

光環境が片頭痛患者の 時計遺伝子に及ぼす影響の検討

(研究助成金 50万円)

代表研究者	獨協医科大学 神経内科	辰 元 宗 人
共同研究者	獨協医科大学 神経内科	平 田 幸 一
	山口大学 時間学研究所	明 石 真
	山口大学大学院 理工学研究科	山 口 藍

I はじめに

片頭痛は、おもに頭の片側（こめかみ）に脈打つような拍動性の痛みが起こり、ひどくなると動けなくなって吐くこともある疾患である。頭痛は数時間から3日間持続し、発作的に月に1-2回から週2回程度起こる。我が国における片頭痛の有病率は8.4%で男性（3.6%）と比べて女性（12.9%）に多いのが特徴で、特に月経のみられる成熟期（30歳代20%）がピークとなり、閉経後に減少する¹⁾。片頭痛の診断は国際頭痛分類第3版（beta版）の診断基準に従って行う²⁾。頭痛の随伴症状として嘔吐や光過敏（56%）、音過敏（64%）、臭過敏（47%）といった過敏症を伴い、患者の多くは日常生活や社会生活に支障をきたしている³⁾。光過敏とは頭痛発作時に太陽や室内の照明などの光をまぶしく感じる症状のことで、光が誘因となって頭痛発作（40%）を起こすこともある⁴⁾。片頭痛患者は頭痛発作時に光がまぶしくてつらいため、寝室でカーテンをしめきって静かに休むこともある。また、片頭痛患者は視覚の感受性が高いことから、蛍光灯のフリッカーやストライプなどのコントラストパターン、道路の縞模様も誘発因子になる⁵⁾。その他の誘発因子として、ストレス、緊張、疲れ、睡眠、月経周期、天候の変化、温度差、音、臭い、アルコールなどがある⁶⁾。

片頭痛患者は照明光の刺激を正常対照より不快に感じ、電球色より白色を不快に感じる事が明らかにされている⁷⁾。このことより、片頭痛患者の光過敏を軽減するためには、照明は暗めで電球色にすることが望ましい。そこで、我々は片頭痛患者の照明環境を白色から電球色にしたところ、頭痛発作日、頭痛薬の服用日とも減少することができた⁸⁾。また、片頭痛における頭痛発作の発症に、サーカディアンリズムへの作用に関する光受容器であるIntrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cell

(ipRGC) が寄与している可能性が報告されている⁹⁾。

これまでの研究結果を踏まえて、本研究は、片頭痛の照明環境を変えることにより、頭痛発作日の変化に加えて、サーカディアンリズムの変化が得られるか時計遺伝子の発現リズムを測定し検討を行った。

II 対象と方法

対象：職員寮に入居中の片頭痛患者 5名（看護師 3名，看護学生 2名）を対象とした。内訳は、全例女性で、年齢は、20歳（A），20歳（B），23歳（C），25歳（D），35歳（E）であった。

方法：対象者は職員寮の居室リビングに取り付けてあるlight emitting diode（LED）照明は昼白色で生活していたので、まず昼白色（4100K）で15日間の調査を行った。その後、LED照明を電球色（3000K）に変更し65日間の調査を実施した。両期間中、頭痛ダイアリーを用いて、頭痛発作日数を記入してもらった。Headache Impact Test（HIT-6；頭痛の日常生活への影響）、Beck Depression Inventory（BDI；うつ状態）については2週間おきに調べた。時計遺伝子の測定は、昼白色と電球色のLED照明で生活している期間中に1回ずつ行った。時計遺伝子の測定方法は、6時間おきに1日4回、頭髪を採取し、そこに付着する毛包細胞からRNAを精製しリアルタイムPCR法で解析した¹⁰⁾。また、腕時計型の活動量計（ActiSleep BT Monitor）を装着し、睡眠リズムの調査も行った。

