

〈神経内科〉

## パニック障害38例のalprazolamによる治療

渋谷 聡、田中千春、横尾智子、佐光一也  
村上宣人、仁平敦子、伊藤直樹、中村順一\*  
末松克美\*\*

### Treatment of 38 patients with panic disorder by alprazolam

Satoshi SHIBUYA, Chiharu TANAKA, Tomoko YOKOO, Kazuya SAKO  
Nobuto MURAKAMI, Atsuko NIHIRA, Naoki ITO, Jun-ichi NAKAMURA\*, Katsumi SUEMATSU\*\*

Department of Neurology, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan, \* Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan and \*\*Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo Japan.

Summary : Panic disorder is characterized by recurrent attacks of sudden, unexpected anxiety or discomfort. We treated 38 patients (man:16, woman:22) diagnosed according to DSM-III-R by alprazolam starting from 0.8mg/day to 1.2-2.4mg/day. Imipramine was added in some of the patients who were not controlled by alprazolam alone starting from 10mg/day to 110mg/day. Nineteen patients (50%) were controlled by alprazolam alone. Fifteen patients (39%) needed imipramine for a better control. Three patients (7.9%) were not controlled by this therapy. This study showed the effectiveness of alprazolam therapy in panic disorder.

#### Key words :

- panic disorder
- alprazolam
- imipramine

### 1. はじめに

パニック障害は、1980年 DSM-III に初めて登場し、DSM-III-R において確立した疾患概念で、従来の不安神経症の筆頭に挙げられている。その特徴は、誘因を伴わない反復性、発作性の呼吸困難感、胸内苦悶、動悸、嘔気、頭痛、めまい、四肢しびれ感など多彩な症状からなる (Table 1)。パニック障害はその概念が提唱されて以来、薬物療法が効果的であることから急速に注目されている。

パニック障害が知られる以前、同じ様な状態の診断名としては、内科・外科では「心臓神経症」、精神科では「不安神経症」で、ほかに「自律神経失調症」「洞性頻脈」「狭心症」「過換気症候群」「不整脈」などがある。このこと

からも推定されるように、パニック障害は臨床各科で扱われ得る疾患であり、精神科領域のみならず循環器内科や心療内科領域の研究者のあいだでもいち早く注目され、概念の検討や症例研究がすすめられている。

今回我々は、パニック障害で入院した患者に対し alprazolam を中心とする薬物治療を行なったので報告する。

### 2. 対象と方法

1990年4月より1993年12月までに中村記念病院神経内科に入院したパニック障害患者38例 (18-60歳、平均年齢40.0歳)、内訳は女性22例 (20-60歳、平均年齢39.0歳)、男性16例 (18-59歳、平均年齢41.3歳) を対象とした。

これらの症例に、alprazolam 0.8mg/日2分服より始

Table 1  
panic disorder(DSM-Ⅲ-R)

panic disorder の診断基準 (DSM-Ⅲ-R 米国精神医学会1987)

- A. 疾患の期間中のある時、一回以上の恐慌発作があり、それは (1) 予期されず、すなわちほとんどいつも不安を引き起すような状況にさらされる直前、または直後に起ったものではなく (2) 患者が他人の注目の的となっている状況が引きがねとなって起ったものでもない。
- B. 基準 A に定義される発作が 4 週間の間に 4 回起った事があるか、または 1 回以上の発作があった後、次の発作が起るのではないかという恐怖が少なくとも 1 カ月間持続する。
- C. 発作の少なくとも 1 つに、以下の症状のうち少なくとも 4 項目が発現する。
- (1) 呼吸促迫 (呼吸困難) または息苦しい感じ
  - (2) めまい感、頭が軽くなる感じ、またはふらつき感
  - (3) 心悸亢進、または心拍数の増加 (頻脈)
  - (4) 身震い、または振戦
  - (5) 発汗
  - (6) 窒息感
  - (7) 嘔気、または腹部の不調
  - (8) 離人感、または非現実感
  - (9) しびれ感、またはうずき感 (感覚異常)
  - (10) 紅潮 (突発性の熱感)、または冷感
  - (11) 胸部痛、または胸部不快感
  - (12) 死への恐怖
  - (13) 気が狂ったり、何か制御できないことをしてしまうのではないかという恐怖
- 注：4 つ以上の症状をもつものが恐慌発作である。症状が 3 つ以下は症状限定性発作である。
- D. 少なくとも数回の発作中に “C” の症状の最初のものが現れてから 10 分以内に “C” の症状の少なくとも 4 つが突然現れ、その強度を増す。
- E. 器質性因子がこの障害を起し維持していることが証明出来ない、例えばアンフェタミン中毒、カフェイン中毒、甲状腺機能亢進症。
- 注：僧帽弁逸脱症候群がこれと関連した状態であることもあり、この時、恐慌性障害の診断は除外されない。

