系の調節異常が存在し、これらは主に交感神経系の調節異常に基づくものと思われる。さらに本所見は、PD に関する trait biological marker あるいはエンドフェノタイプとしての可能性を示唆するだけでなく、PD の慢性経過や再発率の高さ等の臨床的に重要な問題とも関連しているかもしれない。

キーワード：パニック障害、自律神経系、心血管系、内分泌系

はじめに

パニック障害 (Panic Disorder: PD) は、突然起こる動悸、呼吸困難感、発汗などの様々な自律神経症状を主体としたパニック発作 (Panic Attack: PA) を繰り返し、その結果、予期不安や回避行動が著明となり、著しい社会機能低下を示す不安障害の一つである。

PD の病態には自律神経系 (Autonomic System: AS) の機能異常が想定されている。これまで心拍数 (HR) や血圧 (BP) について測定が 1980 年代を中心に多くなされ、HR と BP の増加、つまり交感神経系の機能亢進の傾向を示す所見が多いものの有意差を示すものは少なかった¹⁾。1990 年代になると、心拍変動 (Heart Rate Variability: HRV) についてパワースペクトラム解析などが用いられるようになった。パワースペクトラム解析は交感神経と副交感神経機能を同時に評価することができるため、PD の自律神経研究では最も多用された解析法となった。結果としては交感神経系の機能亢進と副交感神経系の機能低下がしばしば指摘されているものの、いくつかの研究では反対の結果も出ており、結論は出ていない¹⁾。さらに 2000 年代になると QT 間隔を測定する研究がなされるようになってきた。Yeragani らのグループは isoproterenol を投与し交感神経を活性化させた際に QT 間隔のばらつきが大きくなることから、QT 間隔のばらつきを交感神経系の指標として、PD 患者での交感神経系の亢進を示唆している²⁾³⁾。

一方で、PD のような不安障害の病態には誤った認知の存在が関係することが知られている⁴⁾⁵⁾。PD 患者は身体感覚に非常に敏感で動悸などの特定の身体感覚に対して恐怖を抱くことがある⁶⁾。さらに身体感覚に対する誤った解釈から広範で悲劇的な考えにいたるような認知の障害を示す⁴⁾⁵⁾⁷⁾。これらには感覚と認知の情報処理の過程での障害が想定されている⁵⁾。最近の研究では、パニック障害に関連する単語への暴露など予期不安を感じさせ認識させるような状況によって自律神経調節の異常が見られることを示している⁸⁾⁹⁾。多くは実験環境という非日常的な状況での予期不安との関係を示したものの、いくつかの研究では日常生活におけるさまざまな状況や外的刺激に対する認知においても異常があることが示している⁴⁾⁷⁾。

以上のように、PD 患者では AS の機能異常が想定されているにも関わらず、現時点では一致した結論に至っていないのが現状であり、また PD 患者はストレスに代表される感覚情報の処理過程に問題があることも分かっている。そこで我々は、非常に複雑で、かつ個人差も大きい AS に関する病因・病態仮説を構築することを目的として、新たな手法を用いて PD 患者の心血管系の血圧反射に関する研究 (研究 1) と内分泌系に関する研究 (研究 2) を行った。

研究 1 では、心血管系自律神経反射の 1 つである血圧反射の機能を評価するために、HR と BP の 2 変数間の関係性に着目した。血圧変動から心拍変動までの相互相関係数の最大値である ρ_{\max} を測定し、血圧反射の調節を連続的に評価し

た。我々は以前より ρ_{\max} を用い、PDの自律神経調節異常の研究を行い、交感神経系の調節異常の存在を報告している¹⁰⁾¹¹⁾。今回は、リラクゼーションビデオ映像を挟んで3-Dビデオ映像を2回繰り返して視聴させた際の ρ_{\max} を計測し、 ρ_{\max} にどのような変化が生じるかを検討した。

また研究2では、内分泌系の調節機能を評価するために、非常に弱い精神負荷を与えた際の唾液中ストレスマーカーの測定を行った。これまでのPDの内分泌系評価は主に血液中のコルチゾールやカテコラミンを測定することで行われていたが、採血という手技自体が侵襲的で正確にホルモンレベルを測定することが困難であった。そこで、今回は非侵襲的に簡便に施行することが可能な唾液中ストレスマーカーの測定を行った。

