

原 著

アルツハイマー型痴呆患者の認知機能障害に対する
高照度光療法の影響

伊藤 敬雄 山寺 博史 伊藤理津子 遠藤 俊吉

日本医科大学精神医学教室

Effects of bright light on cognitive disturbances in Alzheimer-type dementia

Takao Ito, Hiroshi Yamadera, Ritsuko Ito and Shunkichi Endo

Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School

Abstract

We investigated the effectiveness of bright light therapy on cognitive disturbances and its effect on circadian (sleep-wake) rhythm in Alzheimer-type dementia (ATD). Twenty-seven patients with ATD were treated with bright light therapy in the morning for 4 consecutive weeks. We evaluated the cognitive functions and circadian rhythms of the patients as a whole, and as members of two groups (one: questionable and mild dementia; the other: moderate and severe dementia; both groups classified by the severity criteria of Clinical Dementia Rating) We assessed circadian rhythms by actigraphy and cognitive states by Mini-Mental-State Examination (MMSE) and Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) before and after light therapy. Bright light therapy improved circadian rhythm. Although bright light therapy had no significant effect on the Severity of dementia, it improved the MMSE scores, cognitive functions of ADAS scores (memory > language) and non-cognitive functions of ADAS scores (behavior mood) especially in the questionable and mild dementia group. These results suggest that bright light therapy improves cognitive functions with the modification of circadian rhythm, especially in the early stages of ATD (J Nippon Med Sch 1999 ; 66 : 229 - 238)

Key words: Alzheimer-type dementia, bright light therapy, cognitive function, circadian rhythm, actigraph

緒 言

現在 65 歳以上の健常高齢者の約 15 ~ 50% が不眠を自覚している¹ . とくに脳梗塞やアルツハイマー型痴呆患者では夜間せん妄, 夕暮れ時から興奮をきたす夕暮れ症候群 (sundowning syndrome) と呼ばれる異常行動などが認められる . こうした異常行動によって介護者の負担が増し社会的な問題として取り上げられるようになってきている . そして, これらの異常行動に対して薬物療法が試みられているが, 現在のところ完

全に有効な手段とはなっていない .

最近, 老人の夜間行動異常を概日リズム (circadian rhythm) 異常の観点から治療する方法が試みられ始めている . Mishima ら² をはじめとして痴呆患者の睡眠・覚醒リズム障害に対して高照度光療法 (bright light therapy) を施行したいくつかの報告がある^{2,3} . これらの報告によると朝方の高照度光療法は痴呆患者の概日リズム異常を一般社会の昼夜リズムに適応させる作用 (同調作用) を有しており, 睡眠障害と行動障害の改善に対して有効であると考えられている . しかし, 痴呆患者の認知機能障害に基づく諸症状に対して高照度光療法の有効性について研究された報告は見あたらない . そこで, われわれはアルツハイマー型痴呆 (Alzheimer-type dementia; ATD) 患者に高照度光療

Corresponding to Takao Ito, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, 1 - 1 - 5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113 8603, Japan

法を施行して ATD 患者の認知機能に与える影響について検討した。同時に概日（睡眠・覚醒）リズムを測定し、概日リズムとの関連において高照度光療法の認知機能に与える影響の機序について検討した。

研究対象および方法

対象は 1995 年から 1998 年にかけて S 病院の痴呆老人専門病棟に入院した症例のうち、頭部 CT 所見、DSM-IV、NINCDS-ADRDA⁴ から診断された ATD 群 27 例（男性 11 例、女性 16 例、平均 79.90 ± 8.01 歳、70 ~ 96 歳）である。なお、研究に際してはヘルシンキ宣言（改正や修正事項を含む）に基づき被験者本人およびその保護者に本研究の目的と意義を十分に説明し、書面による同意を得た。

ATD 群の痴呆進行度の評価は Clinical Dementia Rating (CDR) による重症度分類⁵ を使用した。CDR は被験者の協力が得にくい場合でも他者の観察により重症度を判定することができる。今回、CDR に基づいて CDR 0.5 段階の痴呆の疑い (questionable) と CDR 1 段階の軽度痴呆 (mild) を軽度以下群 (QMD 群, n = 10) とし、CDR 2 段階の中等度痴呆 (moderate) と CDR 3 段階の重度痴呆 (severe) を中等度以上群 (MSD 群, n = 17) とする 2 群に分類し比較検討を行った。各被験者はいずれも心血管系、代謝系、感覚器系、運動器系の異常や睡眠障害の原因となる疾患を有しておらず未投薬である。

この研究は 1 週間の病棟適応期、1 週間の前治療期と 4 週間にわたる高照度光療法期から構成された。生体リズム指標として、概日リズムの記録を携帯型活動量記録装置 AMI 製アクチグラフ (actigraph) で測定した。アクチグラフは日常生活を妨げることなく、簡単に長時間にわたって 1 分毎の活動量を測定し睡眠と覚醒を判別できる装置である。計測測定条件は ZCM モードで、エポック時間 60 秒、増幅器 18 に設定し非利き腕にバンドで固定をした。なお、アクチグラフによる概日リズムのデータを同時に施行された脳波の解析から得られた結果と比較した研究では、その相関関係は有意でありアクチグラフは睡眠・覚醒の概日リズムを敏感に判定できることが報告されている⁶。

この研究中は 6:30 の検温、3 食の定時の食事 (8:00, 12:00, 18:00) 21:00 の消灯と週 2 回の 11:00 の入浴以外は痴呆老人専門病棟において行動を束縛することなく被験者のペースにあわせた生活を許可させ、高照度光療法以外の要因が被験者に影響を与えないように心掛けた。

