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［全文の要約］
Author(s)	北川, 寛
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2376 他
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/2115/70398
Type	doctoral thesis
File Information	Kan_Kitagawa_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

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)

２０１８年３月

北海道大学

北川　寛

学位論文（要約）

アクチグラフィを用いた
双極性障害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)

２０１８年３月

北海道大学

北川　寛

緒言

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。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）では、少なくとも1回以上の躁病エピソードを経験するものを双極Ⅰ型障害、軽躁病エピソード及びうつ病エピソードの両方を 1 回以上経験し躁病エピソードを経験したことのないものを双極Ⅱ型障害としており、生涯有病率はⅠ型が0.6%、Ⅱ型が0.4%と報告されている。双極性障害患者は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いるほか、発症後の人生のうちⅠ型で約47%、Ⅱ型で約54%の時間をいずれかの気分障害エピソードで過ごすことが報告されており、再発率の高さが問題となる。その他にも、経済的負担や介護者への負担、自殺のリスクなどの観点からも社会的損失は大きい。

一方、双極性障害において睡眠障害が高頻度に認められることは古くから知られており、うつ病相における過眠は23-78%、不眠は100%、躁病相における睡眠欲求の減少は 69-99%と報告されている。DSM-5 においても診断基準の一項目としてあげられており、睡眠障害は中核的特徴と考えられている。米国の大規模臨床試験 Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder（STEP-BD）から、睡眠障害の存在が抑うつ症状・躁症状の重症度、Quality of Life の低下と関連することが明らかとなったほか、寛解期における睡眠障害が病相の再発や認知機能障害と関連するといった報告もある。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は、双極性障害におけるメラトニン分泌の低下や位相の後退、寛解期における概日リズム睡眠覚醒障害の併存率の高さ、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がなされている。双極性障害の臨床経過においてこれらの障害がもつ役割は重要であり、概日リズム障害を適切に評価することは臨床上重要と考えられている。

概日リズムの評価には深部体温やメラトニン分泌の測定などが用いられるが、日常診療においては、より簡便な質問紙や行動記録表、睡眠日誌、アクチグラフィなどが有用である。アクチグラフィは加速度センサーにより連続的な活動量の測定ができる小型記録装置であり、活動量の変化のパターンから睡眠・覚醒の判定を行うことができる。従来、睡眠の評価にはポリソムノグラフィがゴールデンスタンダードであったが、アクチグラフィは、ポリソムノグラフィとの高い相関が報告されており、その簡便さ・侵襲性の低さから近年では様々な疾患における概日リズムや睡眠の評価に用いられている。

Robillard らは、アクチグラフィを用いて双極性障害患者と大うつ病性障害患者、健常者における睡眠覚醒リズムを比較し、双極性障害患者において睡眠相

の後退が有意に多かったことを報告しているほか、Takaesu らは寛解期の双極性障害患者と大うつ病性障害患者の睡眠日誌を比較し、概日リズム睡眠覚醒障害の存在が双極性障害の診断予測因子であると報告している。また、Duarte らは面接評価尺度である Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN) を用いて双極性障害及び大うつ病性障害両群のうつ病相・寛解期、健常対照群の概日リズムを比較検討した。その結果、双極性障害群ではうつ病相だけでなく寛解期においても健常対照群より BRIAN の得点が高く概日リズムの乱れが強かった。一方で、大うつ病性障害ではうつ病相のみでリズム障害を認め、寛解期では健常対照群と差がなかったと報告している。Seleem らの 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)を用いた研究では、双極性障害患者が他の精神障害や健常者と比較して夜型が多いという結果が得られた。同研究は双極性障害における概日リズム障害を数年にわたり長期的に検討しているものの主観的評価に留まり、アクチグラフィなど客観的指標を用いた概日リズム障害に関する検討は長くても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。

以上のことを踏まえて、本研究では双極性障害患者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、双極性障害患者、大うつ病性障害患者、健常対照者を対象に、1 年にわたりアクチグラフィを用いた客観的評価を行った。

まず第一章では長期的(1 年間)データを用いて双極性障害患者、大うつ病性障害患者、健常者患者における概日リズム指標を比較し、双極性障害患者における概日リズムの不安定性ならびにリズムの位相の後退が示唆された。次に、第二章ではより実臨床に即した短期的(2 週間)データを用いた検討を行った。概日リズムに影響を与えうる季節や就労・就学の影響も考慮して各群における概日リズムを検討した結果、季節や就労の影響を除外しても双極性障害では概日リズムが不安定であることが示唆された。さらに第三章では概日リズムへ強い影響をもつ曝露光量と概日リズム指標との関連についての検討も行い、双極性障害における概日リズムの不安定性はアクチグラフィで計測した照度の高低の影響を受けないことが示唆された。