研究 1

対象

16名のPD患者と年齢、性別を一致させた健常対照者(Normal Control; NC)20名を対象とした。PD群は男性9名、女性7名、平均年齢は 35.3 ± 11.0 歳であった。PDの診断にはDSM-IV-TR(米国精神医学会精神疾患診断基準)¹²⁾を用い、全例、他の精神疾患、アルコール依存、その他の物質依存、身体疾患の合併、外傷の既往のないものとした。また少なくとも過去6ヵ月以内にPAを起こしていない寛解期の患者を対象とした。患者は精神科外来に定期的に通院し、14名はfluvoxamineかparoxetineを定期的に内服し、benzodiazepine系抗不安薬を不定期で使用している。

NC群は男性12名、女性8名、平均年齢は 36.3 ± 6.8 歳であった。NC群は全例、物質依存や他の精神疾患の既往のないものとした。また女性対象者に関しては、月経前後1週間を除く期間での測定とした。

尚、本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を受けており、対象者は全て測定前に本研究についての説明を十分に受け、書面にて同意が得られた者のみである。

精神症状の評価

自己記入式のアンケートであるSheehan Patient Rated Anxiety Scale (SPRAS)¹³⁾、Panic and Agoraphobia Scale (PAS)¹⁴⁾、State Trait Anxiety Inventory (状態不安; STAI-S, 特性不安; STAI-T)¹⁵⁾を用いた。実験施行前にこれらすべてに回答してもらい、実験終了後にSTAI-Sのみ再記入してもらった。

実験方法

測定は全て新潟大学大学院医歯学総合研究科統合生理学分野で行い、室温・照度については全て一定とした(22℃, 10 lux)。映像刺激には、5分間のリラクゼーション映像を挟んで、5分間の映像と音響を合わせた3-Dジェットコースタービデオを2回視聴させ、また映像視聴前後5分間は安静時間とし、測定状況を変化させた。映像は80 inchスクリーンに液晶プロジェクターからの投影し、2 mの距離からの視聴とした。血圧の連続計測は、左手橈骨動脈よりトノメトリ式血圧計(日本コーリン社製JENTOW770)を用いて行い、心拍数は、心電計から計測した心電図信号を基に計測された。さらに2分間のデータ(600ポイント)の血圧と心拍の波形をフーリエ変換し、0.1 Hz付近のMayer波成分のみを抽出後、血圧変動から心拍変動までの相互相関係数の最大値 ρ_{\max} を下図の式のように設定し、 ρ_{\max} の映像負荷時における経時的变化を、両群で求めた。

$$\rho_{\max} = \max_{0 \leq \tau} \rho_{xy}(\tau) \quad \rho_{xy}(\tau) = \frac{\phi_{xy}(\tau)}{\sqrt{\phi_{xx}(0) \cdot \phi_{yy}(0)}}$$

ρ_{\max} が1に近づくほど血圧と心拍数相互の関係がより安定しており、逆に ρ_{\max} が0に近づくとも相互の関係は崩れていることを示す。情動変化は ρ_{\max} を低下させることが知られており¹⁶⁾¹⁷⁾、安静時には ρ_{\max} はより高く、何らかのストレス状況下では低下する。

統計解析

年齢、性別、評価尺度の解析には、t検定、 χ^2 検定を用いた。

表 1 研究 1 における被験者データ

	Panic Disorder (n=16)	Normal Control (n=20)
Sex (males/females)	9 / 7	12 / 8
Age, years	34.8 (11.1)	37.4 (11.3)
SPRAS	44.8 (11.1)	45.1 (9.6)
PAS	9.4 (6.7)	—
STAI-T	42.7 (7.6)	44.2 (9.2)
STAI-S (pre)	35.6 (7.1)	36.1 (6.7)
STAI-S (post)	34.0 (10.1)	36.7 (8.6)

The values are means \pm standard deviation.

