

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591726

研究課題名(和文) 睡眠中の自律神経活動と大うつ病の予後に関する研究

研究課題名(英文) A study on autonomic nervous system activities during sleep and the prognosis of major depression

研究代表者

宮岡 等 (Miyaoaka, Hitoshi)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：40209862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円、(間接経費) 660,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの研究でうつ病の罹患や重症度が自律神経活動と関連することが示されているが、うつ病の治療予後のマーカーとしての自律神経活動の研究は行われていない。本研究は、DSM-IV 診断基準による大うつ病患者を対象に睡眠中の自律神経活動を測定し、治療早期における睡眠中の自律神経の変化がうつ病の治療予後をどの程度予測するかについて検討することを目的として企画した。抗うつ薬有効例では、睡眠中の副交感神経成分が早期から改善するのではないかと推測していたが、本研究結果では、睡眠中の副交感神経成分は抑制される傾向を示した。

研究成果の概要(英文)：Previous studies have shown that incidence of depression or its severity is associated with autonomic nervous system activities. But no study on autonomic nervous system activities as a marker for prognosis of depression has been performed yet. This study aims to examine to what extent changes in the autonomic nervous system during sleep in the early treatment can predict the prognosis of depression treatment, by using major depression patients who meet DSM-4 diagnostic criteria and by measuring autonomic nervous system activities during their sleep. In the antidepressant efficacy cases, it was speculated that parasympathetic components during sleep may improve from the early stage, but this study shows a tendency that parasympathetic component during sleep is inhibited.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：うつ病 自律神経 予後

### 1. 研究開始当初の背景

うつ病は生涯有病率の高い精神障害であり、2002年から2003年に実施された世界保健機構(WHO)のWorld Mental Health Surveyの一環で行われた疫学調査では、わが国におけるDSM-による大うつ病の生涯有病率は6.7%と報告されている(Kawakami N, Takeshima T, Ono Y, et al, 2005)。現在、うつ病の治療としては、軽症から中等症であれば、抗うつ薬を中心とした薬物療法と精神療法が行われることが一般的である。薬物療法では、1956年のimipramineの発見以来、数々の抗うつ薬が開発され、治療の選択肢が増えた。しかし、その一方で、個体における抗うつ薬の効果の差は大きく、未だ薬物療法開始後早期の段階で、将来の治療予後を推測することは出来ない。米国精神医学会のうつ病性障害治療ガイドラインでも、その治療の効果の判定には4~8週間を要するとされている(T. Byram Karasu et al, 2000)。したがって、患者に有効でない抗うつ薬が選択されていた場合でも、その評価のために数週間に渡って服薬を継続してもらう必要があり患者にとって大きな負担となっている。

現在、うつ病との関連が示唆されている生理学的項目の一つに自律神経活動がある(Renerio Fraguas Jr. et al, 2007)。自律神経活動と自己評価式抑うつ性尺度と自律神経活動との間に相関性があるとの報告(Toshihiro F et al, 2005)薬物療法の前後で、自律神経活動と抑うつ症状は有意に相関するとの報告(Scott Balogh et al, 1993)、抗うつ薬による治療前の自律神経活動から抗うつ薬の治療効果を予測する可能性を示唆する報告はあるものの(Renerio Fraguas Jr. et al, 2007)治療前後での自律神経活動の変化から、うつ病の治療予後を検討した報告はまだない。我が国においては、これまでに自律神経活動を予測因子とした研究は行われておらず、本研究によって、薬物療法

開始後早期の段階で、将来の治療予後が予測できることが証明されると、抗うつ薬の再選択による罹患期間の短縮や医療費の抑制が期待され、うつ病患者のQOLの改善に大きく寄与するものと考えられる。

### 2. 研究の目的

これまでの研究でうつ病の罹患や重症度が自律神経活動と関連することが示されているが、うつ病の治療予後のマーカーとしての自律神経活動の研究は行われていない。今回我々は、精神疾患の分類と診断の手引DSM-TR(American Psychiatric Association)で大うつ病と診断された、20歳以上60歳以下の患者を対象に携帯型の自律神経センサー(Worldsleep2007 P0130)を用いて、夜間の自律神経活動を測定し、治療早期における夜間の自律神経の変化がうつ病の治療予後をどの程度予測するかについて検討することを目的とし研究を実施することとした。

### 3. 研究の方法

外来を初診したDSM-の大うつ病と診断された未治療の患者を対象に、定点を定め、夜間の自律神経活動を記録する。また、並行してHAM-D(17評価項目版)BDI-で抑うつ症状を評価する。治療に関して、抗うつ薬による自律神経機能の影響には薬剤間で差を認めるため、本研究では治療導入時にはParoxetineを用いる。(なおParoxetineによる治療の開始後、継続困難・効果不十分な場合は、症状に応じて、使用する薬剤に制限を加えることなく、うつ病の標準的治療を8週間継続する)治療開始前、及び治療中の睡眠中の自律神経活動の変化と精神症状の評価尺度の変化の関係を検討する。

