

H 2 7 年度労災疾病臨床研究事業補助金

主任研究報告書

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究
うつ病患者におけるカテコールアミン代謝産物と脳由来神経栄養因子

研究代表者 吉村 玲児 産業医科大学精神医学・教授

研究要旨

大うつ病性障害 (MDD) 患者のカテコールアミン主要代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) と homovanillic acid (HVA) の血中濃度とうつ状態の重症度の指標となる brain-derived neurotrophic factor (BDNF) の血中濃度を検討した。その結果、血漿 HVA 濃度と血清 BDNF 濃度が復職群では非復職群と比較して有意に高値であった。以上の結果は脳内ドパミン神経や神経可塑性に関連する BDNF の血中濃度が復職の客観的指標になる可能性を示唆するものである。

研究分担者

興梠 征典 産業医科大学 放射線科学・教授
掛田 伸吾 産業医科大学 放射線科学・講師
堀 輝 産業医科大学 精神医学・講師

に低い点数になるように記入、その反対に仕

A. 研究目的

日本人の大うつ病性障害の生涯有病率は 10% である。うつ病を一旦発症した場合、その後 10 年間の 2 年半の期間はうつ状態あるいは閾値下うつ状態であることを我々は報告した。また、うつ病の経済的損失も大きく年間約 2 兆円である。2015 年 12 月 1 日から、従業員 50 人以上の事業所ではストレスチェック制度が義務化導入された。しかし、ストレスチェック制度の最大の弱点の一つは、その評価が自記式質問票のみで行われることである。換言すれば、昇進を狙い上司からの良い評価を得たい者は意識的あるいは無意識的

事よりは私生活に重点を置く者では高得点になるように記入する可能性は否めない。加えて、ストレスチェックには客観的といえる生物学的なストレス指標 (バイオロジカルマーカー) が組み込まれてない。つまり患者の主観性のみ大きく依存している。我々は、うつ病の発症初期や回復状態の指標として、MHPG, HVA, BDNF の血中濃度が有用でとの仮説を検討する事が本研究の目的である。

B. 研究方法

図 1

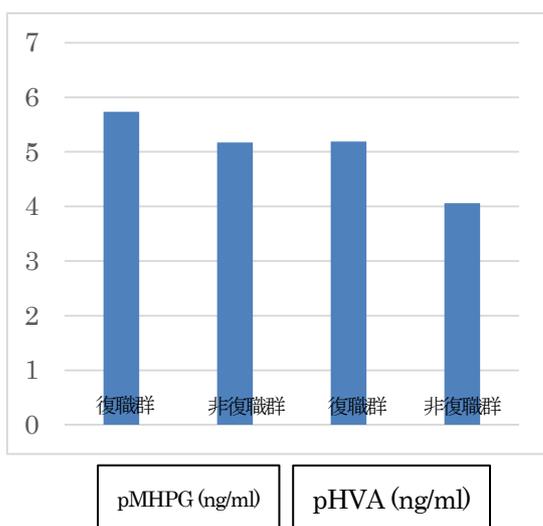
175 例の大うつ病性障害(DSM-IV or DSAM-IV-TR)の診断基準を満たす患者 (M/F; 71/104, Age: 43±19 yr) を対象にした。治療開始 8 週間後に採血を行った。治療開始後 1 年以内に就労 (専業主婦業も含む) できた者を復職群、できなかった者を非復職群と定義した。電気検出器付高速液体クロマトグラフィー法で MHPG, HVA 濃度を測定し、ELISA 法で BDNF 濃度を測定した。また、採血時の薬物服用の有無や種類は問わなかった。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得ており、患者からは文書による同意を得た。統計には対応のない student t-test を用い有意水準を 5%以下とした。

C. 研究結果

血漿 HVA 濃度は復職者群では非復職者群と比較して有意に高値であった(p=0.0413)。(図 1)

血漿 MHPG 濃度は復職者群と非復職者群で差はなかった(p=0.0899)。(図 1)

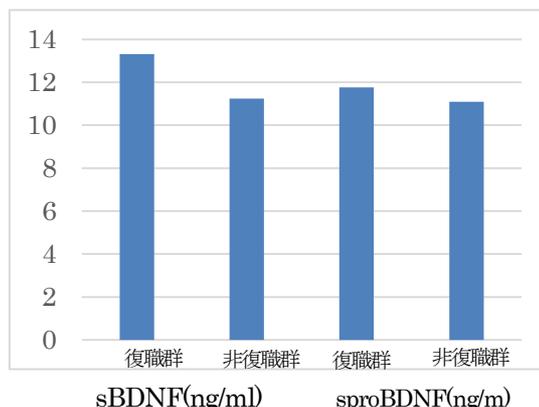
(図 1)



復職群・非復職群間に性別・年齢に差はなかった。Hamilton Rating Scale for Depression17 項目(HAMD17)得点にも差はなかった。さらに、HAMD17得点とpMHPG,

pHVA 濃度に相関はなかった。復職群・非復職群に分けて相関を見ても両群ともに相関は認められなかった。

(図 2)



血清 BDNF 濃度は復職者群では非復職者群と比較して有意に高値であった(p=0.0231)。

(図 2)

血清 proBDNF 濃度は復職者群と非復職者群で差はなかった(p=0.1084)。(図 2)

HAMD17 得点と sBDNF, sproBDNF 濃度に相関はなかった。復職群・非復職群に分けて相関を見ても両群ともに相関は認められなかった。

D. 考察

今回の結果は末梢血液中 MHPG, HVA, BDNF から得られたものである。しかし、血液中 MHPG は 30-50%が脳由来、血液中 HVA は 10-30%が脳由来であるとの報告されている。血液中 BDNF 濃度は血液脳関門を通過し、海馬の BDNF 蛋白量やBDNF mRNA量と相関するとの報告がある。以上のことは、末梢のこれらの物質濃度が脳内をある程度反映する事を示唆する事意味している。HVA はドパミンの主要代謝産物であることから、復職者群では非復職者群より、

ドパミン神経系の活動性が回復している可能性が考えられる。この事が仕事へのモチベーションや認知機能の回復などに関与している可能性も想定されるのでないか。一方、ノルアドレナリンの主要代謝産物である MHPG は両群で差はなかった。この理由として、うつ病患者では、不安・焦燥型うつ病では基準値の血漿 MHPG が高値、制止型うつ病では血漿 MHPG 濃度が低値であり異種性が存在する。この事実が復職群・非復職群間で差が出なかった一因とも考えられる。さらに復職者群では非復職者群より血清 BDNF 濃度が高値であった。BDNF は記憶や学習、認知機能との関連に関して注目を集めている。以上の事を考え合わせると、復職者群では非復職者群より、記憶・学習・遂行能力・その他の認知機能の回復がより高かった可能性も否定できない。一方、BDNF の前駆体であり、神経細胞のアポトーシスを促進すると考えられている proBDNF に関しては、復職群で低値である事が予想されたが両群で差はなかった。現在血清 IL6 濃度の解析がほぼ終了しており次年度には報告できる予定である。

E. 結論

復職者群では非復職者群と比較して、血漿 HVA 高値、血清 BDNF 濃度高値を示した。以上の事より、HVA, BDNF の血中濃度は復職に際しての客観的バイオロジカルマーカーとして有効である可能性が考えられる。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)Morita G, Hori H, Katsuki A, Nishii S, Shibata Y, Kubo T, Suga K, **Yoshimura R**, Nakamura J; STAND UP JOE Group. Decreased Activity at the

Time of Return to Work Predicts Repeated Sick Leave in Depressed Japanese Patients. J Occup Environ Med. 2016 Feb;58(2):e56-7.

2)Yamana M, Atake K, Katsuki A, Hori H, **Yoshimura R**. Blood biological markers for prediction of escitalopram response in patients with major depressive disorder: preliminary study. J Depression and Anxiety 2016, in press.

H. 知的財産権の出版・登録状況 なし

H 2 7 年度労災疾病臨床研究事業補助金

主任研究報告書

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究
うつ病患者復職継続群と非継続群におけるカテコールアミン代謝産物と脳由来神経栄養因子の検討

研究分担者 中村 純 産業医科大学名誉教授・北九州古賀病院院長

研究要旨

大うつ病性障害(MDD)患者のカテコールアミン主要代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)と homovanillic acid (HVA)の血中濃度とうつ状態の重症度の指標となる脳由来神経栄養因子: brain-derived neurotrophic factor (BDNF)の血中濃度を検討した。その結果、血清 BDNF 濃度が復職継続群では復職非継続群と比較して有意に高値であった。以上の結果は神経可塑性に関連する BDNF の血清濃度が復職継続の客観的指標になる可能性を示唆するものである。

研究分担者

吉村玲児	産業医科大学	精神医学・教授
興梠 征典	産業医科大学	放射線科学・教授
掛田 伸吾	産業医科大学	放射線科学・講師
堀 輝	産業医科大学	精神医学・講師

昇進

A. 研究目的

日本人の大うつ病性障害の生涯有病率は10%である。うつ病を一旦発症した場合、その後10年間の2年半の期間はうつ状態あるいは閾値下うつ状態であることを我々は報告した。また、うつ病の経済的損失も大きく年間約2兆円である。2015年12月1日から、産業医が選任されている従業員50人以上の事業所ではストレスチェック制度が義務化導入された。しかし、ストレスチェック制度の最大の弱点の一つは、その評価が自記式質問票のみで行われることである。換言すれば、

を狙うなど、上司からの良い評価を得たい者は意識的あるいは無意識的に低い点数になるように記入、その反対に、仕事が合わないとか上司との関係が悪いなど仕事が面白くない人や仕事よりは私生活に重点を置く人では高得点になるように記入する可能性は否めない。加えて、ストレスチェックには客観的といえる生物学的なストレス指標(バイオマーカー)が組み込まれてない。つまり患者の主観性のみ大きく依存している。

我々は、うつ病の発症初期や回復状態・復

職指標として、MHPG, HVA, BDNF の血中濃度が有用であることを明らかにした。しかし、その復職群の定義には1日でも職場に出勤できた対象者も含まれており真の復職とはいえない。本研究では、うつ病が寛解後3ヶ月 follow up して、復職が継続出来ている対象者を復職群、再度休職に入った群を非復職群と定義して両群の血漿カテコールアミン代謝産物濃度と血清 BDNF, proBDNF 濃度を比較検討した。

B. 研究方法

175 例の大うつ病性障害(DSM-IV or DSM-IV-TR)の診断基準を満たす患者 (M/F: 71/104, Age: 43±19 yr) を対象にした。そのうち就労している者は 87 例(M/F: 52/25, Age: 46±16 yr) であった。治療開始8週間後に採血を行った。治療開始後1年以内に就労(専業主婦業も含む)できた者のうち復職後少なくとも3ヶ月間就労が継続出来ている者を復職群、できていない者を非復職群と定義した。電気検出器付高速液体クロマトグラフィー法で MHPG, HVA 濃度を測定し、ELISA 法で BDNF 濃度を測定した。また、採血時の薬物服用の有無や種類は問わなかった。

本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得ており、患者からは文書による同意を得た。統計には対応のない Student t-test を用い有意水準を 5%以下とした。

C. 研究結果

- (1) 復職継続群は 38 例、復職非継続群は 49 例であった。年齢・性別、ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目得点に差はなかった。
- (2) 復職継続群も復職非継続群も服薬率には有意差はなかった。
- (3) 血漿 HVA 濃度は復職継続群で復職非継続

