

日常生活における光曝露環境と双極性障害の病状との関連

江崎 悠一[✉]

桶狭間病院藤田こころケアセンター, 藤田医科大学医学部 精神神経科学講座

1. はじめに

この度は2020年度の日本時間生物学会学術奨励賞を受賞させて頂き誠にありがとうございます。このような栄誉ある賞を頂いたことを心より光栄に感じております。

これまで私は、日常生活における光曝露が精神疾患や睡眠疾患の病状にどのような影響を与えているのかをテーマに研究を行ってきました。2017年からは、日常生活光曝露と双極性障害の病状との関連におけるコホート研究 (Association Between the Pathology of Bipolar Disorder and Light Exposure in Daily Life cohort study : APPLE コホートスタディ) を継続的行っています。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、APPLE コホートスタディで得られた成果についてご紹介させていただきます。

2. 研究活動開始までの経緯

私は、2007年に藤田保健衛生大学（現在の藤田医科大学）を卒業後、2年間の臨床研修を経て、母校の精神科に入局しました。精神科に入局した当時は、研究に対する興味や関心は乏しく、精神保健指定医や専門医の資格を取ることが第一の目標であり、資格を取った後は精神病院でのんびりと余生を過ごそうと漠然と考えていました。転機が訪れたのは2014年の日本睡眠学会で平城京スタディとの出会いです。平城京スタディとは、奈良県立医科大学の大林賢史先生（第12回学術奨励賞の受賞者）と佐伯圭吾先生が行った、1000名以上の健常高齢者を対象とした光や温度などの住環境や生活習慣が健康に及ぼす影響を調査した大規模前向きコホート研究です¹。私は以前より光曝露による人体への影響について漠然と興味を抱いていましたが、平城京スタディに出会ったことでより強い関心を頂くようになりました。私は平城京スタディのことがもっと知りたいと思うようになり論

文を読み込むようになりました。読み始めは、わからない英単語が多く、統計解析手法もほとんど理解できず四苦八苦しながら少しずつ前に進んでいる感じでした。何本か論文を読んで理解できたことは、日常生活光曝露を実測した研究は世界でもほとんど行われていないこと、日常生活の光は人体に様々な影響を及ぼしている可能性があることでした。私は論文を読む中で、双極性障害患者は光曝露の影響を強く受けているのではないかと考えるようになりました。双極性障害は、うつ状態と躁状態が繰り返し出現する慢性精神疾患であり、概日リズム異常や睡眠障害もしばしば指摘されています。治療法は、薬物療法と精神療法が主体ですが、人工的な高照度の光を浴びる高照度光療法がうつ症状を改善させることや、夜間完全な暗室を維持する暗闇療法が躁状態を改善させるなどの報告があります。以上の経緯から、日常生活光曝露が双極性障害の病状と密接に関連しているという仮説を立て研究計画をたてることとなりました。

3. APPLE コホートスタディ開始からデータコレクションまでの道のり

私がAPPLE コホートスタディを立ち上げ、200名を超える双極性障害患者のデータコレクションを行う道のりは、今思えば非常に険しい道のりだったと思います。APPLE コホートスタディは、桶狭間病院（精神病院）を主体として行われました。おそらく、多くの研究は大学病院で行われており、精神病院が主体の研究は稀だと思います。最初の壁は、照度計をどのように調達するかでした。その当時、私は研究費がなく、大学から照度計を借りることもできなかったために、自費で購入することを検討していました。しかし、桶狭間病院の病院長である藤田潔先生に照度計を自分で購入して研究を行う旨を伝えたところ、「水臭いことを言うな！病院で購入するから頑張って研究をやりなさい！」と予想外の返

✉ esakiz@fujita-hu.ac.jp

答を頂き、照度計を3台購入してもらいました。私は藤田先生にとっても感謝をし、この研究はもう後には引けないと覚悟を決めた瞬間でした。何とか照度計を準備したのち、ようやくデータコレクションに入ることができました。データコレクションで特に大変だったことは、私自身が照度計の機器の回収を患者さんの自宅や職場まで取りに行ったことです。照度計の測定期間は1週間であり、機器を効率よく回すために患者さんには2週間以内の返却をお願いしていました。しかし、状態が安定している患者さんの中には1か月おきの受診の人もしばしばおり、2週間以内に病院に返却できない患者さんもいました。いろいろと考えた結果、返却できない患者さんの機器は私が自分で回収するという結論に至りました。機器の回収で最も辛かったことは、自家用車で高速道路を使用して片道1時間半(他県)かけて機器回収を行った際に、その患者さんより機器の装着が不快でほとんど装着できなかつたと知らされた時です。その時に泣きそうになりながら病院に戻ったことは、今となってはいい思い出です。