(1) 病棟適応期

入院後 1 週間は被験者が入院という環境の変化や病棟生活に慣れることを目的とした。

(2) 前治療期

入院 2 週目からの 1 週間を前治療期間として認知機能の評価とアクチグラフによる概日リズムの測定を行った。認知障害測定には簡易認知機能評価スケールとして Mini-Mental-State Examination (MMSE)⁷、認知機能下位尺度評価スケールとして Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)⁸ を使用した。いずれの評価スケールにおいても個人的なバイアスがかからないように、評価の経験を積んだ験者である医師 1 名、臨床心理士 1 名、看護婦 5 名が相談して評価を下した。

MMSE は入院患者用の認知状態測定を目的とした短くかつ標準化された尺度であり、多くの疫学調査において標準的に利用されている。総合点が高いほど認知状態が良好で、総合点が 20 点以下のものは痴呆、せん妄、精神分裂病、感情障害の可能性が高い。

ADAS は ATD に認められる認知機能障害が記憶、言語、行為の 3 領域にみられると仮定して認知機能障害下位尺度と精神症状領域を含む非認知機能障害下位尺度の 2 つの下位尺度から構成されている。前者は単語再生 (recall of test instructions)、口頭言語能力 (spoken language ability)、言語の聴覚的理解 (comprehension of spoken language)、自発語における喚語困難 (word-finding difficulty)、口頭命令にしたがう (following commands)、手指および物品呼称 (naming: objects, fingers)、構成行為 (constructions)、観念運動 (ideational praxis)、見当識 (orientation)、単語再任 (word recall)、およびテスト教示の再生能力 (word recognition) という記憶、言語の 2 領域 11 評価項目から構成されている。後者は涙もろさ (tearful)、抑うつ気分 (appears/reports depressive mood)、集中力の欠如 (concentration, distractibility)、検査に対する協力度 (uncooperative to testing)、妄想 (delusions)、幻覚 (hallucinations)、徘徊 (pacing)、多動 (increased motor activity)、振戦 (tremors)、および食欲の亢進・低下 (increase/decrease appetite) という行為、精神症状の 2 領域 10 評価項目から構成されている。得点は失点として評価されるため高得点になるにしたがって障害の程度は高度となる。ADAS は学習効果に関ることがないので継続的に複数回施行することで、その得点変化によって認知機能の変化を評価するのに適している⁹。

(3) 高照度光療法期

前治療期後、4 週間にわたって高照度光療法を施行

した。高照度光療法は生体光刺激装置 KMS-501(光電メディカル社製)を使用し、約1mの距離で3,000 lxの高照度光を得られるようにして、原則として毎朝2時間(9:00~11:00)の光照射を施行した。高照度光療法の意義を十分理解できなかつたり多動なため十分な高照度光療法を受けられない場合は、医師や看護者が付き添い軽作業をさせながら高照度光療法を施行した。高照度光療法施行第4週目にCDR, MMSE, ADASの再評価とアクティグラフによる概日リズムの測定を行った。

(4) 統計方法

全例および各重症度別群における高照度光療法による改善の効果の比較にはWilcoxon signed-ranks testを使用した。軽度以下群と中等度以上群の重症度間の改善率の比較には各群における被験者の高照度光療法治療前後のスコア値の差を求めて、Mann-Whitney's U testを使用した。また、アクティグラフによって測定された結果はAction 3プログラムでColeら¹⁰のアルゴリズムによる睡眠自動判定法にて解析を行った。

結 果

1. CDR 重症度分類に与える効果

高照度光療法によって各症例のCDR重症度分類には変化は認められなかった。つまり高照度光療法はATD群の痴呆の病状進行度、そのものには改善効果はなかった。

2. 認知機能に与える効果

(1) MMSE に与える効果

Fig. 1は高照度光療法によるMMSE評点の変化を示す。全例でみると高照度光療法によってMMSE評点は有意な改善を呈した(治療前:治療後=7.8±5.2:8.6±6.3, $p < 0.01$)。各群別でみると軽度以下群ではMMSE評点は有意な改善を呈した(治療前:治療後=13.6±3.6:15.4±4.7, $p < 0.05$)。しかし、中等度以上群では治療効果において有意差は認められなかった(治療前:治療後=4.4±2.1:4.6±2.6, $P=0.19$)。図示はしていないが各重症度別の改善率の比較では軽度以下群の方が中等度以上群よりも有意な改善率を呈した(軽度以下群:中等度以上群=1.8±1.6:0.2±0.8, $p < 0.01$)。

以上からMMSEは高照度光療法によって有意な改善を示し、とくに軽度以下群において認知状態の改善が顕著に認められた。

(2) ADAS 認知機能に与える効果

Fig. 2は高照度光療法によるADAS認知機能変化

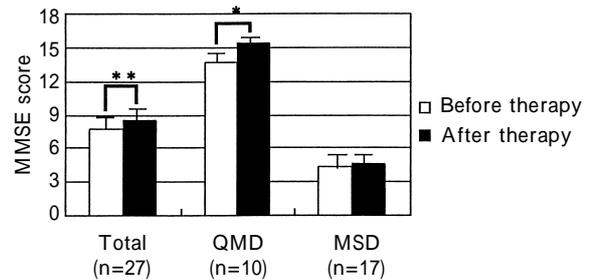


Fig. 1 Shows the effects of the bright light therapy on Mini-Mental-State Examination (MMSE) in total patients, the patients of QMD and MSD group of Alzheimer-type dementia (ATD). The bright light therapy improved significantly MMSE scores in total patients ($p < 0.01$) and QMD ($p < 0.05$). The improvement ratio (the difference between after and before therapy) was compared between QMD and MSD with Mann-Whitney's U test. There was a significant difference between QMD and MSD ($p < 0.01$). These results showed that the bright light therapy improved the cognitive state in ATD, especially in the early stage of ATD.