#### 【対象者】

- ・DSM-TRで大うつ病に該当した20歳以上60歳以下の患者
- ・Paroxetineによる治療の適応のある者

- ・性別：男女
- ・予定登録症例数：40名  
(対象者を40名とし、ピアソンの相関係数  $r=0.5$  と仮定した場合の検出力は94%)

【症例の選択基準】

- 適格基準
  - ・ DSM-TR で大うつ病の基準を満たす者
  - ・ Paroxetine による薬物療法の適応のある者
- 除外基準
  - ・ DSM-TR で大うつ病以外の診断の者
  - ・ 精神疾患の既往歴のある者
  - ・ 内科疾患、神経疾患のある者
  - ・ 頭部外傷、中毒のある者
  - ・ てんかんの者
  - ・ 妊娠中の患者
  - ・ HAM-D で19点以上(重症)の者
  - ・ Paroxetine による薬物療法の適応のない者

【自律神経測定センサーの仕様】

腕時計型生体センサ(東芝製 NEM-T1)は、光電脈波センサ(反射型:波長 525nm)と3軸加速度センサーを内蔵し、手首にて脈波と体動を計測する。脈波から一拍ごとの脈波間隔を検出し、計測した脈波間隔変動の周波数解析により自律神経指標 LF, HF を1分ごとに算出する。体動や、基線、振幅のゆらぎに対応した口バスタな脈拍間隔検出処理により心電図 R-R 間隔と比較し相関係数 0.96 を得ている。同時に 0.01G 以上の加速度変動をカウントし1分ごとの体動量を計測し、体動から覚醒/睡眠を判定し、睡眠潜時、睡眠時間、睡眠効率、中途覚醒回数等の睡眠パラメータも測定可能である。

【精神症状の評価】

- ・ 客観的抑うつ状態の評価：ハミルトン抑うつ評価尺度 (Hamilton Depression Scale: HAM-D)
- ・ 主観的抑うつ状態の評価：BDI- (Beck Depression Inventory 2<sup>nd</sup> ed.)

【評価尺度の実施とセンサーの装着方法】

登録後、治療開始前2日間、治療開始日、治療開始後1日間の計4日間、夜間の自律神経活動を記録する。また、治療開始日当日の精神症状を HAM-D (17 評価項目版)、BDI- で評価する。Paroxetine による治療を開始してから1週間後、3週間後、5週間後、8週間後に精神症状を HAM-D、BDI- で評価する。また1週間後(同意が得られれば3週後、5週後、8週後にも)に睡眠中の自律神経活動の記録を行う(なお Paroxetine による治療の後には、状態に応じて、標準的治療を8週間継続する)。治療開始前、及び治療中の睡眠中の自律神経活動の変化と精神症状の評価尺度の変化の関係を検討する。

方法のシエマ

	受診	受診翌日	内服開始日	内服翌日	1週間後	3週間後	5週間後	8週間後
センサー着用	○	○	○	○	○	△	△	△
HAMD	○				○	○	○	○
BDI-II	○				○	○	○	○

\*△: 3週後、5週後、8週後のセンサー着用は同意が得られた場合装着して頂く

【統計解析】

精神症状の改善(各尺度の変化量)と、薬物治療開始前後の自律神経の各パラメータの変化量(脈波スペクトル解析による HF, LF, LF/HF の各成分の変化量)との関連を年齢、性別、治療前の精神症状尺度得点で調整した Generalized Estimation Equation (GEE)モデルを用いて調べる。

4. 研究成果

DSM- の大うつ病の診断基準を満たす患者に対して、精神症状の評価(客観的抑うつ状態(ハミルトン抑うつ評価尺度(HAM-D)及び主観的抑うつ状態(BDI-))を行い評価した。合わせて、腕時計型生体センサ(東芝製 NEM-T1)を用い、HF, LF, LF/HF の各成分を測定し、うつ病寛解例について、治療開始早期の睡眠中の自律神経活動の推移を評価した。得られた結果は以下の通りであった。

(症例1)

	登録日	翌日	1週後	3週後	5週後	8週後
HAM-D	18		7	5		5
BDI	53		36	23	15	15
LF	40.85	36.76	40.17			
HF	50.85	41.03	42.59			
LF/HF	0.8	0.9	0.94			

(症例2)

	登録日	翌日	1週後	3週後	5週後	8週後
HAM-D	13		9	0		0
BDI	20		12	3		0
LF	49.17	48.55	38.87			
HF	31.3	33.03	25.75			
LF/HF	1.57	1.47	1.5			

症例1、症例2ともに副交感神経成分(HF)は治療初期に減少する傾向を示した。一方、交感神経成分(LF/HF)は概ね横ばいであった。本結果は、当初、リラクゼーションを表す副交感神経成分が増加するという推測に反する結果であった。

