

人工知能技術を用いた高齢者の難治性うつ病に対する治療反応と 認知機能変化の予測モデル構築

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室
特任助教 高宮 彰紘

(共同研究者)

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室	教授 三村 將
慶應義塾大学 ヒルズ未来予防医療・ウェルネス共同研究講座	特任教授 岸本 泰士郎
慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室	専任講師 平野 仁一
立川共済病院	中島 和樹

はじめに

認知症のリスクであるうつ病の治療は高齢者で難渋することが多く、薬物療法で改善しない難治例には電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) が施行される。ECTは有効性が高い反面、患者の負担は甚大で副作用として一過性の認知機能低下がみられる。そのため適切な症例への導入が検討されるべきだが、ECTに関して個別の患者の治療効果や副作用発現を予測する生物学的指標は存在しない。

本研究は、1) 臨床特性のみを用いてECTの治療反応予測モデルの構築を行い、2) それに加えて遺伝子多型の情報を用いることで予測精度の向上を認めるかどうかを検証することを目的とした研究である。さらに同様の手法を用いて、3) ECTの副作用発現（特に認知機能低下）に対して個別の患者に対して予測可能かどうかを調べる。そして、4) ECT受療後のフォローアップにおいて、うつ病から認知症への進展がどのような症例で起きているかどうかを調べることを目的に行われた。

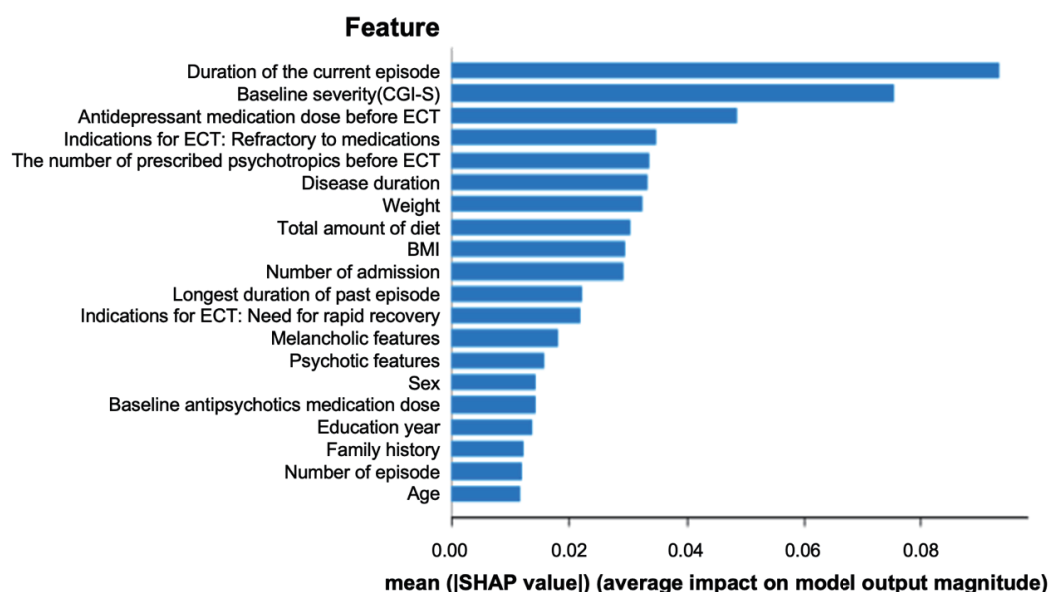
結 果

本助成期間には上記 1) に関する臨床特性のみを用いたECTの治療反応予測モデルの構築を行い、2) で用いるデータ収集の準備と実際に対象者のリクルートを行なった。

2012年から2019年に慶應義塾大学病院にてECTを受療した177名の臨床特性データをカルテから抽出し、機械学習の予測モデルの特徴量に用いた。予測モデルのアルゴリズムにはLight GBM (light gradient boosting machine) を用いて、予測精度、感度、特異度の算出とともに予測に寄与した重要な特徴量の特定を行なった。治療反応の評価には臨床全般印象度 (CGI: Clinical Global Impression) を用いた。ECTの寛解率は63%であった。我々

の作成した機械学習の予測モデルの治療結果（寛解/非寛解）の精度は71.2%（感度85.7%、特異度46.2%、陽性反応的中率73.3%、陰性反応的中率65.2%）だった。SHAP valueを用いた特徴量の予測精度への寄与度で高いものは、現在のエピソードの長さ、ECT前の低い重症度、ECT前の抗うつ薬の内服量の多さ、ECT前の抗うつ薬への抵抗性の少なさ、ECT前の内服している抗うつ薬の少なさ、低いBMIなどであった（図1）。

