



擬似夜明け療法による生体リズム位相調節の試み

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 室蘭工業大学 公開日: 2014-03-26 キーワード (Ja): キーワード (En): Dawn simulation, Biological rhythm, Phase shift, Jet-lag, Alertness 作成者: 三浦, 淳, 湯浅, 友典, 千葉, 武雄, 相津, 佳永, 佐々木, 春喜 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10258/2837

擬似夜明け療法による生体リズム位相調節の試み

三浦 淳^{*1}, 湯浅 友典^{*2}, 千葉 武雄^{*3}, 相津 佳永^{*2}, 佐々木 春喜^{*1}

Phase Shift of Biological Rhythm by Dawn Simulation A Preliminary Report

Jun MIURA^{*1}, Tomonori YUASA^{*2}, Takeo CHIBA^{*3}, Yoshihisa AIZU^{*2}, Haruki SASAKI^{*3}

(原稿受付日 平成 25 年 6 月 28 日 論文受理日 平成 26 年 1 月 24 日)

Abstract

Recently, we have developed a dawn simulation apparatus described elsewhere in this proceeding. This study aimed to evaluate its clinical efficacy. The study comprised the four-day baseline period (D1-D5), the four-day trial period (D5-D9), and the four-day follow-up period (D9-D13). During the whole period, the 24-hour activity was recorded. During the trial period, the gradually increasing light from 0 to 250 lux at eyelids was given between one and four o'clock, followed by collection of saliva to measure the melatonin concentration. The hourly activity between four and five increased significantly during the trial period, probably due to the activity to collect saliva. In addition, the hourly activity between five and six increased significantly on D9 compared to the baseline period, suggesting increased alertness. However, the activity after six did not change significantly. In conclusion, simulated dawn provided by our new apparatus may increase morning alertness for a limited time.

Keywords : Dawn simulation, Biological rhythm, Phase shift, Jet-lag, Alertness

1 はじめに

ヒトが眠っている間に、夜明けのように徐々に照度が増す光を人為的に与える治療法を、擬似夜明け療法 **dawn simulation** と呼ぶ。この治療法は、季節性感情障害（「冬季うつ病」とも呼ばれる）に有効であることが繰り返し報告され、メタ解析でもその有効性が確認された^①。その他にも、認知症高齢者の乱れた安静・活動サイクルが改善したという報告や^②、一般人における自覚的な睡眠の質が改善したという報告もある^③。擬似夜明け

療法の作用機序としては、睡眠誘発ホルモンであるメラトニンの分泌を抑制することにより^④、朝の目覚めを改善することが想定されている^⑤。起床後のコルチゾール濃度上昇が増大したり^⑥、生体リズム位相が前進したりすることも報告されている^⑦。生体リズム前進の結果、認知症高齢者において入眠時刻が早くなり、入眠潜時が短くなり、睡眠時間が長くなり、夜間の活動量が減少することも報告された^⑧。

擬似夜明け療法器は、日本国内においてはほとんど普及していないが、諸外国では床頭台に置くタイプや^⑨、頭の上から照射するタイプが販売・使用されている^⑩。しかしこのような光照射器を用いた場合、睡眠中の頭の向きによって眼瞼に当たる照度に変化してしまい、一定の効果が得られない可能性がある。このため、われわれは、どのような頭の向きで寝ても、十分な照度の光が眼

*1 室蘭工業大学 ひと文化系領域

*2 室蘭工業大学 もの創造系領域

*3 株式会社ブラウシッパ

臉に当たるような形状の照射器を開発し、本紀要の別稿で報告した⁹⁾。本稿では、本照射器の生体への影響を評価するため、夜明け前に光照射を行い、睡眠状態、活動量、唾液中メラトニン濃度に対する影響を調査した。

2 対象と方法

対象は、心身ともに健康で、午後9時以降のアルバイトに従事していない、室蘭工業大学機械航空創造系学科4年の男子学生10名（うち、2名は留学生）とした。本研究の目的、方法、予想される結果、想定される副作用について説明し、全員より同意を得た。また、研究終了後、謝金を支給した。

研究期間は全体で13日間とし、1日目(D1、以下～日目をD～と表記)の17時開始、D13の9時終了とした。このうちD5の夜からD8の夜までの4夜、研究室に宿泊し、この期間以外は自宅に寝泊まりした。研究期間中を通じて、毎夜22時就寝、午前4時起床とし、平常時に比べ数時間、睡眠覚醒リズムを前進させることとした。ただし、起床後の再入眠や日中の仮眠は可とした。

