

白内障手術により睡眠の質・うつ症状・認知機能は改善するか？
—高齢者大規模前向きコホート研究ベースライン横断解析から—

代表研究者 奈良県立医科大学地域健康医学講座 佐伯 圭吾
共同研究者 奈良県立医科大学地域健康医学講座 大林 賢史

【まとめ】

本研究の目的は、高齢者の白内障手術と睡眠の質・うつ症状・認知機能の関連を明らかにすることである。本研究では1000名を超える大規模サンプルで、白内障手術を受けた高齢者は、白内障手術を受けていない高齢者より、①客観的に測定した睡眠の質が良いこと、②認知機能が視機能と独立して保たれていることを認めた。本研究の結果から、白内障手術により睡眠の質や認知機能が改善できる可能性が示唆された。

1. 研究の背景および目的

サーカディアンリズムは、生体時計 (biological clock) の中枢である視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus : SCN) で制御されている(1)。SCNは光情報によって外部環境と生体内部環境を同期しており、光曝露がサーカディアンリズムの位相調節 (phase-shift) を起こすことはヒトの実験的研究で広く確認されている(2)。近年、光の受容体として光感受性網膜神経節細胞 (photosensitive retinal ganglion cells : pRGC) が網膜で発見され、光情報がSCNに入るまでの経路 (水晶体→網膜→網膜視床下部管→SCN) やSCNの短波長特異性 (青白い光に感受性のピークがある) が明らかになった(3-4)。

白内障の原因となる水晶体混濁は加齢や糖尿病などの基礎疾患により進行し、水晶体の光透過率は低下させる。白内障が進行した水晶体の光透過率は健常水晶体の5分の1程度であるという報告がある(5)。さらに進行した白内障がない健常高齢者においても、水晶体の光透過率は若年健常水晶体の2分の1程度であるとの報告があり(5)、高齢者の多くは少なからず水晶体混濁を伴っていると思われる。したがって、白内障手術により高齢者の水晶体の光透過率は、健康高齢者より格段に増加すると考えられる。水晶体混濁により光受容体であるpRGCに到達する光情報が減少すると、外部環境と生体内部環境の同調が乱れサーカディアンリズム障害が起こると考えられている(6)。実

際、小規模な観察研究であるが、白内障患者で睡眠障害・うつ・認知症の有病割合が高いことが報告されている(7)。サーカディアンリズム障害を内包する代表集団としてしばしば夜勤労働者が例に挙げられるが、夜勤労働者では夜間に分泌されるホルモンであるメラトニンが減少し、睡眠障害・うつ・認知症などの有病割合が高いことが報告されている(8-10)。申請者らは、日中の光曝露が少ないほどサーカディアンリズムの指標である夜間メラトニン分泌が少ないことを明らかにした(11)。

水晶体混濁による光透過率の低下は、混濁水晶体を人工眼内レンズに交換する手術により改善する(5)。白内障手術により網膜への光情報が増加し、外部環境と生体内部環境の同調が十分にできるようになることからサーカディアンリズム障害の改善が期待される。高照度光曝露により、睡眠障害・うつ病・認知機能が改善したという報告があるが(12-14)、白内障手術によりこれらの高齢者で重要な病態が改善したとする大規模疫学研究はほとんどない。

2. 研究の方法と経過

2-1. 対象者

奈良県在住の60歳以上の男女1127名

2-2. 調査方法

2010年9月から2014年3月までの期間に1127名の対象者宅を訪問し、病歴聴取・アンケート調査・血液検査・光曝露量測定・夜間蓄尿を実施した。全ての対象者から調査参加の同意書を得て、奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得たプロトコールで実施した。

2-3. 測定項目と測定方法

1127名の対象者について測定した主な項目を以下に示す。

・白内障手術の有無：質問票によりこれまでの

白内障手術の有無を聴取した。初期対象者のうち、194名について、眼科専門医が細隙灯検査により客観的に判定した人工レンズの有無と高い一致率であった (Kappa 係数 = 0.95)。