SPRAS: Sheehan Patients-Rated Anxiety Scale

PAS: Panic and Agoraphobia Scale

STAI: State-Trait Anxiety Inventory

ρ_{\max} の変動に関しては、各測定状況における ρ_{\max} の平均を従属変数、疾患の有無、測定状況を独立変数として 2way-ANOVA を用いた (SPSS11.0)。

結果

2 群間で年齢、性別、不安評価尺度のスコアにおいて有意差はみられなかった (表 1)。

図 1 には全経過中の ρ_{\max} の変化を示した。PD 群と NC 群の間に主効果を認め、STAI で評価した不安レベルは 2 群間で有意差がないにもかかわらず、PD 群では ρ_{\max} は有意に低かった (PD vs. NC: 0.679 ± 0.051 vs. 0.752 ± 0.034 , $F = 4.937$, $p = 0.033$)。しかし、安静状態および映像刺激など測定状況の変化に対する主効果 ($F = 0.983$) や疾患と測定状況に関する交互作用 ($F = 0.884$) は認められなかった。

考察

研究 1 では、寛解期にある PD 患者でさえも NC 群に比較して ρ_{\max} が低く、血圧反射の調節

異常が存在することがわかった。一方、安静状態および映像刺激などの測定状況による ρ_{\max} の有意な変化は認められなかった。

今回とは異なった刺激映像 (スポーツ体験ビデオ) を用いて以前行った我々の研究では、PD 群では安静状態では差がなかった ρ_{\max} が映像刺激中に有意に低下することを報告した¹⁰⁾。したがって、安静状態での ρ_{\max} が低下していた今回の結果は、以前の結果と異なるものであった。これらの結果の不一致の理由として推定されるものは、まず対象者数や性比が異なる点である。今回は PD 群 16 名、NC 群 20 名の計 36 名であったが、既報ではそれぞれ 12 名、19 名の計 31 名であり、しかも既報の対象者は全て男性である。自律神経系はホメオスタシスを保つ調節系であることから月経等により容易に変動しうるために既報では女性を除いたが、今回は月経前後 1 週間を除く期間での測定とし、女性対象者を入れたことが結果を左右した可能性はある。次に、映像刺激ビデオの違いである。既報ではスポーツ体験ビデオと称して、マウンテンバイク等の車載カメラの映像

