

## 第6章

## その他の療法および周辺領域

## 高照度光療法

藤村 俊雅 大川 匠子

## KEY WORDS

bright light, Seasonal Affective Disorder (SAD), circadian rhythm sleep disorder, Delayed Sleep Phase Syndrome (DSPS), non-24-hour sleep-wake syndrome (non-24)

## 1 はじめに

高照度光療法は、1982年Rosenthalらによって季節性感情障害(Seasonal Affective Disorder; SAD)に対する有効性がはじめて報告され<sup>19)</sup>、SADに対する第一選択の治療方法の1つとして用いられるようになった<sup>12)</sup>。また、高照度光には概日リズムの位相を変位させる作用があり、高照度光療法は概日睡眠リズム障害に対する有効かつ重要な治療法となっている。その他、老年性の睡眠障害や認知症性疾患でみられるせん妄、産褥期うつ病や月経前症候群に対する有効性も示されてきている。また、安全性が高く、単独での治療のみならず薬物治療などの補助療法としても効果がみられることから、その適応は広がってきている。

## 2 作用機序

概日リズム(サーカディアンリズム)とは約24時間周期を持った生体現象(睡眠と覚醒、深部体温、ホルモン分泌)の変動であり、24時間で周期する外界の環境に適した生体環境をもたら

してくれる。概日リズムの中核である生物時計は視床下部の視交叉上核にあり、概日リズムはそこより生体内へと発振されている。しかし、時間的な指標が全くない、照度や温度を一定にした恒常条件下では、深部体温やホルモン分泌などのヒトの生体リズムは約25時間の一定周期で変動するが知られている。そのため外界の環境に適して生きていくためには、ヒト本来が持つ約25時間の生体リズムを外界の24時間周期の生活環境に同調させる必要がある。その作用を持つものを同調因子といい、明暗、温度、食事、薬物の他、学校や仕事といった社会的接觸などがある。そのうち光は最も強力な同調因子である<sup>7)</sup>。生物時計は網膜を経て入力される光情報などをもとに明暗周期に同調したリズムを発振する。外的リズムへの同調は位相の変位によって起こり、光による位相変位作用は、その照射されるタイミングによって異なる。体温に対しては、最低体温となる前の体温の下降期に高照度光を照射されれば、次の最低体温の出現時刻は遅くなり、最低体温となった後の体温上昇期に照射されれば、次の最低体温の出現時刻は早くなる(図1)<sup>24)</sup>。メラトニンなどのホルモン分泌に対しても同様に位相変位作用を持

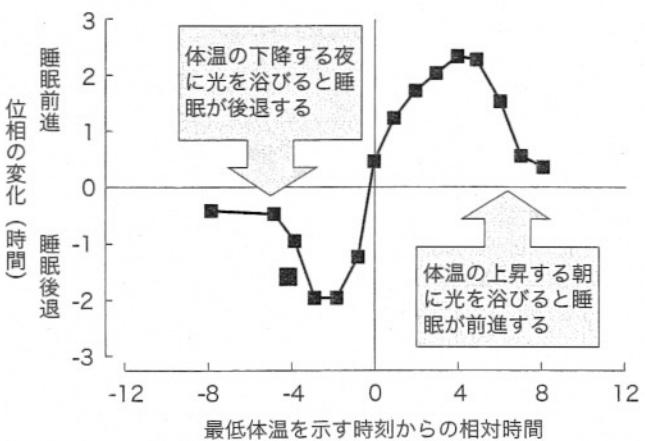


図1 光による睡眠時間帯の変化（位相反応曲線）（文献32より改変）



図2 高照度光療法（卓上）

つ。この光の位相変位作用により、概日リズム睡眠障害に対して高照度光療法は効果を発揮する。

その一方で、SADに対する抗うつ効果は光の位相変位作用だけでは十分に説明できない。視交叉上核は脳内でメラトニン受容体数が最も多いだけでなく、セロトニン濃度も最も高い。ヒトにおいてセロトニンの代謝速度は1日の時刻や季節で変動することが知られており、光曝露によりセロトニン機能が上昇することも確認されている<sup>15)</sup>。SADではセロトニン神経系の機能変化が起きていると多くの報告で示唆されており、セロトニントランスポーター数<sup>31)</sup>やトリプトファンの有無<sup>34)</sup>が高照度光療法への反応性と

関連性を示すという報告もある。これらより高照度光療法はセロトニン神経系を介して効果を発揮していると考えられている。

また、高照度光照射が速やかに交感神経系の活動亢進を引き起こすこと<sup>32)</sup>や、高照度光の脳波ペータ活動の増加作用<sup>1)</sup>などが報告されており、高照度光照射は覚醒水準を上昇させると考えられている<sup>3)</sup>。そのことを利用し、老年性の睡眠障害や認知症性のせん妄の改善、交代性勤務者の夜間作業への適化などに用いられている。

### 3 治療方法

患者の目の位置で2,500～3,500ルクスの照度となるように光源を設定し、1日1～2時間の照射を行う(図2)。一般家庭の蛍光灯は数百ルクス程度であり、治療効果は乏しい。さらに照度を上げて治療時間の短縮を行ふことも試みられている。照射の時刻は対象となる症状によって異なる。効果の発現には網膜に一定量以上の光が到達する必要があるため、患者はおよそ1分ごとに数秒は光源を見ることが必要となる。それ以外では患者の行動は制限されることはなく、読書、TVを見る、食事を摂るなどを過ごすことが多い。従来、網膜を介さない光で

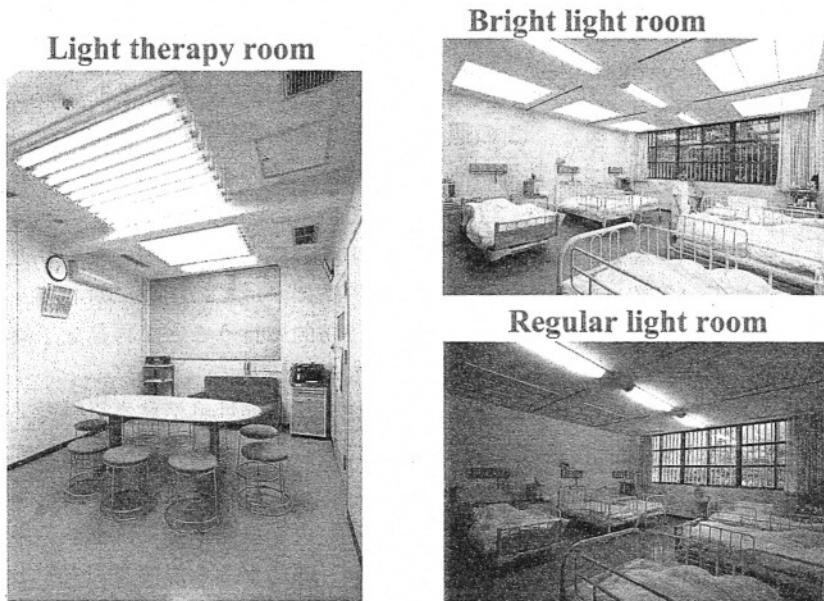


図3 高照度光療法室（当院例）

は治療効果を示さない<sup>42)</sup>とされてきたが、最近の研究では体の他の部分に照射された光でも治療効果があるとする報告もみられる<sup>43)</sup>。

高照度光の照射を毎日1～2時間、1週間行うことで速やかな効果の発現がみられることが多い。さらに治療期間を延長することで治療効果が増大することも期待できる。

光源はテーブルや机の上に置くことができる箱型（「生体光刺激装置」光電メディカル株式会社など）のものが一般的であるが、目の付近に光源がくるように患者自身の頭に装着できる器具（「ライトバイザー」Bio-Brite社など）や多数の蛍光灯を室内に設置した高照度光療法室を備えている施設（図3）もある。また、ポータブルの光源装置（「エナジーライト」フィリップスなど）も市販されており、外来通院患者が家庭で治療を行うことも可能である。

病状に合わせた特定の時間に高照度光の照射を受けなければならぬため、患者のコンプライアンスが重要である。特に外来治療では適切な治療を維持できないことが多くみられるので注意を要する。

## Bright light room



## Regular light room



安全性に高く、これまでに重篤な副作用が出現在したという報告はない。10,000ルクスの照度で5年間にわたり、のべ1,250時間の照射を行った研究でも重大な副作用は出現しなかった<sup>11)</sup>。認められている副作用として焦燥、頭痛、眼精疲労、神経過敏、恶心などがあるが、それはいずれも軽いものであり、照度、照射時間を減少させることで軽減、改善できる。また抗うつ薬と同様に高照度光療法は稀に躁転を引き起こすことがある、双極性障害での適応には注意を要する<sup>14)</sup>。禁忌はないが、眼疾患（白内障、緑内障など）を持つ患者では一過性の視力低下や眩暉などが出現したという報告もあり施行前に検査することが勧められる。

## 4 適応疾患

### 1. 季節性感情障害(SAD)

季節性感情障害は、DSM-IVでは気分障害の反復するエピソードの経過を記述する特定用語として適用されている。典型的には秋から冬にかけて増悪し、春から夏には自然に軽快する。

過眠や過食(炭水化物の渴望)などの非定型症状が特徴的である。

季節性感情障害の治療に用いられる光の照度は、通常2,000～3,000ルクスである。この照度は夜間のメラトニン分泌を抑制する効果がある<sup>20)</sup>。数百ルクスの低照度光と2,000～3,000ルクスの高照度光を比較した場合、高照度光のほうが治療効果に優れている<sup>38)</sup>。さらにより高い照度の光を用いれば1回の照射時間を短縮しても季節性感情障害の症状を改善できることが示され<sup>36)</sup>、最近では10,000ルクスなどのより高照度の光が用いられるようになってきている。異なった照度の治療効果をメタアナリシスした結果からは、照度と抗うつ効果は正の相関関係があることが示された<sup>17)</sup>。

14施設のSAD患者計332名を用いたメタアナリシスでは、2,000ルクスの高照度光療法を1日少なくとも2時間行った場合、1週間後には軽症例では67%、中等症～重症例では40%に改善を認めた<sup>38)</sup>。非季節性感情障害と季節性感情障害に対して1,500ルクス10日間の高照度光療法を行った結果は、季節性感情障害が非季節性感情障害に対して有意に高い反応性を示した<sup>39,40)</sup>。特に治療前の過眠や過食といった非定型症状が著しい例は、光療法に高い感受性を示すと報告されており<sup>26,27)</sup>、反対にメランコリー症状、精神運動抑制、希死念慮、朝方に悪化する日内変動、不安、不眠、食欲低下などの定型症状が高照度光療法の非反応者の予測因子と報告されている<sup>35)</sup>。

照射時刻については、日中や夕方と比較し午前中の照射が有効であると報告されている<sup>9,18)</sup>。前述の計332例を用いたメタアナリシスでは夕方(38%)、日中(32%)に比べ、朝方(53%)は有意に高い抗うつ効果を示した。また1日に朝方と夕方の2回照射を行った場合でも、朝方1回の照射に対して治療効果に有意差は認められなかつた<sup>38)</sup>。しかし一方で、照射時刻の違いによる治療効果の差はないという報告もあり、必ずしも見解は一致していない<sup>39,43)</sup>。

高照度光療法開始後、有効な抗うつ効果が発現するまでには少なくとも1週間は必要であり、3週間は必要との報告もある。持続期間に關しても、高照度光療法中止後、すぐに悪化する場合、そのまま効果が持続する場合とさまざまである。

季節性感情障害において繰り返し生じる秋から冬季にかけての増悪に対して、高照度光療法を予防的に行うことで再発を予防できるとの報告もある<sup>22,30)</sup>。

従来、季節性感情障害以外の非季節性のうつ病に対して高照度光療法は無効であるとされてきた。しかし最近では非季節性うつ病に対しても高照度光療法単独で抗うつ効果が認められたという報告がみられており<sup>13,44)</sup>、非季節性うつ病に対しての適応も見直されてきている。

## 2. 概日リズム睡眠障害

### 1) 睡眠相後退症候群 (Delayed Sleep Phase Syndrome ; DSPS)

睡眠相後退症候群とは、睡眠覚醒リズムが通常の時間帯よりも大きく後ろにずれた状態で固定し、望ましい時刻での入眠困難、覚醒困難がみられる障害である。そのため、不登校や欠勤といった社会的機能の障害をきたす。睡眠の維持に異常はないが、深部体温やメラトニンの位相も後退している。また、うつ病や人格障害など他の疾患を合併している場合も稀ではなく、社会生活からの同調因子が減弱した2次性のDSPSも多くみられる。

DSPSに対する高照度光療法では、一般的な方法として2,500～4,000ルクスの光を2時間程度、午前6時～9時までの間に照射する。高照度光は、深部体温が最低を示す時刻より後に照射されれば次の深部体温最低点の出現時刻を早め、反対に深部体温の最低を示す時刻より前に照射されれば次の深部体温最低点の出現時刻を遅らせる<sup>23)</sup>。深部体温最低点は、正常では午前3～4時頃であるが、DSPSでは深部体温最低点も後退していることがあるため、深部体温を事前に測定しておくことが望ましい。しかし、

実際には深部体温の測定が困難であることが多い、毎日の遅れた覚醒時刻より30分程度早く起床させ、高照度光を照射する。このとき入床時刻も同等に早くすることが大切であり、毎日少しづつ入床、起床時刻を早めることにより通常のリズムに戻していく。高照度光は低照度光との比較でもより強い位相前進作用が認められており、本症例群に対して有効であると多くの報告がなされている<sup>41)</sup>。

注意すべきことは位相が遅れる時間帯<sup>23)</sup>(通常であれば入眠時刻の2~3時間前後)に高照度光を浴びないようにすることであり、夕方以降の光制限(サングラスの使用や夜間の照明を控えるなど)を補助的に行なうことが推奨されている。またDSPSでは高照度光療法の他、時間療法やメラトニンの投与(日本では未承認)なども併用されることがある。

## 2) 睡眠相前進症候群 (Advanced Sleep Phase Syndrome ; ASPS)

睡眠相前進症候群とは、睡眠覚醒リズムが通常の時間帯より大きく前にずれた状態で固定し、望ましい時刻での入眠困難、覚醒困難がみられる障害である。深部体温やメラトニンの位相も前進しており、DSPSと反対の状態ということもできる。DSPSと異なり、位相のずれが著しい場合を除けば、社会適応に問題が少ないことが多く、治療に至らない場合も多い。そのため研究報告もあり見当たらない<sup>28)</sup>。老年性にASPSを呈することも多いが、必ずしも年齢とは関係しない。

照射は2,500~4,000ルクスの光を2時間程度、午後8時~11時までの間に使う。深部体温が最高点を示す時刻より後に高照度光を照射する必要があるが、深部体温最高点より時間が経ちすぎると効果が乏しくなる<sup>23)</sup>。正常では午後3~4時頃であるが、深部体温最高点も前進していることがあり、DSPS同様に深部体温を事前に測定しておくことが望ましい。

## 3) 非24時間睡眠覚醒障害 (non-24-hour sleep-wake syndrome ; Non-24)

非24時間睡眠覚醒障害とは、患者の睡眠覚醒リズムが外界と同調せず、睡眠時間帯が毎日少しづつずれていく障害である。外界からの概日リズム刺激を遮断した状態では、ヒトは約25時間の睡眠覚醒リズムをとるため、睡眠時間帯が毎日少しづつ遅れていくこととなる。発症要因として、外界の同調因子が減弱している場合と個体の同調因子が不十分である場合、もしくはその両者がある場合があげられるが、高照度光療法は外界の同調因子が減弱していることに対して有効である。

それでいて睡眠相がちょうど望ましい時刻となったときに、早朝起床後の一定時刻に2時間程度2,000~3,000ルクスの光を照射するのが一般的である<sup>37)</sup>。

## 4) 時差症候群 (Jet-lag syndrome)

時差の大きい地域への飛行などにより引き起こされる、生体のリズムと外界のリズムの急性の脱同調が原因で発症する。そのことにより、不眠、日中の眠気、集中力低下などの症状が出現する。的確な時刻での光照射が再同調を促し、症状の改善が得られる。東回りの場合は位相が前進する時刻に、西回りの場合には位相が後退する時刻に高照度光を浴びればよい<sup>2,33)</sup>。また海外ではメラトニン内服もよく行われている。

## 5) 交代制勤務者にみられる睡眠障害

夜勤従事者は睡眠覚醒リズムの逆転を強要されることとなり、睡眠覚醒リズムとその他の生体リズムが急性に脱同調を起こすことによって発症する。それにより、不眠、慢性的な倦怠感、消化器症状などを呈する。夜勤中に7,000~10,000ルクスの高照度光を長時間照射すると、夜勤中の覚醒度が上昇するだけでなく、夜勤後の日中の睡眠も改善されるとの報告がある<sup>6,8)</sup>。これは高照度光により睡眠相だけでなく、その他の生体リズム(体温やホルモン分泌など)の位相も後退し、同調したことによる。

### 6) 加齢に伴う睡眠覚醒障害

加齢により睡眠覚醒リズムは変化し、高齢者では睡眠覚醒リズムが前進し、入眠・起床時刻が早まる。また夜間睡眠時間の短縮、中途覚醒の増加、日中の仮眠の増加などリズムの振幅の低下も出現する。それらと同様に生体リズム(体温やメラトニン分泌)の位相前進や振幅の低下もみられる。これらは視交叉上核やその伝達系での加齢による光感受性の低下や、社会的同調因子の減弱が関係していると考えられている。高齢者のこれらの症状に対して、高照度光療法は有効であるとの報告がある<sup>5)</sup>。

認知症のある高齢者では、睡眠障害がより深刻となる。老年性認知症に伴う夜間の不眠、徘徊、せん妄、日中の過眠などの症状の発現には概日リズムの異常が背景にあることが少なくなく、これらに対しても高照度光療法は有効であると報告されている<sup>25)</sup>。このような老年期の患者の場合には、光療法とともに日中の活動性を増加させるリハビリなど他の療法を組み合わせるとさらに効果的である。

### 3. その他の適応

産褥期うつ病<sup>10)</sup>、月経前症候群<sup>29)</sup>、摂食障害(神経性過食症)<sup>16)</sup>、季節性変動のある強迫性障害<sup>45)</sup>、季節性変動のあるパニック障害<sup>21)</sup>に対しても使用され、効果がみられたとの報告がある。

## 5 おわりに

高照度光療法について概説した。高照度光療法の作用機序についてはまだ不明な点も多く、今後の研究の成果が待たれるところである。その過程で、季節感情障害や概日リズム睡眠障害のみならず非季節性うつ病や季節変動を持つ疾患などの原因、病態が時間生物学の観点から解明されていくことが望まれる。また安全性も高く、補助的療法としても効果がみられることより、非薬物療法の1つとしてその有効な適用範囲が拡大し、より臨床で使用していくことを期待する。

### 文献

- 1) Badia P, Myers B, Boecker M et al : Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav* 50 : 583-588, 1991
- 2) Boulos Z, Campbell SS, Lewy AJ et al : Light treatment for sleep disorders : consensus report. VII. Jet lag. *J Biol Rhythms* 10 : 167-176, 1995
- 3) Campbell SS, Dijk DJ, Boulos Z et al : Light treatment for sleep disorders : consensus report. III. Alerting and activating effects. *J Biol Rhythms* 10 : 129-132, 1995
- 4) Campbell SS, Murphy PJ : Extraocular circadian phototransduction in humans. *Science* 279 : 396-399, 1998
- 5) Campbell SS, Terman M, Lewy AJ et al : Light treatment for sleep disorders : consensus report. V. Age-related disturbances. *J Biol Rhythms* 10 : 151-154, 1995
- 6) Czeisler CA, Dijk DJ : Use of bright light to treat maladaptation to night shift work and circadian rhythm sleep disorders. *J Sleep Res* 4 : 70-73, 1995
- 7) Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS et al : Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 244 : 1328-1333, 1989
- 8) Eastman CI, Boulos Z, Terman M et al : Light treatment for sleep disorders : consensus report. VI. Shift work. *J Biol Rhythms* 10 : 157-164, 1995
- 9) Eastman CI, Young MA, Fogg LF et al : Bright light treatment of winter depression : a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 55 : 883-889, 1998
- 10) Epperson CN, Terman M, Terman JS et al : Randomized clinical trial of bright light therapy for antepartum depression : preliminary findings. *The J Clin Psychiatry* 65 : 421-425, 2004
- 11) Gallin PF, Terman M, Reme CE et al : Ophthalmologic examination of patients with seasonal affective disorder, before and after bright light therapy. *Am J Ophthalmology* 119 : 202-210, 1995
- 12) Kreisman NR, Sick TJ, Rosenthal M : Concepts of brain oxygen sufficiency during seizures. *Adv Experimental Med Biol* 180 : 381-392, 1984
- 13) Kripke DF : Light treatment for nonseasonal de-

