



Title	アクチグラフィを用いた双極性障害患者における概日リズムに関する研究
Author(s)	北川, 寛
Description	配架番号 : 2376
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12997号
Issue Date	2018-03-22
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12997
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88955
Type	doctoral thesis
File Information	Kan_Kitagawa.pdf



学位論文

アクチグラフィを用いた

双極性障害患者における概日リズムに関する研究

(Studies on actigraphic assessment of circadian
rhythm in bipolar disorder patients)

2018年3月

北海道大学

北川 寛

学位論文

アクチグラフィを用いた

双極性障害における概日リズムに関する研究

(Studies on actigraphic assessment of circadian
rhythm in bipolar disorder patients)

2018年3月

北海道大学

北川 寛

目次

発表論文目録および学会発表目録	1	頁
緒言	2	頁
略語集	4	頁
第一章：気分障害患者における長期的（1年間）概日リズムの検討		
1. 緒言	5	頁
2. 方法	5	頁
3. 結果	7	頁
4. 考察	11	頁
第二章：気分障害患者における短期的（2週間）概日リズムの検討		
1. 緒言	12	頁
2. 方法	12	頁
3. 結果	13	頁
4. 考察	19	頁
第三章：気分障害患者における曝露光量と概日リズムに関する検討		
1. 緒言	21	頁
2. 方法	21	頁
3. 結果	24	頁
4. 考察	30	頁
総括および結論	32	頁
謝辞	34	頁
引用文献	35	頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Kan Kitagawa, Yuji Kitaichi, Yujiro Yamanaka, Shin Nakagawa, Sato Honma, Ken-ichi Honma, Takeshi Inoue, Ichiro Kusumi
Actigraphic assessment of circadian rhythm and seasonal variation in bipolar disorder.
(Psychological Medicine に投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 北川寛、北市雄士、中川伸、宇土仁木、若槻百美、亀山梨絵、仲唐安哉、山仲勇二郎、本間さと、本間研一、井上猛、久住一郎
アクチグラフィを用いた気分障害患者における概日リズム障害の検討
第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会、2017年9月28日～30日、札幌

緒言

双極性障害はうつ病エピソードのみならず躁病エピソードや軽躁病エピソードを呈する精神疾患である。米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)¹では、少なくとも1回以上の躁病エピソードを経験するものを双極Ⅰ型障害、軽躁病エピソード及びうつ病エピソードの両方を1回以上経験し躁病エピソードを経験したことの無いものを双極Ⅱ型障害としており、生涯有病率はⅠ型が0.6%、Ⅱ型が0.4%と報告されている²。双極性障害患者は治療を行ってもなお1年で37%が再発することが報告されているほか³、発症後の人生のうちⅠ型で約47%、Ⅱ型で約54%の時間をいずれかの気分障害エピソードで過ごすことが報告されており^{4,5}、再発率の高さが問題となる。その他にも、経済的負担や介護者への負担、自殺のリスクなどの観点からも社会的損失は大きい⁶。

一方、双極性障害において睡眠障害が高頻度に認められることは古くから知られており、うつ病相における過眠は23-78%、不眠は100%、躁病相における睡眠欲求の減少は69-99%と報告されている⁷。DSM-5においても診断基準の一項目としてあげられており、睡眠障害は中核的特徴と考えられている。米国の大規模臨床試験 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) から、睡眠障害の存在が抑うつ症状・躁症状の重症度、Quality of Lifeの低下と関連することが明らかとなったほか⁸、寛解期における睡眠障害が病相の再発⁹や認知機能障害¹⁰と関連するといった報告もある。また、睡眠と覚醒に強い影響を与える概日リズムに関しては、双極性障害におけるメラトニン分泌の低下や位相の後退¹¹、寛解期における概日リズム睡眠覚醒障害の併存率の高さ¹²、概日リズムの調節因子の一つである社会的リズムの乱れが病相の再発リスクであるといった報告¹³がなされている。双極性障害の臨床経過においてこれらの障害がもつ役割は重要であり、概日リズム障害を適切に評価することは臨床上重要と考えられている。

概日リズムの評価には深部体温やメラトニン分泌の測定などが用いられるが、日常診療においては、より簡便な質問紙や行動記録表、睡眠日誌、アクチグラフィなどが有用である。アクチグラフィは加速度センサーにより連続的な活動量の測定ができる小型記録装置であり、活動量の変化のパターンから睡眠・覚醒の判定を行うことができる。従来、睡眠の評価にはポリソムノグラフィがゴールドスタンダードであったが、アクチグラフィは、ポリソムノグラフィとの高い相

関が報告されており¹⁴、その簡便さ・侵襲性の低さから近年では様々な疾患における概日リズムや睡眠の評価に用いられている。

Robillardらは、アクチグラフィを用いて双極性障害患者と大うつ病性障害患者、健常者における睡眠覚醒リズムを比較し、双極性障害患者において睡眠相の後退が有意に多かったことを報告しているほか¹⁵、Takaesuらは寛解期の双極性障害患者と大うつ病性障害患者の睡眠日誌を比較し、概日リズム睡眠覚醒障害の存在が双極性障害の診断予測因子であると報告している¹⁶。また、Duarteらは面接評価尺度である Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) を用いて双極性障害及び大うつ病性障害両群のうつ病相・寛解期、健常対照群の概日リズムを比較検討した。その結果、双極性障害群ではうつ病相だけでなく寛解期においても健常対照群より BRIAN の得点が高く概日リズムの乱れが強かった。一方で、大うつ病性障害ではうつ病相のみでリズム障害を認め、寛解期では健常対照群と差がなかったと報告している¹⁷。Seleemらの Composite Scale of Morningness (概日リズムの指標として、個人の活動が朝型か夜型かを評価する質問紙) を用いた研究では、双極性障害患者が他の精神障害や健常者と比較して夜型が多いという結果が得られた¹⁸。同研究は双極性障害における概日リズム障害を数年にわたり長期的に検討しているものの主観的評価に留まり、アクチグラフィなど客観的指標を用いた概日リズム障害に関する検討は長くても数週程度の短期的なものしか存在せず^{15,19,20}、双極性障害における概日リズム障害が trait marker なのか、state maker なのかは依然として結論が出ていない。

以上のことを踏まえて、本研究では双極性障害患者における概日リズム障害について明らかにすることを目的とし、双極性障害患者、大うつ病性障害患者、健常対照者を対象に、1年にわたりアクチグラフィを用いた客観的評価を行った。まず第一章では長期的(1年間)データを用いて双極性障害患者、大うつ病性障害患者、健常者患者における概日リズム指標を比較し、双極性障害患者における概日リズムの不安定性ならびにリズムの位相の後退が示唆された。次に、第二章ではより実臨床に即した短期的(2週間)データを用いた検討を行った。概日リズムに影響を与えうる季節や就労・就学の影響も考慮して各群における概日リズムを検討した結果、季節や就労の影響を除外しても双極性障害では概日リズムが不安定であることが示唆された。さらに第三章では概日リズムへ強い影響をもつ曝露光量と概日リズム指標との関連についての検討も行い、双極性障害における概日リズムの不安定性はアクチグラフィで計測した照度の高低の影響を受けないことが示唆された。

本研究は双極性障害における概日リズム障害を、客観的指標を用いて長期的に検討した初めての研究である。

略語集

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

BD	Bipolar Disorder
CBZ	Carbamazepine
CGI-BP	Clinical Global Impression for Bipolar Illness
HAM-D17	Hamilton Depression Scale17 項目
HC	Healthy Control
IS	Interdaily Stability
IV	Intradaily Variability
Li	Lithium carbonate
LTG	Lamotrigine
L5	Least active five-hour period
MDD	Major Depressive Disorder
M. I. N. I	Mini-International Neuropsychiatric Interview
M10	Most active ten-hour period
NPCRA	Non-parametric Circadian Rhythm Analysis
RA	Relative Amplitude
SNRI	Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
VPA	Sodium valproate
YMRS	Young Mania Rating Scale

第一章：気分障害患者における長期的（1年間）概日リズムの検討

1. 緒言

双極性障害における概日リズム障害については多くの報告がなされているが、長期的に検討したものは Seleem らによる自記式質問紙を用いた報告しかなく¹⁸、アクチグラフィなど客観的指標を用いて検討したものは、長くても3週間程度と²¹、いずれも短期的なものばかりである。そこで我々は、アクチグラフィから得られた長期的データをもとに、気分障害患者における概日リズムについての検討を行った。

2. 方法

2. 1 対象

本研究は、2013年6月～2016年3月の間に北海道大学病院精神科神経科または協力病院に通院中で、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版（DSM-IV-TR）で双極性障害ないし大うつ病性障害と診断された患者を対象とした。適格基準は(1)同意取得時年齢が18歳以上65歳以下のもの、(2)研究参加に対して本人から文書同意が得られたもの（未成年者では代諾者である親からも文書による同意を得る）とし、除外基準は(1)重篤な身体合併症を有するもの、(2)妊産婦や授乳婦、乳幼児のいるもの、(3)不規則勤務のもの、(4)研究担当者が不適当と判断したものとした。主治医より研究に関する十分な説明を行い、文書による同意の得られたもののうち、除外基準に該当したものを除いた双極性障害患者9名、大うつ病性障害患者7名を対象とした。健常対照者は精神疾患に罹患したことのないものとし、患者群と年齢性別を一致させた14名を対象とした。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会により承認されている。

2. 2 評価項目

2. 2. 1 人口動態学的因子、臨床的因子

人口動態学的因子、臨床的因子として、調査開始時年齢、性別、調査期間中の就労・就学の有無、発症年齢、処方薬剤を調査した。また研究参加時に The

Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)²²の簡易版であるM.I.N.I スクリーンを実施し、気分障害患者に対してはHamilton Depression Scale 17項目 (HAM-D17)²³、Young Mania Rating Scale (YMRS)²⁴、Clinical Global Impression for Bipolar Illness (CGI-BP)²⁵を追加した。さらに気分障害患者では外来受診時に月に1回CGI-BPを評価した。

2. 2. 2 概日リズム

概日リズムの評価を目的として、被験者は腕時計型のアクチグラフィを1年間にわたり装着した。アクチグラフィはActiwatch 2 (Philips Respironics Inc.) を使用し、同機器の加速度センサーから得られる activity データの測定間隔 (epoch) は2分毎に設定した。入浴時および激しい運動の際はアクチグラフィを外すことを許可した。アクチグラフィの activity データはActiware Software version 5.0 (Philips Respironics Inc.) を用いて機器から抽出した。

抽出したデータに対して、non-parametric circadian rhythm analysis (NPCRA)²⁶によって得られる以下の7つ概日リズム指標を求めた。なお、NPCRAの各指標の算出にはClockLab Analysis 6 (Actimetrics Inc.) を用いた。