群と比較して有意差はなかった($p=0.9813$)。

(図 1)

(4) 血漿 MHPG 濃度は復職継続群と復職非継続群で差はなかった($p=0.1875$)。 (図 1)

(5) 血漿 HAMD17 得点と血漿 MHPG 濃度に相関はなかった。

(5) HAMD17 得点と血漿 HVA 濃度に相関はなかった。

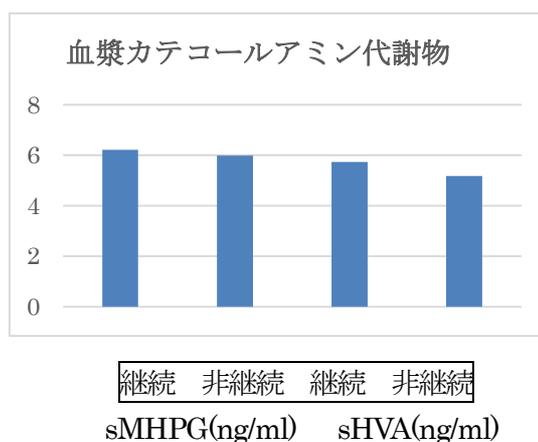
(6) 血清 BDNF 濃度は復職継続群では復職非継続と比較して有意に高値であった($p=0.037$)。 (図 2)

(7) 血清 proBDNF 濃度は復職者群と非復職者群で差はなかった($p=0.3410$)。 (図 2)

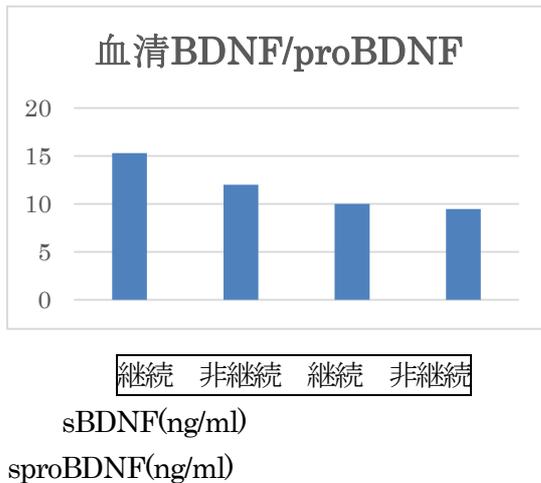
(8) 血清 BDNF 濃度と HAMD17 得点に相関はなかった。

(9) 血清 proBDNF 濃度と HAMD17 得点に相関はなかった。

(図 1)



(図 2)



D. 考察

我々の行った別の予備研究では、MDD寛解群を復職群と非復職群に分類して比較したところ、復職群では血漿HVA濃度が有意に高かった。しかし、この予備研究では、復職継続期間を全く考慮していない。1週間以内で再休職に入った者も復職群に含まれている。HVAはドーパミンの主要代謝産物であることから、復職者群では非復職者群より、ドーパミン神経系の活動性が回復している可能性が考えられる。すなわち、少なくとも復職するということがアウトカムとした場合には、ドーパミン神経系回復がモチベーションや認知機能の回復などに関与して復職に結び付いた可能性はある。しかし、復職継続群と復職非継続群とを比較した今回の研究では両群に有意差は認められなかった。これらの結果を考え合わせると、モチベーションにはドーパミン神経系が大きく寄与するが、その持続はドーパミン神経の回復だけでは不十分ということを示唆する。復職継続群では復職非継続群より血清BDNF濃度が高値であった。BDNFは記憶や学習、認知機能などに関係する。うつ病や統合失調症やストレス疾患との病態生理とも一部関連する。以上のことを考え合わせると、復職継続

群では復職非継続群より、記憶・学習・遂行能力・その他の認知機能の回復がより高かった可能性がある。復職にはドーパミン神経系の活性が大きな寄与する。そして復職継続にはBDNFが大きな寄与をする可能性が想定される。一方、proBDNFは、BDNFの前駆体であり、神経細胞のアポトーシスを促進すると考えられている。すなわちBDNFとproBDNFは神経細胞に対して反対の作用をしていることになる。今後は、血清インターロイキン6(IL6)濃度の解析がほぼ終了しており次年度には報告できる予定である。

E. 結論

復職継続群では復職非継続群と比較して、血清BDNF濃度高値を示した。その他の血中バイオマーカーに有意差はなかった。以上のことより、BDNFの血中濃度は復職継続の客観的バイオマーカーとして有効である可能性が考えられる。復職にはドーパミン神経系の回復、そして復職の継続にはBDNFが大きな働きをしている可能性が考えられる。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

中村 純：ストレスチェック制度義務化の経緯

と課題 精神科治療学 31(1):5-12,2016

中村 純：新しく始まるストレスチェック制度

- 改正労働安全衛生法 - . Modern Physician, 36(1):5-8, 2016

Morita G, Hori H, Katsuki A, Nishii S, Shibata Y, Kubo T, Suga K, Yoshimura R, Nakamura J; STAND UP JOE Group. Decreased Activity at the Time of Return to Work Predicts Repeated

Sick Leave in Depressed Japanese Patients. J
Occup Environ Med. 2016 Feb;58(2):e56-7.

Yamana M, Atake K, Katsuki A, Hori H,
Yoshimura

R. Nakamura J; Blood biological markers for
prediction of escitalopram response in patients
with major depressive disorder: preliminary study.
J Depression and Anxiety 2016, in press.

H. 知的財産権の出版・登録状況 なし

復職群

pHVA (ng/ml)

平成27年度労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究
大うつ病性障害における脳神経線維の変化と血中コルチゾール値の関係：初回エピソード未治療群での検討

研究分担者 氏名 興梶征典 産業医科大学 放射線科学・教授

研究要旨

うつ病患者29例と正常被験者47例に対して、拡散テンソル画像を用いて血中コルチゾール値が脳神経線維へ与える影響について調べた。結果、うつ病患者の血中コルチゾール値は正常被験者と比較して高値を示した。うつ病患者は正常被験者と比較して、左下前頭後頭束、左鉤状束、左前視床放線におけるFA値が有意に低下しており、かつ同部位のFA (Fractional Anisotropy) 値は血中コルチゾール値と有意な負の相関関係を示した。今回の結果は、うつ病患者の血中コルチゾール値の上昇が、うつ病の病態に関連する脳神経トラクトに影響を与える可能性を示唆する。

A. 研究目的

うつ病の発症に関わる環境因子の一つにストレスがある。うつ病患者ではストレスに対してコルチゾールの過剰分泌が生じることが知られており、過剰なコルチゾールによる神経障害がうつ病の病態に関係しているとの推測もある。

近年のMRIの進歩により、白質神経線維における微細構造の観察・計測が非侵襲的に行えるようになり、従来の方法では捉えることのできなかつた変化が分かるようになってきた。なかでも拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging、以下 DTI) は拡散の異方性を画像化でき、微細な白質神経線維の評価が可能である。DTI から算出される代表的な値として、拡散異方性の指標である Fractional Anisotropy (FA) 値があり白質神経線維の

統合性の異常検出に鋭敏とされている。

今回、我々は DTI を用いてうつ病患者における血中コルチゾール値と神経線維における FA 値との関係を調べた。

B. 研究方法

DSM-IV-TRで大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder) の診断基準を満たした未治療のうつ病患者29例と年齢と性別を患者とマッチングした正常被験者47例を対象とした。全例に3T MRIでDTIを撮像し、朝 (午前9-10時) に採取した血液サンプルから血中コルチゾール値の測定を行なった。解析のソフトには様々な脳神経トラクトに分類しFA値が計測できる tract-based spatial statistics (TBSS) 法を使用した。画像統計解析により、うつ病群と正常被験者群の各脳神経トラク

トにおけるFA値の比較、うつ病群のFA値と血中コルチゾール値の相関関係を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、対象者からは文書による同意を得た。

C. 研究結果

うつ病群の血中コルチゾール値は正常被験者群と比較し、有意に高かった(平均±標準偏差: 12.4 ± 5.1 vs 9.3 ± 3.4 nmol/l)。うつ病患者は正常被験者と比較して、左下前頭後頭束、左鉤状束、左前視床放線におけるFA値が有意に低下していた。また同部位のFA(Fractional Anisotropy)値は血中コルチゾール値と有意な負の相関関係を示した。

D. 考察

本研究において、うつ病患者は、正常被験者と比較して、左下前頭後頭束、左鉤状束、左前視床放線のFA値が有意に低下し、同部位のFA値は血中コルチゾール値と有意な負の相関を示した。コルチゾールは神経毒性を有し、過剰な血中コルチゾールは細胞障害を引き起こすことが過去に報告されている。我々の結果は、コルチゾールが白質神経線維に障害を与える可能性を示唆する。今回のコルチゾールによる白質神経障害の機序については、1) 直接障害と2) 神経細胞障害に伴う二次的障害が考えられる。

今回、FA値の低下を認めた左下前頭後頭束、左鉤状束、左前視床放線は、前頭皮質下回路と前頭辺縁系回路を形成する

重要な脳線維である。うつ病の病態には、前頭皮質下回路と前頭辺縁系回路の機能不全の関連が過去に報告されており、今回の結果は血中コルチゾール値の上昇がこれらの回路の機能不全に関係することを示している。今回用いたDTIを用いたTBSSによる脳統計解析は、FA値の群間比較だけでなく、血中コルチゾールなど臨床データを因子とした解析も可能であり、今後のうつ病の病態解明に有用な手法と考えられる。

E. 結論

今回の結果は、血中コルチゾール値が、未治療うつ病患者の脳神経トラクトに影響を与える可能性を示唆する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Liu X, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki A, Umeno-Nakano W, Watanabe R, Ueda I, Moriya J, Nakamura J, Korogi Y. RELATIONSHIP BETWEEN THE CORTICAL THICKNESS AND SERUM CORTISOL LEVELS IN DRUG-NAÏVE, FIRST-EPIISODE PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SURFACE-BASED MORPHOMETRIC STUDY. *Depress Anxiety*. 2015 Sep;32(9):702-8.

