

双極性障害と光曝露

Bipolar Disorder and Light Exposure

江崎 悠一

Yuichi Esaki

近年、光曝露環境は大きな変化を遂げている。現代人の多くは、日中は屋内で過ごすために日中光曝露量が低下し、スマートフォン、タブレット、パソコンの使用によって夜間光曝露量が増加している。このような不適切な光曝露環境が人体に負の影響を及ぼすことが報告され始めている。他方、双極性障害は以前より光曝露との密接な関連が指摘されている。例えば、高照度光療法がうつ症状を改善させることや、暗闇療法が躁症状を改善させることが報告されている。しかし、現代社会における光曝露環境が双極性障害の病状にどのような影響を及ぼすのかは明らかになっていない。そこで著者は、218例の外来通院中の双極性障害患者に対して日常生活における光曝露を客観的に評価し、病状との関連解析を行った。その結果、日常生活光曝露は双極性障害のうつ症状、躁症状、睡眠の質、概日リズムと関連することを明らかにした。今後、光曝露が双極性障害の病状再発に影響するのかを確かめるためにさらなる調査を要する。

索引用語

双極性障害, 光曝露, 概日リズム

はじめに

近年、光曝露環境は劇的な変化を遂げている。現代人の多くは、日中は屋内で人工光を浴びることが中心で高照度の屋外光を浴びる機会は少なく、夜間はスマートフォン、タブレット、パソコンの使用によって夜遅くまで光曝露している。このような不適切な光曝露環境、つまり日中光曝露量の低下や夜間光曝露量の増加が、人体にさまざまな悪影響を及ぼすことが明らかになってきている。国外の報告では、Park, Y. M.らは夜間寝室光曝露量の増加が体重増加や肥満のリスク因子となることを²¹⁾、Paksarian, D.らは夜間の屋外人工光が睡眠障害と精神障害発症に関連すること

を報告した²¹⁾。国内の報告では、大林らが健常高齢者を対象とした大規模コホート調査にて日常生活における光曝露を実測しており、光曝露環境がメラトニン分泌異常、肥満、動脈硬化、うつ症状など人体にさまざまな影響を及ぼすことを報告している^{17~20)}。これらの報告より、人工光の発展は人類に大きな利益をもたらしているだけでなく、大きな害をもたらしている可能性もある。他方、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、さらに古くから光曝露との関連について多数報告されている。双極性障害患者は、健常人やうつ病患者と比較して光曝露による夜間メラトニン分泌が過剰に抑制されるという特異性^{10,15,16)}、双極性障害患者を対象とした人工光を使用した介入研究が多数報告されていることを考慮に入れる



図1 高照度光療法

と^{13,14)}、現代社会における光曝露環境が双極性障害患者の病状に大きな影響を及ぼしている可能性がある」と著者は考える。本論は、双極性障害と光曝露の関連について、既報および著者らが行った最新の研究結果を報告する。

1. 双極性障害と光曝露との関連に関する既報

1. 高照度光療法

双極性障害は光と密接な関連が報告されているが、そのなかでも光曝露とうつ症状との関連が多く報告されている。高照度光療法は通常午前中に30分から1時間、5,000~10,000ルクスの光を浴びる治療法であり、双極性障害のうつ症状の改善を目的として行われている補完的治療法である(図1)。この効果は、複数の無作為化比較試験の結果で明らかになっており、メタ解析でも同様の結果が報告されている一方で^{13,14)}、高照度光療法の有害事象として躁転が報告されている²⁵⁾。Sit, D. K.らは、この有害事象を回避する目的として、正午(12時)から14時半の間に高照度光療法を行った無作為化比較試験を実施しており、プラセボ光と比較してうつ症状が有意に改善したこと、躁転を認めなかったことを報告した²⁶⁾。以上より、高照度光療法は一般的には午前中に行うことが慣例であったが、躁転のリスクのある患者に対して正午に高照度光療法を行うことを検討する必要があるかもしれない。

