

健康増進のための住環境についての研究

住居内の温熱・光環境と健康に関する文献調査と課題抽出

研究分担者 佐伯 圭吾 奈良県立医科大学 医学部 教授

研究協力者 大林 賢史 奈良県立医科大学 医学部 特任准教授

研究要旨

冬には脳血管疾患、心疾患、呼吸器感染症による死亡率が上昇する。近年、分析法の進歩によって、外気温の変化に関連する死亡率を曝露からイベントまでの潜時を考慮して正確に推計できるようになった。わが国の寒冷曝露関連死亡は、総死亡の9.8%にのぼり、1年あたり9.4万人と推計され、これは高血圧症による過剰死亡（10.4万人）に匹敵する。外気温の24時間平均値が26℃未満となる軽度の寒冷曝露から、死亡率が上昇し始めることがわかった。既存の生態学的研究は、室温が暖かく保たれている北欧諸国の冬の死亡率上昇が、南欧諸国より小さいことから、外気温関連死亡は、室温の調整によって予防可能なことが示唆した。室温環境を介入した無作為化比較試験は、室温調整によって血圧が有意に低下し、着衣の調整では血圧上昇を防げないことを示した。暖房指示介入効果による無作為化比較試験は、早朝血圧を有意に低下させる効果を示したが、室温の上昇は予測より少なく、暖房設備や断熱性能といった住宅性能の整備の必要性を示唆した。大規模コホート研究の横断解析は、室温低値が、血圧高値、入眠潜時延長、血小板高値、夜間頻尿と関連することを示した。

ヒトの神経・精神・循環・代謝などの生理機能には概日リズムが存在し、網膜で受容される光情報によって、外部環境と同調されている。人工照明や電子機器による夜間の光曝露の増加が、生体リズム障害を介して、肥満、糖尿病、うつ、心血管疾患の危険因子となっている可能性が指摘されている。わが国の高齢者を対象とした前向きコホート研究は、世界で初めて光曝露量を実生活下で測定し、夜間の光曝露量が多い者で、メラトニン分泌量が少なく、夜間のメラトニン分泌の低値が、夜間頻尿の有病割合、動脈硬化、認知機能障害、うつ症状、筋力低値と関連することを示している。さらに夜間の光曝露が多いことが、夜間高血圧、睡眠障害、動脈硬化、全身炎症と関連することを示した。またベースライン時の夜間の光曝露が多い対象者では、少ない対象者と比べて肥満の進行とうつ症状の新規発症が有意に多い縦断的関連を示した。この関連は既知の交絡要因とは独立していた。

先行研究は、住居内の温度や光環境が生活習慣病の重要な環境要因であることを示唆しており、住環境の温度や光環境は介入可能で、多くの国民に関連する要因である点に着目すべきである。今後は死亡やがん、認知症、心血管疾患発症との関連に関する研究を促進することと、予防策立案にむけての研究が必要である。

A. 研究の背景と方法

1980年代より冬には他の季節と比べて、総死亡率が上昇することから寒冷曝露を緩和する住

居内の温熱環境の重要性は指摘されてきたが、近年の分析の進歩により、外気温の上昇や低下による過剰死亡数が正確に推定されたことから、その

重要性はさらに注目されている。光環境の重要性は、生体リズムの観点から指摘されている。ヒトの睡眠、代謝、免疫機能、血圧といった生理機能は、地球の自転のサイクルにはほぼ一致する概日リズムを備えている。眼で受容する光は、外部環境と生体リズムを同期する最も重要なシグナルであり、外部環境と生体リズムの不一致は、様々な疾病リスクと関与する可能性が指摘されている。本研究の目的は住居内の温熱・光環境と健康の関連や、そのメカニズムを示す先行研究をレビューすることによって、既存の知見を整理し、今後必要となる研究課題を検討することである。

