

## カオス理論を用いたうつ病患者の音声解析

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2024-03-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 新谷, 純 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/0002000157">http://hdl.handle.net/10098/0002000157</a>

福井大学審査  
学位論文 [ 博士 (工学) ]

カオス理論を用いたうつ病患者の音声解析

令和6年3月

新谷 純

# 目次

概要.....	i
Abstract.....	ii
第1章 序論.....	1
1.1 本研究の背景と目的.....	1
1.1.1 うつ病の現状.....	1
1.1.2 うつ病と脳機能.....	2
1.1.3 うつ症状の変動.....	4
1.1.4 うつ病診断の困難さ.....	4
1.1.5 脳機能の低下と運動.....	6
1.1.6 うつ病による日本社会への影響.....	7
1.1.7 うつ病患者に対する我が国の取り組み.....	8
1.1.8 うつ病を含む精神疾患を客観的に評価することを目的とした研究.....	10
1.1.9 本研究におけるうつ病の音声解析.....	12
1.1.10 カオス理論を使用した音声解析.....	12
1.2 本論文の位置づけ.....	16
1.3 本論文の構成.....	16
第2章 カオス理論を用いた音声解析における神経疲労状態の検出について.....	17
2.1 疲労の検出方法について.....	17
2.2 本研究の目的.....	17
2.3 実験参加者.....	17
2.3.1 実験参加者の選択基準.....	17
2.3.2 実験参加者.....	18
2.3.3 文書による実験参加の同意.....	18
2.4 疲労課題の作成.....	18
2.5 音声収録方法.....	19
2.5.1 録音環境及びフォーマット等.....	19
2.5.2 カオス理論を用いた音声解析方法.....	19
2.6 音読テキストの作成.....	19
2.7 統計的事項.....	21
2.8 倫理的配慮.....	21
2.9 結果.....	21
2.9.1 エラー数について.....	21
2.9.2 CEM 値について.....	21
2.10 考察.....	23

2.11	研究の限界.....	23
第3章	神経疲労状態の音声と自律神経反応との関係 .....	24
3.1	実験2の背景.....	24
3.2	研究の目的.....	24
3.3	実験参加者.....	24
3.4	疲労課題 .....	24
3.5	音声録音環境及びフォーマット .....	25
3.6	カオス理論を用いた音声解析方法 .....	25
3.7	音読テキストの作成.....	25
3.8	疲労の指標.....	25
3.8.1	唾液アミラーゼ測定 .....	25
3.8.2	心拍変動 (LF/HF) .....	26
3.9	結果 .....	28
3.9.1	CEM 値.....	28
3.9.2	唾液アミラーゼ活性 .....	28
3.9.3	LF/HF.....	28
3.10	考察.....	29
第4章	うつ病患者と健常者との CEM 値の比較について.....	30
4.1	実験3を行うにあたっての背景.....	30
4.2	実験参加者.....	30
4.2.1	うつ病患者 .....	30
4.2.2	健常者 (対照群) .....	30
4.3	音声収録方法.....	30
4.3.1	録音環境及びフォーマット .....	30
4.3.2	CEM の算出.....	31
4.4	音読テキスト .....	31
4.5	うつ病の重症度評価 .....	31
4.5.1	CES-D.....	31
4.5.2	HAM-D.....	31
4.6	うつ病群と健常者群との比較 .....	32
4.7	倫理的配慮.....	32
4.8	結果 .....	32
4.8.1	CEM 値.....	32
4.8.2	うつ病患者の重症度評価結果.....	33
4.8.3	CEM 値とうつ病の重症度との相関 .....	33
4.9	考察 .....	34

第 5 章 結論.....	36
5.1 結論.....	36
5.1.1 カオス理論を用いた音声解析における前頭葉の神経疲労状態の検出.....	36
5.1.2 神経疲労状態の音声と自律神経反応との関係.....	36
5.1.3 うつ病患者と健常者との CEM 値の比較について.....	36
5.2 今後の課題.....	37
5.3 今後の展望.....	37

## 概要

うつ病は抑うつ、食欲不振、不眠などを中心とし、重篤化すれば社会生活に影響を及ぼす疾患である。我が国におけるうつ病の有病率は5.7%であり、年々増加傾向にあるにもかかわらず、多彩な症状により、適切な治療に至るまでに数年を要する場合もある。そのため、長期の療養や就労の制限が伴い経済的影響も大きい。近年の脳イメージング研究によってうつ病患者は前頭葉機能の低下を呈していることが明らかとなっているが、脳イメージング機器の患者への応用は困難である。うつ病の診断や治療効果の判定を客観的に簡便に評価できる手法の確立が求められている。

近年、生体信号である音声にカオス理論を用いて解析する研究がある。先行研究では録音した音声に観測時系列から時間遅れ座標への変換を行い、アルゴリズムを用いて最大リアプノフ指数を計算し、そこから脳の覚醒度を示す指数である CEM (Cerebral Exponent Macro) 値と呼ばれる数値の算出を行うことで、長時間の運動によって疲労した条件や、睡眠導入剤の服用条件によって音声から解析された CEM 値が低下したことが明らかとなっている。

本研究の目的は、①健常者が前頭葉の神経疲労を引き起こす課題を長時間行った場合、疲労前後の音声では CEM 値に差が生じるか、②自律神経反応を用いて疲労課題中の客観的疲労度に変化がみられるか、③前頭葉機能の低下を呈しているうつ病患者と健常者の音声から CEM 値を算出し、両者を分離することが可能であることを検討することである。

実験1では、タブレットを利用した疲労課題を実施し、一時的に前頭葉の神経疲労状態となった実験参加者に対して、音声から CEM 値を算出したところ、疲労課題実施後の CEM 値にて、有意に低下を示していることが分かった。

実験2では、疲労課題中の実際の疲労度について、唾液アミラーゼと心拍変動 (LF/HF) を用いて計測し、疲労課題の前後における自律神経反応について検討したところ、疲労課題実施後には、疲労の指標である交感神経優位の反応が確認された。このことから、疲労課題による前頭葉の機能低下状態を音声から判断可能であることが明らかとなった。

実験3では、うつ病患者と健常者の音声から CEM 値を比較検討したところ、健常者群に比べてうつ病患者群で CEM 値が有意に低い結果であり、両者を分離することが可能であった。一方で、うつ病の重症度と CEM 値の関連について検討を行ったところ、うつ病の重症度評価尺度と CEM 値には相関がみられなかった。

以上より、カオス理論を用いた音声解析手法は、健常者において、前頭葉の中枢性疲労状態を検出できる可能性が示唆された。また、うつ症状の重症度評価で寛解状態にあるうつ病患者でも CEM 値の低下を検出することが可能であった。このことから、本研究の音声解析手法はうつ病と健常者をスクリーニングする手法として利用が可能であると考えられる。

## Abstract

Depression affects social life when it becomes severe, primarily because it can cause anorexia and insomnia. The prevalence of depression in Japan is 5.7%, and it is increasing annually. However, it may take several years for appropriate treatment to be available because of the wide variety of symptoms. This has a significant economic impact and is accompanied by the need for long-term medical treatment and work restrictions. Recent brain imaging studies have revealed that patients with depression exhibit reduced frontal lobe function. However, brain imaging equipment is difficult to apply in patients. Therefore, there is a need to establish an objective and simple evaluation method for diagnosing depression and determining the effectiveness of treatment.

Recently, studies have used chaos theory to analyze speech, which is a biological signal. In a previous study, recorded voice was transformed from an observation time series to time-delayed coordinates, and an algorithm was used to calculate the maximum Lyapunov exponent, from which the value of cerebral exponent macro (CEM), an index of brain arousal, was calculated. This enabled the determination of the degree of brain arousal under conditions such as prolonged exercise. The CEM value analyzed from the voice reduced under the condition of fatigue caused by prolonged exercise or intake of sleep-inducing drugs.

The purpose of this study was to investigate: (1) whether there was a difference in CEM values in speech before and after fatigue when healthy subjects performed a task that caused neural fatigue in the frontal lobe for a long time; (2) whether there was a change in objective fatigue levels during a fatigue task, using autonomic responses; and, (3) whether CEM values can be calculated from the speech of patients with depression who exhibit reduced frontal lobe function and healthy subjects, and whether they can be distinguished from each other.

First, CEM values were calculated from the speech of participants who temporarily experienced neural fatigue in the frontal lobe during a fatigue task using a tablet. The CEM values decreased significantly after the fatigue task.

Second, the fatigue level during the fatigue task was measured using salivary amylase and heart rate variability (LF/HF), and autonomic nervous system responses before and after the fatigue task were examined. This showed that it was possible to determine the state of functional decline in the frontal lobe caused by fatigue from the sound of voice.

Lastly, we compared the CEM values from the speech of patients with depression and healthy participants and found that the CEM values were significantly lower in the depressed group than in the healthy group, making it possible to separate the two groups. However, when the relationship between depression severity and CEM values was examined, no correlation was found.

The results of this study suggest that a speech analysis technique using chaos theory might detect the state of central fatigue in the frontal lobe of healthy participants. It was also possible to detect a decrease in CEM values in the severity assessment of depressive symptoms, even in patients with depression in a state of remission. This suggests that the speech analysis method used in this study can be used as a screening method for depression in healthy individuals.

# 第1章 序論

## 1.1 本研究の背景と目的

### 1.1.1 うつ病の現状

うつ病は、抑うつ気分、意欲・興味の減退、不安、不眠などを呈する気分障害で、重篤化すれば社会生活に影響を及ぼす疾患である。我が国におけるうつ病は、5.7%の有病率とされる一般的な精神疾患である[1]。WHOによると世界でうつ病に罹患している人の総数は3億2000万人を超え、うつ病の推定患者数は、2005年から2015年の間に18.4%増加しており、これは世界人口の増加と、それに比例してうつ病が流行する年齢層が増加していることを反映している[2]。有病率は年齢によって異なり、高齢者でピークに達する（55-74歳の女性で7.5%以上、男性で5.5%以上）。

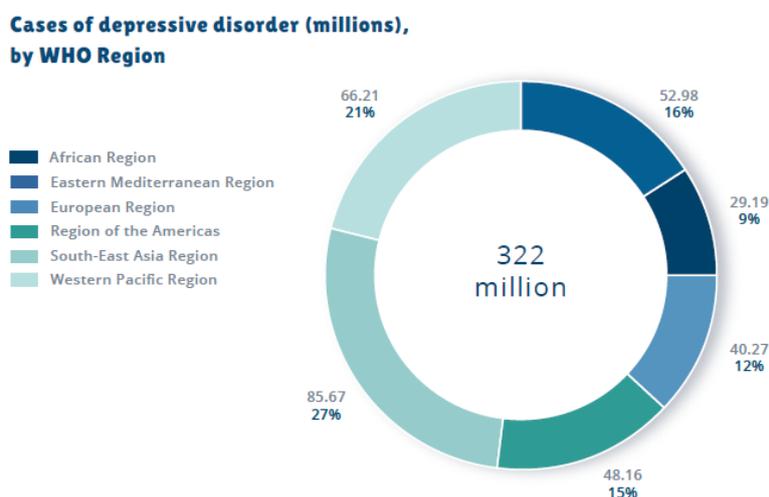


図 1.1 世界におけるうつ病の罹患率（2017年）（文献2より引用）

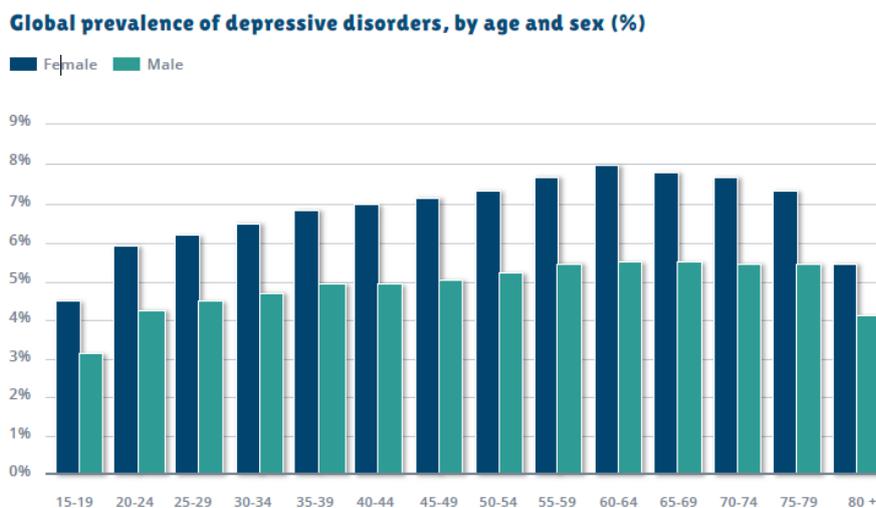


図 1.2 うつ病の年齢ごとの罹患率（2017年）（文献2より引用）

### 1.1.2 うつ病と脳機能

米国精神医学会の診断基準では、①抑うつ気分、②興味または喜びの喪失、③食欲低下と体重減少、④不眠、⑤焦燥感、⑥易疲労感、⑦無価値観、⑧思考・集中困難、⑨希死念慮の9症状のうち①、②を少なくとも1つ含む5つ以上が2週間以上、職業・学業に支障をきたすレベルで持続すればうつ病と診断してよいとされている[3]。うつ病の病像や治療効果の判定は、経験豊富な医師による問診や、様々な評価尺度などにより行われているが、変動や個人差が大きく、また、CTやMRIなどの画像検査から判断することも困難であるために、診断に苦慮する事が少なくない。近年、イメージング研究の進展に伴い、うつ病と脳機能との関連を示唆する報告が増えており[4-6]、うつ病状の変化に合わせて脳機能にも変化が生じていると推定されている[7,8]。しかしイメージング技術による脳機能の評価には、大掛かりな装置が必要で患者負担も大きい。さらに、解析にも時間がかかるため、より簡便かつ非侵襲的な脳機能評価方法の確立が求められている。

うつ病の症状発現メカニズムについては、明らかにされていない部分も多く、複数の原因が関与していると思われるが、遺伝的要因や心的ストレスの負荷によって中枢神経の神経ネットワークに異常をきたすことが仮説として有力である[9]。代表的には3つのモデルがあり、Maybergによる皮質—辺縁系モデル、Alexanderによる皮質—線条体—淡蒼球—視床モデル、Pizzagalliによる default mode network モデルがある。



図 1.3 うつ病の神経回路モデル (文献9より引用)

- 1.dorsalprefrontalcortex(PFC); 1m.dorsalmedialPFC; 2.ventralPFC;2m.ventralmedialPFC;  
3 .orbitofrontalcortex; 4. anteriorcingulatecortex ; 5.caudate ; 6.putamen ; 7.globuspallidus ;  
8.thalamus ; 8a.anteriorthalamus; 9.rostralACC ; 10.subgenualACC; 11.hippocampus;  
12. lateraltemporalcortex; 13.posteriorcingulatecortex ; 14. lateralparietalcortex.

