

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01799

研究課題名(和文) 職域における非定型うつ病同定の研究

研究課題名(英文) A study for identification of atypical depression

研究代表者

竹内 武昭 (Takeuchi, Takeaki)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：60453700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：光トポグラフィーは脳機能を非侵襲的な手法で評価できる装置である。日本ではうつ症状の鑑別において保険適応されている手技である。非定型うつ病はメタボリック症候群や他の身体疾患との合併のため心療内科のクリニックでも良くみられる疾病であるが、光トポグラフィーによる診断的意義についてはあまり理解されていない。そのため本研究では光トポグラフィーによるうつ病の診断への正確性への検討を、うつ病、非定型うつ病、双極性障害の例を交えて検討した。軽症のうつ病に対しての光トポグラフィーの診断の可能性と非定型うつ病の波形の特徴について報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光トポグラフィーのうつ症状に対する診断は保険適応であるが、うつ病と双極性障害に対して行われており、非定型うつ病に対する報告はない。非定型うつ病はうつ病と双極性障害のどちらに属するのかは結論が出ていない状態であり、光トポグラフィーによる波形の特徴はこの議論の結論に一つの方向性を示すことができた。非定型うつ病はうつ病に近いと光トポグラフィーの診断上は判断される可能性が示唆された。日本では非定型うつ病に対して、明確な治療薬と治療法が確立していない状態であり、非定型うつは双極性障害の前段階や亜型ではなく、うつ病として治療法の確立が必要かもしれない。

研究成果の概要(英文)：Optical topography is a non-invasive device with high resolution for imaging hemodynamic changes to assess brain function, using near-infrared spectroscopy (NIRS). In Japan, the cost of this technique can be covered by healthcare insurance for differentiating depressive symptoms. Although atypical depression is often seen in psychosomatic clinics and known to have a relationship with other physiological disorders, such as metabolic syndrome and other physical conditions, NIRS findings are limited to understanding the neurophysiological aspects of atypical depression. In this paper, we address the possible role of NIRS diagnostic accuracy for depression and show cases of NIRS diagnosis in atypical depression. This article could help psychosomatic medicine practitioners when debating the similarities and differences between depressions in psychosomatic illness.

研究分野：心療内科

キーワード：非定型うつ 双極性障害 光トポグラフィー

## 1. 研究開始当初の背景

光トポグラフィー (NIRS: Near-infrared spectroscopy) は血液動態のイメージを使って脳機能を評価する非侵襲的で比較的小型の装置である。この装置は 1977 年に Jöbsis が組織構造の評価目的で初めて紹介したものである。NIRS は近赤外光を利用して酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビン、総ヘモグロビンの濃度により脳機能を評価するものである。NIRS は fMRI、PET、SPECT といった画像検査と同様の脳皮質のパターンを高解像度で示すことができる。NIRS は日本のメンタルヘルスの分野ではあまりなじみがなかったが、2009 年に厚生労働省により診断に対する保険適応となってから広く知られるようになった。うつ状態を呈する患者の診断において、うつ病か双極性障害かを鑑別するために 2014 年より保険適応になっている。そのため、多くの精神科病院や大学病院では NIRS を診断目的および研究目的として購入した。

うつ病は 2004 年時には世界の疾病負荷 3 位であり、2030 年には 1 位になると予想されている。うつ病は精神疾患ではあるが、メタボリック症候群や糖尿病といった身体疾患との結びつきもある。うつ病には小分類が複数存在するが、その中でも非定型うつ病は、特に生活習慣との結びつきが強いと言われており、内科医や一般医も合併症に注意しなければならない。アメリカ精神医学会の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5) によると非定型うつ病は、気分の反応性があり、さらに過食、過眠、四肢のだるさ、対人関係の過敏性の症状のなかから最低 2 症状あるものと定義されている。これらのなかで、過食は直接生活習慣と関連している。心療内科医は身体疾患と精神疾患を同時に取り扱う。そのため NIRS による非定型うつ病の診断は診断と治療を手助けするものとなろう。さらに精神疾患の診断は基本的に患者の主観的な訴えと客観的に観察された所見による。それゆえ、NIRS により診断は診療をより効率化すると考える。先行研究で我々はベックうつ病尺度と NIRS による、うつ病の診断正確性の向上について報告している。これらは内科医および精神科医の両者にとって有意義であると考えられる。さらに、うつ病の亜型診断および双極性障害の鑑別診断は専門医でも難しい場合があり、診断精度の向上が望まれている。

先行研究では非定型うつ病と双極性障害 II 型のオーバーラップが指摘されている。非定型うつ病の診断基準は双極性障害 II 型の診断基準に合致することもある。そのため非定型うつ病と双極性障害の違いは曖昧であり、非定型うつ病の NIRS 画像を報告した研究は見当たらない。メラニコリックタイプのうつ病、非定型うつ病、双極性障害の NIRS 画像の比較は臨床的に重要である。