- 睡眠の質：客観的睡眠の質は、アクチグラフ (Actiwatch 2, Respironics, USA) により測定する。その妥当性はポリソムノグラフの結果との比較により検証されている。
主観的睡眠の質は、アンケート調査により Pittsburg Sleep Questionnaire Index (PSQI) を算出した。主観的睡眠障害は以前に睡眠障害と診断され睡眠障害治療薬を内服している者あるいは PSQI スコア ≥ 6 とした。
- 認知機能障害：臨床心理士による Mini Mental State Examination (MMSE) を実施した。30 点満点中 23 点未満を認知機能障害 (dementia)、24~26 点を軽度認知機能障害 (MCI: mild cognitive impairment)、27 点以上を健常とした。
- うつ症状：アンケート調査により Geriatric depression scale (GDS) を算出した。うつ症状ありは GDS スコア ≥ 5 とした。
- 光曝露：時刻と照度を記録する照度ロガー (LX-28SD, 佐藤商事, JPN) を対象者宅の寝室に設置 (床からの高さ 60cm) し 1 分間隔で測定し、生活記録と照合し夜間平均光曝露量 (就寝~起床) を算出した。さらに照度計と加速度センサーを搭載した受光体動測定計 (Actiwatch 2, Respironics, USA) を被験者の非利き腕手首に装着して 1 分間隔で日中平均光曝露量 (起床~就寝) を測定した。
- メラトニン分泌量：測定 2 日目の夜間蓄尿 (就寝後~起床直後) から尿量および尿中メラトニン代謝産物 (6-sulfatoxymelatonin) 濃度を ELISA 法により測定 (SRL, inc, JPN) した。メラトニン分泌量は、尿中 6-sulfatoxymelatonin 濃度 \times 夜間蓄尿量から算出した。
- 高血圧：高血圧は以前高血圧と診断され現在降圧薬を内服している者とした。
- 糖尿病：糖尿病は以前糖尿病と診断され現在糖尿病治療薬を内服している者あるいは血液検査で FPG ≥ 126 mg/dL かつ HbA1c $\geq 6.1\%$ (JDS 値) とした。
- その他：身長および体重から BMI (body mass index) を算出した。血液検査でクレアチニンを測定した。推定糸球体濾過量 (eGFR) は日本腎臓学会 CKD 診療ガイド 2009 から算出した。身体活動量は日中

の平均量を受光体動測定計により測定した。

2-4. 解析方法

横断研究として、白内障手術の有無を独立変数、睡眠の質・認知機能障害・うつ症状を従属変数とし、多変量解析を行った。

3. 研究の成果

3-1. 対象者 1127 名の基本特性

対象者 1127 名の性年齢別分布は 70 歳台が最も多く 509 名 (45.2%)、次いで 60 歳台が 439 名 (39.0%)、80 歳以上が 179 名 (15.9%) の順であった。各年齢層で男性がやや少なく、60 歳台、70 歳台、80 歳以上でそれぞれ 199 名 (45.3%)、244 名 (47.9%)、87 名 (48.6%) であった。1127 名の平均年齢は 71.9 歳、男女はほぼ同数であった (男性 530 名、女性 597 名)。平均 BMI は 23.1 kg/m^2 であり、肥満 (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) の割合は 25.3% であった。現在喫煙している者は 5.0%、平均 eGFR は $72.4 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。白内障手術ありは 17.0%、主観的睡眠障害は 37.3%、軽度以上の認知機能障害 (MMSE スコア 26 点以下) は 33.6%、うつ症状ありは 20.4%、高血圧は 44.6%、糖尿病は 11.7% の割合で認めた。

3-2. 白内障手術の有無と睡眠の質の関連

白内障手術に関する質問票およびアクチグラフによる客観的睡眠の質について 1037 名 (平均年齢 71.9 歳) での測定が完了した。白内障手術の有無を独立変数、客観的睡眠の質を従属変数とした共分散分析において、白内障手術群 (n = 174) は非白内障手術群 (n = 863) に比較して、年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、睡眠薬の使用、入床時刻、離床時刻、日中身体活動量、日中および夜間の光曝露量を調整した後でも、有意に睡眠効率が高く、睡眠後覚醒時間が短かった (睡眠効率: 85.8% vs. 84.4%, $P = 0.042$; 睡眠後覚醒時間: 45.7 分 vs. 50.6 分, $P = 0.033$)。対照的に、夜間尿中メラトニン主要代謝産物排泄量、睡眠潜時、総睡眠時間、および睡眠中央時刻は 2 群で有意な差を認めなかった。

一般高齢者集団において、白内障手術の有無は睡眠効率や睡眠後覚醒時間と有意に関連していた。しかし、夜間尿中メラトニン主要代謝産物排泄量は白内障手術群と非白内障手術群で有意な差を認めなかった。また、これらの関連は日中および夜間光曝露量と独立していた。上記結果は、Journal of

