

双極性障害と概日リズム睡眠障害の関連ならびに 時間生物学的治療介入の再発予防効果の検討

高江洲 義和[✉]

杏林大学 医学部 精神神経科学教室

1. はじめに

この度は2019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。

私が概日リズム障害の研究を本格的に始めたのは2014年頃で、主に双極性障害と概日リズム障害に関する臨床研究を行ってきました。私は元々それほど研究には興味がなく、臨床を中心に精神科医として働いておりましたが、様々な先生方との出会いの中から、日常臨床を行いながらできる研究、日常臨床に還元できる研究を目標に研究活動を行ってきました。私の行ってきた一連の研究と得られた成果についてご紹介させて頂きたいと思っております。

2. 恩師との出会い

私は大学を卒業後、研修期間等を経て、精神科医として母校の精神科の医局に入局しました。当時は研究に対する興味や関心はそれほど高くなく、精神保健指定医や専門医をとってそろそろ大学の医局を辞めようかと考えていました。転機がおとずれたのは2010年頃でした。当時精神科医局寄付講座の睡眠学講座の井上雄一教授と駒田陽子准教授と出会い、井上雄一先生より睡眠の研究のお誘いを受けました。当初は私には到底研究などできるとは思えず、不安な気持ちで睡眠の研究を始めたことを記憶しています。私の不安な気持ちを取り払い、何とか研究を進めていけたのは、右も左もわからない臨床医の私に、研究の基本的な事から手取り足取り丁寧なご指導をしてくださった駒田陽子先生の存在でした。現在は多くの大学院生を指導する立場となった私があの当時を振り返って、駒田先生がいかに私に対して丁寧に、献身的に、根気強くご指導して下さっていたかを身に染みて感じており、駒田先生の存在がなければ研究者としての今日の私はいなかったと改めて感謝しております。

3. 双極性障害と概日リズム研究

研究を始めて数年が経ち、井上先生や駒田先生のご指導のおかげで私はいくつか睡眠の研究を行い睡眠時無呼吸症候群とパニック障害の研究テーマで2012年に医学博士も取得しました¹。その後も井上先生から研究テーマを与えて頂き、一年間に1~2本程度の研究成果を国際誌に投稿するようになりました。その頃には睡眠医学や時間生物学に強く興味を抱き、研究も楽しいと感じるようになりました。ただ、今その当時を振り返ると、何となく言われた研究をやって少しずつ慣れて行ってだけで、本当に真摯に研究とは向き合っておらず、どこか惰性で研究を続けていました。その気持ちが上司である井上先生に見抜かれて、2014年頃に私の研究に対する態度を厳しく注意されました。自分できちんとテーマを見つけて研究を立案からできるようになり、自分の専門分野を確立するようにと指導されました。

2014年に初めて真剣に研究と向き合い自分の本当の専門分野を確立させようと考えた時に、私は臨床に基づく臨床研究者であることを重視していたため、目の前の臨床から研究テーマを考えました。その当時私は概日リズム睡眠・覚醒障害を中心とした睡眠外来で診療を行っており、多くの概日リズム睡眠・覚醒障害の患者さんを診察していました。精神科医療機関から紹介される患者さんが多く、元々統合失調症やうつ病などの診断名がついており、概日リズム睡眠・覚醒障害を併存するような患者さんが多く存在していました。外来診療を行っている時に私はある一つの傾向に気が付きました。精神科から紹介される患者さんで双極性障害と診断されている患者さんが圧倒的に多いということを感じました。井上先生に相談したところ、「確かにそうかもね、大川先生に聞いてみたら？」と助言を受けました。大川匡子先生に同様の相談をしたところ、「そうだと思いますよ。調べてみたらいいんじゃないですか？」と言われたため、早速 pubmed で検索をしてみました。「bipolar」「circadian rhythm」という検索ワードで調べてみたら

[✉] takaesu@ks.kyorin-u.ac.jp
時間生物学 Vol. 26, No. 1 (2020)