入浴中以外の終日、wActiSleep+ Monitor (ActiGraph, Pensacola, FL)を装着し、活動量を記録した。wActiSleep+ Monitor には3軸加速度センサーが内蔵されており、axis-1、-2、-3方向の活動量が1分毎に記録される。得られた結果を1時間毎に3軸の合計を求め、活動量の指標とした。

毎夜の睡眠状態を、睡眠計スリープスキャン SL-501 (TANITA, 東京)で評価した。添付解析ソフトにより睡眠サイクルなどのパラメーターを解析し、睡眠点数を求めた。睡眠点数は100点満点表示され、良好な睡眠の目安は60点以上とされている。

睡眠に関する自覚症状に関し、毎朝起床後、「OSA 睡眠調査票 MA 版」⁽¹⁰⁾を用いて調査した。得られた結果は、その報告にしたがい、因子Ⅰ（起床時眠気）、因子Ⅱ（入眠と睡眠維持）、因子Ⅲ（夢み）、因子Ⅳ（疲労回復）、因子Ⅴ（睡眠時間）の5因子に下位分類し、標準化得点（Zi 値）を求めた。

研究室に寝泊まりしている期間中の毎日(D6～D9)、1時から4時までの3時間、最高250ルクスへと照度が徐々に上昇する擬似夜明け療法を行った(図1)。光照射終了後、Salimetrics Oral Swab (Salimetrics LLC, State College, PA)にて唾液を5分間ずつ3回収集し(4:00～4:05、4:15～4:20、4:30～4:35)、速やかに冷凍保存した。その後、室内灯を点灯し、朝9時まで自由に過ごすこととした。OSA 睡眠調査票 MA 版を記入した後は、再入眠可とした。

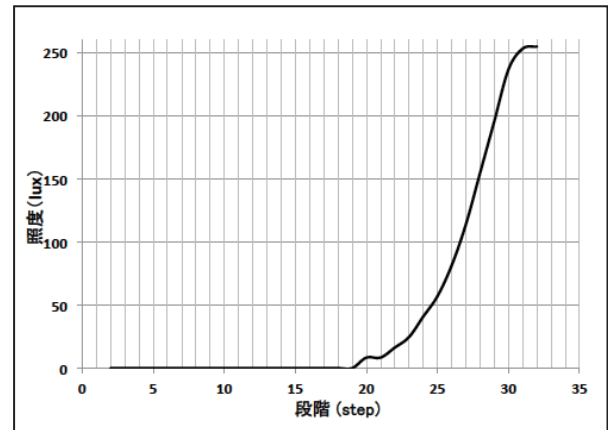


図1 擬似夜明け療法の調光プログラム。33ステップ、3時間かけて250ルクスへとS字状に照度が増加するプログラムである。

唾液中のメラトニン濃度は、Direct Saliva Melatonin ELISA kit (Bühlmann, Schönenbuch, Switzerland)を用い、ELISA法を行った後、吸光度を測定した。その後、添付文書にしたがい、4パラメーター非線形回帰モデルで回帰式を求め(GraphPad Prism 6, GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA)、メラトニン濃度を計算した。欠損値があったため、各日3回測定したうち、得られた値の平均値をそれぞれの日の結果とした。

得られたデータは、特に記述していない限り、繰り返しのある一元配置分散分析で解析し、post hoc テストとして Bonferroni 法を用いた(エクセル統計 2012, SSRI, 東京)。なお、 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意とした。

3 結果

被験者10人全員が試験を完遂した。まず、参加者の自覚症状として、擬似夜明け療法を数日施行したところ、光照射終了後に再入眠しにくくなったと述べる者が多かった。このことから、擬似夜明け療法により、朝の目覚めが改善した可能性が示唆された。

擬似夜明け療法終了直後の唾液中メラトニン濃度を図2に示す。D6からD9までの4日間、特に変化を認めなかった($F=0.7386$, $p=0.5374$)。なお、統計解析にあたり、欠損値のため一元配置分散分析を行った。

次に擬似夜明け療法終了後の4時から12時まで、1時間毎の活動量を、繰り返しのある一元配置分散分析で検討した。その結果、D6からD9まで、光照射終了直後の4時台の活動量が、他のいずれの日より有意に高かった($p < 0.001$) (図3)。これは、光照射終了後に唾液サンプルを収集するという活動が加わったため、当然の結果

