

双極性障害に対する時間生物学的治療の適応と限界

高江洲 義和[✉]

杏林大学医学部精神神経科学教室

概日リズム障害は双極性障害の病態と密接に関連していることが報告されており、近年、双極性障害の概日リズム障害に焦点を当てた時間生物学的治療の有用性が示されている。高照度光療法や断眠療法は双極性障害の抑うつ症状の改善に、暗闇療法は双極性障害の躁症状の改善に有用性が示されている。それに加えて、心理社会療法やメラトニン系薬剤の有用性も示唆されている。一方で、これら時間生物学的治療を実臨床において実践することは、治療機器や治療環境、患者の治療アドヒアランスの観点から必ずしも容易ではない。双極性障害の実臨床においては、これら時間生物学的治療のエビデンスに基づいた睡眠衛生指導により、起床後の外出や光曝露を促し、夜間の光曝露の制限などを指導することにより一定の効果が期待できると感じている。今後はさらなる研究結果の集積により双極性障害治療における時間生物学的治療の普及・実装が進み、双極性障害患者の予後改善に繋がることに期待したい。

1. はじめに

睡眠・覚醒リズム障害は双極性障害に極めて高率にみられる症候であり、双極性障害のうつ症状や躁症状などの気分症状の変動に先行して出現することが多く¹、薬物療法による治療後も残遺することが多いことが知られている²。双極性障害にみられる睡眠・覚醒リズム障害は多様で、気分エピソードの変化と相互に影響を与え合いながら睡眠時間や睡眠・覚醒リズムの変化がみられる。双極性障害における睡眠・覚醒リズム障害や双極性障害の病態そのものに概日リズム

障害が関与していることが報告されており、概日リズム障害は双極性障害の生物学的な基盤の一つであることが示唆されている³。近年は両者の関連を示す報告が増えており、その病態だけではなく双極性障害の臨床経過にも概日リズム障害が影響を与えていることが示唆されている⁴。また、それを裏付けるように、睡眠障害や概日リズム障害に焦点を当てた時間生物学的な治療が双極性障害のうつ症状や躁症状、再発予防に有用であることが示されている⁵。近年は国際双極性障害学会タスクフォースより双極性障害に対す

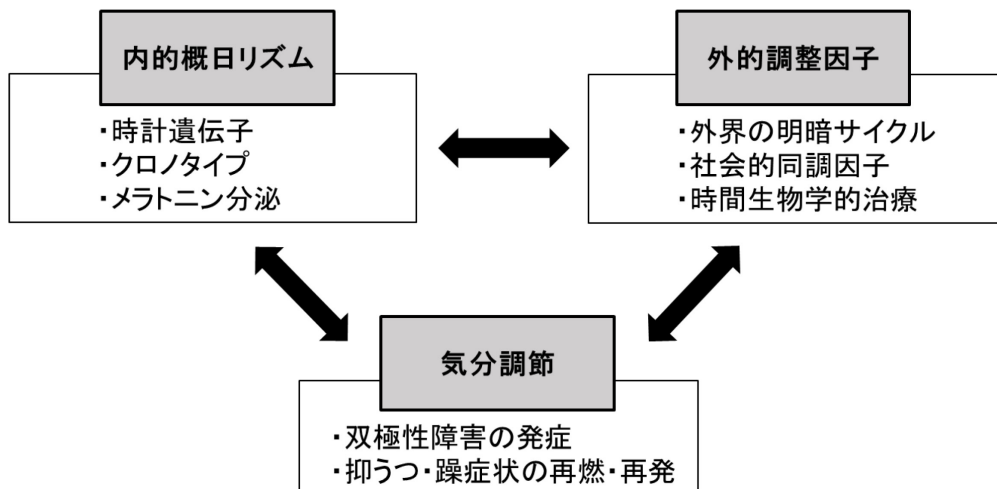


図1 双極性障害患者における内的概日リズム、外的同調因子、気分調節の関連
双極性障害患者において内的な概日リズムと外的な同調因子が気分調節に影響しており、時間生物学的治療有用性が示唆されている（文献5より改訂引用）。

