第 106 回日本精神神経学会総会
教育講演

不安障害の病態について：Stress-induced Fear Circuitry Disorders を中心に

塩入　俊樹
（岐阜大学大学院医学系研究科精神病理学分野）

Ⅰ．はじめに

不安障害には，社交不安障害（SAD）などの恐怖症や強迫性障害（OCD），パニック障害（PD）や心的外傷後ストレス障害（PTSD）等のストレス障害，そして全般性不安障害（GAD）など，様々なものが含まれている．周知のごとく，これらの疾患は，従来，不安神経症や恐怖神経症，あるいは強迫神経症，つまり“神経症”と言われていたものである．最近，神経画像（Neuroimaging）技術の発達によって，これら不安障害の病態が少しずつ解明されてきている．

本稿では，その中でも“Stress-induced fear circuitry disorders”と言われる，SAD，PD，PTSD の病態について述べる．

Ⅱ．神経症と不安障害

1．神経症の変遷

周知のごとく，“神経症”は 1777 年に W. Cullen が作った造語である．その中には昏睡症（comata），無機能力症（adynamia），けいれん症（spasmi），妄覚症（vesaniae）が含まれていることからもわかるように，“脳神経系が関与する疾患群の総称”であった．それから約 100 年後の 1871 年，神経科医としても高名であった J.M. Charcot は，前述した“神経症”の中から，ストッキング様感覚脱出，円筒状視野，けいれん発作などの精神症状を呈する“転換ヒステリー”の記述をしている．そして最も重要なことは，彼は単に記述だけではなく，これらの症状には催眠療法が効果的であることも示した点であろう．つまり，ここで初めて“神経症”の治療がなされたわけである．また，彼の弟子には，J. Babinski や P. Janet，そして S. Freud がいた．

特に Freud は，ヒステリー症状のみならず，患者の感情や生活史などにも綿密な注意を向けた点で，他の 3 名とは異なっていた．そして彼は，当時一世を風靡していた J.M. Beard の「神経衰弱 Neurasthenia（神経が過度の修復活動に関与し，その結果として神経機能が消耗されるために様々な症状が生じる）」という概念から，特に不安に基づく症候群を分離して，「不安神経症 Angstneurose」と命名した．1894 年のことである．さらに Freud は神経症を大きく現実神経症と精神神経症の 2 つに分け，前者には不安神経症，神経衰弱，心気神経症が，後者にはヒステリー，強迫神経症，自己愛神経症が含まれるとした．この

第 106 回日本精神神経学会総会＝会期：2010 年 5 月 20～22 日，会場：広島国際会議場・アステールプラザ
総会基本テーマ：求められる精神医学の将来ビジョン：多様な領域の連携と統合
教育講演：不安障害の病態について：Stress-induced Fear Circuitry Disorders を中心に　座長：永田　利彦（大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学）

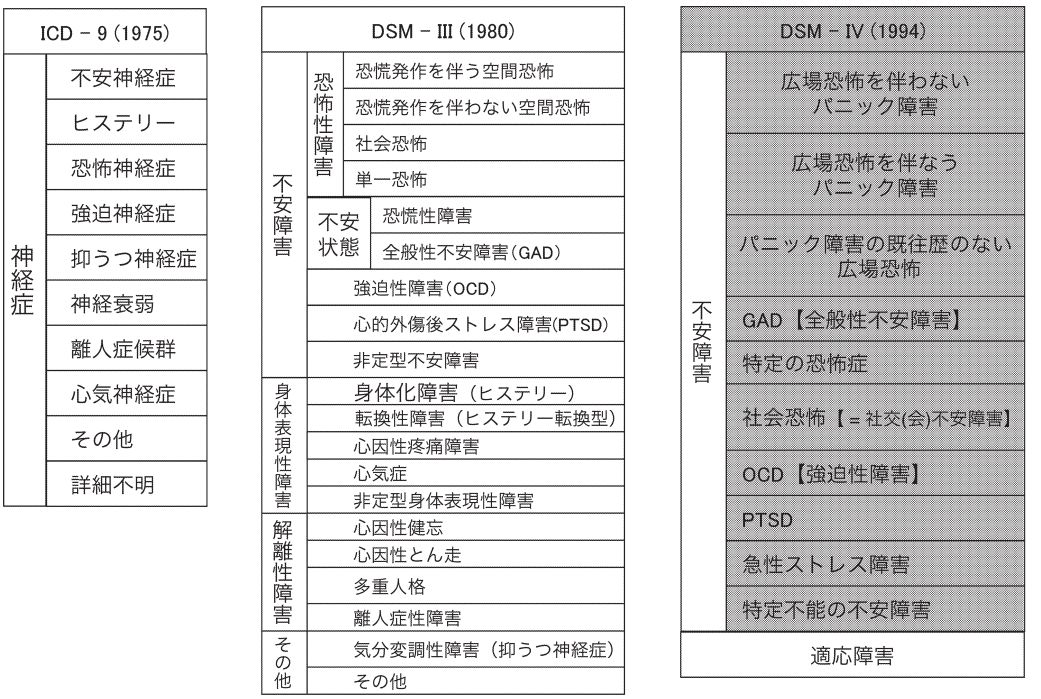

図 1　神経症の変遷：ICD-9，DSM-III，DSM-IV

亜型分類が後々まで影響したことは，1975 年の ICD-9 の神経症の分類をみると明らかである（図 1）．

2．　不安障害の疫学と併発・併存症

Kessler ら（2005）は，米国成人の 4 人に 1 人が，何らかの不安障害に一生に 1 回は罹ると指摘しており[9]，うつ病と並び最も有病率の高い精神疾患の 1 つである．さらに彼らは不安障害それぞれの生涯有病率も示しており，頻度の高い順から，特定の恐怖症（12.5％），SAD（12.1％），PTSD（6.8％），GAD（5.7％），PD（4.7％），OCD（1.6％）となっている[9]．一方，我が国においても，Kawakami らが 12 ヶ月間の有病率を調べ，不安障害全体で 4.8％と大うつ病性障害の 2.9％よりも多かったと報告している[8]．したがって，不安障害は，非常によくある精神疾患であり，その診断・治療は我々精神科医にとって非常に重要である．

また不安障害の特徴として，併発・併存症（comorbidity）が多いという点が挙げられる．例えば前述の Kessler ら（2005）は，GAD 患者の 90％は，一生のうち 1 つ以上の他の精神疾患（特にうつ病が多い）にも罹患するとしている[9]．もちろん，不安障害同士の併存も非常に多いこともわかっている[7]．以上より，不安障害間では併存症が多いこと，そして様々なサブタイプはあるがパニック発作のように共通の症状が存在することから，不安障害の中には，特定の神経回路を含む共通の病因があるものが存在するのではないかと推測される．

3．　病態メカニズムからみた不安障害の分類

そこで推定される病態メカニズムから不安障害を分類してみると，3 つに分類することが可能かもしれない．具体的には，① PD や SAD，

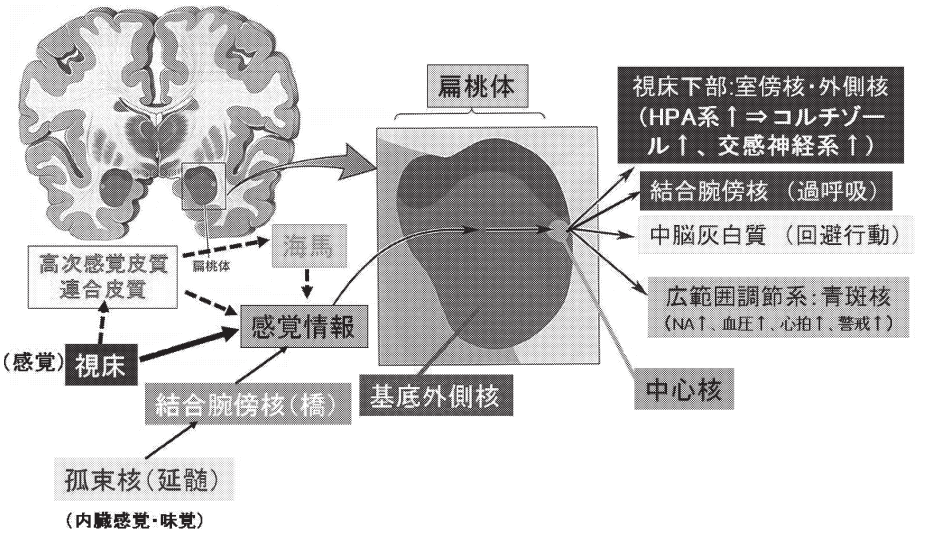

図2　扁桃体によるストレス反応の制御

PTSDなどの“stress-induced fear circuitry disorders”と言われる一群で，さらに②OCDなどの強迫や衝動などに関連した“強迫スペクトラム障害（OC spectrum disorders)”，最後に③うつ病と関連がより深いGAD，となる．本稿では，①の“stress-induced fear circuitry disorders”について述べる．

III．扁桃体の機能

前述したように，SADやPD，PTSD，特定の恐怖症などは，“Stress-induced fear circuitry disorders”として1つにまとめることができる．これらの障害の病態は，多少違いはあるにせよ「恐怖の条件づけ（fear conditioning)」に関連した神経回路の機能不全（fear-circuitry dysfunction）と考えられている．そして，不安障害患者は脅威に関する手がかりを選択的に注意するが，必ずしも意識的ではない．つまり，「恐怖条件づけ」の神経回路の過活性化がそのベースに存在するものと思われる[18]．この回路の基本的プロセスにおいて極めて重要な役割を演じているのは，扁桃体である．ちなみに扁桃体は，危険を発見して避けるための「防御装置」や「番犬」などと言われている．

ちなみに，急に大きい音を立てると，ヒトは驚いて恐怖反応を呈し，発汗などの条件反応を起こす．それを皮膚電気伝導度（SCR）で測定すると，大きい音を立てた時にSCRが上昇する．しかし，小さい音ではSCRは不変である．一方，小さい音とほぼ同時に大きい音を立てるとSCRは当然上昇するが，この行為を繰り返すことによって，小さい音だけでSCRが上昇するようになる．この状態を「恐怖条件づけ」という．これは古典的条件づけ（つまり，パブロフの犬と同じもの）であるが，恐怖に関連したものなので，「恐怖の条件づけ」と呼んでいる．

1．扁桃体によるストレス反応の制御

では，扁桃体というのは具体的にどんな機能を司っているのだろうか．非常に大雑把にいうと，視覚や聴覚などの様々な感覚刺激（つまり，ストレス）によるストレス反応を制御しているということになる．例えば，様々な感覚情報は全て視床に入力され，そこから扁桃体の基底外側核という部分に入る（図2)．この入り方には大きく分けて2つのパターンがあり，1つは視床から扁桃体

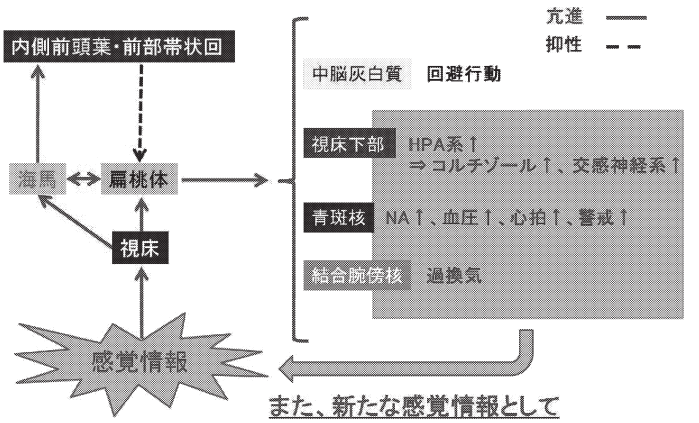

図 3 “Stress-induced fear circuit”の模式図

基底外側核，というように，直接入ってくるもの，そしてもう一方は，視床から高次感覚皮質や連合皮質などの大脳皮質，あるいは海馬などを経由してから扁桃体に入ってくるものである．そして扁桃体基底外側核から扁桃体中心核へと移行し，そこから様々な脳部位に出力系が伸びている（図 2 には主な投射経路のみを示している）．もし扁桃体が過活動になると，それらの部分も当然過活動となる．つまり，視床下部では視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA 系）が亢進してコルチゾールが上昇し，さらに交感神経系の亢進がみられ，橋にある結合腕傍核の過活動により過換気あるいは過呼吸が生じ，青斑核が興奮するとノルアドレナリンの増加によって血圧上昇や心拍数増加が起こり，警戒反応が増す．さらに中脳灰白質は回避行動を促進すると言われている．このように，感覚情報というストレスによって扁桃体が過活動状態となると，様々なストレス反応が生じることになる．ただし，一般に正常な場合には，ストレス因子によってストレス反応を経験しても，学習によってそれらを制御することが可能である．しかしながら，不安障害ではストレス因子のない時に，あるいはストレス因子がすぐに生命の危機，あるいは恐怖に結びつかない状況においても，不適切にこの神経回路が働いてしまい，その結果このようなストレス反応が起こってしまう，というように推測される．

