

39. うつ病の運動療法の客観的評価に関する研究

山本 義春

Key words : うつ病, 運動量, 自発的身体活動, 間欠性

東京大学 大学院教育学研究科
身体教育学コース

緒 言

うつ病を含む気分障害の早期診断・早期治療を含め, 効果的な対処・治療の重要性が強く認識されつつある。近年, 運動によりうつ病患者の抑うつ気分が改善されるとの研究報告から, 気分障害等の予防や治療に対する運動の効果が注目されている。しかしながら, 病態と運動との関連性やその治療・予防効果のエビデンスは未だ少ない。最近, 我々は, 日常生活における自発的身体活動の質的変化の定量化が精神疾患の客観的評価へ繋がるという考えに基づき, 精神行動異常の客観的かつ定量的行動指標の開発を行った。本研究では, 開発指標がうつ病の軽快・寛解過程を客観的・定量的に評価可能かどうか, さらに病態と日常生活下での運動量, および行動指標との関連性について検討を行った。

方法および結果

1. うつ病患者の寛解過程における運動と臨床評価指標の長期計測

うつ病の病態の改善と運動との関連を調べるため, 寛解過程における臨床評価指標と日常生活下での運動量・自発的身体活動を8週間に渡り経時的に計測した。本報告書では, 計測が終了した事例を詳細に検討した結果を報告する(被験者は30代女性, 計測開始時の病症については下記参照)。うつ病の重症度は, ハミルトンうつ病評価尺度(21-item Hamilton Depression Rating Scale: HAMD-21)¹⁾およびベック抑うつ評価尺度(Beck Depression Inventory: BDI)²⁾により評価した。日常生活における運動量(消費エネルギー)の評価には, 国際標準化身体活動質問紙環境尺(International Physical Activity Questionnaire Environmental Module: IPAQ-E)³⁾を用いた。HAMDは計測開始日から4週間毎, BDIとIPACは1週間毎に計測した(図1)。さらに, 日常生活下における詳細な身体活動の動的な特徴変化を捉えるため, 腕時計型加速度計であるアクチグラフによる自発的身体活動の連続計測を行った(図2)。

図1に示すように計測期間において, 被験者の病態は順調に改善した(計測開始時, 4週目, 8週目のHAMDのスコアは順に, 11, 5, 3と単調に減少。調査開始時は軽症のうつ病であり, 4週間後には臨床指標上は寛解している)(図1 a)。また, HAMDスコアの改善に伴い, BDIによる抑うつ気分得点も減少した(計測開始時は14, 計測終了時は3)(図1 b)。しかしながら, 計測開始から3週目の報告(計測開始から15日目から21日目の抑うつ気分に対応)において抑うつ気分の一時的な改善が認められた(得点は2)。病態の改善に伴い, 運動(主に歩行)による消費エネルギーも増加する傾向が確認された(図1 c)。特に, 抑うつ気分が安定かつ単調に改善し始めた6週目あたりから消費エネルギーの急激な増加がみられた。また, 計測開始から2週目での報告で, 一時的な運動量の増加が記録されたが, それに引き続き, 翌週に抑うつ気分の劇的な改善が見られた。

図2に自発的身体活動時系列をダブルプロットで表示した。図中で黒く濃い部分が高活動であった時間帯である。睡眠覚醒に関わる概日リズムの大きな変化は確認されなかった。

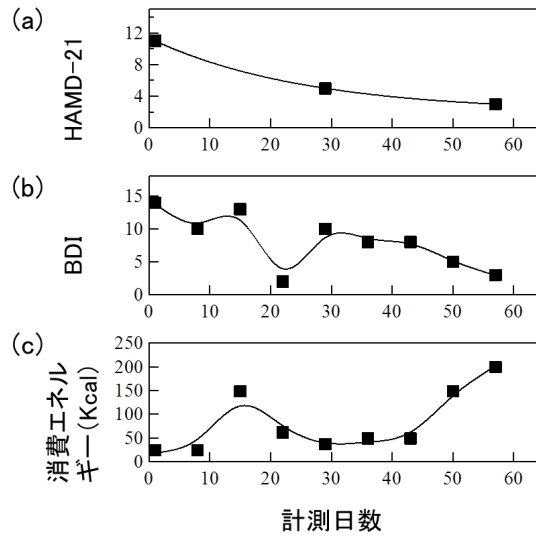


図1. うつ病の寛解過程における臨床指標および消費エネルギーの経時的変化.