III 結果

片頭痛患者5名中1名（C）は毛髪の採取を実施できなかったため、4名にて結果の検討を行った。LED照明の照度は、昼白色（4100K）から電球色（3000K）への変更により、Aが320 lxから180 lx，Bが450 lxから250 lx，Dが420 lxから240 lx，Eが240 lxから200 lxとなった。昼白色（調査日数15日）から電球色（調査日数65日）に変更することで、頭痛発作日数（頭痛発作の割合：頭痛発作日数/調査日数）は、Aが5日（33%）から13日（20%），Bが1日（7%）から7日（11%），Dが2日（13%）から2日（3%），Eが1日（7%）から1日（2%）であった。頭痛発作の割合は、4名中3名で軽減がみられた。HIT-6（頭痛の日常生活への影響）の平均は、昼白色から電球色に変更することで、Aが61.5から66.5，Bが54から57.3，Dが51から43.5，Eが54から39となった。HIT-6は、4名中2名で低下がみられた。HIT-6のスコアが50以上の場合、頭痛により日常生活に影響を与えていることがわかっている。BDI（うつ状態）の平均は、昼白色から電球色に変更することで、Aが12から11.3，Bが13.5から11.8，Dが0から0.3，Eが33.5から29.3になった。BDIは、4名中3名でやや低下がみられた。BDIのスコアは、0-9がうつ状態といえない、10-15が軽度のうつ状態、16-19が軽度～中等度のうつ状態、20-29が中等度～重度のうつ状態、30以上が重度のうつ状態である。自覚的な頭痛改善は、4名中2名（B，E）でみられ、2名とも光過敏を伴っていた。

毛包細胞の時計遺伝子は、Per 3（図1）とNr1d1（図2）の2つの発現リズムについて測定した。

Per 3 遺伝子の発現リズムは、4 例とも朝に高く発現し、夜間にかけて低下していた。DとEは、シフトワークをしていたが、発現リズムが夜型にずれていることはなかった。LED照明が昼白色から電球色に変わることによって、発現リズムに大きな変化はみられなかった。Nr 1 d 1 遺伝子の発現リズムは、Per 3 遺伝子と比べると、発現リズムは一定でなかった。

図 1 時計遺伝子発現リズム (Per 3)

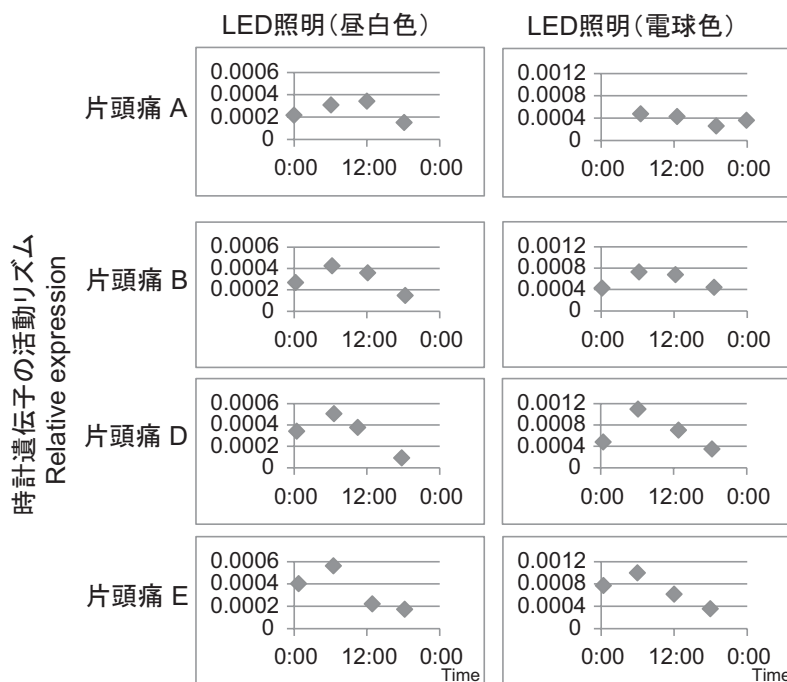
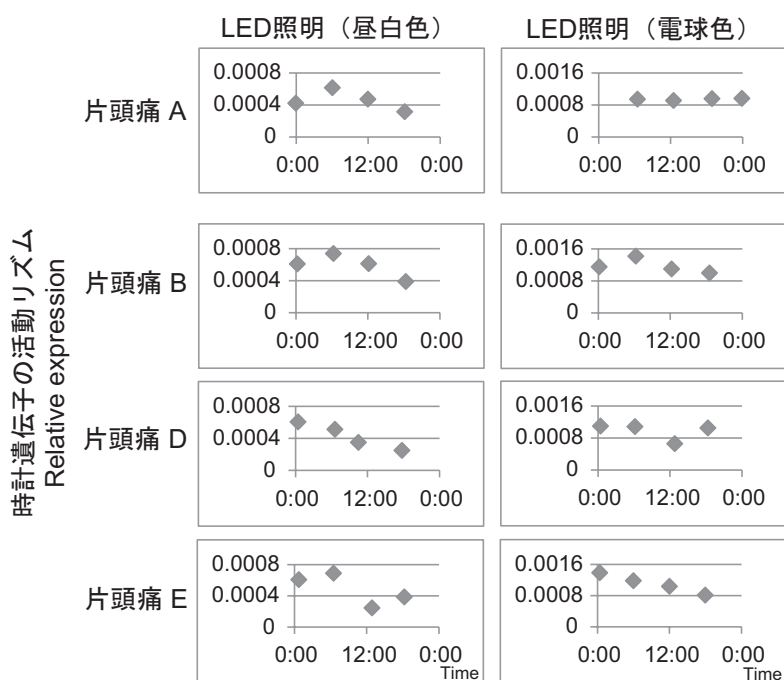


図 2 時計遺伝子発現リズム (Nr1d1)



腕時計型の活動量計で睡眠リズムを測定した。Total Sleep Timeは、昼白色から電球色への変更により、B（図3）が337minから347min、E（図4）が593minから544minと大きな変化はみられなかった。AとDは測定時間が不規則で短いため評価することができなかった。

図3 アクトグラム（活動量リズム）（片頭痛 B）

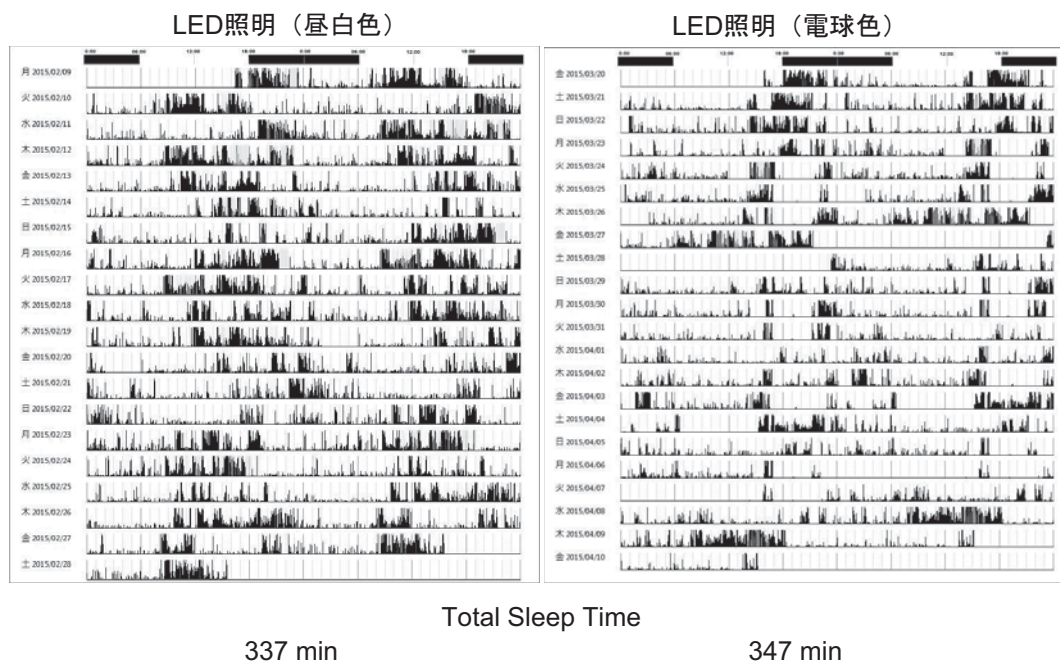
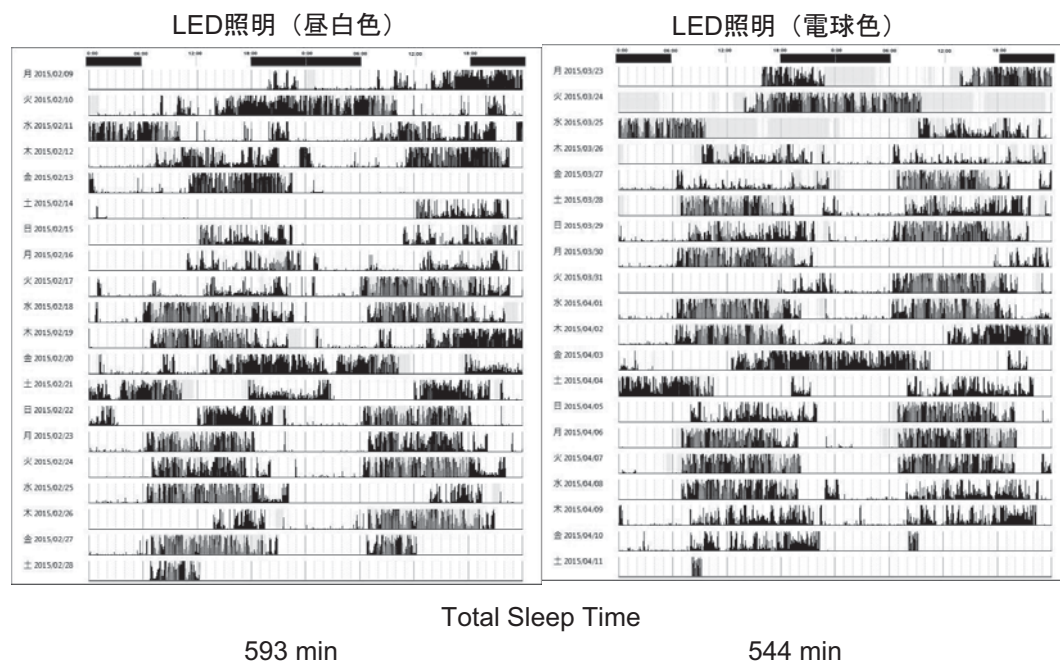


図4 アクトグラム（活動量リズム）（片頭痛 E）



IV 考 察

片頭痛患者は頭痛発作時に太陽や室内の照明などの光を過敏に感じることもあれば（光過敏）、その光が誘因となって頭痛発作を起こすこともある。片頭痛患者に対して光のコントロールを上手に行えば、頭痛発作を軽減できる可能性がある。これまでに、片頭痛患者に対してハロゲンランプの光源による光刺激（50-23000lx）で不快感と痛みを評価した報告では、片頭痛患者は正常対照よりハロゲンランプの光に対して過敏に感じ、不快感、痛みとも高く感じた結果が得られている¹¹⁾。光源別の検討では、片頭痛67例、正常対照44例に対して、暗室で点光源のLED（6200K）と2種の蛍光灯（2800K、4800K）の計3種を用いた不快グレアの調査がある⁷⁾。3種の光源とも片頭痛患者が正常対照より有意に不快グレアが高かった。実験後に片頭痛患者が最も不快に感じた照明光源は、白色LED 39例（58%）、白色蛍光灯 17例（22%）、電球型蛍光灯 14例（20%）であり、白色LEDの光源が他の光源に比べて最も多かった。これらの結果から、どの照明光源においても、片頭痛患者は正常対照より不快グレアが高いことが明らかになった。

また、片頭痛患者が住宅のリビング・ダイニングなどの空間に在室する場合は光（照明環境）を考慮することが求められている。片頭痛患者が在室する蛍光灯を用いた住宅のくつろぎ空間において低照度・低色温度の照明を好むことが報告された¹²⁾。さらに、片頭痛患者に適した照明環境を明らかにするために、LED照明のリビング空間で色温度（3000K、5000K）を2条件にして、好ましい照度を調整法で評価した実験がある¹³⁾。結果は、片頭痛患者、正常対照とも高色温度より低色温度の方が好ましい照度が高い傾向であるとわかった。いずれの色温度条件においても、片頭痛患者は正常対照よりも低い照度を好む傾向がみられていた。

さらに、2010年の報告において、視力障害をもつ片頭痛患者が光刺激により片頭痛発作が増悪することが明らかにされた⁹⁾。その機序の一部として、サーカディアンリズムや網膜からの視覚情報として非画像形成に関わるipRGCの関与が指摘されている。そこで我々は、片頭痛患者46名、正常対照46名を対象にipRGCのピーク波長（480nm）の青色光を含む3種（550nm、610nm）の光刺激を暗室内で与え、光源に対する不快グレアを評価した¹⁴⁾。照明光源は白色LEDを用い、光源に干渉フィルターを取り付けて実験を行った。光源の輝度値は7段階に設定し、評価尺度はまぶしさについての5段階評価とした。片頭痛患者は正常対照よりipRGCのピーク波長（480nm）の青色光に対してすべての輝度値（110-1860cd/m²）において不快グレアが高かった。550nmと610nmの波長は、低輝度では片頭痛と正常対照で差がみられなかったが550nmは1330、2650cd/m²、610nmは1980cd/m²にて片頭痛患者が正常対照より不快グレアが高かった。また、3種の光刺激が提示された後に、どの波長の光刺激が最も不快に感じたかを選択してもらったところ、片頭痛患者が480nm 39例、550nm 4例、610nm 3例、正常対照が480nm 39例、550nm 0例、610nm 7例であった。これらの結果から、ipRGCのピーク波長の青色光を多く含む成分の光が片頭痛発作を誘発する可能性が示唆された。

これまでの報告より、片頭痛患者に適した照明環境は、低色温度、低照度が望まれる。また、片頭痛発作を誘発する可能性のあるipRGCのピーク波長（480nm）のブルーライトを多く含む成分の光は特

に夜間に避けることが望ましい。

本研究は、照明光として市販されている一般的なLEDは、ブルーライトを多く含む照明光源として市販されているが、どの程度人体（特に片頭痛患者）に影響するのか調査は行われていなかった。そこで、我々は、片頭痛患者に対して、居室リビングのLEDを昼白色（ブルーライト成分が多く含まれる）と電球色で生活してもらい、どちらの光環境が片頭痛発作の軽減が得られるか検討を行ったところ、電球色の生活において頭痛の軽減がみられた。このことは、これまでの研究報告を追従する結果であった。また、異なる光環境の違いについて、頭痛発作日数以外に体内時計遺伝子を測定しサーカディアンリズムの変動を明らかにしたり、睡眠リズムの変動を捉えたりすることはできなかった。昼夜交代勤務労働者の場合、早番や遅番により生活リズムが7時間変化しても、時計遺伝子の発現リズムが2時間程度変化することがわかっていたが¹⁰⁾、不規則なシフトワークをしているため安定した生活リズムを送ることができない看護師の時計遺伝子の発現リズムが崩れていないことを明らかにすることができた。このことは、シフトワークをしている看護師の労働環境についての客観的データの提供となった。

V まとめ

本研究において、片頭痛患者の照明環境を昼白色から電球色へ変更したことにより、頭痛発作の割合が片頭痛4名中3名で軽減したことを明らかにした。また、光過敏を伴った片頭痛2名は頭痛発作の軽減を明らかに自覚することができた。しかし、毛包細胞の時計遺伝子の発現リズムの変化を捉えることはできなかった。また、活動量計による睡眠リズムの変化も特にみられなかった。これらの結果より、光過敏を伴う片頭痛患者は、照明環境を電球色にすることにより、頭痛発作の軽減が期待できる。

VI 参考文献

- 1) Sakai, F and Igarashi, H. : Prevalence of migraine in Japan: national wide survey, *Cephalalgia* 1997; 17: 15-22.
- 2) Society, H.C.C.o.t.I.H : The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
- 3) Kelman, L. and Tanis, D. : The relationship between migraine pain and other associated symptoms, *Cephalalgia* 2006; 26: 548-553.
- 4) Kelman, L. : The triggers or precipitants of the acute migraine attack, *Cephalalgia* 2007; 27: 394-402.
- 5) Hay, KM. and Mortimer, MJ. et al. 1044 women with migraine: the effect of environmental stimuli, *Headache* 1994; 34: 166-168.
- 6) Friedman, DI and De ver Dye, T. : Migraine and the environment, *Headache* 2009; 49: 941-952.

- 7) 辰元宗人：「第2章 視覚（照明）から片頭痛発作へのアプローチ：不快グレア低下による片頭痛に適した住環境に向けて」, 感覚療法への招待, 2012: 61-89.
- 8) 辰元宗人：Pitfall & Solution-頭痛診療におけるpitfallと解決策～片頭痛の誘因としての光刺激, 音刺激にどう対処するか～光の処方箋Headache Clinical & Science 2014; 5: 26-27.
- 9) Nosedá, R. and Kainz, V. et al. : Neural mechanism for exacerbation of headache by light, Nature Neurosci 2010; 13: 239-245.
- 10) Akashi M, Soma H, Yamamoto T, Tsugitomi A, Yamashita S, Yamamoto T, Nishida E, Yasuda A, Liao JK, Node K. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107: 15643-15648.
- 11) Vanagaite, J. and Pareja, JA. et al. Light-induced discomfort and pain in migraine, Cephalalgia 1997; 17: 733-741.
- 12) 奥田, 辰元ほか：片頭痛患者に好ましい照明条件に関する検討, 日本人間工学会, 2012: 1C1-2.
- 13) 鍵本, 奥田ほか：片頭痛をもつ在室者に適した照明条件—LED照明を用いたくつろぎ空間における検討—第46回照明学会全国大会講演論文集, 2013: 9-8.
- 14) Tatsumoto, M. and Eda, T. et al. : Light of Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cell (ipRGC) Causing Migraine Headache Exacerbation, Cephalalgia 2013; 33 (8 Suppl): 2.