B. 研究方法

本研究では、住居内の温熱・光環境と健康の関連や、そのメカニズムを示す先行研究をレビューし、今後の課題について考察した。

C. 結果結果および考察

C1. 住居内の温熱環境と健康の関連

C1.1. 冬の死亡率上昇

冬の死亡率上昇は、室内温熱環境の重要性を示唆している。1990年に、Curwenらは、国連が公表した国際死亡統計に基づいて、冬の総死亡上昇が世界的な問題であることを示した。英国（イングランド、ウェールズ、スコットランド、北アイルランド、アイルランド）、スカンジナビア（デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン）、西ヨーロッパ（ベルギー、フランス、西ドイツ、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スイス）、東ヨーロッパ（オーストリア、ブルガリア、東ドイツ、チェコスロバキア）、北米（カナダ、米国）、アジア（日本）、および南半球（オーストラリア、ニュージーランド）で共通して、冬の死亡率が他の季節よりも高い結果であった。同報告によると、冬の死亡率の上昇の起因疾患は低体温症ではなく、脳血管疾患や虚血性心疾患などの心血管疾患およびインフルエンザを含む呼吸器疾患であった。1976年から1983年のイングランドとウェールズのデータによると、冬季の

過剰死亡の55%が心血管疾患によるもので、33%が呼吸器疾患によるものであった。(1)

C1.2. 外気温変化と死亡率の関連

Currieroらは、1973年から1994年までの20年間のデータを用いて、米国北部の6都市（シカゴ、ボストン、ニューヨーク、フィラデルフィア、ボルチモア、ワシントン）と南部の5都市（シャーロット、アトランタ、ジャクソンビル、タンパ、およびマイアミ）における日ごとの外気温と死亡率の関連を分析した。彼らは、最も死亡率が低値となる外気温（minimum mortality temperature: MMT）を推計し、散布図を用いて、MMTより外気温の低下した場合の死亡率の上昇と、MMTより高い温度になった場合の死亡率の変化を検討した。北部6都市の平均MMTは20.5°Cで、南部5都市の平均MMTは27.2°Cであった。南部の都市において外気温がMMTから1°C低下した場合に、上昇する死亡リスクは4.50%で、北部の都市の3.39%よりも大きかった。(2)。つまり比較的温暖な南部の都市のほうが、同じ程度の寒冷曝露で死亡率が大きく上昇する現象が確認された。

Healyらは欧州各国の比較から、冬の平均外気温が低いフィンランド(-3.5°C)、オーストリア(1.4°C)、ルクセンブルク(1.5°C)、ドイツ(1.6°C)と比べて、冬の平均気温が穏やかなポルトガルなどの国(13.5°C)やギリシャ(11.6°C)で冬の死亡率が高いことを示したことから、住環境の質が、季過剰死亡と関連する可能性を指摘した(3)。

近年、外気温への曝露と疾病発生までの潜時を考慮して正しく影響を定量するあらたな分析法（distributed lag nonlinear model :DLNM）が開発され、外気温変動に起因する疾病罹患や死亡の重要性が報告されている(4)。Gasparriniらは13か国の死亡データと日ごとの気象データを用いて、外気温が総死亡に及ぼす寄与危険割合を報告した。この寄与危険割合は、外気温が1年中MMTであった場合に、減少すると推定される死亡割合と解釈できる。寄与危険割合が最も高かったのは中国(11.0%)で、次いでイタリア

(10.97%)、日本 (10.12%)、英国 (8.78%)、および韓国 (7.24%) の順であった。最も寄与危険割合が少ないのはタイ (3.37%) でブラジル (3.53%)、スウェーデン (3.87%)、台湾 (4.75%) が続いた。

わが国においては、外気温の MMT (外気温が最も低い 24 時間平均値) は 26°C で、MMT より外気温が低下することによる寄与危険割合、は総死亡の 9.8% と推計され、約 9.4 万人/年に相当す

る。これは池田らが推計した喫煙による過剰死亡 (12.9 万人/年) や高血圧症による過剰死亡 (10.4 万人/年) に匹敵していることから (図 1)、寒冷曝露による死亡率上昇対策が重要な課題といえる。一方、外気温が MMT から上昇することに関連する寄与危険割合は 0.3% で、約 2900 人/年の過剰死亡と推計され、寒冷曝露より少ないことが分かった(5)。