以上のように想像を絶する過酷な作業の連続でしたが、私の一番の心の支えは平城京スタディでした。平城京スタディは大林先生と佐伯先生がほぼ2人で1000以上の被験者をリクルートしており、多大な功績を残しています。したがって、私はどんなに苦勞をしてでも200人は集めるという確固たる決意がありました。また、症例を集めることができればきっと面白い結果が得られるに違いないと、根性で乗り切りました。

4. APPLE コホートスタディの概要

ここからはAPPLEコホートスタディの研究の概要及び研究成果の報告となります。研究の概要は、218名の外来通院中の双極性障害患者を対象に、外来診察にてアンケート用紙の記入と心理評価を行いました。その後、自宅にて連続7日間、アクチグラフィと呼ばれる腕時計型の機器(図1A)を就寝中も含めて24時間装着してもらい、日中光照射度、身体活動量、及び睡眠を評価し、さらに置き型照度計(図1B)を寝室に設置してもらい就寝から起床までの夜間光照射度を評価しました。以下は、APPLEコホートスタディから得られた結果となります。

5. 日中光曝露とうつ症状との横断的関連

181名の双極性障害患者に対する横断分析として、説明変数を日中光曝露、目的変数をうつ症状とした多

変量ロジスティック回帰分析を行いました²。日中光曝露はアクチグラフィにて客観的に測定し、起床から就寝までの間の平均日中光照射度と1000ルクス以上時間の三分位数を算出しました。うつ症状はモンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度を使用して評価し、総得点8点以上を「うつ状態」と定義しました。平均日中光照射度三分位が最も大きい群は、最も小さい群と比較してうつ状態のオッズ比が有意に低下しました(オッズ比0.33、95%信頼区間0.14-0.75)。この関連は年齢、雇用状態、双極性障害の発症年齢、躁症状、就寝時刻、そして日中の身体活動量と独立していました。同様に、1000ルクス以上時間三分位の最も長い群は最も短い群と比較してうつ状態のオッズ比が有意に低下しました(オッズ比0.42、95%信頼区間0.18-0.93)。以上の結果より、日常生活における日中光曝露量の増加はうつ症状の減少と関連することが明らかにしました。

6. 夜間光曝露と躁症状との横断的関連

184名の双極性障害患者に対する横断分析として、説明変数を夜間光曝露、目的変数を躁症状とした多変量ロジスティック回帰分析を行いました³。夜間光曝露は置き型照度計を使用して客観的に評価し、就寝から起床までの平均光照射度を算出し、3ルクスをカットオフ値とした2群にて比較しました。躁症状はヤング躁病評価尺度にて評価し、総点数5点以上を「躁状態」と定義しました。夜間光を浴びている群(平均夜間光照射度 ≥ 3 lux)は光を浴びていない群(平均夜間光照射度 < 3 lux)と比較して、躁状態のオッズ比が有意に高い結果となりました(オッズ比2.15、95%信頼区間1.15-5.46)。この関連は、双極性障害の亜型、うつ症状、睡眠時間、身体活動量とは独立していました。以上の結果より、就寝中の夜間光曝露量の増加は躁症状と関連することが明らかになりました。

7. ブルーライトカット眼鏡装着による睡眠・概日リズムへの影響

43名の双極性障害患者に対するブルーライトカット眼鏡の装着による睡眠・概日リズムへの影響のプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験を行いました⁴。ブルーライトカット眼鏡は530nm以下の波長をほぼ100%遮断する眼鏡を使用し(図2A)、プラセボ眼鏡は紫外線のみをカットする眼鏡を使用しました(図2B)。被験者は割り付けられた眼鏡を2週間、夜の8時から就寝直前まで毎日装着するように指示されました。睡眠の質はVisual Analog Scale、概日リズム



(A)