2. 学会発表

Yukunori Korogi, Shingo Kakeda, Reiji Yoshimura, Keita Watanabe, Satoru Ide,

Jun Nakamura
Relationships Between Gene
Polymorphism, Neurotransmitters, and
Brain MRI in Major Depressive Disorder.
ASNR2015 (2015/4/25-30)

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

平成27年度労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究
大うつ病性障害における海馬形態と血中コルチゾール値の関係：初回エピソード
未治療群での検討

研究分担者 氏名 掛田伸吾 産業医科大学 放射線科学・講師

研究要旨

うつ病患者30例と正常被験者48例に対して、解析ソフトFSL (FMRIB Software Library) version 5.0.4 を用いて血中コルチゾール値と海馬形態の関係を調べた。うつ病患者は正常被験者と比較して、海馬頭部と尾部に容積減少を示す陥凹を認め、かつ同部位の陥凹の程度は血中コルチゾール値と有意な負の相関関係を示した。正常被験者では、血中コルチゾール値と相関する海馬領域は認めなかった。今回の結果は、血中コルチゾール値が、うつ病患者の海馬形態に関連する可能性を示唆する。

A. 研究目的

うつ病の発症に関わる環境因子の一つにストレスがある。うつ病患者ではストレスに対してコルチゾールの過剰分泌が生じることが知られており、過剰なコルチゾールによる神経障害がうつ病の病態に関係しているとの推測もある。コルチゾールレセプターが豊富に分布する海馬は神経障害のターゲットとして知られているが、従来用いられてきたVoxel-based morphometry (VBM) では海馬の形態を詳細には検討できなかった。最近開発された解析ソフトFSL (FMRIB Software Library) version 5.0.4 では、海馬の表面の凹凸を見ることで容積減少を調べることができる。

今回、我々はFSLを用いてうつ病患者

における血中コルチゾール値と海馬形態との関係を調べた。

B. 研究方法

DSM-IV-TRで大うつ病性障害(Major Depressive Disorder)の診断基準を満たした未治療のうつ病患者30例と年齢と性別を患者とマッチングした正常被験者48例を対象とした。全例に3T MRIで高分解能三次元FSPGR (fast spoiled gradient recalled acquisition)を撮像し、朝(午前9-10時)に採取した血液サンプルから血中コルチゾール値の測定を行なった。

得られた脳画像データから、FSL解析ソフトに含まれるFIRST (FMRIB Integrated Registration and Segmentation Tool)を用いて、海馬表面の形態変化を解析した。

画像統計解析により、うつ病群と正常被験者群の海馬形態(海馬表面の凹凸)の比較、うつ病群の海馬形態と血中コルチゾール値の相関関係を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、対象者からは文書による同意を得た。

C. 研究結果

うつ病群の血中コルチゾール値は正常被験者群と比較し、有意に高かった(平均±標準偏差: 12.3 ± 5.4 vs 9.5 ± 3.4 nmol/l)。うつ病患者は正常被験者と比較して、海馬頭部と尾部の脳表に陥凹が見られた(図1)。かつ同部位の海馬表面の陥凹の程度は血中コルチゾール値と有意な負の相関関係を示した(図2)。正常被験者では、血中コルチゾール値と相関する海馬の形態変化は認めなかった。

D. 考察

過去に多くの研究者が、うつ病患者における海馬の萎縮を報告しており、海馬はうつ病の発症に重要な領域であることが知られている。本研究の結果は、うつ病患者は、正常被験者と比較して、海馬頭部と尾部の容積が減少していることを示唆する。また同部位での容積減少は血中コルチゾール値と有意な負の相関を示した。

コルチゾールは神経毒性を有し、過剰な血中コルチゾールは細胞障害を引き起こすことが報告されている。また、グルココルチコイド受容体は、今回検出された海馬に多く分布しており、コルチゾー

ルの主な作用部位である。今回の結果は、うつ病において血中コルチゾール値の上昇が海馬の形態異常と密接に関与することを示している。また海馬の機能異常は、うつ病における認知機能の低下に関連することが知られており、今回の結果は、認知機能障害への過剰な血中コルチゾールの関与を示唆する。

E. 結論

今回の結果は、血中コルチゾール値が、未治療うつ病患者の海馬形態に関連する可能性を示唆する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Liu X, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki A, Umeno-Nakano W, Watanabe R, Ueda I, Moriya J, Nakamura J, Korogi Y. RELATIONSHIP BETWEEN THE CORTICAL THICKNESS AND SERUM CORTISOL LEVELS IN DRUG-NAÏVE, FIRST-EPISEDE PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SURFACE-BASED MORPHOMETRIC STUDY. *Depress Anxiety*. 2015 Sep;32(9):702-8.

2. 学会発表

Yukunori Korogi, Shingo Kakeda, Reiji Yoshimura, Keita Watanabe, Satoru Ide, Jun Nakamura Relationships Between Gene Polymorphism, Neurotransmitters, and

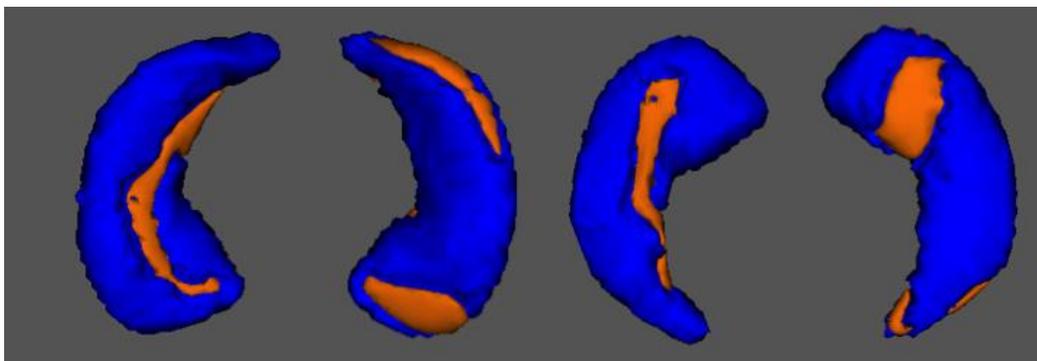
Brain MRI in Major Depressive Disorder.
ASNR2015 (2015/4/25-30)

Study. ASNR2015 (2015/4/25-30)

Issei Ueda, Shingo Kakeda, Keita
Watanabe, Reiji Yoshimura, Osamu Abe,
Satoru Ide, Jun Nakamura, Yukunori
Korogi
Relationship between NET Gene
Polymorphism and Brain Volume in Major
Depressive Disorder: A Voxel-Based MRI

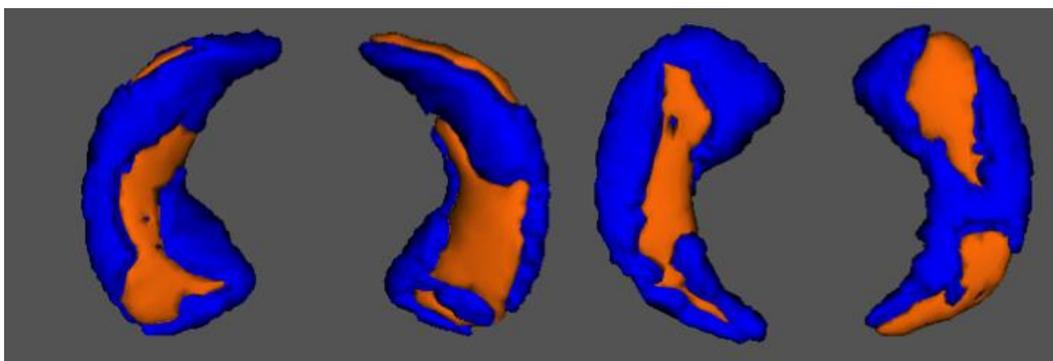
H. 知的所有権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

図1 うつ病患者と正常被験者の海馬形態の比較



うつ病患者では、正常被験者と比較して、海馬頭部と尾部の脳表に有意な陥凹を認める（オレンジで示す領域）。

図2 うつ病患者における海馬形態と血中コルチゾール値の相関解析



海馬頭部と尾部の形態と血中コルチゾール値に有意な負の相関関係を認める（オレンジで示す領域）。

H 2 7 年度労災疾病臨床研究事業補助金

分担研究報告書

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究
復職決定時における認知機能障害が復職継続に与える影響

研究分担者 堀 輝 産業医科大学精神医学教室・講師
研究協力者 香月あすか 産業医科大学精神医学教室・助教

研究要旨

職域のうつ病対策が重要視されている。その一つとして、うつ病勤労者の復職後の再休職率を減らすことが重要である。勤労者うつ病患者が病状は改善し復職に至ったとしても多くの患者が再休職に至る（堀ら、2013）。今回我々は、73名の休職中勤労者うつ病患者に対して復職決定時の認知機能、社会適応度、精神症状の評価を行うことで、復職継続予測因子の検討を行った。1年間の復職継続率は、46.6%（34/73）だった。Cox 比例ハザードモデルでうつ病勤労者の復職継続失敗予測では SASS 得点、ワーキングメモリ（n-back 課題）だった。勤労者うつ病患者の治療では精神症状でうつ症状のみならず、社会適応度や認知機能（3-back 正答率）の特徴が関与すると考えられ、今後臨床現場でも注目する必要があると考えられた。

A. 研究目的

職域におけるうつ病勤労者が増加している。職場における長期休職者の大半がうつによるものである。勤労者がうつ病を発症すると、病状が改善し、復職に至ったとしても、多くの患者が早期に再休職に至ることを我々は報告（堀ら、2013）した。また、うつ病勤労者における社会的な損失からの検討では、うつ病治療などで必要な直接費用と比較すると間接費用の方が圧倒的に損失が大きく、その中でも **absenteeism** と比較して **presenteeism** による損失が大きいことが報告されている。つまり、うつ状態が改善して復職するものの十分なパフォーマンスが改善していない可能性が考えられ、それらが再休職に影響している可能性がある。

うつ病患者の認知機能障害が近年注目されており、うつ病患者は健常者と比較すると、初発の時点で有意に認知機能障害があり、治療によりある程度改善するが、寛解状態に至っても残存することが報告されている。

認知機能障害は手順の学習や効率的な処理過程、問題点の抽出と問題解決など、多くの職業的能力に基礎的に関わっており、社会生活機能を含めた全体的機能転帰に関連している可能性がある（北川ら、2011）。

本研究では、復職決定時の精神症状及び認知機能障害、社会適応度、背景情報の評価を行うことで復職継続予測因子について検討を行った。

B. 研究方法

産業医科大学病院神経・精神科及びメンタルヘルスセンターに外来通院中であり、休職

中のうつ病勤労者で主治医が復職可能と判断した 73 例（男性 48 名、女性 25 名）が対象となった。復職決定時に、背景情報(性別、年齢、職種、職階、転職回数、休職回数)、精神症状評価（ハミルトンうつ病評価尺度）、社会適応度評価（SASS）、認知機能評価（WAIS 順唱、逆唱、CPT（Continuous performant test）、N-back（ワーキングメモリ・遂行機能）、言語流暢性課題）を行った。復職後は 1 年間のフォローアップを行い、復職継続に関係する要因に関して Cox 比例ハザードモデルを用いて検討を行った。

本研究は、産業医科大学倫理委員会の承認を得て、研究参加者からは口頭及び文書にて同意を得た。

C. 研究結果

(1) 患者背景

対象者は、年齢は、 39.6 ± 11.0 歳（復職継続群： 40.8 ± 11.0 歳、復職失敗群： 38.6 ± 11.0 歳； p -value 0.40）、転職回数 1.2 ± 1.3 回（復職継続群： 1.0 ± 1.2 回、復職失敗群： 1.4 ± 1.4 回； p -value 0.22）、休職回数 1.4 ± 0.9 回（復職継続群： 1.4 ± 0.7 回、復職失敗群： 1.4 ± 1.1 回； p -value 0.93）だった。

(2) 精神症状

復職決定時の HAM-D 得点は、 6.3 ± 3.2 点（復職継続群： 6.3 ± 3.1 、復職失敗群： 6.4 ± 3.4 ； p -value 0.89）だった。

(3) 社会適応度

復職決定時の SASS 得点は、 28.8 ± 6.3 点（復職継続群： 30.7 ± 5.5 点、復職失敗群： 27.2 ± 6.5 点、 p -value 0.02）だった。

(4) 認知機能

復職決定時の認知機能評価に関しては以下の通りだった。WAIS 順唱（復職継続群： 11.5 ± 1.9 、復職失敗群 12.1 ± 2.0 、 p -value 0.21）、WAIS 逆唱（復職継続群： 9.1 ± 2.3 、