脳血管障害によってもうつ状態を呈することが知られており、脳血管性うつ状態 (Vascular depression) と呼ばれている [10]。臨床的特徴として、高齢発症であること、意欲・関心の低下や精神運動性の低下が目立つこと、罪業感などは乏しく希死念慮はみられにくいこと、遂行機能障害や流暢性低下などの認知機能障害の存在などがあげられる。脳血管性のうつ状態と脳の機能局在に関する研究 [11] では急性期には左半球前部病変、特に前頭葉、基底核病変で現れやすいことが報告されている。重症度においても左半球病変では病変が前頭極に近いほどうつ状態が著しいとされている。

神経難病のパーキンソン病も 50% の高い率でうつ状態を合併することが知られている。パーキンソン病におけるうつ状態の特徴は強い不安であり、その他にもアパシーや体重変化、精神運動制止、思考や集中の減退などがみられることが報告されている [12]。また、パーキンソン病の前駆状態としてうつ状態が確認されることが多く [13]、アセチルコリン神経伝達系の他にセロトニンの起始核である縫線核、ノルアドレナリンの起始核である青斑核、ドパミンの起始核である中脳黒質が障害され、これらの神経伝達系の障害がうつ状態の背景になると考えられている。同じ神経変性疾患であるアルツハイマー病においても脳内のアミロイド  $\beta$  の沈着量の増加が前駆症状の可能性を反映している。アルツハイマーの重症度と下側頭回のタウ蛋白の増加が有意に関連し、内嗅皮質のタウ蛋白の増加とわずかに関連する [14] など、うつ病が神経変性疾患の前臨床／前駆症状であることは、疫学的研究、病理学的研究、バイオマーカー研究によって証明されている。

頭部外傷による脳挫傷では、局所症状として様々な高次脳機能障害を呈するが、精神症状としては意識障害からの回復期に非特異的なうつ状態を呈することが報告されている [15]。局在としては、左前頭葉、左基底核の損傷にてうつ状態を呈するとされている。

以上の報告のように、うつ病は脳血管障害による直接的な損傷や神経変性疾患、頭部外傷によるダメージなどによって、脳の機能低下が生じた場合に発症しやすい状態であるといえる。すなわち、うつ状態にある患者の脳内では、健常であるときと比較して、脳の機能低下を起こしている状態であると考えられる。脳の機能低下を客観的な方法で明らかにすることが可能であれば、うつ状態の新たな診断として応用が可能ではないかと考えられる。

### 1.1.3 うつ症状の変動

うつ病は近年、若年化が進んでいる疾患の一つであり、さらに非常に高い再発率を有する疾患である。ひとたび発症すると少なくともその 50%は再発することも報告されており[16]、一般人口におけるうつ病の生涯発症率は約 5%であるため、一度うつ病を発症した場合、健常者に比べ、10 倍の確率でうつ病になり易いと考えられる。その後も再発や再燃を繰り返すことが多く、長期的な薬物療法によって予防しているのが現状である。一方で、精神療法が完全寛解まで効果的に治療されれば、再びうつ病エピソードを発症するリスクはかなり低くなるとの報告もある。

このようにうつ病の症状は変動しやすく、薬物治療や精神療法の介入によって、気分や症状に変動がみられやすい疾患である。変化に応じてその都度、大掛かりな臨床的な検査を行いながら現症をとらえていくことは難しく、長期的に介入して少しずつ症状の変化をとらえていくのが現状である。そのため、患者が生活する環境にて、より簡便に現在の状態を評価できる技術が求められている。

### 1.1.4 うつ病診断の困難さ

うつ病は有病率が人口の 5.7%であり[1]、非常に一般的な疾患である。適切な治療を受ければ約半年で 80%が緩解するという報告もある[17]。しかし、うつ病の症状には、身体症状として睡眠障害（不眠・睡眠過多）、倦怠感・易疲労感、便秘などの便通異常、胃腸症状（食欲低下）、味覚を楽しめない、性欲減退、月経異常、頭痛・肩こり、発汗・筋肉痛などがあげられ、精神症状として何もしたくなくなる、億劫になる、何事にも興味を失う、楽しいことがなくなる、いらいらする、悲観的になる、涙もろくなる、これまで出来たことが出来なくなる。行動実行力が落ちる、失敗体験にこだわる、性への興味がなくなる、自殺を考えるなどがあげられる。このように、様々な症状の組み合わせによって病態が発現しており、診断や治療を適切に行う上で支障になることがある。また双極性障害などの他の精神疾患や、甲状腺機能低下症などの医学的疾患、副腎皮質ステロイドによる医薬品性抑うつ障害などとの鑑別も、病気の進行時期によっては困難となる場合もある。そのため、経験の豊富な精神科医でも適切な治療に至るまでに数年を要する場合もある。病歴聴取によって抑うつ気分が確認された場合には、図 1.4 のアルゴリズム[18]に従って鑑別を進めることが望まれているように多くの疾患との鑑別が必要になる。

うつ病の診断には経験豊富な医師でも鑑別や適切な治療行為の提案までに時間がかかり、患者の社会生活に大きな支障を与える現状である。客観的にうつ状態の鑑別診断を可能とする手段の確立が求められている。

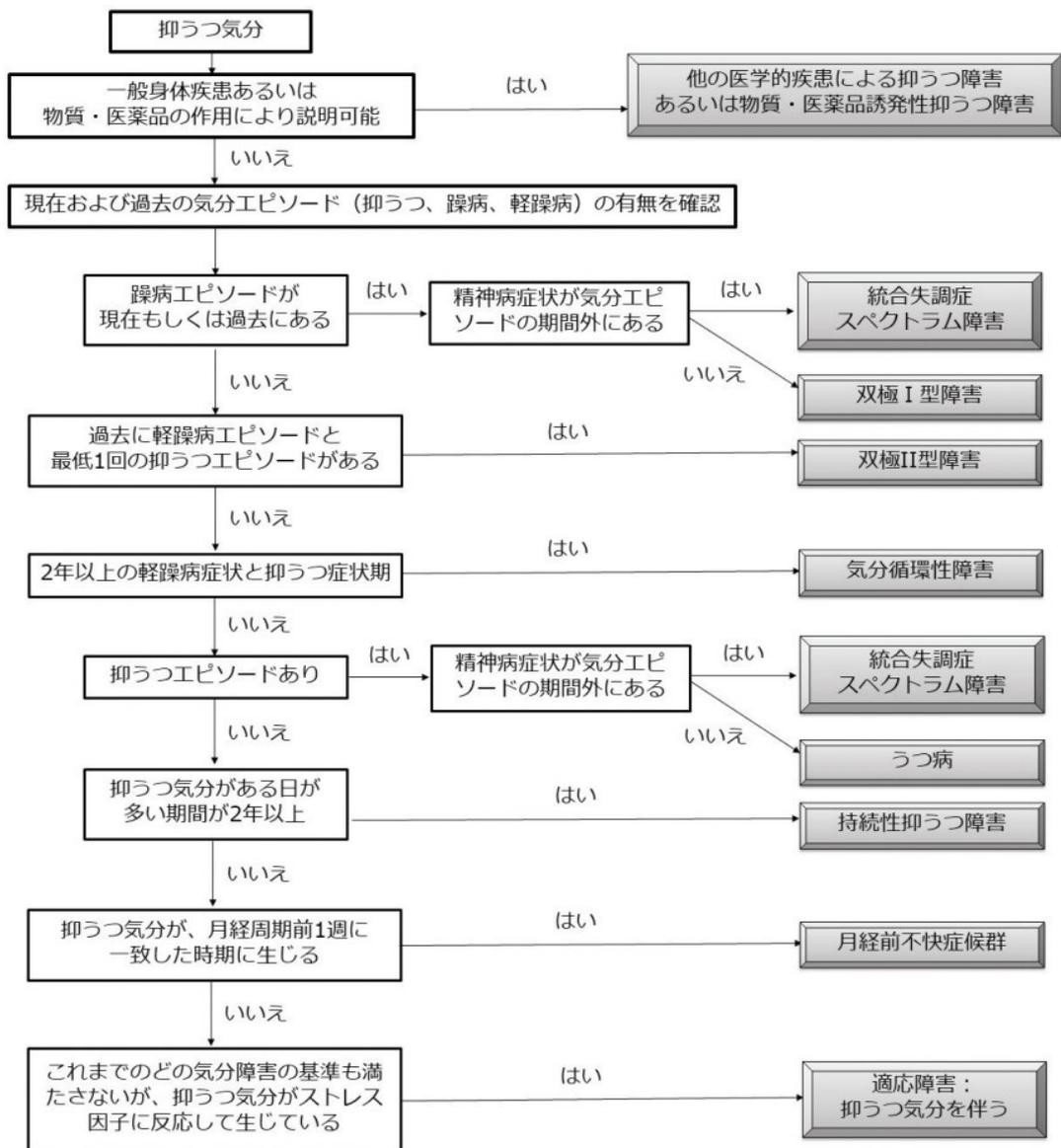


図 1.4 DSM-5 による抑うつ診断のアルゴリズム（文献 18 より引用）

### 1.1.5 脳機能の低下と運動

人の運動は脳の多様な領域に担われ、大脳皮質は運動の制御と指令を行っている[19]。大脳を中心前回から始まった運動の指令は、内包後脚を通り、中脳大脳脚を下降して、ヒトでは延髄の錐体でおおよそ 80~90%が交叉し、脊髓の前角細胞へと伝わる。この運動の経路を皮質脊髄路または錐体路と呼ぶ[20]。脊髓には筋肉へつながる運動ニューロンがあり、筋肉を収縮させる最終出力の地点となる。この運動の経路のいずれかを脳血管障害や神経変性疾患、頭部外傷などによって損傷した場合、筋肉の緊張に異常が生じて、運動麻痺という病態を呈する[21]。運動はさらに、小脳、大脳基底核と呼ばれる運動をサポートするシステムと関わり適切な動作が生み出される[22]。小脳は、他の脳脊髄領域から体の位置など運動中の情報を受け取り、その修正と学習によってスムーズな動作に貢献する。大脳基底核は、運動の開始や停止を適切に選択し動作をスムーズにする。このように運動に直接かかわる経路や運動のサポートを行う経路が何らかの原因で損傷を受けると、運動麻痺や運動失調といった運動障害が起きる。

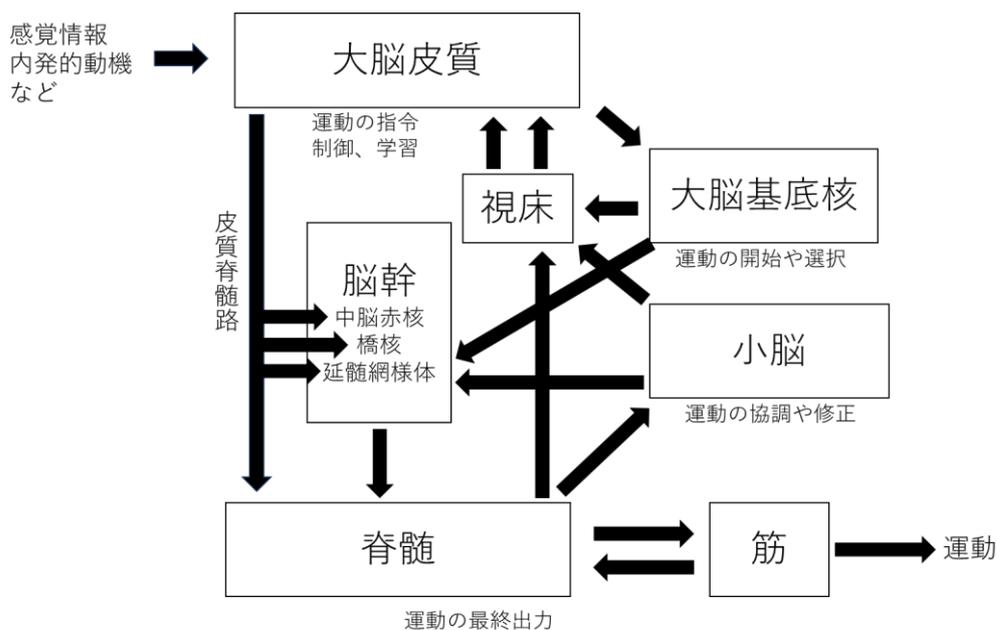


図 1.5 大脳皮質による運動制御

運動は感覚情報、注意、記憶も重要で、脳の広い領域が運動に関わっている。脳機能が低下するような状態に陥れば、運動に必ず何らかの影響が出現すると考えられる。

疲労した状態ではパフォーマンスに影響が出る。すなわち、脳の機能を元気な時に比べて十分に発揮できていない状態であるといえる。慢性疲労症候群 (CFS) の患者では、作業効率が低下し、日常生活に支障をきたす場合もある[23]。また疲労は、筋肉疲労などを含めた身体的疲労と眼精疲労を含めた精神的な疲労 (中枢性疲労) に大別されるが、これらの疲労

は密接に関連し、相互に影響を及ぼしているとされている [24]。堀越ら[25]は太陽光によって誘発される中枢性疲労について、コンピューター画面上で行う ATMT (Advanced trail making test) を用いて定量的に解析を行ったところ、太陽光の暴露量に応じて疲労を示す数値の増加が確認されたと報告している。これらのことから、疲労状態では、脳機能に機能低下が生じており、脳から発せられる運動指令にも影響が出現し、身体末端の筋肉を収縮させる活動において不十分さが確認できる可能性がある。

### 1.1.6 うつ病による日本社会への影響

厚生労働省の厚生労働省政策統括官付参事官付保健統計室による患者調査[26]によると精神疾患を有する総患者数は、1996年の196万人から2017年には289万人と21年間で1.6倍増加している(表1.1)。精神疾患は気分障害、統合失調症、神経症性障害の3つに大きく分類される。その中でも最も多いのがうつ病を含む気分障害であり、我が国においても解決の急がれる課題である。

表 1.1 こころの病気の患者数の状況 (厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/stf/wp/hakusyo/kousei/18/backdata/01-01-02-09.html>)

こころの病気の患者数の推移		(万人)						
	1996年	1999年	2002年	2005年	2008年	2011年	2014年	2017年
統合失調症など	72.1	66.6	73.4	75.7	79.5	71.3	77.3	79.2
気分障害など	43.3	44.1	71.1	92.4	104.1	95.8	111.6	127.6
神経症性障害など	46.6	42.4	50	58.5	58.9	57.1	72.4	83.3

