



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	アクチグラフィを用いた双極性障害患者における概日リズムに関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	北川, 寛
Description	配架番号 : 2376
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12997号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70397
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kan_Kitagawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 北川 寛

学 位 論 文 題 名

アクチグラフィを用いた双極性障害患者における概日リズムに関する研究
(Studies on actigraphic assessment of circadian rhythm in bipolar disorder patients)

【背景と目的】双極性障害はうつ病エピソードのみならず躁病エピソードや軽躁病エピソードを呈する精神疾患である。生涯有病率はⅠ型が0.6%、Ⅱ型が0.4%とされ、治療を行ってもなお1年で37%が再発することが報告されており、再発率の高さが問題となる。

双極性障害において睡眠障害が中核的特徴と言え、米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)においても診断基準の一項目としてあげられている。また、睡眠と覚醒に強い影響を与える概日リズムに関しても、双極性障害において異常が指摘されており、概日リズムの調節因子の一つである社会的リズムの乱れが病相の再発リスクであるといった報告もあるなど、双極性障害の臨床経過において概日リズム障害を適切に評価することが重要と考えられている。

双極性障害における概日リズム障害を長期的に検討したものは Seleem らによる Composite Scale of Morningness(概日リズムの指標として、個人の活動が朝型か夜型かを評価する質問紙)を用いた研究しかない。アクチグラフィなど客観的指標を用いたものは数週程度の短期的なものしか存在せず、双極性障害における概日リズム障害が trait marker なのか、state maker なのかは依然として結論が出ていない。また、その病態に関しては双極性障害における光感受性の亢進や時計遺伝子の異常などが指摘されているが、依然として十分には解明されていない。

以上のことを踏まえて、本研究では双極性障害における概日リズム障害について明らかにすることを目的とし、第一章では気分障害患者における長期的（1年間）概日リズムの検討を行い、第二章ではより短期的（2週間）データを用いたうえで概日リズムに影響する季節や社会的因子の影響を考慮した検討を行った。更に第三章では概日リズムのもっとも強力な同調因子である曝露光量も交えた検討を行った。

第一章：気分障害患者における長期的（1年間）概日リズムの検討

【対象と方法】北海道大学病院精神科神経科または協力病院に通院中で米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル第4版新訂版(DSM-IV-TR)で双極性障害ないし大うつ病性障害と診断された18～65歳の患者のうち文章同意の得られたもののうち、除外基準に該当したものを除いた双極性障害(bipolar disorder: BD)患者9名、大うつ病性障害(major depressive disorder: MDD)患者7名を対象とした。健常対照(healthy control: HC)者は精神疾患に罹患したことのないものとし、患者群と年齢性別を一致させた14名を対象とした。

全被験者に対して1年にわたりアクチグラフィによる活動量データの計測を行い、得られた活動量データに対して non-parametric circadian rhythm analysis (以下 NPCRA) を行い、概日リズムの指標として①Interdaily stability (IS: リズムの安定性の指標)、②Intradaily variability (IV: リズムの断片化の指標)、③Most active 10-hour period (M10: 最も活動的な10時間)の平均活動量 M10 avg、④M10 start (M10の開始時刻)、⑤Least active 5-hour period (L5: 最も活動量が少ない5時間)の平均活動量 L5 avg、⑥

L5 start (L5 の開始時刻)、⑦Relative amplitude (RA: 概日リズムの相対振幅) を求め、群間比較を行った。

【結果】概日リズムの不安定性を示す IS は群間で有意差を認め ($\chi^2=7.48$; $df=2$, $p=0.02$)、多重比較では BD 群が HC 群より有意に低値であり ($p<0.01$)、MDD 群と比較しても低値の傾向を示した ($p=0.09$)。活動相の位相を示す M10 start は群間で有意差を認めた ($\chi^2=8.46$; $df=2$, $p=0.01$)。多重比較では BD 群が HC 群より有意に M10 start が遅かった ($p<0.01$)。

【考察】BD における概日リズムの不安定性と活動相の位相後退が 1 年という長期的データでも認められることが示されたが、1 年という長期にわたる測定は実臨床では現実的とはいえないほか、季節による変動や就労など様々な要素が絡んでいる可能性が否定できないため、次章ではこれらの点に考慮した検討を行うこととした。

第二章：気分障害患者における短期的 (2 週間) 概日リズムの検討

【対象と方法】第一章で得られた活動量データに対して春、夏、秋、冬の各季節について、2 週間毎の概日リズム指標を繰り返し算出し、群と季節の効果について検討した。まず、社会的因子の影響を考慮しない解析を行い、続いて社会的因子の影響を排除する目的で、就労・就学期間を除外した解析を行った。

【結果】社会的因子の影響を除外した結果、BD 群 8 名、MDD 群 6 名が解析の対象となった。IS は群に有意な主効果を認め、BD 群が MDD 群より有意に低値であった ($F(1, 12.5)=6.49$, $p=0.02$)。季節に有意な主効果は認めず ($F(3, 215)=1.95$, $p=0.12$)、群と季節の交互作用も有意ではなかった ($F(3, 215)=1.70$, $p=0.16$)。その他の指標で群に有意な主効果を認めたものはなかった。

【考察】2 週間という短期間での評価でも BD 群が MDD 群より概日リズムが不安定であること、全季節を通して不安定性が持続することが示唆された。実臨床において就労・就学ができない双極性障害患者と大うつ病性障害患者との鑑別に IS が有用であることが示唆された。

第三章：気分障害患者における曝露光量と概日リズムに関する検討

【対象と方法】第二章で得られた概日リズム指標と同時に、対応する各期間の積算照度を算出し、概日リズムに与える群と照度の高低の効果について検討した。第二章同様に、まず、社会的因子の影響を考慮しない解析を行い、続いて社会的因子の影響を排除する目的で、就労・就学期間を除外した解析を行った。

【結果】IS は群に有意な主効果を認め ($F(1, 6.0)=5.98$, $p=0.03$)、積算照度の有意な主効果、群と積算照度の有意な交互作用はみとめなかった (それぞれ、 $F(4, 214.6)=1.25$, $p=0.29$, $F(4, 214.6)=0.61$, $p=0.65$)。L5 avg は群に有意な主効果を認め ($F(1, 13.7)=5.01$, $p=0.04$)、積算照度に有意な主効果は認めなかった ($F(4, 217.3)=1.28$, $p=0.28$)、群と積算照度の有意な交互作用は認めなかった ($F(4, 217.3)=1.30$, $p=0.27$)。その他の指標で群に有意な主効果を認めたものはなかった。

【考察】双極性障害における概日リズムの不安定性は積算照度の高低の影響は受けない可能性が示唆された。休息相の活動量を示す L5 avg については、3 群間比較では HC 群と比較して MDD 群が、社会的因子を除外した 2 群間比較では BD 群と比較して MDD 群が低値となっており、MDD 群において睡眠中の体動や中途覚醒が少ないことが示唆された。

【結論】第一章、第二章の結果より、双極性障害における概日リズムの不安定性は全季節を通して長期に持続する trait marker であり、2 週間程のデータでも客観的に評価可能であることから、大うつ病性障害との鑑別の一助になりえることが示唆された。さらに、第三章より双極性障害における概日リズムの不安定性は外的要因への反応性 (光感受性の亢進) の問題ではなく、時計遺伝子など内的要因の問題に起因する可能性が示唆された。