復職失敗群 9.1 ± 2.0 、 p -value 0.99）、CPT 課題 HITS 割合（復職継続群： 0.83 ± 0.13 、復職失敗群 0.82 ± 0.13 、 p -value 0.88）、CPT 課題 HITS 反応時間（復職継続群： 561.6 ± 91.0 、復職失敗群 553.7 ± 110.3 、 p -value 0.74）、CPT 課題 FALSE ALARMS 割合（復職継続群： 0.13 ± 0.09 、復職失敗群 0.14 ± 0.09 、 p -value 0.67）、CPT 課題 FALSE ALARMS 反応時間（復職継続群： 575.2 ± 176.4 、復職失敗群 599.5 ± 123.0 、 p -value 0.49）、N-back 課題（0-back；正答率（復職継続群： 92.9 ± 8.4 、復職失敗群： 94.6 ± 8.7 、 p -value 0.39）、反応時間（復職継続群： 583.2 ± 110.1 、復職失敗群 639.2 ± 137.0 、 p -value 0.06）、2-back；正答率（復職継続群： 55.5 ± 19.2 、復職失敗群： 57.0 ± 17.4 、 p -value 0.71）、反応時間（復職継続群： 626.5 ± 142.9 、復職失敗群 666.8 ± 157.3 、 p -value 0.26）、3-back；正答率（復職継続群： 64.4 ± 16.7 、復職失敗群： 49.9 ± 14.1 、 p -value < 0.01 ）、反応時間（復職継続群： 600.5 ± 137.8 、復職失敗群 720.5 ± 158.9 、 p -value < 0.01 ）。言語流暢性課題（文字流暢性課題；あ（復職継続群 13.6 ± 4.0 、復職失敗群 14.2 ± 3.4 p -value 0.51）、か（復職継続群 13.1 ± 3.1 、復職失敗群 13.2 ± 3.6 p -value 0.95）、し（復職継続群 12.9 ± 3.3 、復職失敗群 12.8 ± 3.6 p -value 0.87）、意味流暢性課題（文字流暢性課題；動物（復職継続群 13.9 ± 4.4 、復職失敗群 14.3 ± 4.6 p -value 0.70）、スポーツ（復職継続群 11.8 ± 3.3 、復職失敗群 12.4 ± 3.5 p -value 0.49）、職業（復職継続群 11.2 ± 2.0 、復職失敗群 11.5 ± 2.7 p -value 0.54））だった。

(5) 復職の継続率

1 年間の復職成功率は 46.6%（34/73）だった。

復職継続日数は 224.6±149.1 日だった。

(6) 復職継続に関する要因の検討

Cox 比例ハザードモデルで、増減法による変数選択を行った結果、「性別」、「SASS 得点

「WAIS 順唱」「3-back 正答率」「3-back 反応時間」の 5 つの共変量を含むモデルが推定された。この中で勤労者うつ病患者の復職決定時の復職失敗を予測したのは、SASS 得点 (ハザード比 0.93, 95% CI: 0.88-1.00, p=0.045)、3-back 正答率 (ハザード比 0.97, 95% CI: 0.94-0.99, p=0.002) だった。

D. 考察

E. 結論

うつ病勤労者の復職継続率は 1 年の時点においても半数以下と決して高いわけではない。勤労者うつ病患者の治療では精神症状で代表されるよううつ症状のみならず、社会適応度や認知機能 (3-back 正答率) の特徴が関与すると考えられ、これらの予測因子は今後臨床場面で考慮していく必要があると考えられた。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 堀 輝・杉田 篤子・香月 あすか・吉村 玲児・中村 純:

勤労者における運動療法の可能性: うつ病の予防から治療、社会復帰まで

日本生物学的精神医学会誌 26(1)::64 - 68
2015 年 3 月

2) Morita G, Hori H, Katsuki A, Nishii S, Shibata Y, Kubo T, Suga K, Yoshimura R, Nakamura J; STAND UP JOE Group. Decreased activity at the time of return to work predicts repeated sick leave in

depressed Japanese patients. J Occup Environ Med 2016; 58(2): e56-57.

2. 学会発表

1) 堀 輝:

就労継続を目指した双極性障害治療

第 22 回日本産業精神保健学会 東京

2) 堀 輝・杉田 篤子・吉村玲児・中村 純:
職域におけるウォーキングの睡眠に対する影響

第 12 回日本うつ病学会総会 東京

3) 堀 輝・杉田篤子・中村純・吉村 玲児:
職域におけるうつ病一次予防を目指したウォーキングの睡眠に対する 影響

第 35 回日本社会精神医学会 岡山

H. 知的財産権の出版・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表
論文発表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Morita G, Hori H, Katsuki A, Nishii S, Shibata Y, Kubo T, Suga K, Yoshimura R, Nakamura J	Decreased Activity at the Time of Return to Work Predicts Repeated Sick Leave in Depressed Japanese Patients.	J Occup Environ Med	58(2)	56-57	2016
Yamana M, Atake K, Katsuki A, Hori H, Yoshimura R	Blood biological markers for prediction of escitalopram response in patients with major depressive disorder: preliminary study.	Journal of Depression and Anxiety	5	1-3	2016
Yoshimura R , Hori H, Katsuki A, Atake K, Nakamura J	Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels in chronic schizophrenia.	Annals of General Psychiatry			2016
吉村 玲児	ラモトリギンとフルボキサミンの併用が奏功した非定型うつ病の1例	九州神経精神医学	61(2)	132-134	2015
吉村 玲児	うつ病患者の不眠への対応	臨床精神薬理	19	29-32	2016
吉村 玲児	向精神薬の就労に対する影響	Modern Physician	36(1)	63-65	2016

中村 純	ストレスチェック制度義務化の経緯と課題	精神科治療学	31(1)	5-12	2016
中村 純	新しく始まるストレスチェック制度 -改正労働安全衛生法-	Modern Physician	36(1)	5-8	2016
Liu X, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki A, Umeno-Nakano W, Watanabe R, Ueda I, Moriya J, Nakamura J, Korogi Y.	RELATIONSHIP BETWEEN THE CORTICAL THICKNESS AND SERUM CORTISOL LEVELS IN DRUG-NAÏVE, FIRST-EPISEDE PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SURFACE-BASED MORPHOMETRIC STUDY. 17	Depress Anxiety.	32(9)	702-8	2015
堀 輝・杉田篤子・香月あすか・吉村玲児・中村純	勤労者における運動療法の可能性：うつ病の予防から治療、社会復帰まで	日本生物学的精神医学会誌	26(1)	64-68	2015

LETTERS TO THE EDITOR

Readers are invited to submit letters for publication in this department. Submit letters online at <http://joem.edmgr.com>. Choose "Submit New Manuscript." A signed copyright assignment and financial disclosure form must be submitted with the letter. Form available at www.joem.org under Author and Reviewer information.

Decreased Activity at the Time of Return to Work Predicts Repeated Sick Leave in Depressed Japanese Patients

To the Editor:

Depression is accompanied not just by a depressed mood and loss of motivation but also by decreased social functioning, and there is growing concern about extremely high rates of absenteeism and presenteeism among depressed patients.¹ Therefore, considerable importance is placed on interventions aimed at preventing depressed patients from taking repeated sick leave. Many patients in a depressed state develop lassitude due to low activity, which is caused by their depressed mood, psychomotor retardation, or other factors. There are also many patients who return to work following improvement of their depression but eventually take sick leave again due to their inability to maintain activity levels. Improvements in the state of depression and social functioning are not believed to be associated. Therefore, even after the depressed state has been improved through pharmacotherapy, it can still be difficult for the patient to re-enter the workforce. The present study sought to evaluate whether activity has an influence on the restoration persistency rate in depressed patients on sick leave.

METHODS

Among the 74 patients at the outpatient at the University of Occupational and Environmental Health who had been on sick leave and agreed to participate in this study, we targeted 54 who re-entered the workforce. The following data were obtained from the study subjects at the time of their re-entry into the workforce: age, gender, number of sick leave episodes, number of job changes, number of hospital admissions, marital history, score on the Hamilton Depression Rating Scale, score on the Social Adaptation Self-evaluation Scale), and the results of cognitive function tests (Wechsler Adult Intelligence Scale, Continuous Performance Test, N-back and verbal fluency test). To assess the activity levels of the subjects, we asked the following question: "How many days a week do you engage in activity outside of the home for more than 2 hours?"

Using the mean value as a cutoff point, we divided the subjects into a high-activity group ($N=30$) and a low-activity group ($N=24$) and conducted a follow-up study on their job retention rates. For statistical analysis, we used the Cox proportional hazard model, with adjustments for age, gender, number of sick leave episodes, number of job changes, number of hospital admissions, marital history, results of the psychiatric symptom assessment (score on the Hamilton Depression Rating Scale), results of the Social Adaptation Self-evaluation Scale score and results of cognitive function tests (Wechsler Adult Intelligence Scale, Continuous Performance Test, N-back, and verbal fluency

test). This study was approved by the ethics committee of the University of Occupational and Environmental Health.

RESULTS

In the follow-up study, the cumulative survival rate in the low-activity group was consistently lower than that in the high-activity group, and the log-rank test yielded $\chi^2=5.61$ and $P=0.018$ (Figure 1). The hazard ratio for sick leave derived from the Cox proportional hazard model was 3.28.

DISCUSSION

The present study is the first to show that among predictors of job retention for depressed Japanese workers, low activity at the time of re-entry into the workforce might be significantly associated with maintaining continuous employment; however, the subjects' activity levels were evaluated solely based on self-reported data without the use of objective indicators, which we consider to be a challenge that must be met in future studies. In other words, for depressed workers who have achieved remission, self-assessment of activity upon their re-entry into the workforce might serve as a predictor of job retention. We plan to conduct a future study based on random allocation of depressed workers and to examine whether interventions to increase activity, including physical exercise therapy, can improve the job retention rates of these individuals.

Gihei Morita, MD
Hikaru Hori, MD, PhD
Asuka Katsuki, MD, PhD

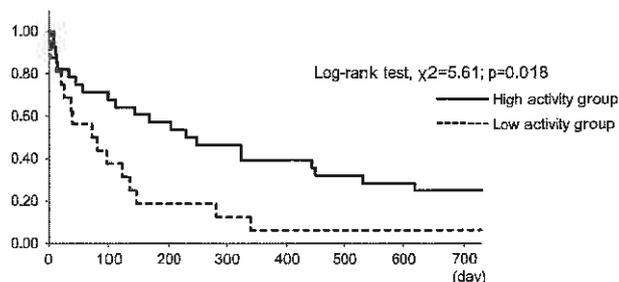


FIGURE 1. Time to sick leave: Kaplan-Meier survival curves. The high-activity group had a significantly longer time to sick leave than the low-activity group ($\chi^2=5.61$, $P=0.018$, log-rank test).

The authors have no conflicts of interest.
Address correspondence to: Hikaru Hori, MD, PhD,
Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka 8078555, Japan (horih@med.uoeh-u.ac.jp)
Copyright © 2016 American College of Occupational and Environmental Medicine
DOI: 10.1097/JOM.0000000000000649

Shigeki Nishii, MD
Yuka Shibata, MD
Takamitsu Kubo, MD
Kentaro Suga, MD
Reiji Yoshimura, MD, PhD
Jun Nakamura, MD, PhD

STAND UP JOE Group
Department of Psychiatry
University of Occupational and
Environmental Health
Iseigaoka, Yahatanishi-ku
Kitakyushu, Fukuoka, Japan

REFERENCE

1. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1561–1568. See comment in PubMed Commons below.