- Interdaily Stability (IS) : 概日リズムの日間安定性を表す指標である。IS値は0から1の間をとり、数値が高いほどリズムの安定性が高いことを意味する。

- Intradaily Variability (IV) : 概日リズムの断片化の程度を表す指標である。IV値は0から2の間をとり、数値が高いほど断片化していることを意味する。概日リズムの断片化は日中の昼寝や夜間の中途覚醒の多さを意味する。

- Most active ten-hour period (M10) : 最も活動的な10時間を指し示し、活動相と関連する。M10 avgはM10における activity 値の平均を、M10 startはM10の開始時刻を意味する。

- Least active five-hour period (L5) : 最も活動が少ない5時間を指し示し、休息相と関連する。L5 avgはL5における activity 値の平均を、L5 startはL5の開始時刻を意味する。

・Relative amplitude (RA) : 概日リズムの相対的振幅の指標である。

IS, IV, RA に関しては以下の式で計算を行った。N が全データ数、p が 24 時間あたりのデータ数となり、 X_m は全データの平均値、 X_i は各 epoch の実際の数値、 X_h は各 epoch の平均値を示している。

$$IS = \frac{\sum_{h=1}^p (X_h - X_m)^2 N}{(p) \sum_{i=1}^N (X_i - X_m)^2}$$

$$IV = \frac{\sum_{i=2}^N (X_i - X_{i-1})^2 N}{(N-1) \sum_{i=1}^N (X_i - X_m)^2}$$

$$RA = (M10 \text{ avg} - L5 \text{ avg}) / (M10 \text{ avg} + L5 \text{ avg})$$

2. 3 統計解析

人口動態学的因子、臨床的因子のうち、名義変数の比較には Fisher の正確検定を用いた。3 群間で有意差が認められた項目については Bonferroni 法で多重比較を行った。連続変数の 3 群間比較の検定には群間比較には Kruskal-Wallis の検定を用い、有意差が認められた項目については Steel-Dwass 検定で多重比較を行った。2 群間比較には Wilcoxon の順位和検定を用いた。すべての統計的有意水準を $p < 0.05$ とした。

統計解析には JMP pro 12 (SAS Institute Japan Inc.) を使用した。

3. 結果

3. 1 人口動態学的因子、臨床的因子

人口動態学的因子、臨床的因子の詳細を Table 1 に示す。文書による同意の得られた双極性障害 (Bipolar disorder : BD) 患者 11 名、大うつ病性障害 (Major depressive disorder : MDD) 患者 10 名、患者群と年齢性別を一致させた健常対照 (Healthy controle : HC) 者 16 名のうち、不適切と判断された

計 7 名（診断変更ないし診断確定困難 3 名、アクチグラフィの不適切な着用 2 名、人口動態学的データの欠損 2 名）を除外し、最終的に BD 群 9 名（男性 5 名、女性 4 名）、MDD 群 7 名（男性 4 名、女性 3 名）、HC 群 14 名（男性 6 名、女性 8 名）に対して解析を行った。被験者の平均年齢は BD 群が 45.6 ± 8.4 歳、MDD 群が 44.6 ± 11.5 歳、HC 群が 51.1 ± 12.2 歳であった。3 群間で性別、調査開始時年齢に有意差はなく、発症年齢に関しては BD 群と MDD 群で有意差を認めなかった。就労率は HC 群 92.9% (13/14) に対して BD 群が 11.1% (1/9)、MDD 群が 14.3% (1/7) であり、BD 群、MDD 群ともに HC 群より有意に就労率が低かった ($p < 0.001$)。

次に、臨床的因子として、開始時 HAM-D17 は BD 群が 9.7 ± 2.5 点、MDD 群が 5.7 ± 4.8 点であり、開始時 YMRS は BD 群が 0.3 ± 1.0 点、MDD 群が 0 点であった。開始時 CGI-BP に関しては、depression が BD 群で 2.7 ± 0.5 点、MDD 群で 2.3 ± 0.5 点、mania が両群とも 1 ± 0 点、overall は BD 群で 2.7 ± 0.5 点、MDD 群で 2.3 ± 0.5 点であった。いずれの評価尺度とも、両群間で有意差を認めなかった。

抗うつ薬の処方率は、MDD 群が 100% に対して BD 群が 33.7% であり、MDD 群が有意に高かった。一方で、気分安定薬の処方率に関しては、BD 群が 88.9% に対して MDD 群が 14.3% であり、BD 群が有意に高かった。非定型抗精神病薬、睡眠薬の処方率については両群で有意差を認めなかった。

なお、BD 群の内、双極 I 型障害は 1 名のみであり、残り 8 名は双極 II 型障害であった。

Table 1 Demographic characteristics and clinical variables in BD, MDD, and HC groups.

	BD 群 (n = 9)	MDD 群 (n = 7)	HC 群 (n = 14)	χ^2	Z	P
性別, 女性, n(%)	4 (44.4)	3 (42.9)	8 (57.1)			0.80
調査開始時年齢, 平均±SD	45.6±8.4	44.6±11.5	51.1±12.2	2.58		0.28
発症年齢, 平均±SD	28.4±3.7	38.4±13.8	N. A.		1.64	0.10
調査開始時就労者, n(%)	1 (11.1)	1 (14.3)	13 (92.9) ###			<0.001***
調査開始時就学者, n(%)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)			1.00
開始時 HAM-D17, 平均±SD	9.7±2.5	5.7±4.8	N. A.		-1.75	0.08
開始時 YMRS, 平均±SD	0.3±1.0	0±0	N. A.		-0.76	0.45
開始時 CGI-BP						
depression, 平均±SD	2.7±0.5	2.3±0.5	N. A.		-1.40	0.16
mania, 平均±SD	1±0	1±0	N. A.		—	—
overall, 平均±SD	2.7±0.5	2.3±0.5	N. A.		-1.40	0.16
Antidepressants, n(%)	3/9 (33.7)	7/7 (100)	N. A.			0.01*
SSRI, n(%)	1/9 (11.1)	4/7 (57.1)	N. A.			0.11
SNRI, n(%)	1/9 (11.1)	2/7 (28.6)	N. A.			0.55
Mirtazapine, n(%)	1/9 (11.1)	2/7 (28.6)	N. A.			0.55
other, n(%)	0/9 (0)	2/7 (28.6)	N. A.			0.18
Mood stabilizer, n(%)	8/9 (88.9)	1/7 (14.3)	N. A.			0.01**
Li, n(%)	5/9 (55.6)	1/7 (14.3)	N. A.			0.15
VPA, n(%)	6/9 (66.7)	0/7 (0)	N. A.			0.01*
CBZ, n(%)	1/9 (11.1)	0/7 (0)	N. A.			1.00
LTG, n(%)	3/9 (33.3)	0/7 (0)	N. A.			0.21
Atypical antipsychotics, n(%)	5/9 (55.6)	2/7 (28.6)	N. A.			0.36
Hypnotic drugs, n(%)	7/9 (77.8)	2/7 (28.6)	N. A.			0.13
ramelteon, n(%)	2/9 (22.2)	0/7 (0)	N. A.			0.48
other, n(%)	7/9 (77.8)	2/7 (28.6)	N. A.			0.13

N. A. : not applicable、SD:standard deviation

*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001

###:p<0.001, BD vs HC, MDD vs HC (Bonferroni)

3. 2 1年間の概日リズムについて

1年間のアクチグラフィデータから得られた概日リズム指標の結果を Table 2 に示す。概日リズムの不安定性を示す IS は群間で有意差を認めた ($\chi^2 = 7.48$; $df = 2$, $p = 0.02$)。多重比較の結果、BD 群は HC 群より有意に低値であり ($p = 0.02$)、BD 群と MDD 群、MDD 群と HC 群の間に有意差は認めなかった。活動相の位相を示す M10 start は群間で有意差を認めた ($\chi^2 = 8.46$; $df = 2$, $p = 0.01$)。多重比較では BD 群が HC 群より有意に M10 start が遅く ($p = 0.02$)、BD 群と MDD 群、MDD 群と HC 群の間に有意差は認めなかった。

その他の IV、M10 avg、L5 avg、L5 start、RA については群間で有意差を認めなかった。

Table 2 Actigraphic measured circadian rhythm variables of BD, MDD, and HC groups.

	BD 群 (n = 9)	MDD 群 (n = 7)	HC 群 (n = 14)	χ^2	P
	平均±SD	平均±SD	平均±SD		
IS	0.11±0.04 ^{##}	0.16±0.06	0.19±0.07	7.48	0.02*
IV	0.88±0.19	0.91±0.21	0.93±0.18	0.83	0.66
M10 avg, count	241.4±89.3	229.6±58.2	295.1±66.4	4.92	0.09
M10 start, hr	9.6±1.9 ^{##}	8.0±2.3	7.2±2.4	8.76	0.01*
L5 avg, count	26.0±11.4	15.7±7.5	27.2±11.9	4.38	0.11
L5 start, hr	24.5±1.1	24.4±1.6	24.2±1.4	0.36	0.83
RA	0.80±0.08	0.87±0.06	0.83±0.07	3.60	0.17

SD : standard deviation

* : $p < 0.05$

^{##} : $p < 0.01$, BD vs HC (Steel-Dwass test)

4. 考察

本研究の結果より、概日リズムの安定性を示す IS が、BD 群において HC 群より有意に低値であった。このことから、BD 群において概日リズムの不安定性が強いことが示唆された。双極性障害における概日リズムの不安定性に関しては、Duarte らが BRIAN を用いて報告しているほか¹⁷、アクチグラフィを用いたものでは Jones¹⁹ や Geoffroy²⁰ らの報告とも一致する。

また、本研究では概日リズムの活動相の開始時刻を示す M10 start が BD 群において HC 群より有意に後退していたが、休息相の活動時刻を示す L5 start には群間で有意差を認めなかった。Robillard らはアクチグラフィを用いて BD 群、MDD 群、HC 群の睡眠覚醒リズムの検討を行っており、3 群間で入眠時刻に有意差はない (BD:24 時 25 分±1 時間 38 分, MDD:24 時 5 分±1 時間 1 分, HC:23 時 34 分±1 時間 7 分) もの、BD 群では MDD 群、HC 群と比較して有意に覚醒時刻が後退していた (BD:9 時 59 分±1 時間 47 分, MDD:8 時 54 分±1 時間 28 分, HC:7 時 32 分±1 時間 2 分) ことを報告しており、本研究の結果と一致する。その他に、主観的評価を用いたものとしては Social Rhythm Metric や Composite Scale of Morningness、Pittsburgh Sleep Quality Index を用いた研究などでも、双極性障害における概日リズム位相の後退が報告されている^{18, 27, 28}。

本研究は 1 年という長期的データを用いた検討であり、期間中の状態像の変化や、季節による変動など多彩な要因を含んだうえでの結果である。アクチグラフィを用いた先行研究は、長くても 3 週間程度と短期間の状態しか評価できておらず、気分障害患者における概日リズム障害について、客観的指標を用いて長期的に検討したものは本研究がはじめてである。

一方で、概日リズムに影響を与える社会的因子である就労率に関しては 3 群間で有意差を認めているため、この点を加味した検討が必要である。

IS や M10 start といった概日リズム指標が疾患特異的であるとすれば診断への応用も期待できるが、1 年という長期にわたる測定は実臨床では現実的とはいえない。また、前述のとおり季節による変動や就労など様々な要素が絡んでいる可能性が否定できないため、次章ではこれらの点に考慮した検討を行うこととした。

第二章：気分障害患者における短期的（2週間）概日リズムの検討

1. 緒言

前章では1年間のアクチグラフィデータをもとに、気分障害患者ならびに健常対象者との概日リズム指標の比較を行った。その結果、双極性障害群が概日リズムの不安定性を有し、活動相の位相が後退していることが確認された。これらの結果をふまえ、実臨床への応用可能性を考慮し、より短期的データを用いた検討を行った。さらに、気分障害のエピソードには季節や社会的因子の影響が報告されている^{13,29}ことを考慮し、概日リズムの季節変動の検討と、社会的因子の影響を除外した検討を行うこととした。

2. 方法

2. 1 対象

本研究の対象は第一章と同一である。本研究は、2013年6月～2016年3月の間に北海道大学病院精神科神経科または協力病院に通院中で、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版（DSM-IV-TR）で双極性障害ないし大うつ病性障害と診断された患者を対象とした。適格基準は(1)同意取得時年齢が18歳以上65歳以下のもの、(2)研究参加に対して本人から文書同意が得られたもの（未成年者では代諾者である親からも文書による同意を得る）とし、除外基準は(1)重篤な身体合併症を有するもの、(2)妊産婦や授乳婦、乳幼児のいるもの、(3)不規則勤務のもの、(4)研究担当者が不相当と判断したものとした。主治医より研究に関する十分な説明を行い、文書による同意の得られたもののうち、除外基準に該当したものを除いた双極性障害患者9名、大うつ病性障害患者7名を対象とした。健常対照者は精神疾患に罹患したことのないものとし、患者群と年齢性別を一致させた14名を対象とした。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会により承認されている。

2. 2 評価項目

2. 2. 1 人口動態学的因子、臨床的因子

人口動態学的因子、臨床的因子については第一章と同内容を調査した。

2. 2. 2 概日リズム

第一章と同様に、NPCRA を用いて概日リズム指標を求めた。前章では1年分のアクチグラフィデータに対して NPCRA を行ったのに対して、本章では春、夏、秋、冬の各季節について、2週間毎の概日リズム指標を繰り返し算出した(1季節あたり12週間のため、1被験者あたり $12/2(\text{個/季節}) \times 4(\text{季節}) = 24$ 個のデータが得られる)。なお、各季節の開始日は春分、夏至、秋分、冬至と定義した。

2. 3 統計解析

本章では、まず社会的因子の影響を考慮しない解析を行い、続いて社会的因子の影響を排除する目的で、就労・就学期間を除外した解析を行った。

第一章と同様に、人口動態学的因子、臨床的因子のうち、名義変数の比較には Fisher の正確検定を用いた。3群間で有意差が認められた項目については Bonferroni 法で多重比較を行った。連続変数の3群間比較の検定には群間比較には Kruskal-Wallis の検定を用い、有意差が認められた項目については Steel-Dwass 検定で多重比較を行った。2群間比較には Wilcoxon の順位和検定を用いた。

なお、本章では第一章と異なり NPCRA の各指標を同一被験者内で繰り返し測定することとなるため、同一被験者内での相関を考慮し、混合効果モデルを用いた repeated-measure ANOVA を行い、NPCRA 各指標の群間比較、季節変動を検討した。有意差が認められた項目については Tukey の HSD 検定で多重比較を行った。

すべての統計的有意水準を $p < 0.05$ とした。

統計解析には JMP pro 12 (SAS Institute Japan Inc.) を使用した。

3. 結果

3. 1 概日リズムの群間比較・季節変動

概日リズムの群間比較・季節変動の詳細は Table 3 に示す。

IS は群に有意な主効果を認め ($F(2, 27.1) = 4.54, p = 0.02$)、季節に主効果は認めなかった ($F(3, 560.6) = 0.32, p = 0.81$)。また、群と季節に有意な交互作用を認めた ($F(6, 560.6) = 3.77, p < 0.01$)。多重比較では夏に BD 群

が HC 群より有意に低値となった ($p = 0.04$)。HC 群内においては夏より冬が有意に低値となった ($p = 0.03$)。(Figure 1)

IV は群に有意な主効果を認めず ($F(2, 27.1) = 1.12, p = 0.34$)、季節に有意な主効果を認めた ($F(3, 561) = 5.91, p < 0.01$)。群と季節に有意な交互作用を認めた ($F(6, 561) = 4.44, p < 0.01$)。多重比較では MDD 群内において春と夏が秋より有意に高値となった (それぞれ $p < 0.01, p = 0.03$)。

M10 avg は群に有意な主効果を認めず ($F(2, 27.1) = 2.11, p = 0.14$)、季節に有意な主効果を認めた ($F(3, 560.5) = 5.38, p < 0.01$)。群と季節に有意な交互作用を認めた ($F(6, 560.5) = 2.91, p < 0.01$)。多重比較では MDD 群内において秋が夏より有意に高値であった ($p < 0.01$)。

M10 start は群・季節ともに有意な主効果を認めず (それぞれ、 $F(2, 27.1) = 2.44, p = 0.11, F(3, 560.9) = 2.12, p = 0.10$)。群と季節についても優位な交互作用は認めなかった ($F(6, 560.8) = 1.82, p = 0.09$)。

L5 avg は群・季節ともに有意な主効果を認めず (それぞれ、 $F(2, 27.0) = 3.28, p = 0.05, F(3, 561.3) = 1.08, p = 0.36$)。群と季節についても優位な交互作用は認めなかった ($F(6, 561.2) = 1.38, p = 0.22$)。

L5 start は群に有意な主効果を認めず ($F(2, 27) = 0.56, p = 0.58$)、季節に有意な主効果を認めた ($F(3, 560.4) = 4.86, p < 0.01$)。群と季節に有意な交互作用を認めた ($F(6, 560.4) = 2.55, p = 0.02$)。多重比較では BD 群内において冬が夏より有意に後退していた ($p = 0.01$)。

RA は群に有意な主効果を認めず ($F(2, 26.9) = 1.82, p = 0.18$)、季節に有意な主効果を認めた ($F(3, 561) = 4.37, p < 0.01$)。群と季節の交互作用は有意ではなかった ($F(6, 560.9) = 0.88, p = 0.51$)。多重比較では春・秋・冬が夏より有意に高値という季節変動を認めた (それぞれ $p = 0.01, p = 0.02, p = 0.03$)。

Table 3 Actigraphic measured circadian rhythm variables and seasonal variation of BD, MDD, and HC groups.

	Spring	Summer	Autumn	Winter	group		season		group*season	
	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	F	p	F	p	F	P
IS										
BD	0.20±0.02	0.18±0.02 [#]	0.19±0.02	0.20±0.02						
MDD	0.26±0.02	0.26±0.02	0.26±0.02	0.27±0.02	4.54	0.02*	0.32	0.81	3.77	<0.01**
HC	0.26±0.02	0.26±0.02 [†]	0.26±0.02	0.24±0.02						
IV										
BD	0.94±0.06	0.98±0.06	0.91±0.06	0.95±0.06						
MDD	1.13±0.07 ^{‡‡}	1.09±0.07 [¶]	0.96±0.07	1.03±0.07	1.12	0.34	5.91	<0.01**	4.44	<0.01**
HC	0.96±0.05	0.90±0.05	0.94±0.05	0.95±0.05						
M10 avg, count										
BD	255.3±24.7	240.3±24.9	248.0±24.9	255.3±24.9						
MDD	238.7±28.3	213.9±28.3 ^{¶¶}	263.8±28.4	238.9±28.2	2.11	0.14	5.38	<0.01**	2.91	<0.01**
HC	305.2±19.8	297.6±19.9	299.1±19.9	294.5±20.0						
M10 start, hr										
BD	9.2±0.7	9.1±0.7	9.0±0.7	10.0±0.7						
MDD	8.2±0.8	8.7±0.8	8.0±0.8	8.4±0.7	2.44	0.11	2.11	0.10	1.82	0.09
HC	7.6±0.5	7.6±0.5	7.4±0.5	7.5±0.5						
L5 avg, count										
BD	19.7±3.5	23.7±3.6	20.7±3.6	23.9±3.6						
MDD	13.6±4.1	12.0±4.1	13.1±4.1	11.9±4.0	3.28	0.05	1.08	0.36	1.38	0.22
HC	22.5±2.8	26.8±2.9	25.1±2.8	22.9±2.9						
L5 start, hr										
BD	24.8±0.4	24.5±0.4 [§]	24.6±0.4	25.1±0.4						
MDD	24.2±0.5	24.7±0.5	24.3±0.5	24.5±0.5	0.56	0.58	4.86	<0.01**	2.55	0.02*
HC	24.0±0.3	24.1±0.3	24.2±0.3	24.4±0.3						
RA										
BD	0.84±0.02	0.80±0.02	0.84±0.02	0.83±0.02						
MDD	0.89±0.03	0.88±0.03	0.90±0.03	0.90±0.03	1.82	0.18	4.37	<0.01**	0.88	0.51
HC	0.86±0.02	0.83±0.02	0.85±0.02	0.86±0.02						

LMS: least mean square, SE: standard error, * : p<0.05, ** : p<0.01

[#] : p<0.05, BD summer vs HC summer (Tukey-HSD test)