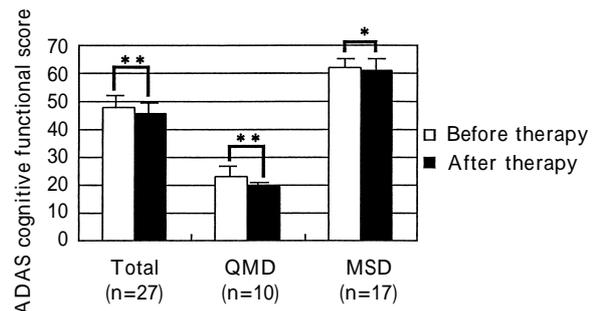


Fig. 2 Shows the effects of the bright light therapy on Alzheimer's Disease Assessment scale (ADAS) cognitive functions in total patients, the patients of QMD and MSD group of Alzheimer-type dementia (ATD). The bright light therapy improved significantly ADAS Cognitive functions scores in total patients ($p < 0.01$), QMD ($p < 0.01$) and MSD ($p < 0.05$). The improvement ratio (the difference between after and before therapy) was compared between QMD and MSD with Mann-Whitney's U test. There was a significant difference between QMD and MSD ($p < 0.01$). These results showed that the bright light therapy improved the cognitive functions in ATD, especially in the early stage of ATD.

を示す。全例でみてみると高照度光療法によってADAS認知機能は有意な改善を呈した(治療前:治療後=47.7±21.3:45.7±23.0, $p < 0.01$)。各群別でみると

Table 1 Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive functions

| | Cognition total | | Spoken language ability | | Comprehension of spoken language | | Recall of test instructions | |
|-------|-----------------|---------------|-------------------------|---------------|----------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy |
| QMD | 23.1 ± 9.9 | 19.3 ± 10.3** | 4.4 ± 1.3 | 3.8 ± 1.6* | 1.4 ± 0.7 | 1.3 ± 0.7 | 1.2 ± 0.8 | 1.0 ± 0.8 |
| MSD | 62.2 ± 9.0 | 61.2 ± 10.4* | 8.8 ± 1.3 | 8.7 ± 1.4 | 4.3 ± 0.8 | 4.3 ± 0.8 | 4.2 ± 0.8 | 4.1 ± 1.1 |
| Total | 47.7 ± 21.3 | 45.7 ± 23.0** | 7.1 ± 2.5 | 6.9 ± 2.2* | 3.2 ± 1.6 | 3.2 ± 1.7 | 3.1 ± 1.7 | 3.0 ± 1.8* |

| | Word-finding difficulty | | Following commands | | Naming : objects, fingers | | Constructions | |
|-------|-------------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------------------|---------------|----------------|---------------|
| | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy |
| QMD | 1.0 ± 0.8 | 0.8 ± 0.8 | 0.6 ± 0.7 | 0.6 ± 0.8 | 1.3 ± 0.8 | 0.8 ± 0.8* | 1.1 ± 0.9 | 0.8 ± 0.8 |
| MSD | 4.2 ± 0.8 | 4.2 ± 0.8 | 4.2 ± 0.8 | 4.1 ± 1.0 | 4.4 ± 0.8 | 4.4 ± 0.9 | 4.4 ± 0.8 | 4.4 ± 0.9 |
| Total | 3.0 ± 1.8 | 2.9 ± 1.8 | 2.9 ± 1.9 | 2.8 ± 2.0 | 3.3 ± 1.7 | 3.0 ± 2.0* | 3.2 ± 1.8 | 3.0 ± 2.0* |

| | Ideational praxis | | Orientation | | Word recall | | Word recognition | |
|-------|-------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|------------------|---------------|
| | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy |
| QMD | 1.2 ± 0.9 | 1.1 ± 0.9 | 3.3 ± 1.3 | 2.6 ± 1.6* | 5.7 ± 1.8 | 5.0 ± 2.0** | 1.9 ± 0.9 | 1.5 ± 1.0* |
| MSD | 4.4 ± 0.9 | 4.4 ± 0.9 | 7.6 ± 0.6 | 7.5 ± 1.0 | 10.8 ± 1.4 | 10.7 ± 1.6 | 4.7 ± 0.6 | 4.6 ± 0.7 |
| Total | 3.2 ± 1.8 | 3.1 ± 1.8 | 6.0 ± 2.3 | 5.7 ± 2.7** | 8.9 ± 3.0 | 8.6 ± 3.3** | 3.7 ± 1.5 | 3.4 ± 1.7* |

QMD ; questionable and mild dementia, MSD ; moderate and severe dementia, Mann-Whitney's U test : *p < 0.05
**p < 0.05

軽度以下群では治療により ADAS 認知機能は有意な改善を呈した(治療前:治療後 = 23.1 ± 9.9 : 19.3 ± 10.3, p < 0.01). 中等度以上群でも有意な改善を呈した(治療前:治療後 = 62.2 ± 9.0 : 61.2 ± 10.4, p < 0.05). 図示はしていないが, 各重症度別の改善率の比較では軽度以下群の方が, 中等度以上群よりも有意な改善率を呈した(軽度以下群:中等度以上群 = 38 ± 23 : 09 ± 18 p < 0.01).

以上から ADAS 認知機能は高照度光療法によって有意な改善を呈し, とくに軽度以下群において改善が顕著に認められた.

また, Table 1 は高照度光療法による認知機能障害下位尺度の各項目の変化を示す. 単語再生, 手指および物品呼称, 見当識, 単語再認, テスト教示再生能力の記憶領域 5 項目において軽度以下群は中等度以上群と比較して有意な改善を認め, 全体としても有意な改善が認められた. また, 言語領域である言語の聴覚的理解と構成行為の 2 項目において各群別では有意差は認められなかったが, 全体としては有意な改善が認められた. よって下位項目では言語領域よりも記憶領域において高照度光療法による改善効果が得られ, とくに軽度以下群ではその傾向が強かった.