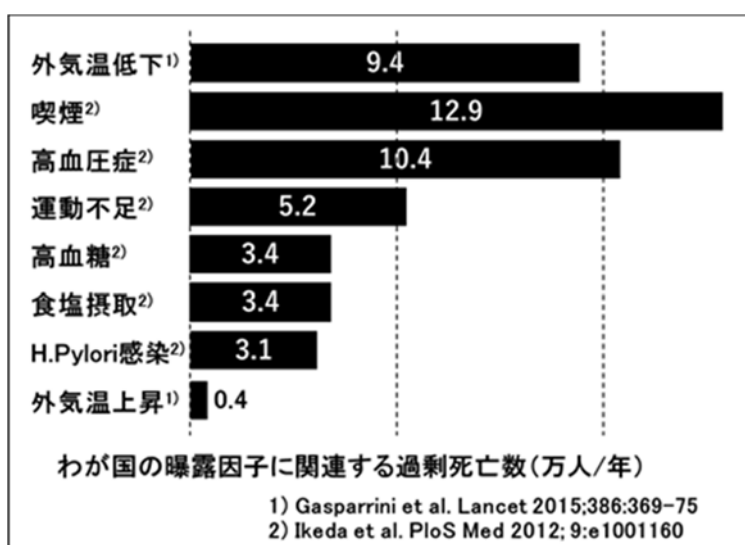


図 1

Onozuka らは、2006 年から 2014 年の日本の全国的救急医療データを用いて、外気温変動が院外心停止に及ぼす影響を検討した。659,752 件の院外心停止のうち、21.9%が軽度の外気温低下による寒冷曝露によるもので、0.29%が外気温上昇によるものと推計した(6)。

C1.3. 外気温関連死亡率の推移

Gasparri et al. らは DLNM を用いて、オーストラリア、カナダ、日本、韓国、スペイン、英国、米国を含む 7 か国の 1993 から 2006 年のデータから、外気温上昇と関連する死亡の変化を調査した。日本では、死亡率が最も低値となる MMT と比べて、屋外温度の 99 パーセンタイル値に関連する死亡の相対リスクは、16.1%から 6.2%へ有意に減少していた ($p < 0.001$) (7)。Chung らは、

日本、韓国、台湾の 15 の都市で、1972 年から 2009 年にかけての外気温変動に起因する死亡率の変化を評価した。日本では、外気温上昇に起因する死亡リスクは 1970 年代には 10%から 20%で推移していたが、1980 年代には 10%未満に減少した。一方、外気温低下に起因する死亡リスクの減少は見られなかったことから、地球温暖化が進む現在でも、依然として重要な課題であることが分かった(8)。

C1.4. 室温の健康の関連

Euro-winter group は、北部フィンランド、南部フィンランド、ドイツ、オランダ、ロンドン、北部イタリア、ギリシャ、パレルモにおいてに抽出した家庭の 17 時時点の室温を測定したところ、各年の平均屋外冬温度と有意な負の相関 (P

<0.001) みられた。また各都市の室温の平均値と総死亡率に有意な負の関連を示す生態学的研究結果を報告し、室温低下による屋内寒冷曝露による冬の死亡率上昇を示唆した(9)。

C1.5. 室温と血圧・血液凝固能の関連

寒冷曝露が心血管疾患を引き起こすメカニズムは完全には確立されていないが、おもに血圧の上昇、凝固能亢進が考えられる。寒冷曝露は皮膚温度を低下させ、皮膚血管収縮、内臓血管収縮、および血圧上昇を引き起こすことが生理学実験で示されている(10, 11)。Stergiou らは、血圧の日内変動と脳血管疾患発生の日内変動の類似性を示し、ともに早朝と夕方に二峰性を認めることを指摘した(12)。以前から外気温低下時に健診血圧が高いことや(13, 14)および自由行動下血圧が高いことが示されていたが(15)、室温低下が血圧に及ぼす影響は明らかではなかった。近年わが国の大規模観察研究から、Umishio らは室温低下と家庭血圧高値の有意な関係を報告し(16, 17)、Saeki らは日中の自由行動下血圧や血圧モーニングサージが外気温と独立して室温と有意に関連することを示した(18, 19)。さらに Saeki らは室温環境を介入 (24°C vs. 14°C) による自由行動下血圧への影響に関する無作為化比較試験を実施し、収縮期血圧 (+5.7mmHg) および血圧モーニングサージの有意な上昇を認めた。本研究は、対象者が自由に着衣量を調整できる条件の実施されていることから、10°Cの室温低下による血圧上昇の効果は、着衣の調整では抑制できないことが示された。

寒冷曝露による血液凝固能への影響については、Keatinge らは、10 m/s の風によって体表面を冷却する生理学実験によって、血小板数が増加し、血液の粘度が増加することを報告した(20)。また Woodhouse らは、観察研究から、冬に血中フィブリノーゲンの上昇と第 VII 因子活性の上昇を報告した(21)。また Ghebre らは、大規模疫学研究からプラスミノーゲン活性化因子、von Willebrand 因子、D-dimer が冬に増加することから、寒冷曝露によって凝固能が亢進する可能性