Blood Biological Markers for Prediction of Escitalopram Response in Patients with Major Depressive Disorder: Preliminary Study

Masato Yamana, Kiyokazu Atake, Asuka Katsuki, Hikaru Hori and Reiji Yoshimura*

Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health, Japan

Abstract

Introduction: Lots of studies have been performed to predict the response to antidepressants in patients with major depressive disorder. The findings were however controversial.

Objective: The aim of the present study was to investigate the relationship between response to escitalopram and several peripheral biomarkers in major depressive disorder (MDD).

Material and Methods: Forty-eight MDD patients diagnosed by DSM-IV-TR were enrolled the study, and all were treated with escitalopram. The end-point of the study was 8 weeks after starting the treatment. Twenty-seven patients were completed the study. Their depressive symptoms were evaluated using the 17-items Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D17). The patients whose HAM-D17 reduced 50% or more at 8 weeks were defined as responders. The peripheral biomarkers were assayed with ELISA or high-performance liquid chromatography.

Results: Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol (MHPG) level at starting escitalopram in the responders were significantly higher than those in nonresponders ($p = 0.0032$). Any other factors were not different between the responders and the nonresponders.

Conclusion: These results suggest that MHPG level can predict the response to escitalopram.

Keywords: Escitalopram; Catecholamines; Neurotrophic factors; Cytokines; Major depressive disorder; Prediction

Introduction

Catecholamines, neurotrophic factors and cytokine play important role for pathophysiology of major depressive disorder (MDD). We previously reviewed plasma levels of catecholamines predict the response to treatment with antidepressants [1]. Briefly, paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) had better response to the patients with higher plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), a major metabolite of norepinephrine, whereas, milnacipran, a serotonin, norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), had better response to those who with lower MHPG levels [2]. However, no changes in plasma MHPG switching paroxetine to milnacipran between the responders to nonresponders with milnacipran treatment in MDD patients [3]. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) decrease in MDD patients compared with healthy control [4]. A negative correlation was found between serum BDNF levels and Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) [1]. Antidepressants increase plasma BDNF levels in MDD patients [4]. We also reported that treatment with paroxetine, a SSRI and milnacipran, a SNRI, increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in responders to those antidepressants [5]. From these findings into account, serum BDNF is one of candidate for biological markers of severity of depressive state. On the other hand, interleukin 6 (IL 6) and tumor necrotic factor-alpha (TNF-alpha) in MDD patients were higher than those in healthy control [6]. We reported that serum IL 6 levels were lower in MDD patients compared with sex, and age-matched healthy controls [7]. It is however controversial that serum levels of BDNF or IL 6 predict response to treatment with antidepressants. A report demonstrated patients with higher serum BDNF had better response [8], other did not [7]. We reported that responders to SSRI were significantly higher serum IL 6 levels than nonresponders suggesting serum IL 6 might be a predictor for SSRI response in MDD patients [9]. Kotan et al. [10] reported that serum vascular endothelial growth factor (VEGF) was related with MDD.

In the present study, we investigated between the response to escitalopram, a SSRI and serum levels of BDNF, cytokines (interleukin 2 (IL2), IL6, TNF-alpha), vascular endothelial growth factor (VEGF), and plasma levels of MHPG and homovanillic acid (HVA), a major metabolite of dopamine, in MDD patients.

Subjects and Methods

Forty-eight patients diagnosed MDD using DSM-IV-TR were enrolled in the present study. The demographics data were shown in Table 1. All participants were treated with only escitalopram. The severity of the patients' depressive symptoms was evaluated using the 17-items of Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D17) at each week. The end point of the follow up period was 8 weeks. The patients who decreased their HAM-D17 scores 50 % or more were defined as responders. Others were defined as nonresponders. The blood was drawn once just before starting escitalopram treatment. Their serum levels of BDNF, IL 2, IL 6, TNF-alpha, and VEGF were assayed by ELISA using Milliplex MAP Kit (HCYTOMAG-60K and HNDG3MAG-36K) on a Milliplex Analyzer 4.2 MAGPIX machine (Millipore) according to the manufacturer's instructions. Analyses included IL-2, IL-6, TNF-alpha, VEGF, and BDNF. Their plasma levels of

*Corresponding author: Reiji Yoshimura, Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka8078555, Japan, Tel: +81936917253; Fax: +81936924894; E-mail: yoshi621@med.uoeh-u.ac.jp

Received February 10, 2016; Accepted February 29, 2016; Published March 03, 2016

Citation: Yamana M, Atake K, Katsuki A, Hori H, Yoshimura R (2016) Blood Biological Markers for Prediction of Escitalopram Response in Patients with Major Depressive Disorder: Preliminary Study. J Depress Anxiety 5: 222. doi:10.4200/2167-1044.1000222

Copyright: © 2016 Yamana M, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

	Responder (n = 20)	Non-responder (n = 20)	P-value
Age	53.7 ± 15.1	58.6 ± 17.3	0.481*
Gender(male/Female)	10/10	2/5	0.591**
Esc max dose (mg/day)	18.0 ± 4.14	16.0 ± 5.47	0.860*
Depressive episodes before ESC treatment	1.87 ± 1.64	1.20 ± 0.44	0.148*
Baseline HAMD17	20.5 ± 7.21	19.6 ± 3.05	0.430*

Table 1: P-value calculated using student's T-test* and chi-square test**

metabolites of catecholamine were measured using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Occupational and Environmental Health. Written informed consent was obtained from all participants. Twenty-seven patients of 48 MDD patients (56.25%) completed the present study. The reasons for drop out the present study were the protocol violation (10 patients), moved to other hospitals (6 patients), the study withdrawal (5 patients).

Results

Response to escitalopram treatment

No significant differences were observed in demographic background between the responders and the nonresponders to escitalopram (Table 1). The response rate at 8 weeks with escitalopram treatment was 74.1%.

Plasma levels of catecholamine metabolites and response to escitalopram treatment

Plasma MHPG levels at starting escitalopram in the responders were significantly higher than those in nonresponders ($p = 0.0032$). No difference was found in plasma HVA levels between the responders and nonresponders ($p = 0.5981$) (Figure 1). We further calculated cut-off value by using Receiver Operating Characteristic Curve (ROC), and found the cut-off value was 8.0 ng/ml (sensitivity; 90.0%; specificity; 85.7%) (Figure 2).

Serum levels of BDNF and VEGF and response to escitalopram

No differences were observed regarding serum levels of BDNF and VEGF at starting escitalopram between the responders and nonresponders ($p = 0.2763$, $p = 0.3029$) (Figure 3).

Serum levels of cytokines and response to escitalopram

No differences were observed regarding serum levels of IL 2, IL 6, and TNF-alpha at starting escitalopram between the responders and nonresponders ($p = 0.4577$, $p = 0.4873$, $p = 0.8330$) (Figure 4).

Gender difference for biological markers

There were not any gender differences for prediction of escitalopram response in MHPG, HVA, BDNF, VEGF, IL2, IL 6, and TNF-alpha ($p = 0.3889$, 0.5129 , $p = 0.8690$, $p = 0.2110$, $p = 0.4883$, 0.8449).

Discussion

The main finding of the present study was plasma MHPG level at starting escitalopram predicted its response in patients with MDD. Patients whose plasma MHPG 8ng/ml or more was prone to better response. Whereas, plasma HVA level, serum levels of BDNF, VEGF, IL 2, IL 6 were not related to the response to escitalopram. The results of the present study were partially in accordance with our previous studies regarding plasma MHPG level. On the other hand, serum IL 6 level was not different between the responders and nonresponders.

We recently reported that higher serum IL 6 was associated with response to SSRI. The discrepancy between the present result and our previous one remains unknown. The patients who enrolled in our previous study was treated with only sertraline or paroxetine, but not escitalopram. The deference in the SSRI may one of the reasons. We investigated baseline serum BDNF levels and the response to several antidepressants in MDD patients, also found that no association was observed between serum BDNF and response to antidepressants treatment [1,11]. The result in the present study was reconfirmed in patients with escitalopram treatment. Ventriglia et al. [12] reported that baseline serum VEGF levels did not predict the response to SSRIs. In addition, the authors also demonstrated that treatment with SSRIs did not alter VEGF levels in MDD patients. The result regarding VEGF in the present study was not contradict Ventriglia's finding [12]. The weakest point in the present study was lacked in data at after

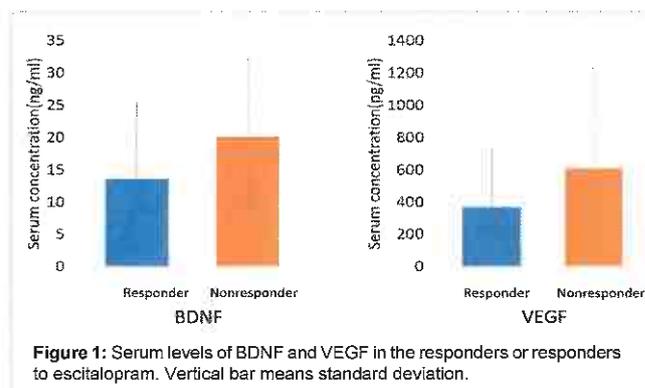


Figure 1: Serum levels of BDNF and VEGF in the responders or nonresponders to escitalopram. Vertical bar means standard deviation.

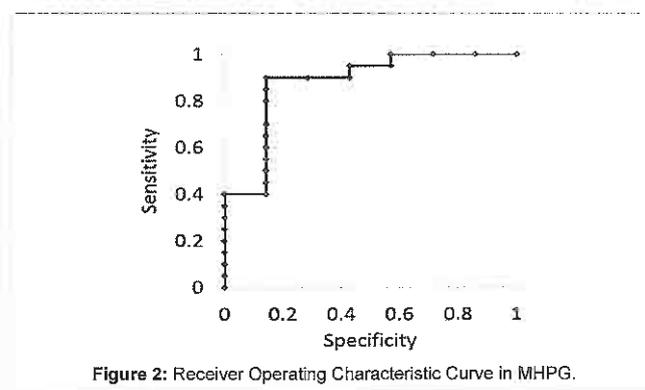


Figure 2: Receiver Operating Characteristic Curve in MHPG.

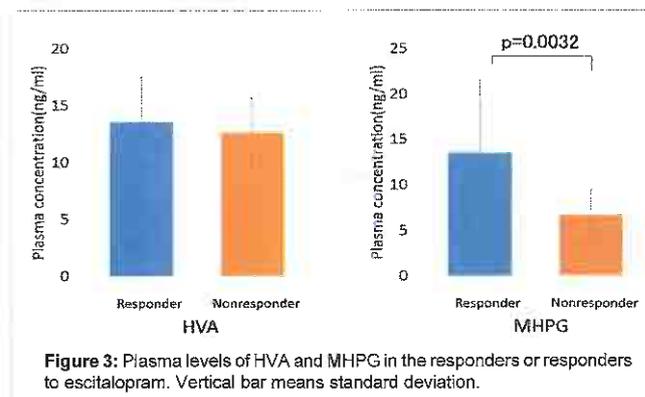


Figure 3: Plasma levels of HVA and MHPG in the responders or nonresponders to escitalopram. Vertical bar means standard deviation.

