

高齢者の温熱・光環境が心血管疾患・がん・うつ病・睡眠障害・糖尿病・脂質異常症に及ぼす影響
—高齢者 880 名の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、高齢者において、①低い室温環境が脳卒中や虚血性心疾患の有病と関連するか、また②光曝露環境がうつ病・睡眠障害・糖尿病・脂質異常症・脳卒中・虚血性心疾患・がんの有病と関連するか、を明らかにすることである。少ない日中光曝露がメラトニン分泌低下と、多い就寝前光曝露が糖尿病と、多い夜間光曝露がうつ病、睡眠障害、脂質異常症、脳卒中、がんに関連していた。本研究の結果から、光環境をコントロールすることにより多くの疾病を予防できる可能性が示唆された。室温と疾病新規発症の関連については今後の課題である。

1. 研究の目的

疫学研究では冬季に心疾患や脳卒中による死亡が増加し、他の季節に比べて総死亡の相対危険が1.2～1.3に上昇する“冬季過剰死亡”を認められている。これは外気温の低さではなく、住居の断熱設備や暖房設備の整備状況に依存するとされることから、冬季の室温低下が死亡率上昇に寄与していることが考えられる(1-3)。しかし、室温が低いことが脳卒中や虚血性心疾患と関連するという報告はない。

現代人の生活において、日中は屋内生活時間増加により日中光曝露量は減少し、夜間の住居内で使用する人工照明により夜間光曝露量は増加する傾向があると考えられる(4)。このような光曝露量の変化により、夜間に松果体から分泌されるホルモンであるメラトニンの分泌パターンやサーカディアンリズムの変調が起こり(5)、現代社会で増加しているうつ病・睡眠障害・糖尿病・脂質異常症に加えて脳卒中・虚血性心疾患・がんなどの疾患が増加する可能性が考えられる(6)が、光曝露量とこれらの疾患の関連を報告した研究は乏しい。

本研究の目的は、高齢者において①低い室温環境が脳卒中や虚血性心疾患の有病と関連するか、また②光曝露環境がうつ病・睡眠障害・糖尿病・脂質異常症・脳卒中・虚血性心疾患・がんの有病と関連するか、を明らかにすることである。

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 880 名

2-2. 調査方法

2010年9月から2013年3月までの期間に880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・室温測定・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

880名の対象者について、12:00 から翌々日 12:00 までの3日間連続で室温測定・光曝露量測定を行った。

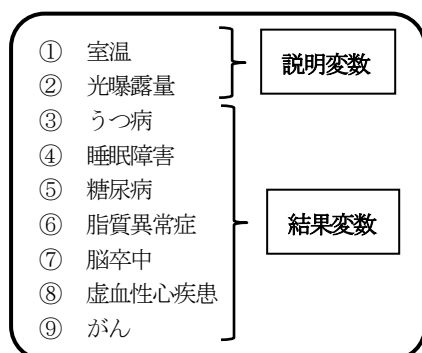
主な測定項目を以下に示す。

- ・室温：時刻と温度を記録する温度ロガー (Thermochron, Maxim Integrated Products, USA) を対象者宅の寝室および居間に設置し 10 分間隔で温度を測定した。生活記録の就寝、起床時刻から、早朝 (起床後 2 時間)、日中 (起床～就寝)、夜間 (就寝～起床) の平均室温を算出した。
- ・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 分間隔で就寝前 (4 時間) および日中平均光曝露量 (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 × 夜間蓄尿量から算出した。

- ・尿中アルブミン：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アルブミン濃度を測定した。尿中アルブミンは尿中アルブミン濃度 × 夜間蓄尿量 ÷ 蓄尿時間から算出した。
- ・うつ病：アンケート調査により Geriatric depression scale (GDS) を算出した。うつは以前にうつ病を診断され薬物療法を受けている者あるいは GDS スコア ≥5 とした。
- ・睡眠障害：アンケート調査により Pittsburg Sleep Questionnaire Index (PSQI) を算出した。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。
- ・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 ≥126mg/dL かつ HbA1c ≥6.1% (JDS 値) とした。
- ・脂質異常症：以前に脂質異常症と診断され薬物治療を受けている者あるいは LDL-C 140mg/dL 以上、HDL-C 40mg/dL 未満、TG 150mg/dL 以上のいずれかの基準を満たした者とした。
- ・脳卒中、虚血性心疾患、がん：アンケート調査により病歴を調査し、医師による本人との面談により確定した。
- ・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、空腹時血糖 (FPG) および HbA1c 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。身体活動量は日中および夜間の平均量を受光体動測定計により測定した。

