

平成29・30年度厚生労働科学研究費補助金(政策科学総合研究事業)
分担研究報告書

ライフログデータに基づく寛解期うつ病患者の再燃再発予測

研究分担者 古川壽亮 京都大学大学院医学研究科健康増進・行動学分野 教授
研究分担者 吉本潤一郎 奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科情報科学領域 准教授
研究協力者 田近亜蘭 京都大学医学部附属病院精神科神経科 助教
研究協力者 徳田智磯 奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科情報科学領域 博士研究員

研究要旨

うつ病で維持治療中の患者89名を対象に、スマートフォンを利用して半自動的に採取される活動記録ライフログおよびウェアラブルデバイスによって記録されるデータを精神症状の評価とともに、12ヶ月間にわたり採取した。この諸変数を予測因子として変数選択した上で、うつ病の増悪を予測するモデルを構築したところ、ゴロゴロ時間、通勤・通学時間、および睡眠時間という、活動量に関する変数の組み合わせで、AUCが0.7を越えるモデルを作成できた。これらのモデルは最大2週間前まで偶然を越える予測能を示した。特異度を高く維持するカットオフを利用することにより、ワーニング疲れを引き起こさずに、患者に再燃を予測警告できるシステムが構築できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

うつ病は治療により一旦寛解したとしても再燃・再発が多い疾患として知られる。再燃・再発に対して早く対応することで治療効果が上がるため、その早期発見が大きな課題となっている。再燃・再発が起こると、抑うつ気分のために活動性が低下することは周知の事実ではあるものの、具体的に再燃・再発に先だって活動パターンがどのように変化するかを今までは詳しく調べることはできなかった。これは、簡便に活動を記録できるツールがなかったことに加え、うつ病患者が継続的に自身の活動を記録し続ける難しさによることが大きかった。

そこで、われわれは患者の活動パターンを負担少なく記録できる装置を開発してきた。具体的には、近年普及著しいスマートフォン自体に搭載されたセンサーから取得した位置情報や歩数情報などのライフログ情報を得ることができる。これらの情報を適宜サーバにアップロードすると、このライフログ情報と、それまでに入力された活動とを照合し、当日の活動内容をコンピューターが機械学習アルゴリズムにより予測を行い、大まかな活動記録表を自動的に作成することができる。コンピューターによる予測は時に外れるため、スマートフォン上で自動的に作成された活動記録表を患者各自がチェックして、修正する作業は必要であるものの、患者はスマートフォン上に表示された、あらかじめ推測された活動を承認、または微修正するだけで良いので、日々の負担はかなり軽減することができる。我々はこのような機能を持った活動記録表作成支援アプリケーション(“くらしアプリ”)を開発し、2015年度

には健常成人42名を対象としたオープンパイロット研究を行った。その結果、行動の予測精度は70%近くあり、従来式の紙媒体での記載に比べて、アプリの方が負担が少ないと回答した人の割合は85.7%に達し、この方法の実施可能性が検証された。

加えて、近年、日々の活動を簡単に記録するツールとして、様々なウェアラブルデバイスが市販されている。東芝(その後TDK)の開発したウェアラブルデバイス、シルミーW20は、リストバンド型の装置で、これを着用しているだけで、活動量や睡眠時間などのデータに加え、くらしアプリでは取得できない日々の会話量や紫外線量などのデータが自動測定される。

本研究では、うつ病の維持治療中で再燃再燃の可能性が高い患者を対象に、くらしアプリとシルミーW20を継続記録し、これにより2~4週間後のうつ病再燃再燃を予測可能かを検証した。

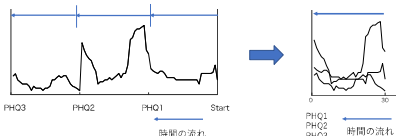
B. 研究方法

名古屋市立大学、高知大学、広島大学、東邦大学の4つの大学病院と、それらの関連の精神科病院とクリニックの外来に通院する寛解期の大うつ病患者から89名が本研究に参加した。被験者自身のiPhoneに“くらしアプリ”をインストールすると共に、ウェアラブルデバイス“シルミー”を装着してもらい、ライフログ情報を収集した。得られたライフログ情報は、歩数、移動距離、仕事・勉強時間、睡眠時間等の日々の活動に関連した60個の特徴量からなる。また、うつ状態を診断する指標としてK6(1週間ごと)、BDI-II(4週間ごと)を被験者の自己記入により、PHQ-9(4週間ごと)を臨