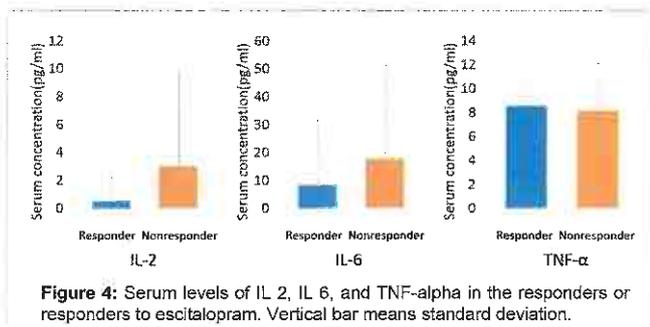


Figure 4: Serum levels of IL 2, IL 6, and TNF-alpha in the responders or nonresponders to escitalopram. Vertical bar means standard deviation.

escitalopram treatment. In other words, we predicted the response to escitalopram treatment at only one point. It remains unknown from the present data that treatment with escitalopram changes the biological markers or not, which is associated with the improvement of depressive symptoms or not. To elucidate this question, we should accumulate larger samples and follow up biological markers. We are now starting longitudinal study for biological markers. Furthermore, we should also combine genetic, proteolytic, and neuroimaging data with our preliminary findings. This process will lead to find a robust biological marker to predict response to escitalopram in MDD. In conclusion, plasma MHPG level at baseline could predict the response to escitalopram in MDD patients. Its cut-off value was 8 ng/ml.

References

1. Yoshimura R, Nakamura J, Shinkai K, Ueda N (2004) Clinical response to antidepressant treatment and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels: mini review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28: 611-616.
2. Shinkai K, Yoshimura R, Ueda N, Okamoto K, Nakamura J (2004) Associations between baseline plasma MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) levels and clinical responses with respect to milnacipran versus paroxetine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 24: 11-17.
3. Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, et al. (2014) No changes in plasma level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol after switching paroxetine to milnacipran in patients with major depressive disorder: a preliminary study. *J Depress Anxiety* 3: 157.
4. Sen S, Duman R, Sanacora G (2008) Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 64: 527-532.
5. Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Atake K, Katsuki A, et al. (2014) Serum proBDNF/BDNF and response to fluvoxamine in drug-naïve first-episode major depressive disorder patients. *Ann Gen Psychiatry* 13: 19.
6. Liu Y, Ho RC, Mak A (2012) Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 139: 230-239.
7. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Katsuki A, et al. (2013) Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol* 28: 466-470.
8. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, et al. (2009) Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 722-726.
9. Berger W, Mehra A, Lenoci M, Metzler TJ, Otte C, et al. (2010) Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 1279-1284.
10. Kotan Z, Sarandöl E, Kirhan E, Ozkaya G, Kırılı S (2012) Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. *Ther Adv Psychopharmacol* 2: 65-74.
11. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, et al. (2007) Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 1034-1037.
12. Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A, Nielsen MG, et al. (2009) VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 146-149.

Citation: Yamana M, Atake K, Katsuki A, Hori H, Yoshimura R (2016) Blood Biological Markers for Prediction of Escitalopram Response in Patients with Major Depressive Disorder: Preliminary Study. *J Depress Anxiety* 5: 222. doi:10.4200/2167-1044.1000222

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

Unique features:

- Increased global visibility of articles through worldwide distribution and indexing
- Showcasing recent research output in a timely and updated manner
- Special issues on the current trends of scientific research

Special features:

- 700 Open Access Journals
- 50,000 editorial team
- Rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits
- Better discount for your subsequent articles

Submit your manuscript at: <http://www.omicsonline.org/submit/>

PRIMARY RESEARCH

Open Access



Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels in chronic schizophrenia

Reiji Yoshimura*, Hikaru Hori, Asuka Katsuki, Kiyokazu Atake and Jun Nakamura

Abstract

Background: We investigated the serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in patients with chronic schizophrenia.

Methods: Sixty-eight patients who met the DSM-IV-TR criteria and had a chronic schizophrenia (CS) duration of ≥ 5 years were enrolled. Their serum brain-derived BDNF and proBDNF levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assays, and their plasma MHPG levels were analyzed by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection.

Results: The plasma MHPG levels were significantly lower in the CS group (3.9 ± 1.8 ng/ml) compared to those in the group of 32 age- and sex-matched healthy controls (5.1 ± 2.4 ng/ml). The serum BDNF levels were significantly lower in the CS group (8.9 ± 4.8 ng/ml) compared to the control group ($12.2.1 \pm 6.8$ ng/ml). No correlation was observed between plasma MHPG and BDNF in the CS group.

Conclusion: These results suggest that hypo-activity of noradrenergic neurons and decreased BDNF secretion exist in chronic schizophrenic patients.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor, 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol, Chronic schizophrenia, Positive and negative symptoms score

Background

Although plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) is used as a measure of peripheral catecholaminergic activity, an individual's plasma MHPG level is also a good predictor of the central noradrenergic activity. We reported that plasma MHPG levels were lower in schizophrenia patients compared to those in healthy controls, and our findings demonstrated that risperidone significantly increased plasma MHPG levels, which was related to the improvement of negative symptoms of schizophrenia in a small sample [1]. We also reported that treatment with olanzapine for 4 weeks significantly

increased plasma BDNF levels in acute schizophrenia patients [2]. Taking these findings into account, central noradrenergic dysfunctions may play a role in the pathogenesis of schizophrenia, especially negative symptoms and cognitive functions [3].

A recent meta-analysis showed that the plasma/serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia patients were significantly lower than those in controls [4]. It is plausible that a decrease in synaptogenesis occurs in patients with schizophrenia. Taking these findings into account, we hypothesized that a reduced noradrenergic system and BDNF exist in schizophrenia patients.

Mature BDNF is initially synthesized as a precursor protein. ProBDNF is converted to mature BDNF by extracellular proteases. Mature BDNF is biologically

*Correspondence: yoshi621@med.uoeh-u.ac.jp
Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka 8078555, Japan



active. In contrast, proBDNF, which is localized intracellularly, serves as an inactive precursor. In short, new evidence shows that proBDNF and mature BDNF elicit opposing effects via the p75NTR and TrkB receptors, respectively, and that both proBDNF and mature BDNF play important roles in several physiological functions of neurons, which might be related to the pathology of psychiatric disorders such as mood disorders and schizophrenia [5–9]. Briefly, mature BDNF is related to survival of neurons, promotion of growth, and differentiation of neurons [10, 11]. On the other hand, proBDNF activation includes promotion of myelination neuronal migration, neuronal process retraction, and neuronal apoptosis [12]. In 2012, Yoshida et al. [9] noted that it was initially thought that only secreted mature BDNF is biologically active, and that proBDNF serves as an inactive precursor. However, as mentioned above, proBDNF and BDNF appear to elicit opposing effects via the p75NTR and TrkB receptors, respectively, and both proBDNF and mature BDNF may play important roles in several physiological functions [12]. We recently reported that no correlation was however found between the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D17) scores and proBDNF. In addition, no relationship was found between the HAM-D17 scores and the proBDNF/BDNF. Finally, the changes were observed serum levels of proBDNF and BDNF during the treatment durations with fluvoxamine, which indicates that no association exists between serum proBDNF/BDNF and fluvoxamine response in MDD patients at least within 4 weeks of the treatment [13]. From these findings, MHPG, mature- and proBDNF are important molecules for pathogenesis of schizophrenia.

To test our hypothesis, we investigated the relationship among the plasma levels of a noradrenaline metabolite (MHPG), serum BDNF levels, positive and negative syndrome scale (PANSS) scores, and global assessment of functioning (GAF) scores in patients with chronic schizophrenia. In addition, this is the first report investigating plasma proBDNF levels in patients with chronic schizophrenia.

Methods

The subjects were 68 Japanese chronic schizophrenia patients (42 males and 26 females) treated at the University Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, all of whom fulfilled the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) criteria for schizophrenia. The treatment durations were all ≥ 5 years. Their ages ranged from 33 to 70 (mean \pm SD = 48 ± 9) years. Their duration of illness ranged from 5 to 40 (mean \pm SD = 18 ± 9) years. Thirty-two age- and sex-matched healthy subjects (age: range 29–68 years, mean \pm SD = 47 ± 11 years;

20 males and 12 females) were also examined. All enrolled subjects did not have history of physical diseases; i.e., rheumatoid arthritis, hypertension, chronic kidney disease, cardiovascular disease, metabolic syndrome, cancer, atopic diseases, and the subjects did not take statins, aspirin, estradiol, dietary supplements such as vitamin E, vitamin A, vitamin B12, folic acid, zinc, omega-3 fatty acids, and ginkgo biloba.

The severity of the patients' clinical symptoms was evaluated using the PANSS and GAF. The patients' plasma concentrations of MHPG were analyzed by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ECD) as described [13]. Their serum levels of BDNF and proBDNF were assayed with a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) as described [10].

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Occupational and Environmental Health. Written informed consent was obtained from all patients and controls.

Statistical analysis

A non-paired *t* test was used to compare the plasma levels of MHPG and serum levels of BDNF or proBDNF between the chronic schizophrenia and control groups. The relationships between pairs of variables were examined using Person's correlation coefficients. Significance of the results was set at $p < 0.05$.

Results

Medications of chronic schizophrenia patients

The medications of the chronic schizophrenia patients are listed in Table 1.

Plasma MHPG levels of the chronic schizophrenia patients and healthy controls

The plasma MHPG levels were significantly lower in the chronic schizophrenia (CS) group (4.4 ± 1.6 ng/ml) compared to the age- and sex-matched control group (6.8 ± 2.0 ng/ml) ($t = -6.602$, $p = 0.0000$).

Table 1 Antipsychotic drugs prescribed for the patients

Antipsychotic drug	Range, dose (mean \pm SD) mg/day	N of patients
Risperidone	2–8 (4.1 ± 2.3)	24
Olanzapine	5–20 (13.4 ± 6.1)	22
Aripiprazole	6–30 (17.4 ± 5.9)	24
Quetiapine	50–650 (372.6 ± 142.8)	8
Haloperidole	1–6 (2.4 ± 1.6)	2
Levomepromazine	50–200 (71.3 ± 49.2)	8
Zotepine	50–100 (69.4 ± 12.7)	2

Serum BDNF levels of the chronic schizophrenia patients and healthy controls

The serum BDNF levels were significantly lower in the CS group (10.2 ± 2.9 ng/ml) compared to the healthy controls (11.9 ± 4.3 ng/ml) ($t = -2.447, p = 0.016$).

