

Panic Disorder 研究 第2報 —薬物療法について—

森下 茂, 権 成 鉉, 澤原 光彦, 渡辺 昌祐

Panic disorder 95例のうち52例に alprazolam 平均 1.2 mg/日 (0.4 mg/日—2.4 mg/日)の投与が行われ, 71%に有効以上の改善があった. alprazolam を使用しなかった43例の有効以上の改善は, 35.7%であった. Panic disorder に対する全ての治療効果に性差はなかった. sulphiride は, alprazolam と併用しても alprazolam の治療効果に影響を与えるものではなく, 併用の意味はなかった. Panic disorder の罹病期間の長短に関係なく alprazolam は効果的であった. (平成6年1月18日採用)

A Study of Panic Disorder. Part 2. —Drug Treatment of Panic Attacks—

Shigeru Morishita, Seigen Gon, Mitsuhiko Sounohara and
Syosuke Watanabe

Panic disorder is characterized by sudden, spontaneous panic attacks accompanied by multiple autonomic syndromes, overwhelming fear, and a flight response. Tranquilizers have been of limited success in treating this syndrome. Fifty-two patients with panic attacks were treated with alprazolam (mean daily dose : 1.2 mg). Forty-three other patients with panic attacks were treated with other drugs. 71% of the patients treated with alprazolam improved, but there was an improvement in only 36% of the patients receiving other drugs. Seventeen patients had suffered from panic attacks for more than one year. Alprazolam improved the condition of about 60% of these patients. We propose from these results that alprazolam should be used as the drug of first choice for panic attacks. (Accepted on January 18, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20(1) : 23—26, 1994

Key Words ① Panic disorder ② Alprazolam

はじめに

Panic disorder は, 1980年米国精神医学会が出版した DSM-III (Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorder. 3rd Edition) に初めて登場し, 従来の精神病理的側面を重要

視していた不安神経症とは別に, 生化学的側面, 薬物療法的側面を重要視している. それにともなって, 特効薬的な効果を持つ薬物療法が注目されている. 今回著者らは, 川崎医科大学精神科外来における Panic disorder の薬物療法について, 特に効果的といわれている抗不安薬の alprazolam を中心に, 有効性・特徴を調査した.

対象・方法

1988年1月より1992年12月末までの5年間に、川崎医科大学精神科外来を受診した外来新患者4991名のうちICD-9の診断基準により不安神経症と診断された症例217例（男性135例、女性82例）のうちDSM-III-Rの診断基準に準拠し、Panic disorderに相当する95例（男性56例、女性39例）を抽出し、カルテをレトロスペクティブに調査した。効果判定については、薬物を投与後1週間以内に不安発作が治まった症例を著明改善、不安発作が治まるのに1週間を越えるが1カ月以内であった症例を有効、効果がないか完全には不安発作が治まっていない症例を軽度改善から無効として区別した。有意差検定にはratio testを使用した。

結果

1) Panic disorderに治療薬としてalprazolamを使用した症例は57例、使用しなかった症例は43例あった。効果判定がなされる前に通院を中止してしまったため効果不明がalprazolam使用例に6例、未使用例に15例あり、単純に使用と未使用の比較は出来ないが、alprazolam使用例では効果判定が可能であった中で、71%が有効以上であった。男女別に薬物効果を見ると、男性は有効以上71.9%、女性は有効以上71.4%と性差はなかった。alprazolamを使用しなかった群では、有効以上が35.7%であった。男女別有効率は、男性23%、女性46.7%と性差はなかった (Fig. 1)。

2) alprazolamの使用量は、1.2 mg/日が最も多く44例、以下1.6 mg/日3例、0.8 mg/日2例、0.4 mg/日2例、2.4 mg/日1例で、平均1.2 mg/日であった。

3) alprazolam使用例のうちalprazolam単剤による効果は、66.7%であった。alprazolamと他剤を併用した治療については、Table 1に示すような薬物が併用されていたが、