床試験コーディネーターの電話インタビューによって収集した。

再発予測モデルの構築にあたり、PHQ 値の増減に着目し、PHQ が前回の測定から5ポイント増加した場合を「再発有り」、それ以外を「再発無し」と定義した。再発予測に有用な特徴量選択のための予備解析として、PHQ 測定日を基点とした event-triggered average 法によって、「再発有り」の場合と「再発無し」の場合の時系列を統計的に比較した。具体的には、すべての特徴量の時系列データを PHQ の測定日から30日前までを一区切りとして抽出した。次に、PHQ 測定日から15日前まで、日ごとに各特徴量の2群間差を U-test (有意水準 0.05) で評価した。さらに、有意な違いが連続して起きる日数が偶然では説明できないものを permutation test (有意水準 0.01) で評価することで、再発予測モデルのための説明変数として抽出した (図 1)。

前処理: 特徴量ごとに時系列データからPHQ測定前30日間の区分を切り取り、PHQ測定日を0日とした時系列データを作成する。



2群間の有意差検定: 前処理したデータを合わせて、各特徴量ごと・タイムポイントごとにU-testを行う。



連続日数の有意差検定: 再発有り・無しのラベルをシャッフルして上述の有意差検定を行うことにより、連続日数についてのサンプルを作り、実際に観測された連続日数のP値を評価する。

図1 データ分析の概略

本解析では、以上で得られた説明変数から従属変数である再発有無のラベルをどの程度予測できるかについて、コックス比例ハザードモデルを用いて検討した。モデルパラメータは最尤推定法により決定し、モデルの出力である生存確率が 0.5 以上の時は「再発無し」、0.5 未満の時は「再発有り」を予測結果とした。

あらゆる説明変数の組合せの中で、最良の汎化性能が期待できるものを決定するために、Leave-one-out 交差検証法によって得られたテストサンプルの予測結果と正解の比較を精度、感度、特異度、および、ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線の AUC (Area Under the Curve) スコアを各モデルで計算した。最後に、最良のモデルが、ライフログデータを用いて何日前に再発を予測できるか統計的に検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得て、すべての参加者から書面による同意を得ている。

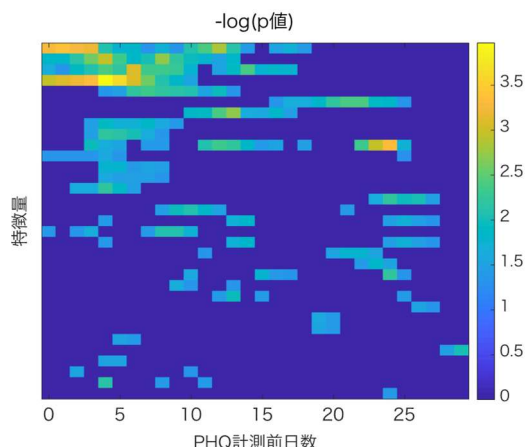


図2 2群(再発有り、無し)の違いに関するU-testのP値(濃い青は有意差なし)。特徴量は連続した有意日数が多いに並び替えた。上位5つの特徴量は順に、ゴロゴロ時間、走行回数、過去1週間のエネルギー消費量平均、睡眠時間である。

C. 研究成果

予備解析における特徴量選択の結果、「ゴロゴロ時間」、「走行回数」、「通勤・通学時間」、「睡眠時間」、「過去1週間のエネルギー消費量平均」の5つの特徴量が抽出された(図2)。

抽出された特徴量のすべての組み合わせに対して、コックス比例ハザードモデルを当てはめ、交差検定を行った結果(表1)、AUCが0.70以上の組み合わせは以下の通りであった。

- ・ 走行回数 (0.74)
- ・ ゴロゴロ時間+走行回数+過去1週間のエネルギー消費量平均(0.72)
- ・ 走行回数+通勤・通学時間+睡眠時間+過去1週間のエネルギー消費量平均(0.72)
- ・ ゴロゴロ時間+走行回数(0.71)