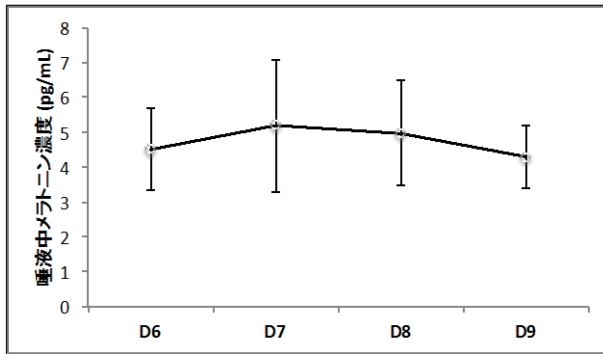


図 2 擬似夜明け療法による唾液中メラトニン濃度の変化。平均値±標準偏差を示す。擬似夜明け療法 1 日目 (D6) から 4 日目 (D9) まで、光照射終了直後に唾液を収集した。この 4 日間、唾液中メラトニン濃度に、特に変化は認められなかった。

と言える。次に 5 時台の活動量については、D9 の活動量が D2～D5, ならびに D10～D12 の 5 時台の活動量に比べ、有意に高かった ($p<0.01$) (図 4)。このことは、擬似夜明け療法を 4 日間連続で行った結果、速やかに再入眠することができなくなったことを意味しており、覚醒度が向上した可能性が示唆される。6 時以降の活動量については、擬似夜明け療法による変化は認めなかった (data not shown)。

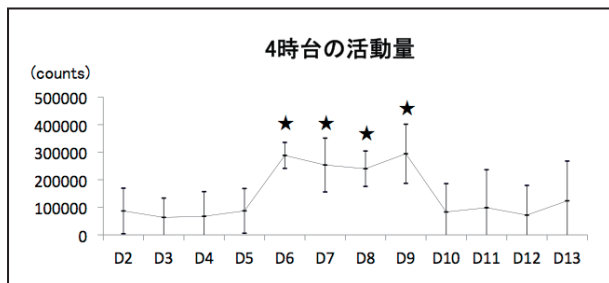


図 3 4 時台の活動量の変化。平均値±標準偏差を示す。擬似夜明け療法 1 日目 (D6) から 4 日目 (D9) まで、光照射終了直後である 4 時台の活動量が有意に増加した ($p<0.01$)。しかし、光照射終了翌日 (D10) 以降は、光照射前 (D2～D5) と同程度に戻った。光照射期間中は、唾液収集のための行動が影響したためと考えられた。

次に OSA 睡眠調査票 MA 版の結果を因子 I～V に下位分類し、標準化得点 (Zi 値) を求めた。例えば 1 晩目の睡眠状況は翌日評価されるので、図には D2 と表されている (図 5)。繰り返しのある一元配置分散分析で検討した結果、因子 II (入眠と睡眠維持) の標準化得点に対して、被験者内因子 (日数) が有意な影響を与えていた ($F=2.6786$, $p=0.0047$) (図 5)。Post hoc 検定の結果、

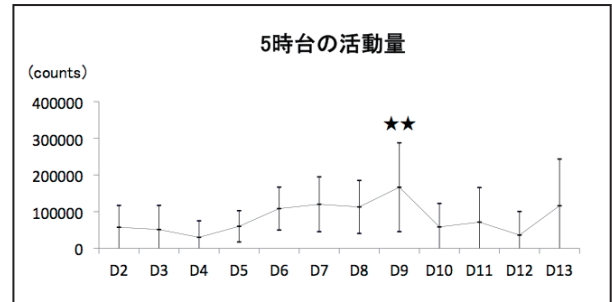


図 4 5 時台の活動量の変化。平均値±標準偏差を示す。擬似夜明け療法 4 日目 (D9) において、5 時台の活動量が、擬似夜明け療法開始前 (D2～D5) や終了後 (D10～D13) に比べて、有意に高かった ($p<0.05$)。

いずれの水準の対比較においても有意差は認められなかったが、D10 の標準化得点は D2, D3 に比べて高い傾向が見られた (それぞれ、 $p=0.0520$, $p=0.0869$)。一方、因子 I, 因子 III, 因子 IV, 因子 V の標準化得点に対しては、被験者内因子は有意な影響を与えなかった。

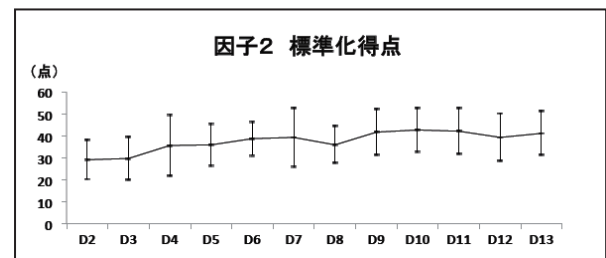


図 5 OSA 睡眠調査票 MA 版因子 II の標準化得点 (Zi 値) の推移。平均値±標準偏差を示す。被験者内因子 (日数) が有意な影響を与えていた ($p=0.0047$) が、post hoc 検定の結果、いずれの水準の対比較においても有意差は認められなかった。

図 6 にスリープスキャンによる睡眠点数の推移を示す。欠損値のため一元配置分散分析を行ったが、日数の影響は認められなかった ($F=0.4590$, $p=0.9243$)。

なお、本研究において、被験者に有害反応は一切認められなかった。

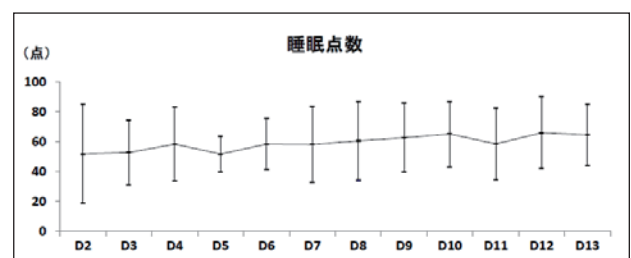


図 6 スリープスキャン (TANITA) による睡眠点数の推移。平均値±標準偏差を示す。被験者内因子 (日数) は有意な影響を与えていなかった。

4 考察

本研究では、われわれが開発した擬似夜明け療法の臨床効果を確認するため、生体リズム位相前進作用を検証した。まず、活動量に関しては、唾液収集作業を行った4時台の活動量が増加したのは当然と言えるが、5時台の活動量が擬似夜明け療法4日目(D9)に有意に増加していた。すなわち、擬似夜明け療法を数日続けると、覚醒度が向上することが示唆された。またこの結果は、擬似夜明け療法を数日施行したところ、光照射終了後に再入眠しにくくなったという、被験者の自覚症状とも合致している。

一方、6時以降の活動量に関しては、擬似夜明け療法の影響は認められなかった。その理由として、擬似夜明け療法により一時的な覚醒状態は得られたものの、概日リズムまでは変化しなかった可能性が考えられる。実際の外国旅行の場合、起床後に仕事や家事など、何らかの活動をする場合が普通であろう。しかし、本研究では、唾液収集後に再入眠可としたため、覚醒状態を維持・増強するような刺激が足りなかった可能性がある。時差症候群の改善を目的に擬似夜明け療法を行う場合、光照射終了後に再入眠してしまわないよう、十分な刺激を与える工夫が必要であろう。

次に睡眠状態については、OSA 睡眠調査票 MA 版による自覚症状の因子Ⅱ（入眠と睡眠維持）において、被験者内因子（日数）による有意な影響が認められた。*Post hoc* 検定の結果、有意水準には達しなかったが、擬似夜明け療法が終了した翌晩(D10)の因子Ⅱ標準化得点が、D2, D3に比べ高い傾向にあった($p<0.1$)。Leppämäkiらは、擬似夜明け療法6日目以降に自覚的な睡眠の質が改善したと報告しており⁹⁾、本研究においても、より長い期間、擬似夜明け療法を行えば、統計学的有意差が得られた可能性はある。

一方、因子Ⅰ、因子Ⅲ～Ⅴにおいては被験者内因子（日数）による影響は認められなかった。このうち、因子Ⅰは起床時眠気の評価尺度であるので、擬似夜明け療法の効果が最も期待された点である。本研究で期待通りの結果が得られなかった理由は想像の域を出ない。1つの可能性として、因子Ⅰは“起床時”眠気を評価する尺度であり、起床後の眠気の消失、活動量の増加を評価するものではないという、評価対象の相違が挙げられる。すなわち、起床時眠気に変化しなかったという心理尺度結果と、擬似夜明け療法によりD9の5時台の活動量が増え、覚醒度が向上したというわれわれの考察は、必ずしも矛盾するわけではないだろう。