✉ takaesu@ks.kyorin-u.ac.jp

表 1. 国際双極性障害学会による時間生物学的治療の推奨

時間生物学的治療	急性期		維持/ 予防	
	躁	うつ	躁	うつ
高照度光療法	X	○	-	-
断眠療法	X	○	-	-
暗闇療法	○	X	-	-
メラトニン*/メラトニン受容体刺激薬	-	-	-	-
IPSRT	-	○	○	○
CBTI-BP	-	-	○**	-

○：推奨(文献のレビューによって裏付けられている)
 -：推奨なし(データが不十分または矛盾している)
 X：推奨されない(治療禁忌であるという専門家のコンセンサスがある)
 *：速放または徐放
 **：不眠症を合併した双極性障害の寛解期のみ適応
 IPSRT：Interpersonal and social rhythm therapy(対人関係リズム療法)
 CBTI-BP：BP-specific modification of Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia

文献6より改訂引用

る時間生物学的治療の推奨がなされており、双極性障害の新たな治療選択肢として期待されている。本稿では主に双極性障害における睡眠・覚醒リズム障害に焦点を当てた時間生物学的治療の効果について概説し、実臨床におけるこれらの治療の適応と限界点についても検討したい。

2. 双極性障害に対する時間生物学的治療

双極性障害に対する時間生物学的治療は概日リズム調整を介して間接的に気分症状の改善に寄与すると同時に、直接的に気分症状を改善する効果が考えられている(図1)⁵。近年は双極性障害の抑うつ症状や躁症状の改善効果、再発予防効果などが報告されている。国際双極性障害学会からも双極性障害に対する時間生物学的治療の推奨がなされており、今後の双極性障害の治療選択肢として注目されている。広義の時間生物学的治療は主に5つのカテゴリーに分かれており、高照度光療法、断眠療法、暗闇療法、メラトニンおよびメラトニン受容体作動薬による薬物療法、対人関係社会リズム療法(Interpersonal social rhythm therapy: IPSRT)や双極性障害の不眠症状に対する認知行動療法(Cognitive behavioral therapy for insomnia adapted to bipolar disorder: CBTI-BP)などの心理社会的治療などが挙げられる。国際双極性障害学会タスクフォースからの双極性障害の各病相に対する時間生物学的治療の推奨を示す⁶(表1)。

3. 高照度光療法

高照度光療法とは2,500~10,000ルクスの白色光を通常早朝に30分~2時間照射する治療法である。高照度光療法の作用機序は現時点では明らかではないが、メラトニン分泌、深部体温リズム、コルチゾール分泌リズムなどの生物時計の位相を前進させることにより睡眠・覚醒リズムを整え、抑うつ症状の改善に寄与していると推察されている⁷。高照度光療法の作用機序については、このような生物時計の位相変位作用のほか、抗うつ薬と同様にセロトニンにも作用し、直接的に抑うつ症状の改善に寄与している可能性も示唆されている⁸。

高照度光療法は、秋から冬にかけて発症し春になると自然寛解する季節性感情障害の治療法として用いられていたが⁹、近年双極性障害のうつ状態の改善効果が期待されており、複数の無作為化比較試験において本治療の有効性が示されている^{10 11}。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の抑うつエピソードに対して推奨がなされている。我々は双極性障害に対する高照度光療法の抑うつ症状改善効果を検討した無作為化比較試験の系統的レビューとメタ解析を実施した。しかしながら、5つの無作為化比較試験をメタ解析した結果、高照度光療法の抑うつ症状改善効果はシャム治療器と比較して有意な抗うつ効果の差を認めなかった¹²。この結果の解釈は難しく、臨床試験のデザインの非均一性や研究の規模や試験期間が十分でないことが影響したと考えられるが、研

究毎の信頼区間の幅が大きいことが一つの要因と考えられる。これは高照度光療法の効果が患者ごとにばらつきが多く、効果を認めた患者と、そうでなかった患者の差が大きかったためだと考えられる。すなわち、高照度光療法は一部の双極性障害の患者の抑うつ症状に効果があるが、全ての患者に対して等しく効果を認めるわけではないことを示唆していると考えられる。季節変動や睡眠・覚醒リズム障害が存在する双極性障害患者では、これらの時間生物学的治療の候補となりうると考えられるが、この点についてはさらなる検討が必要である。

4. 断眠療法

断眠療法は、夜間の睡眠時間帯の全てないし一部を覚醒して過ごすことにより抑うつ症状の改善を図る治療法である。この治療は効果発現が早く、有効率も高いのが特徴である¹³。一方で断眠療法単独では効果が持続しにくいといった欠点も挙げられる。また、強力な抗うつ効果により躁転の危険性も指摘されているが、気分安定薬を併用した際の躁転のリスクは低く、抗うつ薬の併用よりも躁転の危険性は低いと考えられている¹⁴。そのため、断眠療法は単独で行われることは少なく、気分安定薬や高照度光療法との併用で行われることがほとんどである。

高照度光療法に断眠療法を組み合わせた時間生物学的治療は、双極性障害に対しては比較的一貫した効果が報告されている。Benedettiらは、複数回の全断眠による覚醒療法に加えて、10000ルクスの高照度光照射を併用するプロトコルで、双極性障害のうつ状態に対する効果の検討を行った。その結果、通常の薬物療法群と比較して、時間生物学的治療を併用した群では有意に高いうつ病症状の改善を認め、約7割の患者が治療開始後1週間でHAM-Dスコアの50%以上の改善を認めた。また、このプロトコルは双極性障害の治療抵抗性うつ状態の患者の抑うつ症状を改善すると同時に、希死念慮の軽減効果も示されている¹⁵。

5. 暗闇療法

高照度光療法が双極性障害の抑うつ症状に効果を示すことなどから着想を得て、夜間の光曝露を制限することにより躁症状の改善効果が期待できると考え、始められたのが暗闇療法である。双極性障害の躁状態の患者を3日間連続で18時から翌日の朝8時まで14時間、暗室で過ごさせたところ躁症状が早期に改善したことが報告された。しかしながら、この躁症状の改

善が光を遮断したことによる効果なのか、暗室で安静を保ったことによる効果なのかは明確ではなかった¹⁶。

近年、双極性障害の躁状態に対して、生体リズムへの作用が最も大きい青色波長光を遮断するサングラスによる効果を検討した無作為化比較試験が実施された¹⁷。その結果、ブルーライトカットサングラスを装着した双極性障害の患者群では、クリアレンズグラスを装着した患者群と比較して躁症状の改善効果が有意に高かったことが報告されている。

6. メラトニン

メラトニンは生体内で主に夜間に松果体で分泌され、その分泌は視交叉上核からの交感神経を介した神経活動で調節されており、その分泌は日中に少なく、夜間に多いという明確な概日リズムを示している¹⁸。メラトニンを外的に投与することにより概日リズムに従った睡眠・覚醒リズムの位相を変位させることが知られている。メラトニン受容体作動薬のロゼレムも同様に概日リズム調節作用があると考えられている¹⁹。

そのため、メラトニンやラメルテオン投与による睡眠や概日リズムの調節作用を介した双極性障害の症状改善や再発予防効果が検討されてきた。双極性障害の抑うつ症状改善効果や躁症状改善効果については報告毎に違いはあるものの、明確な効果は示されていない^{20,21}。一方で再発予防効果に関しては、2013年に不眠を伴う双極性障害患者へのラメルテオンの併用療法の再発予防効果を検討した無作為化比較試験が報告された²²。本研究では83例の寛解期双極性障害患者を通常の双極性障害治療薬に追加してラメルテオン内服群とプラセボ群に無作為に割り付けて24週間評価した結果、ラメルテオン内服群で有意に症状の再発率が低かったことが示された。しかしながら、2017年に実施されたラメルテオン舌下錠投与（プラセボ：0.1 mg：0.4 mg：0.8 mgの4群で比較）による642例の寛解期双極性障害患者を対象とした12か月間の再発予防効果を検討した大規模な無作為化比較試験では、いずれの用量群でもプラセボと比較して再発率に有意な差は認めなかった²³。上述の二つのラメルテオンの双極性障害の再発予防効果を検討した研究で異なる結果となった理由としては、後者の研究では不眠症状を認めない患者も組み入れたことや、極めて低い用量設定に問題があった可能性が指摘されている。いずれにせよ、現時点ではラメルテオンの双極性障害の再発予防目的の投与は推奨には至っていない