め 1.2mg-2.4mg/日 3 分服まで使用し、効果の十分でないものには imipramine を 10mg より始め 110mg まで追加した。これらの症例に対し臨床症状の検討を行った。

### 3. 典型症例

症例 1 35歳、主婦。

主訴：不安感、動悸、頭痛、外出することができない。  
現病歴：27歳の時、兄弟と一緒にデパートへ行った際、急に足のふらつきと動悸がして、強い不安感に襲われた。以後動悸、呼吸困難感、手足のしびれ、死への恐怖を伴った不安発作が頻発するようになり、多いときは一日に何回も出現した。少ないときでも毎週発作が起き、発作が

頻発するに従って行動範囲が次第に制限されていった。発作が起って救急車を呼ぶことも頻回であった。

症例 2 28歳、男性。

主訴：不安感、動悸、地に足がつかないふわふわした感じ、呼吸困難感、腹痛、胸内苦悶。

現病歴：19歳の時、突然の動悸、呼吸困難を伴う不安感が出現した。頻度は一週間に 1～2 回であったが、25歳頃には発作回数は減少し消失傾向にあった。26歳過ぎより、突然の動悸、呼吸困難、前に沈み込むようなめまい感を伴う不安発作を自覚するようになった。また、電車に乗れない、人混みに外出できないなどの広場恐怖も伴うようになった。発作は一週間に 4 回程あり、当院外来

にて経過観察されていたが症状が改善せず入院となった。

#### 4. 結果

症状の頻度は動悸、呼吸困難感などの循環・呼吸器症状79%、めまい63%、四肢体幹のしびれ37%、嘔気・嘔吐37%、熱感・冷感24%、離人感・非現実感24%、頭痛24%であった (Fig. 1)。

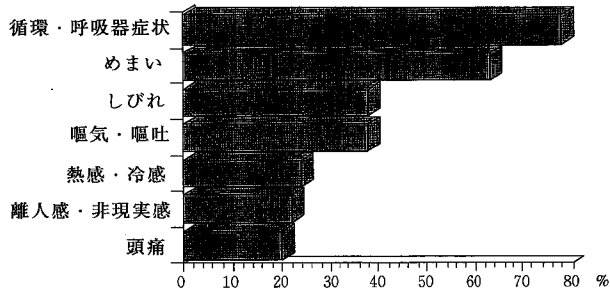


Fig. 1 Clinical symptoms of panic disorder

alprazolam が有効でそれのみでコントロールが可能であった症例は19例 (50%)、alprazolam のみではコントロール不十分で imipramine を加えた症例は15例 (39%) であった。眠気のため alprazolam が使用できなかったのは1例 (3%)、治療効果が認められなかったのは3例 (7.9%) であった。

#### 5. 考察

パニック障害に対する alprazolam の有効性については近年多数の報告があるが<sup>1)2)3)4)5)6)</sup>、他の薬剤と比べて有利な点は、効果自体が強力でその発現が早いこととされている<sup>7)</sup> (Table 2)。

