

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月10日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23700795

研究課題名（和文） 生体信号による気分障害の客観的評価方法の開発

研究課題名（英文） Towards quantitative evaluation of mood disorders based on biological signals

研究代表者

中村 亨 (NAKAMURA TORU)

東京大学・大学院教育学研究科・特任助教

研究者番号：80419473

研究成果の概要（和文）：難治性うつ病患者を対象に修正型電気痙攣治療を行い、施行過程における身体活動時系列データの長期連続計測および24時間ホルター心電計計測を行った。精神行動異常の客観的指標として開発した休息・活動のダイナミクスに関わる行動組織化指標を評価した結果、mECT対象患者では、先行研究での大うつ病性障害患者の結果とは異なり、治療前においても行動変容がみられず、さらに、治療後においても明らかな変化は見られなかった。一方、心拍変動では、交感神経活動を反映する非ガウス性指標がmECT治療後に増加する傾向が確認された。開発指標の限界を明らかにするとともに、難治性患者の病態とmECT治療の奏功機序に関する知見を得た。

研究成果の概要（英文）：Locomotor activity, as well as heart rate variability (HRV), were obtained from patients with treatment-resistant depression (TRD) during the period they were subjected to modified electroconvulsive therapy (mECT). The laws of behavioral organization, as quantitative measures of psychomotor activity, did not show any alteration in these patients even before the treatment. This is inconsistent with our previous report using patients with major depressive disorder. In addition, the treatment did not have any effect on locomotor dynamics, while clinical scores were rapidly and dramatically improved with mECT. As for HRV, an index for non-Gaussianity, reflecting activity levels of sympathetic nerve system, showed an increasing tendency with the treatment, suggestive of the enhancement of sympathetic nerve activity. These findings revealed the limitations of these indices as measures of mood disorder and provided insights into psycho-behavioral-pathology in TRD patients, along with the effectiveness of mECT on biological functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：気分障害、身体活動、精神行動異常、心拍変動、自律神経系機能、電気痙攣療法

## 1. 研究開始当初の背景

現代社会において、うつ病を含む気分障害は大きな健康問題・社会問題となっており、早期診断を含め、適切な対処・治療の重要性が強く認識されつつある。しかしながら、疾

患に伴う抑うつ気分や病態を客観的・定量的に記述するバイオマーカーの欠如が、それらの大きな障壁となっている。他の多くの疾患と同様、唾液や血液中の疾患特有バイオマーカー物質の探索、脳画像に基づく診断技術の

開発・研究が進められているが、臨床応用可能な指標の発見には至っておらず、信頼性のある診断技術の開発は難航している。また、仮に成功したとしても、気分障害の臨床で重要と考えられる日常生活下での早期診断や経時的評価には不向きであり、精神疾患の病態の多様性・病理学的知見の乏しさを考えても、そのようなアプローチの限界が認識されつつある。本研究では、そのブレイクスルーとして、うつ病の診断基準とも関連する精神行動異常や自律神経機能変調に主眼を置き、心拍変動および身体活動時系列から病態を客観的かつ定量的に評価可能な生体指標の探索と、その妥当性・有用性の検証を試みる。

近年、身体活動を時系列として長期間・連続的に記録できる装置（アクチグラフ）が開発されている。これにより、うつ病などに見られる睡眠-覚醒リズムの異常が非侵襲的な身体活動の計測・解析によって評価可能であることが明らかになり、身体活動時系列は睡眠効率の推定や睡眠障害の評価として臨床場面でも広く利用されることとなったが、概日リズムや身体活動量は日常生活での社会的な外的要因の影響を受けやすく、頑健性という面から、精神疾患の客観的評価指標としては十分ではないと考えられる。これに対して我々は、近年、日常生活下での長期身体活動において活動と休息がいかなるタイミング・持続時間で織り交っているのかを、その統計的性質を解析することにより評価した。その結果、ヒトの行動（休息期間と活動期間）は生活様式や個体によらない頑健かつ普遍的な統計則（行動組織化則）に制御されており、大うつ病性障害患者では、その統計則を特徴付けるパラメータ値に系統的な変化がみられ、うつ病における寡動兆候のような行動異常を反映する可能性を明らかにした。すなわち、行動組織化則が気分障害の客観的評価指標を提供しうることを示した。さらには、行動組織化の原理が、ヒトのみならず種を超えてマウスの身体活動にも存在することを示し、それが動物行動の普遍的原理である可能性を示唆した。また、概日リズムを司る時計遺伝子ノックアウトマウスがヒトうつ病患者と同様な行動変調を呈することを報告した。

