

労災疾病臨床研究事業費補助金

うつ病等の精神疾患による療養からの復職時における客観的症候評価のための
心拍変動検査の有用性に関する研究

平成30年度～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 榛葉 俊一

令和3年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
うつ病等の精神疾患による療養からの復職時における客観的症候評価のための 心拍変動検査の有用性に関する研究	----- 1
榛葉 俊一	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 5

労災疾病臨床研究事業費補助金
総合研究報告書

うつ病等の精神疾患による療養からの復職時における客観的症候評価のための
心拍変動検査の有用性に関する研究

研究要旨

うつ病により休職・療養している患者が復職可能かどうかを検討するための客観的な指標の開発が求められている。本研究では、心拍変動指標による自律神経活動評価の有用性を検証した。

協力病院において、復職時に心拍変動検査を行った結果、心拍変動指標の中で、高周波成分 (HF) および低周波成分 (LF) と HF の比 (LF/HF) は、1ヶ月後に復職が継続できていた群 (成功群) と、できていなかった群 (非成功群) とで統計的な差が認められた。心拍変動指標の差は、安静時のみならず、乱数生成課題遂行によるストレス負荷時にも認められた。うつ病による休職者の復職に心拍変動指標を用いることの有用性が示唆された。

さらに、これらの成功群と非成功群の心拍変動指標データから作成した線形判別式を、新たなうつ病患者に適用した。52名を対象とした検証で、1ヶ月後の復職成功と非成功の判別における sensitivity は 95.8% と高かった。復職には自律神経活動の健全性が必要で、復職検討時の心拍変動検査スクリーニングの有用性が示された。

榎葉俊一・静岡済生会総合病院
・精神科部長

A. 研究目的

うつ病等の精神疾患による長期療養が増加しており、患者の将来の社会生活の維持や職場の疾病対策のために、適切な職場・社会復帰の実現が強く求められている。

うつ病の治療において、うつ症状の改善に加え、社会機能の回復が目標となる (Weissman, 2000)。そして、様々な社会機能の中でも、休職後の復職は、患者の生活に密接に関連する点で、重要である (Dewa et al., 2014)。

これまでの社会学的研究では、うつ病の休職が繰り返される率が高いこと、そして繰り返すことにより休職期間は長くなることが報告されている (Endo et al., 2013, 2019)。慎重な復職の判定がもてられており、年齢、身体疾患の合併、精神疾患の合併、うつ病の重症度、パーソナリティなどが復職の成功につながる要因としてあげられているが (Ervasti et al. 2017)、客観的な指標は少ない。池田らは (2013)、脳血流の障害がうつ病患者が復職時にも残存していることを報告しているが、脳血流検査による復職判定は十分には検証されていない。

現在、復職の可否の判断は、精神科医および産業医の診察に基づくことが多いが、診察場面での精神症状や日常生活の状況による評価を利用するが、精神症状を把握するための客観的指標は少なく、現在実用化されているものはない。問診などによる評価は主観的であり、治療や復職の判断のための明確な基準となりにくい。

このような背景のもと、本研究では、客観的な目安として心拍変動指標を用いた自律神経活動評価の利用を目指した。

自律神経活動は、食欲低下や体重減少、発汗異常や消化器症状など、うつ病の症状に密接に関連している。自律神経活動評価の目安として、本研究では、心拍変動指標を用いた。心拍変動指標は、心電図などにより心拍間隔を計測し、その変動を分析することにより、比較的簡便に数値化できる。自律神経の交感神経と副交感神経、それぞれの活動を評価でき、精神的な変化との関連が調べられている。

本研究では、これまでのうつ病における心拍変動に関する知見を踏まえ、うつ病による休職からの復職時のスクリーニングとしての心拍変動検査の有用性を分析した。

協力病院において対象者の心拍変動測定および心理状態・就労状態の調査を行い、復職が可能だった患者と、復職ができなかった患者とで、復職時の心拍変動指標の差を分析した。

さらに、その差を踏まえて、心拍変動指標を変数として用いた線形判別式を作成し、新たな患者に適用し、本方法のsensitivityやSpecificityを明らかにした。Sensitivityが高い判別式の作成を目指し、臨床の場での利用を目指す。

また、心拍変動計測には小型でウェアラブルな機器の開発を行い、医療の場のみならず、職場や家庭など、さまざまな場所で利用できるシステム開発につなげる。

B. 研究方法

本研究では、心拍変動検査による自律神経活動指標を用いて、客観的な復職評価を目指している。心拍変動解析はいくつかの指標があるが、本研究で用いるfrequency-domainの解析は交感神経と副交感神経の両活動を別途に数値化できる (Akserlod et al., 1985, Malik 1996, Goldstein et al., 2011)。

