

令和元年5月18日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04897

研究課題名(和文)高照度光による不安障害・PTSDの認知行動療法増強作用の検討

研究課題名(英文) Enhancement of Cognitive Behavioral therapy for anxiety disorders and posttraumatic stress disorder by bright light exposure

研究代表者

栗山 健一 (Kuriyama, Kenichi)

滋賀医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：00415580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,830,000円

研究成果の概要(和文)：パニック障害および外傷後ストレス障害(PTSD)の患者に対し、暴露主体型認知行動療法(EB-CBT)施行中に、高照度光(8000ルクス×約15分/セッション)照射を行った場合、対照となる通常(低照度)光(800ルクス×約15分/セッション)照射を行った場合と比較し、疾患重症度と関連する状態不安(STAI状態-特性不安検査)尺度得点が、約12セッションのEB-CBT後に低下した。対象数が十分数に達しなかったこともあり、尺度得点の低下度は統計的有意差には至らなかったが、有意傾向を示した。他方で、個人の不安の抱きやすさを表す特性不安尺度得点は、高照度光照射の影響を受けなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パニック障害等の不安障害および外傷後ストレス障害(PTSD)の病態基盤に、恐怖条件づけ学習が関連していることが推測されており、暴露主体型認知行動療法(EB-CBT)はこの恐怖条件づけを消去する学習過程を含むことが示されている。本研究成果は、高照度光照射がEB-CBTによる治療効果を増強する可能性を示唆しており、これにより不安障害、PTSDの治療転帰を改善する可能性および、治療に伴う人的コストの低減、治療中の患者負担の軽減に寄与する可能性が推測される。また本成果は、不安障害の生理学的病態理解、ヒトの恐怖関連学習過程の理解を深めることにも寄与する。

研究成果の概要(英文)：Trait anxiety scores assessed by the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) showed greater decrement after receiving an exposure-based cognitive behavioral therapy (EB-CBT) in patients with panic disorder or posttraumatic stress disorder (PTSD) exposed 8000-lux bright light (15 min per session) than 800-lux usual light during each EB-CBT session. Owing to the small sample size, the decrement rate in trait anxiety score did not achieve a statistically significant difference, but it showed a trend toward significance. On the other hand, State anxiety scores assessed by the STAI seemed not to be affected by the bright light exposure.

研究分野：精神医学

キーワード：神経科学 生理学 高照度光 精神医学 認知行動療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高照度光には抗うつ作用があり気分障害の治療法として活用されている。我々は高照度光が恐怖条件づけ消去学習を促進する作用を持つことを、ヒトを対象とした基礎実験で確認した。恐怖条件づけ消去学習は、PTSD や一部の不安障害に対する暴露型認知行動療法の作用モデルであり、これらの疾患に対する暴露型認知行動療法の有効性が臨床試験で確認されている。

### 2. 研究の目的

本研究は、高照度光照射による不安障害や PTSD の暴露型認知行動療法の有効性増強効果を、ランダム化臨床試験にて検討することを目的とした。本研究成果は、普及が遅れている認知行動療法をより強力に、簡便に行うことを補助する手段を開発することで、普及促進にも貢献し、不安障害や PTSD の予後改善をもたらすことが期待できる。

### 3. 研究の方法

暴露型認知行動療法(EB-CBT)<sup>1</sup>セッション中に高照度光照射を行うことによる不安障害および PTSD 治療増強効果を検討する為に<sup>2</sup>、不安障害および PTSD 患者を高照度光(8000ルクス×15分間/セッション)照射群および通常光(対照:800ルクス×15分間/セッション)照射群に無作為割付し、約12セッションから成るEB-CBTを行うランダム化比較試験を計画する。光照射による介入は、治療者および治療補助者への盲検化は困難であるが、対象患者に対しては光源を明らかにしないことで可能である(単盲検デザイン)。治療効果指標は、全疾患共通の不安指標(STAI 状態-特性不安尺度)<sup>3</sup>、横断的症状尺度および全般的健康尺度(SF-36)<sup>4</sup>を用い評価する。また疾患個別の治療効果指標を用いた、疾患特異の治療効果の検討も同時に行う。さらに、客観的な神経学的評価指標として、(functional magnetic resonance imaging: f-MRI)を用いた機能的神経活動指標を用い高照度光による神経学的効果を評価する。