い。今後、メラトニンやラメルテオンの用量設定や投与タイミング、組み入れ患者を再度検討してその効果を検証することが望ましいだろう。

7. 心理社会療法

双極性障害に対する概日リズム調節作用を含んだ心理社会療法として、IPSRT と CBTI-BP が挙げられている。IPSRT は心理療法として対人関係に焦点を当てた対人関係療法 (Interpersonal therapy) と睡眠・覚醒リズム (社会リズム) の調整に焦点を当てた社会リズム療法 (Social rhythm therapy) を組み合わせている点が特徴的な治療法である。IPSRT は双極性障害の急性期の抑うつ症状の改善効果に加えて²⁴、再発予防効果も示されており²⁵、急性期、維持期いずれにおいても推奨されているが、研究の再現性が乏しいという問題点も指摘されているため今後さらなる検討が必要だろう。また、IPSRT は我が国において実施可能な医療機関が限られている点も問題であるため、今後は我が国でも IPSRT の普及が進むことが望まれる。

近年、不眠症の治療として注目されている心理社会療法として不眠症に対する認知行動療法 (Cognitive behavioral therapy for insomnia: CBT-I) が挙げられる。CBT-I は不眠症に対して豊富なエビデンスがあるため、欧米のガイドラインでは不眠症治療の第一治療選択肢として推奨されている²⁶。また、CBT-I はうつ病に対して、不眠症状の改善のみならず、抑うつ症状の改善効果も報告されている²⁷。Harvey らは CBT-I を双極性障害用に修正して、主に睡眠・覚醒リズムの維持に焦点を当てた CBTI-BP を開発し、その効果を検証した。58 例の不眠症状を有する寛解期双極性障害を対象に CBTI-BP と心理教育を実施した群の 2 群に無作為に割り付け、6 か月間の症状再燃の比較を行った結果、CBTI-BP 群では有意に躁症状の再発率が低かったことが示された²⁸。一方で、抑うつ症状の再発率は有意な差を認めなかったため、国際双極性障害学会の推奨は躁症状の予防効果のみとなっている。また、CBTI-BP の効果は小規模な無作為化試験一つのみでしか示されていないため、今後結果の再現のため、大規模な集団で観察期間を延長したさらなる有効性の検証が期待される。

8. 双極性障害に対する時間生物学的治療の適応と限界

双極性障害に対する時間生物学的治療のエビデンスについて概説した。これらの治療は一般的な心理教

育や薬物療法のみでは十分な症候学的な寛解や再発予防効果を得ることが難しい双極性障害患者の治療に新たな選択肢を与えうるものである。しかしながら、現時点においてはいずれの治療もエビデンスが十分であるとは言い難いだろう。双極性障害に対する時間生物学的治療をガイドライン等で全ての双極性障害患者に対して一般化してその使用を推奨するのは慎重な検討が必要であると感じる。また、臨床試験でエビデンスを認めたとしても、わが国の臨床現場においてこれらの治療の実施することは必ずしも容易ではないと考える。例えば、双極性障害に対する高照度光療法は、毎朝 30 分～2 時間程度治療器を使用する必要があるが、抑うつ症状が重度で起床困難を伴うような双極性障害患者が、プロトコール通りに高照度光療法を実施することは外来環境では現実的ではない。このような重症例では入院加療により、高照度光療法や薬物療法と断眠療法を組み合わせた治療法の有効性は示されているものの、断眠療法実施には専門的な知識に加えて、夜間の断眠療法に必要な看護師などの人員や病棟のハード面の問題などがあり、我が国においては極めて限られた施設でしか実施できない状況である。躁症状改善に期待されているブルーライトカットサングラスを用いた暗闇療法に関しては、気分が高揚している躁状態の患者にプロトコール通りの使用を求めることは困難である。また、IPSRT や CBTI-BP のような心理社会療法においても、わが国では実施可能な医療機関が非常に少ないという問題点も挙げられる。

このような現状を考えると、わが国の臨床現場で時間生物学的治療を臨床研究のプロトコール通りに実践していくことは極めて難しいが、これら臨床研究で得られた知見を臨床現場で応用することは可能であると考えられる。具体的には、睡眠・覚醒リズム表を用いて、双極性障害患者に自らの睡眠・覚醒リズムを記載してもらうことにより、患者自身の症状把握やセルフケア意識を高めることに繋がり心理社会的な介入効果が期待できる。それを用いながら、高照度光療法を実施する代わりに午前中を中心に外出をすることを促し、暗闇療法を実施する代わりに夜間のスマートフォンや PC、蛍光灯などの強い光を極力避けるように指導することにより睡眠・覚醒リズムの乱れを是正することが抑うつ症状の改善、躁症状の改善、再発予防に一定の効果示すことを実感している。