本研究は双極性障害における概日リズム障害を、客観的指標を用いて長期的に検討した初めての研究である。

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 valiability（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、⑥L5 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った（p=0.02）。活動相の位相を示す M10 start は群間で有意差を認め（$\chi 2=8.46$; 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=0.02）。

【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。しかし 1 年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】社会的因子の考慮していない解析は第一章と同じ BD9 名、MDD7 名、HC14 名を対象に行った。IS は群に有意な主効果を認め(F(2, 27.1) = 4.54, p = 0.02)、季節に主効果は認めなかった（F(3, 560.6) = 0.32, p = 0.81)。また、群と季節に有意な交互作用を認めた（F(6, 560.6) = 3.77, p<0.01)。多重比較では夏に BD 群が HC 群より有意に低値となった（p = 0.04)。M10 start は群・季節ともに有意な主効果を認めず(それぞれ、F(2, 27.1) = 2.44, p = 0.11、F(3, 560.9) = 2.12, p = 0.10)。群と季節についても優位な交互作用は認めなかった（F(6, 560.8) = 1.82, p = 0.09)。

ついで、社会的因子を考慮した解析では、BD 群 8 名、MDD 群 6 名が対象となった。IS は群に有意な主効果を認め（F(1, 12.5)=6.49, p=0.02)、季節の主効果、群と季節の交互作用ともに有意ではなく(それぞれ、F(3, 215)=1.95, p=0.12、F(3, 215)=1.70, p=0.16)、全季節で BD 群が MDD 群より有意に低値となった。M10 start は群に有意な主効果を認めず（F(1, 12.0) = 1.23, p = 0.29)、季節に有意な主効果を認めた（F(3, 214.9) = 6.57, p<0.01)。群と季節の交互作用は有意ではなかった（F(3, 214.9) = 1.52, p = 0.21)。多重比較では冬が春、夏、秋より有意に後退していた（すべて p<0.01)。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】IS の解析結果より、BD における概日リズムの不安定性が季節の影響を受けないことが示唆された。また、社会的因子を考慮した解析から、2 週間という短期間の評価でも BD と MDD で IS に有意差が認められ、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 が有用である可能性が示唆された。

M10 start については、群間で有意差をみとめなかった。3 群間比較では季節にも有意な主効果を認めなかったが、2 群間比較では春夏秋に前進し冬に後退するという季節変動を認めた。群間差がつかなかったという結果は第一章において BD 群が他群より M10 start が後退していたという結果に反するが、症例数が少ないにも関わらず季節と群の二要因による検討を行ったことで群間差を検出できなくなってしまった可能性が否定できない。今後、更に症例数を増やした検討が望ましい。

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】社会的因子を考慮していない解析では、IS は群に有意な主効果を認め（F(2, 27.3) = 4.59, p = 0.02)、積算照度の主効果、群と積算照度の交互作用ともに有意ではなかった(それぞれ、F(4, 559.6) = 1.63, p = 0.16、F(8, 559.5) = 1.23, p = 0.28)。多重比較では BD 群が HC 群より有意に低値となった(p = 0.02)。

ついで、社会的因子を考慮した解析では、IS は群に有意な主効果を認め (F(1, 6.0)=5.98, p=0.03)、積算照度の主効果、群と積算照度の交互作用ともに有意ではなく（それぞれ、F(4, 214.6)=1.25, p=0.29、F(4, 214.6)=0.61, p=0.65)、全照度で BD 群が MDD 群より低値を示した。

【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。

結論

第一章の結果より、双極性障害における概日リズムの不安定性は長期に持続する trait marker である可能性が示唆された。また、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 2 週間程のデータでも客観的に評価可能であり、季節の影響をうけないこと、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、第三章の結果より、双極性障害における概日リズムの不安定性が生活環境下での光の影響をうけていないことが示され、このことから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）の問題のみではなく、時計遺伝子など内的要因の問題に起因する病態である可能性が示唆された。

なお、本研究の limitation としては対象患者数が少なく、双極性障害の型分類や薬剤の統制ができていない点や、長期的経過のなかで大うつ病性障害から双極性障害に診断変更となる症例が含まれている可能性も否定できない点が挙げられる。今後さらに症例数を増やした検討が必要である。