

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870183

研究課題名(和文)身体活動時系列に基づく双極性障害の病相転移時期の予測技術の開発

研究課題名(英文)Towards an early detection of clinical phase transitions in bipolar disorder based on spontaneous physical activity

研究代表者

中村 亨(nakamura, toru)

東京大学・教育学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80419473

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):躁病相とうつ病相を繰り返す双極性障害における各病相の客観的評価、および病相転移時期の予測に関する基盤技術の確立を目的に、双極性障害患者の身体活動、自覚症状の超長期連続計測(>6カ月)を行い、疾患の病態変化に伴う行動変容を記述する客観的・定量的かつ頑健な行動指標の開発を行った。さらには、開発した行動指標が持つ病相変化の予測可能性を検証した。これらの結果は、連続計測可能な身体活動から双極性障害の日常生活下での病態モニタリング、さらには病態変化や発症予測が客観的・定量的に行える可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文): In order to establish the objective method capable of evaluating pathological states and detecting a timing of the clinical phase transition (e.g. from depression to mania) in bipolar disorder, we measured intensive longitudinal data (> 6 months) of spontaneous physical activity and self-reported symptoms in patients with bipolar disorder and then developed the psycho-behavioral index characterizing behavioral alterations associated with the pathological states of the disease. Furthermore, we verified its predictability of the timing of phase transitions. These results suggest the possibility of continuous monitoring of pathological states in BP in daily life, together with the detection of the timing of pathological phase transitions and/or onset of the disease.

研究分野：生体情報工学

キーワード：双極性障害 身体活動 病相転移予測 心身の健康 精神疾患

1. 研究開始当初の背景

(1) 躁病相とうつ病相を繰り返す双極性障害(躁うつ病)の臨床場面において、正確な病相・病態把握、さらには、うつ病相から躁病相への変化等の「病相転移」のタイミングを予測することが重要である。しかしながら、精神疾患の客観的・定量的な病態(病相)把握はもとより、その客観的診断方法ですら十分に確立されていない。

(2) 多くの精神疾患に行動異常が見られることから、我々は、日常生活下での身体活動の連続計測を行い、そこに特徴的な統計則(行動組織化則; 研究の方法(2)参照)が存在することを報告した[1, 2]。さらに統計則のパラメータの変化が、うつ病における寡動性の精神行動異常(長期間にわたる休息時間の系統的増加により、身体活動の間欠性が増大したパターン)を反映する可能性を示した。これらは、身体活動の客観的行動指標の評価により、日常生活下での気分障害(特に、うつ病の抑うつ状態)を客観的に評価可能であることを意味する。

(3) 躁・うつ状態を高頻度で繰り返す急速交代型の双極性障害患者の超長期連続身体活動計測(>6ヶ月)を開始し、病相転移期間を含む身体活動と主観的気分の連続記録に成功した(図1)。予備結果として、双極性障害においてもうつ病相では、寡動性の精神行動異常を示し、(軽)躁病相では、反対に過動性を示すことを確認した。さらに、病相転移前に予兆的な身体活動の変化と主観的気分の大きな変動傾向(不安定化)が観察されることから、申請者らが開発した解析手法により、双極性障害の病相の客観的評価と病相転移時期の予測が可能ではないかとの発想に至った。

2. 研究の目的

二大精神疾患の一つである双極性障害における躁・うつ病相の客観的評価、および「病相転移」時期の予測に関する基盤技術の確立を目的とする。双極性障害患者を対象とした身体活動、気分・身体症状の超長期連続計測(>6カ月)を行い、疾患の病態変化に伴う行動変調を記述する客観的・定量的かつ頑健な行動指標を開発・同定する。さらに、開発指標が持つ病態変化の予測可能性を検証し、臨床的エビデンスを伴った気分障害の新たな客観的評価・予測工学技術を確立する。

3. 研究の方法

(1) 急速交代型の双極性障害患者(述べ13人)および健康成人(述べ7人)を対象に、身体活動と主観的気分の超長期連続計測(>6ヶ月)を行った。気分は、数値的評価スケールにより評価した。「絶不調」から「絶好調」を両端とした直線を11段階に目盛りで区切り、就寝前にその日の気分に相当する目

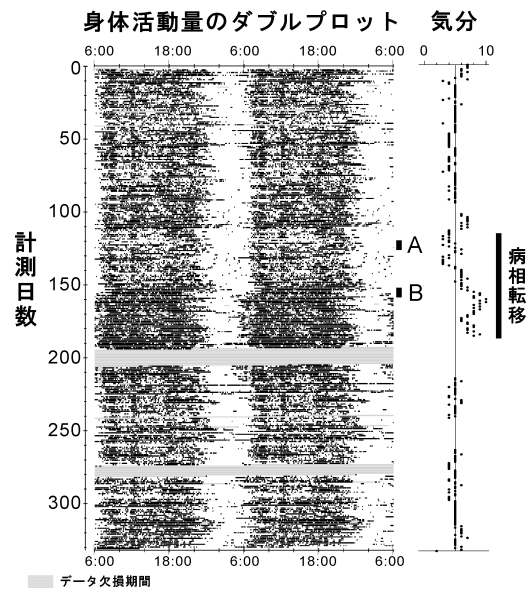


図1: 身体活動と主観的気分の超長期連続計測データ。

盛りに印をつけてもらうことで行った(0から10までで数値化)。

(2) 考案した行動組織化解析法によりうつ病相と軽躁病相における行動組織化則の違いについて検討した。行動組織化解析は、日常生活下の身体活動に休息と活動がどのような統計特性に従って編み込まれているのかを特徴付ける解析法である。身体活動量がある閾値(例えば、平均活動量)より連続して下回っている時間を「休息期間」(低活動もしくは無動が継続する期間)、反対に連続して上回っている時間を「活動期間」(高活動が継続する期間)と定義する。身体活動時系列を休息状態と活動状態とに二値化し、それぞれの連続継続時間の累積分布(生存時間分布とも呼ばれる)を導出することによって、両継続期間の統計的特性を明らかにする手法である。導出される分布パラメータ(行動指標)と主観的気分・臨床評価指標の経時的変化との共変関係を明らかにすることにより、双極性障害の病相の客観的判別の可能性とその臨床的妥当性を評価する。

(3) 病相転移の直前に、兆候となりうる身体活動の変調が存在するかどうかを検証する。先行研究[3]に基づき、開発指標の病相転移近傍でのゆらぎの動特性(相関係数、分散など)を評価する。これにより、客観的行動指標に基づく病相転移予測技術の確立を図る。

(4) 一方、時間解像度の高い評価手法の確立を目的に、健康人および大うつ病性障害患者の日内の自覚症状変動を Ecological Momentary Assessment により計測し、同時計測された身体活動パターンとの共変性を明らかにする。間欠性を反映する局所統計量

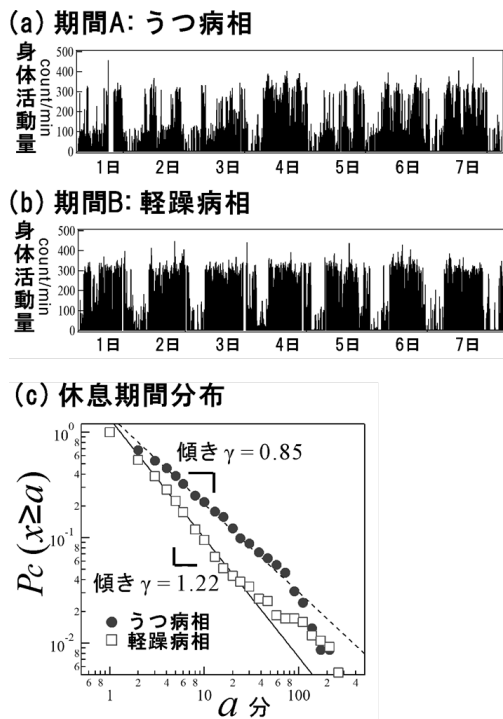


図2：うつ病相および軽躁病相における身体活動時系列と病相による行動組織化則の変化。

(平均値、歪度など)と主観的気分との共変関係をマルチレベルモデリングにより検討する。これにより、連続モニタリング可能な身体活動データから日内の気分の変動が推定可能かどうかを検討する。