特徴量	精度	感度	特異度	AUC
走	0.25	1.00	0.17	0.74
ゴ+走+エ	0.25	0.95	0.17	0.72
走+通+睡+エ	0.25	0.91	0.18	0.72
ゴ+走	0.27	0.96	0.19	0.71
ゴ+走+通	0.28	0.92	0.21	0.71
ゴ+走+睡+エ	0.24	0.91	0.17	0.71
ゴ+通	0.60	0.64	0.59	0.70
ゴ+通+睡	0.60	0.64	0.59	0.70
ゴ+走+通+睡	0.33	0.88	0.27	0.70
すべて	0.27	0.91	0.19	0.70

表1 コックス比例ハザードモデルを用いた交差検定結果 (AUC 0.70 以上)

- ・ ゴロゴロ時間+走行回数+通勤・通学時間 (0.71)
- ・ ゴロゴロ時間+走行回数+睡眠時間+過去1週間のエネルギー消費量平均(0.71)
- ・ ゴロゴロ時間+通勤・通学時間 (0.70)
- ・ ゴロゴロ時間+通勤・通学時間+睡眠時間 (0.70)
- ・ ゴロゴロ時間+走行回数+通勤・通学時間+睡眠時間 (0.70)
- ・ すべての特徴量 (0.70)

このうち、予測モデルに基づいて被験者にアラートを発することを想定し、感度(再発する真陽性率)が0.60以上、特異度が0.50以上という条件を満たす組み合わせは、

- ・ ゴロゴロ時間+通勤・通学時間
- ・ ゴロゴロ時間+通勤・通学時間+睡眠時間

であった。

最後に、この2つの特徴量の組み合わせに対して、生存関数を用いて PHQ 測定前の AUC を評価した。その結果、いずれのモデルも2週間前に AUC がランダム化した場合の上限値 0.60 を超えることがわかり、2週間前の再発予測の可能性が示唆された(図3)。

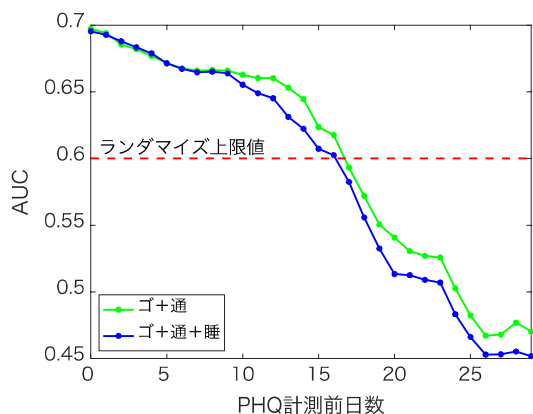


図3 PHQ 計測前の AUC 値の推移

D. 考察

活動記録ライフログおよびウェアラブルデバイスによって採取された諸変数の中から、ゴロゴロ時間、通勤・通学時間、および睡眠時間という、活動量に関する変数が、うつ病の増悪を予測する因子として抽出されてきた。これは臨床経験に合致する所見である。

さらに、これらを組み合わせることによって、交差妥当性が AUC で 0.7 を越えるモデルが得られた。かつ、再発の 2 週間前から、偶然を越える予想が可能であることが示された。

実際の運用においては、特異度を高めるカットオフを設定することによって、陽性適中率を高めることが出来る。これにより、最大 2 週間前に「悪化の兆しがあ

ります。きちんと服薬しましょう」あるいは「認知行動療法を復習しましょう」というようなワーニングを出すことが可能である。ワーニングであって、診断ではないので、陽性適中率が 80% や 90% というような数字になる必要はない。ワーニング疲れを引き起こさない程度でワーニングを出せば、予防効果の向上に繋がることと予想される。

次の段階の研究としては、同じライフログデータから、本解析で用いた以外の特徴量を抽出することが出来るので、追加の特徴量をモデルに加えることで、AUC をさらに高めることが出来るかを検討したい。そして、そのモデルを利用して、実際にワーニングを出すことが再発減少に繋がるかどうかを検証するためには、RCT が必要であると考えている。

E. 結論

スマートフォンを利用して半自動的に採取される活動記録およびウェアラブルデバイスによる記録から、最大 2 週間前から再発再燃の予測が出来る可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし