

# 気分障害に対する時間生物学的治療の有効性と 治療反応予測因子の開発

鈴木 正泰<sup>✉</sup>

日本大学 医学部 精神医学系 精神医学分野

## 1. はじめに

この度は、第 16 回日本時間生物学会奨励賞（臨床・社会部門）を賜りまして誠に有難うございます。大変名誉ある賞を受賞でき光栄であるとともに、身の引き締まる思いです。

これまで私は、うつ病や双極性障害（躁うつ病）などの気分障害に対する時間生物学的治療の研究に従事してきました。本稿では、私がこの領域の臨床研究に従事するに至った経緯とともに、一連の研究で得られた成果についてご紹介させていただきます。

## 2. 研究活動の原点

私は、2002 年に医師となり、直ちに精神科を専攻しました。2 年間の臨床研修ではあらゆる精神疾患の症例を経験しましたが、その中で最も興味を惹かれたのは双極性障害でした。私が研修をしていた 2000 年代初頭は、双極性障害患者の気質（temperament）に関する研究が 1 つのブームになっており、その特徴として創造性の高さに注目する研究者がいました。学生時代、音楽や美術が好きで、創造性と精神病理との関連に興味をもったことから精神医学を志したこともあり、私はすぐにこの疾患に心を惹かれました。

その後、多くの双極性障害患者の臨床に携わる中で、疾患の周期性にも関心を持つようになりました。双極性障害では、気分が高揚し活動的となる躁状態と理由もなく塞ぎ込む抑うつ状態が繰り返し出現します。季節性を伴う患者も多く、躁状態は夏に出現しやすく、抑うつ状態は冬に出現しやすいことが知られています。また、双極性障害の女性では、同じく周期性に症状が出現する月経前不快気分障害の合併率が高いことも報告されています。このようなことから、リズムに関連した何らかの問題がこの疾患の病態のコアな部分にはあるのではないかと漠然と考えるようになりました。

## 3. 双極性障害治療の課題と新世代断眠療法との出会い

双極性障害の急性期治療の中心は薬物療法です。躁状態は比較的薬物療法に反応しやすいのですが、抑うつ状態は薬物に反応しにくく、治療に難渋することが少なくありません。重症例については、脳を電氣的に刺激しけいれん発作を誘発する電気けいれん療法（近年は筋弛緩薬を投与し脳波上のみでけいれん波を誘発する修正型電気けいれん療法が主流）の有効性が確立しており広く普及しています。しかし、中等症以下の症例については確立した治療法はなく、現在も種々の薬物を組み合わせたり、精神療法を強化するなどして手探りで治療が行われています。抑うつ状態の遷延によって休職期間が長期化する患者も珍しくなく、何か良い治療法はないかと考えていたところ、2011 年に転機が訪れました。

京都で世界睡眠学会が開催され、そこで気分障害の時間生物学的治療の第一人者である Francesco Benedetti 先生の講演を聴く機会がありました。以前より、夜間を眠らないで過ごすことにより抑うつ症状を改善する断眠療法については興味をもっていましたが、実施方法の詳細が分からず実践したことはありませんでした。講演の中で Benedetti 先生は、断眠療法の弱点であった効果の持続性の問題を克服するために、高照度光療法と炭酸リチウムを併用する新しい治療プロトコルを紹介され、断眠療法は日常臨床で使用可能なレベルまで来たことを強調されていました。

断眠と高照度光を用いた生体リズム操作による治療は、双極性障害の病態に何かしらのリズムの異常を想定していた私には大変魅力的に映りました。講演後、内山真先生に Benedetti 先生を紹介して頂き、実際の治療を見せて欲しいと早速お願いしました。

✉ suzuki.masahiro94@nihon-u.ac.jp

#### 4. 時間生物学的治療の実践と課題

翌年の2012年、私はミラノにある San Raffaele 大学に1ヶ月滞在し、断眠療法の実施法について学びました。患者さんの多くは英語を話さないため、診察の見学の際には英語が堪能な若手医師が通訳をしてくれました。同大学が開発した1週間の治療プロトコルでは、断眠の抗うつ効果を強化するために、1日おきに3回全断眠（夜間を全く眠らないで過ごす）を行います（図1）。また、初回断眠時より抗うつ効果維持のために高照度光療法を毎朝30分行います（図2）。私も患者さんと同じプロトコルで1週間を過ごしてみようと思いましたが、初回断眠夜の午前3時頃には耐えがたい眠気に襲われギブアップしてしまいました。不眠が高率に生じる病態でこそ実施可能な治療であることを実感するとともに、自分の睡眠・覚醒リズムが極めて安定していることを強く認識した瞬間でした。

