

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16651

研究課題名（和文）光療法が気分障害患者の脳に及ぼす効果：多角的な脳画像解析

研究課題名（英文）The effect of bright light therapy in patients with mood disorders: Brain imaging study

研究代表者

平川 博文 (Hirakawa, Hirofumi)

大分大学・医学部・講師

研究者番号：60793768

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：気分障害患者を高照度光照射群（BL群，10,000 lux，30min）と低照度光照射群（DL群，50 lux，30min）に無作為に割り付け、4週間の光照射前後でMRIによる画像評価を行った。BL群12例、DL群12例であった。群間と照射前後の交互作用に関して、左海馬歯状回頭部に有意（ $p=0.003$ ）な結果が見られた。また、BL群における光照射前後の体積を比較したところ、左海馬歯状回頭部の体積が有意に増加していた（ $p=0.002$ ）。一方、DL群においては、光照射前後で同部位の体積変化は認めなかった。高照度光照射により左海馬歯状回頭部の神経新生が生じた可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気分障害患者に対する高照度光療法が左海馬歯状回頭部の体積を増加させ、同部位での神経新生が生じた可能性が示唆されたとの結果を得ることが出来た。気分障害患者における精神症状と脳画像変化の関連をみていくなかで、光療法の新たな作用機序を提唱することが出来た点で、学術的・社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：A 4-week RCT was conducted in which patients with mood disorders were randomly assigned to either a BL group (10,000 lx) or dim light exposure group (DL group; 50 lx). All patients underwent clinical assessment and magnetic resonance imaging at baseline and after the intervention. Our final sample included 24 patients (BL group,  $n = 12$ ; DL group,  $n = 12$ ). A significant effect of time and group was detected in the volumes of the left DG-head ( $F(1, 62.9) = 11.6$ , partial  $\eta^2 = 0.35$ ,  $p = 0.003$ ). Additionally, the BL group demonstrated a significant increase in the volume of the left DG-head (95% CI: -5.4 to -1.6,  $d = 1.2$ ,  $p = 0.002$ ). In conclusion, our study results suggest that compared to DL, BL leads to a significantly greater increase in the left DG volume in patients with mood disorders. This increase in the left DG volume may be associated with mood improvement in the patients.

研究分野：気分障害

キーワード：気分障害 高照度光療法 脳画像研究 神経新生 海馬歯状回 MRI

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高照度光療法は季節性感情障害、非季節性うつ病、双極性障害抑うつ状態、慢性うつ病、周産期うつ病、月経前不快気分障害、概日リズム睡眠障害に用いられる。臨床的には高照度光療法の有用性が高いことは広く認められているが、その作用点はメラトニン生合成や、気分の調整に関わるセロトニンとの相互作用など多岐に渡り、どの作用が抗うつ効果と関連しているのか明らかにされていない。

### 2. 研究の目的

気分障害の患者を対象として4週間の高照度光療法を行い、MRIによる形態画像を検討することで、高照度光療法による脳画像変化を精査することを目的とした。

### 3. 研究の方法

書面にて同意を得られた気分障害患者を高照度光照射群 (Bright light exposure 群; BL 群, 10,000 lux, 30min) と低照度光照射群 (Dim light exposure 群; DL 群, 50 lux, 30min) に無作為に割り付けた (図1)。照射前後で質問紙 (Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D, Beck Depression Inventory; BDI, Young Mania Rating Scale; YMRS, 気分の visual analogue scale; 気分の VAS) と MRI による画像評価を行った。MRI の脳画像解析は、FreeSurfer 7.1.1 を用いて、hippocampal subfield segmentation を行うことで海馬歯状回体積を算出した。群間と照射前後の交互作用は群間要因も考慮した前後変化 (群 × 時間の交互作用) については、分割プロットデザインの二元配置分散分析を行った。群間内の前後変化に関しては、対応のある t 検定を行った。また、質問紙の変化と脳体積値変化の相関を Pearson の相関係数で算出した。統計解析には SPSS ver 27 を用いた。なお、本研究は大分大学医学部の臨床研究審査委員会にて承認を得た。

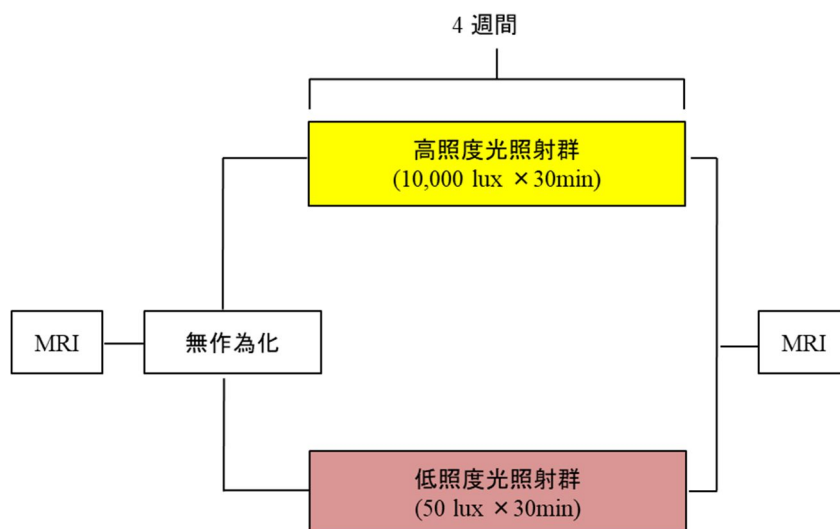


図1: 研究方法

### 4. 研究成果

BL 群 12 例、DL 群 12 例で解析を行った。

質問紙に関して、BDI で群間と照射前後の交互作用が有意傾向であった ( $p=0.06$ )。BL 群において、光照射後は前と比較し、HAM-D、BDI、YMRS、気分の VAS が有意に改善していた (表1)。DL 群においては HAM-D と BDI が改善していた (表1)。

次に脳画像に関して、群間と照射前後の交互作用に関して、左海馬歯状回頭部 ( $p=0.003$ ) や左海馬歯状回 ( $p=0.002$ ) に有意な結果が見られた。また、BL 群における光照射前後の体積を比較したところ、左海馬歯状回頭部 ( $p=0.002$ ) や左海馬歯状回 ( $p=0.005$ ) の体積が有意に増加していた (表1、図2)。一方、DL 群においては、光照射前後で同部位の体積変化は認めなかった (表1)。

さらに、質問紙の変化と脳体積値変化の相関に関して、左海馬歯状回の体積変化と、気分の VAS の点数変化が有意な正の相関をしていた ( $r=0.58$ ,  $p=0.04$ )。

|                                   | 気分障害患者 (n=24) |              |            |              |              |          |
|-----------------------------------|---------------|--------------|------------|--------------|--------------|----------|
|                                   | BL 群 前        | BL 群 後       | p 値        | DL 群 前       | DL 群 後       | p 値      |
| <b>質問紙</b>                        |               |              |            |              |              |          |
| HAM-D (s.d.)                      | 9.1 (3.6)     | 4.9 (3.5)    | 0.002 **   | 9.8 (4.0)    | 7.6 (3.7)    | 0.015 *  |
| BDI (s.d.)                        | 18.6 (10.9)   | 7.6 (8.1)    | 0.00002 ** | 20.9 (9.9)   | 14.3 (9.1)   | 0.002 ** |
| YMRS (s.d.)                       | 1.3 (1.4)     | 0.5 (0.8)    | 0.043 *    | 1.0 (1.0)    | 0.5 (0.8)    | 0.05     |
| VAS of mood (s.d.)                | 45.5 (13.8)   | 62.5 (15.2)  | 0.0008 **  | 42.5 (15.2)  | 50.5 (8.6)   | 0.06     |
| <b>海馬齒状回体積</b>                    |               |              |            |              |              |          |
| <b>mm<sup>3</sup> mean (s.d.)</b> |               |              |            |              |              |          |
| 左海馬齒状回頭部                          | 153.5 (23.0)  | 157.0 (22.7) | 0.002 **   | 156.1 (17.9) | 155.0 (17.7) | 0.32     |
| 左海馬齒状回尾部                          | 131.8 (14.9)  | 132.2 (15.0) | 0.55       | 132.0 (20.9) | 131.6 (18.4) | 0.75     |
| 左海馬齒状回                            | 285.3 (33.4)  | 289.2 (33.2) | 0.005 *    | 288.2 (34.2) | 286.7 (31.9) | 0.42     |
| 右海馬齒状回頭部                          | 161.0 (21.4)  | 162.1 (21.0) | 0.35       | 158.9 (15.3) | 159.9 (15.6) | 0.51     |
| 右海馬齒状回尾部                          | 139.1 (17.7)  | 140.3 (17.5) | 0.49       | 132.5 (17.6) | 133.1 (18.9) | 0.68     |
| 右海馬齒状回                            | 300.3 (35.3)  | 302.3 (33.0) | 0.31       | 291.4 (25.5) | 293.1 (26.5) | 0.46     |

表 1 : BL 群、DL 群における光照射前後の質問紙・海馬齒状回体積変化について

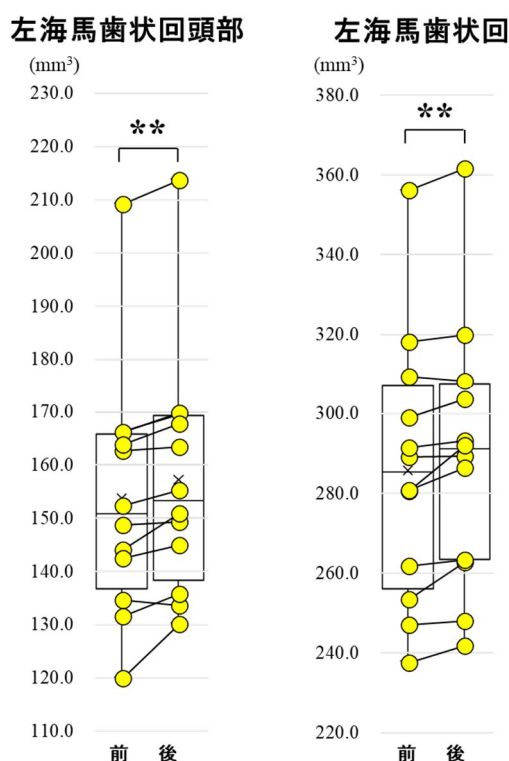


図 2: BL 群における、光照射前後の左海馬齒状回体積変化について

以上のことから、高照度光照射は左海馬齒状回頭部や左海馬齒状回の体積を増大させ、同部位で神経新生が生じている可能性を示唆する結果を得ることが出来た。さらに、左海馬齒状回の体積の変化量と気分の VAS の変化量が有意な正の相関を認め、神経新生と抗うつ効果の関連を示唆する所見を得た。すなわち、高照度光療法によって左海馬齒状回の体積を増大させることが、うつ病を改善させる作用機序である可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>平川博文、石井啓義、寺尾岳                | 4. 巻<br>23            |
| 2. 論文標題<br>環境光とメンタルヘルス                 | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>臨床精神薬理                       | 6. 最初と最後の頁<br>669-674 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし          | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-             |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Hirakawa H, Terao T, Muronaga M, Ishii N  | 4. 巻<br>10           |
| 2. 論文標題<br>Adjunctive bright light therapy for treating bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials | 5. 発行年<br>2020年      |
| 3. 雑誌名<br>Brain Behav   | 6. 最初と最後の頁<br>e01876 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/brb3.1876  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-            |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>平川 博文、秦野 浩司、白浜 正直、河野 健太郎、石井 啓義、寺尾 岳 |
| 2. 発表標題<br>気分障害患者に対する高照度光療法と脳画像研究              |
| 3. 学会等名<br>日本うつ病学会                             |
| 4. 発表年<br>2021年                                |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>平川 博文、泉 寿彦、石井 啓義、寺尾 岳 |
| 2. 発表標題<br>光調整療法とリカバリー           |
| 3. 学会等名<br>日本うつ病学会               |
| 4. 発表年<br>2021年                  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|