2-5. 解析方法

横断研究として得られた変数間（下記の①-⑦⑧、②-④⑤⑥⑦⑧⑨）の関連についてそれぞれ多変量解析（ロジスティック回帰分析、線形回帰分析）を行った。



3. 研究の成果

3-1. 対象者880名の基本特性

対象者880名の性年齢別分布は70歳台が最も多く395名(44.8%)、次いで60歳台が340名(38.6%)、80歳台が139名(15.8%)の順であった。60歳台および70歳台では男性がやや少なくそれぞれ163名(47.9%)、193名(48.9%)であった。80歳台では男性がやや多く74名(53.2%)であった。880名の平均年齢は72.1歳、男女はほぼ同数であった(男性433名、女性447名)。平均BMIは23.1 kg/m²であり、肥満の割合は24.1%であった。現在喫煙している者は5.1%、平均eGFRは72.1 mL/min/1.73m²であった。メラトニン分泌量の中央値は6.6μg、尿中アルブミンの中央値は3.7μg/minであった。うつ病は21.8%、睡眠障害は35.4%、糖尿病は11.7%、脂質異常症は62.0%、脳卒中中は4.7%、虚血性心疾患は7.8%、がんは12.3%の割合で認めた。

3-2. 室温データ

早朝、日中、夜間の室温はそれぞれ 14.5 ± 4.4°C (平均 ± 標準偏差)、16.1 ± 3.9°C、12.6 ± 4.6°C であった。早朝、日中、夜間の室温と外気温の相関係数(ピアソン係数)はそれぞれ0.54、0.56、0.77であった。Y=室温、X=外気温とする散布図上で回帰直線より上に分布する対象者を寒冷曝露群と分類して、脳卒中および虚血性心疾患との関連を検討した。

3-3. 光曝露量データ 《論文1,6》

日中・就寝前・夜間の平均光曝露量の中央値はそれぞれ378.1 lux (4分位範囲: 181.8 to 813.3 lux)、25.4 lux (16.7 to 38.7 lux)、0.8 lux (0.1 to 3.4 lux) であった。初期対象者の日中・就寝前・夜間の平均光曝露量の連続2日間の相関係数(スピアマン係数)はそれぞれ0.61、0.54、0.66であった。光曝露量は連続変数あるいはカテゴリカル変数に変換して、それぞれの疾患との関連を検討した。

3-4. 室温と脳卒中・虚血性心疾患の関連

早朝寒冷曝露群の「脳卒中」に対する粗オッズ比は0.60 (95%信頼区間: 0.31 to 1.17)、「虚血性心疾患」に対する粗オッズ比は0.82 (95%信頼区間: 0.50 to 1.36) であり、ともに有意な関連を認めなかった。

3-5. 光曝露量とメラトニン分泌量の関連 《論文6》
 日中平均光曝露量（対数変換後連続変数）を説明変数、メラトニン分泌量（対数変換後連続変数）を結果変数とした線形回帰分析において、回帰係数は0.05（95%信頼区間: 0.01 to 0.10）と有意な正の関連を認めた。

一方、就寝前および夜間光曝露量と「メラトニン分泌量」には有意な関連を認めなかった。

3-6. 光曝露量とうつ病の関連 《論文2》
 夜間平均光曝露量が5 lux以上の群の「うつ病」に対する粗オッズ比は1.77（95%信頼区間: 1.22 to 2.58）と有意に高かった。さらに性、年齢調整したオッズ比も1.80（1.23 to 2.63）と有意な関連を認めた。この結果は、夜間低照度光曝露がうつ症状の原因になるとする先行動物研究(7)に一致する結果である。

一方、日中および就寝前光曝露量と「うつ病」には有意な関連を認めなかった。

3-7. 光曝露量と睡眠障害の関連
 夜間平均光曝露量が5 lux以上の群の「睡眠障害」に対する粗オッズ比は1.71（95%信頼区間: 1.22 to 2.41）と有意に高かった。さらに性、年齢調整したオッズ比も1.77（1.25 to 2.52）と有意な関連を認めた。