心拍変動は1990年代から主として虚血性心疾患において異常が認められ (Anda他, 1993)、その後、心疾患に伴ううつ状態との関連も指摘された (Nahshoni, 2004)。さらに、2000年代になると、うつ病自体に異常が出現することが報告されるようになった (Udupa他, 2007)。

上記の研究は主として安静時の測定によるものだったが、近年、課題を負荷して測定することの有用性が指摘されている (Shinba他, 2008; Nugent他, 2011)。

本研究では、心拍変動は、無線型心電計 (RF-ECG2, GM3社) を胸部に装着して計測した。操作は心拍変動ソフトウェアであるBonaly-Light (GMS社) を用いた。計測時間はほぼ5分で、最初に安静時(Rest)、次に乱数生成課題遂行時(Task)、そして最後に課題後の安静時(After)、それぞれ1-2分の計測を閉眼にて行った。

心拍変動解析では、心電図のR波をもちいた心拍間隔トレンドを周波数分析した。パワースペクトラムの0.15-0.4 Hz (High Frequency; HF)の積分値を副交感神経関連指標として、0.04-0.15 Hz (Low Frequency; LF)の積分値およびLFとHFの比(LF/HF)を交感神経も関連する血圧調節自律神経指標として使用した。

復職時において心拍変動指標を利用するのにあたり、判別分析によるZ値を用いた(Stat Mate V, ATMS, 千葉)。

研究成果から得られた心拍変動指標の数値を用い、Z値がゼロ以上ならば復職成功、ゼロ未満ならば復職非成功に相当するような、線形判別式を作成した (StatMate V, ATMS, 千葉)。

この線形判別式を、52名の新たな患者に適用し、実際の結果と照合した。検証には、SensitivityとSpecificityを用いた。

C. 研究結果

静岡済生会総合病院精神科、静岡赤十字病院精神科、あおいクリニック、用賀メンタルクリニック、まいんずたわーメンタルクリニックにおいて、130名のうつ病等の精神疾患により休職をした患者の本研究への参加を得た。就労に関しては、82名の患者が休職前と同じ職場に復職し、本研究の対象者となった。職場復帰後1か月の時点で、その内43名は休職前と同じ就労を継続できていた (復職成功群)。仕事内容が変更された患者、再度休職した患者、および退職した患者は39名だった (非成功群)。

研究スタート時は、休職時、復職時、復職後の3点での心拍変動検査を目指したが、復職後は多様な転帰があり、復職に影響を及ぼす要因が複雑であるため、休職時と復職時の心拍変動データを使用し、復職成功群と非成功群との差を分析した。

参加者の内、最初の30名のうつ病患者のデータをまとめて論文発表した (Shinba et al, *Neuropsychopharmacology Reports*誌, 40, 239-245, 2020)。30名は、*Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*第五版(DSM-5)の基準によりうつ病と診断された。平均年齢は42.7+/-12.1歳 (平均+/-SD)、男性16名と女14名であった。初回発病であり、心疾患、不整脈、肺疾患、脳神経疾患、糖尿病および不安障害、統合失調症、適応障害、発達障害を含む精神疾患の既往歴がない患者を対象とした。平均86.1+/-108.3日の休職期間後に復職したが、復職成功群は19名 (男性8名、女性11名、平均年齢42.9+/-11.3歳、休職期間90.8+/-123.2日、復職時抗うつ剤投与量33.6+/-34.9mgフルボキサミン相当)、非成功群は11名 (男性8名、女性3名、42.5+/-14.0歳、78.0+/-81.1日、52.3+/-33.9mg)であった。両群の男女比、年齢、休職期間、復職時抗うつ剤投与量には統計的な差はなかった (Fisher's exact test, t-test, $p > 0.05$)。また、乱数生成課題におけるランダム度に関しても両者に差はなかった。

休職時と復職時に、心拍数（HR）および心拍変動指標（HF,LF,LF/HF）を安静時、課題遂行時、課題後安静時の3状態でもとめた。休職時において、これらの指標の復職成功群と非成功群との差は認められなかった。復職時には、成功群はHF安静時の絶対値スコアが増加し、HF[Task/Rest]比のスコアが減少したが、非成功群ではこれらの変化は観察されなかった。非成功群は成功群に比べ、HF安静時(Rest)スコアが低く、HF[Task/Rest]比とLF/HFの安静時[Rest]スコアが高かった。これらの知見は、心拍変動検査により見いだされる自律神経失調状態は就労可否に関連し、復職が継続できないリスクを評価する上で有用であることを示した。