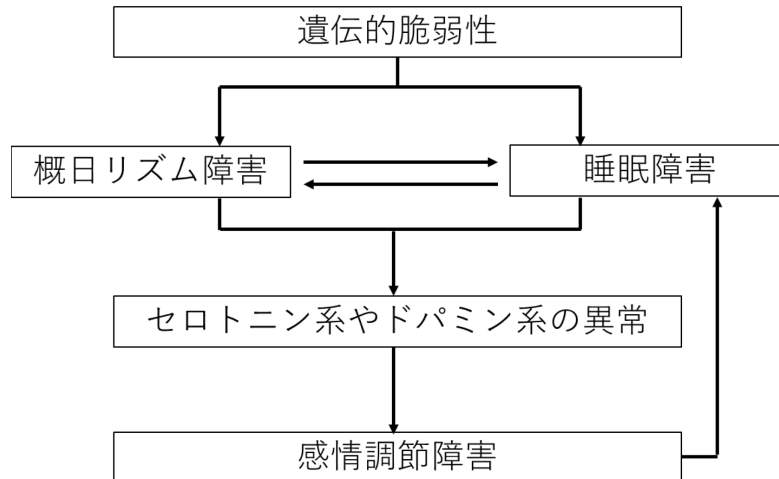


図 1. 双極性障害の概日リズム仮説
 双極性障害の病態に概日リズム障害が密接に関連しているという概日リズム仮説が提唱されている
 (文献 2 より改訂引用)

数百件の論文が検索されました。一つ一つ調べてみたら、近年の研究を中心に双極性障害の病態に概日リズム障害が密接に関連していることを報告している研究が多く見つかり、私は「これだ」と思い、自分の研究テーマにしよう決めました² (図 1)。

4. 双極性障害と概日リズム障害の臨床研究

自分の中で研究テーマが決まりましたが、実際どのような臨床疑問を設定してどのような方法でその答えを導くかを考える必要がありました。井上先生や駒田先生と相談して、まずは自分の大学病院の精神科外来に通院している双極性障害の患者さんにどの程度概日リズム睡眠・覚醒障害が併存しているかを調査するところから始めました。当時の私の所属していた大学病院の精神科外来には 2000~3000 人の精神疾患の患者さんが通院しており、その中で双極性障害の診断がついている患者さんを抽出するところから始めました。この作業は実際にはかなり大変な作業で、当時の精神科外来には患者さんのデータベース等はなかったため、15 人ほどいる外来医一人一人に患者さんの診断名を聞いて回ったり、診療録を全て調べたりする必要があり、かなりの時間と労力を要しました。結果として 300 人程度の双極性障害の患者さんが抽出され、研究の包含基準に該当し、同意が得られた約 100 名の患者さんを対象に面接を実施しました。患者さん一人当たり一時間以上時間をかけて症状を聴取したり、睡眠表を記録してもらったり地道な作業が続きました。半年ほどで全ての調査が終わり、結果的には約三分の一程度の双極性障害の患者さんに概日

リズム睡眠・覚醒障害の併存を認めました。この結果は私が予想していた併存率より多く、特筆すべき点は、有病率の高い睡眠・覚醒相後退型ばかりではなく、まれな概日リズム睡眠・覚醒障害と考えられている、不規則睡眠・覚醒リズム障害や非 24 時間睡眠・覚醒リズム障害が比較的多く含まれており、双極性障害と概日リズム障害の関連を示唆する研究となりました³。

5. 双極性障害とうつ病の鑑別診断補助としての概日リズム障害

一つ目の研究が終わり論文として投稿しましたが、それほど高い評価は受けませんでした。臨床研究においては目の前の臨床に還元できない結果はあまり評価されないのが当然の結果であったように思いますが、「双極性障害の患者に概日リズム睡眠・覚醒障害の併存率が高い」というだけでは臨床に直接生かせる情報にならず、科学的に考えても対照を置いていない研究であったため、論文の査読では対照となる集団が必要であると指摘をされました。そのため、私が次に考えた研究は、双極性障害とうつ病における概日リズム睡眠・覚醒障害の併存率を比較する研究でした。双極性障害とうつ病は共に類似したうつ状態を呈する疾患であり、精神科臨床において両者の早期での鑑別診断は容易ではありません。もし、概日リズム睡眠・覚醒障害が双極性障害の病態と関連しており、より特異的に双極性障害に併存するのであれば、双極性障害とうつ病の鑑別に一助になるのではないかと考え研究を開始しました。双極性障害の患者は前研究と同じサンプルを使用し、うつ病患者は年齢と性別

をマッチさせた対照として調査を実施しました。双極性障害の患者と同様の手順でうつ病患者も面接と睡眠表の記載から概日リズム睡眠・覚醒障害の併存率を調べました。結果としては概日リズム睡眠・覚醒障害の併存率はうつ病と比較して双極性障害で有意に高いということが示されました (33.4% vs 9.6%, $p < 0.001$)⁴。また、ロジスティック回帰分析による多変量解析の結果、概日リズム睡眠・覚醒障害の併存はその他の双極性障害の診断予測因子と同様に、双極性障害の診断と関連していることも示されました。この結果は事前の仮説を裏付けるものとなり、概日リズム睡眠・覚醒障害に着目することが双極性障害とうつ病の鑑別の糸口となることが示されました。