を示した(22)。また Saeki らは住宅の室温が低い者で、血小板数が多い有意な関連を認め、その関連は外気温とは独立していることを報告した(23)。

C1.6. 住環境・健康行動介入の健康影響

生態学的研究は、セントラルヒーティングの配備が寒冷曝露による死亡率低値に関連し、エアコンの設置が外気温上昇に関連する死亡率の低下と関連する可能性を示唆している。セントラルヒーティングの使用者割合が少ない地域で脳卒中および虚血性心疾患による死亡率および総死亡率が多い関連を示され(24)、エアコンの普及が、外気温上昇に起因する死亡率の低下と関連する可能性が指摘されている(2, 8)。これらの地域単位で調査した生態学的研究の結果を、個人レベルでセントラルヒーティングやエアコン使用と死亡率の関連を確認する必要がある。

ニュージーランドの Howden-Chapman らは、住宅の断熱改修と暖房設備の改善からなる介入の効果について、4407 人、1350 世帯を対象にクラスター無作為化比較試験を実施した。介入群では対照群と比べて、冬季の寝室の平均室温が 0.5°C 上昇する効果を認めた。また介入群では児童の学校欠席や医療機関受診のオッズ比が有意に減少していた(25)。さらに Howden-Chapman らは、409 名の 6~12 歳の児童の住宅に暖房設備の設置する介入に関する無作為化比較試験を行い、学校の欠席や喘息による医療機関受診回数が減少したことを示した(26)。しかしこのような住宅改修が致死的な心血管疾患や総死亡に及ぼす長期的影響を無作為化比較試験で明らかにすることは倫理的な観点から、困難と考えられる。

Saeki らは、冬季に対象者への暖房指示介入が早朝血圧に及ぼす影響に関する無作為化比較試験を行った。高齢者に対し、翌日の予定起床時刻の 1 時間前にタイマー式暖房機をセットするように指示した効果を検証した。介入群において起床後 2 時間の居間室温は 2.09°C 有意に上昇し、収縮期血圧は 4.43mmHg 有意に低下した(27)。早朝の暖房指示による効果はみられたものの、室

温の上昇は予測より少なく、暖房設備や断熱性能といった住宅性能の整備の必要性が示唆された。

C2. 住居内の光環境と健康の関連

C2.1. 光曝露と生体リズム

ヒトの睡眠、内分泌・代謝、循環機能、精神機能などさまざまな生理機能は一定ではなく、約1日を周期とする概日リズム（サーカディアンリズム）を呈することが知られている(28)。体内のサーカディアンリズムは、視交叉上核の時計中枢やすべての体細胞に備わった時計遺伝子によって制御されているが、時計中枢のリズムと外部環境の同調をもたらす最も重要なシグナルは、網膜で受容される光刺激であることが分かっている。

人類は、日中は太陽光に曝露し、夜間は日没とともに暗くなる地球環境に適応して進化してきたと考えられるが、現代人が生活する光環境は、日中に屋内で過ごす時間長いため光への曝露が少なく、夜間には人工照明に曝露することが多くなっており、進化の過程から考えると不自然な環境といえる。明暗サイクルを制御した生理学実験は、外部環境と生体リズムの不一致が、耐糖能以上や高血圧を引き起こすことを示しており(29)、

先行疫学研究は、夜間交代勤務が肥満症(30, 31)・糖尿病(32)・脂質異常症・高血圧・睡眠障害・うつ・脳卒中・虚血性心疾患(33-36)・がん(37-39)と関連することを示した。

C2.2. 日中の光曝露とメラトニン分泌量

先行研究から、日常生活で曝露する光環境の重要性が想定されたが、実生活下で曝露する光環境を測定し、健康指標との関連を検討した研究はみられなかった。Obayashiらは、1127名の一般高齢者を対象とするコホート研究（平城京スタディ）において、日常生活下で曝露する日中および夜間の光を測定し、健康指標との関連を報告した。手関節に装着した照度計で測定した日中の光曝露は、夜間蓄尿法で測定したメラトニン分泌量と有意な正の関連を認めた(40)。これはMishimaらが少数の高齢者を対象とする実験研究で、日中の