Epidemiology に掲載された(15)。

3-3. 白内障手術の有無と認知機能の関連

白内障手術に関する質問票および臨床心理士による認知機能評価について945名(平均年齢71.7歳)での測定が完了した。白内障手術群(n=166)は非白内障手術群(n=779)と比較して、視機能が有意に良かった(年齢調整視力: logMAR, -0.001 vs. 0.069, P=0.003)。白内障手術の有無を独立変数、軽度認知機能障害を従属変数としたロジスティック回帰分析において、白内障手術群は非白内障手術群と比較して、軽度認知機能障害のオッズ比が有意に低かった(オッズ比: 0.66, 95%信頼区間: 0.45-0.98, P=0.038)。潜在的交絡因子として、年齢、性別、教育年数、世帯収入、高血圧、主観的睡眠障害、うつ症状、および視機能を調整した多変量モデルでも同様に、白内障手術群は非白内障手術群と比較して、軽度認知機能障害のオッズ比が有意に低かった(オッズ比: 0.64, 95%信頼区間: 0.43-0.95, P=0.026)。

一般高齢者集団において、白内障手術の有無は認知機能と有意に関連していた。また、この関連は視機能と独立していた。上記結果は、Rejuvenation Research に掲載された(16)。

3-4. 白内障手術の有無とうつ症状の関連

白内障手術に関する質問票および臨床心理士による認知機能評価について1063名(平均年齢72.0歳)での測定が完了した。白内障手術の有無を独立変数、うつ症状ありを従属変数としたロジスティック回帰分析において、白内障手術の有無はうつ症状と有意な関連を認めなかった(P>0.05)年齢・性別を調整した多変量モデルにおいても同様であった(P>0.05)。

3-5. 結果の要約

本研究では1000名を超える大規模サンプルで、白内障手術を受けた高齢者は、白内障手術を受けていない高齢者より、①客観的に測定した睡眠の質が良いこと、②認知機能が視機能と独立して保たれていることを認めた。しかし白内障手術の有無とうつ症状には有意な関連を認めなかった。

4. 今後の課題

これまでの研究は白内障手術の有無と睡眠の質・認知機能・うつ症状の関連に関する横断解析の結果で

あり、因果の説明はできない。今後、白内障手術によりこれらの健康指標が改善するかを確認するために、無作為化比較試験による検証が必要であり、現在実施中である(17,18)。

5. 謝辞

本研究実施にあたり調査補助業務を献身的行ってくれた研究補助員の上村幸子さん、竹中直美さん、中島圭伊子さんに感謝いたします。また生駒市自治会、曾爾村役場、宇陀市保健センター、桜井市老人会、明日香村役場の皆様に多大なるご協力をいただきました。本研究は公益財団法人 三井住友海上福祉財団研究助成の支援を賜りました。ここに記して深謝いたします。

6. 本研究期間中に公表した研究成果

6-1. 論文発表

1. Daytime Cold Exposure and Salt Intake based on Nocturnal Urinary Sodium Excretion: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. *Physiol Behav.* (in press) 2015年10月
2. Higher Cognitive Function in Elderly Individuals with Previous Cataract Surgery: Cross-Sectional Association Independent of Visual Acuity in the HEIJO-KYO Cohort. 宮田季美恵、大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、田中邦彦、西智、森川将行、車谷典男、緒方奈保子. *Rejuv Res.* (in press) 2015年9月
3. Indoor Cold Exposure and Nocturia: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. 佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男. *BJU Int.* (in press) 2015年9月
4. Short-Term Effects of Instruction in Home Heating on Indoor Temperature and Blood Pressure in Elderly People: A Randomized Controlled Trial. 佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男. *J Hypertens* (in press) 2015年7月
5. Physiological Levels of Melatonin Relate to Cognitive Function and Depressive Symptoms: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、刀根庸浩、田中邦彦、形岡博史、森川将行、車谷典男. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(8) 3090-3096
6. A Warmer Indoor Environment in the Evening and Shorter Sleep Onset Latency in Winter: The HEIJO-KYO Study. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. *Physiol Behav.* 149 29-34. 2015年10月
7. The Effect of Blue-Blocking Intraocular Lenses on Circadian Biological Rhythm: A Protocol for Randomised Controlled Trial (CLOCK-IOL Color Study). 西智、佐伯圭吾、大林賢史、宮田季美恵、辻中大生、山下真理子、益田尚典、水澤裕太郎、岡本全弘、長谷川泰司、丸岡真治、上田哲生、松浦豊明、刀根庸浩、車谷典男、緒方奈保子. *BMJ Open.* 5(5) e007930 2015年5月
8. Comparisons of Objective Sleep Quality between Elderly Individuals With and Without Cataract Surgery: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、宮田季美恵、西智、刀根庸浩、緒方奈保子、車谷典男. *J Epidemiol.* 25(8) 529-535 2015年8月
9. Higher Melatonin Secretion is Associated with Lower Leukocyte and Platelet Counts in the General Elderly Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *J Pineal Res.* 58(2) 227-233. 2015年2月