睡眠誘発ホルモンであるメラトニン濃度について、わ

れわれは擬似夜明け療法を継続するにつれて、唾液中濃度が徐々に減少することを想定していたが、実際には期間中の変動は認められなかった。その理由として、試験当初より4時に覚醒するというプロトコールにしていたため、メラトニン分泌が、擬似夜明け療法期間前に既に抑制されてしまった可能性がある。研究デザインや試薬が異なるため、単純な比較は適切ではないと思われるが、Danilenko et al.の報告¹¹⁾では、光照射終了直後である7時30分の唾液中メラトニン濃度が約8 pg/mLであり、本研究のメラトニン濃度の方が低かった。したがって、メラトニン濃度の変化を位相調節の指標とするには、プロトコール全体の工夫が必要と思われた。

最後に本研究は、時差症候群（いわゆる「時差ぼけ」）に関し、リズム同調に時間がかかるといわれる、東向きの外国旅行をシミュレーションしたものである¹²⁾。例えば日本から米国に旅行に行く際、あるいは欧州から日本に戻ってくる際、数日間、夜間不眠、日中の倦怠感、眠気、胃腸症状を感じる人が多い。職業人においては、職務能率の低下のみならず、交通事故や労働災害といった重大な事故も危惧される。したがって、1日も早く「時差ぼけ」から回復し、日中の注意・集中力が改善することが望まれる。時差ぼけの速やかな解消のため、われわれが開発した擬似夜明け療法器で起床後の活動量を向上し、さらに覚醒状態を維持するような何らかの刺激を加えることで、リズムの同調を早めることが期待される。

5 謝辞

本研究は、平成23年度室蘭工業大学地域共同研究開発センター「プレ共同研究」助成金、ならびに平成24年度ノーステック財団「福祉産業共同研究事業異分野連携型研究開発補助金」を受けて遂行した。また、唾液中メラトニン濃度測定に従事した、室蘭工業大学大学院工学研究科情報電子工学系専攻の齊藤和人君、鈴木修平君、さらに本研究の被験者として参加した、室蘭工業大学機械航空創造系学科の学生の諸君に、謝意を表する。

文献

- (1) Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*, 162 (2005), p656-62.
- (2) Fontana Gasio P, Kräuchi K, Cajochen C, Someren Ev, Amrhein I, Pache M, Savaskan E, Wirz-Justice. A Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol*. 38 (2003), p207-16.

- (3) Leppämäki S, Meesters Y, Haukka J, Lönqvist J, Partonen T. Effect of simulated dawn on quality of sleep—a community-based trial. *BMC Psychiatry*. 3 (2003), p14.
- (4) Terman M, Schlager D, Fairhurst S, Perlman B. Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention. *Biol Psychiatry*. 25 (1989), p966-70.
- (5) Avery DH, Kouri ME, Monaghan K, Bolte MA, Hellekson C, Eder D. Is dawn simulation effective in ameliorating the difficulty awakening in seasonal affective disorder associated with hypersomnia? *J Affect Disord*. 69 (2002), p231-6.
- (6) Thorn L, Hucklebridge F, Esgate A, Evans P, Clow A. The effect of dawn simulation on the cortisol response to awakening in healthy participants. *Psychoneuroendocrinology*. 29 (2004), p925-30.
- (7) Terman M, Juan Su Terman. Circadian rhythm phase advance with dawn simulation treatment for winter depression. *J Biol Rhythms*. 25 (2010), p297-301.
- (8) Terman M, Terman JS. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 163 (2006), p2126-33.
- (9) 湯浅友典, 三浦淳, 千葉武雄, 佐々木春喜, 相津佳永: 擬似夜明け療法のための効果的照明方法の検討と装置開発. *室蘭工業大学紀要*, 63(2013), p 111-115 .
- (10) 山本由華吏, 田中秀樹, 高瀬美紀, 山崎勝男, 阿住一雄, 白川修一郎: 中高年・高齢者を対象とした OSA 睡眠感調査票 (MA 版) の開発と標準化. *脳と精神の医学* 10 (1999), p401-409.
- (11) Danilenko KV, Wirz-Justice A, Kräuchi K, Weber JM, Terman M. The human circadian pacemaker can see by the dawn's early light. *J Biol Rhythms*. 15 (2000), p437-46.
- (12) Barion A, Zee PC. A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Medicine*, 8 (2007), p566-577.