(3) ADAS 非認知機能に与える効果

Fig. 3 は高照度光療法による ADAS 非認知機能の変化を示す. 全例でみると, 高照度光療法によ

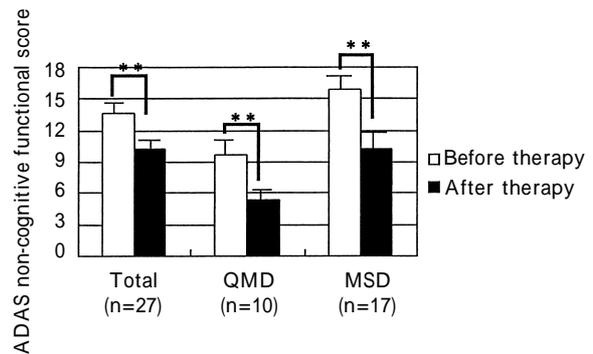


Fig. 3 Shows the effects of the bright light therapy on Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) non-cognitive functions in total patients, the patients of QMD and MSD group of Alzheimer-type dementia (ATD). The bright light therapy improved significantly ADAS non-cognitive functions scores in total patients (p < 0.01), QMD (p < 0.01), MSD (p < 0.01). The improvement ratio (the difference between after and before therapy) was compared between QMD and MSD with Mann-Whitney's U test. There were no significant differences between QMD and MSD. These results showed that the bright light therapy improved the non-cognitive functions in ATD, both in the early and late stage of ATD.

て ADAS 非認知機能は有意な改善を呈した(治療前:治療後 = 13.6 ± 7.3 : 10.3 ± 6.6, p < 0.01). 各群別でみると軽度以下群(治療前:治療後 = 9.7 ± 8.7 : 5.4 ± 6.0, p < 0.01)と同様に中等度以上群(治療前:治療後 = 15.9 ± 5.3 : 13.2 ± 5.2, p < 0.01)とも ADAS 認知機能は有意な改善を呈した. 図示はしていないが各重症度別の改善率の比較では有意差は認められなかった(軽度以下群:中等度以上群 = 4.3 ± 3.1 : 2.7 ± 1.8, p = 0.17).

以上から ADAS 非認知機能は高照度光療法によって有意な改善を示し中等度以上群においても軽度以下群と同様に改善が顕著に認められた. また, Table 2 は高照度光療法による非認知機能障害下位尺度の各項目の変化を示す. 集中力の欠如, 徘徊の行動領域 2 項目で各群別ともに有意な改善が認められた. 妄想の精神症状領域 1 項目で軽度以下群のみに, 検査に対する協力度と多動の行動領域 2 項目では中等度以上群のみに有意な改善を認め, この 3 項目では全体としても有意な改善が認められた. また, 抑うつ気分と食欲の亢進・低下の精神症状領域 2 項目において, 各群別では有意差は認められなかったが全体としては有意な改善が認められた. 幻覚, 振戦の 2 項目は治療前から症状が皆無であったために高照度光療法の有効性を検討できなかった. この 2 項目と有意差のなかった涙もろさ

の 1 項目以外の 7 項目において高照度光療法によって有意な改善が認められた. 下位項目では精神症状領域, 行動領域それぞれ全体的にわたって改善効果が得られた.

3. 概日リズムに与える効果

(1) 日中(6:00~21:00 am)に与える影響

Fig. 4 に高照度光療法によるアクティグラフで測定された日中の睡眠の割合の変化を治療前と治療後各々を全例と軽度以下群, 中等度以上群の 2 群に分けてヒストグラムで示す. 全例でみると高照度光療法によって日中の睡眠の割合は有意な低下を示した(治療前:治療後 = 30.6 ± 15.7 : 23.8 ± 13.2, p < 0.01). 各群別でみると軽度以下群(治療前:治療後 = 39.4 ± 16.2 : 30.6 ± 14.5, p < 0.01)と同様に中等度以上群(治療前:治療後 = 25.5 ± 13.2 : 19.9 ± 10.8, p < 0.01)とも日中の睡眠の割合は有意な低下を示した. 図示はしていないが各重症度別の改善率の比較では有意差は認められなかった(軽度以下群:中等度以上群 = 8.8 ± 6.8 : 5.6 ± 7.5, p = 0.33).