2. 暗闇療法とブルーライトカット療法

日中光曝露が抗うつ効果と関連するという報告がある一方で、夜間光曝露は躁症状との関連が報告されている。暗

闇療法は、夜の18時から翌朝の8時までの14時間、完全な暗室にいる治療法であり、双極性障害の躁症状に対して効果的である。Barbini, B.らは、16例の躁病エピソード中の双極性障害患者に対して暗闇療法を行ったところ、数日間でヤング躁病評価尺度が大幅に改善したことを報告した²⁾。しかし、1日に14時間完全な暗室にいる治療法は、臨床現場にて行うことが困難であることや倫理的な側面より普及には至らなかった。その後、Henriksen, T. E.らは青色波長をほぼ100%遮断するブルーライトカット眼鏡を夜の18時から翌朝の8時までの14時間装着してもらう仮想暗闇療法を行った¹¹⁾。その結果、ブルーライトカット眼鏡はプラセボ眼鏡と比較して躁症状が有意に改善したと報告した。さらに、Henriksenらは二次解析においてブルーライトカット眼鏡はプラセボ眼鏡と比較して睡眠効率と夜間中途覚醒時間の改善を認めたと報告した¹²⁾。以上より、急性躁状態の患者に対してブルーライトカット眼鏡を使用した追加療法を行うことは、躁症状のみでなく睡眠の質の改善も期待できる。

3. 夜間光曝露によるメラトニン分泌

双極性障害は概日リズム異常と密接な関連を指摘されており、概日リズムを表す最も明確な指標はメラトニンである。複数の報告にて、双極性障害患者は健常人やうつ病患者と比較して光曝露による夜間メラトニン分泌が過剰に抑制されることが報告されている^{10,15,16)}。これらの報告より、双極性障害のメラトニン過感受性は疾患のtrait markerとして示唆されてきた。しかし近年の報告で、Ritter, P.らが行った33例のI型双極性障害患者と57例のコントロールを対象とした光曝露によるメラトニンの抑制試験では、双極性障害患者群とコントロール群において光曝露によるメラトニン分泌抑制に差はなかったと結論づけた²⁴⁾。以上より、双極性障害における光曝露によるメラトニンの過感受性に関してはさらなる調査を要する。

4. 日照時間と双極性障害の関連

Bauer, M.らは、32ヵ国5,536例の双極性障害患者の発症年齢と位置(経度と緯度)を調査した。その結果、春の日照時間の増加が双極性障害の早期発症に影響することを明らかにした³⁾。さらに、同様のサンプルにて自殺未遂の既往と位置との関連を調査し、夏と冬の間の日照時間の変化が大きい場所に住むことが、双極性障害患者の自殺未遂と関連したと報告した⁴⁾。Aguglia, A.らは、春夏における



図2 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)

日照時間の長い時期に入院した患者は、秋冬に入院した患者と比較して、非自発的な入院の増加、入院期間の延長、躁病エピソードによる入院が増加したことを報告した¹⁾。以上のように、日照時間は双極性障害の発症、自殺未遂、そして精神科入院と関連することが明らかとなっている。

II. 双極性障害と日常生活光曝露との関連

以上の報告より、双極性障害は光曝露と密接に関連することが明らかになっている。しかし、患者の日常生活における光曝露環境、具体的には日中は外に出て光を浴びているのか、夜はスマートフォンやパソコンなどで光を浴びているのかなどの生活状況が、患者の病状とどのように関連しているのかは明らかになっていない。そこで著者は、2017年より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におけるコホート研究（APPLE コホートスタディ）を開始した。この研究では、218例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った。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2a）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、および睡眠を評価し、さらに置き型照度計（図2b）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た。以下は、APPLE コホートスタディから得られた結果である。

1. 日中光曝露とうつ症状との横断的関連

181例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った⁵⁾。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1,000ルクス以上時間の三分位数を算出した。うつ症状はモンゴメリ・アスペ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た（オッズ比0.33, 95%信頼区間0.14~0.75）。この関連は年齢、就労状態、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た。同様に、1,000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なった。

2. 夜間光曝露と躁症状との横断的関連

184例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った⁷⁾。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群にて比較した。躁症状はヤング躁病評価尺度にて評価し、総得点5点以上を「躁状態」と定義した。夜間光を浴びている群（平