考察・総括

当初、精神症状の改善(各尺度の変化量)と、薬物治療開始前後の自律神経の各パラメータの変化量(脈波スペクトル解析によるHF,LF, LF/HFの各成分の変化量)との関連を年齢、性別、治療前の精神症状尺度得点で調整したGeneralized Estimation Equation(GEE)モデルを用いて調べる予定であったが、当施設の被検者候補は圧倒的に向精神薬の治療導入後の症例が多く、未治療のうつ病患者が少なかった。また、未治療のうつ病患者のうち、年齢が適格基準を満たさない者、研究に関する説明を行った後、研究を拒否される症例も多く、最終的には2例のみであった。当初、抗うつ薬による治療早期には副交感神経成分(HF)が優位になるのではないかと推測していたが、今回副交感神経成分は低下する傾向を示した。一方で、交感神経成分

(LF/HF)は影響を受けないと思われた。これは、抗うつ薬によるうつ病治療早期の段階で、臨床的寛解より早期に自然な生体反応として、睡眠中の交感神経活動の増加を認めるのか、あるいは、抗うつ薬パロキセチンによる自律神経活動への影響を見ているのかは判断困難である。今後の課題として、使用する抗うつ薬の種類を増やし、他の抗うつ薬使用群との比較や、登録症例数を増やして、研究を継続して行く予定である。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計6件)

Murayama N, Tagaya H, Ota K, Fujishiro H, Manabe Y, Sato K, Iseki E. Neuropsychological Detection of the Early Stage of Amnesic Mild Cognitive Impairment without Objective Memory Impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2013;35(1-2):98-105 doi:10.1159/000346286 査読有

Murayama N, Iseki E, Tagaya H, Ota K, Kasanuki K, Fujishiro H, Arai H, Sato K. Intelligence or years of education: which is better correlated with memory function in normal elderly Japanese subjects? *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society* 2013;13(1):9-16 doi:10.1111/j.1479-8301.2012.00408.x. 査読有

Hakamata Y, Izawa S, Sato E, Komi S, Murayama N, Moriguchi Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Higher cortisol levels at diurnal trough predict greater attentional bias towards threat in healthy young adults. *Journal of affective disorders* 2013;151(2):775-779 doi:10.1016/j.jad.2013.06.031. 査読有

田中美加 金子新子 鎌田直樹 田ヶ谷 浩邦 アンチグラフを用いて調べた睡眠指標と空腹時血糖およびHbA1cとの関連 労働者を対象とした検討 産業精神保健 2012;20(3):250-258 査読有

Tanaka K, Takahashi M, Tanaka M, Takanao T, Nishinoue N, Kaku A, Kato N,

Tagaya H, Miyaoka H. Brief morning exposure to bright light improves subjective symptoms and performance in nurses with rapidly rotating shifts *Journal of Occupational Health* 2011;53(4): 258-266  
doi:10.1539/joh.L10118 査読有

Kamata N, Tanaka K, Morita S, Tagaya H, Kawashima M, Shichiri M, Miyaoka H. Relationship between autonomic nervous system activity during sleep and fasting glucose in Japanese workers *Industrial Health* 2011;49(4):427-433  
doi:10.2486/indhealth.MS1257 査読有

〔学会発表〕(計4件)

田ヶ谷浩邦 睡眠・精神とメラノプシン. 第49回日本眼光学学会総会 シンポジウム3 メラノプシンとロービジョン. 京都. 2013.9.8

田ヶ谷浩邦, 熊谷雄治, 黒山政一, 袴田優子, 村山憲男. 超短時間型 BZ 系および non-BZ 系睡眠薬服用による PVT への影響は、服用 12 時間後には消失したが、DSST スコア低下は残存していた. 日本睡眠学会第 38 回定期学術集会 秋田. 2013.6.27-28

村山憲男, 井関栄三, 田ヶ谷浩邦, 太田一実, 笠貫浩史, 藤城弘樹, 佐藤潔, 新井平伊. 脳糖代謝量に左右差がある軽度認知障害と初期アルツハイマー病の記憶機能の特徴. 第 28 回日本老年精神医学会. 大阪. 2013.6.5

Tagaya H, Kumagai Y, Kuroyama M, Wakisaka M, Sato M, M. M. Glucose tolerance were not affected by acute sleep enhancement by ultra-short acting hypnotics in healthy young males. *World Sleep* 2013; Baltimore, MA. USA. 2013. Jun. 1

〔図書〕(計2件)

田ヶ谷浩邦 睡眠相遅延症候群(睡眠相後退症候群) 脳とこころのプライマリーケア 3 こころと身体の相互作用. 編集: 宮岡等, 日野原重明 2013 440-445.

田ヶ谷浩邦, 村山憲男, 袴田優子 高照度光療法. *メンタル医療 原因解明と診断, 治療の最前線* 編集: 糸川昌成 2013 201-207.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮岡 等 (MIYAOKA, Hitoshi)  
北里大学医学部・教授  
研究者番号: 40209862

(2) 研究分担者

田ヶ谷 浩邦 (TAGAYA, Hirokuni)  
北里大学医療衛生学部・教授  
研究者番号: 50342928