Actiwatch Spectrum Plus;
Respironics Inc., PA, USA

(B)



LX-28SD; Sato Shoji Inc.,
Kanagawa, Japan

図1. APPLE コホートスタディで使用したアクチグラフィ (A) と置き型照度計 (B)。

(A)



ブルーライトカット眼鏡
山本光学, No. 360S UV Orange, 大阪, 日本

(B)



プラセボ眼鏡
山本光学, No. 331, 大阪, 日本

図2. ブルーライトカット眼鏡 (A) とプラセボ眼鏡 (B)。

は朝型夜型質問票を使用して評価し、治療前と治療後の差を評価しました。Visual Analog Scale を使用して評価した睡眠の質はブルーライトカット眼鏡の群とプラセボ眼鏡の群で有意な差を認めませんでした。一方で、朝型夜型質問票を使用した概日リズムに関して、ブルーライトカット眼鏡の群はプラセボ眼鏡の群と比較して明らかに朝型にシフトしました。以上の結果より、就寝前にブルーライトカット眼鏡を装着することは双極性障害患者の概日リズムを前進させることを明らかにしました。

8. その他の研究報告

APPLE コホートスタディから得られたその他の研

究成果として、寝る前及び就寝中の夜間光曝露が睡眠の質の悪化と関連していること^{5,6}、就寝中の寝室光曝露が肥満と関連していること⁷、夜型クロノタイプが自傷行為と関連することを明らかにしました⁸。

9. おわりに

とりとめのない個人的な話が中心になってしまいましたが、このような個人的な話題を歓迎して下さる雑誌は少なく、これから研究を始めようと考えている若手の研究者の方々に少しでもリアルな現状を知ってもらえたらと思い執筆しました。APPLE コホートスタディは2021年5月でデータコレクションが終了となりゴールまであと一息のところまで来ました。

まだ研究は終了していませんが、人生で一番おもしろい時間を過ごすことができたというのが私の実直な感想です。私にとって研究成果は副産物であり、自分のやりたいことを100%でき、様々な人たちと出会えたことが一番の成果だと思っています。今後、この成果を社会に還元していくことが私の次の使命だと思っています。

最後にはなりましたが、大学院生の頃より変わらずご指導してくださる北島剛司先生、研究の機器や場所を快く提供して下さった藤田潔先生、統計解析のアドバイスだけでなく精神的な側面も支えて下さった大林賢史先生と佐伯圭吾先生には厚く御礼申し上げます。またこれまで研究活動を支えて下さった桶狭間病院のスタッフ、研究を協力して下さった患者さんには深く感謝致します。

参考文献

1. Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., Okamoto, N., Tomioka, K., Nezu, S. *et al.* Positive effect of daylight exposure on nocturnal urinary melatonin excretion in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 4166-4173 (2012).
2. Esaki, Y., Kitajima, T., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K. & Iwata, N. Daytime light exposure in daily life and depressive symptoms in bipolar disorder: A cross-sectional analysis in the APPLE cohort. *J. Psychiatr. Res.* **116**, 151-156 (2019).
3. Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. Association between light exposure at night and manic symptoms in bipolar disorder: cross-sectional analysis of the APPLE cohort. *Chronobiol. Int.* **37**, 887-896 (2020).
4. Esaki, Y., Takeuchi, I., Tsuboi, S., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive blue-blocking glasses for the treatment of sleep and circadian rhythm in patients with bipolar disorder. *Bipolar. Disord.* **22**, 739-748 (2020).
5. Esaki, Y., Kitajima, T., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K. & Iwata, N. Light exposure at night and sleep quality in bipolar disorder: The APPLE cohort study. *J. Affect. Disord.* **257**, 314-320 (2019).
6. Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. Effect of evening light exposure on sleep in bipolar disorder: A longitudinal analysis for repeated measures in the APPLE cohort. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 4867420968886 (2020).
7. Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. Bedroom light exposure at night and obesity in individuals with bipolar disorder: A cross-sectional analysis of the APPLE cohort. *Physiol. Behav.* **230**, 113281 (2021).
8. Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., Fujita, K., Iwata, N. & Kitajima, T. Higher prevalence of intentional self-harm in bipolar disorder with evening chronotype: A finding from the APPLE cohort study. *J. Affect. Disord.* **277**, 727-732 (2020).