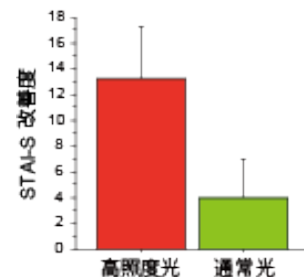
12セッションからなるEB-CBT開始直前および直後のSTAI 状態-特性不安尺度得点の差を算出し、介入群と対照群の群間比較(t-test)により高照度照射による介入効果を検定する(第1エンドポイント)。また、同様の全EB-CBTセッション前後のSF-36、f-MRIデータの群間比較により、全般的健康度および神経活動における介入効果を検定し、各EB-CBTセッション直前に行う疾患重症度尺度(IES-R: PTSD、PDSS-SR: パニック障害)<sup>5,6</sup>に対し二元配置反復測定分散分析を行うことで疾患特異的介入効果を検定する(第2エンドポイント)。

### 4. 研究成果

本研究期間内にEB-CBTセッションを終了した被験者は11名であった(女性8名、男性3名;パニック障害6名、PTSD5名;高照度光照射群5名、通常光照射群6名;平均年齢31.3±9.9歳)。

#### (1) STAI 状態不安 (STAI-S)

STAI-Sにおける全セッション後改善度の群間差を対応のないt検定で比較したところ、高照度光照射群の改善率が高いものの(平均差=9.20)統計的には有意傾向に留まらなかった[t(9)=1.823, p=0.102]。



#### (2) STAI 特性不安 (STAI-T)

STAI-Tにおける全セッション後改善度の群間差を対応のないt検定で比較したところ、高照度光照射群と通常光群間に差が認められなかった[t(9)=0.339, p=0.742]。

#### (3) 全般的健康度 (SF-36)

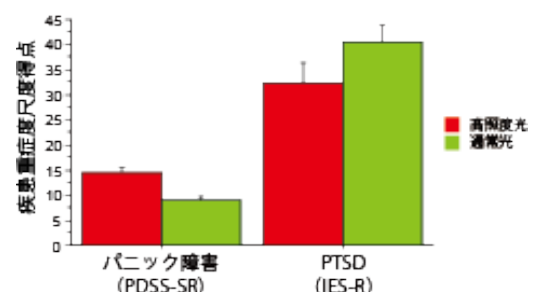
SF-36総得点における治療前後における得点変化およびこれにおける群間差を二元配置分散分析により検討したところ、統計的に有意な差を認めなかった。SF-36における8つの下位尺度得点である身体機能(PF)、日常役割機能-身体(RP)、体の痛み(BP)、全般的健康感(GH)、精神的活力(VT)、社会生活機能(SF)、日常役割機能-精神(RE)、精神健康(MH)、いずれにおいても有意な差を認めなかった。

#### (4) f-MRI

全領域解析による治療前後での活動変化および群間差において、t検定による統計的および機能領域の有意な差を認めなかった。

#### (5) 疾患重症度尺度 (IES-R、PDSS-SR)

12回のEB-CBTセッションごとに計測したIES-RおよびPDSS-SRにおいて、二元配置反復測定分散分析を用い検定したところ、有意な疾患差(PTSD vs. パニック障害)[F(1, 83)=75.9, p<0.0001]、および疾患と照射光照射度の間に交互作用を認めた[F(1, 83)=5.73, p=0.019]。交互作用に対し下位検定を行ったところ、



高照度光照射の治療促進効果は PTSD で高く (平均値差=-7.35)、パニック障害ではむしろ治療を遅滞させる傾向があることが示唆された (平均値差=5.49)。

評価指標によっては全被験者数が少ないことに起因し、統計的な評価が困難であるものもあり、今後の研究継続による被験者数 (データ数) の蓄積および詳細な解析を待たねばならないが、第一エンドポイントおよび第 2 エンドポイント (疾患重症度尺度) の結果を合わせると、高照度光照射は PTSD の EB-CBT において、治療効果を促進する上で有用であり、状態不安重症度および疾患重症度を低下させるのに役立つが、QOL にはさほど影響しないことが示唆された。また、長期的効果に関しては本解析では扱っておらず、今後のデータ蓄積を待つ必要がある。

#### 引用文献

- Stahl SM, Moore BA (eds). Anxiety Disorders. Routledge. USA, 2013.  
Yoshiike T, et al. Biol Psychiatry. Under submission.  
Spielberger CD, et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press, Inc.; Palo Alto, CA: 1983.  
Newnham EA, et al. J Affect Disord. 98: 91-97, 2007.  
Creamer M, et al. Behav Res Ther. 41: 1489-1496, 2003.  
Houck PR, et al. Depress Anxiety. 5: 183-185, 2002.

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- Honma M, Yoshiike T, Ikeda H, Kuriyama K. Sleep-independent offline consolidation of response inhibition during the daytime post-training period. Sci Rep. 査読有、Vol.5、2015、10362  
栗山健一. D-サイクロセリンおよびパルプロ酸による恐怖再燃の予防効果. 日本生物学的精神医学会誌、査読有、Vol.26、No.3、2015、pp.161-167  
栗山健一. 睡眠における記憶と脳機能. Depression Strategy-うつ病治療の新たなストラテジー-、査読無、Vol.6、No.1、2016、pp.5-8  
Honma M, Yoshiike T, Ikeda H, Kuriyama K. COMT genotype is associated with plasticity in sense of body ownership: a pilot study. Psychol Res. 査読有、Vol.82、No.3、2017、pp.634-644  
栗山健一. 睡眠と記憶および感情調節機能. 精神医学、査読無、Vol.58、No.6、2016、pp.461-468  
栗山健一. 睡眠中の学習機能. Anet、査読無、Vol.20、No.2、2016、pp.9-13  
栗山健一. 恐怖・情動記憶と睡眠. ねむりとマネージメント、査読無、Vol.3、No.2、2016、pp.10-15  
栗山健一. 睡眠薬. 新薬展望 2017、査読無、Vol.増刊号 153(S-1)、2017、pp.526-260  
Igaki M, Suzuki M, Sakamoto I, Ichiba T, Kuriyama K, Uchiyama M. Effects of bedtime periocular and posterior cervical cutaneous warming on sleep status in adult male subjects: a preliminary study. Sleep Biol Rhythms. 査読有、Vol.16、No.1、2018、pp.77-84  
Sakamoto I, Igaki M, Ichiba T, Suzuki M, Kuriyama K, Uchiyama M. Effects of Bedtime Periocular Warming on Sleep Status in Adult Female Subjects: A Pilot Study. Evid Based Complement Alternat Med. 査読有、2017、6419439  
Sumi Y, Matsuo M, Nakabayashi T, Masuda F, Takahashi M, Kanemura T, Kuriyama K, Yamada N, Takami M, Kadotani H. Changes in the symptom frequency of rapid eye movement sleep behavior disorder according to disease duration. Sleep Science and Practice. 査読有、2017、Vo.1、16  
河村葵、長尾賢太郎、栗山健一. ストレス因関連障害および不安障害に併存する不眠【特集 不眠の背後にある疾患】. ねむりとマネージメント、査読無、Vol.4、No.2、2017、pp.5-9  
中林孝夫、栗山健一. 大災害と不眠【特集 精神医学と睡眠学の接点】. 精神医学、査読無、Vol.59、No.6、2107、pp.559-565  
栗山健一. 睡眠薬. 新薬展望 2017、査読有、増刊号 153(S-1)、2017、pp.526-530  
Benedetti F, Avery D, Bauer M, Bunney W, Caliyurt O, Camardese G, Colombo C, Dallaspezia S, Henriksen TEG, Kasper S, Kuriyama K, Lam R, Martiny K, Meesters Y, Mishima K, Schulte P, Suzuki M, Swiecicki L, Uchiyama M, Veale D, Winkler D, Wu J, Yorguner Kupeli N, Yoshiike T, Yu xin. Evidence for the Efficacy of Bright Light for Bipolar Depression. Am J Psychiatry. 査読有、Vol.175、2018、pp.905-906  
Yoshiike T, Honma M, Yamada N, Kim Y, Kuriyama K. Effects of bright light exposure on human fear conditioning, extinction, and associated prefrontal activation. Physiol Behav. 査読有、Vol.194、2018、pp.268-276  
長尾賢太郎、栗山健一. 成人不眠症の背景にある心理行動学的要因.【特集 不眠症の治

療と睡眠薬】精神医学、査読無、Vol.6、No.9、2018、pp.973-981  
眞田陸、栗山健一．不安障害の不眠治療はいかにあるべきか．【特集 向精神薬による不眠治療にエビデンスはあるか？-現状と課題-】．精神神経学雑誌、査読有、Vol.120、No.7、2018、pp.577-583  
山本彬、栗山健一．うつ病を伴う不眠症治療 - 適正処方を見据えた薬剤の選択と使い方．Depression Strategy-うつ病治療の新たなストラテジー-、査読無、Vol.8、No.2、2018、pp.7-11  
長尾賢太郎、河村葵、栗山健一．PTSD 治療奏効率向上のためのストレスマネジメント【特集 ストレスを考慮した精神科治療】．臨床精神薬理、査読無、Vol.21、No.4、2018、pp.479-487

〔学会発表〕(計 20 件)

Yoshiike T, Honma M, Kim Y, Kuriyama K. Bright Light Augments Fear Extinction and Reconstructs Prefrontal Neurocircuitry to Further Regulate Fear in Humans. WorldSleep 2015 Istanbul Turkey.  
Yoshiike T, Honma M, Kim Y, Kuriyama K. Bright Light Facilitates Fear Extinction and Prefrontal Processing for Fear Extinction in Humans. 27th Annual Meeting of Society of Light Treatment and Biological Rhythms (SLTBR) 2015 San Diego USA.  
栗山健一．なぜ PTSD 有病率は女性が高いのか - ト라우マ記憶の考察より．日本女性心身医学会 2015 年  
栗山健一．ストレス性障害・不安障害の認知行動療法効果促進のための睡眠・認知改善薬．日本睡眠学会第 40 回定期学術集会 2015 年  
Inagaki T, Nakabayashi T, Tanaka T, Kuriyama K, Yamada N. Current Situation of Cooperation between Mental Health Services and Police in Shiga Prefecture, Japan. The 5th EFCAP Congress 2016 Porto, Portugal.  
吉池卓也、栗山健一．The role emotional memory consolidation in the pathophysiologies of anxiety and depression:a potential target for chronotherapeutics. 第 23 回日本時間生物学会学術大会 2016 年  
栗山健一．不安障害の不眠治療はいかにあるべきか．日本睡眠学会第 41 回定期学術集会 2016 年  
栗山健一．不眠症治療におけるリラクゼーション・体温調節の科学的効果．日本睡眠学会第 41 回定期学術集会 2016 年  
吉池卓也、本間元康、池田大樹、栗山健一．高照度光による手続き記憶強化プロセスの検討．日本睡眠学会第 41 回定期学術集会 2016 年  
Kuriyama K, Suzuki M, Kadotani H, Yoshinaka H, Yamanaka M, Omori T, Mori A, Tsuboi H, Ueda T, Kashiwagi K, Yoshimura A, Yoshiike T, Takahashi M, Matsuo M, Morita S, Takami M, Fujii Y, Nakabayashi T, Kubo H, Yokose H, Yamada K, Furihara R, Yoshida M, Kutsumi H, Uchiyama M, Yamada N. A research project aimed at developing practical use of sleep EEG for diagnosis of major depressive disorder : Multicenter exploratory prospective study. Poster Presentation. Japanese-American-German Frontiers of Science Symposium in Bad Neuenahr-Ahrweiler, Germany.  
Kuriyama K, Suzuki M, Kadotani H, Yoshinaka H, Yamanaka M, Omori T, Mori A, Tsuboi H, Ueda T, Kashiwagi K, Yoshimura A, Yoshiike T, Takahashi M, Matsuo M, Morita S, Takami M, Fujii Y, Nakabayashi T, Kubo H, Yokose H, Yamada K, Furihara R, Yoshida M, Kutsumi H, Uchiyama M, Yamada N. A research project aimed at developing practical use of sleep EEG for diagnosis of major depressive disorder : Multicenter exploratory prospective study. World Sleep 2017 congress Prague, Czech Republic.  
Yoshiike T, Kuriyama K. Insomnia as a somatic representation of anxiety in the symptomatology of depression. World Sleep 2017 congress Prague, Czech Republic.  
Yoshiike T, Honma M, Kuriyama K. Bright light enhances precocious expression of motor skill consolidation while optimizing speed-accuracy trade-off in humans. 13th World Congress of Biological Psychiatry on 2017 Copenhagen, Denmark.  
Yoshiike T, Nakasato Y, Kuriyama K, Nakamura M. The role for insomnia and somatic anxiety in the symptomatology and pharmacotherapy in remitted depression. 13th World Congress of Biological Psychiatry on 2017 Copenhagen, Denmark.  
Yoshiike T, Kuriyama K, Ikeda H, Ohmura H, Honma M, Moriguchi Y, Asano K, Kim Y, Nakajima S. Grief shares circuits with pleasantness: Subliminal grief priming activates the orbitofrontal cortex to boost empathic pain. 13th World Congress of Biological Psychiatry on 2017 Copenhagen, Denmark.  
栗山健一．高照度光を用いた治療抵抗性うつ病治療 第 113 回日本精神神経学会学術総会 2017 年  
栗山健一．不安障害の不眠治療は如何にあるべきか 第 113 回日本精神神経学会学術総会 2017 年

Yoshiike T, Dall'Aspezia S, Kuriyama K, Yamada N, Colombo C, Benedetti F. Sleep deprivation triggers shared temporal dynamics of time and mood perception in bipolar depression. 24th Congress of the European Sleep Research Society (ESRS) 2018 Basel, Switzerland.

Yoshiike T, Honma M, Yamada N, Kuriyama K. Bright light exposure triggers earlier onset of selective consolidation of motor-skill accuracy in humans. Society of Light Treatment and Biological Rhythms (SLTBR) meeting 2018 Groningen, Nederland.

Yoshiike T, Dall'Aspezia S, Kuriyama K, Yamada N, Colombo C, Benedetti F. Shared temporal dynamics of time and mood perception in response to sleep deprivation in bipolar depression. The 9th Congress of Asian Sleep Research Society (ASRS) Sapporo, Japan.

〔図書〕(計 5 件)

Yoshiike T, Kuriyama K. Valproic acid in the treatment of PTSD. The Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorders. (Eds. Colin R. Martin, Victor R. Preedy & Vinood B. Patel) pp.1-11, Springer. 2015.

栗山健一. DSM-5 スタディガイド 1 冊で身につく診断と面接の技法 医学書院 2016 年.

栗山健一. 第 11 章 睡眠と情動制御. 睡眠科学 pp160-170 三島和夫編 化学同人 2016 年

西泰孝、栗山健一、山田尚登. 治療薬 UP-T0-DATE 2017 pp33-37 メディカルレビュー社 2017 年

藤井勇佑、栗山健一. 不眠症 ガイドライン外来診療 2017 pp349-356 日経メディカル開発 2017 年

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：吉池 卓也

ローマ字氏名：(YOSHIIKE, takuya)

所属研究機関名：滋賀医科大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号 (8 桁)：40647624

研究分担者氏名：高橋 正洋

ローマ字氏名：(TAKAHASHI, masahiro)

所属研究機関名：滋賀医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 (8 桁)：30548194

研究分担者氏名：松尾 雅博

ローマ字氏名：(MATSUO, masahiro)

所属研究機関名：滋賀医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 (8 桁)：70456838

研究分担者氏名：吉村 篤

ローマ字氏名：(YOSHIMURA, atsushi)

所属研究機関名：滋賀医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：90522079

(2)研究協力者

研究協力者氏名：小泉 葉月

ローマ字氏名：( KOIZUMI, hazuki )

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。