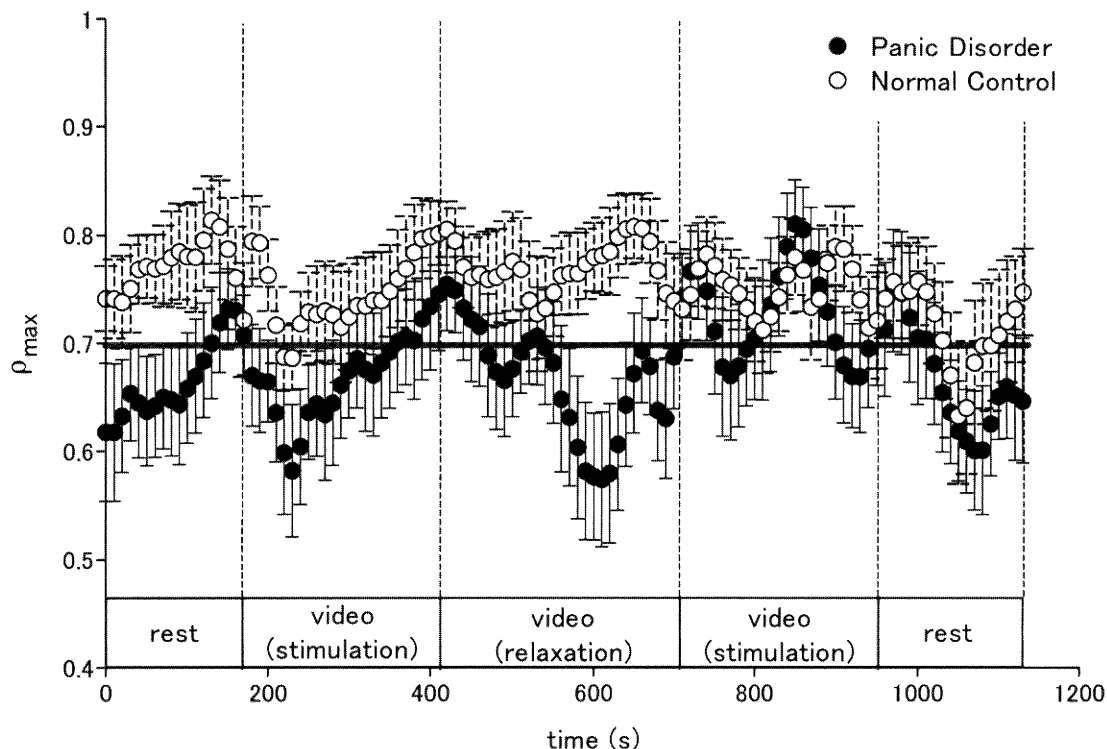


図1 各群における ρ_{\max} の変動

縦軸を ρ_{\max} 、横軸を時間経過(秒)としてPD群(●)とNC群(○)における ρ_{\max} の変動を示した。データは10秒間の平均をプロットした。P ρ_{\max} =0.7を境界として、PD群では低く、NC群では高かった(PD vs. NC: 0.679 ± 0.051 vs. 0.752 ± 0.034 , $F = 4.937$, $p = 0.033$)。測定状況に関する ρ_{\max} の変動については有意な結果は得られなかった。

を用いたが、本研究では日常的でかつさらに自律神経系を揺さぶる精神負荷として、3次元映像によるジェットコースターの体験ビデオとした。したがって、今回はよりバーチャルな映像となり、映像前被験者にその旨を説明することで、刺激前安静状態での ρ_{\max} が低下してしまった可能性は歪めない。しかしながら、今回の結果は、 ρ_{\max} がPDの trait biological maker あるいはエンドフェノタイプとなる可能性を示唆しているものと思われる。今後は、性差も含め、対象数を増やし、更なる検討をしたい。

また、PD患者が日常生活において存在する外的刺激に対しての認知の障害が存在することを示

した報告がみられる⁴⁾⁷⁾。両群間でSTAIスコアの差はみられなくとも、PD患者では実験状況のみならず普段から誤った認知による自律神経調節機能異常が存在し、 ρ_{\max} などの心血管系自律神経調節指標が低下していると考えられる。さらに、 ρ_{\max} は0.1Hz付近のいわゆるマイヤー波のみを抽出し、解析を試みたものであるため、交感神経系の関与が強いことが推測される¹⁰⁾¹¹⁾。つまり、症状のない寛解期においてもPD患者では交感神経系の機能(調節)異常が存在している。これらの心血管系自律神経調節の脆弱性がベースとなり、日常生活上の些細なストレスを誤認識する結果、症状が再び出現してしまうという悪循環が存

在し、このことがPDの再発率の高さに関連している可能性が示唆される²⁾¹⁸⁾。

研 究 2

対象

18名のPD患者と年齢、性別を一致させたNC群20名を対象とした。PD群は男性8名、女性10名、平均年齢は35.8±8.7歳であった。PD群の診断にはDSM-IV-TR（米国精神医学会精神疾患診断基準²⁾を用い、全例、他の精神疾患、アルコール依存、その他の物質依存、身体疾患の合併、外傷の既往のないものとした。また少なくとも過去6ヵ月以内にPAを起こしていない寛解期の患者を対象とした。患者は精神科外来に定期的に通院し、fluvoxamineかparoxetineを定期的に内服し、benzodiazepine系抗不安薬を不定期で使用している。

NC群は男性8名、女性12名、平均年齢は36.3±6.8歳であった。NC群は全例、物質依存や他の精神疾患の既往のないものとした。

尚、本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を受けており、対象者は全て測定前に本研究についての説明を十分に受け、書面にて同意が得られた者のみである。

精神症状の評価

PDの症状評価にはPanic Disorder Severity Scale (PDSS)¹⁹⁾を用い精神科医が問診により評価し、実験前後の不安症状は自己記入式のアンケートであるState Trait Anxiety Inventory（状態不安；STAI-S、特性不安；STAI-T¹⁵⁾）を用いて評価した。STAI-Tは実験施行前のみに、STAI-Sは実験施行前後に回答してもらった。

実験方法

実験は内分泌系の日内変動の影響を最小限にするために午後1時から午後4時の間に行った。実験施行前10分間は椅子に座った状態で安静を保ってもらった。精神負荷には内田クレペリン試験を用い、10分間施行した。実験施行前、施行直後、

施行10分後に血圧、脈拍、唾液中ストレスマーカーの測定を行った。ストレスマーカーには、唾液中アミラーゼ (salivary amylase: s-AMY) と唾液中クロモグラニンA (salivary chromogranin A: s-CgA) を用いた。S-AMYは専用のテストストリップを使用し、自動光学測定器 (ココロメーター、NIPRO社製) により計測した。S-CgAは、口腔内に専用唾液採取キット (Salivettes) により唾液を採取し-80℃で保存し、解析にはenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いた。