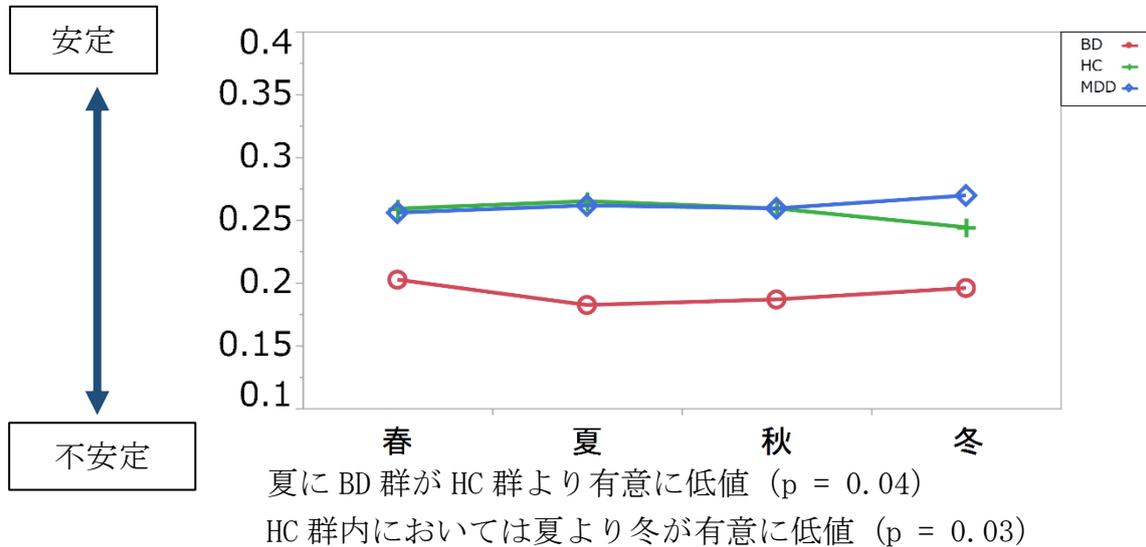
[†] : p<0.05, HC summer vs HC winter (Tukey-HSD test)

‡‡ : $p < 0.01$, MDD spring vs MDD autumn (Tukey-HSD test)

† : $P < 0.05$, †† : $P < 0.01$, MDD summer vs MDD autumn (Tukey-HSD test)

§ : $p < 0.05$, BD summer vs BD winter (Tukey-HSD test)

Figure 1 IS (概日リズムの安定性) の3群間比較・季節変動



3. 2 社会的因子を除外した概日リズムの群間比較・季節変動

各被験者の解析から就労・就学期間のデータを除外した結果、BD 患者 8 名 (男性 5 名、女性 3 名) と MDD 患者 6 名 (男性 3 名、女性 3 名) を対象とした。両群の人口動態学的因子、臨床的因子の詳細を Table 4 に示す。2 群間で性別、調査開始時年齢、発症年齢に関しては有意差を認めなかった。開始時 HAM-D17 は BD 群が 9.9 ± 2.7 点、MDD 群が 4.3 ± 3.4 点であり、BD 群が有意に高得点であった ($p = 0.01$)。開始時 YMRS、開始時 CGI-BP (depression、mania、overall) に関しては両群間で有意差を認めなかった。

次に、両群における概日リズムの詳細を Table 5 に示す。

IS は群に有意な主効果を認め、BD 群が MDD 群より有意に低値であった ($F(1, 12.5) = 6.49, p = 0.02$)。季節に有意な主効果は認めず ($F(3, 215) = 1.95, p = 0.12$)、群と季節の交互作用も有意ではなかった ($F(3, 215) = 1.70, p = 0.16$)。(Figure 2)

IV は群に有意な主効果を認めず ($F(1, 12.4) = 1.45, p = 0.25$)、季節に有意な主効果を認めた ($F(3, 215.4) = 7.26, p < 0.01$)。群と季節に有意な交互作用を認めた ($F(3, 215.4) = 6.49, p < 0.01$)。多重比較では MDD 群内におい

て春が秋と冬より、夏が秋より有意に高値となった（それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p = 0.03$ ）。

M10 avg は群・季節ともに有意な主効果を認めず（それぞれ、 $F(1, 12.3) = 0.41$, $p = 0.53$ 、 $F(3, 213.9) = 1.41$, $p = 0.24$ ）。群と季節の交互作用も有意ではなかった（ $F(3, 213.9) = 0.96$, $p = 0.41$ ）。

M10 start は群に有意な主効果を認めず（ $F(1, 12.0) = 1.23$, $p = 0.29$ ）、季節に有意な主効果を認めた（ $F(3, 214.9) = 6.57$, $p < 0.01$ ）。群と季節の交互作用は有意ではなかった（ $F(3, 214.9) = 1.52$, $p = 0.21$ ）。多重比較では冬が春、夏、秋より有意に後退していた（すべて $p < 0.01$ ）。

L5 avg は群・季節ともに有意な主効果を認めず（それぞれ、 $F(1, 12.9) = 4.53$, $p = 0.05$ 、 $F(3, 217) = 0.27$, $p = 0.85$ ）。群と季節の交互作用も有意ではなかった（ $F(3, 217) = 0.50$, $p = 0.68$ ）。

L5 start は群に有意な主効果を認めず（ $F(1, 12.2) = 0.21$, $p = 0.65$ ）、季節に有意な主効果を認めた（ $F(3, 214.3) = 4.96$, $p < 0.01$ ）。群と季節に有意な交互作用を認めた（ $F(3, 214.3) = 2.55$, $p = 0.01$ ）。多重比較ではBD群内において冬が夏より有意に後退していた（ $p < 0.01$ ）。

RA は群・季節ともに有意な主効果を認めず（それぞれ、 $F(1, 12.5) = 2.79$, $p = 0.12$ 、 $F(3, 216.3) = 1.77$, $p = 0.15$ ）。群と季節の交互作用も有意ではなかった（ $F(3, 216.3) = 0.47$, $p = 0.70$ ）。

Table 4 Demographic characteristics and clinical variables of non-workers and non-students.

	BD 群 (n = 8)	MDD 群 (n = 6)	Z	P
性別, 女性, n(%)	3 (37.5)	3 (50.0)		1.00
調査開始時年齢, 平均±SD	47.5±6.4	41.7±9.4	-1.10	0.28
発症年齢, 平均±SD	29.0±8.6	35.7±12.9	1.17	0.24
開始時 HAM-D17, 平均±SD	9.9±2.7	4.3±3.4	-2.47	0.01*
開始時 YMRS, 平均±SD	0.4±1.1	0±0	-0.72	0.47
開始時 CGI-BP				
depression, 平均±SD	2.6±0.5	2.2±0.4	-1.58	0.11
mania, 平均±SD	1±0	1±0	—	—
overall, 平均±SD	2.6±0.5	2.2±0.4	-1.58	0.11

SD : standard deviation, *: $p < 0.05$

Table 5 Actigraphic measured circadian rhythm variables and seasonal variation of non-workers and non-students.

	Spring	Summer	Autumn	Winter	group		season		group*season	
	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	F	p	F	p	F	P
IS										
BD	0.20±0.02	0.18±0.02	0.18±0.02	0.19±0.02	6.49	0.02*	1.95	0.12	1.70	0.17
MDD	0.24±0.02	0.24±0.02	0.25±0.02	0.26±0.02						
IV										
BD	0.96±0.07	0.96±0.07	0.93±0.07	0.98±0.07	1.45	0.25	7.26	<0.01**	6.49	<0.01**
MDD	1.22±0.08 ^{##, † †}	1.14±0.08 [¶]	0.94±0.09	0.99±0.08						
M10 avg, count										
BD	253.6±29.3	241.7±29.5	251.8±29.5	244.6±29.7	0.41	0.53	1.41	0.24	0.96	0.41
MDD	215.1±35.0	200.3±35.0	229.0±36.3	234.6±34.3						
M10 start, hr										
BD	9.5±0.6	9.0±0.6	9.2±0.6	10.6±0.7	1.23	0.29	6.57	<0.01**	1.52	0.21
MDD	7.9±0.8	8.4±0.8	8.5±0.8	9.1±0.8						
L5 avg, count										
BD	21.4±3.1	23.8±3.2	22.1±3.2	24.0±3.3	4.53	0.05	0.27	0.85	0.50	0.68
MDD	14.1±4.0	14.3±4.0	12.5±4.3	12.0±3.8						
L5 start, hr										
BD	24.7±0.5	24.3±0.5 ^{§ §}	24.6±0.5	25.2±0.5	0.21	0.65	4.96	<0.01**	3.63	0.01*
MDD	23.9±0.6	24.6±0.6	24.2±0.6	24.8±0.6						
RA										
BD	0.83±0.02	0.80±0.03	0.83±0.03	0.81±0.03	2.79	0.12	1.77	0.15	0.47	0.70
MDD	0.88±0.03	0.86±0.03	0.89±0.03	0.89±0.03						

LMS:least mean square, SE : standard error

* : p<0.05, ** : p<0.01

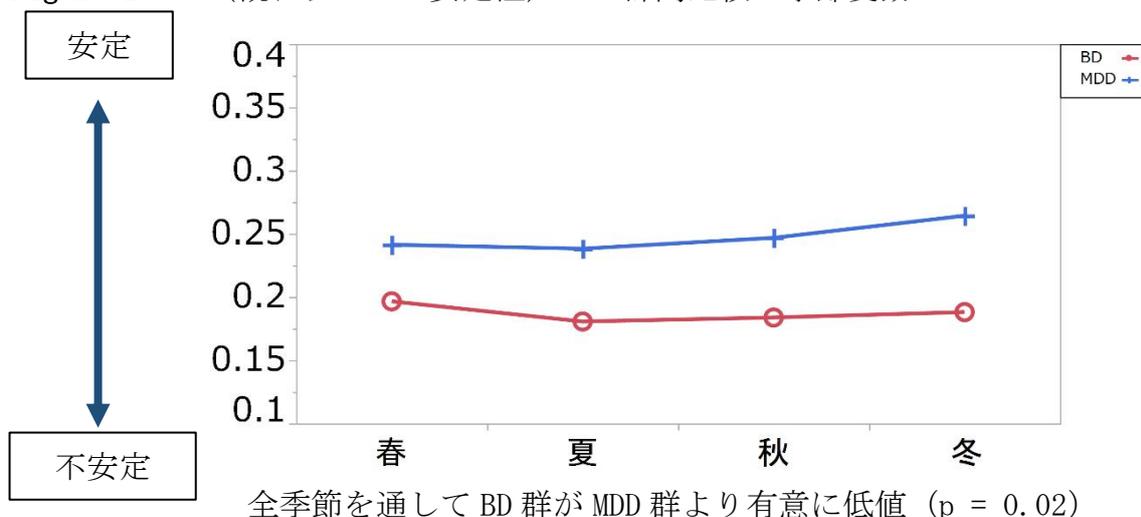
^{##} : p<0.01, MDD spring vs MDD autumn (Tukey-HSD test)

^{† †} : p<0.01, MDD spring vs MDD winter (Tukey-HSD test)

[¶] : P<0.05, MDD summer vs MDD autumn (Tukey-HSD test)

^{§ §} : p<0.01, BD summer vs BD winter (Tukey-HSD test)

Figure 2 IS (概日リズムの安定性) の2群間比較・季節変動



4. 考察

概日リズムの不安定性を示す IS に関しては、3 群間比較では群の有意な主効果と、群と季節による交互作用を認めた。社会的因子を調整した結果、BD 群と MDD 群の 2 群間比較では BD 群が MDD 群より有意に IS が低値となり、季節による主効果や群と季節の交互作用は認めなかった。このことから、2 週間という短期間での評価でも BD 群が MDD 群より概日リズムが不安定であること、全季節を通して不安定性が持続することが示唆された。実臨床において就労・就学ができない双極性障害患者と大うつ病性障害患者との鑑別に IS が有用であることが示唆された。