また、近年では新型コロナウイルス COVID-19 の蔓延により COVID-19 により患者だけでなく一般住民、子供や青少年、労働者、医療従事者などにも精神的に影響があるとされている[27]。このように、増え続けるうつ病を含む精神疾患に対して、長期の入院や療養、薬剤の服用が求められることからわが国の医療費全体に与える影響が大きく順天堂大学の調査によると年間11.2兆円の経済損失があるとされている[28]。内訳としては医療費や社会的サービス費用等の直接費用が約4.6兆円、労働損失や死亡費用等を含む間接費用は6.6兆円とされている。さらに、うつ病等の精神疾患は自殺の発生に深く影響を与えることがすでに明らかになっており、自殺者の70%はうつ病を患っていたとの報告もある[29]。自殺は身体的、心理学的、社会・経済的なさまざまな要因が複雑に関連し発生する事象であるものの、精神疾患の早期発見や重症化予防は非常に重要な課題であると考えられる。厚生労働省の調査を見ても、自殺につながる可能性の高いうつ病患者が最も多いのは、30～50代に

集中している[26]。労働力として日本経済を支える世代にうつ病のリスクが高いことが社会的問題とされる理由の一つとなっている。

表 1.2 こころの病気の患者数割合（厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/stf/wp/hakusyo/kousei/18/backdata/01-01-02-09.html>）

疾病別・年齢階級別	こころの病気の患者数割合（2017年）							(%)
	20歳未満	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60～64歳	65歳以上	
統合失調症など	1.00%	5.10%	12.90%	21.80%	20.70%	10.10%	28.30%	
気分障害など	1.30%	6.80%	12.90%	21.10%	18.70%	7.60%	31.70%	
神経症性障害など	4.90%	9.40%	17.20%	22.20%	16.30%	5.90%	24.50%	

#### 1.1.7 うつ病患者に対する我が国の取り組み

厚生労働省は2006年に成立した自殺対策基本法に基づき、政府が推進すべき自殺対策の指針として「自殺総合対策大綱」を作成しており[30]、2022年度版では自殺死亡率を2026年までに13%以下とすることが掲げられている。その中では、精神保健医療福祉施策との連携が挙げられ、自殺の危険性の高い精神疾患のある者を早期に発見し、確実に精神科医療につなげられるよう、かかりつけ医、精神科医等が、地方公共団体と連携しながら多職種で継続して支援する取組を目標の1つにしている。しかしながら、患者の家族、職場の同僚などがある程度の知識を持っていることが重要であるが、専門職であっても判断が難しいうつ状態をどの程度把握できるのかが問題である。実際に水野らは早期発見・早期治療は治療の長期化や悪化を防ぐことができるが、日本の自殺死亡率は諸外国と比べて高く、その背景に精神科領域・メンタルヘルスの正しい知識（疾患名、症状、治療方法、回復可能性、受診や相談窓口等）、誰しも罹患可能性があるという認識、正しい対応（相談・援助を求める等）に関する日本国民の理解が不足している状況があると報告している[31]。これらのことより、自殺につながるような精神疾患を早期発見するためには、簡便な方法で誰にでもわかりやすく、客観的に精神の状況を把握できる技術が必要である。

また、症状のある者に対する措置を進めるだけでなく、精神疾患の予防という観点から介入しようとする取り組みがなされている（図 1.6, 1.7）。我が国でも大学病院を中心に取り組みがなされているとの報告[31]があるが、精神疾患は睡眠障害、食欲不振、意欲低下、気分変調などの症状から始まり、誰でも日常生活の中で体験するするものであり、その状態が普段の健康状態と異なることに自らで気が付くことが困難な場合も多い。そのため、精神疾患別の前駆症状を指標に介入するには予防に十分ではないと指摘されている。

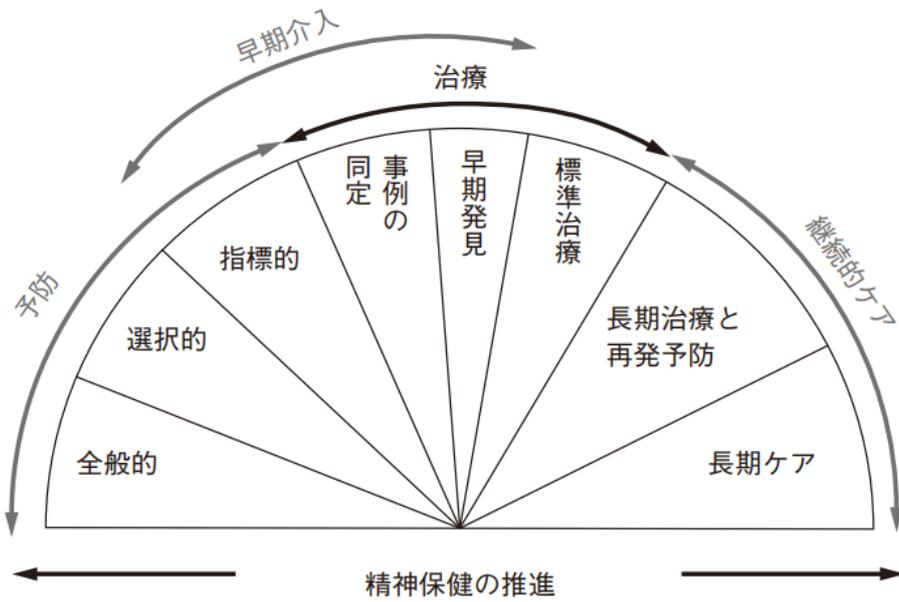


図 1.6 精神疾患の予防と支援（文献 31 より引用）

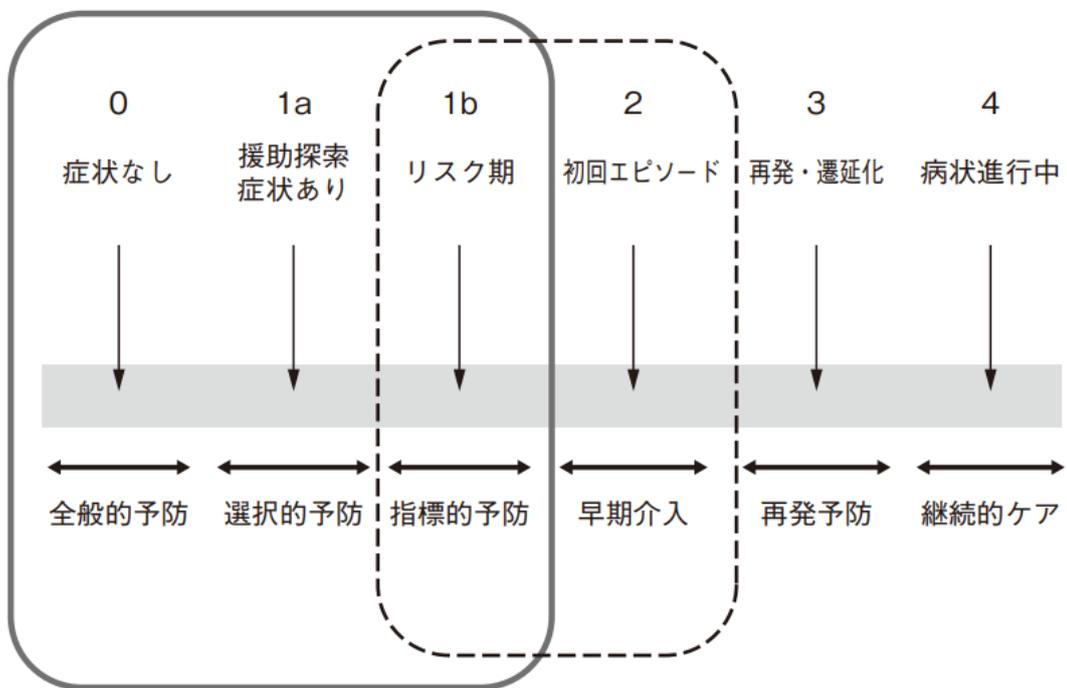


図 1.7 精神保健におけるの予防と早期発見（文献 31 より引用）

さらに、高等学校保健体育学習指導要領が2022年に改訂[32]され、精神疾患の予防と回復に関する内容が記載された。これによると「精神疾患の予防と回復には運動、食事、休養及び睡眠の調和のとれた生活を実践し、心身の不調和に気が付くことが重要である。また、疾病の早期発見及び社会的な対策が必要であること」と記載されている。

以上のことから、我が国では経済に影響を及ぼすと推測される精神疾患に対して早期発見、疾病予防、疾患の知識を周知する事、自ら不調に気が付く事などを目的に挙げて解決を試みている。労働安全衛生法により、職場でのメンタルヘルス不調を未然に防止することを目的に、年1回のストレスチェックが義務付けられるようになった。しかしながら、精神疾患の初期の症状は、睡眠障害、食欲不振、意欲低下、など、誰でも日常生活の中で体験するものであり、その状態が普段の健康状態と異なることに自らで気が付くことが困難である。気づきの問題が早期発見、疾病予防を妨げていると考えられる。精神面の変調という目に見えない部分であり、個人差により他者とも共有しにくいものに対して、「普段と異なり、不健康な精神状態である」ことが客観的に評価できる手法があれば、うつ病などの精神疾患の早期発見、予防が可能になると考えられる。

#### 1.1.8 うつ病を含む精神疾患を客観的に評価することを目的とした研究

うつ病を評価しようとする試みは以前から脳イメージング研究領域で行われてきた。陽電子放出断層法（positron emission tomography：PET）や磁気共鳴機能画像法（functional magnetic resonance imaging：fMRI）を使用した研究では、うつ病患者では、感情をつかさどる扁桃体の過活動と、扁桃体を制御する前頭前野機能の低下が明らかとなっている。しかし、PET や fMRI は測定機器の高額さから使用できる施設が限られ、臥位状態で狭い空間に長い時間静止する事が求められるので、うつ病患者の不安の増大を引き起こしやすい。そこで近年では近赤外分光法(near infrared spectroscopy：NIRS)を用いた研究が盛んにおこなわれるようになってきた[33]。NIRS は非侵襲的でより簡便ではあるが、空間分解能が低く脳の深部まで測定ができないというデメリットもある。また、装置は比較的大きく、専門知識がなければ操作することや解釈することが難しいため、医療機関で研究目的に使用されるにとどまっている。前述した通り、うつ病の早期発見や予防にはあくまでも自身での気づきが重要であることから、より簡便で簡易な方法で、うつ病患者が自分で現在の状態を知ることが出来ることが望ましい。

PST 株式会社は、「声」から病気やストレス等の分析システムを提供する企業で、声帯の不随意反応に着目し、声の周波数の変動パターン等から心の状態を可視化する「MIMOSYS®」というシステムを提供している（図 1.8）。MIMOSYS®では、音声の4つの感情要素（平静、怒り、悲しみ、喜び）の強弱の度合いから、短期的な心の状態を表す「元気圧」と長期的な心の状態を表す「心の活量値」を算出する。

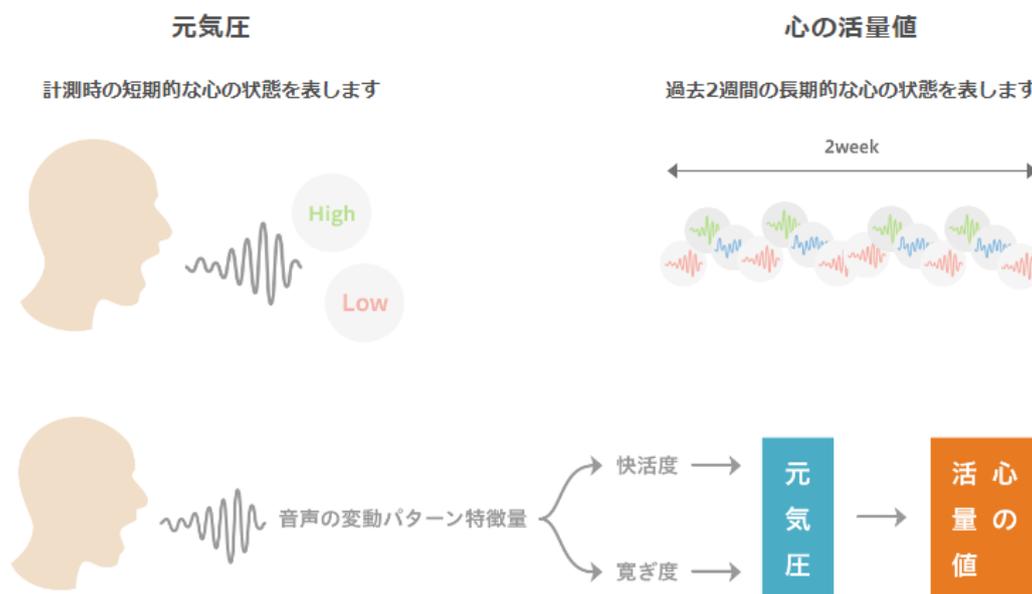


図 1.8 PST 株式会社 MIMOSYS (<https://medical-pst.com/products/mimosys/>)

MIMOSYS<sup>®</sup>は、一般に健康な人では自分を取り巻く環境の変化によって喜・怒・哀・楽などの感情を表すのに対して、ストレスが蓄積して抑うつ状態になると、感情の表出が低下することに注目して作成されていると報告されている[34]。この技術のもとになっている技術は光吉ら[35]が開発した音声感情認識技術 ST (Sensibility Technology) と呼ばれるもので、人の発話音声に含まれる韻律などの非言語情報を独自に開発した感情モデルに当てはめることで、情動を緑(平静、安定、安心)、赤(強い主張や攻撃)、青(悲しみ、落ち込み)、黄色(喜び、快、楽)、オレンジ色(興奮、驚き)でカテゴリー化して表現する。実際にストレスや抑うつの確認として大木の企業などで使用されている実績があり、ストレス環境に長期にさらされている場合は、喜びの成分が減少し、悲しみの成分が増加する傾向がみられたと報告されている[35]。この技術は簡便で誰でも簡単に使用できると考えられ、うつ病患者が現在の自分の状態を客観的に知る方法として有用であると考えられる。また、情動や感情は脳由来の反応であると考えられ、脳の情動変化が音声表出に何らかの影響を与えるという観点は、脳機能低下を原因とするうつ病の評価に役立つ可能性がある。しかしながら、MIMOSYS<sup>®</sup>は音声に含まれる音の強さ、高さ、間、速さなどの韻律情報を解析対象にしており、意図的に感情を偽って発話した場合に、結果に実際の感情とは異なる答えが出やすくなっている可能性がある。また、韻律は方言によっても大きく異なり、同じ情動を持つ話者でも方言により何らかの差が生じることも考えられる。韻律の影響を受けにくい評価法が可能であればより正確にうつ病の判定を可能にすると思われる。