2．Stress‐induced fear circuitry disorders とは

図 3 は，今まで述べてきた，“stress-induced fear circuit”の模式図である．先ほどから述べているように，感覚情報，例えば SAD 患者であれば“人前でのスピーチ（public speaking）”の最中の緊張状態における身体感覚，あるいは PD であればパニック発作時の身体感覚がまず視床に入る．そして前述した 2 つのパターンで，一部はすぐに扁桃体に伝わり，他方は海馬や前部帯状回を通り高次機能での分析が行われてから，扁桃体に投射する．この経路（点線）は抑制系なので，視床からの入力（＝アクセル）によって扁桃体が過活動状態になるのにブレーキをかける．その結果，アクセルとブレーキの兼ね合いで扁桃体中心核から出力系が調整されるが，不安障害ではブレーキの効きが悪いために，前述したような視床下部，青斑核，結合腕傍核といった脳部位を病的に活性化してしまい，様々な身体症状（心拍数の増加，血圧上昇，過呼吸等）を出現させる．そしてまたこの身体症状を新たな感覚情報として取り込み，再びこの神経回路が働いてしまうという，負のスパイラルが生じる．そうなると，意識に調節（＝前頭前野などの高次機能による抑制）はでき

なくなり，どんどん悪い方向へ向かってしまう．このように“stress-induced fear circuitry disorders”というのは，扁桃体が病的に過活動になってしまう，そして本来それを抑制しなければならない前頭前野あるいは前部帯状回などの機能が低下している病気，と言えるかもしれない．

Ⅳ．社交不安障害（SAD）の病態

1．不安と社交不安の起源

不安障害は，進化に基づく誤警報により概念化が可能と言われている[19]．不安は，おそらく危険信号への反応として発生したものが，長い進化の歴史の結果，危険を回避するという一連の反応傾向を形成するに至ったと考えられる[2]．そして発達段階において適応性が向上するにつれ，様々な恐怖反応が出現したものと思われる．つまり，不安-回避の連鎖である．もちろん，より複雑で高等なヒトでは条件反応に感情，認知，運動の要素が絡んで不安反応となる．

一方，SAD に特徴的な社交不安も，もちろんそれ自体は正常で適応的な感情（情動）である．SAD に特徴的とされる赤面する動物は，ヒト以外にいないと言ったのは Darwin であるが[2]，興味深いことに，「トム・ソーヤの冒険」の Twain は，ヒトだけが赤面する必要があると述べている[21]．では，何故赤面する必要があるのであろうか．集団生活を送る動物では，その群れの中での順位付けが非常に大切で，自分よりも上のものに対する絶対服従を示すことは，集団での生き残りを意味していると考えられる．つまり，赤面はある種の服従表現の１つとして進化してきた可能性がある．したがって，SAD の進化論的起源は，服従の誤警報と言える[19]．

2．SAD の脳機能画像研究

前述したように，SAD 患者では，“人前でのスピーチ”によって強い自覚的不安とそれによるストレス反応（動悸，発汗，紅潮等）が必発する．Tillfors ら（2001）は，その際の局所脳血流を PET を用いて調べ，SAD 患者群では健常者群に比し右の扁桃体の血流が過剰に増加していることを発見した[20]．また，SAD 患者に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）による薬物療法や認知行動療法（CBT）を行い，症状が改善された場合には，“人前でのスピーチ”の後の両側扁桃体の血流の異常増加が改善されるという[4]．さらに最近，SAD が治った場合でも，部分寛解と完全寛解に近い場合とでは，血流の改善に違いがあり，完全寛解群のみで認知に関連した背側前部帯状回の血流が増えているという報告もある[10]．その他，セロトニン 1A（5-HT_{1A}）受容体への結合能の低下やセロトニン・トランスポーターやドーパミン・トランスポーターの増加を示す所見もあるが，必ずしも結果は一定していない．