その後、日本で彼らの治療プロトコルを自分の担当している薬剤治療抵抗性の双極性および単極性のうつ病患者に実施したところ、6割以上で反応を認め、

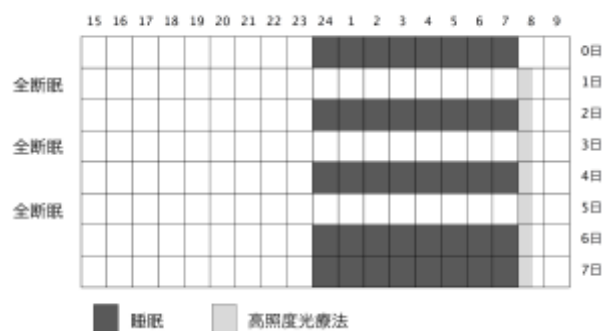


図1 新世代の断眠療法プロトコル。1日おきに計3回全断眠を行い、初回断眠時から高照度光療法（10,000ルクス）を7日間行う。



図2 San Raffaele 大学病院の光療法室（左）。日本大学ではより確実に十分な光量を網膜に照射できるウェアラブル型照射器を現在は使用している（右）。

新世代の断眠療法は気分障害の新たな治療選択肢になるのではないかと期待に大きく胸が膨らみました。しかし、実際に自分で実施してみたことで課題も見えてきました。断眠は極めてシンプルな介入ですが、患者、治療者双方にそれなりの負担がかかります。断眠中、患者は読書やDVD鑑賞などをして過ごしますが、時折スタッフが様子を見に行き、眠気の訴えがある場合には積極的に声かけをしたり、ストレッチを促したりします。元々服用していた睡眠関連の処方薬を中止することで、大部分の患者は覚醒を維持することができますが、あらい難い眠気を訴える患者も時折います。そのような患者については、スタッフが付き添い、院内の散歩に連れ出したりします。反応率6割というのは、精神科の治療法の中ではかなり高い数字ですが、このような手間と負担がかかる以上、好適症例を的確に選択できることが臨床応用の上では必要と感じました。

#### 5. 治療効果の検証

日本で断眠療法の症例をコツコツと集積し、有効性と課題が掘りだしてきた2015年、幸運にも大学の海外派遣研究員として再び San Raffaele 大学へ行く機会を得ることができました。2012年に訪問した際は研修生という立場でしたが、今回は1年間ということで、客員研究員として研究室のメンバーに加わることができます。妻と当時小学2年生の息子を置いての単身留学でしたが、気分障害の時間生物学的治療を牽引する世界的機関で研究活動ができることに心を躍らせました。

渡伊後、始めに行ったのが前述の断眠療法プロトコルの有効性を改めて多数例で検証することでした。留学生生活を開始した翌日には、2002年～2015年の間に

同治療を受けた 200 名以上の膨大なデータを手渡されましたが、データシートの項目は全てイタリア語で記載されています。不足している情報もあり、診療録を当てる必要がありましたが、当然そちらもイタリア語で書かれています。手の空いていそうな研究室のメンバー（多くは心理学の PhD student）を見つけては、これはどういう意味かと尋ね、少しずつ必要なデータを収集していきました。嫌な顔一つせずいつも丁寧に教えてくれたメンバーには大変感謝しています。日本語で行なった場合の倍くらいの時間を費やしましたが、ようやくデータシートが完成し解析の準備が整った時の達成感は、日本では味わえないものでした。

データの解析は数日で完了しました。前述の断眠療法プロトコルで治療された 220 名の薬剤治療抵抗性双極性うつ病のうち、67.7%が治療終了時点で反応（50%以上の改善）を示し、54.4%が寛解（ほぼ症状がない状態）に至っていました<sup>1</sup>。通常、抗うつ薬治療では効果発現まで数週間を要しますが、この治療プロトコルでは治療開始から 1 週間で上記の反応・寛解率が得られます。新世代の断眠療法は、即効性の面でも極めて優れていることが改めて明らかになりました（図 3）。

これまで断眠の双極性障害への施行については、躁転（うつ状態から躁状態への移行）のリスクが指摘されてきました。そのため、この治療プロトコルでは、その予防および断眠の抗うつ効果の維持のために気分安定薬である炭酸リチウムを全例で投与します。こうすることにより、躁転率も 1.4%まで下げられることが明らかとなりました<sup>1</sup>。

## 6. 治療反応予測因子の開発

先にも述べた通り、患者にも治療スタッフにもそれなりの負担がかかる断眠療法を広めるためには、事前に好適症例を選択できる必要があると強く感じていました。そのため、留学中には治療反応予測因子に関する研究も行いました。

うつ状態においては客観的重症度と主観的重症度との間にしばしば乖離が生じることが知られています。自身の病状の過小評価は生物学的要因の強いうつ病（内因性うつ病）で生じやすく、過大評価は性格的要因の強いうつ病（神経症性うつ病）で生じやすいと考えられています。現在、気分障害の分類は横断面の症候に基づいて行われるため、内因性、神経症性といった病因論的分類はあまり用いられなくなりましたが、断眠療法研究が開始された当初の 70 年代はまだこのような分類が用いられていました。この頃の文献

を当たると、断眠への反応は神経症性よりも内因性うつ病で高いことが記されており<sup>2</sup>、重症度の主観・客観の乖離から内因性の特徴を定量化する指標を開発することができれば、治療反応を予測できるのではないかと考えました。

この指標の開発にあたっては、日常診療での活用を意識し、実臨床で広く用いられている客観的評価尺度（ハミルトンうつ病評価尺度：HDRS）と主観的評価

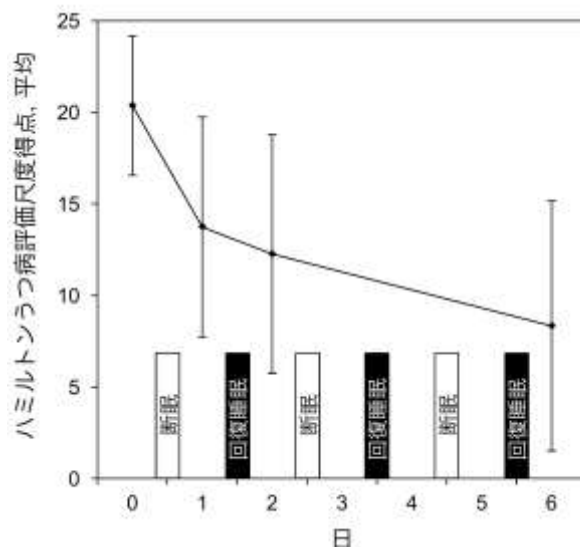


図 3 新世代の断眠療法プロトコルにて治療された 220 名の双極性うつ病患者の抑うつ症状の変化。治療終了時（6 日目）には抑うつ症状の得点が治療開始時の半分以下になる。

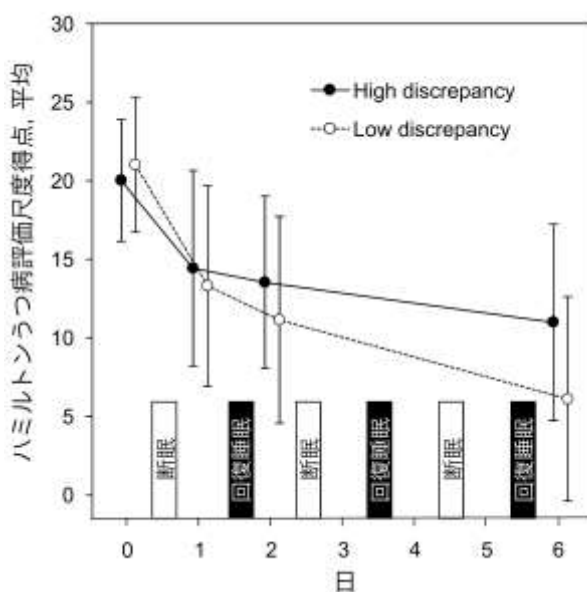


図 4 重症度に関する主観-客観の乖離スコア（HDRS-BDI discrepancy score）を二分した際のそれぞれの群の断眠療法への反応。自身の病状を一定以上に過大評価する神経症性うつ病の特徴を有する患者（high discrepancy 群）はそうでない患者（low discrepancy 群）に比べ、4 倍治療に反応しにくかった。

尺度（ベックうつ病調査票：BDI）を利用しました。これらの重み付けを同等にする補正を加え、両者の差分から重症度の主観・客観の乖離を点数化する HDRS-BDI discrepancy score を考案し、臨床効果との関連を 149 名の双極性うつ病で検討しました。その結果、自身の病状を一定以上に過大評価する神経症性うつ病の特徴を有する患者はそうでない患者に比べ、4 倍治療に反応しにくいことが明らかとなりました（図 4）<sup>3</sup>。HDRS-BDI discrepancy score は簡便かつ非侵襲的に評価できることから、実臨床の場で好適症例を選択するのに有用な指標になると考えられました。

### 7. 重症度の主観・客観の乖離とクロノタイプ との関連

うつ状態における重症度の主観・客観の乖離については、これまで心理学的側面から説明が試みられてきましたが、生物学的背景についてはほとんど検討されることがありませんでした。私は、この乖離が朝方・夜型時間特性、いわゆるクロノタイプに関連する遺伝子多型の影響を受けている可能性があると考え、その検討も行いました。

近年、クロノタイプは、精神的特性にも影響することが示されています。健常者においては夜型指向性が強いほど抑うつ状態を来しやすいことが知られています<sup>4</sup>。また、うつ病患者においても夜型の患者の方が、朝方の患者よりも物事を悲観的に捉えやすいことが報告されています<sup>5</sup>。重症度の主観・客観の乖離も自身の病状をどのように捉えるかという認知の問題によって生じていると考えていたことから、夜型・朝方時間特性に関連する遺伝子多型がこの乖離に関連

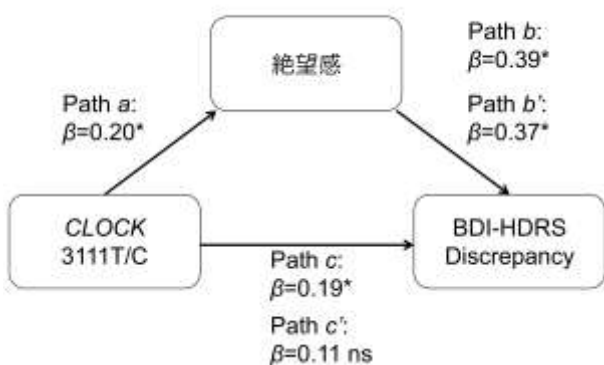


図 5 CLOCK 3111T/C 多型と HDRS-BDI discrepancy score との関係にどのような認知（物事の捉え方）が介在しているかを媒介分析（bootstrap 法）にて検討した。夜型指向性を示す C キャリアの双極性うつ病患者は、そうでない患者に比べ、絶望感が生じやすく、それによって自身の病状を過剰に評価することが明らかになった。

している可能性があると考えました。そこで、夜型のクロノタイプに関連する遺伝子多型（*CLOCK* 3111T/C）<sup>6</sup>と HDRS-BDI discrepancy score との関連を検討したところ、夜型指向性を示す C キャリアの双極性うつ病患者は、そうでない患者に比べ、絶望感が生じやすく、それによって自身の病状を過剰に評価することが明らかとなりました（図 5）<sup>7</sup>。

この結果は、睡眠・覚醒の概日リズム特性に関連する分子機構が、気分障害における絶望感や主観の重症感という精神的特性にも影響することを意味し、精神疾患研究における時間生物学の重要性を示すものと考えられます。

### 8. 臨床経過の検討とそこから得られた作用機序仮説

1 日おきの 3 回の全断眠に高照度光療法を組み合わせた断眠療法プロトコルでは、初回断眠後直ちに寛解に至る患者がいる一方、断眠の施行ごとに段階的に回復する患者もおり経過は多様です。抗うつ薬治療においては、早期の治療反応性は良好な転帰を予測することが知られていますが、同様のことがこの治療プロトコルにおいても言えるかについては明らかにされていませんでした。そこで、先の 220 名のデータベースを用いて、初回断眠への反応性と最終転帰との関連について調査したところ、初回断眠への良好な反応は最終的な寛解を予測し、とくに断眠翌日の回復睡眠後に症状が改善することが治療の成否の上で重要であることが明らかとなりました<sup>1</sup>。この結果から、本治療の主たる抗うつ効果は回復睡眠によってもたらされている可能性が示唆されました。