## 2. 研究の目的

本研究ではうつ病診断における NIRS の有用性の評価および、メラニコリックタイプのうつ病、非定型うつ病、双極性障害の NIRS 画像の比較を臨床的な症状を交えながら行った。

## 3. 研究の方法

2015 年から 2017 年までに東邦大学医学部心療内科を受診した 57 名のうつ病、双極性障害の患者データを抽出して行った。診断は心療内科を専門とする臨床医により行われ、Beck Depression Inventory (BDI)-II と NIRS による評価が行われた。16 人はデータの不備により除外された。最終的に 41 人 (平均年齢 43.4 歳 標準偏差 14.1 歳 男 24 名 女 17 名) の解析を行った。抽出されたデータは全て DSM-5 の診断基準を評価基準として 2 人の精神科・心療内科を専門とする医師により再確認された。評価者は診断時に NIRS のデータからは盲検化されていた。統計学的手段としては、まず BDI-II の低値と高値により別々に記述的に評価した。低値と高値は先行研究を参考にしてうつ質問紙の Yoden index に従い分割された。うつ病診断の正確度は centroid value で行われた。診断の正確性は area under the curve (AUC) 分析により行われた。全ての解析は EZR により行われた。統計学的な有意差は 0.05 以下 (両側検定) と定義した。連続変数に対しては t 検定を行い、カテゴリカル変数に対してはフィッシャーの正確検定が行われた。

メラニコリックなうつ病、非定型うつ病、双極性障害 II 型の 3 症例の NIRS 比較を行った。それぞれの症例は Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) と DSM に基づく構造化面接により診断されており、その後 DSM-5 の診断基準を評価基準として 2 人の精神科・心療内科を専門とする医師により再確認された。評価者は診断時に NIRS のデータからは盲検化されていた。研究の説明と NIRS 手技について全ての参加者から承認をとっている。研究はヘルシンキ宣言に基づき東邦大学医学部の倫理委員会の承認後に行われた。

研究に使用された NIRS の装置は 52 個のチャンネルを持つ日立製 (ETG-one 4000; Hitachi Medical, Tokyo, Japan)。使用された近赤外線は 695 と 830nm であった。18 個のチャンネルを前頭皮質野、36 個が側頭野に置かれた。機械のセッティングは先行研究に従い、同様に行われた。被験者は静かな心地よい部屋に座り、臨床検査技師の指示に従い必要な課題を行った。課題は前課題 (30 秒)、VFT (60 秒)、後課題 (70 秒) からなるものである。頭部の動きから生じるノイズの判断は 3 名の臨床検査技師が独立して行った。うつ病の診断は integral value と centroid

value により行われた。うつ病とうつ病でない状態の診断の閾値は前頭皮質野の centroid value が 54 秒に置かれた。この閾値を採択することで 75% が診断できるとされている。

#### 4 . 研究成果

41 人の参加者の BDI-II の値、NIRS centroid value、および NIRS integral value は 29.8(標準偏差 12.6、52.8 (標準偏差 11.3),67.3 (標準偏差 62.2)であった。BDI が 26 点を堺に高値 (n = 24) と低値 (n = 17) の 2 群に分けられた。2 群の特徴を表 1 に示す。

Table 1. Characteristics between BDI low and high group (n = 41)

	low score(n = 17)	high score(n = 24)	p value
Gender			0.21
male	12	12	
female	5	12	
Age	42.7 ± 12.8	44.8 ± 15.2	0.78
Disease duration (months)	41.2 ± 52.5	17.5 ± 29.3	0.07
Depressive Disorders	15	15	0.08
Bipolar and Related Disord	2	9	

BDI. Beck depression inventory II. Two-tailed t-tests were used to compare the mean differences. For categorical variables, Fisher's exact tests or proportion tests were used.

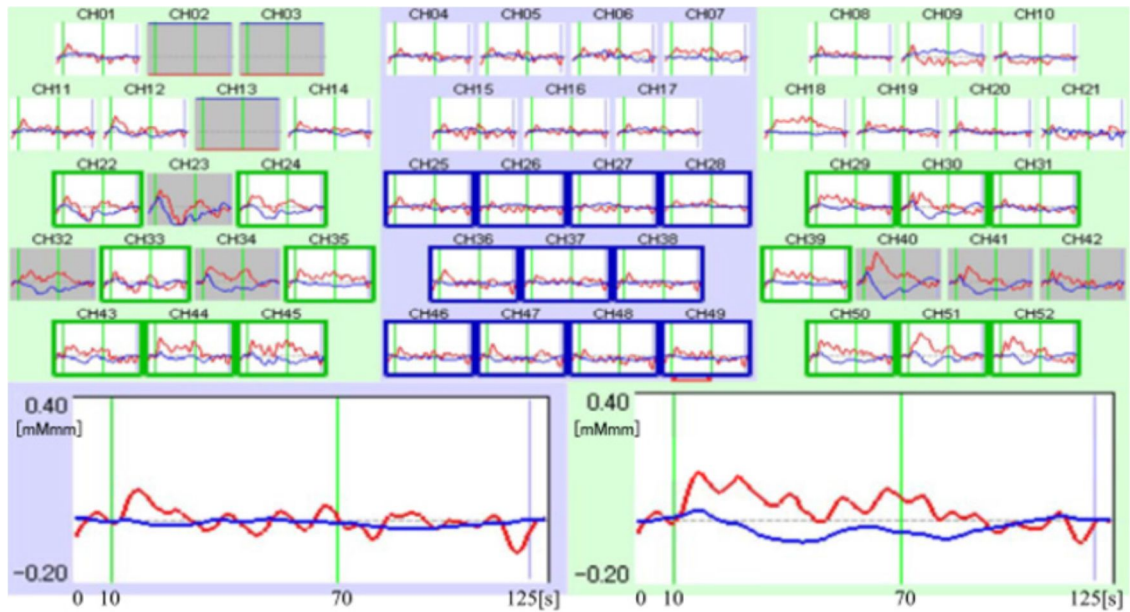
診断の正確性の比較を表2に示す。

Table 2. Comparison of diagnostic accuracy between BDI-II and BDI-II with NIRS

	Cutoff value (Youden index)	Sensitivity	Specificity	Area under the ROC curve	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
BDI-II (n = 41)	26.0	81.8	50.0	0.59	1.63	0.61
NIRS centroid value (n = 41)	55.1	72.7	70.0	0.69	2.42	0.41
NIRS centroid value in BDI-II low score (n = 17)	55.1	100.0	73.3	0.83	3.74	0.00
NIRS centroid value in BDI-II high score (n = 24)	53.8	66.7	66.7	0.63	2.00	0.50

BDI-IIにNIRSを追加した場合の方が診断の正確性が上昇する可能性を示した。

非定型うつ病のNIRSのイメージを以下に示す。双極性障害II型と比較してメランコリックなうつ病のパターンに近いイメージが得られた。



### まとめ

本研究では光トポグラフィーによるうつ病の診断への正確性への検討を、うつ病、非定型うつ病、双極性障害の例を交えて検討した。軽症のうつ病に対しての光トポグラフィーの診断の可能性と非定型うつ病の波形の特徴について報告した。

### <引用文献>

Near-Infrared Spectroscopy In atypical Depression: A Diagnostic Possibility.  
 Takeaki Takeuchi, Kazuaki Hashimoto, Masahiro Hashizume. Biomedical Journal of Scientific & Technical Research 19(3) 2019年7月

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeaki Takeuchi, Kazuaki Hashimoto, Masahiro Hashizume	4. 巻 19
2. 論文標題 Near-Infrared Spectroscopy In atypical Depression: A Diagnostic Possibility	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Journal of Scientific & Technical Research	6. 最初と最後の頁 14337-14344
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.26717/BJSTR.2019.19.003303	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takeaki Takeuchi
2. 発表標題 The Role of Occupational Physicians in Mental Health, With a Focus on Typical and Atypical Depression
3. 学会等名 The 18th Congress of the Asian college of Psychosomatic Medicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内武昭, 橋本和明, 井原一成, 田中耕 郎, 大淵修一, 平野浩彦, 藤原佳典, 河合恒, 小島基永, 端詰勝敬
2. 発表標題 高齢者のうつと食事の関連：定型、非定型の観点から
3. 学会等名 第22回日本心療内科学会総会・学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹内武昭
2. 発表標題 職場におけるメンタルヘルス対策：うつ病を中心に
3. 学会等名 第24回東京都医師会・帝京大学医師会 産業医研修会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeaki Takeuchi, Kazuaki Hashimoto, Kazushige Ihara, Shuichi Obuchi, Hirohiko Hirano, Yoshinori Fujiwara, Hisashi
2. 発表標題 Characteristics of eating behavior among people with typical and atypical depression
3. 学会等名 25th world congress of the international college of psychosomatic medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野村 恭子 (Nomura Kyoko)  (40365987)	秋田大学・医学系研究科・教授  (11401)	
研究分担者	中尾 睦宏 (Nakao Mitsuhiro)  (80282614)	国際医療福祉大学・医学部・教授  (32206)	