

高照度光療法の不安障害への臨床応用と作用機序の解明

吉池卓也^{1,2)}, 中里容子²⁾, 岡田 晋²⁾, 中村元昭²⁾, 栗山健一^{1,3)}

- 1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 成人精神保健研究部
- 2) 神奈川県立精神医療センター
- 3) 滋賀医科大学 精神医学講座

【研究の背景】

強力な概日同調作用を有する高照度光 (bright light: BL) の抗うつ作用はよく知られるが、BL の抗不安作用や注意、覚醒、記憶などの認知機能への影響は明らかにされていない。近年私たちは、BL が恐怖消去学習を促進し、抗不安作用をもたらすことを見出した (Yoshiike et al. submitted)。BL による記憶強化や抗不安作用は、概日非依存的 (circadian independent) に発現しうることから (LeGates et al. 2012)、BL の精神疾患への臨床応用性が明確に示唆される (Terman 2007)。不眠症は主観的な不眠体験 (睡眠時間の減少) に加え、日中の機能低下に対する恐怖、および随伴する不適切な対処行動を特徴とする疾患群であり、精神病理学的に不安障害との近縁性が高い (Dorsey & Bootzin 1997)。これは、不眠症がストレス脆弱性を反映し、精神疾患に診断横断的に併存することからも理解される。

他方、うつ病の病態生理において、慢性不眠が発症準備因子のみならず治療阻害因子、さらに再発促進因子として作用することから、精神疾患併存不眠に対する一次介入法の必要性が明らかにされている (Baglioni et al. 2011)。不眠症の認知行動療法 (cognitive-behavioral therapy for insomnia: CBT-I) は、不眠関連恐怖の外在化とともに、適応的行動をもたらす認知の再構成を主要認知過程とする介入法であり、精神疾患併存不眠に対して高い有効性を示す (Wu et al. 2015)。

【目 的】

精神疾患併存不眠において BL による CBT-I 増強効果を検証し、脳画像手法により脳機能連関を明らかにすることを本研究の目的とした。

【方 法】

対象は、不眠障害の診断基準 (DSM-5) を満たし、睡眠日誌により不眠が確認される (入眠困難、中途覚醒、又は総睡眠時間短縮が週 3 日以上)、20 歳以上 65 歳未満の患者とした。併存精神疾患の診断及び外来・入院の別は不問とした。参加者は BL 群もしくは対照光 (controlled light: CL) 群に無作為に割付けられ、CBT-I の訓練を受けた臨床心理士による毎週 1 回 30 分～60 分の CBT-I セッションを計 4 回受けた。CBT-I は睡眠衛生、刺激制御法、睡眠制限法、認知療法、筋弛緩法を主要構成要素とした。光による概日位相変位が最小となる午後 1 時前後のセッション中に、眼前照度が 5,000 lux (BL 群) 又は 300 lux (CL 群) となるよう、参加者前方に設置した二つの光源に参加者を曝露した。ベースラインに対する 4 週間後の総睡眠時間及び睡眠効率を含む睡眠変数 (アクチグラフィ・睡眠日誌)、主観的睡眠の質 (ピッツバーグ睡眠質問票: PSQI)、不眠重症度質問票: ISI)、日中の眠気 (エプワース眠気尺度: ESS)、作働記憶成績 (難易度の異なる 2-back 作働記憶課題の反応時間及び正答率) 及び単純反応課題成績 (反応時間及び正答率) の変化量を主要評価項目とした。不安 (STAI-S)、抑うつ (BDI-II)、及び精神疾患の疾患重症度 (CGI-S) 並びに全般的改善度 (CGI-I) の変化量を副次評価項目とし、群間比較により BL による CBT-I 増強効果を検証した。19 チャネル機能的近赤外線分光法により作働記憶課題遂行中の前頭前野血流変化を介入前後で測定した。両側背外側前頭前野を関心領域に設定し、BL 及び CBT-I の神経生理学的影響を検討した。さらに、クロノタイプ (朝型夜型質問紙) 及び睡眠相 (アクトグラム) により BL の概日調節系への影響を評価した。

【結 果】

現在も研究継続中であり、本結果は登録 2 名のうち解析が終了した 1 名の中間報告である。参加者の年齢は平均 40.5 ± 3.5 歳、いずれも男性、不眠障害以外の精神医学的診断は、大うつ病性障害(1 名)、双極性障害(1 名)、精神疾患罹病期間は 6 年、不眠症罹病期間は 6 年、向精神薬服用中の者が 2 名、季節性得点(GSS)は平均 13.5 ± 3.5 点であった。アクチグラフィ及び睡眠日誌により評価した総睡眠時間、入眠潜時、中途覚醒、及び睡眠効率のいずれの睡眠変数においても介入後に改善が認められ、主観的睡眠の質及び日中の眠気でも介入後に改善が認められた(右上図)。単純反応課題のみならず、低負荷及び高負荷いずれの作働記憶課題においても介入後に成績向上が認められた(右中図左)。作働記憶課題遂行中の左右背外側前頭前野における血流変化を、酸化ヘモグロビン濃度([oxy-Hb])積分値を用いて前頭極における血流変化との差分により算出したところ、介入後に血流変化の減少が確認された(右中図右)。BDI-II、STAI-S、CGI-S、及び CGI-I いずれの臨床評価得点も介入後に減少した(右下図)。朝型夜型質問紙得点は 51 点から 59 点に変化し、やや朝型化した。睡眠相(入眠～起床時刻)は介入前 22:23-6:49、介入後 22:47-6:18 であり、リズム変化は明らかでなかった。

【考 察】

CBT-I に BL を併用した治療介入後に、睡眠効率向上、不安・抑うつ抑制、及び作働記憶成績向上が確認された。本結果は、BL が恐怖消去促進を介し CBT-I の治療効果を増強する可能性を示唆する。また、作働記憶成績向上に関連して左右 DLPFC の活動低下が確認された。これは、本介入に伴い前頭前野の神経効率が向上する可能性を示唆する(Yoshiike et al. 2014)。さらに参加者数を増やし詳細な検討を加え、改めて報告したい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患のうち殊にうつ病に併存する慢性不眠は、うつ病との間に相互に病態促進的な関係性を構築することから、慢性不眠を標的とする新たな治療方策が強く求められている。精神疾患併存不眠に対する CBT-I の有効性は明らかにされているが、治療の期間短縮及び効率化は依然として重要な課題である。本研究は、光療法による認知促進及び恐怖抑制効果の検証を可能にするのみならず、うつ病をはじめとする精神疾患の病態改善、さらには再発予防に果たす本併用療法の治療的意義に関して重要な示唆を与えられと考える。

【参考・引用文献】

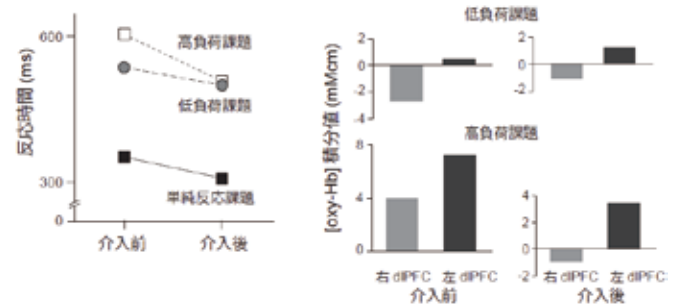
- Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD, et al. *JAMA Intern Med* 2015;175:1461-72.
 LeGates TA, Altimus CM, Wang H, et al. *Nature* 2012;491:594-8.
 Terman M. *Sleep Med Rev* 2007;11:497-507.
 Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. *J Affect Disord* 2011;135:10-9.
 Dorsey CM, Bootzin RR. *Biol Psychiatry* 1997;41:209-16.
 Yoshiike T, Kuriyama K, Honma M, et al. *Psychophysiology* 2014;51:396-406.

睡眠の質への作用

	BL 群 (N=1)	
	介入前	介入後
睡眠変数		
総睡眠時間(分)		
睡眠日誌	411.4	450.7
アクチグラフィ	392.0	419.7
入眠潜時(分)		
睡眠日誌	40.7	25.7
アクチグラフィ	25.0	12.3
中途覚醒(分)		
睡眠日誌	32.9	9.3
アクチグラフィ	84.0	63.0
睡眠効率(%)		
睡眠日誌	84.9	89.9
アクチグラフィ	82.5	86.6
睡眠質問紙		
PSQI 総得点	13	8
ISI 総得点	16	7
ESS 総得点	10	6

ESS, Epworth Sleepiness Scale; SE, Sleep Efficiency; ISI, Insomnia Severity Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

作働記憶成績及び遂行中の背外側前頭前野 (dlPFC) 活動への影響



抑うつ及び不安への作用