うつ病では皮質機能の回復に関連した徐波睡眠が減少していることが知られており、本治療の抗うつ効果は断眠による睡眠圧の上昇と、それに続く回復睡眠時の徐波睡眠量の増加によってもたらされている可能性が考えられます。この研究で得られた知見は、恒常性維持機構の賦活を介した皮質機能の回復という新しいうつ病治療の可能性を示すものであり、創薬研究にも寄与する可能性があると考えられました。現在、簡易型睡眠脳波計を用いて、実際に徐波睡眠量と治療反応との間に直接的な関連が見出せるか検証しています。

### 9. 今後の課題と展望

これまでの一連の研究から、複数回断眠に高照度光療法を併用した新世代の断眠療法は、薬物治療抵抗性の双極性うつ病に対して安全かつ有効な治療法であることが明らかになりました。さらに、好適症例を選択

するための治療反応予測因子も開発できたことから、今後新たな治療選択肢として広く活用されることが望めます。しかし、断眠療法に限らず、気分障害に対する時間生物学的治療は臨床精神医学の領域ではまだまだマイナーな治療法であり、80年代に確立した季節性感情障害（冬季うつ病）に対する高照度光療法でさえ、日常診療で用いている施設は世界的にも多くありません。これまでに、学会発表や総説論文の執筆等を通して、その有用性や正しい知識の普及に国内外の研究者とともに努めてきましたが<sup>8,9</sup>、今後さらに広くアピールできればと考えています。

また、断眠療法については未だ不明な点が多く、その解明も重要な課題です。特に作用機序に関しては、これまでに様々な所見が報告されているものの、極めて迅速に発現する抗うつ作用の本質には未だ迫ることができていません。新世代の断眠療法の作用機序の解明は、気分障害の新たな病態生理の解明にもつながるものであり、今後その実態を明らかにできればと考えています。

## 10. おわりに

本稿で紹介した一連の研究成果は、多くの方々のご支援があって得られたものです。気分障害の病態について生体リズムの視点を与えて下さり、時間生物学の基礎からご指導頂きました内山真先生、イタリア留学中多大なるご指導を賜りました Francesco Benedetti 先生には厚く御礼申し上げます。また、これまで私の研究活動を支えて下さった日本大学医学部精神医学系の諸先生方、San Raffaele 大学のメンバーには深く感謝致します。

精神医学において時間生物学的治療を専門とする研究者は決して多くありませんが、今後この分野の研究がさらに活性化するよう、これまで以上に研究活動に邁進するとともに、今後も精神疾患研究における時間生物学の重要性を積極的に発信していく所存であります。

## 参考文献

1. Suzuki, M. *et al.* Does early response predict

subsequent remission in bipolar depression treated with repeated sleep deprivation combined with light therapy and lithium? *J. Affect. Disord.* **229**, 371-376 (2018).

2. Vogel, G. W., Thurmond, A., Gibbons, P., Sloan, K. & Walker, M. REM sleep reduction effects on depression syndromes. *Arch. Gen. Psychiatry* **32**, 765-777 (1975).
3. Suzuki, M. *et al.* Discrepancy between subjective and objective severity as a predictor of response to chronotherapeutics in bipolar depression. *J. Affect. Disord.* **204**, 48-53 (2016).
4. Hirata, F. C. *et al.* Depression in medical school: the influence of morningness-eveningness. *Chronobiol. Int.* **24**, 939-946 (2007).
5. Muller, M. J., Olschinski, C., Kundermann, B. & Cabanel, N. Patterns of self-reported depressive symptoms in relation to morningness-eveningness in inpatients with a depressive disorder. *Psychiatry Res.* **239**, 163-168 (2016).
6. Benedetti, F. *et al.* Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **144B**, 631-635 (2007).
7. Suzuki, M. *et al.* CLOCK gene variants associated with the discrepancy between subjective and objective severity in bipolar depression. *J. Affect. Disord.* **210**, 14-18 (2017).
8. Dallaspezia, S., Suzuki, M. & Benedetti, F. Chronobiological Therapy for Mood Disorders. *Curr. Psychiatry Rep.* **17**, 95 (2015).
9. Benedetti, F. *et al.* Evidence for the Efficacy of Bright Light Therapy for Bipolar Depression. *Am. J. Psychiatry* **175**, 905-906, (2018).