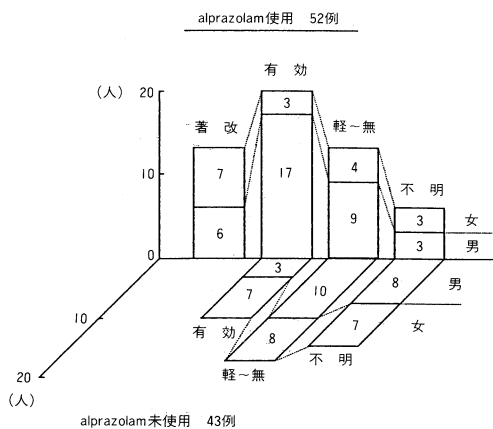


Fig. 1. Therapeutic improvement of alprazolam and other drug treatment.

Table 1. Therapeutic improvement of a combined drug treatment.

著改	有効	無効	計
4	8	6	18
(66.7%)			

alprazolam と他の薬剤を併用した治療効果 (28例)

	著改	有効	無効	計
imipramine (トフラニール)	1	1		2
maprotiline (ルジオミール)	2			2
sulpiride (ドグマチール)	6	9 (75.0%)	5	20
diazepam (セルシン)			1	1
oryzanol (ハイゼット)			1	1
carteolol (ミケラン)		2		2
	9	12	7	28

症例数が少ないため併用による効果は判定できなかった。

4) sulpirideが最も多くalprazolamと併用され、20例中有効以上15例(75%)であった。しかし、alprazolam単剤投与の有効率66.7%と有意な差はなく、sulpirideの併用は治療効果に影響を与えるものではなかった (Table 1)。

5) alprazolamを使用し、効果判定が出来

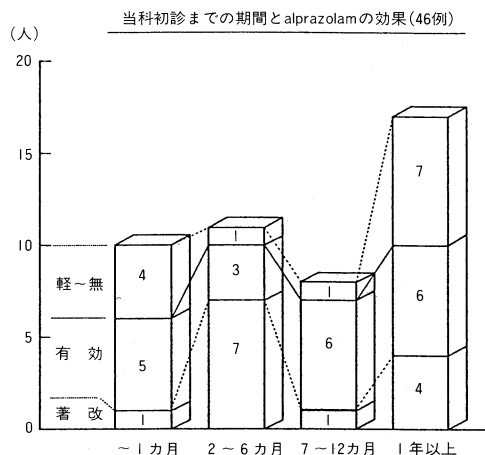


Fig. 2. Therapeutic improvement of alprazolam on the long contraction of panic disorder.

た46例について初診までの期間と alprazolam の効果との関係では、有効以上の効果があった率は、発症から初診までの期間別でそれぞれ1カ月まで60%、2カ月から6カ月まで90.9%、7カ月から1年まで87.5%、1年以上58.8%であった。各グループ間には統計学的に有意な差はなく、病歴の長さに関係なく alprazolam は有効であった (Fig. 2)。

考 察

Panic disorder の薬物療法は、三環系抗うつ薬の imipramine と抗不安薬の alprazolam が有効であることが良く知られている。imipramine の有効性は、Panic disorder 概念が出来る以前の1962年に Klein と Fink¹⁾ が、imipramine の薬物効果を調べた際、分裂病6名、感情障害2名、その他6名の計14名の患者の panic attack (rapid breathing, palpitations, weakness, feeling of impending death を主体とする急に起こる症状) に有効であったことを報告して以来知られているが、作用発現が8週から12週と遅いこと、予期不安に対して無効であること、保健適応を受けていないため精神科以外の医師には使いにくいことなどがあり、一般的ではない。

