



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_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 北川 寛

主査 教授 佐々木 秀直
審査担当者 副査 教授 生駒 一憲
副査 教授 田中 真樹
副査 教授 玉腰 暁子

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)

申請者は気分障害において1年間の概日リズムの異常、短期間(2週間)の概日リズムの異常、及び暴露光量と概日リズムとの相関について、アクチグラフィを用いて検討した。記録データは専用の解析ソフトを用いて各種指標として算出した。対象はDSM-IV-TRに基づいて診断された双極性障害患者9名、大うつ病性障害患者7名、及び年齢と性別を一致させた精神疾患に罹患したことのない健常対照者14名である。

審査にあたり、副査の生駒教授よりアクチグラフィを他の身体部位ではなく腕に装着することの妥当性、アクチグラフィのデータ処理法、本法で双極性障害に多い睡眠障害や再発・治療効果を捕らえられるのか、質問があった。申請者は、現状では腕時計型のアクチグラフィが最も簡便で普及している旨を回答した。データの処理においては目視で不適切なデータの確認・除外を行っており、睡眠障害の判定に関しては概日リズムの解析とは別の手法があるものの本研究では行っていないことを説明した。再発や治療効果に関しては定期的な病状評価を行っていないため捕らえられていないことを説明した。主査の佐々木教授より、各々の算出指標は日常生活において具体的にはどのような状態に対応するのか、1年間の被験期間を通じて被験者の病状は安定しているのか、再発例があるのか、概日リズムにおいては緯度や季節等により影響や気分障害に特徴的な変化について、1年間という検査期間で双極性障害に関する病態研究に役立つ結果は得られたのか、質問があった。申請者は、概日リズムの位相の変化は起床・就寝時刻の変化として現れることを説明した。期間中の病状の安定性に関しては一定しないため、今後の課題として症例数を増やし重症度の評価を分類した解析を行うことを説明した。緯度や季節が気分障害患者の概日リズムに与える影響はこれまでに明らかとなっていないが、緯度及び照度が双極性障害のリスクとされる発揚気質と関連しているとする先行研究があることを説明した。本研究により双極性障害における概日リズムの不安定性は季節の影響を受けない可能性が示唆されたことを説明した。副査の田中教授より、学位申請論文における文献リストの不備について、病相によってリズムが異なる可能性について、服薬による影響の、開始時の臨床スコアとの

相関、光刺激に対する過敏性の可能性と学位申請論文にある暴露光量と概日リズムに関する解析法とその結論の妥当性について、利き手と非利き手、着衣の影響、謝金の有無、ANOVAの混合モデルについて、質問があった。申請者は、文献リストの再確認を行う旨を回答した。病相がリズムに与える影響に関しては今後様々な重症度の症例を集め検討することを説明した。服薬の影響に関しては、いくつかの薬剤がリズムの位相に影響することが報告されているが、安定性への影響は明らかでなく今後の検討が必要であることを説明した。臨床スコアと概日リズム相関についてはサンプルサイズのために有意とならなかったことを説明した。光刺激に関しては位相に影響し、安定性には影響しない可能性が示唆されたことを説明した。利き手非利き手に関しては先行研究では差異を否定するものがあり本研究でも指定はしていないこと、着衣に関しては長袖により正確な照度の測定ができなくなる可能性があることを説明した。謝礼に関しては週 2000 円を期間中支払ったことを説明した。本研究では同一被験者で繰り返し測定していることから個人を変量効果とし季節と群を固定効果とした混合効果モデルを使用したことを説明した。副査の玉腰教授からは、双極性障害における概日リズムが不安定、位相後退が生じる生理メカニズム、被験者数の設定について、特に中間審査でも指摘されているが、対象者数が少ないことについて、初診時に双極性障害と大うつ病性障害では似たエピソードを生じることから、鑑別に概日リズムデータを利用するには別の研究デザインが必要と思われる、などの質問と指摘があった。申請者は、双極性障害における概日リズム障害には時計遺伝子の異常や光感受性の異常などの関与が考えられていることを説明した。被験者数の設定やデザインに関して、1 年間のデータのサンプルを増やすことの困難さや、北海道大学病院において初発の被験者を集める難しさがあるが、本研究より概日リズムの不安定性は季節の影響を受けず、2 週間の評価でも差が出ることが示唆されており、今後はこの点に着目した短期的な評価や環境や重症度を統制した検討を行う予定であること、多施設を交えた検討も必要と思われる旨を回答した。

いずれの質問についても、申請者は自らの研究結果と文献的考察を踏まえて、適切に回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位等も併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。