10. Quantitative Association between Nocturnal Void Frequency and Objective Sleep Quality in the General Elderly Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *Sleep Med.* 16(5)577-582. 2015年5月
11. The CLOCK-IOL Study about the Short-Term Influence of Cataract Surgery on Circadian Biological Rhythm and Related Health Outcomes: Study Protocol for A Randomized Controlled Trial. 佐伯圭吾、大林賢史、西智、宮田季美恵、丸岡真治、上田哲生、岡本全弘、長谷川泰司、松浦豊明、刀根庸浩、緒方奈保子、車谷典男. *Trials.* 15 514. 2014年12月
12. Light Exposure at Night is Associated with Subclinical Carotid Atherosclerosis in the General Elderly Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *Chronobiol Int.* 32(3) 310-317. 2015年3月
13. Independent Associations between Nocturia and Nighttime Blood Pressure/Dipping in Elderly Individuals: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *J Am Geriatr Soc.* 63(4) 733-738. 2015年4月
14. Lower Melatonin Secretion in Older Female: Gender Differences Independent of Light Exposure Profiles. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、岩本淳子、宮田季美恵、筏義人、車谷典男. *J Epidemiol.* 25(1) 38-43. 2015年1月
15. Asymmetric Dimethylarginine Attenuates the Associations of Melatonin Secretion with Nighttime Blood Pressure and Dipping in Elderly Individuals: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. *Circ J.* 25(12) 2908-2914. 2014年12月

6-2. 学会発表

1. Daytime Cold Exposure in Winter and Longer Sleep Time Independent of Day Length: A Cross-Sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. 佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男. 日本時間生物学会学術大会 2015. 2015年11月
2. Mistimed Light Exposure Increases Obesity Risk in Human Population: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. 日本時間生物学会学術大会 2015. 2015年11月
3. Low Light Intensity at Non-Window Side Bed in the Hospital. 岩本淳子、大林賢史、佐伯圭吾、中川利子、小林美和、伊藤恭子、吉田修、車谷典男. 日本時間生物学会学術大会 2015. 2015年11月
4. 農作業と抑うつ状態の横断的関連: 平城京スタディ. 佐伯圭吾、大林賢史、車谷典男. 日本プライマリ・ケア連合学会 近畿地方会 2015. 2015年11月
5. メラトニン分泌量と筋力の関連: 高齢者の大規模コホート研究 (平城京スタディ) 横断解析. 大林賢史、佐伯圭吾、車谷典男. 奈良県公衆衛生学会 2015. 2015年11月
6. 日中の室温寒冷曝露と夜間頻尿の関連: 平城京コホートスタディ. 佐伯圭吾、大林賢史、岩本淳子、坂井隆秀、車谷典男. 日本公衆衛生学会 2015. 2015年11月
7. メラトニン分泌量は認知機能とうつ症状に関連する: 平城京コホートスタディ. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、刀根庸浩、車谷典男. 日本公衆衛生学会 2015. 2015年11月
8. 就寝前後の手関節部皮膚温とアクチグラフで計測した睡眠の質との関連: 高齢者大規模コホート研究 (平城京スタディ) の横断解析. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. 日本睡眠学会定期学術集会 2015. 2015年7月
9. アクチグラフによる客観的睡眠の質と白血球数の関連: 高齢者1098人の大規模コホート研究 (平城京スタディ) の横断解析. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、車谷典男. 日本睡眠学会定期学術集会 2015. 2015年7月
10. 白内障手術と認知機能のアクチグラフによる客観的睡眠の質と独立した関連: 高齢者934人の大規模コホート研究 (平城京スタディ) の横断解析. 宮田季美恵、大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、車谷典男、緒方奈保子. 日本睡眠学会定期学術集会 2015. 2015年7月
11. Higher Wrist Skin Temperature in Evening to Initial Nighttime and Better Actigraphic Sleep Quality in Real Life: The HEIJO-KYO Study. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. *SLEEP* 2015. 2015年6月