一方、日中および就寝前光曝露量と「睡眠障害」には有意な関連を認めなかった。

3-8. 光曝露量と糖尿病の関連
 就寝前平均光曝露量（対数変換後連続変数）の「糖尿病」に対する粗オッズ比は1.56（95%信頼区間: 1.18 to 2.06）と有意に高かった。さらに性、年齢調整したオッズ比も1.50（1.13 to 2.00）と有意な関連を認めた。さらにこの関連はメラトニン分泌量とも独立していた。

一方、日中および夜間光曝露量と「糖尿病」には有意な関連を認めなかった。

3-9. 光曝露量と脂質異常症の関連 《論文5》
 夜間平均光曝露量が5 lux以上の群の「脂質異常症」に対する粗オッズ比は1.57（95%信頼区間: 1.10 to 2.26）と有意に高かった。さらに性、年齢調整したオッズ比も1.60（1.11 to 2.29）と有意な関連を認めた。

また就寝前平均光曝露量（対数変換後連続変数）の「脂質異常症」に対する粗オッズ比は1.27（95%信頼区間: 1.03 to 1.56）と有意に高かった。さらに性、年齢調整したオッズ比も1.33（1.08 to 1.65）と有意な

関連を認めた。

一方、日中光曝露量と「脂質異常症」には有意な関連を認めなかった。

3-10. 光曝露量と脳卒中・虚血性心疾患の関連
 夜間平均光曝露量が5 lux以上の群の「脳卒中」に対する粗オッズ比は2.05（95%信頼区間: 1.03 to 4.08）と有意に高かった。さらに性、年齢調整したオッズ比も2.01（1.01 to 4.02）と有意な関連を認めた。

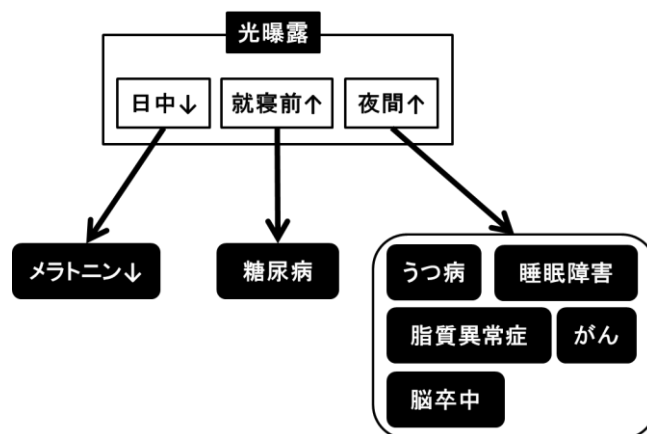
一方、日中および就寝前光曝露量と「脳卒中」には有意な関連を認めなかった。

また各光曝露量と「虚血性心疾患」には有意な関連は認めなかった。

3-11. 光曝露量とがんの関連
 夜間平均光曝露量が10 lux以上の群の「がん」に対する粗オッズ比は1.72（95%信頼区間: 1.00 to 2.97）と高い傾向があった。性、年齢調整したオッズ比は1.81（1.04 to 3.14）であり有意な関連を認めた。この結果は、夜勤労働者（夜間光曝露が多い集団）において乳がんや前立腺がんが増加するとする先行研究(8,9)に一致する結果である。

一方、日中および就寝前光曝露量と「がん」には有意な関連を認めなかった。

3-12. 結果の要約
 本研究では新規性の高い多くの関連を認めた。以下の模式図にその関連のまとめを示す。



4. 今後の課題
 本研究では新規性の高い多くの関連を認めたが、今後、より多くの調整変数を考慮した慎重な解析を行い、室温および光曝露と疾病との関連を明らかにしていく予定である。

また本研究は一般住民880名の横断解析の結果である。前向きコホート研究として追跡調査をしていき、よりエビデンスレベルの高い方法で室温および光曝露と疾病新規発症との関連を明らかにしていきたいと考えている。