概日リズムの断片化を示す IV に関しては、3 群間比較、2 群間比較ともに MDD 群内での季節変動を認めたが、明らかな群間差は認めなかった。先行研究でも概日リズムの断片化について検討したものはいくつかある。Jones らは BD 群が HC 群より断片化が多かったと報告している¹⁹が、Geoffroy らは BD 群と HC 群で有意差を認めなかったと報告している³⁰など、結果は一貫しない。更なる研究結果の蓄積が待たれる。

活動相の開始時刻である M10 start と、休息相の開始時刻である L5 start は概日リズムの位相を反映している。M10 start については、3 群間比較、2 群間比較ともに群間差をみとめなかった。3 群間比較では季節にも有意な主効果を認めなかったが、2 群間比較では春夏秋に前進し冬に後退するという季節変動を認めた。群間差がつかなかったという結果は第一章において BD 群が他群

より M10 start が後退していたという結果に反するが、症例数が少ないにも関わらず季節と群の二要因による検討を行ったことで群間差を検出できなくなってしまった可能性が否定できない。今後、更に症例数を増やした検討が望ましい。

L5 start に関しては、3 群間比較、2 群間比較ともに BD 群内において夏に前進し冬に後退するという季節変動を認めたが、明らかな群間差は認めなかった。光刺激と概日リズム位相の関係に関しては、光刺激を行う時間により概日リズムの位相の変化の仕方が異なる（位相反応曲線がある）ことが健常者で報告されており³¹、朝から昼の間では光刺激を受ける時間が早くなるほど、位相前進作用が強くなると考えられている。このため、季節による日の出時間の変化はいずれの群においても概日リズムの位相に影響を与える可能性がある。一方で、双極性障害では光感受性の亢進が報告されており³²、日の出の時刻が冬よりも早い夏において、位相の前進が強く起こった可能性がある。

M10 avg や L5 avg については、3 群間比較、2 群間比較とも明らかな群間差は認めなかった。Jones らによる BD 群と HC 群の比較では、前者のほうが活動量が少なかったと報告されている¹⁹ほか、Hori らによるうつ病エピソード群 (BD、MDD 含む) と健常対照群との比較でも、前者のほうが活動が少なかったことが報告されている²¹。この点に関しても、M10 start と同様に症例数が少ないにも関わらず季節と群の二要因による検討を行ったことで群間差を検出できなくなってしまった可能性が否定できない。今後、更に症例数を増やした検討が望ましい。

また、本章における 2 群間比較では、患者背景において調査開始時の HAM-D17 が BD 群と比較して MDD 群が有意に低値となっていた (BD: 9.9 ± 2.7 、MDD: 4.3 ± 3.4)。しかし、本研究では定期的な HAM-D による病状評価を行っておらず、残念ながら重症度と概日リズムの関係については検討ができなかった。今後は重症度を統制した検討が望ましい。

第三章：気分障害患者における曝露光量と概日リズムに関する検討

1. 緒言

前二章では、気分障害患者における概日リズムについて、長期的データを用いた解析や季節の影響を考慮した解析を行い、双極性障害では概日リズムの不規則性は社会的因子を統一した大うつ病性障害と比較して強く、全季節を通して持続していること、休息相の開始時刻については双極性障害において夏に前進し冬に後退していることが確認できた。

生体の概日リズムは視交叉上核に発現する時計遺伝子が中心となって形成されるが、その周期は正確な 24 時間ではなく、光や温度、社会的因子など外的な同調因子の影響を受けて外界の時計と同期している。外界から入力された光は網膜を經由し、網膜視床下部神経路、視交叉上核、上顎交感神経節を介して松果体に入力され、同部位でのメラトニン合成を制御することで概日リズムの調節に寄与する³³。

Lewy らの研究では、双極性障害患者に対して夜間に 500 ルクス (lux) の光を 2 時間照射したことで健常者と比較して有意にメラトニン分泌が抑制されたことから³²、双極性障害患者において光感受性が亢進している可能性が指摘されている。

一方で、治療法としての光刺激としては朝 2500 lux 以上の光を 1-2 時間程あびる高照度光療法（以下、光療法）があり、同治療の季節性気分障害や非季節性うつ病に対する有効性が数多く報告されているが^{34,35}、双極性障害のうつ病エピソードに対する光療法の有効性については、肯定的報告³⁶と否定的報告³⁷の両方が存在し、光刺激が双極性障害に与える影響については一貫した見解が得られていない。そこで、本章ではアクチグラフィから得られた光量データをもとに、自然環境下での曝露光量が気分障害患者における概日リズムに与える影響についての検討を行った。

2. 方法

2. 1 対象

本研究の対象は第一章・第二章と同一である。本研究は、2013 年 6 月～2016 年 3 月の間に北海道大学病院精神科神経科または協力病院に通院中で、米国精

神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版（DSM-IV-TR）で双極性障害ないし大うつ病性障害と診断された患者を対象とした。適格基準は（1）同意取得時年齢が18歳以上65歳以下のもの、（2）研究参加に対して本人から文書同意が得られたもの（未成年者では代諾者である親からも文書による同意を得る）とし、除外基準は（1）重篤な身体合併症を有するもの、（2）妊産婦や授乳婦、乳幼児のいるもの、（3）不規則勤務のもの、（4）研究担当者が不相当と判断したものとした。主治医より研究に関する十分な説明を行い、文書による同意の得られた双極性障害患者9名、大うつ病性障害患者7名を対象とした。健常対照者は精神疾患に罹患したことがないものとし、患者群と年齢性別を一致させた14名を対象とした。

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会により承認されている。

2. 2 評価項目

2. 2. 1 曝露光量（積算照度）

本研究で使用した Actiwatch 2 は加速度センサー以外に、白色光を検出する環境照度ライトセンサーを有しており、設定した計測間隔毎に、活動量データと照度データ（lux）を同時に測定できる。

照度の単位“lux”は、「1平方メートルの面が1ルーメンの光束で照らされるとききの照度」と定義され、時間の次元を含まない。一方、光療法においては、照度の設定のみならず照射時間も重要と考えられており、Termanらの研究³⁸などをもとに、「2500 lux で2時間」、「5000 lux で1時間」、「10000 lux で30分」のいずれかの照射方法を選択する。前述の光照射によるメラトニン分泌の抑制について検討した研究も、一定照度を一定時間照射するデザインとなっており、アクチグラフィで測定した経時的に変化する照度とは単純な比較ができない。このため、本章では照度とともに照射時間も考慮した積算照度（lux・hr）を用いることとした。

積算照度は照度と照射時間の積として計算され、光療法の場合、前述のいずれの照射方法であっても5000（lux・hr）となる。アクチグラフィは、2分間隔（epoch）で照度を測定しているため、1日あたりのデータ数が720となる。ある時点での測定された照度を X_i とすると、一日にうける積算照度は以下の式となる。

$$\text{積算照度 (lux}\cdot\text{hr)} = \sum_{i=1}^{720} X_i \text{ (lux)} \times \frac{2}{60} \text{ (hr)}$$

本章では、前章と同様に春、夏、秋、冬の各季節について、2週間毎に一日あたりの積算照度の平均を繰り返し算出した。各季節の開始日は前章と同じく、春分、夏至、秋分、冬至と定義した。

続いて、得られた積算照度を“high”、“slightly high”、“middle”、“slightly low”、“low”の5段階に分類した。

積算照度の高低については明確な分類は存在しないが、以下のような分類を試みた。まず、一般的な光療法に用いられる5000 (lux·hr)を“high”と“slightly high”の境界とし、Thalenら³⁹が季節性気分障害と非季節性気分障害への効果に有意差が出たと報告している1500 (lux) × 2 (hr) = 3000 (lux·hr)を“slightly high”と“middle”の境界とした。一方で、光療法の対照群の設定に関しては研究毎に異質性が強く³⁵、光療法として不十分な照度や照射時間に関するevidenceは得られていないため、便宜的に1500 (lux·hr)を“middle”と“slightly low”の、750 (lux·hr)を“slightly low”と“low”の境界とした。

“high”	:	積算照度 \geq 5000
“slightly high”	:	5000 > 積算照度 \geq 3000
“middle”	:	3000 > 積算照度 \geq 1500
“slightly low”	:	1500 > 積算照度 \geq 750
“low”	:	750 > 積算照度

2. 2. 2 概日リズム

前章と同様の手法でNPCRAを用いて概日リズム指標を算出した。

2. 3 統計解析

本章では第二章と同様に、社会的因子の影響を考慮しない解析を行い、続いて社会的因子を除外する目的で、就労・就学期間を除外した解析を行った。

本章では積算照度と概日リズム指標を同一被験者内で繰り返し測定することとなるため、同一被験者内での相関を考慮し、混合効果モデルを用いたrepeated-measure ANOVAを行い、積算照度の群間比較と季節変動についてと、NPCRAの各指標と積算照度の高低による効果についてを検討した。有意差が認められた項目についてはTukeyのHSD検定で多重比較を行った。

すべての統計的有意水準を $p < 0.05$ とした。

統計解析にはJMP pro 12 (SAS Institute Japan Inc.)を使用した。

3. 結果

3. 1 積算照度の群間比較・季節変動

積算照度の群間比較・季節変動については Table 6 に示す。

積算照度は群に有意な主効果を認めず ($F(2, 27.6) = 0.04, p = 0.96$)、季節に有意な主効果を認めた ($F(3, 561.7) = 63.04, p < 0.01$)。また、群と季節に有意な交互作用を認めた ($F(6, 561.6) = 5.75, p < 0.01$)。多重比較では各郡内で積算照度の有意な季節変動を認めたものの、各季節における群間での有意差は認めなかった。

Table 6 Actigraphic measured integral illuminance and seasonal variation of BD, MDD, HC groups.

	Spring	Summer	Autumn	Winter	group		season		group*season	
	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	F	p	F	p	F	P
BD	2512.2	6930.0	1130.9	734.7						
(n = 9)	±728.7	±749.0	±752.7	±752.1						
MDD	2585.8	4213.3	2675.9	768.8	0.04	0.96	63.04	<0.01**	5.75	<0.01**
(n = 7)	±861.6	±865.2	±870.1	±839.9						
HC	3004.6	4596.8	1509.8	1363.6						
(n = 14)	±583.2	±594.6	±590.5	±607.0						

LMS:least mean square、SE : standard error

** : $p < 0.01$

3. 2 概日リズムと積算照度

概日リズム指標の群間比較と積算照度の高低による検討の詳細を Table 7 に記す。

IS は群に有意な主効果を認め ($F(2, 27.3) = 4.59, p = 0.02$)、積算照度の有意な主効果、群と積算照度の有意な交互作用はみとめなかった (それぞれ、 $F(4, 559.6) = 1.63, p = 0.16$ 、 $F(8, 559.5) = 1.23, p = 0.28$)。多重比較では BD 群が HC 群より有意に低値となった ($p = 0.02$)。

IV は群・積算照度に有意な主効果を認めず、群と積算照度の有意な交互作用も認めなかった (それぞれ、 $F(2, 27.4) = 1.01, p = 0.38$ 、 $F(4, 563) = 0.50, p = 0.73$ 、 $F(8, 562.9) = 1.89, p = 0.06$)。

M10 avg は群・積算照度に有意な主効果を認めず、群と積算照度の有意な交互作用も認めなかった（それぞれ、 $F(2, 27.3) = 2.13, p = 0.14$ 、 $F(4, 558.7) = 1.08, p = 0.37$ 、 $F(8, 558.6) = 1.70, p = 0.10$ ）。

M10 start は群・積算照度に有意な主効果を認めず、群と積算照度の有意な交互作用も認めなかった（それぞれ、 $F(2, 27.3) = 2.28, p = 0.12$ 、 $F(4, 561.9) = 1.77, p = 0.13$ 、 $F(8, 561.7) = 0.57, p = 0.80$ ）。

L5 avg は群と季節に有意な主効果を認め（それぞれ、 $F(2, 27.3) = 3.67, p = 0.04$ 、 $F(4, 565) = 2.69, p = 0.03$ ）、群と積算照度の有意な交互作用は認めなかった（ $F(8, 564.9) = 1.40, p = 0.19$ ）。多重比較では MDD 群が HC 群より有意に低値となり（ $p = 0.03$ ）、“high” が “slightly low” より高値となった（ $p = 0.02$ ）。

L5 start は群・積算照度に有意な主効果を認めず、群と積算照度の有意な交互作用も認めなかった（それぞれ、 $F(2, 27.1) = 0.53, p = 0.60$ 、 $F(4, 558.9) = 1.29, p = 0.27$ 、 $F(8, 558.8) = 1.54, p = 0.14$ ）。

RA は群に有意な主効果を認めず（ $F(2, 27.2) = 2.21, p = 0.13$ ）、積算照度に有意な主効果を認めた（ $F(4, 563.6) = 4.69, p < 0.01$ ）。群と積算照度の有意な交互作用を認めた（ $F(8, 563.5) = 2.17, p = 0.03$ ）。多重比較では BD 群内において “slightly low” が “high” より有意に RA が高値であった（ $p < 0.01$ ）。

Table 7

Actigraphic measured circadian rhythm variables and integral illuminance of BD, MDD, HC groups.

	Low	Slightly low	Middle	Slightly high	High	group		illuminance		Group *illuminance	
	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	F	p	F	p	F	P
IS											
BD [#]	0.20±0.02	0.20±0.02	0.18±0.02	0.19±0.02	0.19±0.02						
MDD	0.26±0.02	0.27±0.02	0.26±0.02	0.24±0.02	0.26±0.02	4.59	0.02*	1.63	0.16	1.23	0.28
HC	0.25±0.02	0.26±0.01	0.26±0.01	0.26±0.02	0.26±0.02						
IV											
BD	0.93±0.06	0.92±0.06	0.96±0.06	0.99±0.06	0.94±0.06						
MDD	1.02±0.07	1.07±0.07	1.05±0.07	0.97±0.08	1.11±0.07	1.01	0.38	0.50	0.73	1.89	0.06
HC	0.98±0.05	0.93±0.05	0.96±0.05	0.91±0.05	0.91±0.05						
M10 avg, count											
BD	249.8±24.8	261.3±25.2	251.6±25.2	257.8±25.8	224.8±26.0						
MDD	242.6±28.3	235.2±28.3	242.8±28.8	222.2±30.6	241.3±29.9	2.13	0.14	1.08	0.37	1.70	0.10
HC	290.2±20.5	302.6±20.0	306.0±19.9	290.3±20.4	302.1±20.7						
M10 start, hr											
BD	9.6±0.6	9.2±0.7	9.4±0.7	9.2±0.7	8.8±0.7						
MDD	8.6±0.7	8.0±0.7	8.8±0.8	8.5±0.9	7.8±0.8	2.28	0.12	1.77	0.13	0.57	0.80
HC	7.8±0.6	7.6±0.5	7.4±0.5	7.4±0.5	7.5±0.6						
L5 avg, count											
BD	21.1±3.4	17.0±3.6	23.0±3.6	24.0±3.8	26.9±3.9						
MDD [†]	12.4±4.0	13.1±4.0	13.6±4.2	10.0±4.8	12.0±4.6	3.67	0.04*	2.69	0.03*	1.40	0.19
HC	22.0±3.0	23.1±2.8	24.0±2.8	23.1±3.0	29.4±3.1						
L5 start, hr											
BD	25.0±0.4	24.6±0.4	24.6±0.4	24.8±0.4	24.6±0.5						
MDD	24.4±0.5	24.4±0.5	24.6±0.5	24.5±0.5	24.2±0.5	0.53	0.60	1.29	0.27	1.54	0.14
HC	24.3±0.4	24.3±0.3	24.1±0.3	24.0±0.4	24.1±0.4						
RA											
BD	0.83±0.02	0.87±0.02 ^{§ §}	0.82±0.02	0.82±0.02	0.78±0.03						
MDD	0.90±0.03	0.89±0.03	0.88±0.03	0.91±0.03	0.90±0.03	2.21	0.13	4.69	<0.01**	2.17	0.03*
HC	0.86±0.02	0.86±0.02	0.85±0.02	0.85±0.02	0.82±0.02						

LMS: least mean square, SE : standard error

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

: $p < 0.05$, BD vs HC (Tukey-HSD test)

† : $p < 0.05$, MDD vs HC (Tukey-HSD test)

§§ : $P < 0.01$, BD “slightly low” vs BD “high” (Tukey-HSD test)

3. 3 社会的因子を除外した概日リズムの群間比較・季節変動

続いて行った社会的因子を除外した群間比較・季節変動については Table 8 に示す。

積算照度は群に有意な主効果を認めず ($F(1, 13.0) = 0.10, p = 0.76$)、季節に有意な主効果を認めた ($F(3, 217.8) = 18.67, p < 0.01$)。また、群と季節に有意な交互作用を認めた ($F(3, 217.8) = 3.09, p = 0.03$)。多重比較では各郡内で積算照度の有意な季節変動を認めたものの、各季節における群間での有意差は認めなかった。

Table 8 Actigraphic measured integral illuminance and seasonal variation of non-workers and non-students.

	Spring	Summer	Autumn	Winter	group		season		group*season	
	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	F	p	F	p	F	P
BD	2634.7	7445.3	1134.8	1132.9	0.10	0.76	18.67	<0.01**	3.09	0.03*
(n = 8)	±1053.2	±1086.4	±1084.0	±1112.4						
MDD	2134.7	4613.4	3076.5	637.6						
(n = 6)	±1362.0	±1370.2	±1519.8	±1280.9						

LMS: least mean square、SE : standard error

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

3. 4 社会的因子を除外した概日リズムと積算照度

概日リズム指標の群間比較と積算照度の高低による検討の詳細を Table 9 に記す。

IS は群に有意な主効果を認め ($F(1, 6.0) = 5.98, p = 0.03$)、積算照度の有意な主効果、群と積算照度の有意な交互作用はみとめなかった (それぞれ、 $F(4, 214.6) = 1.25, p = 0.29$ 、 $F(4, 214.6) = 0.61, p = 0.65$)。

IV は群・積算照度に有意な主効果を認めず、群と積算照度の有意な交互作用も認めなかった（それぞれ、 $F(1, 13.2) = 2.73, p = 0.12$ 、 $F(4, 216.7) = 1.75, p = 0.14$ 、 $F(4, 216.7) = 2.36, p = 0.05$ ）。

M10 avg は群・積算照度に有意な主効果を認めず、群と積算照度の有意な交互作用も認めなかった（それぞれ、 $F(1, 12.5) = 0.67, p = 0.43$ 、 $F(4, 212.8) = 1.67, p = 0.16$ 、 $F(4, 212.8) = 1.61, p = 0.17$ ）。

M10 start は群に有意な主効果を認めず（ $F(1, 12.2) = 1.04, p = 0.33$ ）、積算照度に有意な主効果を認めた（ $F(4, 215.2) = 2.68, p = 0.03$ ）。群と積算照度の有意な交互作用は認めなかった（ $F(4, 215.2) = 0.33, p = 0.86$ ）。多重比較では、“low” が “high” より M10 start が後退していた（ $p = 0.04$ ）。

L5 avg は群に有意な主効果を認め（ $F(1, 13.7) = 5.01, p = 0.04$ ）、積算照度に有意な主効果は認めなかった（ $F(4, 217.3) = 1.28, p = 0.28$ ）、群と積算照度の有意な交互作用は認めなかった（ $F(4, 217.3) = 1.30, p = 0.27$ ）。

L5 start は群・積算照度に有意な主効果を認めず、群と積算照度の有意な交互作用も認めなかった（それぞれ、 $F(1, 12.5) = 0.10, p = 0.75$ 、 $F(4, 214.2) = 1.53, p = 0.19$ 、 $F(4, 214.2) = 0.49, p = 0.74$ ）。

RA は群・積算照度に有意な主効果を認めず、群と積算照度の有意な交互作用も認めなかった（それぞれ、 $F(1, 13.1) = 2.76, p = 0.12$ 、 $F(4, 216.3) = 2.01, p = 0.09$ 、 $F(4, 216.3) = 1.85, p = 0.12$ ）。

Table 9 Actigraphic measured circadian rhythm variables and integral illuminance of non-workers and non-students.