12. Light Exposure at Night Increases the Risk of Abdominal Obesity: Effect Independent of Melatonin Secretion in the HEIJO-KYO Cohort. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. *SLEEP* 2015. 2015年6月
13. Cataract Surgery, Objective Sleep Quality, and Cognition in the General Elderly Population: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. 宮田季美恵、大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、西智、車谷典男、緒方奈保子. *SLEEP* 2015. 2015年6月
14. A Cross-Sectional Association between Higher Salt Intake and Lower Ambient Temperature from HEIJO-KYO Study. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、車谷典男. 日本疫学会学術総会 2015. 2015年1月
15. Melatonin Secretion is Associated with Lower Leukocyte and Platelet Counts in Elderly Individuals: The HEIJO-KYO Cohort. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、岩本淳子、車谷典男. 日本疫学会学術総会 2015. 2015年1月

7. 引用文献

1. Brzezinski A. (1997) Melatonin in humans. *N Engl J Med* 336: 186-195.
2. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. (2003) A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 549: 945-952.
3. Berson DM, Dunn FA, Takao M. (2002) Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295:1070-1073.
4. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. (2002) Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science.* 295:1065-1070.
5. Turner PL, Van Someren EJ, Mainster MA. (2010) The role of environmental light in sleep and health: effects of ocular aging and cataract surgery. *Sleep Med Rev* 14:269-280.
6. Skene DJ, Lockley SW, Thapan K, Arendt J. (1999) Effects of light on human circadian rhythms. *Reprod Nutr Dev.* 39:295-304.
7. Turner PL, Mainster MA. (2008) Circadian photoreception: Aging and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol.* 92:1439-44.
8. Sallinen M, Kecklund G. (2010) Shift work, sleep, and sleepiness - differences between shift schedules and systems. *Scand J Work Environ Health* 36:121-133.
9. Bara AC, Arber S. (2009) Working shifts and mental health—findings from the British Household Panel Survey (1995-2005). *Scand J Work Environ Health* 35: 361-367.
10. Rouch I, Wild P, Ansiau D, Marquié JC. (2005) Shiftwork experience, age and cognitive performance. *Ergonomics.* 48:1282-1293.
11. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Okamoto N, Tomioka K, Nezu S, Ikada Y, Kurumatani N. (2012) Positive effect of daylight exposure on nocturnal urinary melatonin excretion in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 4166-4173.
12. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. (2001) Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 86:129-134.
13. Lieverse R, Van Someren EJ, Nielen MM, Uitdehaag BM, Smit JH, Hoogendijk WJ. (2011) Bright light treatment in elderly patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 68:61-70.
14. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. (2008) Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:2642-2655.
15. Obayashi K, Saeki K, Miyata K, Nishi T, Tone N, Ogata N, Kurumatani N. (2015) Comparisons of Objective Sleep Quality Between Elderly Individuals With and Without Cataract Surgery: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Epidemiol.* 2015;25:529-535.
16. Miyata K, Obayashi K, Saeki K, Tone N, Tanaka K, Nishi T, Morikawa M, Kurumatani N, Ogata N. (2015) Higher Cognitive Function in Elderly Individuals with Previous Cataract Surgery: Cross-Sectional Association Independent of Visual Acuity in the HEIJO-KYO Cohort. *Rejuvenation Res.* 2015 (in press)
17. Nishi T, Saeki K, Obayashi K, Miyata K, Tone N, Tsujinaka H, Yamashita M, Masuda N, Mizusawa Y, Okamoto M, Hasegawa T, Maruoka S, Ueda T, Kojima M, Matsuura T, Kurumatani N, Ogata N. (2015) The effect of blue-blocking intraocular lenses on circadian biological rhythm: protocol for a randomised controlled trial (CLOCK-IOL colour study). *BMJ Open.* 2015; 5:e007930
18. Saeki K, Obayashi K, Nishi T, Miyata K, Maruoka S, Ueda T, Okamoto M, Hasegawa T, Matsuura T, Tone N, Ogata N, Kurumatani N. (2014) Short-term influence of cataract surgery on circadian biological rhythm and related health outcomes (CLOCK-IOL trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15:514.