Serum proBDNF levels of the chronic schizophrenia patients and healthy controls

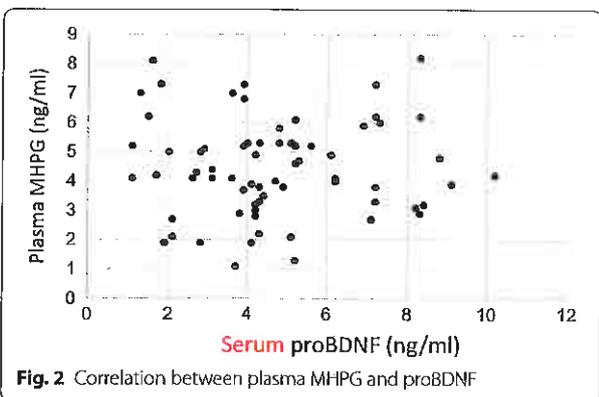
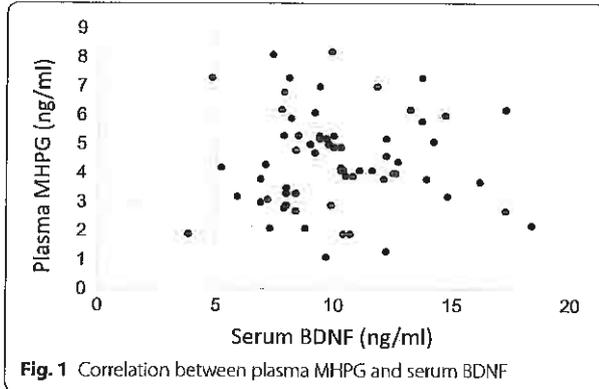
No significant difference in serum proBDNF levels was revealed between the CS group (4.6 ± 2.1 ng/ml) and controls (4.7 ± 2.1 ng/ml) ($t = -0.064, p = 0.9491$).

Correlation between plasma MHPG levels and serum BDNF levels in the chronic schizophrenia patients

No correlation was observed between the plasma MHPG levels and serum BDNF levels in the CS patients ($r = 0.176, p = 0.392$) (Fig. 1).

Correlation between plasma MHPG levels and serum proBDNF in the chronic schizophrenia patients

No correlation exists between plasma MHPG levels and serum proBDNF levels in the chronic schizophrenia patients ($r = 0.099, p = 0.641$) (Fig. 2).



No correlation between plasma MHPG levels and the PANSS scores

No correlation was observed between the plasma MHPG levels and any scores on the PANSS among the chronic schizophrenia patients (Table 2).

No correlation between serum BDNF and the PANSS scores

No correlations were found between serum BDNF and any scores on the PANSS among the CS patients (Table 3).

No correlation between serum proBDNF and the PANSS scores

No correlations were found between serum proBDNF and any scores on the PANSS among the chronic schizophrenia patients (Table 4).

No correlation between plasma MHPG and the GAF scores

No correlation was found between plasma MHPG ($r = -0.104, p = 0.292$) and the GAF scores in the chronic schizophrenia group.

Discussion

The main findings in the present study were that any correlations were not observed between serum BDNF, proBDNF, or plasma MHPG and the PANSS scores in the 68 chronic schizophrenia patients. No difference was found in the serum proBDNF between the two groups. Plasma levels of MHPG and the serum BDNF levels were

Table 2 Correlations between the serum BDNF and the PANSS scores

	BDNF	PANP	PANN	PANG	PANT
BDNF	1.0000	-0.051	0.0223	0.0848	0.024
PANP	-0.051	1.0000	-0.315	-0.253	0.4295
PANN	0.0223	-0.315	1.0000	0.1072	0.5413
PANG	0.0848	-0.253	0.1072	1.0000	0.4481
PANT	0.024	0.4295	0.5413	0.4481	1.0000

Table 3 Correlations between the serum proBDNF level and the PANSS scores

	proBDNF	PANP	PANN	PANG	PANT
proBDNF	1.0000	0.0855	-0.062	-0.025	0.009
PANP	0.0855	1.0000	-0.315	-0.253	0.4295
PANN	-0.062	-0.315	1.0000	0.1072	0.5413
PANG	-0.025	-0.253	0.1072	1.0000	0.4481
PANT	0.009	0.4295	0.5413	0.4481	1.0000

Table 4 Correlations between the plasma MHPG levels and the PANSS scores

	MHPG	PANP	PANN	PANG	PANT
MHPG	1.0000	-0.199	0.0655	0.1339	-0.035
PANP	-0.199	1.0000	-0.315	-0.253	0.4295
PANN	0.0655	-0.315	1.0000	0.1072	0.5413
PANG	0.1339	-0.253	0.1072	1.0000	0.4481
PANT	-0.035	0.4295	0.5413	0.4481	1.0000

significantly lower in the chronic schizophrenia patients compared to the healthy controls.

We reported in a preliminary study that plasma MHPG concentrations in patients with schizophrenia were lower than those in healthy subjects. The findings of the present study reconfirmed our preliminary results, especially the findings in the chronic schizophrenia patients. It is possible that noradrenergic activity decreases in chronic schizophrenia [14–16]. In addition, clozapine and risperidone treatment increased plasma noradrenaline levels. Taking these findings together, it appears that the hypoactivity of noradrenergic neurons may exist in chronic schizophrenia patients and atypical antipsychotic drugs may enhance noradrenergic functions. However, our present revealed no correlations between the plasma levels of MHPG or serum BDNF and any scores on the PANSS. One point at any situations of the patients and/or antipsychotic medications might explain the present results.

Chen et al. [17] reported that the application of noradrenaline in embryonic hippocampal neurons increased the serum levels of BDNF and phosphorylated tropomyosin receptor kinase (TrkB), and that these increases were prevented by extracellular signal-regulated kinase (ERK) and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors (PI-3K). They also showed that noradrenaline-induced increases in phospho-ERK2 and PI-3K were each suppressed by a PI-3K and mitogen-activated protein kinase inhibitor, respectively. In addition, the phosphorylation of cAMP-response element-binding protein (CREB) was also increased by noradrenaline and was reduced to baseline levels by MAPK and PI-3K inhibitors. In addition, both the MAPK and PI-3K inhibitors suppressed the phosphorylation of both TrkB and CREB. Taking all of these results into account, it appears that the noradrenaline-evoked BDNF expression leads a cyclic pathway, reminiscent of a positive feedback loop.

The results of another study elucidated an *in vitro* model of the intracellular signaling mechanisms activated by noradrenaline—via ligand G-protein-coupled receptor-to-BDNF-receptor tyrosine kinases transactivation—that is putatively thought to occur *in vivo* as a result of excitatory neural activity [18]. Astrocytes as

an active part of the tripartite synapse can respond to the synoptically released neurotransmitters. BDNF is produced by astrocytes and neurons. Monoamines are able to potently and transiently increase BDNF cellular contents [19]. Taken together, these findings indicate a deficiency of noradrenaline brought to reduced BDNF levels in chronic schizophrenia; however, we observed no correlation between the plasma levels of MHPG and serum BDNF, which may be plausible that the noradrenaline function does not directly influence the BDNF level. In other words, it is possible that key molecules that regulate the balance between noradrenaline and BDNF might exist. We also observed that although treatment with an atypical antipsychotic drug increased plasma MHPG levels, it did not alter plasma BDNF levels [1, 2, 20].

The serum proBDNF level in chronic schizophrenia remains unknown. Yamamoto et al. [21] reported that matrix metalloproteinase-9, which plays a role in the conversion of proBDNF to mature BDNF, was significantly increased in patients with schizophrenia.

In addition, noradrenergic functions and BDNF were not related to the GAF scores of the present patients with chronic schizophrenia, indicating that both of the noradrenergic functions do not reflect the social activities of the chronic schizophrenia patients.

The present study has several limitations. This was a cross-sectional study, and all of the chronic schizophrenia patients were being treated with several medications; i.e., antipsychotics, mood stabilizers, and benzodiazepines. Thus, the medications might have influenced the results. Exercise, stress exposure, menstrual cycle, body mass index, and dietary composition also influenced the data. Finally, we did not check for the functional imaging of brain areas, where BDNF is concentrated.

In conclusion, any correlations were not found between serum BDNF, proBDNF, or plasma MHPG and the PANSS scores in the 68 chronic schizophrenia patients. We also reconfirmed that serum BDNF and plasma MHPG levels were significantly reduced in the 68 chronic schizophrenia patients compared to healthy controls.

Authors' contributions

RY performed the experiments, evaluated the symptoms of all subjects and wrote the manuscript. HH and KA carried out the experiments and blood sampling. AK performed the statistical analyses of the data. JN checked the final manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

Authors thanks Ms. Kazuko Shimizu her technical assistance of the experiments.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 7 August 2015 Accepted: 24 November 2015

Published online: 14 January 2016

References

1. Yoshimura R, Nakamura J, Ueda N, Terao T. Effect of risperidone on plasma free 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (pMHPG) levels in schizophrenic patients: relationship among plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone, pMHPG levels, and clinical improvement. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000;15:175–80.
2. Yoshimura R, Ueda N, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Nakamura J. Different patterns of longitudinal changes in plasma levels of catecholamine metabolites and brain-derived neurotrophic factor after administration of atypical antipsychotics in first episode untreated schizophrenic patients. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11:256–61.
3. Yamamoto K, Hornykiewicz Q. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28:913–22.
4. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011;16:960–72.
5. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:433–49.
6. Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64:341–57.
7. Jiang C, Salton SR. The role of neurotrophins in major depressive disorder. *Trends Neurosci.* 2013;4:46–58.
8. Yoshida T, Ishikawa M, Niitsu T, et al. Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One.* 2012;7:e42676.
9. Zhou L, Xiong J, Lim Y. Upregulation of blood proBDNF and its receptors in major depression. *J Affect Disord.* 2013;150:776–84.
10. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4:299–309.
11. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci.* 2006;6:603–14.
12. Barker PA. Whither proBDNF? *Nat Neurosci.* 2009;12:105–6.
13. Goto N, Yoshimura R, Kakeda S, Moriya J, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Hori H, Ueda N, Korogi Y, Nakamura J. Associations between plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) and negative symptoms or cognitive impairments in early-stage schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24:639–45.
14. Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Atake K, Katsuki A, Nakano-Umene W, Ikenouchi-Sugita A, Iwata N, Nakamura J. Serum proBDNF/BDNF and response to fluvoxamine in drug-naïve first-episode major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry.* 2014;13:19.
15. Breier A, Elman I, Goldstein DS. Norepinephrine and schizophrenia: a new hypothesis for antipsychotic drug action. *Adv Pharmacol.* 1998;42:785–8.
16. See RE, Fido AA, Maurice M, Ibrahim MM, Salama GM. Risperidone-induced increase of plasma norepinephrine is not correlated with symptom improvement in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1999;45:1653–6.
17. Brown AS, Gewirtz G, Harkavy-Friedman J, Cooper T, Brébion G, Amador XF, Malaspina D, Gorman JM. Effects of clozapine on plasma catecholamines and relation to treatment response in schizophrenia: a within-subject comparison with haloperidol. *Neuropsychopharmacology.* 1997;17:317–25.
18. Chen MJ, Nguyen TV, Pike CJ, Russo-Neustadt AA. Norepinephrine induces BDNF and activates the PI-3K and MAPK cascades in embryonic hippocampal neurons. *Cell Signal.* 2007;19:114–28.
19. Juric DM, Miklic S, Carman-Krzan M. Monoaminergic neuronal activity up-regulates BDNF synthesis in cultured neonatal rat astrocytes. *Brain Res.* 2006;1103:54–62.
20. Yoshimura R, Hori H, Sugita A, Ueda N, Kakihara S, Umene W, Nakano Y, Shinkai K, Mitoma M, Ohta M, Shinkai T, Nakamura J. Treatment with risperidone for 4 weeks increased plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels, but did not alter plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1072–7.
21. Yamamoto H, Hashimoto R, Ishima T, Kishi F, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Umada-Yano S, Ito A, Hashimoto K, Takeda M. Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci Lett.* 2013;556:37–41.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