図3 ブルーライトカット眼鏡とプラセボ眼鏡

均夜間光照度 ≥ 3 ルクス)は光を浴びていない群(平均夜間光照度 < 3 ルクス)と比較して、躁状態のオッズ比が有意に高かった(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った。

3. 夜間光曝露と睡眠の質との横断的関連

175例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、目的変数を睡眠の質とした共分散分析を行った⁶⁾。夜間光曝露は置き型照度計を使用して評価し、5ルクスをカットオフ値としてライト群(平均夜間光照度 ≥ 5 ルクス)とダーク群(平均夜間光照度 < 5 ルクス)の2群に分けた。睡眠の質は、アクチグラフィを使用して客観的に、不眠重症度質問票を使用して主観的に評価した。ライト群はダーク群と比較して、アクチグラフィで測定された睡眠効率低下し、入眠潜時が延長し、そして夜間中途覚醒時間が増加した。この関連は年齢、性別、現在の喫煙状況、うつ状態、躁状態、日照時間、平均日中光照度、そして鎮静系精神科薬剤を同時に調節した多変量解析でも同様の結果であった。一方で、不眠重症度質問票にて評価した主観的な睡眠の質は夜間光曝露と明らかな関連を示さなかった。以上の結果より、夜間光曝露の増加は客観的な睡眠の質の悪化と関連した。一方で、夜間光曝露は主観的な睡眠の質と明らかな関連を示さず、客観的な睡眠の質と主観的な睡眠の質との乖離が明らかになった。

4. 就寝前の光曝露と睡眠の質との縦断的関連

207例の双極性障害患者に対して、説明変数を就寝前の光曝露、目的変数をその後の睡眠の質として、混合効果モ

デルを使用した縦断解析を行った⁹⁾。就寝前の光曝露はアクチグラフィにて測定された就寝前4時間の白色光照度と3つの波長(青色光、緑色光、赤色光)の放射照度を算出した。睡眠の質はアクチグラフィを使用して客観的に評価した。結果として、白色光照度の増加は、その後の睡眠効率の低下、入眠潜時の延長、そして夜間中途覚醒時間の増加と関連した。この関連は年齢、性別、現在の喫煙状況、うつ状態、躁状態、不眠状態、就寝時刻、起床時刻、日中身体活動量、日照時間、平均夜間光照度、そして鎮静系精神科薬剤を同時に調節した多変量解析でも同様の結果であった。青色光放射照度の増加は、その後の夜間中途覚醒時間の増加と関連した。さらに、年齢の中央値(44歳)にて層別化した追加解析では、若年群(< 44 歳)は白色光照度の増加に伴い、その後の睡眠の質の低下との明らかな関連を認められたが、高齢群(≥ 44 歳)では就寝前の光曝露とその後の睡眠の質との間に明らかな関連を認めなかった。以上の結果より、就寝前の光曝露量の増加はその後の睡眠の質に影響することが明らかとなり、さらに若年層により強く影響することがわかった。

5. 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例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った⁸⁾。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3a)、プラセボ眼鏡は紫外線のみをカットする眼鏡を使用した(図3b)。被験者には割りつけられた眼鏡を2週間、夜の20時から就寝直前まで毎日装着するように指示した。睡眠の質はVisual Analog Scaleを使用して評価し、概日リズムは朝型夜型質問票を使用して評価し、治

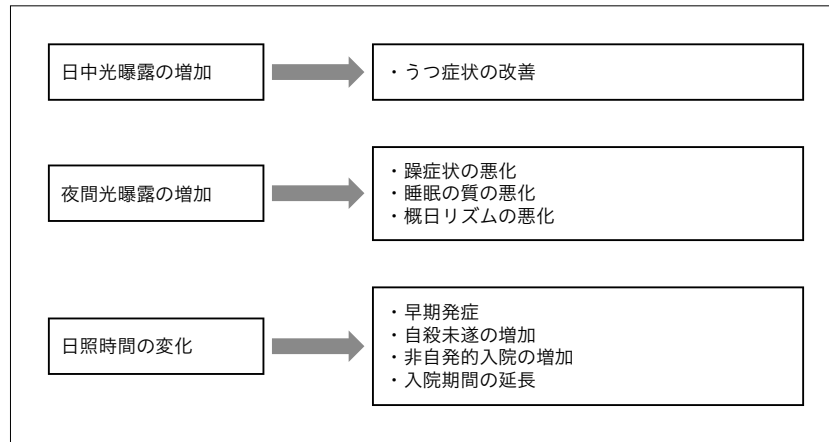


図4 これまでに明らかになった双極性障害と光曝露の関連

療前と治療後の差を評価した。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なかった。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た。

以上より、既報および著者らが行った APPLE コホートスタディの結果をまとめると、光曝露は双極性障害の発症年齢、うつ症状、躁症状、自殺未遂、睡眠の質、概日リズム、入院期間などさまざまな病状と関連していることが明らかとなった（図4）。

おわりに

本論は、光曝露と双極性障害との関連を既報および著者らが行った最新の研究結果を含めて報告した。これらの結果から、日中は屋外で積極的に光を浴び、夜間は真っ暗な部屋で眠るなどの適切な光曝露環境で生活することが双極性障害患者の病状安定をもたらす可能性がある。薬物療法や精神療法など双極性障害の治療法は日々進歩しているが、双極性障害患者の40%以上は1年以内に再発を経験する²³⁾。そのため新たな治療法が求められている。適切な光曝露環境を整えることは、いつでも、どこでも、誰でも行うことが可能であり、なおかつ費用もかからない。そのため、光曝露環境を整えるための生活指導は患者の病状を安定化させるための新たな治療として普及できるかもしれな

い。しかし、これまでの報告は短期的な治療効果や横断的な関連に限られており、長期的な光曝露が患者の病状にどのような影響を及ぼすのかが明らかになっていないことが問題である。今後、前向きコホート研究を行い日常生活光曝露が患者の病状にどのように影響するのかを明らかにする必要がある。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Aguglia, A., Borsotti, A., Cuniberti, F., et al. : The influence of sunlight exposure on hospitalization in emergency psychiatry. *Chronobiol Int*, 34 (10) ; 1413-1422, 2017
- 2) Barbini, B., Benedetti, F., Colombo, C., et al. : Dark therapy for mania : a pilot study. *Bipolar Disord*, 7 (1) ; 98-101, 2005
- 3) Bauer, M., Glenn, T., Alda, M., et al. : Solar insolation in spring-time influences age of onset of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 136 (6) ; 571-582, 2017
- 4) Bauer, M., Glenn, T., Alda, M., et al. : Association between solar insolation and a history of suicide attempts in bipolar I disorder. *J Psychiatr Res*, 113 ; 1-9, 2019
- 5) Esaki, Y., Kitajima, T., Obayashi, K., et al. : 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
- 6) Esaki, Y., Kitajima, T., Obayashi, K., et al. : Light exposure at night and sleep quality in bipolar disorder : the APPLE cohort study. *J Affect Disord*, 257 ; 314-320, 2019
- 7) Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., et al. : Association between light exposure at night and manic symptoms in bipolar disorder : cross-sectional analysis of the APPLE cohort. *Chronobiol Int*, 37 (6) ; 887-896, 2020
- 8) Esaki, Y., Takeuchi, I., Tsuboi, S., et al. : A double-blind, ran-

- domized, placebo-controlled trial of adjunctive blue-blocking glasses for the treatment of sleep and circadian rhythm in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 22 (7) ; 739-748, 2020
- 9) Esaki, Y., Obayashi, K., Saeki, K., et al. : 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*, 55 (3) ; 305-313, 2021
 - 10) Hallam, K. T., Olver, J. S., Chambers, V., et al. : The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (7) ; 867-875, 2006
 - 11) Henriksen, T. E., Skrede, S., Fasmer, O. B., et al. : Blue-blocking glasses as additive treatment for mania : a randomized placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*, 18 (3) ; 221-232, 2016
 - 12) Henriksen, T. E. G., Grønli, J., Assmus, J., et al. : Blue-blocking glasses as additive treatment for mania : effects on actigraphy-derived sleep parameters. *J Sleep Res*, 29 (5) ; e12984, 2020
 - 13) Hirakawa, H., Terao, T., Muronaga, M., et al. : Adjunctive bright light therapy for treating bipolar depression : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain Behav*, 10 (12) ; e01876, 2020
 - 14) Lam, R. W., Teng, M. Y., Jung, Y. E., et al. : Light therapy for patients with bipolar depression : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Psychiatry*, 65 (5) ; 290-300, 2020
 - 15) Nathan, P. J., Burrows, G. D., Norman, T. R. : Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders. *Neuropsychopharmacology*, 21 (3) ; 408-413, 1999
 - 16) Nurnberger, J. I., Jr., Adkins, S., Lahiri, D. K., et al. : Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (6) ; 572-579, 2000
 - 17) Obayashi, K., Saeki, K., Iwamoto, J., 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 (11) ; 4166-4173, 2012
 - 18) Obayashi, K., Saeki, K., Kurumatani, N. : Ambient light exposure and changes in obesity parameters : a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (9) ; 3539-3547, 2016
 - 19) Obayashi, K., Saeki, K., Kurumatani, N. : Bedroom light exposure at night and the incidence of depressive symptoms : a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *Am J Epidemiol*, 187 (3) ; 427-434, 2018
 - 20) Obayashi, K., Yamagami, Y., Tatsumi, S., et al. : Indoor light pollution and progression of carotid atherosclerosis : a longitudinal study of the HEIJO-KYO cohort. *Environ Int*, 133 (Pt B) ; 105184, 2019
 - 21) Paksarian, D., Rudolph, K. E., Stapp, E. K., et al. : Association of outdoor artificial light at night with mental disorders and sleep patterns among US adolescents. *JAMA Psychiatry*, 77 (12) ; 1266-1275, 2020
 - 22) Park, Y. M., White, A. J., Jackson, C. L., et al. : Association of exposure to artificial light at night while sleeping with risk of obesity in women. *JAMA Intern Med*, 179 (8) ; 1061-1071, 2019
 - 23) Radau, J., Grunze, H., Amann, B. L. : Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychother Psychosom*, 86 (2) ; 90-98, 2017
 - 24) Ritter, P., Wieland, F., Skene, D. J., et al. : Melatonin suppression by melanopsin-weighted light in patients with bipolar I disorder compared to healthy controls. *J Psychiatry Neurosci*, 45 (2) ; 79-87, 2020
 - 25) Sit, D., Wisner, K. L., Hanusa, B. H., et al. : Light therapy for bipolar disorder : a case series in women. *Bipolar Disord*, 9 (8) ; 918-927, 2007
 - 26) Sit, D. K., McGowan, J., Wiltrout, C., et al. : Adjunctive bright light therapy for bipolar depression : a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 175 (2) ; 131-139, 2018

Bipolar Disorder and Light Exposure

Yuichi ESAKI

Department of Psychiatry, Okehazama Hospital

The light exposure environment has changed considerably in recent years. It is common for people to spend less time outdoors and therefore have reduced exposure to daylight. In addition, the use of electronic devices, such as smartphones, tablets, and computers, has increased the light exposure at night. Previous studies reported that an inappropriate light exposure environment is linked to negative health effects in humans. As bipolar disorder is associated with light exposure, including bright light therapy, dark therapy, and light hypersensitivity, light exposure in daily life may affect the medical conditions of bipolar disorder. However, to the best of our knowledge, no study has investigated the association between the light exposure environment in daily life and the pathophysiology of bipolar disorder. Therefore, we objectively evaluated the daily light exposure of 218 outpatients with bipolar disorder, and analyzed the association between light exposure and their medical conditions. We found that light exposure is significantly associated with depressive and manic symptoms, sleep quality, and circadian rhythm in patients with bipolar disorder. Further studies are necessary to establish the association between light exposure and recurrence of mood episodes.

Author's abstract

Keywords bipolar disorder, light exposure, circadian rhythm