(a) HAM-D21 項目のスコア, (b) BDI スコア, (c) IPAC による消費エネルギー. 図中の曲線は指数関数近似 (a) および平滑化スプラインによる近似 (b) (c)である.

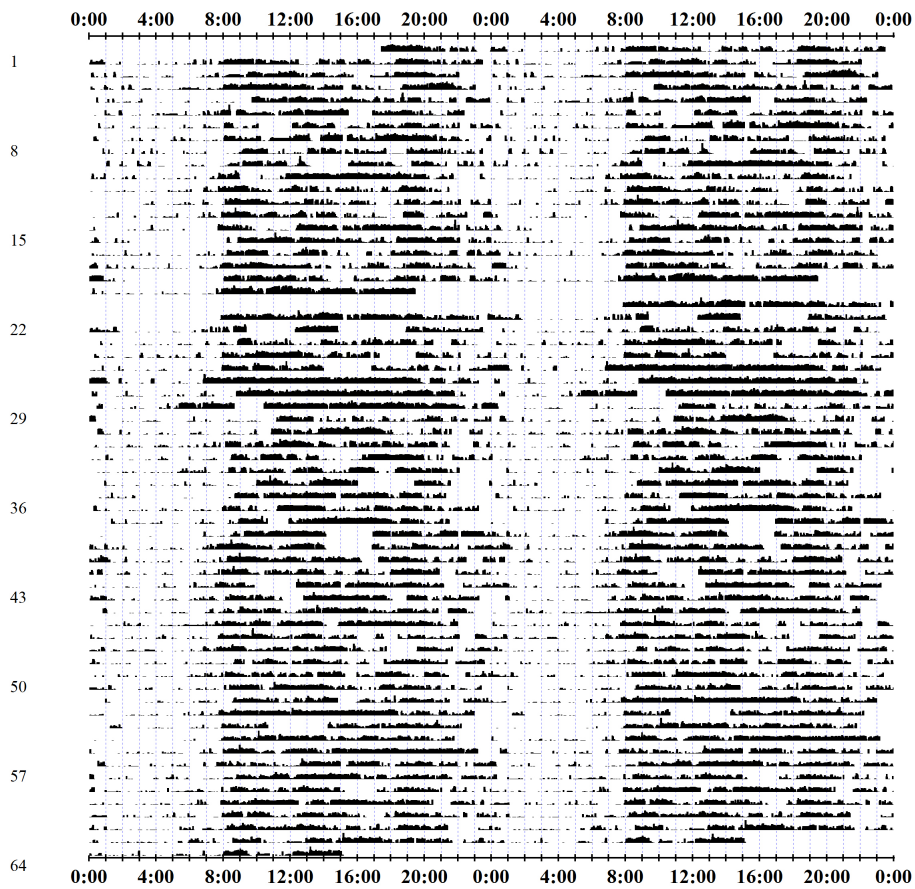


図2. うつ病の寛解過程における自発的身体活動時系列のダブルプロット.

2. 身体活動時系列の行動組織化指標の評価

身体活動時系列から算出される行動指標により、寛解過程の客観的かつ定量的評価および運動量との関連性を検討した。

近年、我々は、日常生活における自発的身体活動の質的变化の定量化が精神疾患の客観的評価へ繋がるという考えに基づき、精神行動異常の客観的かつ定量的臨床評価指標の開発を行った⁴⁾。それにより、自発行動の制御則とも言える“行動組織化則”の存在を報告するとともに、日常生活下の身体活動時系列データから様々な疾患における行動異常の特徴を抽出することに成功した^{4,5)}。本研究においても身体活動時系列の基本統計量および提案指標を評価した。

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。まず、身体活動時系列を休息と活動に分けるために、ある閾値を定め（例えば、平均活動量）、身体活動量がその閾値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、それぞれの継続期間の累積分布（生存時間分布とも呼ばれる）を導出し、その分布形状を検討することによって、休息と活動の背後に存在する制御則を同定する。閾値には、ゼロデータを除いた身体活動データの平均値（ノンゼロ平均）を用いるが、行動組織化解析は閾値の選択に対して頑健であることが示されている^{4,5)}。尚、本研究では、アクチグラフを外していた時間帯および睡眠区間のデータは解析から除外した。また、除外データ数が解析対象データの50%以上を占める期間では、指標の導出は行わなかった。