### 1.1.9 本研究におけるうつ病の音声解析

人間の音声は、肺からの呼気流が声帯を振動させ、口腔内の共鳴によって音声として発せられる。脳が健常状態と比べて機能低下を起こしている場合は、声帯への運動指令に影響が生じて、声帯振動によって生成される音声信号にも何らかの変化を与えている可能性がある。音声は簡単に録音することができ、非侵襲的でそこまで大掛かりな装置を必要としない。音声を評価に用いることは患者の負担を考慮すると身体的にも経済的にも望ましいといえる。

これまで多くの研究で行われてきた発話音声の分析はサウンドスペクトログラム上に現れる特徴量の分析によって行われてきた。そのため、意図的に音声を変調させるように振舞った場合、その韻律情報にはどのような影響があるのか検討することが難しい。そこで本研究ではカオス理論に注目して検討をしていきたい。音声波形はこれまでにリアプノフ指数が正の値となることが示されており[36]、本研究では以下に示すよう方法で音声にカオス理論を用いた解析を行うこととする。

### 1.1.10 カオス理論を使用した音声解析

音の高さ、大きさなどの要素を分析するような従来の音声解析手法では、その音声信号のばらつきが非常に大きく、特徴量の抽出が困難である。また、近年、研究報告がされるようになったディープラーニングを用いた分析法では、教師信号の設定が難しく、結果のラベル付けが膨大で多岐にわたるために、結果の解釈に難渋することが少なくない。そこで、本研究で用いるカオス論的な分析手法を用いれば、再現性の高い特徴量を抽出可能である。

カオス論的な信号処理技術については、1961年にE. N. ローレンツにより「簡単な微分方程式から作られる天気予報の気象モデルの数値計算結果がカオス的な振る舞いをするのが発見され」、また同年、日本の上田皖亮により「非線形常微分方程式を解析する電気回路で発生したカオス現象の観測」がなされ、カオスの基本的性質としての不規則遷移現象が発見された。カオスは特にローレンツ方程式などで記述される現象は明らかに決定論的な力学系であるにも拘らず、複雑で確率的なランダムにも見える振る舞いをする時系列信号が生成される現象で、決定論的カオスと呼ばれることもある。決定論的カオスの生成には必ずしも複雑な高次の方程式が必要なわけではなく、1次元離散方程式で記述される単純で低次元の系からも複雑で予測不可能な現象は観測される。

複雑系の理論と呼ばれることの多いカオス理論では、相空間に表現されるストレンジ・アトラクタは非線形な決定論的力学系から発生する、初期値鋭敏性を持つ、有界な非周期軌道により再構成され、時系列信号については、それを生成するメカニズムを、時系列信号を多次元相空間に埋め込んで再構成（Takensの埋め込み定理）するアトラクタを分析することで考察される[37,38]。単純な振り子であれば、振幅の両端で錘の運動量は0であり、位置（偏位）を  $x$ 、運動量を  $y$  とする相空間において、振り子の錘の動作点は原点を中心とする楕円を描く。単純な振り子の生成するアトラクタは単純な楕円である。錘が  $x$  方向に振

れているとすれば  $x = A \sin(\omega t + \phi)$  であり、埋め込み遅延時間  $\Delta t$  とすれば  $y = A \sin(\omega(t - \Delta t) + \phi)$  であり、 $(x, y)$  は原点を中心とする楕円を描く。音声信号  $x$  は、一般的に  $x = f(t)$  と記述できる時系列信号であり、適当に遅延時間を設定し  $y = f(t - \Delta t)$  とすれば、 $(x, y)$  として2次元相空間に動作点の軌跡を描くことができる。相空間上の動作点の軌跡がその時系列信号を生成するメカニズムに対応するアトラクタであるためには、同値の動作点の存在はそこで軌跡が閉じて、以降の軌跡が一致することが必要だが、時系列信号としての音声信号における動作点を  $(x, y)$  にすると、この軌跡は2次元平面上では交差する。そのため音声信号のアトラクタを再構成する相空間の次元数を増やす必要がある。

音声信号  $x = f(t)$  に対して  $y = f(t - \Delta t)$  として  $(x, y)$  の軌跡を描くと、図 1.9 のようになる。

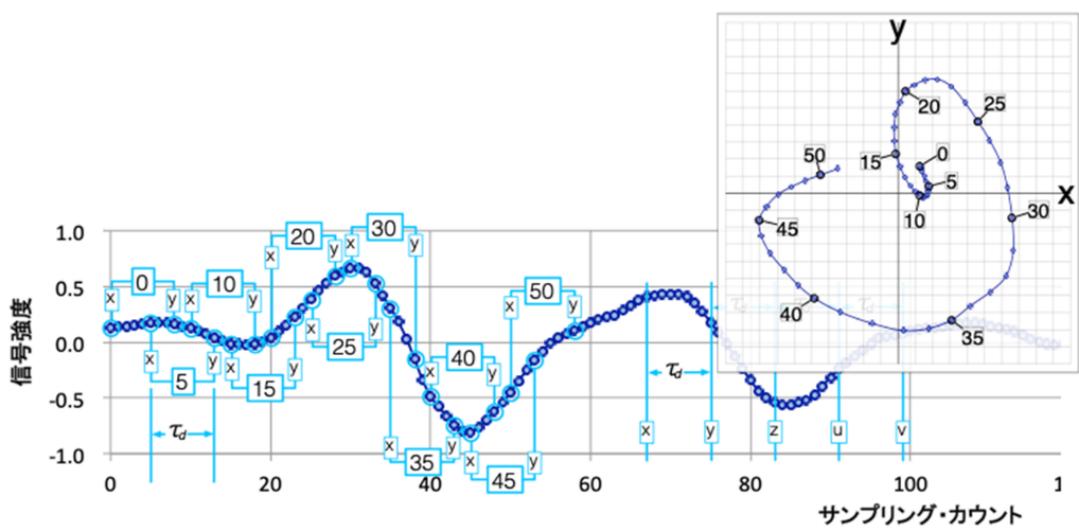


図 1.9 Takens の埋め込み定理を用いたアトラクタの構成

音声信号  $x = f(t)$  の場合、2次元の相空間への埋め込みでは軌跡が交差してしまい、アトラクタの再構成は困難なため、4次元以上の相空間へ埋め込み、図 1.10 のように、重なった部分においても立体的に表現することが可能である。

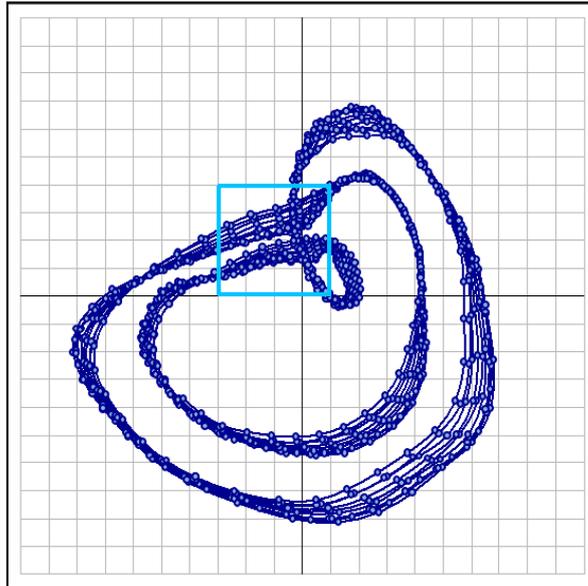


図 1.10 ストレンジ・アトラクタ

音声信号  $x = f(t)$  を 4次元空間に埋め込む場合、遅延時間を  $\Delta t$  として動作点  $P$  は  $P(f(t), f(t - \Delta t), f(t - 2\Delta t), f(t - 3\Delta t))$  となり再構成されるアトラクタの形状は  $\Delta t$  に依存して変化する。アトラクタの形状は、全空間を一様に埋め尽くす様なものではなく、良く似た軌跡が繰り返されていれば、分析対象として有効なストレンジ・アトラクタが再構成されていると判断した。

カオス論的な分析手法においては、デジタル化された音声信号を多次元の位相空間に置き換えることによって、ストレンジ・アトラクタと呼ばれるオブジェクトを描出することができる。長時間に渡る作業を遂行して疲労した場合や、睡眠導入剤を服用して覚醒度が低下した場合に、図 1.11 に示すようにストレンジ・アトラクタのゆらぎが減少することが明らかとなっている [39-42]。

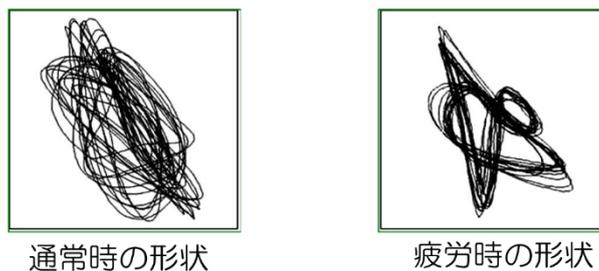


図 1.11 疲労によるストレンジ・アトラクタの変化

脳の疲労の度合いを評価するためにアトラクタを数値化する必要がある、Takens の埋め込み定理によって観測時系列から時間遅れ座標への変換を行い、Sano & Sawada によって提唱されたアルゴリズムを用いて最大リアプノフ指数を計算する方法が知られている[43-44]。リアプノフ指数は、同じダイナミクスに支配され限りなく近いがまったく同一ではない初期状態にある二つの系が、時間の経過に伴ってどの程度異なる状態に発展するかを計る量である。軌道の拡大・縮小率が大きければ、時系列信号が有するカオス性が高いことを示すことから、アトラクタにおいて、様々な大きさの軌道が描かれることがリアプノフ指数を高める要因であると考えられる。

塩見は独自の SISECA アルゴリズムを用いて、音声の時系列信号から脳の覚醒度を示す指数である CEM (Cerebral Exponent Macro) と呼ばれる数値の算出を行った研究を報告している[45]。塩見は音声信号を Takens の埋め込み定理 (埋込み次元は 4,埋込み遅延時間は約 1 ミリ秒) によって観測時系列から時間遅れ座標への変換を行った。アトラクタから最大リアプノフ指数を計算する方法は、塩見によると Sano & Sawada のアルゴリズムにおいて、近傍点集合の構成条件をカオス軌道上の最接近点ではなく、音声信号波形上の自己相関が極大になる点により構成することに変更すれば、近傍点集合の構成に要する演算処理時間を短縮することができるとしている。ただし、このように近傍点集合の構成を変更すれば、近傍点集合を構成する近傍条件も以下のように変更することが必要になり、Sano & Sawada のアルゴリズムの収束条件が適用できなくなるので、時間局所的な最大リアプノフ指数から一連の発話全体に対する特徴量を算出する統計的な手法も決める必要がある。『近傍点集合を外包する超球の半径』として予め設定する必要があった近傍条件については、『自己相関が極大になる点により構成した近傍点集合を外包する超球の半径とストレンジ・アトラクタを外包する超球の半径の比 (siceca- $\epsilon$ )』を計算する。統計的な手法としては、時間局所的な最大リアプノフ指数 (CEm: Cerebral Exponent micro) を算出できた全ての近傍点集合に対して計算し、これらに対応させて x 軸を siceca- $\epsilon$  とし、y 軸を CEm とする (直交する 2 軸とする) 平面にプロットし、実験的に覚醒度が比較的に高いと考えられる 10:00 a.m.に収録した音声と比較的に覚醒度が低いと考えられる 13:00 p.m.に収録した音声との識別能が十分に確保できている  $\beta$  を設定し、非線形最小二乗法により  $y = \alpha/x^\beta$  を当てはめて  $\alpha$  を算出し、また実験的に決定した x:siceca- $\epsilon$  から y:CEM (Cerebral Exponent Macro) を算出するアルゴリズムを作成したと報告されており[45]、これまでに、長時間に渡る作業を遂行して疲労した場合や、睡眠導入剤を服用して覚醒度が低下した場合に CEM 値が減少することが明らかとなっている[39-42]。

本研究は塩見の作成したアルゴリズムを用いて、アプリケーション化されたシステムを用いて、音声の解析を行うこととした。実験参加者が PC 画面に表示される決められた文章を音読した際の音声を録音し、1 文ずつ CEM 値を算出し、すべての文の平均値を個人の CEM 値とする。

塩見[39]の考案した方法は本研究の目的に合致しており、簡便に、非侵襲的に解析が可能である。また、感情を喚起しにくい文章を用いることで、意図的な韻律の操作も生じにくいと考えられる。塩見の研究では、肉体的な疲労や睡眠導入剤にて CEM が低下することが報告されているが、本研究では、うつ病の慢性的な脳機能低下を評価することが目的であり、運動や薬物によらない集中力を必要とする課題遂行における前頭葉の一時的な神経疲労をうつ病患者の脳機能低下時に類似した状態であると想定する。健常者における神経疲労時の CEM の検討を行い、うつ病患者同様に前頭葉機能が一時的に低下した状態を検出できるか検討を行い、うつ病患者と健常者の比較検討を行う。

## 1.2 本論文の位置づけ

うつ病は我が国において有病率の高い一般的な精神疾患で、患者の社会生活に大きな支障をきたしうるものであるが、うつ症状の病像や投薬効果は個人差が大きく、診断に苦慮する事が少なくない。精度の高いうつ病の評価方法の確立が求められているが、簡便かつ、非侵襲的に、場所を選ばず実施できる評価方法に関する研究報告はほとんどない。人間の生体信号である音声は測定が容易で多くの端末でデータを収集することが可能なことから、うつ病の評価手法としては有用であると考えられる。そのため、本研究では、うつ病患者の音声信号から解析された脳の活性度の指標と、うつ病の重症度との関係について検討を行う。

## 1.3 本論文の構成

本論文は以下の様な構成である。第 2 章では、実験 1 としてタブレットを利用した数字探索による疲労課題を実施し、一時的に神経疲労状態となった実験参加者に対して、疲労課題の前後に音声を録音する。その音声から CEM 値を算出し、神経疲労状態を音声から判断できるか検討を行う。第 3 章では実験 1 では判断が出来なかった疲労課題中の実際の疲労度や課題への集中の程度について、客観的な疲労の指標である唾液アミラーゼと心拍変動を用いて計測し、疲労課題の前後における神経疲労と自律神経反応について考察をする。第 4 章ではこれまでの実験で行ってきた脳の覚醒度を表す CEM 値の低下がうつ病患者ではどのような変化を起こしているか検討し、さらに、うつ病の重症度と CEM 値の関連について考察をする。最後に第 5 章では本論文のまとめと今後の課題と展望について述べる。