光照射が夜間のメラトニン分泌量が増加させるとした研究結果と一致するものであった(41)。さらにObayashiらは、夜間のメラトニン分泌の低値が、夜間頻尿の有病割合(42)、動脈硬化(43)、認知機能障害、うつ症状(44)、筋力低値(45)と関連することを示した。

C2.3. 夜間の光曝露と健康の関連

Obayashiらは夜間の光曝露高値が、夜間血圧高値(46)、睡眠障害(47)、動脈硬化(48)、全身炎症(49)と有意な横断的関連することを示し、またベースライン時の夜間の光曝露が多いた対象者では、少ない対象者と比べて肥満の進行(50)とうつ症状の新規発症(51)が有意に多い縦断的関連を示した。この関連は既知の交絡要因とは独立した関連であった。

D. 総括

国内外の先行研究は、住居内の温度や光環境が生活習慣病の重要な環境要因であることを示唆しており、住環境の温度や光環境は介入可能で、すべての国民に関連する要因である点に着目すべきである。今後は死亡やがん、認知症、心血管疾患発症との関連に関するエビデンスや、温度や光環境による影響を受けやすいハイリスク者や環境閾値の同定など、予防策立案に向けた研究が必要と考える。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

<参考文献>

1. Curwen M. Excess winter mortality: a British phenomenon? *Health Trends*. 1990-1991;22(4):169-75.
2. Curriero F, Heiner K, Samet J, Zeger S, Strug L, Patz J. Temperature and mortality in 11 cities of the eastern United States. *Am J Epidemiol*. 2002;155:80-7.
3. Healy JD. Excess winter mortality in Europe: a cross country analysis identifying key risk factors. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(10):784-9.
4. Gasparrini A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models. *Stat Med*. 2014;33(5):881-99.
5. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, Lavigne E, Zanobetti A, Schwartz J, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet*. 2015;386(9991):369-75.
6. Onozuka D, Hagihara A. Out-of-hospital cardiac arrest risk attributable to temperature in Japan. *Sci Rep*. 2017;7:39538.
7. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, Kinney PL, Petkova EP, Lavigne E, et al. Temporal Variation in Heat-Mortality Associations: A Multicountry Study. *Environ Health Perspect*. 2015;123(11):1200-7.
8. Chung Y, Noh H, Honda Y, Hashizume M, Bell ML, Guo YL, et al. Temporal Changes in Mortality Related to Extreme Temperatures for 15 Cities in Northeast Asia: Adaptation to Heat and Maladaptation to Cold. *Am J Epidemiol*. 2017;185(10):907-13.
9. Group. TE. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease,

- cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. The Eurowinter Group. *Lancet*. 1997;349(9062):1341-6.
10. Holowatz LA, Kenney WL. Peripheral mechanisms of thermoregulatory control of skin blood flow in aged humans. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2010;109(5):1538-44.
 11. Wilson TE, Sauder CL, Kearney ML, Kuipers NT, Leuenberger UA, Monahan KD, et al. Skin-surface cooling elicits peripheral and visceral vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(4):1257-62.
 12. Stergiou GS. Parallel Morning and Evening Surge in Stroke Onset, Blood Pressure, and Physical Activity. *Stroke*. 2002;33(6):1480-6.
 13. Alperovitch A, Lacombe JM, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Ducimetiere P, et al. Relationship between blood pressure and outdoor temperature in a large sample of elderly individuals: the Three-City study. *Arch Intern Med*. 2009;169(1):75-80.
 14. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *BMJ*. 1982;285(6346):919-23.
 15. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Masetti L, Panci G, Lumachi C, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertens*. 2006;47(2):155-61.
 16. Umishio W, Ikaga T, Kario K, Fujino Y, Hoshi T, Ando S, et al. Cross-Sectional Analysis of the Relationship Between Home Blood Pressure and Indoor Temperature in Winter: A Nationwide Smart Wellness Housing Survey in Japan. *Hypertens*. 2019;74(4):756-66.
 17. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens*. 1993;11(11):1267-74.
 18. Saeki K, Obayashi K, Iwamoto J, Tone N, Okamoto N, Tomioka K, et al. Stronger association of indoor temperature than outdoor temperature with blood pressure in colder months. *J Hypertens*. 2014;32(8):1582-9.
 19. Saeki K, Obayashi K, Iwamoto J, Tone N, Okamoto N, Tomioka K, et al. The relationship between indoor, outdoor and ambient temperatures and morning BP surges from inter-seasonally repeated measurements. *J Hum Hypertens*. 2014;28(8):482-8.
 20. Keatinge WR, Coleshaw SR, Cotter F, Mattock M, Murphy M, Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *BMJ*. 1984;289(6456):1405-8.
 21. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994;343(8895):435-9.
 22. Ghebre MA, Wannamethee SG, Rumley A, Whincup PH, Lowe GD, Morris RW. Prospective study of seasonal patterns in hemostatic factors in older men and their relation to excess winter coronary heart disease deaths. *J Thromb Haemost*. 2012;10(3):352-8.