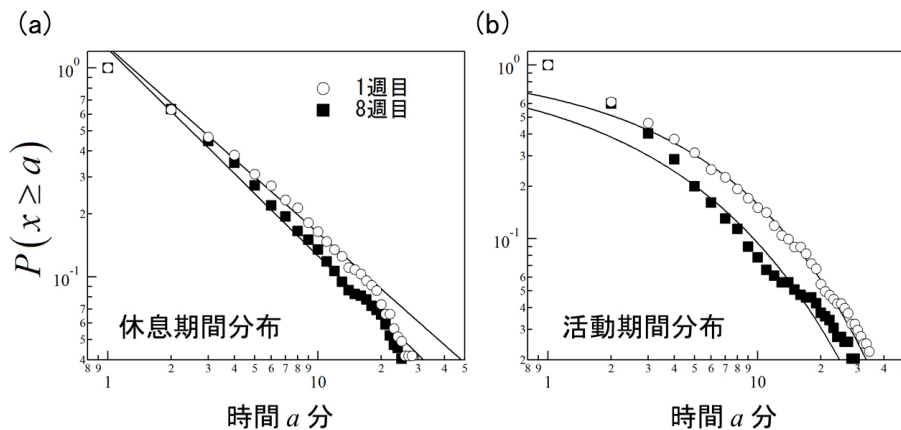


図3. 計測期間の1週目と8週目における行動組織化則の違い。

休息期間 (a) と活動期間 (b) はそれぞれ、べき乗分布および伸張型指数分布に従う。休息期間分布のべき指数 γ は $\gamma = 0.89$ (1週目), $\gamma = 0.99$ (8週目), 活動期間分布の伸張指数 β は, $\beta = 0.63$ (1週目), $\beta = 0.56$ (8週目)。

図3に、1週目と8週目の身体活動時系列から導出した休息期間分布 (図3 a) および活動期間分布 (図3 b) を両対数表示で示す。縦軸の値は身体活動の中に a 分以上の休息/活動が観測される確率を表し、休息/活動を始めてから新たな活動/休息を開始するまでにかかる時間が a 分以上である事象の発生頻度を表す。

休息期間分布はともに、両対数表示で直線性を持つ“べき乗”分布に従う (べき領域は、約2分から30分)。べき乗分布は、べき指数と呼ばれる一つの分布パラメータ γ (両対数表示での累積分布の傾き) によって特徴付けられるが、1週目と8週目はそれぞれ $\gamma = 0.89$, $\gamma = 0.99$ であり、寛解している8週目よりも1週目の方が休息期間の延長が系統的に多く見られることを意味する。先行研究において、大うつ病性障害および陰性症状を持つ統合失調症患者において (健常人と比較して) 休息期間が系統的に延長することを確認している^{4,6)}。

一方、活動期間は、指数分布の裾野が引き延ばされた形状を持つ伸張型指数分布で精度良くフィッティングできる。活動期間の持続性の増加に主に寄与する分布パラメータ β (伸張指数: 値の増大に従い持続性は低下) はそれぞれ $\beta = 0.63$ (1週目), $\beta = 0.56$ (8週目) であり、1週目と比較して8週目では持続性が増加する傾向が確認された (3分から50分をフィッティング)。

3. 行動指標および臨床指標の経時変化の比較

上記の行動組織化則指標および平均活動量、分散値を1週間毎の自発的身体活動時系列より導出し、それらの経時変化を検討した(3.5日ずつスライドし評価)。うつ症状の軽快・寛解に伴い休息期間分布パラメータ γ の増加が確認された(図4)。また、寛解後の消費エネルギーの急激な上昇に伴い(6週目以降)、分散値の低下が確認された。これらは症状の改善に伴い休息期間が系統的に短縮し安定な身体活動レベルを維持することが可能になった結果と考えられる。

一方、一過性に見られた3週目の消費エネルギーの増加および4週目の抑うつ気分の改善と共変する自発的身体活動の変化は、それぞれ平均活動量の低下と休息期間の延長、伸張指数 β の低下とべき指数 γ の上昇であった。前者は間欠性の増大(消費エネルギーは増加するが持続性がなく、休息が増加)、後者は抑うつ気分の改善に伴う間欠性の低下といった行動面の変化に対応すると考えられる。