## 第2章 カオス理論を用いた音声解析における神経疲労状態の検出について

### 2.1 疲労の検出方法について

日本疲労学会によると、疲労とは過度の肉体的および精神的活動、または疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体の活動能力の減退状態であるとされている[46]。情報化や深刻な経済不況など、先行きの不透明さの目立つ現代社会において、疲労や抑うつで心身の状態を崩す場合が増えているのが現状である。睡眠不足により日中の精神活動は低下し、気分の落ち込み、注意力低下によるエラーの発生、行動全般のパフォーマンス低下や居眠りによる事故などを誘発する恐れがある。工場や運送会社などでは健康状態・疲労状態の管理のために様々な対策を講じる必要性が高まっている。疲労度の評価は自覚的疲労度を聴取する方法や[47]血中へ放出されるコルチゾールやカテコールアミンの濃度を測定する手法などによって数値化が試みられている[48]。しかし疲労による業務への支障や事故を防ぐためには、疲労時や運転前に、危険な状態である疲労度を即座に測定できることが望ましく、簡便かつ迅速な疲労状態の測定手法の確立が求められている。

塩見[39]は長時間のトラック走行後の疲労状態の測定に、運転者の音声サンプルに対してカオス理論を用いた解析を行い、長時間の運転における疲労（身体的疲労および中枢神経系の神経疲労）により脳の覚醒度を示す値（CEM）が低下することを報告している。佐藤ら[49]は抗ヒスタミン薬を服用した被験者の音声に同様の手法を用いて検討を行っており、抗ヒスタミン薬服用後にCEMが低下したと報告している。これらの研究で用いられた解析対象は音声信号であり、非侵襲的で簡便な手段による疲労状態の数値化を目指すものである。しかしながら、トラック運転手の疲労実験では身体的な疲労と、注意力を持続させたことによる神経疲労を区別することが困難である。また服薬による脳の覚醒度の影響は、疲労とは本質的に異なる状況である。先行研究をみても脳機能に関わる中枢神経系の疲労のみに着目して、音声信号との関係を解析した研究は見られない。また、本研究では集中力を必要とする視覚探索を長時間実施し、一時的な前頭葉の疲労を生じさせた実験参加者に対して疲労課題前後の音声を解析する。うつ病患者においても前頭葉機能の低下が知られているため、よりうつ病患者に近い状態にて音声解析を検討した報告もない。

### 2.2 本研究の目的

本研究の目的は、神経疲労時の音声信号からカオス理論を用いた解析を行い、CEM値がどのように変化するか明らかにすることである。

### 2.3 実験参加者

#### 2.3.1 実験参加者の選択基準

福井医療大学に通う精神疾患や脳血管障害等の既往がない大学生で、疲労課題に最後まで

で集中して取り組んだ者。実験開始時間は午前 10 時とし、前日の睡眠時間が 5 時間未満の者、朝食を未摂取の者は除外した。

### 2.3.2 実験参加者

19 名の大学生（男性 6 名、女性 13 名、平均年齢 22.1 歳、SD=0.64）を実験参加者として研究を行った。

### 2.3.3 文書による実験参加の同意

説明文書の内容を理解し、かつ同意書に自署することにより自由意志により実験参加に同意する者のみ対象とした。

## 2.4 疲労課題の作成

ヒトのカラダは負荷や刺激が持続して加わると疲労し、疲労に見合った休息（主に睡眠）をとることによって回復する、という過程を繰り返しながら生命活動を維持している[50]。疲労時には脳の覚醒を維持する機能が低下することも報告されている[51]。梶本ら[52]は中枢神経系の疲労を喚起する課題として Advanced Trail Making Test (ATMT) とよばれるモニター上で施行される視覚探索反応課題を作成し、いくつかの精神疲労試験に用いた。その結果、120 分間の試行でもエラー数、反応時間に大きな変化は生じないことが分かったが、疲労感に関する脳部位探索研究においては、ATMT による疲労負荷により疲労感を統括する眼窩前頭野の機能低下が明らかになっている[53]。本研究では、身体的な疲労ではなく、注意持続による中枢神経の一時的な疲労状態を引き起こすために、梶本ら[52]の先行研究に倣ってタブレット上で作動する視覚性探索課題を疲労課題として作成した（図 2.1）。

課題はタブレット（iPad）上に 1~30 の数字がランダムで配置され、上部に記された目標の数字を見つけてタッチする条件とした。制限時間は 10 秒とし、目標の数字をタップするか、制限時間を超えると目標の数字と、探索用の数字 30 個の配置がランダムに変化するよう設定した。この条件にて 120 分間連続で「できるだけ早く反応する」ように教示して課題を行った。正答数及び、エラー数（制限時間以内に反応できなかったもの）をとして記録した。

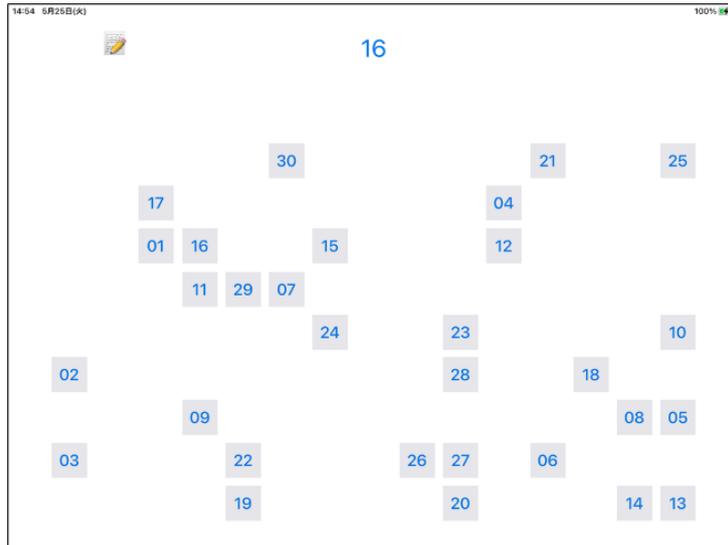


図 2.1 タブレットを利用した疲労課題

## 2.5 音声収録方法

### 2.5.1 録音環境及びフォーマット等

音声収録室としては環境雑音の少ない個室を想定し、また残響を低減するために壁面には吸音パネルを設置した。実験参加者は、机に向かって座った状態で、PC 画面に表示されるテキストの音読を行うこととして、ヘッドセット・マイクロフォン及びマイクロフォン・スタンドに設置したハンドヘルド・スピーチ・マイクロフォンを利用し、マルチトラック・レコーディングを行った。なお、サンプリング周波数/量子化ビット数は 48kHz/24bit とした。

### 2.5.2 カオス理論を用いた音声解析方法

1 章で述べたように、脳の覚醒度を示す指数である CEM (Cerebral Exponent Macro) と呼ばれる数値の算出を行った。すべての実験参加者に対して、疲労課題を実施する前後に、後述する 35 個の文章を音読させ、音読時の音声を録音した。1 文ずつ CEM 値を算出し、35 文の平均値を個人の CEM 値とした。

## 2.6 音読テキストの作成

実験参加者には、一定の条件に設定する音声収録環境において、共通のテキスト (35 文) を朗読してもらうこととして、朗読による発話音声を収録した。なお、テキストは、PC モニター画面に 1 文ずつ表示し、感情を想起するような文章は使用せず、漢字にはルビをつけて提示した (図 2.2)。

1. 夜の海は波の音がとても素敵です
2. 地下鉄に乗ると外の天気がわかりません
3. 昔の人はお月様をととても大切にしていました
4. 沖縄では1月に桜が咲きます
5. おみこしをかつぐ姿がとても素敵です
6. 編み物はこたつの中でゆっくりやります
7. ココアを飲むと口に周りにヒゲができる
8. 芋ほり遠足ではたくさん掘れるといいな
9. 晴れた日には布団を干すのを忘れない
10. 鉢巻をキリリと占めると力が入る
11. 海水浴の日焼けは夏の思い出です
12. 遠足のお菓子は前の日に買いに行こう
13. クリスマスの朝は枕元にプレゼント
14. お小遣いをためて新しい本を買う
15. 体育の日なのでマラソン大会に出ました
16. 星占いと花占いのどちらも好きです
17. サンタさんのために煙突を掃除します
18. 八百屋の店先で秋のにおいを感じました
19. お花に水をあげると先生に言われました
20. 履物を揃えてから家に入る
21. 携帯端末の進歩はとても速いな
22. 季節に合わせて種をまき発育を待つ
23. わたしたちはこちらから歩いてきました
24. お母さんとお父さんに聞いてから決めます
25. いつもより遠回りして帰りたいですね
26. 妹や弟と仲良く本を読みました
27. 変装しても君にはすぐにわかるだろう
28. 遠足の前は明日の天気を気にします
29. うちの白い猫は私といつも仲良しです
30. 山の景色は四季を通して変化します
31. 様々な木を使って家を建てる
32. 朝から魚釣りに出掛けた
33. ポケットがふたつもついています
34. 糸車をみていると目が回る
35. はまぐりが砂の中に隠れています

図 2.2 音読テキスト一覧

## 2.7 統計的事項

CEM 値は、個人によって若干の差が生じる数値であるため、本研究における CEM 値の比較は、個人の疲労課題前後の録音音声から解析された数値に対して行った。録音した 35 個の文章につき、1 文ずつ CEM 値を算出し、35 文の平均値を個人の CEM 値とした。課題前と課題直後の CEM 値について、 $t$  検定 (paired  $t$ -test) を用いて、有意水準 5% で差を検討した。

## 2.8 倫理的配慮

本研究では音声データサンプル、患者基本情報、臨床評価尺度について個人情報扱うため、研究上知りえた情報を厳重に管理する必要がある。文書化した記録は、研究責任者が鍵のかかるロッカーに保管し、破棄する場合は細断した。

本研究の研究者は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学形研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。なお、本研究は新田塚医療福祉センターの倫理審査委員会の承認を受けている (新倫 20121-31)。

## 2.9 結果

### 2.9.1 エラー数について

19 名の実験参加者のうち、課題終了後に聴取した内省にて、途中居眠りをしたと回答した実験参加者が 4 名いた。図 2.3 は途中に居眠りをしたことを回答した 4 名のエラー数と、それ以外の実験参加者のエラー数を比較したものである。縦軸はエラー数を示しており、横軸には時間を 5 分ごとに示した。エラー数とは 5 分間に生じた疲労課題のエラー数 (タイムオーバーになった数) を合計したものである。オレンジ線は疲労課題の途中で居眠りをしたことを回答した 4 名のエラー数である。青線は最後まで課題に取り組んだ実験参加者のエラー数を示している。居眠りをした群では課題途中のエラーが多く確認され、居眠りによって疲労状態を呈しているとは考えにくい。

### 2.9.2 CEM 値について

図 2.4 は疲労課題前後の CEM 値の差を示したものである。19 名の実験参加者のうち、課題終了後に聴取した内省にて、途中居眠りを下と回答した 4 名は、十分に疲労した状態ではないと判断し、得られたデータは本研究の目的に適應しないと考え結果から除外した。そのため、15 名の実験参加者を対象にした。縦軸に CEM 値、横軸は疲労課題前の CEM 値 (左) と疲労課題後の CEM 値 (右) を示した。実験開始前の CEM の数値に対して、疲労課題実施後の CEM 値にて、有意に低下を示していることが分かった。

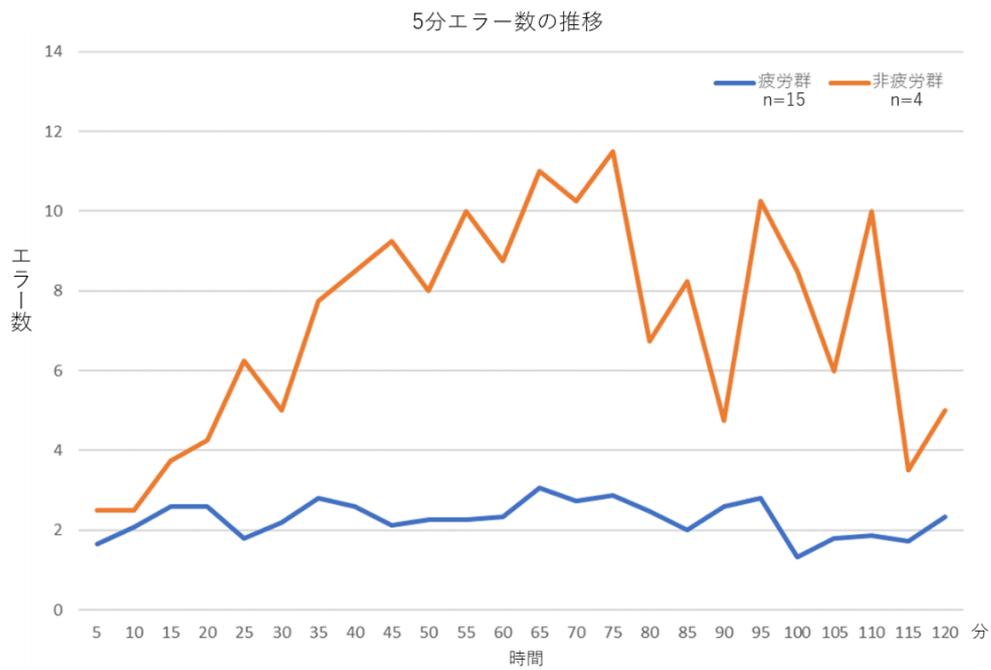


図 2.3 疲労課題の正答数と総エラー数

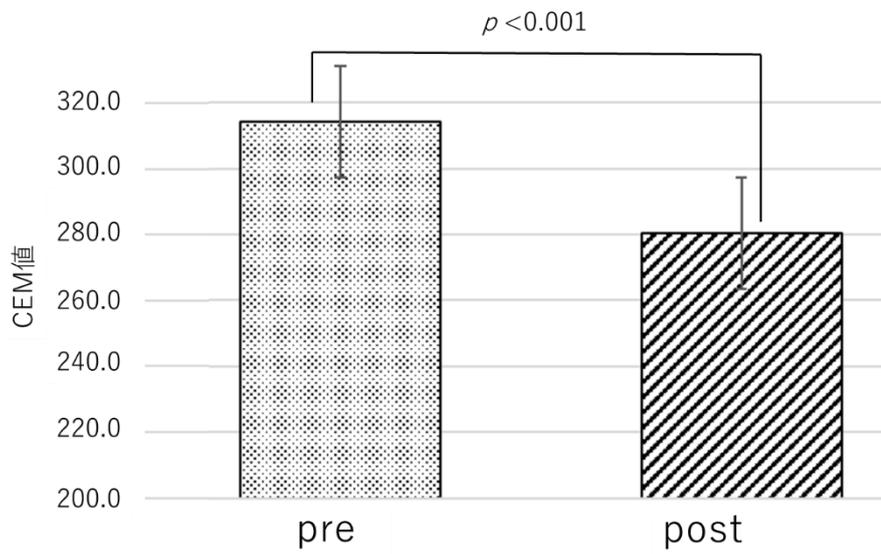


図 2.4 疲労課題前後の CEM 値

## 2.10 考察

実験参加者 19 名中 15 名にて、疲労課題の後に録音された音声から解析した CEM 値で有意に低下していることが確認された。本研究の目的はタブレットを使用した集中力を伴う課題が CEM 値を低下させるかを検討することであった。すでに先行研究では CEM 値は長時間の労働などで疲労が生じた場合に低下することが報告されている[54]。比較的長時間の負荷により注意配分の低下を伴う急性疲労や慢性疲労が生じることが報告されている通り[52]、今回設定したタブレット上で行う視覚探索課題は、120 分間「なるべく早く探索する」という条件で試行したことで、長時間にわたる集中力を要する持続的な刺激が、一時的な前頭葉の疲労状態を引き起こしたと考えられた。