抗不安薬の Panic disorder に対する薬効は、

Sheehan^{2),3)} と Liebowitz⁴⁾ が抗不安薬は Panic disorder に対して無効であったと報告している。一方同時期 1982年に Chouinard⁵⁾ が benzodiazepin 系の alprazolam が有効であったことを報告したが、我々が統計的に再処理してみると placebo と有意差があるほどではなかった。しかしその後、Sheehan⁶⁾ らも alprazolam が panic attack に有効であることを認め、現在米国では alprazolam は Panic disorder に対する治療薬として認められている使用しやすい薬物である。今回我々の結果においても alprazolam は約7割に有効性が認められた。Klerman⁷⁾ らによる1168例の調査でも alprazolam は70%に改善があったことが報告されており、この程度の治療効果は見込めると思われる。alprazolam 以外の治療を含め、治療効果に性差がなかったことは Panic disorder 発生頻度に性差がないことを考えさせる。事実日本での研究の多くは性差がない(むしろやや男性に多いかもしれない)ことを報告している⁸⁾⁻¹⁰⁾。しかしながら米国では一般に発生率は、1:3で女性に多いとされており今後の比較検討が待たれる。

alprazolam は、一般に効果発現が1週間以内と早く、予期不安をも軽減するなど利点を持つ。我々の調査でも drop out して効果不明であった症例が alprazolam を使用しなかった群に比して少なかったことは、早く効果が現れたことによるものと考えられる。

米国では Panic disorder の治療に alprazolam は、しばしば4mg/日を越える量が必要であるとされているようだが、当科ではほとんど1.2mg/日が処方され効果を現しており、薬物依存という問題を考えれば薬物の量は少ないに越したことはなく、むやみに大量を投与する必要はないと思われる。単剤投与か他剤との併用が有利かという点については結論が出なかったが、少なくとも sulpiride の alprazolam との併用は我々の調査では無意味であると考えられる。

一般に発症から適切な治療までの期間が短いほど治療効果はよいと考えるのが常識であるが、Panic disorder は、我々が第1報でも報告して

いるように医師の疾患概念認識の低さにより、適切な診断がなされるまでにかかなり長い時間的経過が存在している。ところが、実際に alprazolam による治療を行ってみると、発症より9年経過したものが著明改善を示した例があり、罹病期間の長い症例でも60%程度の治療効果があることが解り特徴的であると思われる。このよ

うに Panic disorder は、一般的な疾患と性質を異にするところがある。今回我々の調査では agoraphobia についての検討や、長期予後についての検討などはできなかったが、今後も臨床的、治療的そして最も重要な生化学的な面からの研究がなされて行くことが期待される。

文 献

- 1) Klein DF, Fink M : Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Am. J. Psychiatry* 119 : 432-438, 1962
- 2) Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G : Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. *Arch. Gen. Psychiat.* 37 : 51-59, 1980
- 3) Sheehan DV : Panic attacks and phobias. *N. Engl. J. Med.* 307 : 156-158, 1982
- 4) Liebowitz MR, Klein DF : Differential diagnosis and treatment of panic attacks and phobic states. *Ann. Rev. Med.* 32 : 583-599, 1981
- 5) Chouinard G : Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorder. *Psychopharmacology* 77 : 229-233, 1982
- 6) Sheehan DV : Some biochemical correlates of panic attacks with agoraphobia and their response to a new treatment. *J. Clin. Psychopharm.* 4 : 66-75, 1984
- 7) Klerman GL : Drug treatment of panic disorder comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *Brit. J. Psychiat.* 160 : 191-202, 1992
- 8) 井出雅弘, 久保大富房, 熊野宏昭, 野村 忍, 末松弘行 : Panic Disorder の臨床研究. *心身医療* 1 : 1180-1185, 1989
- 9) 村中一文 : 心臓神経症あるいは NCA を中心に. *心身医* 30 : 440-445, 1990
- 10) 中根 文, 道辻俊一朗, 荒木憲一 : 内科外来集団における Panic Disorder. *Proceedings of Upjohn Symposium* 6 : 7-18, 1992