	Low	Slightly low	Middle	Slightly high	High	group		illuminance		group *illuminance	
	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	LMS±SE	F	p	F	p	F	P
IS											
BD	0.19±0.02	0.19±0.02	0.18±0.02	0.19±0.02	0.19±0.02	5.98	0.03*	1.25	0.30	0.61	0.65
MDD	0.26±0.02	0.24±0.02	0.24±0.02	0.23±0.03	0.25±0.02						
IV											
BD	0.96±0.06	0.92±0.06	0.96±0.07	0.96±0.07	0.96±0.07	2.73	0.12	1.75	0.14	2.36	0.05
MDD	1.00±0.08	1.11±0.07	1.04±0.08	1.10±0.11	1.27±0.09						
M10 avg, count											
BD	248.9±30.4	261.1±31.0	248.9±31.2	252.0±32.0	228.9±31.9	0.67	0.43	1.67	0.16	1.61	0.17
MDD	230.7±36.0	218.5±35.8	235.1±36.8	165.2±43.0	201.2±39.6						
M10 start, hr [#]											
BD	10.0±0.6	9.3±0.6	9.6±0.6	8.8±0.7	9.1±0.7	1.04	0.33	2.68	0.03*	0.33	0.86
MDD	9.1±0.7	8.3±0.7	8.8±0.8	8.4±1.0	7.5±0.9						
L5 avg, count											
BD	22.8±3.1	18.3±3.3	25.7±3.3	22.1±3.6	24.8±3.5	5.01	0.04*	1.28	0.28	1.30	0.27
MDD	12.1±3.8	13.9±3.8	13.9±3.8	10.0±5.8	11.8±4.9						
L5 start, hr											
BD	25.0±0.5	24.6±0.5	24.4±0.5	24.6±0.5	24.4±0.5	0.10	0.75	1.53	0.19	0.49	0.74
MDD	24.6±0.6	24.4±0.6	24.5±0.6	24.3±0.7	24.0±0.6						
RA											
BD	0.82±0.03	0.86±0.03	0.80±0.03	0.83±0.03	0.79±0.03	2.76	0.12	2.01	0.09	1.84	0.12
MDD	0.89±0.03	0.88±0.03	0.87±0.03	0.89±0.04	0.86±0.04						

LMS:least mean square, SE : standard error

* : p<0.05

: p<0.05, low vs high (Tukey-HSD test)

4. 考察

積算照度に関しては群間での有意差はなく、社会的因子を問わず、同様の季節変動が確認された。

続いて、概日リズムと積算照度の関係について、社会的因子を考慮しない3群 (BD, MDD, HC) での検討と、社会的因子を統制した2群 (BD, MDD) での検討を行った。

概日リズムの不安定性の程度を示す IS に関しては、3群間比較と社会的因子を統制した2群間比較ともに、群による効果のみを認める一方で積算照度による効果は認めなかった。このことから、双極性障害における概日リズムの不安定性は積算照度の高低の影響は受けない可能性が示唆された。

概日リズムの断片化の程度を示す IV に関しては、群の効果、積算照度の効果とも認めなかった。

活動期の位相を示す M10 start に関しては、3群間比較では群・積算照度ともに効果を認めなかったが、社会的因子を統制した2群間比較では積算照度に有意な効果を認め、積算照度“low”では積算照度“high”より活動相の位相が後退していた。光刺激と概日リズム位相の関係に関しては、朝から昼の間では光刺激を受ける時間が早くなるほど、位相前進作用が強くなる（位相反応曲線がある）ことが健常者で報告されている³¹。夏季の積算照度は“high”に、冬季の積算照度は“low”に近い値となっており、各照度の高低だけでなく日の出時刻の違いが交絡因子となり、就労という社会的因子を除外した2群間比較において、高照度と低照度の間の概日リズムの位相の変化が起こった可能性が考えられた。

休息相の活動量を示す L5 avg については、3群間比較では HC 群と比較して MDD 群が、社会的因子を除外した2群間比較では BD 群と比較して MDD 群が低値となっており、MDD 群において睡眠中の体動や中途覚醒が少ないことが示唆された。Duarte らは面接評価尺度の BRIAN を用いて BD 及び MDD 両群のうつ病相・寛解期、健常対照群の概日リズムを比較検討し、BD 群ではうつ病相・寛解期においても健常対照群より概日リズムの乱れが強かった一方で、MDD 群ではうつ病相のみでリズム障害を認め、寛解期では健常対照群と差がなかったことを報告している¹⁷。本研究では調査開始時 HAM-D17 が MDD 群で 5.7 ± 4.8 点とかなり低く、寛解に近い水準であった。そこに眠剤や鎮静効果のある向精神薬を内服することで夜間の体動が健常者より少なかった可能性は考えられる。今後、MDD 群においても様々な重症度を含めた検討が必要と思われる。

概日リズムの相対的振幅を示す RA に関しては、3 群間比較では積算照度による効果を認めたが、2 群間比較ではいずれの効果も認めなかった。この結果の意義は現時点では不明であり、今後更なる検討が待たれる。

Lewy らは双極性障害における光感受性の亢進を報告しているが³²、本研究では BD 群において光が概日リズムに与える影響が他群と異なるか否かについては明らかとはならなかった。NurMBERGER らは、双極性障害患者、大うつ病性障害患者、健常者に対して Lewy らと同様に夜間に 500 lux の光を 2 時間照射する研究を行い、メラトニンの分泌抑制に有意な群間差は認めなかったが、双極 I 型障害患者においては有意なメラトニン分泌の低下と位相の後退を認めたことを報告している⁴⁰。その他に、Hallam らは双極 I 型障害患者と健常者に対して夜間に光照射を行い、双極 I 型障害群において有意にメラトニン分泌が抑制されたと報告しており⁴¹、双極性障害における光感受性は、疾患のサブタイプによって異なるという指摘もある。本研究の BD 群は I 型が 9 名中 1 名のみで、残り 8 名は II 型であったことから、光が概日リズムに与える影響が認められなかった可能性は否定できない。また、本研究では一日の積算照度を用いた検討を行ったが、光療法は夕方に実施するより朝に実施する方が有効性が高いといった報告もあるなど⁴²、光刺激を与えるタイミングも関与していると考えられる。このため、今後は曝露された光のピークの時間なども考慮した検討を行う予定である。

また、双極性障害では様々な時計遺伝子の異常が報告されており⁴³、CLOCK 遺伝子多型が双極性障害のエピソードの再発率の高さと関連するという報告⁴⁴や、GSK3 β (glycogen synthase kinase 3-beta) の遺伝子多型が双極性障害の発症年齢や炭酸リチウムの有効性と関連するという報告^{45,46}など、双極性障害の臨床経過や治療反応性に関わる報告も多い。本研究の結果からは、双極性障害における概日リズムの不安定性は、積算照度という外的要因への反応性（光感受性の亢進）のみでは説明できず、時計遺伝子の異常が関与している可能性も考えられた。今後は、遺伝子解析も交えた検討を行いたい。

なお、本章の limitation としては、検討に用いた照度データは、手首に装着したアクチグラフィから得られたものであり厳密には網膜に入力される光刺激とは異なる点と、寒期など長袖着用をした際に照度が低く測定される可能性がある点などが挙げられる。

総括および結論

1. 本研究から得られた知見

本研究から、以下の知見が得られた。

- ・長期的（1年間）データにおいて、双極性障害の概日リズムの不安定性と活動相の位相後退が認められた。（第一章）
- ・短期的（2週間）データにおいて、社会的因子を統一した大うつ病性障害と比較して、双極性障害の概日リズムは不安定であり、全季節を通して持続することが確認された。（第二章）
- ・双極性障害の概日リズムの不安定性は全季節を通して持続するが、積算照度の影響は受けなかった。（第三章）

2. 本研究から得られた知見の意義

- ① 双極性障害における概日リズムの不安定性は長期に持続しており、trait marker である可能性が示唆された。
- ② 双極性障害における概日リズムの不安定性は、2週間ほどのアクチグラフィ着用により客観的に評価可能であり、季節や生活環境下での光の影響を受けないことから、大うつ病性障害との鑑別の一助になりえることが示唆された。
- ③ 双極性障害における概日リズムの不安定性は外的要因への反応性（光感受性の亢進）のみではなく、時計遺伝子など内的要因の問題に起因する可能性が示唆された。

3. 今後の展望および課題

本研究を通して、双極性障害における概日リズムの不安定性が長期に持続する trait marker である可能性が示唆され、診断への応用が期待される。

一方で、概日リズム障害の存在が再発リスクであるといった報告があり¹³、これまでに、双極性障害寛解期に対するラメルテオン（メラトニン受容体作動薬）のランダム化比較試験では実薬群において再発リスクが低下したという報告⁴⁷や、双極性障害寛解期に対して不眠に対する認知行動療法(Cognitive

behavioral therapy for insomnia:CBT-I)により有意に再発率が低下したといった報告もある⁴⁸。その他に、対人関係社会リズム療法や断眠療法、光療法、暗闇療法など、概日リズムに影響を与えると考えられる治療が双極性障害急性期や維持期の治療としての有効とする報告も散見され⁴⁹⁻⁵²、通常の薬物療法のみでは寛解が得られず、再発予防効果が不十分な症例に対して、生物学的リズムに着目した薬物療法・非薬物療法 (chronotherapeutics) の有効性が期待される。しかし、双極性障害における概日リズム障害については認知度が高いとはいえ、これらの治療も実臨床で一般的に行われているものとは言いがたい状況である。今後、双極性障害における概日リズム障害の重要性についての啓蒙や更なる研究を行い、適切な評価、治療方法が確立させたい。

なお、本研究の limitation としては対象患者数が少なく、双極性障害の型分類や薬剤の統制ができていない点や、長期的経過のなかで大うつ病性障害から双極性障害に診断変更となる症例が含まれている可能性も否定できない点が挙げられる。今後さらに症例数を増やした検討を行っていく。

謝辞

本研究に際して御指導いただき、論文作成について示唆に富んだご助言を下さった北海道大学大学院医学研究院精神医学教室 久住一郎教授に謹んで感謝の意を表します。

沢山の御助言、御指導を頂きました東京医科大学精神医学分野 井上猛教授、山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座 中川伸教授、北海道大学名誉教授 本間研一教授、北海道大学脳科学研究センター 本間さと教授、北海道大学大学院教育学研究院生活健康学研究室 山仲勇二郎准教授に深く感謝申し上げます。

また、研究遂行や論文作成、学会発表などに際し、直接御指導賜り、多くの有益な御助言を下さいました北市雄士助教に心から感謝の意を表します。

本研究にあたり沢山の御協力をいただきました亀山梨絵先生、若槻百美先生、宇土 仁木先生、中江病院の仲唐安哉先生に感謝いたします。

さらに、多岐にわたり支援・御助言をいただきました北海道大学大学院医学研究院精神医学教室のスタッフの皆さまに深く感謝いたします。

本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム「ドパミン神経系に着目した難治性気分障害の統合的研究」の一環として実施されました。