脳損傷や神経伝達物質の問題によって脳が疲労から回復できずに機能低下を起こすことが知られている[55]。脳機能とパフォーマンスに関する研究では、中枢性疲労によって心肺機能が制限されるだけでなく筋力発揮が低下することや[56]、運動麻痺のない脳病変患者であっても運動パフォーマンスに低下がみられることが報告されている[57]。中枢神経の疲労状態は脳のネットワークを簡素化し、脳由来の運動指令や認知システムにパフォーマンスの変化を生じさせる。本研究ではタブレット端末上にアプリケーションとして作成した疲労課題を 120 分間継続実施することによって、前頭葉の疲労状態となった実験参加者を音声から解析可能であった。通常耳で聞いてもその変化を検出することは難しく、音の高さや強さのパラメーターだけを見ても心身の状態を同定することは難しい。そのためこれまで疲労の状態を数値化することは難しく、自覚的疲労度を聴取や、時間のかかる生化学検査などによって研究されてきた。本研究では、これまでランダムノイズであると判断されていた音声信号から「疲れている」という状態を短時間で簡便かつ非侵襲的に定量化・可視化することが可能であることが示され、日々の健康状態の評価指標として実用的な解析手法であると考えられる。とくに、うつ病患者の前頭葉低下状態でも検出が可能であると判断できた。

## 2.11 研究の限界

本研究では CEM 値の測定を課題の前後に限局して行ったが、今後は疲労状態から回復に至る経過についても CEM 値の測定を行う必要がある。今回の研究では被験者すべてに実験開始時刻を統一して行ったものの、同人間の生理的なリズム形成に関わるサーカディアンリズムとの関連を明らかにする必要がある。また、疲労課題にてエラー数の多い被験者 4 名については疲労課題後に CEM 値の変化がみられなかった。特に課題施行の中盤に極端なエラー数の集中が確認されたのは、本課題が単純な視覚探索であるために、被験者の眠気を誘発し、傾眠傾向に陥っていた可能性が高い。課題途中で適度な休憩が生じたために、CEM 値が低下しなかったと考えられ、疲労課題の試行中に自律神経反応を計測して、他覚的な疲労の尺度との関係を計測することにおいて、試行環境の設定に検討の余地がある。

## 第3章 神経疲労状態の音声と自律神経反応との関係

### 3.1 実験2の背景

疲労とは過度の肉体的および精神的活動、または疾病によって生じた独特の不快感と休養の願望を伴う身体の活動能力の減退状態であるとされている[46]。情報化や深刻な経済不況など、先行きの不透明さの目立つ現代社会において、疲労や抑うつで心身の状態を崩す場合が増えているのが現状である。睡眠不足により日中の精神活動は低下し、気分の落ち込み、注意力低下によるエラーの発生、行動全般のパフォーマンス低下や居眠りによる事故などを誘発する恐れがある。工場や運送会社などでは健康状態・疲労状態の管理のために様々な対策を講じる必要性が高まっている。疲労状態を簡便かつ非侵襲的に、その都度測定する技術の確立が求められている。実験1でタブレット上に数字を探索する疲労課題を作成し、実験参加者に120分間施行させ、一時的な前頭葉の神経疲労状態を引き起こした。疲労課題前後の音読音声を録音し、カオス理論を用いた解析によるCEM値を算出し、比較検討を行った。結果は、疲労課題後に有意なCEM値の低下を示したが、実際の疲労の程度や、課題への集中の程度を客観的に判断するデータを得ていなかった。そのため、疲労状態とは脳の機能低下であるかについて判断できなかった。

### 3.2 研究の目的

本研究では、客観的に実際の疲労の程度を測定するために、疲労課題の試行中に自律神経反応と急性ストレス反応の計測を行い、他覚的な疲労の尺度との関係を明らかにすることを目的とする。

### 3.3 実験参加者

実験参加者は福井医療大学に通う精神疾患や脳血管障害等の既往がない大学生で、疲労課題に最後まで集中して取り組んだ者とした。実験開始時間は午前10時とし、前日の睡眠時間が5時間未満の者、朝食を未摂取の者は除外した。本研究では2名の大学生（女性2名、平均年齢20.1歳、SD=0.64）が実験参加者として参加した。

### 3.4 疲労課題

本研究で使用した神経疲労課題は実験1にて作成したのと同じ、課題はタブレット(iPad)上に1~30の数字がランダムで配置され、上部に記された目標の数字を見つけてタップする条件とした。120分間連続で「できるだけ早く反応する」ように教示して課題を行った。

### 3.5 音声録音環境及びフォーマット

実験 1 と同様に、音声収録室としては環境雑音の少ない防音室で、また残響を低減するために壁面には吸音パネルを設置した。実験参加者は、机に向かって座った状態で、PC 画面に表示されるテキストの音読を行うこととして、ヘッドセット・マイクロフォン録音を行った。サンプリング周波数/量子化ビット数は 48kHz/24bit とした。

### 3.6 カオス理論を用いた音声解析方法

実験 1 と同様に処理し、脳の覚醒度を示す指数である CEM (Cerebral Exponent Macro) 値の算出を行った。

### 3.7 音読テキストの作成

実験 1 と同様に、実験参加者には、共通のテキスト (35 文) を音読した際の発話音声を収録した。テキストは、PC モニター画面に 1 文ずつ表示し、感情を想起するような文章は使用せず、漢字にはルビをつけて提示した。

### 3.8 疲労の指標

現在、疲労に対して行われることの多い評価には、生体信号変化を捉える生理学的評価法や、血液・尿・唾液中の生理活性物質を測定する生化学的評価などを用いて研究されることが多い。しかしながら、大掛かりな装置が必要で時間がかかる、血液検査を要し侵襲的であることなどが問題として指摘される。本研究では、非侵襲的かつ簡便な装置で疲労測定が可能とされる、唾液アミラーゼ測定と、疲労課題中の実験参加者に心電モニターを取り付け、自律神経の指標である LF/HF を用いた。

#### 3.8.1 唾液アミラーゼ測定

これまでストレス反応を客観的に評価するためのバイオマーカーとして、血液中のコルチゾール、エピネフリンの濃度などが検討されてきたが、簡便かつ非侵襲的方法として、近年では唾液中の  $\alpha$  アミラーゼ濃度の測定が、急性ストレス反応として有用であることが示されている [58]。  $\alpha$  アミラーゼは唾液や膵臓に含まれる消化酵素の一種で、交感神経系の亢進に伴い、唾液中の分泌量は増加する。また  $\alpha$  アミラーゼは、心理的・身体的ストレスに対しても敏感に反応を示すことから、客観的にストレスを評価するための指標となる。本研究においては、ニプロ社製の唾液アミラーゼモニター (図 3.1) を使用して、疲労課題の前後に測定を行った。測定原理は、唾液中のアミラーゼが、チップの試験紙に含まれる  $\alpha$ -2-クロロ-4-ニトロフェニル-ガラクトビラノシルマルサイド (Gal-G2-CNP) を加水分解し、2-クロロ-4-ニトロフェノール (CNP) を生成する。この生成された CNP による試験紙の反射光強度変化を本体で測定し、アミラーゼ活性値に換算する。この測定機器における成人の基準値は、0~30KU/L である。基準値を超える場合、31~45KU/L で「ややストレスを感

じている」、46~60KU/Lで「ストレスを感じている」、61KU/L以上で「かなりストレスを感じている」とされている[59]。



図 3.1 唾液アミラーゼモニター (ニプロ社)

### 3.8.2 心拍変動 (LF/HF)

本研究における心拍データの測定は、ユニオンツール株式会社が販売しているウェアラブル心拍センサー「myBeat」を使用し、電極には Ambu 社のブルーセンサーを用いた。心拍変動の解析ソフトは「SET UP CD FOR WHS-1」を用いた (図 3.2)。

人の心拍は、胸部に張り付けた 2 点間の電極の電位差をもとに心電図波形 (心電信号) を記録して、PQRST の波形が描出される (図 3.3)。その際の R 波を単位時間あたりに記録した値が心拍数となる [60]。図 3.2 の心電図の R 波同士の間隔である RR 間隔 (R-R Interval) から心拍周期を求める。RR 間隔は一定ではなく、常に変動しており、RR 間隔の周期的な変動を心拍変動 (心拍のゆらぎ) といい、この値をもとに自律神経活動をとらえることが可能である。心拍変動をプロットして時系列波形にしたデータには、周波数の違いによる様々な波が混在して 1 つの波を形成している。最大エントロピー法により周波数解析を行い、high frequency 成分 (HF : 0.15~0.4Hz) と low frequency 成分 (LF : 0.04~0.15Hz) に分離した。HF 帯域の積分値は副交感神経の指標、LF の積分値を HF の積分値で除した LF/HF は交感神経の指標とされている [61, 62]。以上の方法で心拍変動の解析を行い数値化することで、交感神経と副交感神経の活動レベルを定量的に評価することが可能である。

本研究では、心電センサーを取り付け座位状態で 5 分間安静にした状態から、疲労課題

を開始した。



図 3.2 ウェアラブル心電センサー (ユニオンツール)

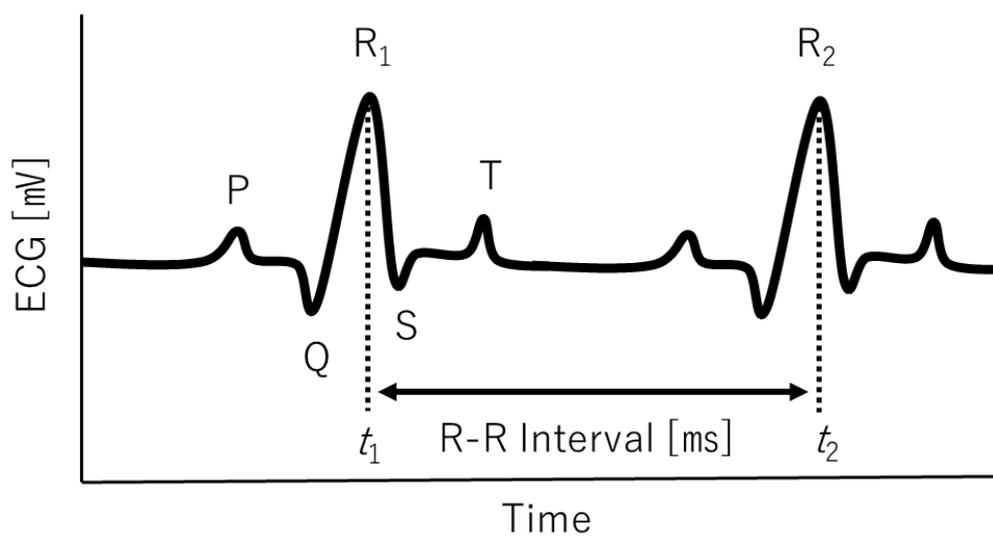


図 3.3 R-R Interval

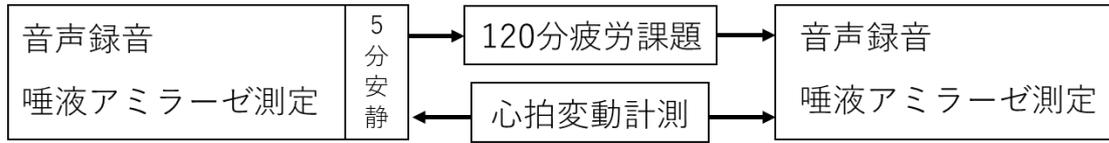


図3.4 実験方法のプロトコール

### 3.9 結果

#### 3.9.1 CEM 値

実験参加者 2 名とも、実験開始前の CEM の数値に対して、疲労課題実施後の CEM 値にて、低下を示していることが分かった（表 3.1）。

表 3.1 実験参加者の疲労課題前後における CEM 値の変化

	pre	post
Participant 1	247.3 ± 14.2	222.4 ± 11.8
Participant 2	264.3 ± 11.8	250.4 ± 14.3

#### 3.9.2 唾液アミラーゼ活性

表 3.2 に実験参加者 2 名の疲労課題前後における唾液アミラーゼ活性値を示した。基準値は、0~30KU/L である。基準値を超える場合、31~45KU/L で「ややストレスを感じている」、46~60KU/L で「ストレスを感じている」、61KU/L 以上で「かなりストレスを感じている」とされている。2 名とも実験開始前は基準値の範囲だが、疲労課題後にはストレスを感じていることが分かった。

表 3.2 実験参加者の疲労課題前後における唾液アミラーゼ活性値の変化

	pre	post
Participant 1	21 KU/L	45 KU/L
Participant 2	15 KU/L	33 KU/L

#### 3.9.3 LF/HF

実験参加者 2 名とも、実験開始 10 分の平均 LF/HF 値に対して、終了前の 10 分間の

LF/HF 値が上昇し、ストレスの指標である交感神経が優位に活動していることが分かった。(表 3.3)。

表 3.3 実験開始 10 分の平均 LF/HF と終了前 10 分間の LF/HF 値

	pre	post
Participant 1	0.95 ± 0.69	1.25 ± 0.8
Participant 2	1.09 ± 0.72	1.28 ± 0.76

### 3.10 考察

本研究ではタブレット課題にて一時的な神経疲労状態を呈した実験参加者に対して、課題前後の録音した音声から CEM 値を算出すると同時に、疲労の指標である唾液アミラーゼの測定と、疲労課題中の心拍変動から LF/HF を測定した。本研究の目的は、CEM 値変化によって、実際に客観的疲労の指標である唾液アミラーゼと LF/HF が変動するかを検討する事であった。結果的に疲労課題によって CEM 値が低下を示し、同時に唾液アミラーゼの上昇、課題開始から 10 分間の LF/HF に対して課題終了前の 10 分間の LF/HF が上昇した。このことから、客観的に交感神経が優位な神経疲労状態を呈した状況においても、脳の覚醒度を表す CEM 値の低下がみられ、中枢性疲労状態とは、脳の機能が低下した状態であると判断可能であった。また、脳機能が低下した状態を音声から推測することが可能であることが明らかとなった。また、うつ病患者は脳機能低下によって注意力や集中力といった認知機能の低下だけでなく、自律神経にも影響があると推測できる。