今回の我々の検討では alprazolam のみでコントロール可能であったものは50%、alprazolam と imipramine の併用でコントロール可能であったものが39%で、alprazolam を中心とする薬物療法によりおよそ9割の症例が改善しており、その有効性を支持するものと思われる。

alprazolam, imipramine で治療効果の得られなかった3例はいずれも人格障害を合併しており、心因反応を頻回に起こし、心氣的傾向が強くパニック発作の症状が身体化している症例であった。このような症例が薬物療法に抵抗性であることは Noyes ら<sup>8)</sup>により報告されており、我々も同様の傾向を認めた。

パニック障害の患者群が精神薬理学的に独特の反応を示すことは、Klein<sup>9)</sup>が imipramine によってパニック発作が防止されることを発見して以来、多くの報告がなされている。パニック障害の成因・発症機序として現在ノルアドレナリン仮説、GABA-benzodiazepine 受容体仮説、セロトニン仮説の三者が重要視されており、これは Judd によりパニック障害の病態生理学的基礎として提示され、alprazolam がパニック障害の治療に有効であることの薬理学的機序を支持するものとなっている<sup>10)</sup> (Fig. 2)。以下、この三仮説について概説する。

ノルアドレナリン仮説：脳内のノルアドレナリン作動系の青斑核がなんらかの原因で異常発火し、多量のノルアドレナリンが放出されるためにパニック発作が起るとするものである<sup>11)</sup>。この仮説は猿の青斑核を刺激すると不安様状態を呈し、破壊すると脅威にさらされても不安様状態を呈さなくなること<sup>12)</sup>、不安の動物モデルや青斑核の基礎的研究<sup>13)14)</sup>などにより支持されている。

Table 2  
Current reports of alprazolam therapy

	症例数	対照薬物	結果
Lybiard et al <sup>1)</sup> 1992	94	alprazolam 4 mg alprazolam 6 mg placebo	alprazolam 4 mgと6 mgの間には有意差ないが placebo との間には有意差あり
Woods et al <sup>2)</sup> 1992	48	alprazolam imipramine	alprazolam は imipramine に比べて効果の発現が早い
Cross national panic study <sup>3)</sup> 1992	1168	alprazolam imipramine placebo	alprazolam は1-2週で効果が発現、imipramine は4-8週で効果が発現
Ravaris et al <sup>4)</sup> 1991	29	alprazolam propranolol	alprazolam は propranolol に比べて有効
Cowley et al <sup>5)</sup> 1991	36	alprazolam placebo	alprazolam は placebo に比べて有効
Rosenberg et al <sup>6)</sup> 1991	123	alprazolam imipramine placebo	alprazolam, imipramine ともに有効であるが、効果の発現は alprazolam が早い

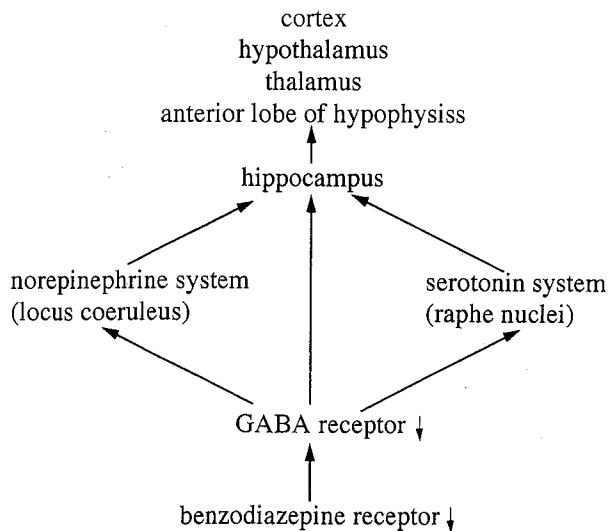


Fig. 2 Pathophysiological model of panic disorder (modified from Judd LL<sup>10)</sup>)

GABA inhibition system is suppressed by the deficiency of benzodiazepine receptors. Consequently norepinephrine and serotonin systems are disinhibited, and the hippocampal area is stimulated. As a net result, the cortex, hypothalamus, thalamus and anterior lobe of hypophysis are activated.