6. 概日リズム睡眠・覚醒障害の併存が双極性障害の臨床経過に与える影響

横断面で行った二つの研究に続けて、次に研究として考えたのが、概日リズム睡眠・覚醒障害の併存が双極性障害の臨床経過に与える影響についての検討でした。これは、臨床実感としては睡眠・覚醒リズムが乱れている双極性障害の患者さんでは症状が安定しにくく、再発・再燃も多いと感じていたため、それを縦断研究として検証する目的で研究を実施しました。前研究で用いた寛解期の双極性障害患者のサンプルを1年間前向きに追跡し、一か月毎に面接を実施し、抑うつ症状スケールと躁症状スケールを評価し、症状再燃のカットオフを超えるまでの期間を主要アウトカムとして生存曲線を描きました。この研究もとにかく労力がかかり、100例以上の双極性障害患者さんを全員、毎月1回30分以上面接評価して、それを12か月間継続しました。今思えばよくこんな大変な研究をやったなと思いますが、この頃には臨床研究に対する熱意が、研究を始めたころとは比べ物にならないくらい高まっていたため、研究を実施している当時はさほど苦に感じず、むしろ結果が出るのが楽しみだと感じながら研究を実施しました。研究結果は仮説通りであり、寛解期(ベースライン時点)に概日リズム睡眠・覚醒障害を併存している群では、併存していない群と比較して、症状再燃までの期間が有意に短いことが示されました ($\log \text{rank}: \chi^2 = 20.04, \text{df} = 1, p < 0.001$)。また、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果でも概日リズム睡眠・覚醒障害の併存は短い再燃期間に関連する有意な要因であることが示されました (Adjusted Hazard ratio = 1.89, 95% CI = 1.03 – 3.50, $p = 0.039$)⁵。この結果は双極性障害の寛解期における概日リズム睡眠・覚醒障害の併存がその後の症状再燃の危険因子となることを意味していますが、言い換えると

双極性障害の寛解期における概日リズム睡眠・覚醒障害に焦点を当てた治療がその後の症状再燃の予防に繋がるという可能性が示唆されたと言えると思います。

7. 双極性障害に対する時間生物学的治療の検討

上述のいくつかの観察研究から、双極性障害の病態に概日リズム障害は密接に関連しており、再発・再燃のリスクを高める要因であることが示されました。これは世界中の同様の研究結果と概ね一致しており、双極性障害の再発・再燃予防に時間生物学的治療が有用であることが示唆されています⁶ (図2)。近年、国際双極性障害学会のタスクフォースからも双極性障害に対する高照度光療法や断眠療法、暗闇療法といった時間生物学的治療が推奨されています。

しかしながら、国際双極性障害学会の推奨が出されたのと同時期に、我々が行った、双極性障害に対する高照度光療法の効果を検討した系統的レビューとメタ解析では相反する結果が示されました。我々は系統的レビューにより抽出された、双極性障害のうつ状態に対して行われた無作為化比較試験の結果を基にメタ解析を実施しました。メタ解析の結果としては双極性障害の抑うつ症状の寛解率は、高照度光療法と sham 治療と比較して有意な差を認めませんでした⁷ (risk ratio (RR): 1.81, 95% CI: 0.43 to 7.64, $p = 0.42$; 199 participants, five studies)。その要因はいくつか考えられますが、双極性障害に対する光療法の効果を検証した無作為化比較試験で共通してみられた傾向として 95%信頼区間が非常に広いということでした。これは統計学的に結果にばらつきが多く、確かさが低いということを表していると考えられますが、その背景として予想されるのは、高照度光療法は確かに双極性障害の一部の患者の抑うつ症状改善に有効であるが、全ての患者に対して有効な治療ではないのではないかと推察しています。実際に有効性を示した無作為化比較試験では多くの患者が症状の季節変動を認める症例が多く含まれていました。私の観察研究からも言えることだと思いますが、双極性障害の一部の患者に概日リズム障害は密接に関連していますが、全ての双極性障害の患者に概日リズム障害を伴うわけではありません。私の考えは科学的な根拠を持たない推論に過ぎませんが、「高照度光療法は睡眠・覚醒リズム障害や季節変動を伴う概日リズム障害が病態の背景に関連している双極性障害患者に対しては有効な治療法である」という仮説を考えています。私は日常臨床において双極性障害患者さんに高照度光療法を多く実施してきましたが、仮説のような臨床実感を得ています。今後は研究者として高照度光療法を含めた時間生物学