一方、一拍毎の心臓拍動間隔から構成される心拍変動時系列は、自律神経系機能と深い関連を持ち、事実、ホルター心電計による長期心拍変動は、自律神経系機能障害や心筋梗塞・心不全等の心疾患の診断、予後の予測因子、さらには心理的ストレスの有用な指標として広く利用されてきた。うつ病患者が自律神経系に変調（交感神経活動亢進、副交感神経活動減退など）を有するとの報告があること、また、うつ病を併発した心疾患患者の予後が悪いことから、気分障害と自律神経系機

能との関連も強く示唆されている。このことから、心拍変動指標はうつ病の生体指標の一つの候補として取り上げられてきたが、評価指標の頑健さや身体活動の影響等、依然として検討課題が残されている。近年、我々は、ホルター心電計による大規模時系列の新たな解析法として非線形・非平衡系統力学に基づく大偏差統計解析を提案し、健常人の心拍変動に非ガウス型の頑健なスケール不変分布が見られ、さらに、心疾患や自律神経不全を持つ患者の心拍変動はこれらの統計分布から外れ、その乖離度が慢性心不全の強力な予後予測因子であることを明らかにしてきた。

## 2. 研究の目的

うつ病をはじめとする気分障害の客観的診断技術の基盤として、気分変調に伴う精神性行動異常および自律神経機能変調の客観的・定量的かつ頑健な評価指標の確立を行う。難治性の大うつ病性障害患者を対象とした修正型電気痙攣療法による治療介入過程での身体活動・心拍変動の長期連続計測を行い、疾患に伴う行動異常や自律神経機能変調を反映する非線形統計量を開発・同定する。さらに、それらが治療過程における気分・症状の経時的変化を十分に記述する客観的生体指標になりうるのかを検証し、臨床的エビデンスを伴った気分障害の客観的評価手法を確立する。

## 3. 研究の方法

(1) mECT 治療前後の心拍変動・身体活動時系列データの計測：修正型電気痙攣療法（mECT）は、電気刺激により人工的にてんかん発作と同様の反応を脳内に引き起こすことによってうつ病治療を行う方法であり、抑うつ気分の改善に高い効果と即効性を持つ。本研究では、難治性大うつ病性障害の入院患者 [n=5 (男性4人)、45.0±8.8 (35-60) 歳] を対象に mECT 治療を実施し、治療過程における身体活動および心拍変動を計測した。mECT 刺激は3回/週の施行とし、継続的に計9~12回（刺激施行期間3~4週間）の治療を実施した。終了後にさらに一週間の観察期間を設けた（全治療期間4~5週間）。治療開始一週間前（入院時）から、腕時計型加速度計測装置（アクチグラフ）を装着してもらい、退院時まで連続計測を行った。24時間のホルター心電計測は治療前と治療後の期間中にそれぞれ一度だけ実施した。また、臨床指標として、うつ病の重症度を、ハミルトンうつ病評価指標（HAM-D）により、入院時から退院時まで毎週記録し、治療により全ての被験者が臨床的に寛解したことを確認した（HAM-D21: 治療前 22.4±5.2、治療後 6.6±4.8）。また、mECT によるうつ病改善効果

のみを評価するために、入院6週間前より薬剤の変更を中止した。

(2) 身体活動時系列の行動組織化解析：うつ病患者での身体活動パターンの特徴を客観的に評価するために、我々が考案した行動組織化解析法を行った。行動組織化解析は、ある閾値を定め、身体活動が閾値より連続して下回っている時間を“休息期間”、反対に連続して上回っている時間を“活動期間”と定義し、それぞれの継続時間の累積分布を導出することにより、身体活動において休息/活動がどのような統計則に従い生起しているのかを評価する解析方法である。閾値として、ゼロデータを除いた身体活動データの平均値(ノンゼロ平均)を使用しが、行動組織化解析は閾値の選択に対して非常に頑健であることが先行研究で示されている。

(3) 心拍変動による自律神経系機能の評価：不整脈や電極のズレ等による異常心拍は削除し、線形補間により欠損値処理を行った。導出された24時間の心拍変動時系列において、従来から用いられている心拍変動指標(Circulation, 93, 1043-65, 1996)に加え、非ガウス性統計指標(Heart Rhythm, 5, 261-8, 2008)を評価し、mECTが自律神経機能へ及ぼす影響を評価した。非ガウス性統計指標は、スケールの大きさ $s = 8, 32, 128, 512, 1024, 2048$ 拍を評価した。