統計解析

年齢、性別、評価尺度の解析には、t検定、 χ^2 検定を用いた。

唾液中ストレスマーカーの変動に関しては従属変数をストレスマーカー、疾患の有無、測定ポイントを独立変数として2way-ANOVAを行った (SPSS11.0)。

結果

年齢、性別、不安尺度 (STAI-S, STAI-T) は2群間で有意な差はみられなかった (表2)。さらに、拡張期血圧、収縮期血圧、脈拍数もいずれの測定ポイントにおいても2群間で差はみられなかった (表3)。

2way-ANOVAによりs-AMYでは疾患の有無と時間経過に主効果を認め (疾患； $F = 4.467$, $p = 0.042$, 時間； $F = 4.507$, $p = 0.014$)、PD群においてNC群に比較してs-AMYが高かった (図2)。s-CgAでは有意な結果はみられなかった (図3)。

考察

研究2では、非常に弱い精神負荷においてPD群においてのみs-AMYの変動がみられ、NC群ではこれらの変動がみられないことがわかった。

これまでにPD患者を対象にs-AMYやs-CgAを測定した研究は存在しないが、健常者を対象とした研究はいくつか存在する。Rohlenderら (2004) は精神負荷に対するs-AMYと血中ノル

表2 研究2における被験者データ

	Panic Disorder(n=18)	Normal Control (n=20)
Sex (males/females)	8 / 10	8 / 12
Age, years	35.8 (8.7)	36.3 (6.8)
PDSS	4.5 (2.2)	—
STAI-T	45.3 (8.9)	41.2 (8.5)
STAI-S (pre)	39.3 (6.9)	40.5 (8.6)
STAI-T (post)	38.2 (8.3)	37.2 (7.4)

The values are means \pm standard deviation.

PDSS: Panic Disorder Severity Scale

表3 研究2における血圧, 脈拍の変化

		Panic Disorder	Normal Control
Pulse Rate	Pre	71.6 (9.5)	78.6 (12.3)
	0 min	71.8 (9.1)	76.6 (10.8)
	10 min	72.4 (10.9)	77.6 (12.5)
Systolic BP	Pre	115.8 (15.6)	122.6 (15.8)
	0 min	119.8 (14.9)	120.8 (15.0)
	10 min	117.0 (16.7)	120.6 (14.6)
Diastolic BP	Pre	70.9 (15.4)	76.2 (11.3)
	0 min	72.9 (15.2)	72.0 (11.5)
	10 min	71.1 (14.4)	72.1 (11.4)

The values are means \pm standard deviation.

エピネフリンの増加に関連があったと報告した²⁰⁾。また Nater ら (2005) は精神負荷状況での s-AMY が心拍変動で評価される交感神経系活動との間に相関がみられたと報告し、交感神経系の指標とし

ての有用性を示している²¹⁾。同様に、s-CgA も精神負荷に対して速やかに敏感に反応することが知られている²²⁻²⁵⁾。S-CgA は交感神経系が刺激されるとカテコラミンと共に分泌され、交感神

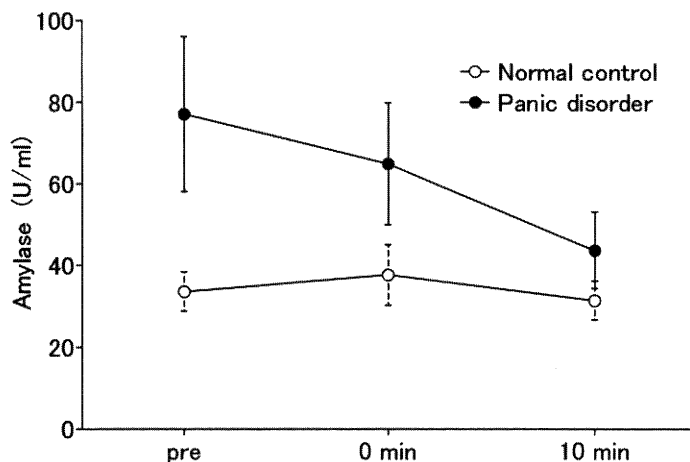


図2 唾液中アミラーゼ (s-AMY) の精神負荷に対する変化

PD 群 (●) の s-AMY は、実験前 (pre) が 77.1 U/ml, 実験 0 分後 (0min) が 64.8U/ml, 実験 10 分後 (10min) が 43.7U/ml と変化した。一方、NC 群 (○) では実験前 (pre) が 33.6U/ml, 実験 0 分後 (0min) が 37.7U/ml, 実験 10 分後 (10min) が 31.4 U/ml であった。