図1 予測モデルにおいて同定された予測に重要な特徴量



考 察

本研究では、臨床情報のみから71%の精度で個別の患者に対する治療結果の予測モデルを作成することに成功した。さらにLightGBMのアルゴリズムを用いることで、予測モデルをブラックボックスにせず、治療反応予測に重要な特徴量の特定を行うことができた。

過去の統計解析を用いた研究のメタ解析においてもうつ病エピソードの期間が短い方がECTの治療成績が良いことは示されていた（Haq et al. 2015）。本研究は過去の研究と異なり非線形モデルの作成を行なったが、治療反応良好因子としてうつ病エピソードの期間の短さが最も予測に寄与していた。さらにその寄与度を詳しく見ると、うつ病エピソードが1年を超えた症例ではECTを行っても寛解に至る症例が少なく、1年以内には寛解に至る可能性とエピソードの長さに線形の関係性を認めた。したがってこれらの結果から、うつ病エピソードが1年を超えるとECTの寛解率が下がるため、薬物療法で改善が見込めない場合には1年を超えないうちにECTの導入を考慮した方が良いと言える。

BMIとうつ病治療の関連については、近年の大規模な解析においてもECTの治療反応とBMIが関連していたことが報告されている（Wade et al., 2021）。抗うつ薬の臨床研究に

おいても高いBMIと抗うつ薬の反応の悪さを報告しているものが多いが結果は一貫していない (Puzhko et al., 2020; Dreimuller et al., 2019)。過去のメタ解析で示されている高い年齢とECTの良好な治療反応の関連 (Van Diermen et al., 2018) については本研究では示されなかった。その理由として、本研究では年齢が他の因子として情報が使われた可能性 (例、低いBMIと高い年齢など)、年齢そのものではなく高い年齢で生じやすい症状 (妄想や精神運動機能異常) がECTの治療反応に関連している可能性が考えられた。

本研究期間には日常臨床で収集可能な臨床特性のみからECTの治療反応予測モデルの構築を行なったが、同様の手法を用いて現在収集している遺伝子多型という生物学的特徴を反映する特徴量を用いることで、この予測モデルの精度がさらに向上するかを確認することができる。さらに、今回の予測モデルは治療反応に対するモデルだが、アウトカムを認知機能に設定することで副作用発現予測モデル構築に発展させることが可能である。

要 約

薬物療法で改善しない難治のうつ病には電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy : ECT) が施行される。ECTは、治療効果は高いが患者の負担も大きく、副作用として一過性の認知機能低下がみられるため適切な症例への導入が重要である。そのためグループレベルの治療反応予測因子の同定のみならず、個別の対象者に対する治療効果あるいは副作用発現の予測が臨床的には重要となる。本研究は2012年から2019年に慶應義塾大学病院にてECTを受けた177名の臨床データを用いて、機械学習のアルゴリズムを用いてECTの治療反応予測モデルの作成とモデル性能の評価を行なった。その結果、精度71.2%の予測モデルの作成に成功した。また、このモデルにおいて予測に重要な特徴量として、短いうつ病エピソード、低い重症度、ECT前の抗うつ薬の高い用量、低いBMIなどが同定された。今後、同様の手法を用いて、遺伝子多型という生物学的な情報が予測精度をさらにあげるかどうか、治療効果のみならず副作用発現の予測が可能かどうかを検討する予定である。

なお、本研究の結果は2022年8月24日にThe Journal of Clinical Psychiatry誌に公表している。

<https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/individual-prediction-remission-based-clinical-features-following-electroconvulsive-therapy-machine-learning-approach/>

文 献

1. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of depression to electroconvulsive therapy: A meta-analysis of clinical predictors. J Clin Psychiatry. 2015;76 (10) :1374-1384. doi: 10.4088/JCP.14r09528.

2. Wade BSC, Helleman G, Espinoza RT, et al. Accounting for symptom heterogeneity can improve neuroimaging models of antidepressant response after electroconvulsive therapy. *Hum Brain Mapp.* 2021;42 (16) :5322-5333. doi: [10.1002/hbm.25620](https://doi.org/10.1002/hbm.25620).
3. Puzhko S, Aboushawareb SAE, Kudrina I, et al. Excess body weight as a predictor of response to treatment with antidepressants in patients with depressive disorder. *J Affect Disord.* 2020;267:153-170. doi: [10.1016/j.jad.2020.01.113](https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.113).
4. Dreimüller N, Lieb K, Tadić A, Engelmann J, Wollschläger D, Wagner S. Body mass index (BMI) in major depressive disorder and its effects on depressive symptomatology and antidepressant response. *J Affect Disord.* 2019;256:524-531. doi: [10.1016/j.jad.2019.06.067](https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.067).
5. Van Diermen L, van den Ameele S, Kamperman AM, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: Meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2018;212 (2) :71-80. doi: [10.1192/bjp.2017.28](https://doi.org/10.1192/bjp.2017.28).