4. 研究成果

(1) 病相転移時期を含む身体活動および気分データを得た。図1に急速交代型の双極性障害患者(型、40代男性)から得た約1年間の連続身体活動時系列と主観的気分スコアの経時データを示す。身体活動時系列は、48時間毎の身体活動データを順に並べて表示するダブルプロットアクトグラムで表示してある。ただし、データは、表示の都合上、閾値により休息期間(白色で示した期間)と活動期間(黒色で示した期間)に二値化して表示してある。計測開始から約115日目から140日目にかけて、継続した気分スコアの低下と身体活動時系列における休息期間の増加が確認される。さらに、それに引き続く、急激な気分スコアの上昇(約160日付近でピーク)と活動期間(黒色の箇所)の増加が確認される。この気分と身体活動の同時変化は、大うつ病エピソードから軽躁病エピソードへの病相転移と考えられる。

(2) 図2に各病相における一週間の身体活動時系列を示した。うつ病相と考えられる期間内の身体活動では(図1中のラベルAの期間:120-126日)、不規則な時間間隔で発生するバースト状の変動(間欠性の増大)が見られる(図2(a))。一方、軽躁病相における

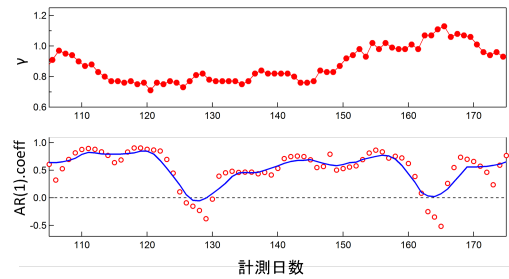


図3：病相転移時期における行動指標の変動特性に変化。(上)、(下)自己相関係数の変動時系列。

身体活動時系列(図1のラベルBの期間:152-158日)では、うつ病相でみられた間欠的なバースト状の変動が減少し、日中の身体活動は比較的高い活動レベルで維持されている(図2(b))。

(3) 図2(c)は期間AとBの身体活動時系列より求めた休息期間の累積分布である。休息期間分布はともに、約2分から60分にわたり、べき乗分布に従う $P(x > a) = Aa^{-\gamma}$ 。また、べき指数は期間Aでは0.85、期間Bでは1.22であり、軽躁病相ではうつ病相より顕著に高い値を示す。このことは、軽躁病相においては、うつ病相と比較して、休息期間の持続性が低下したことを意味する。

(4) 行動指標を連続的に推定した結果(図3上)、気分スコアとの有意な正の相関が確認できた(相関係数は0.65)。このことは、身体活動のモニタリングにより病相・病態の変化を連続に捉えることが可能であることを意味する。

(5) 病相転移近傍における行動指標の変動特性を検討した。自己相関係数を1次の自己回帰モデルにより経時的に推定したところ、うつ病相から軽躁病相へ遷移する過程において、ゆらぎの自己相関の上昇が確認できた(図3下)。これは、臨界減速と呼ばれる現象と類似し、病相変化の兆候として有用である可能性を示唆する。

(6) 日内の自覚症状の記録データと対応する局所の身体活動データとの共変性をマルチレベルモデルにより検討した。健常人、うつ病患者ともに、身体活動の間欠性を反映する統計量(平均活動量と歪度)が日内の抑うつ気分の上昇と有意な共変関係にあることを確認した。さらに、うつ病患者において個人適合化モデルを構築したところ、モデル構築に使用していない評価データにおいて、身体活動の統計指標のみから有意に抑うつ気分が推定可能であることを確認した。

(7) これらは、客観的かつ連続計測可能な身体活動から日常生活下の抑うつ気分を連続的に評価することが可能であることを意味し、双極性障害をはじめとする精神疾患の客観的かつ定量的な病態モニタリング、さらには病態変化や発症予測に寄与すると考えられる。

<引用文献>

1. Nakamura, T., et al., *Of mice and men-universality and breakdown of behavioral organization*. PLoS One, 2008. **3**(4): p. e2050.
2. Nakamura, T., et al., *Universal scaling law in human behavioral organization*. Phys Rev Lett, 2007. **99**(13): p. 138103.
3. Scheffer, M., et al., *Early-warning signals for critical transitions*. Nature, 2009. **461**(7260): p. 53-9.