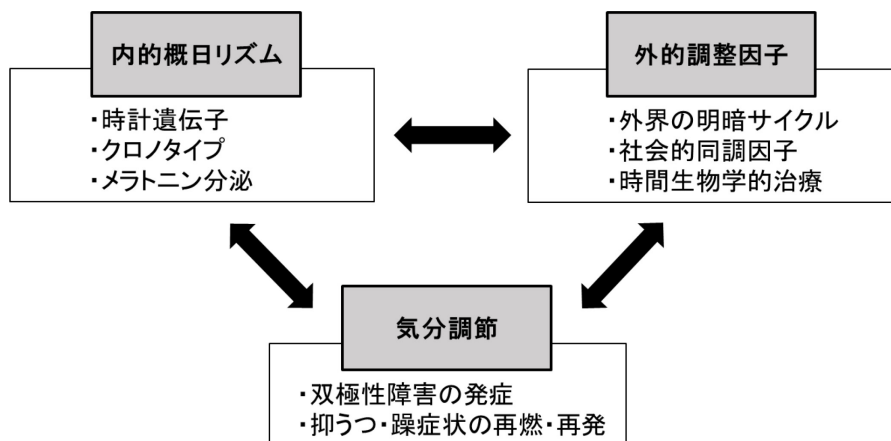


図2. 双極性障害患者における内的概日リズム、外的同調因子、気分調節の関連
 双極性障害患者において内的な概日リズムと外的な同調因子が気分調節に影響しており、時間生物学的治療有用性が示唆されている（文献6より改訂引用）

的な治療が有用な双極性障害患者の臨床的特徴を明らかにし、明確な治療戦略を確立していきたいと考えています。また同時に時間生物学的な観点に基づく心理社会療法を開発・検証し、双極性障害患者の予後改善に貢献できるような臨床研究を続けていきたいと考えています。

8. おわりに

とりとめない話となりましたが、私のこれまでの研究成果とこれからの研究展望についてお話させていただきました。改めてこれまでの研究を振り返って、今まで指導して下さった先生方のおかげで今日の私があることを再認識いたしました。井上雄一先生、大川匡子先生、三島和夫先生、井上猛先生、話の中では出てこなかった先生方もいらっしゃると思いますが、私は本当に指導者に恵まれたと感じております。駒田陽子先生には研究を始めた当初から丁寧なご指導を頂き、今回の学術奨励賞にもご推薦頂き深謝申し上げます。これまで何度も研究に行き詰まり、研究者を辞めようと思った度に、駒田先生の「高江洲先生、大丈夫ですよ。また頑張りましょう」という言葉と笑顔で何とか今日まで研究活動を続けることができました。この場を借りてご指導いただいた諸先生方に改めて御礼申し上げますと存じます。また、今回の学術奨励賞の選考をして下さった選考委員の先生方にも改めて御礼を申し上げます。今回受賞させていただいた感謝の気持ちを忘れずに、今後も研鑽を積んでいき、その研究成果により時間生物学会の発展に貢献していきたいと思っております。

参考文献

1. Takaesu, Y., Inoue, Y., Komada, Y., Kagimura, T. & Iimori, M. Effects of nasal continuous positive airway pressure on panic disorder comorbid with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* **13**, 156-160 (2012).
2. Harvey, A. G. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am J Psychiatry* **165**, 820-829 (2008).
3. Takaesu, Y. *et al.* Prevalence of Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders and Associated Factors in Euthymic Patients with Bipolar Disorder. *PLoS one* **11**, e0159578 (2016).
4. Takaesu, Y. *et al.* Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *J Affect Disord* **220**, 57-61 (2017).
5. Takaesu, Y. *et al.* Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders Predict Shorter Time to Relapse of Mood Episodes in Euthymic Patients with Bipolar Disorder: A Prospective 48-Week Study. *J Clin Psychiatry* **79**, 17m11565 (2018).
6. Takaesu, Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci.* **72**, 673-682 (2018).
7. Takeshima, M. *et al.* Efficacy and safety of bright light therapy for manic and depressive symptoms in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci.* (2020)