3．SAD の病態

社会的認知には，扁桃体領域，側頭葉領域，線条体，前頭前野，帯状回皮質等の様々な脳部位が介在している[1]．扁桃体-背側線条体回路は抑制的回避学習と運動学習に関与し，扁桃体-腹側線条体回路は感情の処理と欲求行動をつなぐ役割がある[3]．SAD では，扁桃体だけでなく，行動の監視に関与している前部帯状回や前頭領域の活動亢進，そして大脳基底核での活動低下が推定されており，SSRI や CBT によって各領域の活動性が正常化するとされている[19]．

Ⅴ．パニック障害（PD）の病態

1．パニック発作の起源

パニック発作の進化論的起源は，窒息誤警報（false suffocation alarm）とされている[11]．窒息警報とは，進化の過程で形成された，酸素不足（pCO_2↑または脳内乳酸↑）に対する適応的反応とされる．睡眠や月経前の期間，あるいは弛緩状態や呼吸不全では pCO_2↑の状態となり，パニック発作は増加する．一方，妊娠などの pCO_2↓の状態では逆にパニック発作が減少することが経験的にもわかっている．したがって，PD ではこの窒息警報の閾値が低く，誤警報が出現するものと思われる[19]．しかしながら，現在では，パニック

発作は，重大な危険に対する誤警報と広義に解釈し，様々な無条件刺激が引き金となり，発生するもので，pCO_2↑はその 1 つにすぎないとする意見もある[19]．ちなみに，脳幹部の自律神経中枢の先天的な形成異常，機能不全による重篤な呼吸障害である先天性中枢性肺胞低換気症候群（別名，“オンディーヌの呪い”）では，睡眠時に呼吸不全を起こすがパニック発作は生じない．さらに，パニック発作を誘発するアンフェタミンが治療薬となる[19]．

2． PD の脳機能画像研究

PD でも SAD とほぼ同じような脳部位の異常が報告されているが，さらに PD では，パニック発作と直接関連した延髄や中脳の血流増加もみられる[14]．そして，治療によって異常な血流増加が改善されていく部位としては，海馬，逆に治療後に上がるのが前頭前野，内側前頭前野としている[15]．また，形態的な変化としては，扁桃体や前部帯状回の体積減少も報告されている[12,22]．さらに，筆者が前任地であった新潟大学にて行った MRS による研究では，PD 患者では扁桃体を含む内側側頭葉領域のグルタミンが増加しているとの結果を得ている（データー未掲載）．機能的にも PD 患者では，例えば，気絶とか心臓発作とかパニック発作に関連した嫌な言葉をいうと，他の疾患群や健常群に比して有意に扁桃体や海馬の血流が上昇すると言われている[23]．さらに筆者は，ゴキブリや蛇などの写真のように誰でも嫌悪してしまうようなスライド（嫌悪スライド）を見せることによって扁桃体の血流を増加させた場合とニュートラルスライド（風景スライド）を提示した場合とで，近赤外線分光法（NIRS）を用いて前頭葉の血流をそれぞれ測定した．健常者群では，嫌悪スライド提示時に前頭葉の血流が増加し，ニュートラルスライド提示時には減少することがわかった（データー未掲載）．この現象を前述した“stress-induced fear circuit”のメカニズムに当てはめてみると，嫌悪スライド提示時の前頭葉の血流増加は，もしかすると過活動状態になっている扁桃体を前頭葉が抑制する結果をみている可能性がある．一方，PD 患者群では，嫌悪スライドの提示繰り返すと，前頭葉の血流増加がみられなくなる（データー未掲載）．つまり，PD では，前頭葉の抑制機構が弱いため，徐々に抑制が効かなくなってしまっているのではないかと推測される．

3． PD の病態

パニック発作時には様々な体性感覚は視床に入り，視床-扁桃体経路が活性化する．そしてこの扁桃体の活性化が，今度は視床下部や脳幹へ伸びる遠心性回路の活性化につながり，恐怖反応が伝達する[19]．背側縫線核（DRN）から起こるセロトニン神経系の投射は，一般に青斑核（LC）を抑制するのに対し，LC から起こる投射は DRN のセロトニンニューロンを刺激し，正中縫線核ニューロンを抑制する．さらに，DRN からの投射は，前頭前野，扁桃体，視床下部，中脳水道周囲灰白質等へ伸びている．そのため，セロトニン神経系を調節することによって，パニック障害回路の主要な領域に影響を与えられる可能性があり，ノルアドレナリンの活性低下，コルチコトロピン放出因子の放出低下，防衛と逃避行動の修正が可能となる[19]．また，内側前頭前野（前部帯状回）の働きにより恐怖条件づけが消去されることがわかっている[13]．これは CBT による治療の際に行われているものと推定されている．

Ⅵ．心的外傷後ストレス障害（PTSD）の病態

1． PTSD の起源

記憶の分類方法はいくつかあるが，潜在記憶と顕在記憶の 2 つに分けることもできる．前者は，先に述べた「恐怖条件づけ」そのものに関係する潜在的な言わば感覚運動的，身体的記憶で，扁桃体を中心とした神経回路が想定されている[16]．一方，顕在記憶は，例えば，「どこでどのように恐怖条件づけが行われたか」という叙述的記憶で海馬や前頭前野等の認知機能を含んだより高次の機能が関連した神経回路によってなされる[16]．そし

て，重要なことは，これら2つの傍辺縁系回路は解離可能なプロセスだということである．つまり，扁桃体が損傷された場合，「恐怖条件づけ」は成立しないが，その条件づけのために行われた様々なプロセスの記憶（例えば，ラットにフットショックを与えるために特別なケージに入れること等）は残っている．反対に，海馬損傷では，「恐怖条件づけ」は成立するが，それらの叙述的記憶は一切残らないのである．

外傷（危険）に対して，脳と心のメカニズム（前頭前野）が「オフライン」状態となる能力は，おそらく太古の系統発生に根源があり，適応反応として進化したもの[19]である．「オフライン」状態になると，言語と高次の認知プロセスに関する機能が働かなくなり，トラウマを上手く処理できなくなる（通常，外傷体験の処理は，潜在的にも顕在的にも行われる）．具体的には，顕在的認知が「オフライン」状態になるために，トラウマの記憶が「叙述的（顕在的）」ではなく，「感覚運動的（潜在的）な」形式でのみで，保存される（例：頭部外傷によって顕在記憶が失われてもPTSDが生じる）[19]．つまり，潜在記憶と顕在記憶の解離が生じるのである．

通常，危険が過ぎ去った後は，「オフライン」状態は回復し，前述したように，内側前頭前野（前部帯状回）により，恐怖の条件づけが消去される．具体的には，このトップダウンの制御は，潜在的プロセスが顕在的プロセスと統合され，トラウマは明確な状態で本人が持つ他のスキーマと統合され，感覚運動記憶は叙述的記憶によって増強され，本人の再順応と適応が行われる[19]．

2．PTSDの脳機能画像研究

PTSDでは，海馬の体積減少が存在する[6]．そして，SSRIなどで長期間治療すると，海馬の体積が元に戻るという報告もある[24]．また，Gilbertsonら（2002）は，湾岸戦争で兵士として戦争を体験し，PTSDとなった一卵性双生児と，PTSDに罹っていないもう一方の双生児の2群，そして戦争には行かずにPTSDになった一卵性双生児とPTSDになっていないもう一方の双生児の2群，合計4群について，海馬体積を比べている[5]．彼らの結果は，PTSDを呈した2群では，非PTSDの2群に比して海馬体積が減少していたというもので，どうも海馬体積が小さいことがPTSDへの脆弱性を予想できそうである[5]．我が国でもYamasueら（2003）が，サリン・アタックを受けたPTSD患者では，海馬だけではなく前部帯状回の灰白質の体積も減っていると報告した[25]．さらに彼らは，前部帯状回灰白質の体積減少があるほどPTSDの重症度が高いとした[25]．一方，機能的な異常としては，PTSD患者では，恐怖の表情を見せた時の扁桃体の反応は通常よりも過剰で，逆に前部帯状回の反応は小さいことが報告されている[17]．

3．PTSDの病態

PTSDでは，危険が過ぎ去った後も，「オフライン」状態が維持されるため，潜在記憶と顕在記憶の解離が持続し，トラウマの処理とその後の適応反応の妨げとなる．トラウマを反復して想起することにより，潜在記憶，つまり視床-扁桃体回路が活性化するが，それを抑制する前頭皮質による処理ができないため，症状が繰り返される[19]．

Ⅶ．おわりに

我が国における不安障害の推定患者数は，1,000万人を超えるという厚生労働省の試算もある．したがって，不安障害はうつ病と並び最もよくみられる精神疾患の1つであり，その診断・治療は臨床上非常に重要である．