23. Saeki K, Obayashi K, Kurumatani N. Platelet count and indoor cold exposure among elderly people: A cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study. *J Epidemiol.* 2017;27(12):562-7.
24. Aylin P, Morris S, Wakefield J, Grossinho A, Jarup L, Elliott P. Temperature, housing, deprivation and their relationship to excess winter mortality in Great Britain, 1986-1996. *Int J Epidemiol.* 2001;30(5):1100-8.
25. Howden-Chapman P, Matheson A, Crane J, Viggers H, Cunningham M, Blakely T, et al. Effect of insulating existing houses on health inequality: cluster randomised study in the community. *BMJ.* 2007;334(7591):460.
26. Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, Gillespie-Bennett J, Viggers H, Cunningham M, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;337:a1411.
27. Saeki K, Obayashi K, Kurumatani N. Short-term effects of instruction in home heating on indoor temperature and blood pressure in elderly people: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2015;33(11):2338-43.
28. Czeisler C, Duffy J, Shanahan T, Brown E, Mitchell J, Rimmer D, et al. Stability, Precision, and Near-24-Hour Period of the Human Circadian Pacemaker. *Science.* 1999;284:2177-81.
29. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(11):4453-8.
30. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occupational and environmental medicine.* 2001;58(11):747-52.
31. Pietroiusti A, Neri A, Somma G, Coppeta L, Iavicoli I, Bergamaschi A, et al. Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occup Environ Med.* 2010;67(1):54-7.
32. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health.* 2005;31(3):179-83.
33. Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN, Rexrode KM, Schernhammer ES, Lisabeth LD. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol.* 2009;169(11):1370-7.
34. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, et al. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation.* 1995;92(11):3178-82.
35. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, Orth-Gomer K. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet.* 1986;2(8498):89-92.
36. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV, Costella J, Donner A, Laugsand LE, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4800.
37. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers--a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health.* 2008;34(1):5-22.
38. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al.

- Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(20):1563-8.
39. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(11):825-8.
 40. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Okamoto N, Tomioka K, Nezu S, et al. 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*. 2012;97(11):4166-73.
 41. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):129-34.
 42. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between melatonin secretion and nocturia in elderly individuals: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort. *J urol*. 2014;191(6):1816-21.
 43. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and arterial stiffness in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3233-9.
 44. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Tone N, Tanaka K, Kataoka H, et al. Physiological Levels of Melatonin Relate to Cognitive Function and Depressive Symptoms: The HEIJO-KYO Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3090-6.
 45. Obayashi K, Saeki K, Maegawa T, Iwamoto J, Sakai T, Otaki N, et al. Melatonin Secretion and Muscle Strength in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(9):1235-40.
 46. Obayashi K, Saeki K, Iwamoto J, Ikada Y, Kurumatani N. Association between light exposure at night and nighttime blood pressure in the elderly independent of nocturnal urinary melatonin excretion. *Chronobiol Int*. 2014;31(6):779-86.
 47. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Association between light exposure at night and insomnia in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *Chronobiol Int*. 2014;31(9):976-82.
 48. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Light exposure at night is associated with subclinical carotid atherosclerosis in the general elderly population: The HEIJO-KYO cohort. *Chronobiol Int*. 2015;32(3):310-7.
 49. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Higher melatonin secretion is associated with lower leukocyte and platelet counts in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *J Pineal Res*. 2015;58(2):227-33.
 50. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Ambient Light Exposure and Changes in Obesity Parameters: A Longitudinal Study of the HEIJO-KYO Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3539-47.
 51. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Bedroom Light Exposure at Night and the Incidence of Depressive Symptoms: A Longitudinal Study of the HEIJO-KYO Cohort. *Am J Epidemiol*. 2018;187(3):427-34.