#### 4. 研究成果

(1) mECT 治療前後における身体活動の評価：図1は、mECT 施行前後における約一週間の連続計測データから導出した休息期間および活動期間の累積分布であり、縦軸の値はある時間長 $a$ 分以上の休息/活動が観測される確率を表す。休息期間分布は、治療前後とも両対数表示で直線性を持つ“べき乗”分布 $P(x \geq a) = Ca^{-\gamma}$ となり、そのような性質が見られる範囲は約2分から100分である。べき乗分布を特徴づけるべき指数 $\gamma$ に治療前後での有意な差はない(治療前： $0.96 \pm 0.15$ 、治療後： $0.94 \pm 0.10$ )。また、先行研究の大うつ病性障害患者の結果とは異なり、治療前においてもべき指数 $\gamma$ の値は健常群での値( $\gamma \sim 1.0$ )に近く、明らかな低下は見られない。

一方、活動期間は、分布の裾野が引き延ばされた指数型分布 $P(x \geq a) = \exp(-\alpha a^\beta)$ である伸張型指数分布で精度良くフィッティングでき、約1分から100分程度に分布する。べき指数同様、治療前後で活動の継続性に関わる分布パラメータ $\beta$ の値に有意な変化は見られない(治療前： $0.65 \pm 0.13$ 、治療後： $0.65 \pm 0.13$ )。また、治療前の身体活動量の平均値、分散値にも有意な差は認められなかった。

(2) mECT 治療前後における自律神経系機能評価：治療後において非ガウス性指標 $\lambda$ (スケール $s > 8$ 拍)の増加傾向(非ガウス性の増大)がみられ、スケールの大きさが $s = 1024$ 拍で $\lambda$ が有意となった(*paired-t* 検定  $p < 0.05$ )。この時間スケールでの心拍の変動は、自律神経系の反応性ととも、身体活動による二次的な自律神経活動の変調に影響を受けると考えられる。そこで、ホルター心電図計測期間中の身体活動量(治療前： $87.7 \pm 10.4$ 、治療後： $90.8 \pm 7.1$ )を共変量としてコントロールしたが、依然として有意であった。

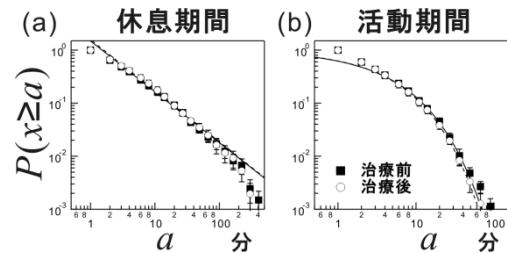


図1：mECT 治療前後の行動組織化則。mECT 施行前後の(a) 休息期間と(b) 活動期間の累積密度分布の両対数表示。休息期間はべき乗分布、活動期間は伸張型指数分布に従う。点線は各グループの平均値より求めた分布(平均値 $\pm$ 標準誤差)。

(3) 議論：mECT 後において、心拍変動に僅かな変化が見られたものの、治療による行動変容は確認できず、さらには、我々の先行研究での知見とは異なり、今回の患者群では治療前においても、低活動や無動期間の増加といったうつ病に特有な行動変化が確認されなかった。しかしながら、治療前は臨床的に「うつ」であり、臨床指標で評価される病態は、mECT 施行後、短期間の内に劇的に改善している。この理由は現時点では明らかではないが、症例数が少ないことがまず挙げられる。あるいは別の解釈として、今回の mECT 対象患者では、心拍変動からみた情動表出の統計的指標、さらには活動時系列からみた行動面での統計的指標の大きな変化を伴うことなくうつ気分だけが劇的に改善したことになるが、mECT の奏功機序として、うつ病の身体症状とは独立に気分変化を起こしうる脳内過程の変化が挙げられるかも知れない。一方で、先行研究の患者群においては、顕著な身体活動の間欠性の増大が見られ、身体症状の変化と気分(抑うつ)の変化が、健常人と同様に同期して変化していることが確認されていることから、mECT 対象者となった難治性患者では、このような身体症状と気分変化との相互連関に異常を来たしているとも考えられる。

精神疾患の病態は多様であり、有効な治療法やその効果には大きな個人差があることが知られている。また、薬物療法や認知療法、

行動療法など様々な有効な治療法があるが、それらが直接作用する身体部位や生理神経機構は異なると考えられる。このような病態や有効な治療法の多様性、個人差が存在する一つの理由として、気分障害の発症に関わる生物学的機構自体が多様であるとも考えられる。今後、患者数を増加し、より多くの知見を蓄積することが必要である。さらに、薬剤投与や行動療法等の電気痙攣法以外の治療法の効果についても詳細に検討すべきである。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- ① T. Nakamura, T. Takumi, A. Takano, F. Hatanaka, Y. Yamamoto, Characterization and Modeling of Intermittent Locomotor Dynamics in Clock Gene-Deficient Mice, PLoS ONE, 8(3), e58884, 2013, 査読有  
DOI:10.1371/journal.pone.0058884
- ② W. Sano, T. Nakamura, K. Yoshiuchi, T. Kitajima, A. Tsuchiya, Y. Esaki, Y. Yamamoto, N. Iwata, Enhanced persistency of resting and active periods of locomotor activity in schizophrenia, PLoS ONE, 7(8), e43539, 2012, 査読有  
DOI:10.1371/journal.pone.0043539
- ③ 中村亨, 菊地裕絵, 吉内一浩, 山本義春、数理科学モデルから精神行動異常を解く、精神科、第18巻, 第5号, 554-559, 2011、査読無
- ④ T. Nakamura, Y. Yamamoto, Behavioral organization of locomotor activity and its modeling, Proceedings of SCIS&ISIS 2012, pp. 1013-1016, 2012, 査読有  
DOI: 10.1109/SCIS-ISIS.2012.6505400
- ⑤ T. Nakamura, T. Takumi, A. Takano, Y. Yamamoto, Characterization of intermittent locomotor dynamics in circadian clock gene mutant mice, Proceedings of BSI 2012, pp. 9-12, 2012, 査読有
- ⑥ 中村亨, 山本義春、身体活動時系列による精神疾患の客観的診断技術の開発、第55回自動制御連合講演会 講演論文集、pp 1099-1102, 2012、査読無
- ⑦ 中村亨, 山本義春、身体活動における行動組織化とその数理モデル、第56回システム制御情報学会研究発表講演会 講演論文集、pp 91-92, 2012、査読無
- ⑧ T. Nakamura, H. Kikuchi, K. Yoshiuchi, T. Takumi, Y. Yamamoto, Behavioral Organization of Locomotor Activity and its Mechanism, 第26回生体生理工学シンポジウム 講演論文集、pp 256-261, 2011、査読無
- ⑨ 中村亨, 内匠透, 吉内一浩, 山本義春、身体活動時系列にみる行動組織化とその生成機序、生体医工学、vol. 49. suppl. 1, 2011、査読無

[学会発表] (計9件)

- ① T. Nakamura, Behavioral organization of locomotor activity and its modeling, The 6th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems, The 13th International Symposium on Advanced Intelligent Systems, 2012年11月22日、Kobe, Japan
- ② 中村亨、身体活動時系列による精神疾患の客観的診断技術の開発、第55回自動制御連合講演会、2012年11月18日、京都
- ③ 中村亨、Continuous and quantitative evaluation of locomotor dynamics in bipolar disorder, 第14回八ヶ岳シンポジウム、2012年11月3日、東京
- ④ 中村亨、身体活動時系列による双極性障害フェーズ変化の予測可能性、うつ病治療を考える会、2012年10月23日、東京
- ⑤ T. Nakamura, Characterization of intermittent locomotor dynamics in circadian clock gene mutant mice, The 7th International Workshop on Biosignal Interpretation, 2012年7月2日、Como, Italy
- ⑥ 中村亨、身体活動における行動組織化とその数理モデル、第56回システム制御情報学会研究発表講演会、2012年5月21日、京都
- ⑦ T. Nakamura, Behavioral Organization of Locomotor Activity and its Mechanism, 第26回生体生理工学シンポジウム、2011年9月20日、滋賀
- ⑧ T. Nakamura, Depressed Human Dynamics: Behavioral Organization of Locomotor Activity and its Modeling, 33rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society,

2011年9月3日、Boston, USA

- ⑨ 中村亨、身体活動時系列にみる行動組織化とその生成機序、第50回 生体医工学会大会：2011年4月30日、東京

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村 亨 (NAKAMURA TORU)

東京大学・大学院教育学研究科・特任助教

研究者番号：80419473