これらの30名の心拍変動データをもとに、復職成功群と非成功群を分離する線形判別式を作成した。変数にはHF、LF、LF/HFを用いた。それぞれ、Rest、Task/Rest、After/Restの3指標を用い、計9つの変数と1つの定数からなり、Z値が算出された。

この線形判別式を新たな52名の休職から復職したうつ病患者に適用した。心拍変動指標は、復職時に測定した。測定の方法は、最初の30名と同様であった。復職が成功したか、非成功であったかも同様に復職1か月後に評価した。

得られた心拍変動指標を上述の線形判別式に代入して、Z値を求めたところ、Sensitivityは95.8%と高値を示した。復職には自律神経活動が健常であることが必要であることが示唆され、復職時心拍変動検査によるスクリーニングの有用性が支持された。

一方、Specificityは34.5%と低く、自律神経活動以外にも復職の成否に影響する因子が多々あることが示された。本人の性格や体調などの個人的な因子および職場での人間関係や職場外での生活状況などが考えられた。今後、複数の因子を盛り込んだスクリーニングの可能性も検討すべきである。

また、Z値がゼロ以上であったが復職は非成功であった患者は、復職が成功した患者に比べると、Z値が小さかった。Z値がゼロ以上でも小さい場合は、復職に関して慎重な判断が必要と考えられた。

D. 考察

これまでの報告で、うつ病患者は健常者に比較して、HFの安静時スコアの低下、HFの課題時スコア/安静時スコアの比の増加、LF/HFの安静時スコアの増加を報告してきた。

本研究の結果は、うつ病で認められるこれらの自律神経活動異常が、復職成功群では改善し、非成功群では改善しなかったことを示す。仕事に復帰し、就労や人間関係への対応において、自律神経の適切な活動が大切であることが考えられた。

HFは副交感神経活動を反映することが知られており、副交感神経活動が状況に応じて適切に調節されることが、復職を可能にする一つの要因であることが示唆された。

さらに、これらの自律神経指標を盛り込み、Z値がゼロ以上ならば復職可、ゼロ未満ならば復職不可を支持するような、判別式の作成をすることができ、新たな群で検証したところ、高いsensitivityが認められた。

E. 結論

うつ病による休職者において、復職成功群と復職非成功群とでは、心拍変動に差があることが示された。

心拍変動指標を用いた判別式により求められるZ値は、復職の可否の判断に利用できる可能性が示唆された。

うつ病患者が復職を検討するときに、心拍変動検査を用いた自律神経スクリーニングの有用性が認められた。

F. 健康危険情報

対象者の健康被害および被害につながるような事例は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shinba T, Murotsu K, Usui Y, Andow Y, Terada H, Kariya N, Tatebayashi Y, Matsuda Y, Mugishima G, Sun G, Matsui M. (2021) Return-to-work Screening by Linear Discriminant Analysis of Heart Rate Variability Indices in Depressed Subjects, in submission.

Shinba T, Murotsu K, Usui Y, Andow Y, Terada H, Takahashi M, Takii R, Urita M, Sakuragawa S, Mochizuki M, Kariya N, Matsuda S, Obara Y, Matsuda H, Tatebayashi Y, Matsuda Y, Mugishima G, Nedachi T, Sun G, Inoue T, Matsui M. (2020) Usefulness of heart rate variability indices in assessing the risk of an unsuccessful return to work after sick leave in depressed patients. *Neuropsychopharmacology Reports*, 40(3):239-245.

榛葉俊一 (2019) うつ状態と疲労：心拍変動測定でみる自律神経疲労。ストレス・疲労のセンシングとその評価技術。技術情報協会、東京、p40-44.

2. 学会発表

榛葉俊一 (2020) うつ病による療養からの復職判定において心拍変動検査を用いた自律神経機能評価は有用である。臨床神経生理学 48(5):570. 日本臨床神経生理学会学術集会2020. 11. 27. 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
榛葉俊一	うつ状態と疲労： 心拍変動測定でみる 自律神経疲労		ストレス・疲労のセンシングとその評価技術	技術情報協会	東京	2019	40-44

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shinba, T et al.	Usefulness of heart rate variability indices in assessing the risk of an unsuccessful return to work after sick leave in depressed patients	Neuropsychopharmacology Reports		in press	2020