GABA-benzodiazepine 受容体仮説：GABA は脳内の主要な抑制性神経伝達物質であり、GABA receptor と benzodiazepine receptor は共役して Cl channel を形成している。このため、benzodiazepine 系の薬物は benzodiazepine 受容体に作用してシナプス後膜上で Cl channel を開き神経細胞の興奮を抑制する。それにより、GABA 系の作用を増強し、抗不安作用を発現すると考えられている<sup>15)</sup>。

セロトニン仮説：セロトニン作動性ニューロンは主に中脳の縫線核に分布し、大脳皮質、辺縁系、視床下部、線条体などにひろく線維を送り情動に深くかかわっている。一般に、セロトニン系の活動が亢進すると不安が喚起されるとされており、シナプス後セロトニン受容体過敏性がパニック障害の成因と関係あると考えられている<sup>16)</sup>。

三つの神経化学的仮説のうちで、パニック発作に関しては主としてノルアドレナリン仮説が想定されてきたが<sup>17)</sup>、不安状態発症のメカニズムはノルアドレナリン系よりも GABA-benzodiazepine 系に、より関連している事が明らかにされてきており、パニック障害全体として

は GABA-benzodiazepine 系の方に重点が移ってきている。

パニック障害の生物学的研究で、乳酸と CO<sub>2</sub> の負荷により臨床的にパニック発作類似の反応が引き起こされることは有名である<sup>18)</sup>。最近のパニック発作誘発実験では、Nutt ら<sup>19)</sup>によるベンゾジアゼピン拮抗薬である flumazenil の研究が注目されている。Nutt らはパニック障害の患者に flumazenil を 2 mg 静脈内投与したところ 10 例中 8 例にパニック発作が誘発されたことから、パニック障害の患者では内因性の benzodiazepine 受容体の agonist が欠乏しているのか、逆に内因性の inverse agonist が増加しているのか、あるいは benzodiazepine 受容体のセットポイントがずれているのかの 3 つの可能性を示唆している。

また、Reiman ら<sup>20)</sup>は、パニック障害の患者と正常者に乳酸負荷時の PET を施行し、乳酸注入中にパニック発作を起こした患者だけが、海馬傍回の血流に非対称を示した。この研究により、パニック発作が辺縁系由来である可能性が示唆されている。

こうした病因仮説から、パニック障害は心理的・行動的病因から直接生じるいわゆる神経症とは異なる病態で、本態は自律神経発作を主要症状とし、中枢神経系の異常を基盤とした器質的側面の強い疾患であることが推定される。

パニック障害の薬物療法には、1962年に Klein<sup>9)</sup>らにより三環系抗うつ薬である imipramine の有効性が報告された。その作用機序は脳内の主要なノルアドレナリン神経核である青斑核に作用して発火の閾値を低下させること、セロトニン系の促進作用などのためと推定されている。以来三環系・四環系の抗うつ薬がパニック障害に対して多く使用されてきた。

一方、benzodiazepine 系の抗不安薬には抗パニック効果はないと考えられてきたが、1981年、Sheehan ら<sup>7)</sup>により alprazolam がパニック障害に有効であることが報告された。benzodiazepine 系の抗不安薬は GABA-benzodiazepine 受容体に結合し、GABA 系抑制神経の活動を増強すること、ノルアドレナリン系に対して抑制的に作用することなどにより抗パニック作用を発現すると考えられている。中でも alprazolam が他の benzodiazepine 系の他の薬物と比較して強力な抗パニック作用を有する理由は、benzodiazepine 受容体への親和性が強いことと、三環系抗うつ薬と同様にノルアドレナリン系に

対しても抑制的に作用すること、GABA-benzodiazepine 受容体 Cl チャンネル複合体を介してセロトニン系にも影響することなどが想定されている。他の benzodiazepine 系薬物の diazepam がパニック障害に有効であるとの報告もあるが、Dunner ら<sup>21)</sup>によると diazepam により抗パニック効果を発現させるためには alprazolam 4 mg に対して diazepam では44mg必要であると報告されている。