Fig. 5 は高照度光療法によるアクティグラフで測定された日中の睡眠回数の変化を示す. 全例でみると高照度光療法によって日中の睡眠回数は有意な低下を示

Table 2 Alzheimer's Disease Assessment Scale non-cognitive functions

| | Non-cognition total | | Tearful | | Appears/reports depressive mood | | Concentration, distractibility | |
|-------|--------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|
| | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy |
| QMD | 9.7 ± 8.7 | 5.4 ± 6.0** | 0.8 ± 1.3 | 0.5 ± 1.3 | 1.3 ± 1.3 | 0.8 ± 0.8 | 1.9 ± 1.7 | 1.2 ± 1.3* |
| MSD | 15.9 ± 5.3 | 13.2 ± 5.2** | 0.2 ± 0.6 | 0.2 ± 0.6 | 0.6 ± 0.9 | 0.5 ± 0.9 | 3.2 ± 1.7 | 2.8 ± 1.6* |
| Total | 13.6 ± 7.3 | 10.3 ± 6.6** | 0.4 ± 0.9 | 0.2 ± 0.6 | 0.9 ± 1.1 | 0.6 ± 0.9* | 2.7 ± 1.8 | 2.2 ± 1.6** |
| | Uncooperative to testing | | Delusions | | Hallucinations | | Pacing | |
| | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy |
| QMD | 1.2 ± 1.8 | 0.7 ± 1.3 | 1.7 ± 1.9 | 0.8 ± 1.1* | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 1.6 ± 1.9 | 0.8 ± 0.9* |
| MSD | 4.1 ± 1.1 | 3.3 ± 1.4** | 0.1 ± 0.2 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 3.4 ± 1.9 | 2.6 ± 1.7** |
| Total | 3.0 ± 2.0 | 2.3 ± 1.9** | 0.7 ± 1.4 | 0.3 ± 0.8* | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 2.7 ± 2.0 | 1.9 ± 1.7** |
| | Increased motor activity | | Tremors | | Increase/decrease appetite | | | |
| | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | Before therapy | After therapy | | |
| QMD | 0.8 ± 1.4 | 0.3 ± 0.7 | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 0.4 ± 0.7 | 0.3 ± 0.5 | | |
| MSD | 3.0 ± 2.1 | 2.6 ± 1.8* | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 1.4 ± 1.1 | 1.2 ± 1.0 | | |
| Total | 2.2 ± 2.1 | 1.7 ± 1.9** | 0.0 ± 0.0 | 0.0 ± 0.0 | 1.0 ± 1.1 | 0.9 ± 0.9* | | |

QMD ; questionable and mild dementia, MSD ; moderate and severe dementia, Mann-Whitney's U test :

*p < 0.05 **p < 0.01

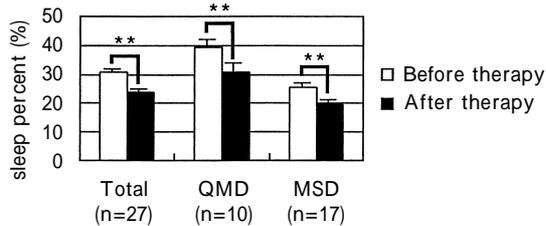


Fig. 4 Shows the effects of the bright light therapy on sleep percent during a day in total patients, the patients of QMD and MSD group of Alzheimer-type dementia (ATD) The bright light therapy improved significantly sleep percent in total patients($p < 0.01$), QMD($p < 0.01$) and MSD ($p < 0.01$). The improvement ratio (the difference between after and before therapy) was compared between QMD and MSD with Mann-Whitney's U test. There were no significant differences between QMD and MSD. These results showed that the bright light therapy improved sleep percent during a day in ATD, both in the early and late stages of ATD.

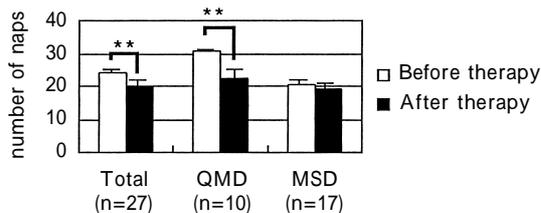


Fig. 5 Shows the effects of the bright light therapy on number of naps during a day in total patients, the patients of QMD and MSD group of Alzheimer-type dementia (ATD) The bright light therapy improved significantly number of naps in total patients ($p < 0.01$) and QMD ($p < 0.01$) The improvement ratio (the difference between after and before therapy) was compared between QMD and MSD with Mann-Whitney's U test. There was a significant difference between QMD and MSD ($p < 0.05$). These results showed that the bright light therapy improved number of naps during a day in ATD, especially in the early stage of ATD.

した (治療前 : 治療後 = 24.4 ± 10.3 : 20.1 ± 26.6 , $p < 0.01$). 各群別でみると軽度以下群では日中の睡眠回数は有意な低下を呈した (治療前 : 治療後 = 30.7 ± 10.4 : 22.1 ± 8.2 , $p < 0.01$). しかし , 中等度以上群では治療効果において有意差は認められなかった (治療前 : 治療後 = 20.7 ± 8.5 : 19.0 ± 5.4 , $P = 0.26$). 図示はしていないが各重症度別の改善率の比較では , 軽度以下群の方が中等度以上群よりも有意な改善率を呈した (軽度以下

群 : 中等度以上群 = 8.6 ± 6.2 : 1.6 ± 5.8 , $p < 0.05$).

以上から高照度光療法によってアクチグラフで測定された日中の睡眠の割合と睡眠回数は有意な低下を示し日中の覚醒度は改善された . とくに軽度以下群において改善が顕著に認められた .

(2) 夜間 (21 : 00 ~ 06 : 00) に与える影響

Fig. 6 は高照度光療法によるアクチグラフで測定された夜間の睡眠の割合の変化を示す . 全例でみると高照度光療法によって夜間の睡眠の割合は有意な増加を示した (治療前 : 治療後 = 49.8 ± 15.8 : 55.0 ± 17.9 , $p < 0.05$). 各群別でみると軽度以下群では夜間の睡眠の割合は有意な増加を呈した (治療前 : 治療後 = 52.1 ± 11.1 : 57.6 ± 12.3 , $p < 0.05$). しかし , 中等度以上群では治療効果において有意差は認められなかった (治療前 : 治療後 = 48.5 ± 18.3 : 53.5 ± 20.7 , $p = 0.19$). 図示はしていないが各重症度別の改善率の比較では有意差は認められなかった (軽度以下群 : 中等度以上群 = 5.6 ± 6.2 : 5.0 ± 15.6 , $p = 0.65$).