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. 研究成果の公表

6-1. 論文発表

1. Effect of Exposure to Evening Light on Sleep Initiation in the Elderly: A Longitudinal Analysis for Repeated Measurements in Home Settings. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、岡本希、富岡公子、根津智子、筏義人、車谷典男. *Chronobiol Int.* (in press) 2013年
2. Exposure to Light at Night and Risk of Depression in the Elderly. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、筏義人、車谷典男. *J Affect Disord.* (in press) 2013年
3. Nocturnal Urinary Melatonin Excretion is Associated with Non-dipper Pattern in Elderly Hypertensives. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、岡本希、富岡公子、根津智子、筏義人、車谷典男. *Hypertens Res.* (in press) 2013年
4. Influence of Room Heating on Ambulatory Blood Pressure in Winter: A Randomised Controlled Study. 佐伯圭吾、大林賢史、岩本淳子、田中優、田中紀之、高田昌太、久保博子、岡本希、富岡公子、車谷典男. *J Epidemiol Community Health.* 67(6) 484-490 2013年6月
5. Exposure to Light at Night, Nocturnal Urinary Melatonin Excretion, and Obesity/Dyslipidemia in the Elderly: A Cross-sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、岡本希、富岡公子、根津智子、筏義人、車谷典男. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(1) 337-344 2013年1月
6. Positive Effect of Daylight Exposure on Nocturnal Urinary Melatonin Excretion in the Elderly: A Cross-sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. 大林賢史、佐伯圭吾、岩本淳子、岡本希、富岡公子、根津智子、筏義人、車谷典男. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(11) 4166-4173 2012年11月

6-2. 学会発表

1. 高齢者における夜間光曝露と睡眠障害の関連：生体リズムに関する大規模疫学調査（平城京スタディ）の横断解析. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩、宮田季美恵、岩本淳子、岡本希、富岡公子、車谷典男. 日本時間生物学会学術大会 2013
2. 高齢者における白内障手術と睡眠の質の関連：生体リズムに関する大規模疫学調査（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. 日本時間生物学会学術大会 2013
3. 高齢者における室温と血圧サーカディアンリズムの関連：生体リズムに関する大規模疫学調査（平城京スタディ）の横断解析. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩、宮田季美恵、岩本淳子、岡本希、富岡公子、車谷典男. 日本時間生物学会学術大会 2013
4. 日中・夜間光曝露量とメラトニン分泌および肥満・脂質異常症との関連：住環境に関する大規模疫学調査（平城京スタディ）の横断解析. 大林賢史、佐伯圭吾、刀根庸浩. 日本建築学会大会 2013
5. 室温・外気温および曝露温度と自由行動下血圧指標との関連：住環境に関する大規模疫学調査（平城京スタディ）の横断解析. 佐伯圭吾、大林賢史、刀根庸浩. 日本建築学会大会 2013
6. Exposure to Evening Light is Associated with Actigraphic Sleep-Onset Latency in the Elderly: A Cross-sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. 大林賢史、佐伯圭吾、宮田季美恵、刀根庸浩、岩本淳子、岡本希、富岡公子、車谷典男. *SLEEP* 2013
7. The Impact of Retinal Thickness on Actigraphic Sleep Quality in the Elderly: A Cross-sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. 宮田季美恵、大林賢史、佐伯圭吾、長谷川泰司、松浦豊明、車谷典男、緒方奈保子. *SLEEP* 2013
8. Independent Influence of Actigraphic Sleep Profile and Exposed Temperature on Nocturnal BP Fall among the Elderly: Cross-sectional Analysis of the HEIJO-KYO Study. 佐伯圭吾、大林賢史、宮田季美恵、刀根庸浩、岩本淳子、岡本希、富岡公子、車谷典男. *SLEEP* 2013
9. 入浴による夜間収縮期血圧低下：平城京コホートスタディベースライン横断解析. 佐伯圭吾、大林賢史、岩本淳子、岡本希、富岡公子、車谷典男. 日本疫学会学術総会 2013

引用文献

1. 池田若菜 et al. 季節と高齢者死亡. 臨床と研究 2007; 84:1609-12.
2. Healy JD. Excess winter mortality in Europe: a cross country analysis identifying key risk factors. *J Epidemiol Community Health.* 2003; 57:784-789.
3. Aylin P et al. Temperature, housing, deprivation and their relationship to excess winter mortality in Great Britain, 1986-1996. *Int J Epidemiology* 2001; 30:1100-1108.
4. Navara KJ et al. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res.* 2007; 43:215-224.
5. Zeitzer JM et al. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol.* 2000; 526:695-702.
6. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997; 336:186-195.
7. Fonken LK et al. Dim nighttime light impairs cognition and provokes depressive-like responses in a diurnal rodent. *J Biol Rhythms.* 2012; 27:319-27.
8. Schernhammer ES et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1563-1568.
9. Kubo T et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 549-555.