9. おわりに

双極性障害の睡眠・覚醒リズム障害に着目した時間

生物学的治療の有用性について概説した。双極性障害は通常の心理教育と薬物療法のみでは再発を防ぐことが困難であるため、このような新たな治療選択肢が増えていくことは望ましいことだろう。一方で、多くの時間生物学的治療は現時点では臨床応用することは容易ではない。今後、これらの治療の簡便性など更なる改良とその効果の検証が必要だと感じている。これらの時間生物学的治療法がさらに改良され、普及していくことが双極性障害患者の予後改善に繋がることを期待したい。

参考文献

1. Jackson, A., Cavanagh, J. & Scott, J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J. Affect. Disord.* **74**, 209-217 (2003).
2. Gruber, J. *et al.* Sleep functioning in relation to mood, function, and quality of life at entry to the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J. Affect. Disord.* **114**, 41-49 (2009).
3. Harvey, A. G. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am. J. Psychiatry* **165**, 820-829 (2008).
4. 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).
5. Takaesu, Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: A review of the literature. *Psychiatry and clinical neurosciences* **72**, 673-682 (2018).
6. Gottlieb, J. F. *et al.* The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology. *Bipolar Disord.* **21**, 741-773 (2019).
7. Lewy, A. J. *et al.* Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a biopsychosocial-environmental model. *Sleep medicine clinics* **4**, 285-299 (2009).
8. Harrison, S. J. *et al.* Light therapy and serotonin transporter binding in the anterior cingulate and prefrontal cortex. *Acta psychiatrica Scandinavica* **132**, 379-388 (2015).
9. Golden, R. N. *et al.* The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am. J. Psychiatry* **162**, 656-662 (2005).
10. Sit, D. K. *et al.* Adjunctive bright light therapy for bipolar depression: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry* **175**, 131-139 (2018).
11. Zhou, T. H. *et al.* Clinical efficacy, onset time and safety of bright light therapy in acute bipolar depression as an adjunctive therapy: A randomized controlled trial. *J. Affect. Disord.* **227**, 90-96 (2018).
12. 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 and clinical neurosciences* **74**, 247-256 (2020).
13. Wirz-Justice, A. & Van den Hoofdakker, R. H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* **46**, 445-453 (1999).
14. 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).
15. Benedetti, F. *et al.* Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* **75**, 133-140 (2014).
16. Barbini, B. *et al.* Dark therapy for mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* **7**, 98-101 (2005).
17. Henriksen, T. E. *et al.* Blue-blocking glasses as additive treatment for mania: a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* **18**, 221-232 (2016).
18. Macchi, M. M. & Bruce, J. N. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front. Neuroendocrinol.* **25**, 177-

- 195 (2004).
19. Hirai, K. *et al.* Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light-dark cycle in rats. *J. Biol. Rhythms* **20**, 27-37 (2005).
 20. Romo-Nava, F. *et al.* Melatonin attenuates antipsychotic metabolic effects: an eight-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial. *Bipolar Disord.* **16**, 410-421 (2014).
 21. McElroy, S. L. *et al.* A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **26**, 48-53 (2011).
 22. Norris, E. R. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* **144**, 141-147 (2013).
 23. Mahableshwarkar, A. R. *et al.* Efficacy and safety of sublingual ramelteon as an adjunctive therapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder in adults: A phase 3, randomized controlled trial. *J. Affect. Disord.* **221**, 275-282 (2017).
 24. Miklowitz, D. J. *et al.* Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 419-426 (2007).
 25. Frank, E. *et al.* Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 996-1004 (2005).
 26. Qaseem, A. *et al.* Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* **165**, 125-133 (2016).
 27. Watanabe, N. *et al.* Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **72**, 1651-1658 (2011).
 28. Harvey, A. G. *et al.* Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *J. Consult. Clin. Psychol.* **83**, 564-577 (2015).