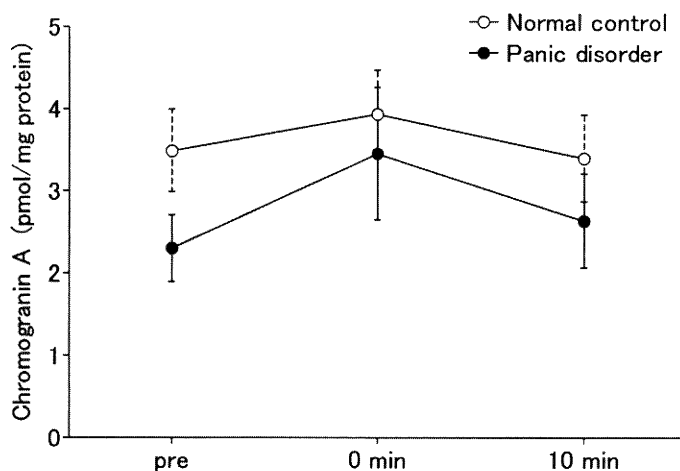


図3 唾液中クロモグラニン A (s-CgA) の精神負荷に対する変化

PD 群 (●) の s-CgA は、実験前 (pre) が 2.30 pmol/mg protein, 実験 0 分後 (0min) が 3.46 pmol/mg protein, 実験 10 分後 (10min) が 2.64 pmol/mg protein であった。NC 群 (○) では、実験前 (pre) が 3.49 pmol/mg protein, 実験 0 分後 (0min) が 3.93 pmol/mg protein, 実験 10 分後 (10min) が 3.40 pmol/mg protein であった。

経系活動の指標として考えられている²²⁾²⁶⁻³¹⁾。Nakane ら (1998) は人前でのスピーチなどの精神負荷によって s-CgA が反応することを報告した²²⁾。数年後、彼らのグループはタイピング課題によっても s-CgA が上昇し、マイナスイオンによる効果でその上昇が減弱することを示した²³⁾。これらの研究より、s-AMY, s-CgA 共に交感神経系活動の評価に有用であり、そのマーカーとして可能性が期待されている物質である²²⁾³²⁾³³⁾。

我々の研究では、PD 群では s-AMY が高く、NC 群では低かった。これは今回使用した精神負荷がこれまでの研究に比べて非常に弱いことが影響している可能性がある。NC 群では変化がみられないほどの弱い精神負荷によって、PD 群ではストレスマーカーの変化がみられるという結果は、研究1でも示したとおり、PD 群の誤った認知に起因するものかもしれない。

さらに、s-AMY 値は施行前が最も高く、精神負荷後に徐々に低下していった。一般的にストレスマーカーは精神負荷後に上昇がみられるが、これまでの s-AMY の研究でも精神負荷前に上昇がみられたとの報告がいくつか存在する。Bosch ら (1996) は学生を対象とした研究で試験前30分の s-AMY が2週後もしくは6週後に測定した安静時の値に比べて高いことを示している³⁴⁾。また Chatterton ら (1997) は、スカイダイビング直前の s-AMY が上昇していることを報告した³⁵⁾。これらの研究は、健常者を対象としたもので刺激の強さも異なるため本研究と直接比較することはできないが、本研究の場合、非常に弱い精神負荷によって出現した実験施行前の s-AMY の上昇は PD の予期不安に関連するかもしれない。

本研究のまとめ

本研究では寛解期の PD 患者を対象として自律神経系の指標の測定を行った。研究1では、3-D ビデオ映像刺激を精神負荷として、血圧反射の指標である ρ_{\max} を測定し、PD 群では NC 群に比較して ρ_{\max} が低下していたが、測定状況による影響は検出されなかった。また研究2では、内田

クレペリン試験という非常に弱い精神負荷を用いて、s-AMY が PD 群で NC 群より高いことが示された。これらの結果は主に交感神経系の調節異常に基づくものと思われる。PD では感覚情報の処理を司る扁桃体の機能異常が強く想定されている³⁶⁾。扁桃体は、感覚刺激を統合する場合に重要な役割を担い、条件付け操作は扁桃体への入力を増強させ、皮質及び皮質下への出力を介して感情的な反応を促進させる³⁷⁾。前頭前野からの抑制も含め、扁桃体には条件付け反応の発現をコントロールする強力な抑制サーキットが存在しており、特に扁桃体の基底外側核群は、感覚刺激に対する慣れに重要な役割を果たすことが知られている³⁸⁾³⁹⁾。PD に代表される不安障害のような病的な状態では、この扁桃体における抑制が不十分で、その結果条件付け反応の過剰発現が自律神経調節異常を引き起こすと考えられる。今回得られた所見は、PD に関する trait biological marker あるいはエンドフェノタイプとしての可能性を示唆するだけでなく、PD の慢性経過や再発率の高さ等の臨床的に重要な問題とも関連しているかもしれない。

謝 辞

最後に、本研究においてご指導を賜りました岐阜大学医学部精神病理学分野（前新潟大学医歯学総合研究科精神医学分野准教授）の塩入俊樹教授、新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野の染矢俊幸教授に深謝いたします。

また実験にご協力頂いた新潟大学医歯学総合研究科生理学分野の長谷川功教授、坂東武彦前教授、飯島敦彦助教に心よりお礼申し上げます。

文 献

- 1) Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS and Weiss ST: Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation*. 90: 2225 - 2239, 1994.
- 2) Pohl RK and Yeragani V: QT interval variability in panic disorder patients after isoproterenol infusions. *Int J Neuropsychopharmacol* 4: 17 - 20, 2001.

- 3) Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C and Srinivasan K: Increased QT variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res* 93: 225 - 235, 2000.
- 4) Clark DM: A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 24: 461 - 470, 1986.
- 5) Ludewig S, Geyer MA, Ramseier M, Vollenweider FX, Rechsteiner E and Cattapan-Ludewig K: Information - processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 30: 37 - 43, 2005.
- 6) Schmidt NB, Lerew DR, Santiago H, Trakowski JH and Staab JP: Effects of heart-rate feedback on estimated cardiovascular fitness in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 12: 59 - 66, 2000.
- 7) Chambless DL, Beck AT, Gracely EJ and Grisham JR: Relationship of cognitions to fear of somatic symptoms: a test of the cognitive theory of panic. *Depression and Anxiety* 11: 1 - 9, 2000.
- 8) Cuthbert BN, Lang PJ, Strauss C, Drobos D, Patrick CJ and Bradley MM: The psychophysiology of anxiety disorder: fear memory imagery. *Psychophysiology* 40: 407 - 422, 2003.
- 9) Melzig CA, Weiike AI, Zimmermann J and Hamm AO: Startle reflex modulation and autonomic responding during anxious apprehension in panic disorder patients. *Psychophysiology* 44: 846 - 854, 2007.
- 10) Shioiri T, Kojima M, Hosoki T, Kitamura H, Tanaka A, Bando T and Someya T: Momentary change in the cardiovascular autonomic system during mental loading in patients with panic disorder: a new physiological index " ρ max". *J Affect Disord* 82: 395 - 401, 2004.
- 11) Shioiri T, Kojima-Maruyama M, Hosoki T, Kitamura H, Tanaka A, Yoshizawa M, Bando T and Someya T: Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in remitted patients with panic disorder. A new methodological approach. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuro* 255: 293 - 298, 2005.
- 12) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington DC: APA press. 1994.
- 13) Sheehan DV: *The Anxiety Disease*. Rev Edn, Bantam, New York, 1986.
- 14) Bandelow B, Hajak G, Holzrichter S, Kunert HJ and Ruther E: Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia: I. Methodological problem. *Int Clin Psychopharmacol* 10: 83 - 93, 1995.
- 15) Spielberger CE, Gorsuch RL and Lushene RE: *State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto Consulting Psychologists Press 1970.
- 16) Oyamada H, Iijima A, Tanaka A, Ukai K, Toda H, Sugita N, Yoshizawa M and Bando T: A pilot study on pupillary and cardiovascular changes induced by stereoscopic video movies. *J Neuroeng Rehabil* 4: 37, 2007.
- 17) Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Abe K, Yambe T and Nitta S: Quantitative physiological evaluation of three dimensional images. *The Seventh International Conference on Virtual System and Multimedia*, IEEE Computer Society Publication Office, Los Alamitos, 2001.
- 18) Noyes R Jr., Garvey MJ, Cook BL and Samuelson L: Problems with tricyclic antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia: results of a naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 50: 163 - 169, 1989.
- 19) Shear MK, Brown TA, Barlow DH, Money R, Sholomskas DE, Woods SW, Gorman JM and Papp LA: Multicenter collaborative panic disorder severity scale. *Am J Psychiatry* 154: 1571 - 1575, 1997.
- 20) Rohleder N, Nater UM, Wolf JM, Ehlert U and Kirschbaum C: Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? *Ann N Y Acad Sci* 1032: 258 - 263, 2004.
- 21) Nater UM, La Marca R, Florin L, Moses A, Langhans W, Koller MM and Ehlert U: Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity - associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology* 31: 49 - 58, 2006.
- 22) Nakane H, Asami O, Yamada Y, Harada T, Matsui N, Kanno T and Yanaihara N: Salivary chromogranin A as an index of psychosomatic stress