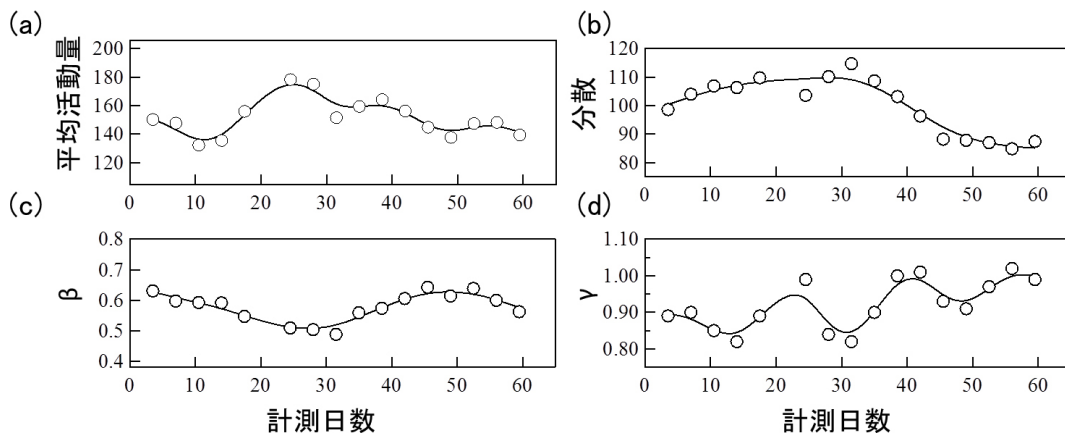


図4. うつ病の寛解過程における身体活動時系列の特徴量の経時変化。

(a) 平均身体活動量, (b) 分散, (c) 活動期間分布の伸張指数 β , (d) 行動組織化則における休息期間分布のべき指数 γ , 各特徴量は1週間毎のデータから推定(3.5日ずつシフトし連続的に推定)。図中の曲線は平滑化スプラインによる近似。

考 察

行動組織化則がうつ病の病態の経時的・客観的評価指標として有用であることを示唆するとともに、運動量(消費エネルギー)の変化との関連を示した。うつ病の病態の自発的身体活動による客観的評価は、気分障害の新たな診断・治療、さらには行動変調の検出による発症の早期検知といった技術発展へと繋がる可能性がある。例えば、身体加速度計測を付加した携帯情報端末により日常生活下での身体活動をモニタリングし、組み込まれたソフトウェアにより行動変調を評価することで、治療効果の確認やセルフケアに活用する等といったシステムの開発である。

一方、一過性の消費エネルギーの変化への自発的身体活動の応答から、消費エネルギーが同等であっても病態が異なれば、自発的身体活動の特徴量は異なるパターンとして表出する可能性が示唆された。このことから、運動負荷応答による病態の客観的かつ定量的な評価法といった新たな診断技術開発も示唆される。

今後、多くの事例を検証することにより、結果の妥当性・一般性を検証するとともに、病態や投薬状況等を含む個人差の影響についても検証を重ねる必要がある。

共同研究者

本研究の共同研究者は、東京大学教育学研究科の東郷史治、中村 亨および藤田保健衛生大学医学部の北島剛司である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **23**: 56-62, 1960.

- 2) Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. : An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, **4** : 561-571, 1961.
- 3) Murase, N., Katsumura, T., Ueda, C., Inoue, S. & Shimomitsu, T. : Validity and reliability of Japanese version of International Physical Activity Questionnaire. *J. Health. Welfare. Stat.*, **49** : 1-9, 2002.
- 4) Nakamura, T., Kiyono, K., Yoshiuchi, K., Nakahara, R., Struzik Z. R. & Yamamoto Y. : Universal scaling law in human behavioral organization. *Phys. Rev. Lett.*, **99** : 138103, 2007.
- 5) Nakamura, T., Takumi, T., Takano, A., Aoyagi, N., Yoshiuchi, K., Struzik Z. R. & Yamamoto Y. : Of mice and men—universality and breakdown of behavioral organization. *PLoS One*, **3** : e2050, 2008.
- 6) Sano, W., Nakamura, T., Yoshiuchi, K., Kitajima, T., Tsuchiya, A., Esaki, Y., Yamamoto, Y. & Iwata, N. : Enhanced persistency of resting and active periods of locomotor activity in schizophrenia. *PLoS One*, **7** : e43539, 2012.