Fig. 7 は高照度光療法によるアクチグラフで測定された夜間の覚醒回数の変化を示す . 全例でみると高照度光療法によって夜間の覚醒回数は有意な低下を示した (治療前 : 治療後 = 18.1 ± 6.2 : 13.9 ± 5.3 , $p < 0.01$). 各群別でみると軽度以下群では夜間における覚醒回数は治療効果において有意差は認められなかった (治療前 : 治療後 = 20.3 ± 7.5 : 14.6 ± 6.5 , $p = 0.06$). しかし , 中等度以上群では有意な低下を呈した (治療前 : 治療後 = 16.8 ± 5.1 : 13.5 ± 5.1 , $p < 0.01$). 図示はしていないが

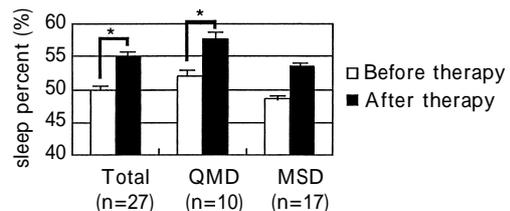


Fig. 6 Shows the effects of the bright light therapy on sleep percent during a night in total patients, the patients of QMD and MSD group of Alzheimer-type dementia (ATD) The bright light therapy improved significantly sleep percent in total patients ($p < 0.05$) and QMD ($p < 0.05$). The improvement ratio (the difference between after and before therapy) was compared between QMD and MSD with Mann-Whitney's U test. There were no significant difference between QMD and MSD . These results showed that the bright light therapy improved sleep percent during a night in ATD, especially in the early stage of ATD.

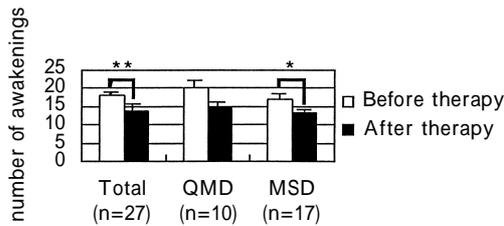


Fig. 7 Shows the effects of the bright light therapy on number of awakenings during a night in total patients, the patients of QMD and MSD group of Alzheimer-type dementia (ATD). The bright light therapy improved significantly number of awakenings in total patients ($p < 0.01$) and MSD ($p < 0.05$) The improvement ratio (the difference between after and before therapy) was compared between QMD and MSD with Mann-Whitney's U test. There were no significant differences between QMD and MSD. These results showed that the bright light therapy improved number of awakenings during a night in ATD.

各重症度別の改善率の比較では有意差は認められなかった (軽度以下群 : 中等度以上群 = $5.7 \pm 8.3 : 3.4 \pm 3.7$, $p=0.45$).

以上から高照度光療法によってアクティグラフで測定された夜間の睡眠の割合は有意な増加, 覚醒回数は有意な低下を示し夜間の睡眠障害は改善された .

考 察

高照度光療法は通常 2500 lx の照度にて毎朝 2 時間程度, 1~2 週間に渡って連日暴露させる . 高照度光療法の効果に関しては, 季節性感情障害^{11,12} やパーキンソン病に伴う抑うつ状態の改善¹³ など多数の報告がなされている . また, 痴呆患者における高照度光療法の治療効果に関する最近の報告では睡眠障害と行動障害に対する効果², 睡眠・覚醒リズムの維持に対する効果¹⁴ および行動リズムの安定化¹⁵ などがある . しかし, アルツハイマー病の睡眠障害における治療効果の研究では結果にばらつきが大きいことから, 治療効果をあげるには照射時刻や治療期間などの検討が必要とされるという報告もある¹⁶ . このように高照度光療法の睡眠障害に対する効果に関して, とくに高齢痴呆患者に関しては一定の見解は得られていない . さらに, 認知機能に対する効果に関しては筆者の知る限りにおいては報告が見あたらない .

そこで, 本研究では 9:00~11:00 am にかけての 4 週間にわたる 3000 lx の高照度光療法により ATD の

認知機能, 非認知機能に与える効果について研究した . この結果, CDR 重症度分類における痴呆重症度の改善は認められなかったが, MMSE の認知状態の評価と ADAS の認知機能障害下位尺度に関しては, CDR 重症度分類で痴呆軽症群ほど改善が認められた . また, ADAS の非認知機能障害下位尺度に関しても痴呆重症度に関わらず改善傾向が認められた . 認知機能障害下位尺度では言語領域に関わる項目よりも記憶領域に関わる項目で高い治療効果が認められ, 非認知機能障害下位尺度では精神症状領域と行動に関わる項目で高い治療効果が認められた .

一般に, 高齢者では夜間の睡眠において入眠潜時の延長, 浅睡眠 (stage 1) の増加, REM 睡眠の中等度の減少, 徐波睡眠の著減¹⁷ および途中覚醒の増加によって睡眠効率の悪化が生じる . このために, 日中の覚醒水準の低下や覚醒の維持困難が出現し¹⁸, 日中の活動量が低下する . よって, 施設入所高齢者ではその多くが概日リズム障害の範疇に当てはまり¹⁹, 多くの時間を入床経過で過ごしているとされる²⁰ . とくに, ATD では健常高齢者と比較して日中の居眠りでの徐波睡眠と REM 睡眠の割合の増加²¹ および睡眠の断片化²²⁻²⁴ が顕著となり, その結果として夜間では徘徊やせん妄などの異常行動, 認知障害を起こしやすい²⁵.

これらの原因として, 適切な社会活動を行うために生体リズムを約 24 時間周期に調節している同調因子の問題が挙げられる . 同調環境下では健常者の睡眠・覚醒リズム, 深部体温リズム, 内分泌リズムは概日振動体に駆動された約 24 時間リズムを示し, 各リズムの間に一定の位相関係が維持されている²⁶⁻³⁰ . こうした同調因子の問題に基づく概日リズム障害が, とくに高齢者で多数報告されている^{28,29,31,32} . 高齢者では屋内生活の増加による太陽光暴露時間の減少という光因子の問題²⁵, そして, 社会生活第一線からの引退・役割の低下・身体活動量の減少といった社会的因子や温度・湿度変化の減少といった環境因子など光以外の因子の問題が相互に関係しあって概日リズム障害が生じると考えられている².