## 第4章 うつ病患者と健常者との CEM 値の比較について

### 4.1 実験3を行うにあたっての背景

うつ病は我が国において有病率の高い一般的な精神疾患である。うつ病像の判定に、問診や様々な評価尺度が用いられているが、変動や個人差が大きく、診断に苦慮する事が少なくない[63]。うつ病は症状の変化によって脳機能にも変化が生じていることが知られており、MRI 研究[64]では、反復性うつ病の海馬体積が、対照群と比較して左右の海馬ともに有意に減少していること、この萎縮の程度がうつ病エピソードの回数と相関していることが報告されている。また、機能的 MRI (fMRI) を使用してうつ病患者と健常者で語流暢性賦活課題の成績を比較した研究[65]では、うつ病患者では左前頭前野のブロードマン 46 野の活動低下を認めたとされている。同じく fMRI を使用し、快・不快に關与する脳部位の活動を調査した研究[66]では、うつ病患者は快予測に關与する左前頭前野の活動が低下していたのに対し、不快予測に關与する右前頭前野、前部帯状回の活動は亢進していたことが明らかとなった。すなわち、うつ病患者では不快予測が優位な状態となっているため悲觀的思考になるのではないかと予測されている。近赤外線分光法 (Near-Infrared Spectroscopy: NIRS) を使用した研究[67]では課題遂行中の前頭部の酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb) の増大が健常者に比べて少ない結果が報告されている。このように、うつ病は症状の変化によって脳機能にも変化が生じていることが知られており、脳の運動指令によって生成される音声信号からも、その症状に対応する異常が観測されるのではないかと考えられる。本研究では、音声解析にカオス理論的な手法を適応し、脳の覚醒度を表す CEM 値について、うつ病患者と健常者との差を検討する。また、うつ病の重症度と CEM 値との相関を検討し、うつ病の新たなバイオマーカーを得ること目的とする。

### 4.2 実験参加者

#### 4.2.1 うつ病患者

うつ病患者は福井病院に通院するうつ病の診断を受けている患者 8 名とした。うつ病の他に脳血管疾患の既往があるものは除外した。

#### 4.2.2 健常者 (対照群)

過去に精神疾患や脳血管障害等の既往がない健常者 12 名を対象とした。実験開始前にうつ病の評価試験を実施し、うつ状態と判定された者は除外した。

### 4.3 音声収録方法

#### 4.3.1 録音環境及びフォーマット

実験 1、2 と同様に、音声収録室としては環境雑音の少ない個室を想定し、また残響を低

減するために壁面には吸音パネルを設置した。被験者は、机に向かって座った状態で、PC画面に表示されるテキストの音読を行い、ヘッドセット・マイクロフォンで録音を行った。サンプリング周波数/量子化ビット数は48kHz/24bitとした。

#### 4.3.2 CEMの算出

実験1、2と同様に、音声から脳の機能低下を表す指標としてCEM (Cerebral Exponent Macro) の算出を行った。

#### 4.4 音読テキスト

精神科医と相談し、実験1、2で用いた35の文章の中から、表現が難しすぎるものと宗教的要素の含まれている文章5つを除いた30文とした。除いた文章はNo13、17、19、21、27とした。うつ病患者群と健常者群には同じ文章を音読してもらった。

#### 4.5 うつ病の重症度評価

うつ病の重症度判定には、日本国内でうつ病患者に対して、幅広く使用されているCES-Dと、HAM-Dを使用した。

##### 4.5.1 CES-D

CES-D (the Center for Epidemiologic Studies Depression scale) は、一般人におけるうつ病の発見を目的として、米国国立精神保健研究所(NIMH)により開発された。有用性の高さから、世界中で普及しているうつ病の自己評価尺度で、心理測定学的にも特異度や陽性的中率が高く、妥当性や臨床的有用性が確認されている。島ら[68]によって邦訳され、日本国内においても広く使用されている。CES-Dは本来、自己評価用に作成されたものであるが、状況によっては面接で使用することも可能である。高齢者や視力障害者などでは、面接者が項目を読み上げて評価することも可能である[69]。20項目の質問で構成され、合計点によってうつ病の評価を行う。過去1週間について、「ない」「1-2日」「3-4日」「5日以上」という、症状のあった日数で評価されることが特徴であり、最高点60点から最低点0点までの間の得点で抑うつの程度を見る。カットオフポイントは16点以上でうつ状態と判断する[70]。

##### 4.5.2 HAM-D

HAM-D(Hamilton Depression Rating Scale:HDRS)とは、1960年に英国のMax Hamiltonによって開発されたうつ病評価尺度である[71]。中根ら[72]によって日本語版が作成され、臨床場面にて広く使用されている。7点以下を正常、8~13点を軽症、14~18点を中等度、19~22点を重度、23点以上を最重度としている[73]。

#### 4.6 うつ病群と健常者群との比較

健常者群 12 名と、うつ病群 8 名のそれぞれの群における CEM の平均値について、t 検定 (paired t -test) を用いて差を検討した。

また、うつ病群については、CES-D と HAM-D の重症度と CEM 値の相関をスピアマンの順位相関係数を用いて求めた。

#### 4.7 倫理的配慮

本研究では音声データサンプル、患者基本情報、臨床評価尺度について個人情報扱うため、研究上知りえた情報を厳重に管理する必要がある。文書化した記録は、研究責任者が鍵のかかるロッカーに保管し、破棄する場合は細断した。

本研究の研究者は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学形研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。

#### 4.8 結果

##### 4.8.1 CEM 値

図 4.1 は縦軸に CEM 値を示し、横軸はうつ病患者群 (左) と健常者群 (右) を示した。うつ病患者群と健常者群の CEM 値を比較すると、健常者群に比べてうつ病患者群で有意に低い結果 ( $p < 0.001$ ) であった。

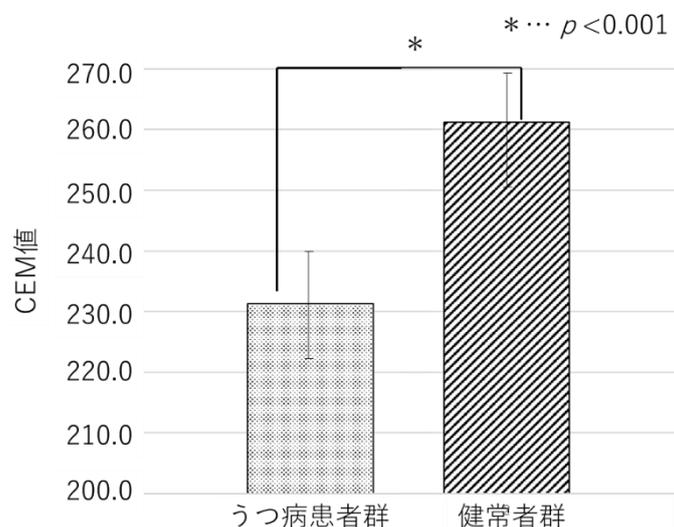


図 4.1 うつ病患者群と健常者群の CEM 値

#### 4.8.2 うつ病患者の重症度評価結果

CES-D の結果では、音声収録時の自己評価時点でうつ状態が 5 名、非うつ状態が 3 名となった。HAM-D では 3 名が非うつ状態、2 名が軽症、1 名が中等症、2 名が重度であった（表 4.1）。

表 4.1 うつ病患者の重症度評価結果

うつ病患者No	CES-D得点	HAM-D得点
1	20	7
2	11	11
3	20	8
4	30	14
5	5	5
6	43	20
7	17	19
8	3	3

#### 4.8.3 CEM 値とうつ病の重症度との相関

図 4.2 に CEM 値と CES-D の散布図を示す。縦軸を CEM 値として、横軸は CES-D の得点とした。相関係数 0.25 でほとんど相関がみられなかった。

図 4.3 は同様に CEM 値と HAM-D の点数を示した散布図であり、相関係数 0.21 でほとんど相関がみられなかった。

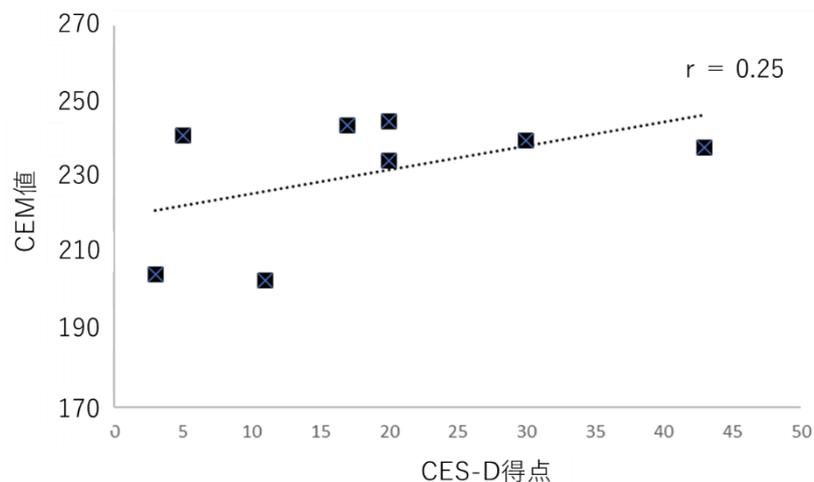


図 4.2 CEM 値と CES-D の得点の相関

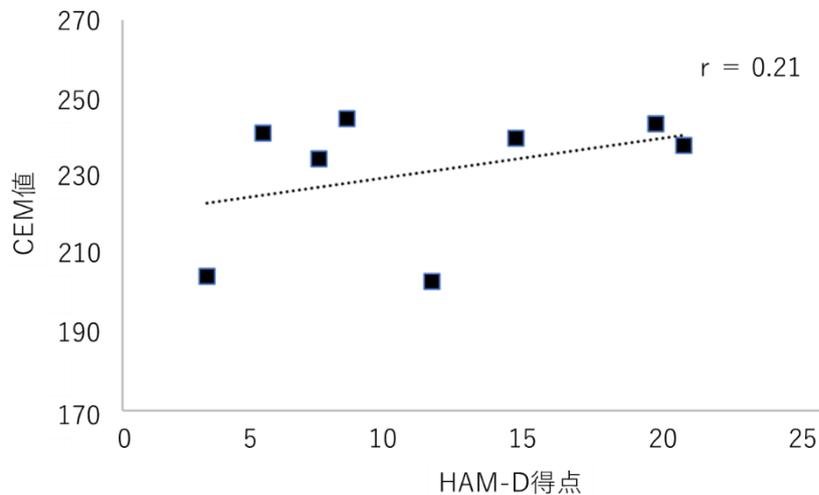


図 4.3 CEM 値と HAM-D の得点の相関

#### 4.9 考察

うつ病の主症状は気分の落ち込みや抑うつである。その原因が脳の機能低下であることが様々な脳イメージング研究からも明らかである。人間の脳はネットワークの集合として成立しており、それらのネットワークは固定的なものではなく、非常にダイナミックに変動する可能性がある[74]。また、個々の脳の領域はそれぞれが単一のネットワークに属するのではなく複数のネットワークに属しているといわれている。すなわち、脳の一部の機能低下でも、脳が司っている様々な認知機能や運動機能にも影響が出ると考えられる。

人間の音声は、吸気筋の収縮によって拡大した胸郭内の肺に空気が入り、吸気筋の弛緩と呼気筋の収縮によって生み出された呼気が、内喉頭筋の運動調節によって閉鎖された声帯を振動させることにより、喉頭原音として生まれる[75]。さらに、音の通り道である咽頭腔や喉頭腔などの声道の形を決める舌や下顎、口唇の運動が喉頭原音に影響を与える。音声を作り出すための呼吸筋、内喉頭筋、舌、咀嚼筋、その他の音声に関わる軟口蓋や口唇の筋などの運動指令は脳の運動中枢から発せられている。そのため、うつ病による脳の機能低下は音声信号に何らかの影響として出現する可能性が考えられる。今回の実験ではうつ病患者群と健常者群の CEM 値を比較すると、健常者群に比べてうつ病患者群で有意に低い結果であった。これは音声信号から脳機能低下の状態を検出可能であったと結論付けられる。

一方で、本実験では、うつ病の重症度と CEM 値の関連も検討を行ったが、CES-D 及び HAM-D の評価のいずれも、うつ病の重症度との相関を認めない結果となった。うつ病のタイプの中には気分が高揚する躁状態と、落ち込む鬱状態との間に寛解期と呼ばれる無症状期を挟みながら繰り返すものがあり[76]、今回の評価結果では、CES-D で 3 名、HAM-D で 3 名が非うつ状態と判定されている。変動しやすいうつ病の病状を正確にとらえるには至らなかった。しかしながら、うつ病の重症度評価で「非うつ状態」と判定されていても、CEM

値には低下がみられており、一時的な寛解期にいる患者であっても、脳機能の低下を示している可能性が示唆された。すなわち、音声信号から CEM 値を算出する技術は、うつ病患者と健常者を分けるスクリーニング検査としての利用が可能であると考えられる。

## 第5章 結論

### 5.1 結論

以上、本研究ではうつ病患者と健常者との CEM 値の比較について検討を行うため、①健常者においてカオス理論を用いた音声解析における神経疲労状態の検出が可能かという点を検討し、②神経疲労状態の音声と自律神経反応との関係を心拍変動と唾液アミラーゼを用いて客観的に評価を行い、③実際にうつ病患者と健常者とは、CEM 値にどのような差があるか検討し、うつ病の重症度との関連を検討した。

#### 5.1.1 カオス理論を用いた音声解析における前頭葉の神経疲労状態の検出

実験参加者 19 名中 15 名にて、疲労課題の後に録音された音声から解析した CEM 値で有意に低下していることが確認された。本研究ではタブレット端末上にアプリケーションとして作成した疲労課題を 120 分間継続実施することによって、数字を探索してボタンをタップするという刺激が繰り返され、一時的な前頭葉の中枢神経の疲労状態を引き起こすことが可能であった。また、これまでランダムノイズであると判断されていた音声信号から「疲れている」という状態を短時間で簡便かつ非侵襲的に定量化・可視化することが可能であることが示され、日々の健康状態の評価指標として実用的な解析手法であると考えられる。とくに、うつ病患者の前頭葉低下状態でも検出が可能であると判断できた。