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 4 件)

J. Kim, T. Nakamura, H. Kikuchi, T. Sasaki, Y. Yamamoto, Co-variation of depressive mood and locomotor dynamics evaluated by ecological momentary assessment in healthy humans, PLoS ONE, 8(9), e74979-1-12, 2013. 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0074979

中村亨, 山本義春, 自発的身体活動の生成機序と精神疾患における破綻原理の解明, 日本神経回路学会誌, 20(3), 123-134, 2013. 査読無
DOI: 10.3902/jnns.20.123

中村亨, 武井邦夫, 種市摂子, 金鎮赫, 佐々木司, 山本義春, 潜在する双極性障害を見つけるために 行動解析の観点から, 精神科, 22(6), 599-604, 2013. 査読無

T. Nakamura, K. Takei, S. Taneichi, J. Kim, T. Sasaki, Y. Yamamoto, Intermittent locomotor dynamics and its transitions in bipolar disorder, Proceedings of ICNF 2013, 1-4, 2013. 査読無
DOI: 10.1109/ICNF.2013.6578924

[学会発表](計 10 件)

中村亨, 精神疾患における行動制御系の破綻原理の機序解明に向けて, 第 78 回形の科学シンポジウム, 2014 年 11 月 22 日 ~ 2014 年 11 月 24 日, 佐賀大学(佐賀県、佐賀市)。

中村亨, 連続行動モニタリング情報に基づく精神疾患の早期発見技術の開発, ライフエンジニアリング部門シンポジウム,

2014 年 09 月 17 日 ~ 2014 年 09 月 19 日, 金沢大学(石川県、金沢市)。

中村亨, Health Informatics(健康情報学): 日常生活の健康関連行動の連続モニタリングと計測データの利活用, 第 37 回日本神経科学大会, 2014 年 09 月 11 日 ~ 2014 年 09 月 13 日, パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)。

金鎮赫, 大うつ病性障害における自発的身体活動に基づく抑うつ気分の連続評価法の開発, 第 53 回日本生体医工学会, 2014 年 06 月 24 日 ~ 2014 年 06 月 26 日, 仙台国際センター(宮城県、仙台市)。

金鎮赫, 大うつ病性障害患者における不安・抑うつ気分と身体活動度の実時間モニタリングとその関係, 第 6 回日本不安障害学会学術大会, 2014 年 02 月 01 日 ~ 2014 年 02 月 02 日, 東京大学(東京都、文京区)。

張娜, EMAによる自覚症状、睡眠、身体活動量の関係に関する探索的研究, 第 6 回日本不安障害学会学術大会, 2014 年 02 月 01 日 ~ 2014 年 02 月 02 日, 東京大学(東京、文京区)。

中村亨, 自発的身体活動に基づく双極性障害の病相変化の客観的評価とその予測, 第 6 回日本不安障害学会学術大会, 2014 年 02 月 01 日 ~ 2014 年 02 月 02 日, 東京大学(東京、文京区)。

中村亨, 精神疾患における行動制御系のゆらぎ, 続日本ゆらぎ現象研究会, 2014 年 01 月 12 日 ~ 2014 年 01 月 12 日, 東京工業大学(神奈川県、横浜市)。

T. Nakamura, Intermittent Locomotor Dynamics and Its Transitions in Bipolar Disorder, The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2013 年 07 月 03 日 ~ 2013 年 07 月 07 日, Osaka International Convention Center (Osaka, Japan)。

T. Nakamura, Intermittent locomotor dynamics and its transitions in bipolar disorder, 22nd Int. Conf. on Noise and Fluctuations, 2013 年 06 月 24 日 ~ 2013 年 06 月 28 日, Montpellier (France)。

[図書](計 1 件)

中村亨, 武井邦夫, 種市摂子, 金鎮赫, 佐々木司, 山本義春, 不安障害と双極性障害, 日本評論社, 179-195, 2013。

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・特任准教授

研究者番号：80419473