最近の研究では光因子に影響されるメラトニンリズムが概日リズムの位相調節に関与することが明らかとなり³³, メラトニンの分泌不全が睡眠障害と重要な関係があるとされている³⁴ . ATD における夜間の覚醒や行動障害はメラトニン分泌リズムに影響を与え概日リズムに障害を与えていると考えられる . とくに, 睡眠相遅延症候群や季節性感情障害では午前中の高照度光療法が日中のメラトニン分泌を抑制し, メラトニンリズムを修正することで, 概日リズムを改善させると

考えられている^{12,35}。さらに、ヒトの夜間のメラトニン分泌は500 lxの低照度光では抑制されず、2,500 lxの高照度光であれば抑制される³⁶。しかし、10,000 lxという極めて強い超高照度光照射では頭痛などの副作用の出現とともに、一般の高照度光照射と有効性に差がないとされている³⁷。すなわち、本研究で施行した3,000 lx程度の高照度光照射で十分な中枢への作用が現れるとされている。また、概日リズムを持つ深部体温が最低点から上昇に転じる朝にあたる時間帯に高照度光を照射すると、次の概日周期が短縮して入眠のタイミングが早まることが知られている。このことから、日常生活条件下では朝の光を同調因子として概日リズムを改善させると考えられている³⁸。

本研究ではメラトニンと深部体温は測定されていない。しかし、これらのことから本研究における朝方2時間、かつ4週間という長期間にわたる3,000 lxの高照度光療法によってメラトニンリズムと深部体温リズムが改善し、その結果として概日リズムが改善され日中の覚醒度の上昇や夜間の睡眠が改善されたことで、ATDの認知機能および非認知機能の改善が認められたと推察することができる。また、MMSEやADASでは改善が認められたにもかかわらずCDR重症度分類では変化が認められなかった。この点に関しては、ATDの本態である進行性の脳変性そのものには影響を与えるものではなく、痴呆患者の睡眠・覚醒度に影響を与え、それに伴う認知機能の改善であったからであると考えた。

さらに、最近の研究ではATDの痴呆が進行すると概日リズムの中枢である視交叉上核細胞数が減少し、このため光刺激に対する感受性の低下が概日リズム障害や臨床症状を引き起こす一因になるとされている³⁹。このため、痴呆中等度以上群では軽度以下群よりも高照度光療法による日中の睡眠・覚醒リズム障害が回復されず概日リズムの改善が進まないために、結果として認知機能および非認知機能の改善が顕著ではなかったと考えることも可能である。

高照度光療法では非常に頻度は少ないものの頭痛、発汗、ほてり感、嘔気といった副作用が報告されている。しかし、今回の研究では高照度光療法実施中、および終了後にもこの様な副作用は被験者に全く認められなかった。このことから、高照度光療法が痴呆患者にとって極めて安全に使用できる治療法であることが確認された。ただ、この研究においてATD患者に対して治療者が積極的に働きかけたことによる物理的な要因が、上記症状を改善させたという可能性も完全に否定することはできない。

なお、この研究では高照度光療法を病棟内において評価者を伴って生体光刺激装置を使用せねばならず、研究施行上やむを得ずオープンスタディーとした。また、合計6週間という長期間に渡る病棟内での臨床研究であることから、統計上、十分に必要なコントロール群を確保することができず、被験者の結果との比較検討を行うことができなかった。よって、高照度光療法が認知機能に影響を与えたことを詳細に指摘するためには、照射量や照射期間を変えた対照を用いて封筒法、二重盲検法に基づいた研究を、今後検討して行かなければならない。また、高照度光療法によって認知・非認知機能の各領域の症状の改善に差がみられた原因に関しても、さらなる検討が必要であると考えられる。

結 論

1) 9:00~11:00 amにかけての4週間にわたる高照度光療法の施行によるATDの認知機能および非認知機能に与える有効性と、概日リズムに与える影響について研究した。

2) CDR重症度分類における痴呆重症度の改善は認められなかった。

3) MMSEの認知状態の評価に関しては、CDR重症度分類で痴呆軽症群ほど改善が認められた。

4) ADASの認知機能障害下位尺度では痴呆軽症群ほど改善が認められた。言語領域に関わる項目よりも記憶領域に関わる項目で高い効果が認められた。

5) ADASの非認知機能障害下位尺度では痴呆重症度に関わらず改善傾向が認められた。精神症状領域と行為領域の全般にわたって高い効果が認められた。

6) アクティグラフによって測定された概日リズムは高照度光療法により改善を示し、これが上記の認知機能および非認知機能の改善に関わっている可能性が考えられた。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました公徳会佐藤病院 佐藤忠宏先生に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究を行うにあたり御協力頂きました本学薬理学教室 宮田雄平教授、鈴木秀典助教授、公徳会佐藤病院看護スタッフおよび本学精神医学教室 鈴木英朗先生に深謝いたします。

なお、本論文の一部要旨は第5回時間生物学会(1998年11月)、国立精神・神経センター国際セミナー(1999年2月)にて発表した。

文 献

- 1 . 柄澤昭秀 : 睡眠障害 ; 老人の睡眠と睡眠障害 . 治療学 1983; 11: 69 74.
- 2 . Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K: Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 1 7.
- 3 . Colenda CC, Cohen W, McCall MV, Rosenquist PB: Phototherapy for patients with Alzheimer disease with disturbed sleep patterns: Results of a community-based pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11: 175 178.
- 4 . McKhann G, Drachman D, Folstein M: Clinival diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939 944.
- 5 . Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566 572.
- 6 . Ancoli-Israel S, Mason WJ, Clopton P, Klauber MR, Fell R: Use of wrist activity for monitoring sleep/wake in demented nursing home patients. *Sleep* 1997; 20: 24 27.
- 7 . Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: " Mini-Mental-State ": a practical method for grading the cognitive state for clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189 198.
- 8 . Rosen W, Mohs RC, Davis KL: A new scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356 1364.
- 9 . 本間 昭 , 福沢一吉 , 塚田義男: Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS)日本語版の作成 . 老年精神医学 1992; 3: 647 655.
- 10 . Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ: Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* 1992; 15: 461 469.
- 11 . Terman M, Amira L, Terman JS, Ross DC: Predictors of response and nonresponse to light treatment for winter depression. *American J Psychiatry* 1996; 153: 1423 1429.
- 12 . Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA: Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 72 80.
- 13 . Artemenko AR, Levin IAI: The phototherapy of parkinsonism patients. *Zh Nervopatol Psikhiatr Imss Korsakova* 1996; 96: 63 66.
- 14 . Okumoto Y, Koyama E, Matsubara H, Nakamura R: Sleep improvement by light in demented aged individual. *Psychiatry Clinical Neurosciences* 1998; 52: 194 196.
- 15 . Van Someren EJ, Kessler A, Mirmiran M, Swaab DF: Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 955 963.
- 16 . Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB: Phototherapy for patients with Alzheimer disease with disturbed sleep patterns: results of a community-based pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11: 175 178.
- 17 . 林 泰: 正常老年者の睡眠 . 老年精神医学 1985; 2: 861 869.
- 18 . Vitiello MV, Prinz PN: Alzheimer's disease; sleep and sleep/wake patterns. *Clin Geriatr Med* 1989; 5: 289 299.
- 19 . Cohen D, Eisdorfer C, Prinz PN, Breen A: Sleep disturbances in the institutionalized aged. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31: 79 82.
- 20 . Ancoli-Israel S, Kripke DF: Now I lay me down to sleep: the problem of sleep fragmentation in elderly and demented residents of nursing homes. *Bull Clin Neurosc* 1989; 54: 127 132.
- 21 . Vitiello MV, Prinz PN: Sleep/wake patterns and sleep disorders in Alzheimer's disease. In *Handbook of sleep disorders*, (ed. by Thorpy MJ,)1990; pp. 703 718, Marcel Dekker, New York.
- 22 . Loewenstein RJ, Weingartner H, Gillin JC, Kaye W: Disturbances of sleep and cognitive functioning in patients with dementia. *Neurobiol Aging* 1982; 3: 371 377.
- 23 . Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello MV, Bokan J: Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* 1982; 3: 361 377.
- 24 . Vitiello MV, Bliwise DL, Prinz PN: Sleep in Alzheimer's Disease and sundown syndrome. *Neurology* 1992; 42: 83 93.
- 25 . Ancoli-Israel S, Klauber MR, Jones DW, Kripke DF, Martin J, Mason W, Pat-Horenczyk R, Fell R: Variations in Circadian Rhythms of Activity, Sleep, and, Light Exposure Related to Dementia in Nursing-Home Patients. *Sleep* 1997; 20: 18 23.
- 26 . Czeisler CA, Rios CD, Sanchez R, Brown EN: Phase advance and reduction in amplitude of the endogenous circadian oscillator for correspond with systematic changes in sleep-wake habits and daytime functioning in the elderly. *Sleep Res* 1986; 15: 268.
- 27 . Morris M, Lack L, Dawson D: Sleep-onset insomniacs have delayed temperature rhythms. *Sleep* 1990; 13: 1 14.
- 28 . Weizman ED, Moline MC, Czeisler CA, Zimmerman JC: Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiol Aging* 1982; 3: 299 309.
- 29 . Zulley J, Wever R, Aschoff J: The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch* 1981; 391: 314 318.
- 30 . Sewitch DE: Slow wave and sleep deficiency insomnia: a problem in thermo-down-regulation at sleep onset. *Psychophysiology* 1987; 24: 200 215.
- 31 . Sensi S, Capani F, Angelucci E, Guagnano MT: Circadian time structure in the endocrine system of elderly subjects. *Prog Clin Biol Res* 1987; 227: 73 77.
- 32 . Vitiello NV, Smallwood RG, Avery DH, Pascualy RA: Circadian temperature rhythms in young adult and aged man. *Neurobiol Aging* 1986; 7: 97 100.
- 33 . Lewy AJ, Sack RL: Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phaseresponse curve. *Chronobiol Int* 1992; 9: 380 392.

- 34 . Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N: Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995; 346: 541-544.
- 35 . Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levendosky AA, Johnston SH, Allen R, Kelly KA, Souetre E, Schultz PM, Starz KE: Phase-shifting effects of bright morning light as treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep* 1990; 13: 354-361.
- 36 . Lewy AJ, Wher TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP: Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210: 1267-1269.
- 37 . Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B: 30-minute light therapy at 10,000 lux. Annual Meeting of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms. Bethesda, Md. June 21-23, 1999.
- 38 . 内山 真, 大川匡子, 渋谷佳代, 金 圭子, 工藤吉尚, 亀井雄一, 早川達郎, 浦田重治郎: 概日リズム睡眠障害の病態. *脳と精神の医学* 1998; 9: 93-102.
- 39 . Swaad DF, Roosendaal R, Ravid R: Suprachiasmatic nucleus in aging, Alzheimer's disease, transsexuality and Prader-Willy syndrome. *Prog Brain Res* 1987; 72: 301-310.

(受付 : 1999 年 2 月 15 日)

(受理 : 1999 年 4 月 7 日)