#### 5.1.2 神経疲労状態の音声と自律神経反応との関係

本研究ではタブレット課題にて一時的な神経疲労状態を呈した実験参加者に対して、課題前後の録音した音声から CEM 値を算出すると同時に、疲労の指標である唾液アミラーゼの測定と、疲労課題中の心拍変動から LF/HF を測定した。疲労課題によって CEM 値が低下を示し、同時に唾液アミラーゼの上昇、課題開始から 10 分間の LF/HF に対して課題終了前の 10 分間の LF/HF が上昇した。このことから、客観的に交感神経が優位な神経疲労状態を呈した状況においても、脳の覚醒度を表す CEM 値の低下がみられ、神経疲労状態とは、脳の機能が低下した状態であることが判断可能であった。また、脳機能が低下した状態を音声から推測することが可能であることが明らかとなった。

#### 5.1.3 うつ病患者と健常者との CEM 値の比較について

本実験ではうつ病患者群と健常者群の CEM 値を比較した。健常者群に比べてうつ病患者群で有意に低い結果であった。これは音声信号から脳機能低下の状態を検出可能であったと結論付けられる。一方で、本実験では、うつ病の重症度と CEM 値の関連も検討を行ったが、CES-D 及び HAM-D の評価のいずれも、うつ病の重症度との相関を認めない結果となった。うつ病の重症度評価で「非うつ状態」と判定されていても、CEM 値には低下がみられており、一時的な寛解期にいる患者であっても、脳機能の低下を示している可能性が示唆さ

れた。

## 5.2 今後の課題

本研究では、うつ病患者を実感参加者としたが、変動しやすいうつ病の症状が統一できていなかった。うつ病の重症度評価に用いた CES-D や HAM-D の点数にもばらつきがあり、寛解期の患者では評価点が「非うつ病」と判定されたものが含まれた。健常者群とうつ病群では CEM 値に有意な差を認めたものの、評価結果との相関が得られなかったことは、症例数の少なさが原因としてあげられる。症例数を増やし、評価点ごとに分けて検討を行う必要がある。

## 5.3 今後の展望

本研究の成果として、カオス理論を用いた音声の解析手法によって、うつ病者の脳機能低下状態を測定可能で、うつ病群と健常者群を有意に分けることが可能であった。音声という簡便に測定が可能な生体信号からうつ病のバイオマーカーと考えられる数値の検出が可能であった。脳由来の病気は多く存在し、脳梗塞や認知症、パーキンソン病などの神経変性疾患などの診断にも応用できる可能性がある。また、スマートフォンなどのデバイスを用いて、いつでも、どこでも簡便に測定が可能なシステムの開発が可能ないように取り組んでいきたい。

## 引用文献

- [1] 川上憲人. 精神疾患の有病率等に関する大規模疫学調査研究：世界精神保健日本調査セカンド総合研究報告書, 2016.
- [2] WHO Helth Organization, "Depression and Other Common Mental Disorders," Global Health Esti- mates, 2017.
- [3] 新開隆弘：うつ病理解と精神科医と産業医との連携. 精神神経学雑誌 123 (2), 75-80, 2021.
- [4] Abdallah C, Averill C, Salas R : Prefrontal connectivity and glutamate transmission: Relevance to depression pathophysiology and ketamine. *Biological Psychiatry*, 2017, 566-574.
- [5] Bagot RC: Circuit-wide Transcriptional Profiling Reveals Brain Region-Specific Gene Networks Regulating Depression Susceptibility. *Neuron*, 2016, 969-983.
- [6] Shcmaal L: Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*, 2017, 900-909.
- [7] Robin L: Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 1-10, 2017,
- [8] Veronika I: Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited Meta-analyses of Neuroimaging Studies.
- [9] 土岐 茂, 山脇 成人：脳科学的研究からみたうつ病の診断と治療. 日本耳鼻咽喉科学会会報 118 (7), 829-832, 2015
- [10] 鹿島 晴雄, 宮岡 等：よくわかるうつ病のすべて－早期発見から治療まで－改訂第 2 版, 永井書店, 2009.
- [11] Robinson RG, Jorge RE: Post-Stroke Depression: A Review, *Am J Psychiatry*. Mar 1;173(3):221-31, 2016
- [12] 岡本るみ子, 足立 和隆, 水上 勝義：顔のリハビリテーション運動によるパーキンソン病患者の気分, 表情, 表情筋活動の効果. *日老医誌* 56, 478-486, 2019
- [13] 水上勝義：パーキンソン病とうつ. *臨床精神学*, 144, 553-559, 2015
- [14] Amane Tateno: Depression as a Prodromal Symptom of Neurodegenerative Diseases. *J Nippon Med Sch*. 90(2), 157-164, 2023
- [15] 堀川 直史：軽症頭部外傷後の心理と行動の障害：現在の知識と臨床精神医学の見方 *日本職業・災害医学会会誌 JJOMT* 60, pp189-193, 2013
- [16] Nierenberg, A. A., Petersen, T. J., & Alpert, J. E. Prevention of Relapse and Recurrence in Depression: The Role of Long-Term Pharmacotherapy and Psychotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(SUPPL. 15), 13-17, 2003
- [17] 荒井 稔：うつ病の診断と治療. *順天堂医学*, 51, 386-391, 2005

- [18] 徳倉 達也：双極性障害のうつ状態. 現代医学 69 (2), 39-43, 2022
- [19] Grillner S. Fundamental of motor systems. In: Fundamental Neuroscience (eds Squire LR et al.). Academic Press, 2003.
- [20] 谷口 真：皮質脊髄路の基礎知識. 脊髄外科, 29 (3), 267-278, 2015
- [21] 玉木 紀彦：中枢神経系の画像診断-特に運動麻痺例を中心に-リハビリテーション医学 30 (3), 177-184, 1993
- [22] 高草木 薫：大脳基底核による運動の制御. 臨床神経学 49 (6), 2009, pp325-334.
- [23] 倉垣 弘彦：慢性疲労症候群はどこまでわかったか？ 医学のあゆみ, 228 (6), 679-686, 2009,
- [24] 梶本 修身：疲労の定量化法. 医学のあゆみ 204 (5), 377-380, 2003.
- [25] 堀越俊雄, 松江浩二, 高橋たくみ他：脳機能パフォーマンス低下を指標とした身体への太陽光曝露による疲労発生の評価, 日本化粧品技術者会誌, 38 (2), 95-103, 2004
- [26] 厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/stf/wp/hakusyo/kousei/18/backdata/01-01-02-09.html> (2023.11.1 閲覧)
- [27] 佐々木那津, 川上憲人：新型コロナウイルス感染症流行と労働者の精神健康：総説. 産業医学レビュー 34 (1), 17-50, 2021
- [28] 伊藤弘人：平成 22 年度障害者総合福祉推進事業（精神疾患の社会的コストの推計）報告書 2011 <https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/cyousajigyoku/dl/seikabutsu30-1.pdf>
- [29] 吉村玲児：自殺予防の観点から見たうつ病の治療. 精神神経学雑誌 109 (9), 822-833, 2007
- [30] 厚生労働省：自殺総合対策大綱 ～誰も自殺に追い込まれることのない社会の実現を目指して～<https://www.mhlw.go.jp/content/001000844.pdf>, 2022
- [31] 水野雅文：精神科領域における早期介入の伸展—日本における課題と展望—. 精神神経誌 121 (3), 208-212, 2019
- [32] 文部科学省：高等学校保健体育学習指導要領改訂 [https://www.mext.go.jp/content/1407073\\_07\\_1\\_2.pdf](https://www.mext.go.jp/content/1407073_07_1_2.pdf). 2022
- [33] 岩山孝幸：近赤外分光法(NIRS)を用いたうつ病の治療転帰と前頭前野機能との関連についての縦断的検討. 精神神経学雑誌, 121 (4), 259-273, 2019
- [34] 大塚 寛：PST 社の音声から病態を分析する技術, ファルマシア, 57 (7) 号, 662-664, 2021
- [35] 光吉俊二：音声感情認識技術 ST を使ったストレスへの応用. 日本疲労学会誌, 6 (2), 19-27, 2011.
- [36] 大聖一郎：日本語音声のカオス性解析とその特徴について. バイオメカニズム, 16, 285-299, 2002
- [37] Takens F. "Detecting Strange Attractors in Turbulence, " in "Dynamical Systems and

- Turbulence". Lecture Notes in Mathematics, 366-381, 1981
- [38] 池口徹, 山田泰司, 小室元政: カオス時系列解析の基礎理論. 合原一幸 (編), カオス時系列解析の基礎と応用. 東京, 産業図書, 121-189, 2000
- [39] 塩見格一. 過労防止のための音声分析技術開発の経緯と現状. 日本航海学会誌 174: 86-95, 2010
- [40] 佐藤清, 澤貢, 水上直樹ほか. ドライビングシミュレータ運転中の発話音声のカオス性に及ぼす発話方法の影響. 人間工学 44 (特別号) 142-143, 2008
- [41] 藤本泰成. カオス理論の工学適用と事例紹介 第三回産業応用編~診断~. 日本知識情報ファジィ学会誌 (5): 583-590, 2010
- [42] 高岡美智子, 塩見格一, 小野繁ほか. 発話音声による心身状態の診断可能性について. 総合健診 29 (3), 596-602. 2002
- [43] M. Sano and Y. Sawada, "Measurement of the Lyapunov spectrum from a chaotic time series", Phys. Rev. Lett; 55, 1082-1085, 1985
- [44] 塩見格一. カオス論的な音声分析による心身状態の評価—電子航法研究所の発話音声分析技術—. 日本航海学会誌 2014; 190: 29-39.
- [45] 塩見格一. 発話分析から考える脳機能モデル. 感性工学研究論文集 4 (1), 3-12, 2004
- [46] 日本疲労学会. 抗疲労臨床評価ガイドライン 日常生活により問題となる疲労に対する抗疲労製品の効果に関する臨床評価ガイドライン. 2011
- [47] 田口敏行. 自動車運転時の疲労評価. 豊田中央研究所 R&D レビュー, 30 (4), 25-31, 1998
- [48] 田中喜秀, 脇田慎一. ストレスと疲労のバイオマーカー. 日本薬理学雑誌 137 (4), 185-188, 2011
- [49] 佐藤清, 及川太, 及川健太郎ほか. 音声のカオス論的指数値による心身状態評価に関する研究(3):—指数値に表れた抗ヒスタミン剤服用の影響—. 人間工学 49 (Supplement): 260-261, 2013
- [50] 南谷晴之. 疲労とストレス. バイオメカニズム学会誌 21 (2): 58-64, 1997
- [51] 内山真. 睡眠の役割とメカニズム. 日大医学雑誌 79 (6): 327-331, 2020
- [52] 梶本修身. Trail-Making-Test を改良した「ATMT 脳年齢推測 痴呆判別ソフト」の臨床的有用性. 新薬と臨床 49 (4): 104-115, 2000
- [53] 水野敬. 疲労による作業能率の低下の解析. 医学のあゆみ 228 (6): 654-658, 2009
- [54] 塩見格一. カオス論的な音声分析による心身状態の評価—電子航法研究所の発話音声分析技術—. 日本航海学会誌 190: 29-39, 2014
- [55] 渡辺恭良. 疲労の科学・脳科学と抗疲労製品の開発. 日本生物学的精神医学会誌 24 (4), 200-210, 2013 ;
- [56] Crandall J, González A. Cardiovascular function in the heat - stressed human. Acta Physiol 199(4), 407-423, 2010

- [57] 後藤 淳. 高次脳機能障害に対する運動療法. 関西理学 6, 5-13, 2006
- [58] 大野雅樹, 和田美帆子, 松井香織: 唾液中ストレスマーカーによる女子大生のストレス耐性の評価, 京都女子大学発達教育学部紀要, 10, 69-76, 2014
- [59] 白川晶一、手島一也: 薬学教育における CBT のストレスについて, 教育開発センタージャーナル, 4, 59-64, 2013
- [60] 関川伸哉: 心拍計測・唾液アミラーゼ値を用いた自律神経・ストレス評価について, 日本義肢装具学会誌, 35 (1), 31-35, 2019
- [61] Chang, H.A., Fang, W.H., Wan, F.J. et al. : Age-specific associations among functional COMT Val158Met polymorphism, resting parasympathetic nervous control and generalized anxiety disorder, Psychoneuroendocrinology, 106, 57-64, 2019
- [62] Matsushita, Y., Takata, Y., Kawamura, R. et al. : The fluctuation in sympathetic nerve activity around wake-up time was positively associated with not only morning but also daily glycemic variability in subjects with type 2 diabetes, Diabetes Research and Clinical Practice, 152, 1-8, 2019
- [63] 岡村仁. うつ病のメカニズム. バイオメカニズム学会誌, 35 (1), 3-8, 2011
- [64] Sheline, Y.I., Wang, P.W., Gado, M.H., et al.: Hippocampal atrophy in recurrent major Depression, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 3908-3913, 1996
- [65] Okada, G., Okamoto, Y., Morinobu, S., et al.: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression, Neuropsychobiology, 47, 21-26, 2003
- [66] Ueda, K., Okamoto, Y., Okada, G., et al., Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study, Neuroreport, 14 , 51-55, 2003
- [67] Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., et al.: Multichannel near infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study, Biol. Psychiatry, 55, 501-511, 2004
- [68] 島悟, 鹿野達男, 北村俊則. 新しい抑うつ性自己評価尺度について. 精神医学 27 (6), 717-723, 1985
- [69] 島悟. CES-D うつ病 (抑うつ状態) 自己評価尺度 使用の手引き, 東京, 千葉テストセンター, 1998
- [70] 白田謙太郎. 臨床研究で使用する自己記入式抑うつ評価尺度の特徴. 武蔵野大学心理臨床センター紀要, 2013
- [71] Hamilton M. A rating scale for depression, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 23, 56-62, 1960
- [72] 中根允文 HAM-D 構造化面接 SIGH-D 日本語版, 星和書店 2004
- [73] 和辻大樹. 広汎性発達障害を基盤にもつ抑うつ状態の臨床的特徴. 川崎医学会誌 38 (4) : 189-200, 2012
- [74] 越野英哉, 苧阪満里子, 苧阪直行. 脳内ネットワークの競合と協調—デフォルトモー

ドネットワークとワーキングメモリネットワークの相互作用一. 心理学評論, 56 (3), 376-391, 2013

[75] 香田啓貴. 霊長類の音声の運動基盤及び多様性とその進化的な背景(<小特集>生物音響学の最近の動向: 発声,聴取機構における種の多様性). 日本音響学会誌, 71 (7), 334-341, 2015

[76] 松元圭. 双極性障害研究から零れ落ちたもの : 社会学的研究へ向けての予備的考察. 関西大学大学院人間科学, 86, 65-85, 2017