引用文献

- 1 *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5.* (American Psychiatric Association, 2013).
- 2 Merikangas, K. R., Jin, R., He, J. P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., Viana, M. C., Andrade, L. H., Hu, C., Karam, E. G., Ladea, M., Medina-Mora, M. E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, J. E. & Zarkov, Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* **68**, 241-251 (2011).
- 3 Gitlin, M. J., Swendsen, J., Heller, T. L. & Hammen, C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* **152**, 1635-1640 (1995).
- 4 Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Solomon, D. A., Leon, A. C. & Keller, M. B. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **60**, 261-269 (2003).
- 5 Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A. & Keller, M. B. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* **59**, 530-537 (2002).
- 6 Miller, S., Dell'Osso, B. & Ketter, T. A. The prevalence and burden of bipolar depression. *J. Affect. Disord.* **169**, S3-S11 (2014).
- 7 Harvey, A. G. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *Am. J. Psychiatry* **165**, 820-829 (2008).
- 8 Gruber, J., Harvey, A. G., Wang, P. W., Brooks, J. O., 3rd, Thase, M. E., Sachs, G. S. & Ketter, T. A. 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).
- 9 Sylvia, L. G., Dupuy, J. M., Ostacher, M. J., Cowperthwait, C. M., Hay, A. C., Sachs, G. S., Nierenberg, A. A. & Perlis, R. H. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J. Psychopharmacol.* **26**, 1108-1112 (2012).
- 10 Kanady, J. C., Soehner, A. M., Klein, A. B. & Harvey, A. G. The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* **88**, 80-88 (2017).
- 11 Robillard, R., Naismith, S. L., Rogers, N. L., Scott, E. M., Ip, T. K., Hermens, D. F. & Hickie, I. B. Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young

- adults with mood disorders: comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur. Psychiatry* **28**, 412-416 (2013).
- 12 Ng, T. H., Chung, K. F., Ho, F. Y., Yeung, W. F., Yung, K. P. & Lam, T. H. Sleep-wake disturbance in interepisode bipolar disorder and high-risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* **20**, 46-58 (2015).
- 13 Shen, G. H., Alloy, L. B., Abramson, L. Y. & Sylvia, L. G. Social rhythm regularity and the onset of affective episodes in bipolar spectrum individuals. *Bipolar Disord.* **10**, 520-529 (2008).
- 14 Cole, R. J., Kripke, D. F., Gruen, W., Mullaney, D. J. & Gillin, J. C. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* **15**, 461-469 (1992).
- 15 Robillard, R., Naismith, S. L., Rogers, N. L., Ip, T. K., Hermens, D. F., Scott, E. M. & Hickie, I. B. Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J. Affect. Disord.* **145**, 260-263 (2013).
- 16 Takaesu, Y., Inoue, Y., Ono, K., Murakoshi, A., Futenma, K., Komada, Y. & Inoue, T. Circadian rhythm sleep-wake disorders as predictors for bipolar disorder in patients with remitted mood disorders. *J. Affect. Disord.* **220**, 57-61 (2017).
- 17 Duarte Faria, A., Cardoso Tde, A., Campos Mondin, T., Souza, L. D., Magalhaes, P. V., Patrick Zeni, C., Silva, R. A., Kapczinski, F. & Jansen, K. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naive young adults. *J. Affect. Disord.* **186**, 145-148 (2015).
- 18 Seleem, M. A., Merranko, J. A., Goldstein, T. R., Goldstein, B. I., Axelson, D. A., Brent, D. A., Nimgaonkar, V. L., Diler, R. S., Sakolsky, D. J., Kupfer, D. J. & Birmaher, B. The longitudinal course of sleep timing and circadian preferences in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* **17**, 392-402 (2015).
- 19 Jones, S. H., Hare, D. J. & Evershed, K. Actigraphic assessment of circadian activity and sleep patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* **7**, 176-186 (2005).
- 20 Geoffroy, P. A., Boudebesse, C., Henrion, A., Jamain, S., Henry, C., Leboyer, M., Bellivier, F. & Etain, B. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study. *Genes Brain Behav.* **13**, 299-304 (2014).
- 21 Hori, H., Koga, N., Hidese, S., Nagashima, A., Kim, Y., Higuchi, T. & Kunugi, H. 24-h activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *J. Psychiatr. Res.* **77**, 27-34 (2016).
- 22 Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R. & Dunbar, G. C. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic

- psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* **59**, 22-33 (1998).
- 23 Hamilton, M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **23**, 56-62 (1960).
- 24 Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E. & Meyer, D. A. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry* **133**, 429-435 (1978).
- 25 Guy, W. Clinical global impressions. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, 76-338 (1976).
- 26 Van Someren, E. J., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V. & Rosenquist, P. B. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol. Int.* **16**, 505-518 (1999).
- 27 Ashman, S. B., Monk, T. H., Kupfer, D. J., Clark, C. H., Myers, F. S., Frank, E. & Leibenluft. Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res.* **86**, 1-8 (1999).
- 28 Giglio, L. M., Magalhaes, P. V., Andersen, M. L., Walz, J. C., Jakobson, L. & Kapczinski, F. Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath.* **14**, 153-155 (2010).
- 29 Akhter, A., Fiedorowicz, J. G., Zhang, T., Potash, J. B., Cavanaugh, J., Solomon, D. A. & Coryell, W. H. Seasonal variation of manic and depressive symptoms in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* **15**, 377-384 (2013).
- 30 Geoffroy, P. A., Boudebesse, C., Bellivier, F., Lajnef, M., Henry, C., Leboyer, M., Scott, J. & Etain, B. Sleep in remitted bipolar disorder: a naturalistic case-control study using actigraphy. *J. Affect. Disord.* **158**, 1-7 (2014).
- 31 Khalsa, S. B., Jewett, M. E., Cajochen, C. & Czeisler, C. A. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J. Physiol.* **549**, 945-952 (2003).
- 32 Lewy, A. J., Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Newsome, D. A. & Rosenthal, N. E. Manic-depressive patients may be supersensitive to light. *Lancet* **1**, 383-384 (1981).
- 33 樋口重和. 光とヒトのメラトニン抑制. *日本時間生物学雑誌* **14**, 6-13 (2008).
- 34 Al-Karawi, D. & Jubair, L. Bright light therapy for nonseasonal depression: Meta-analysis of clinical trials. *J. Affect. Disord.* **198**, 64-71 (2016).
- 35 Martensson, B., Pettersson, A., Berglund, L. & Ekselius, L. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence. *J. Affect. Disord.* **182**, 1-7 (2015).
- 36 Zhou, T. H., Dang, W. M., Ma, Y. T., Hu, C. Q., Wang, N., Zhang, G. Y., Wang, G., Shi, C., Zhang, H., Guo, B., Zhou, S. Z., Feng, L., Geng, S. X., Tong, Y. Z., Tang, G. W., He, Z. K., Zhen, L. & Yu, X. 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 (2017).
- 37 Dauphinais, D. R., Rosenthal, J. Z., Terman, M., DiFebo, H. M., Tuggle, C. & Rosenthal, N. E. Controlled trial of safety and efficacy of bright light therapy vs. negative air ions in patients with bipolar depression. *Psychiatry Res.* **196**, 57-61 (2012).
- 38 Terman, J. S., Terman, M., Schlager, D., Rafferty, B., Rosofsky, M., Link, M. J., Gallin, P. F. & Quitkin, F. M. Efficacy of brief, intense light exposure for treatment of winter depression. *Psychopharmacol. Bull.* **26**, 3-11 (1990).
- 39 Thalén, B. E., Kjellman, B. F., Morkrid, L., Wibom, R. & Wetterberg, L. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatr. Scand.* **91**, 352-360 (1995).
- 40 Nurnberger, J. I., Jr., Adkins, S., Lahiri, D. K., Mayeda, A., Hu, K., Lewy, A., Miller, A., Bowman, E. S., Miller, M. J., Rau, L., Smiley, C. & Davis-Singh, D. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch. Gen. Psychiatry* **57**, 572-579 (2000).
- 41 Hallam, K. T., Begg, D. P., Olver, J. S. & Norman, T. R. Abnormal dose-response melatonin suppression by light in bipolar type I patients compared with healthy adult subjects. *Acta Neuropsychiatr.* **21**, 246-255 (2009).
- 42 Terman, M., Terman, J. S., Quitkin, F. M., McGrath, P. J., Stewart, J. W. & Rafferty, B. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* **2**, 1-22 (1989).
- 43 Mansour, H. A., Talkowski, M. E., Wood, J., Chowdari, K. V., McClain, L., Prasad, K., Montrose, D., Fagiolini, A., Friedman, E. S., Allen, M. H., Bowden, C. L., Calabrese, J., El-Mallakh, R. S., Escamilla, M., Faraone, S. V., Fossey, M. D., Gyulai, L., Loftis, J. M., Hauser, P., Ketter, T. A., Marangell, L. B., Miklowitz, D. J., Nierenberg, A. A., Patel, J., Sachs, G. S., Sklar, P., Smoller, J. W., Laird, N., Keshavan, M., Thase, M. E., Axelson, D., Birmaher, B., Lewis, D., Monk, T., Frank, E., Kupfer, D. J., Devlin, B. & Nimgaonkar, V. L. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord.* **11**, 701-710 (2009).
- 44 Benedetti, F., Serretti, A., Colombo, C., Barbini, B., Lorenzi, C., Campori, E. & Smeraldi, E. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **123b**, 23-26 (2003).
- 45 Benedetti, F., Bernasconi, A., Lorenzi, C., Pontiggia, A., Serretti, A., Colombo, C. &

- Smeraldi, E. A single nucleotide polymorphism in glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene influences onset of illness in patients affected by bipolar disorder. *Neurosci. Lett.* **355**, 37-40 (2004).
- 46 Benedetti, F., Serretti, A., Pontiggia, A., Bernasconi, A., Lorenzi, C., Colombo, C. & Smeraldi, E. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci. Lett.* **376**, 51-55 (2005).
- 47 Norris, E. R., Karen, B., Correll, J. R., Zemanek, K. J., Lerman, J., Primelo, R. A. & Kaufmann, M. W. 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).
- 48 Harvey, A. G., Soehner, A. M., Kaplan, K. A., Hein, K., Lee, J., Kanady, J., Li, D., Rabe-Hesketh, S., Ketter, T. A., Neylan, T. C. & Buysse, D. J. Treating insomnia improves mood state, sleep, and functioning in bipolar disorder: a pilot randomized controlled trial. *J. Consult. Clin. Psychol.* **83**, 564-577 (2015).
- 49 Crowe, M., Beaglehole, B. & Inder, M. Social rhythm interventions for bipolar disorder: a systematic review and rationale for practice. *J. Psychiatr. Ment. Health Nurs.* **23**, 3-11 (2016).
- 50 Benedetti, F., Barbini, B., Campori, E., Fulgosi, M. C., Pontiggia, A. & Colombo, C. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? *J. Psychiatr. Res.* **35**, 323-329 (2001).
- 51 Tseng, P. T., Chen, Y. W., Tu, K. Y., Chung, W., Wang, H. Y., Wu, C. K. & Lin, P. Y. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: A meta-analytic study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **26**, 1037-1047 (2016).
- 52 Henriksen, T. E., Skrede, S., Fasmer, O. B., Hamre, B., Gronli, J. & Lund, A. Blocking blue light during mania - markedly increased regularity of sleep and rapid improvement of symptoms: a case report. *Bipolar Disord.* **16**, 894-898 (2014).