

氏 名 河村 葵

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士甲第 866 号

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項

学位授与年月日 令和 2 年 3 月 1 0 日

学位論文題目 Bright light exposure augments cognitive behavioral therapy for panic and posttraumatic stress disorders: a pilot randomized control trial

(高照度光によるパニック障害・PTSD 認知行動療法増強作用の検討)

審査委員 主査 教授 西 英一郎

副査 教授 等 誠司

副査 教授 辻川 知之

論文内容要旨

*整理番号	875	(ふりがな) 氏名	かわむら あおい 河村 葵
学位論文題目	Bright light exposure augments cognitive behavioral therapy for panic and posttraumatic stress disorders: a pilot randomized control trial (高照度光によるパニック障害・PTSD 認知行動療法増強作用の検討)		
<p>【目的】内因性光感受性網膜神経節細胞（intrinsically photosensitive retinal ganglion cell: ipRGC）により受容される高照度光は、概日リズム同調機序を介して概日リズム睡眠・覚醒障害に対する治療効果を有するだけでなく、気分調整機序を介して気分障害に対する治療効果も有することが知られている。さらに近年、高照度光は上記とは異なる神経学的機序を介して記憶の記録や固定化を促進することが明らかにされつつあり、恐怖記憶の消去促進に寄与する可能性も示唆されている。本研究では、恐怖記憶の処理にかかわる神経回路の機能不全を病態として共有するパニック障害（PD: panic disorder）と心的外傷後ストレス障害（PTSD: posttraumatic stress disorder）において、曝露型認知行動療法の増強療法としての高照度光療法の有用性を検討した。</p> <p>【方法】14名のPDまたはPTSDと診断された患者において、曝露型認知行動療法中の高照度光（BL: bright light; 8000 [lux]）照射の効果を単盲検、低照度光（SL: sham light; 800 [lux]）対照無作為化比較試験にて評価した。曝露型認知行動療法のプロトコルは、PDでは曝露反応妨害法、PTSD患者では持続エクスポージャー法に基づき作成されたものを用いた。被験者は、曝露型認知行動療法のプロトコル開始時にBL群またはSL群に無作為に割り付けられた。隔週で実施される全12セッションの内、不快刺激曝露を受けるセッション（セッション3～11）中に、被験者は不快刺激曝露と同時に、割り付けられた照度で30分間の光照射を受けた。治療前後の重症度の評価には、状態不安と特性不安を個別に評価可能な自記式質問票であるState Trait Anxiety Index（STAI）とうつ状態の評価尺度である自己評価版Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale（MADRS-S）を用いた。各評価尺度は、曝露型認知行動療法全セッション実施前（治療前スコア）と最終セッション後（治療後スコア）で評価された。</p> <p>STAIにより評価された状態不安スコア（STAI-S）および特性不安スコア（STAI-T）の治療前後の変化（ΔSTAI）やMADRS-Sの治療前後の変化（ΔMADRS-S）は、治療前スコアから治療後スコアを差し引くことにより算出された。BL群とSL群間のΔSTAI、ΔMADRS-S各々における比較には、対応のない両側t検定を用いた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

また、 Δ STAI と Δ MADRS-S 間の関連について評価するにあたり、ピアソンの相関分析を用いた。

本研究は滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施された（28-015）。また、すべての被験者より本研究への参加について書面での同意を得た。

【結果】14名の被験者のうち6名がBL群、8名がSL群に割り付けられた。割り付け後、BL群より1名、SL群より3名が脱落したため、解析には各群5名の計10名の被験者のデータが用いられた。BL群の Δ STAI-SはSL群よりも有意に大きかった（ $t(8) = 2.41, p = 0.0426$ ）。しかしながら、 Δ STAI-Tでは、BL群とSL群の間で有意差は認められなかった（ $t(8) = 1.38, p = 0.205$ ）。被験者は臨床的な診断には至らなかったものの、MADRS-Sの治療前スコアは、軽度から中等度の抑うつ重症度を示した。また、BL群の Δ MADRS-SはSL群と比較し、有意に大きかった（ $t(8) = 2.78, p = 0.0239$ ）。さらに、 Δ STAI-Sと Δ MADRS-S間で有意な正の相関を認めた（ $r = 0.730, p = 0.0140$ ）。両群において明らかな有害事象の発生は認めなかった。

【考察】本研究結果は、高照度光がPDおよびPTSDに対する曝露型認知行動療法の臨床効果を高める可能性を示唆する。高照度光の影響がSTAI-Tではなく、STAI-Sで有意であることは、脅威または不安への元来の脆弱性より現在の恐怖の軽減に対して作用することを示唆する。不快刺激曝露による治療効果は、恐怖記憶への馴化に準じた、病的な心的反応の消去プロセスを促すことでもたらされると考えられている。よって、不快刺激曝露中に照射される高照度光がもたらすSTAI-Sの有意な減少は、このような消去学習のプロセスが促進されたことに起因する可能性がある。また、BL群はSL群と比較し、MADRS-Sスコアによって示される抑うつ重症度に有意に大きな改善を認め、STAI-Sによって示される状態不安の重症度の改善度と正の相関を示した。気分障害に対する高照度光療法のプロトコルと大きく異なる戦略で抑うつ重症度の改善が得られたことは、PDおよびPTSD患者においては高照度光による恐怖消去学習の促進機序が気分調整とは異なる神経学的機序で生じることを示唆すると同時に、不安症状だけでなく並存する抑うつ症状改善効果も有する可能性が示唆される。

【結論】高照度光療法は、PDおよびPTSD患者に対する曝露型認知行動療法との併用において、効果的かつ安全性の高い増強療法であることが示唆された。高照度光は、曝露型認知行動療法中の恐怖消去のプロセスを促進し、病態連続性が推測される不安症状と抑うつ症状の両者の軽減をもたらさしめる。（1930字）

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	875	氏名	河村 葵
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では恐怖記憶の処理にかかわる神経回路の機能不全を病態として共有するパニック障害 (panic disorder: PD) と心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder: PTSD) において、曝露型認知行動療法の併用療法としての高照度光療法の有用性について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 高照度光増強療法の併用は、PD 及び PTSD 患者における脅威または不安への元来の脆弱性を軽減しなかったが、現在の不安を有意に軽減した。2) 高照度光増強療法の併用は、PD 及び PTSD 患者における抑うつ症状の軽減をもたらした。3) 曝露型認知行動療法中の高照度光療法の併用による明らかな有害事象は認めなかった。 <p>以上から、高照度光療法は、PD 及び PTSD 患者に対する曝露型認知行動療法との併用において、効果的かつ安全性の高い増強療法であることが示唆された。その臨床効果は、睡眠・覚醒リズムに影響を与えなかったことから、概日リズム障害や気分障害に対する既存の高照度光療法とは異なる作用機序 (曝露型認知行動療法中の恐怖消去のプロセスの促進) によりもたらされると考えられた。</p> <p>本論文は、PD、PTSD 治療における新たな治療戦略を提言したものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 591 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 2年 1月 28日)</p>			