我々の症例で alprazolam のみでコントロールが不十分で imipramine を加えた例があるが、我が国では alprazolam の最大使用量が低く抑えられていることに加え、パニック障害の患者は、症例により症状の発現においてノルアドレナリン系、GABA-benzodiazepine 系、セロトニン系各々の比重が異なっているためかもしれない。

## 6. 結 語

38例のパニック障害に対し alprazolam のみでコントロールが可能であったものは50%、alprazolam と imipramine の併用でコントロール可能であったものは39%で、alprazolam を中心とする薬物療法によりおよそ9割の症例が改善しており alprazolam の臨床的有用性が確認された。

alprazolam は他の benzodiazepine 系薬物と比較して benzodiazepine 受容体に対する親和性が強く、ノルアドレナリン系、セロトニン系にも作用し、強力な抗パニック効果を発現するものと考えられる。

## 文 献

- 1) Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, *et al* : A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12 : 96-103, 1992
- 2) Woods SL, Nagy LM, Koleszar AS, *et al* : Controlled trial of alprazolam supplementation during imipramine treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12 : 32-38, 1992
- 3) Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigation. *Br J Psychiatry* 160 : 191-205, 1992
- 4) Ravaris CL, Friedman MJ, Hauri PJ, *et al* : A controlled study of alprazolam and propranolol in panic-disordered and agoraphobic outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 11 : 344-350, 1991
- 5) Cowley DS, Dager SR, Roy Byrne PP, *et al* : Lactate vulnerability after alprazolam versus placebo treatment of panic disorder. *Biol Psychiatry* 30 : 49-56, 1991
- 6) Rosenberg R, Ottosson JO, Bech P, *et al* : Validation criteria for panic disorder as a nosological entity. *Acta Psychiatr Scand* 7 (suppl 365) : 7-17, 1991
- 7) Sheehan DV and Soto S : Recent development in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 76 (suppl 335) : 75-83, 1987
- 8) Noyes R Jr, Reich J, Christiansen J, *et al* : Outcome of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 809-818, 1990
- 9) Klein DF and Flink M : Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Am J Psychiatry* 119 : 432-438, 1962
- 10) Judd LL : The NIMH Research Program in Panic Disorder : the present and future. *J Psychiatr Res* 221 : 221-228, 1993
- 11) Charney DS, Heninger GR, Breier A : A noradrenergic function in panic anxiety : Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch of Gen Psychiatry* 41 : 751-763, 1984
- 12) Redmond DE Jr, Huang YH, Snyder DR, *et al* : Behavioral effects of stimulation of the nucleus coeruleus in the stump-tailed monkey macaca arctoides. *Brain Res* 116 : 502-510, 1976
- 13) Redmond DE Jr : Studies of the nucleus locus coeruleus in monkeys and hypothesis for neuropsychopharmacology. *The Third Generation of Progress*. Raven Press, New York, 1987, pp967-975
- 14) Beardslee SL, Papadakis E, Fontana DJ, *et al* : Anti-panic drug treatments : failure to exhibit anxiolytic-like effects on defensive burying behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 35 : 451-455, 1990
- 15) Eriksson E : Brain neurotransmission in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 76 (suppl 335) : 31-37, 1987
- 16) Kahn RS, van Praag Hm, Wetzler S, *et al* : Serotonin and anxiety revisited. *Biol Psychiatry* 23 : 189-208, 1988
- 17) Roth WT, Margraf J, Ehlers A, *et al* : Imipramine and alprazolam effects on stress test reactivity in panic disorder. *Biol Psychiatry* 31 : 35-51, 1992
- 18) Gorman JM, Papp LA, Martinez J, *et al* : High-dose carbon dioxide challenge test in anxiety disorder patients. *Biol Psychiatry* 28 : 743-757, 1990
- 19) Nutt D, Glue P, Lawson C, *et al* : Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 917-925, 1990
- 20) Reiman EM, Raichle ME, Robins E, *et al* : The application of positron emission tomography to the study of

panic disorder. Am J Psychiatry 143 : 469-477,1986

- 21) Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, *et al* : Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder : a controlled study. J Clin Psychiatry 47 : 458-460,1986