- response. *Biomed Res* 19: 401 - 406, 1998.
- 23) Nakane H, Asami O, Yamada Y and Ohira H: Effect of negative air ions on computer operation, anxiety and salivary chromogranin A-like immunoreactivity. *Int J Psychophysiol* 46: 85 - 89, 2002.
- 24) Ng V, Koh D, Mok BY, Chia SE and Lim LP: Salivary biomarkers associated with academic assessment stress among dental undergraduates. *J Dent Educ* 67: 1091 - 1094, 2003.
- 25) Obara S and Iwama H: Assessment of psychological tension after premedication by measurement of salivary chromogranin A. *J Clin Anesth* 17: 554 - 557, 2005.
- 26) Chrousos GP: Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann N Y Acad Sci* 30: 311 - 335, 1998.
- 27) Dimsdale JE, O'Connor DT, Ziegler M and Mills P: Chromogranin A correlates with norepinephrine release rate. *Life Sci* 51: 519 - 525, 1992.
- 28) Kanno Y, Shiba Y and Sasaki Y: Autonomic control of intercellular communication in salivary glands. *Proc Finn Dent Soc* 85: 301 - 305, 1989.
- 29) Kanno T, Asada N, Yanase H, Iwanaga T, Ozaki T, Nishikawa Y, Iguchi K, Mochizuki T, Hoshino M and Yanaihara N: Salivary secretion of highly concentrated chromogranin a in response to noradrenaline and acetylcholine in isolated and perfused rat submandibular glands. *Exp Physiol* 84: 1073 - 1083, 1999.
- 30) Winkler H and Fischer-Colbrie R: The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience* 49: 497 - 528, 1992.
- 31) Taupenot L, Harper KL and O'Connor DT: The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 20: 1134 - 1149, 2003.
- 32) Shirasaki S, Fujii H, Takahashi M, Sato T, Ebina M, Noto Y and Hirota K: Correlation between salivary alpha-amylase activity and pain scale in patients with chronic pain. *Reg Anesth Pain Med* 32: 120 - 123, 2007.
- 33) Noto Y, Sato T, Kudo M, Kurata K and Hirota K: The relationship between salivary biomarkers and state-trait anxiety inventory score under mental arithmetic stress: a pilot study. *Anesth Analg* 101: 1873 - 1876, 2005.
- 34) Bosch JA, Brand HS, Ligtenberg TJ, Bermond B, Hoogstraten J and Nieuw Amerongen AV: Psychological stress as a determinant of protein levels and salivary-induced aggregation of *Streptococcus gordonii* in human whole saliva. *Psychosom Med* 58: 374 - 382, 1996.
- 35) Chatterton RT Jr., Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB and Hudgens GA: Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol* 16: 433 - 448, 1996.
- 36) Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM and Coplan JD: Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 157: 493 - 505, 2000.
- 37) Quirk GJ and Gehlert DR: Inhibition of the amygdala: key to pathological states? *Ann N Y Acad Sci* 985: 263 - 272, 2003.
- 38) Rosenkranz JA and Grace AA: Dopamine-mediated modulation of odour-evoked amygdala potentials during pavlovian conditioning. *Nature* 417: 282 - 288, 2002.
- 39) Stevenson CW and Gratton A: Basolateral amygdala dopamine receptor antagonism modulates initial reactivity to but not habituation of the acoustic startle response. *Behav Brain Res* 153: 383 - 387, 2004.

(平成20年12月15日受付)