不安障害の特徴として，①comorbidityが多いこと，そして②パニック発作のように共通の症状が存在すること，が挙げられ，これらから不安障害の中には，特定の神経回路を含む共通の病因があるとの推測がなされる．

本稿では，「恐怖の条件づけ」に関連した神経回路の機能不全がその病態と推測される“stress-induced fear circuitry disorders”について述べた．この神経回路の中心は扁桃体である

が，前頭前野や前部帯状回，海馬，視床，そして脳幹部など，様々な脳部位が複雑に絡み合い，様々な症状が出現すること，そしてSSRIやCBTがそれぞれの脳部位の機能異常を正常化することで治療がなされること，を示した．日常臨床の一助となれば，幸いである．

文　献

1）Adolphs, R.: The neurobiology of social cognition. Curr Opin Neurobiol, 11; 231-239, 2001

2）Darwin, C.: The Expression of Emotion in Man and Animals. Chicago University Press, Chicago, p. 1872, 1965

3）Davis, M., Whalen, P.J.: The amygdala: vigilance and emotion. Mol Psychiatry, 6; 13-34, 2001

4）Furmark, T., Tillfors, M., Marteinsdottir, I., et al.: Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. Arch Gen Psychiatry, 59; 425-433, 2002

5）Gilbertson, M.W., Shenton, M.E., Ciszewski, A., et al.: Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. Nat Neurosci, 5; 1242-1247, 2002

6）Gurvits, T.V., Shenton, M.E., Hokama, H., et al.: Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry, 40; 1091-1099, 1996

7）Kaufman, J., Charney, D.: Comorbidity of mood and anxiety disorders. Depress Anxiety, 12 (Suppl 1); 69-76, 2000

8）Kawakami, N., Takeshima, T., Ono, Y., et al.: Twelve-month prevalence, severity, and treatment of common mental disorders in communities in Japan: preliminary finding from the World Mental Health Japan Survey 2002-2003. Psychiatry Clin Neurosci, 59; 441-452, 2005

9）Kessler, R.C., Berglund, P., Demler, O., et al.: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry, 62; 593-602, 2005

10）Kilts, C.D., Kelsey, J.E., Knight, B., et al.: The neural correlates of social anxiety disorder and response to pharmacotherapy. Neuropsychopharmacology, 31; 2243-2253, 2006

11）Klein, D.F.: False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry, 50; 306-317, 1993

12）Massana, G., Serra-Grabulosa, J.M., Salgado-Pineda, P., et al.: Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. Neuroimage, 19; 80-90, 2003

13）Sah, P., Westbrook, R.F.: Behavioural neuroscience: The circuit of fear. Nature, 454; 589-590, 2008

14）Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., et al.: Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. Neuroreport, 16; 927-931, 2005

15）Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., et al.: Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. Neuroimage, 33; 218-226, 2006

16）Salloway, S., Malloy, P., Cummings, J.L.: The Neuropsychiatry of Limbic and Subcortical Disorders. American Psychiatric Press, Washington, D.C., 1997

17）Shin, L.M., Wright, C.I., Cannistraro, P.A., et al.: A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry, 62; 273-281, 2005

18）塩入俊樹：社交不安障害（SAD）の神経生物学的検討：Fear-circuitry dysfunctionの観点から．臨床精神薬理，13; 711-721, 2010

19）Stein, D.J.: Cognitive-Affective Neuroscience of Depression and Anxiety Disorders. Martin Dunitz, London, 2003（田島　治，荒井まゆみ訳：不安とうつの脳と心のメカニズム：感情と認知のニューロサイエンス，星和書店，東京，2007）

20）Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., et al.: Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. Am J Psychiatry, 158; 1220-1226, 2001

21）Twain, M.: Fllowing the Equator, Vol I. Harper and Brothers, New York, 1897

22）Uchida, R.R., Del-Ben, C.M., Busatto, G.F., et al.: Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. Psychiatry

Res, 163 ; 21-29, 2008

23) van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., et al. : Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. Arch Gen Psychiatry, 62 ; 922-933, 2005

24) Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S. M., et al. : Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry, 54 ; 693-702, 2003

25) Yamasue, H., Kasai, K., Iwanami, A., et al. : Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. Proc Natl Acad Sci U S A, 100 ; 9039-9043, 2003