- pression : speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Dis* 49 : 109–117, 1998
- 14) Labbate LA, Lafer B, Thibault A et al : Side effects induced by bright light treatment for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 55 : 189–191, 1994
  - 15) Lambert GW, Reid C, Kaye DM et al : Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 360 : 1840–1842, 2002
  - 16) Lam RW, Goldner EM, Solyom L et al : A controlled study of light therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 151 : 744–750, 1994
  - 17) Lee TM, Chan CC : Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder : a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 99 : 315–323, 1999
  - 18) Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL et al : Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 55 : 890–896, 1998
  - 19) Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE et al : Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry* 139 : 1496–1498, 1982
  - 20) Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK et al : Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210 : 1267–1269, 1980
  - 21) Marriott PF, Greenwood KM, Armstrong SM : Seasonality in panic disorder. *J Affect Disord* 31 : 75–80, 1994
  - 22) Meesters Y, Beersma DG, Bouhuys AL et al : Prophylactic treatment of seasonal affective disorder (SAD) by using light visors : bright white or infrared light? *Biol Psychiatry* 46 : 239–246, 1999
  - 23) Minors DS, Waterhouse JM : Deriving a "phase response curve" from adjustment to simulated time zone transitions. *J Biol Rhythms* 9 : 275–282, 1994
  - 24) Minors DS, Waterhouse JM, Wirz-Justice A : A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett* 133 : 36–40, 1991
  - 25) Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y et al : Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89 : 1–7, 1994
  - 26) Nagayama H, Sasaki M, Ichii S et al : Atypical depressive symptoms possibly predict responsiveness to phototherapy in seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 23 : 185–189, 1991
  - 27) Oren DA, Jacobsen FM, Wehr TA et al : Predictors of response to phototherapy in seasonal affective disorder. *Comprehensive Psychiatry* 33 : 111–114, 1992
  - 28) Palmer CR, Kripke DF, Savage HC et al : Efficacy of enhanced evening light for advanced sleep phase syndrome. *Behav Sleep Med* 1 : 213–226, 2003
  - 29) Parry BL, Berga SL, Mostofi N et al : Morning versus evening bright light treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *American J Psychiatry* 146 : 1215–1217, 1989
  - 30) Partonen T, Lonnqvist J : Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment. *Psychol Med* 26 : 1075–1080, 1996
  - 31) Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL et al : Role of serotonin transporter promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Molecular Psychiatry* 3 : 175–177, 1998
  - 32) Saito Y, Shimizu T, Takahashi Y et al : Effect of bright light exposure on muscle sympathetic nerve activity in human. *Neurosci Lett* 219 : 135–137, 1996
  - 33) Sasaki M : [Jet lag syndrome]. *Nippon Rinsho* 56 : 396–403, 1998
  - 34) Smedh K, Spigset O, Allard P et al : Platelet [<sup>3</sup>H]paroxetine and [<sup>3</sup>H]lysergic acid diethylamide binding in seasonal affective disorder and the effect of bright light therapy. *Biological Psychiatry* 45 : 464–470, 1999
  - 35) Terman M, Amira L, Terman JS et al : Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *Am J Psychiatry* 153 : 1423–1429, 1996
  - 36) Terman JS, Terman M, Schlager D et al : Efficacy of brief, intense light exposure for treatment of winter depression. *Psychopharmacology Bulletin* 26 : 3–11, 1990
  - 37) Terman M, Lewy AJ, Dijk DJ et al : Light treatment for sleep disorders : consensus report. IV. Sleep phase and duration disturbances. *J Biol Rhythms* 10 : 135–147, 1995
  - 38) Terman M, Terman JS, Quitkin FM et al : Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology* 2 : 1–22, 1989
  - 39) Thalen BE, Kjellman BF, Morkrid L et al : Light treatment in seasonal and nonseasonal depres-

- sion. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 91 : 352-360, 1995
- 40) Thalen BE, Kjellman BF, Morkrid L et al : Melatonin in light treatment of patients with seasonal and nonseasonal depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 92 : 274-284, 1995
- 41) Watanabe T, Kajimura N, Kato M et al : Effects of phototherapy in patients with delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 53 : 231-233, 1999
- 42) Wehr TA, Skwerer RG, Jacobsen FM et al : Eye versus skin phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 144 : 753-757, 1987
- 43) Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K et al : Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry* 50 : 929-937, 1993
- 44) Yamada N, Martin-Iverson MT, Daimon K et al : Clinical and chronobiological effects of light therapy on nonseasonal affective disorders. *Biological Psychiatry* 37 : 866-873, 1995
- 45) Yoney TH, Pigott TA, L'Heureux F et al : Seasonal variation in obsessive-compulsive disorder : preliminary experience with light treatment. *Am J Psychiatry* 148 : 1727-1729, 1991

\*

\*

\*