私のカルテから

ラモトリギンとフルボキサミンの併用が奏功した
非定型うつ病の1例

吉村 玲児

九州神経精神医学 別冊
第61巻 第2号 平成27年8月

The Kyushu Neuro-Psychiatry

Vol. 61 No. 2 2015

私のカルテから

ラモトリギンとフルボキサミンの併用が奏功した
非定型うつ病の1例

吉村 玲児

産業医科大学精神医学

緒 言

非定型うつ病はニューヨークのコロンビア大学学派の Donald F Kline の hysteroid dysphoria の疾患概念の大きな影響を受けている。臨床的には、気分反応性、興味と喜びの喪失（アンヘドニア）の症状を呈することが少ない、食欲増加、過眠、倦怠感・疲労感が強い（手や足の重い鉛のような感覚）、罪責感が少ない、不安感が強い、他者の批判に弱いなどの症状に特徴づけられる。従来、境界例と診断された症例も含まれる。一般的に三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（SNRI）への反応が乏しく、モノアミン阻害薬への反応が比較的良好であるといわれている¹⁾。DSM-5では、大うつ病性障害のカテゴリーに含まれ、非定型の特徴を伴うものとされている。DSM-5では、気分反応性と他者からの拒絶に対する過敏性を重視している。Boyer¹⁾はSSRIに関する総説で、SSRIの非定型うつ病に対する有効性に関して言及している。本稿では、ラモトリギンとフルボキサミンの併用が有効であった1症例を報告する。

症 例 報 告

33歳, 女性, 主婦。

神経質, 他人の評価を気にするタイプ。高校・大学では両親の期待に応えるために優等生を演じていたという。大学卒業後, 銀行に就職。28歳で現在の夫と恋愛結婚。女兒を出産と同時に銀行を

退職してその後専業主婦。育児の負担から, 過食, 過眠, イライラ, 全身倦怠感, 手や足が重く痛い様な感覚が出現。夫婦喧嘩も増えた。育児が十分に出来ないために実家の母親に任せることが多くなった。一方で, ストレス発散との名目で, 友人とレストランに食事に出かけその時には楽しめた。甘いもの間食も増え, その結果体重は8kg増加した。些細な事で気分変動や焦燥感が増悪したので, 近くの精神科クリニックを受診した。うつ病の診断でパロキセチンやセルトラリン, ミルナシプランが投与されるが効果はなかった。手足の重く痛い感覚から自分で慢性リウマチではないかと疑い, 内科を受診する。内科での診断は線維筋痛症であり, ジュロキセチンやプレガバリンが投与されるも症状の改善はなかった。むしろ不安焦燥感が増悪した。心配した夫に付き添われて, X-2年8月に産業医科大学病院神経精神科を初診となる。

現 症

中背, 小太り。綺麗に化粧をしている。年齢相応の服装。礼節をわきまえる。表情や態度から神経質さがうかがえる。とにかく体がだるくて手足, 特に足が重たくて仕方ない。「足が金属になってしまったような感覚があります」「時々, 虫歯の時のような痛みを感じることもあります」「日中も夜も眠たいです」と訴えた。育児には手がかかるし, 家事も完璧にしないと気が済まないタイプであるが, 実家の母親に来てもらい手伝ってもらっているとのこと。思うように家事が進まないことに対していらだちを覚え, 夫や母親にあたっ

てしまうと言う。イライラした時には爪を切るという行為が癖になっており、深爪を繰り返すとのこと。家のことを忘れて、気の合う友人に電話やメールをしたり、外出に出かけるときには楽しいと感じる。先日はファンであるロックバンドのコンサートでストレス発散できたと述べる。

診 断

(伝統的診断) 非定型うつ病

(DSM-5診断) 大うつ病性障害, 非定型の特徴を伴うタイプ。

その後の治療経過

過食や頻回な爪切りを強迫行動類似症状ととらえて、抗うつ薬はフルボキサミンを選択した。50mg/日から開始して200mg/日まで増量した。200mg/日に増量1週間後より過食と共に爪切り行為も我慢できるようになった。さらに過眠も以前よりは減ったとのことであった。しかし、他者の言動への過敏性や批判に対する弱さ、反応性の気分変動は大きな改善はなかった。それで、フルボキサミンの200mg/日投与を継続したまま、ラモトリギンの追加投与を開始した。25mg/日より開始してゆっくりと200mg/日まで増量した。ラモトリギンを200mg/日まで増量して2週間後より、反応性気分動揺、過眠が減少した。さらに4週間後より、手足の重く痛む感覚も改善した。現在は1ヶ月おきの通院で、時々母親に育児の手助けは受けているもの、家事は概ねこなせている。前よりは軽くなったと言うが、相変わらず他者の言動へは敏感である。フルボキサミンとラモトリギン併用による有害事象の出現は認められない。

考 察

非定型うつ病は双極性障害や境界性パーソナリティ障害との鑑別に苦慮することが多い。臨床症状も類似点が多く、特に双極2型障害では、軽躁病エピソードが見落とされていた場合にはしばしば非定型うつ病との診断がつけられる。前述したように、非定型うつ病の概念は気分障害の概念を拡大したが、その診断の妥当性に関しては意見の一致が見られていない。コロンビア大学学派の

Quitkin は気分反応性を重視しているし、ニューサウスウェールズ大学学派のParkerは他者からの拒絶に対する敏感性と不安症状を強調している。また、Akiskalはbipolar spectrumの一群に位置付けている。いずれにせよ、メランコリア型の特徴を有さないという点では一致している。Parkerら³⁾はSTAR*D研究データを元に、メランコリア型うつ病、非メランコリア型うつ病、非定型うつ病3群の臨床経過を調べた。その結果、メランコリア型うつ病型うつ病では、他の2群と比較して抑うつ症状が重篤であり、うつ病エピソードの回数が多かったが、うつ病エピソードの持続期間は短かった。そして、不安症状の合併が非定型うつ病では多かった。

ラモトリギンは、双極1型障害うつ病エピソードに対しての効果が証明されている薬物である²⁾。一方で大うつ病性障害への有効性は確認されていないが、難治性うつ病に対して抗うつ薬との併用療法が行われ有効であったとの報告がある⁹⁾。本症例では、フルボキサミンとラモトリギンの治療的血中濃度モニタリング(TDM)を行っている。フルボキサミン200mg/日投与4週間後の血中濃度は92.8ng/mlであった。ラモトリギン200mg/日併用4週間後のフルボキサミンとラモトリギンの血中濃度はそれぞれ88.3ng/ml, 6.1μg/mlであった。以上の結果は、両薬剤の薬物動態的な相互作用的な影響が少なかったことが示唆される。本症例ではフルボキサミン単独では、強迫症状へは有効性が認められたが、非定型うつ病の中核症状(反応性気分動揺・他者からの批判に対する過敏性・不安・鉛様麻痺)は改善しなかった。しかし、それらの症状はラモトリギンの追加に反応した(他者からの批判への過敏性は関しては、限定的であったが)。薬物への反応から診断を推測することは出来ないが、本症例の経験により筆者は非定型うつ病と双極性障害の病態類似性を以前にもまして意識させられる契機となった。日本では使用できないが、ルラシドンもこのような症例に対して有効な可能性がある⁷⁾。

文 献

- 1) Boyer, W.F.: Potential indications for the selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol*, 6 Suppl 5 : 5-12. Review, 1992 Jun.
- 2) Geddes, J.R., Calabrese, J.R., Goodwin, G.M.: Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*, 194(1) : 4-9, 2009 Jan.
- 3) Gili, M., Roca, M., Armengol, S., Asensio, D., Garcia-Campayo, J., Parker, G.: Clinical patterns and treatment outcome in patients with melancholic, atypical and non-melancholic depressions. *PLoS One*, 7(10) : e48200, 2012.
- 4) Henkel, V., Mergl, R., Allgaier, A.K., Kohnen, R., Möller, H.J., Hegerl, U.: Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res*, 141(1) : 89-101, 2006 Jan 30.
- 5) Loebel, A., Xu, J., Hsu, J., Cucchiaro, J., Pikalov, A.: The development of lurasidone for bipolar depression. *Ann N Y Acad Sci*, 1358(1) : 95-104, 2015 Nov.
- 6) Thomas, S.P., Nandhra, H.S., Jayaraman, A.: Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *J Ment Health*, 19(2) : 168-175, 2010 Apr.

うつ病患者の不眠への対応

吉村 玲児*

抄録：睡眠障害（特に不眠）はうつ病で高頻度に出現する症状である。不眠への対処はその後のうつ病の予後とも関係する。まずは生活リズムの是正や睡眠教育が第一に行われるべきである。しかし、それだけでは改善しない患者に対しては薬物治療が行われる。薬物療法としては、BZ系睡眠薬、メラトニン作動薬、オレキシン受容体拮抗薬、睡眠促進作用のある抗うつ薬などが使用されることが多い。いずれの薬物も長所と短所があり、症例に応じて適切に選択する必要がある。

臨床精神薬理 19 : 29-32, 2016

Key words : depression, insomnia, treatment

はじめに

うつ病では睡眠障害、特に不眠がほとんどの症例で出現する。うつ病による不眠は早期に出現するケースが多く、苦痛を伴い他の症状を誘発する。したがって、うつ病の不眠に対しては迅速な対応が求められる。本稿では、うつ病の不眠への対処法に関して概説する（表1）。

I. 運動・食事・認知行動療法

軽症うつ病であれば、まず生活リズムの見直しを行う。定時に床に就き起床することを励行する。軽い運動を毎日行うことも不眠の改善には有効である。うつ病患者に対してアルコール摂取を禁止する医師は多いが、意外とカフェイン摂取に関しては無頓着である。カフェインには覚醒作用

や依存作用がある。コーヒー、紅茶、緑茶、栄養ドリンクなどに含まれている。不眠の時には、ミネラルウォーターや麦茶などに変更する、どうしてもカフェイン摂取をやめられない場合には、寝る前の少なくとも4時間前の摂取は控える。夕食も就寝前の2時間前までには済ませておく¹³⁾。また、認知行動療法はうつ病に伴う不眠への効果が実証されている^{8,14)}。

II. ベンゾジアゼピン (BZ) 系睡眠薬

日本では、うつ病患者の不眠に対して多くの場合睡眠薬が処方されている。その中でもベンゾジアゼピン (BZ) 系睡眠薬の投与が圧倒的に多い。BZ系睡眠薬はその高い安全性と即効性から頻用されている。しかし、精神依存や身体依存を生じやすい。また、筋弛緩作用のために高齢者では転倒事故などを起こしやすい。それ以外にも、前向き健忘や脱抑制症状なども生じることもある。日本うつ病学会の治療アルゴリズムではBZ系睡眠薬の使用は4週間に限り認められている。さらにBZ系睡眠薬は1種類とするべきである¹¹⁾。

Management for insomnia with major depression.

*産業医科大学精神医学

〔〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1〕

Reiji Yoshimura : Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka, 807-8555, Japan.

表1 うつ病の不眠に対する対処方法

各薬剤の特徴	長所	短所	その他
BZ系睡眠薬	即効性がある	依存, 耐性, せん妄など	4週間以内, 1種類に留める
メラトニン受容体作動薬	依存や耐性がない	作用発現に時間がかかる	
オレキシン受容体阻害薬	睡眠覚醒リズムを整える	持ち越し作用	
Mianserin	依存や耐性が少ない	倦怠感, 食欲亢進, 体重増加	
Trazodone	依存や耐性が少ない	倦怠感, 食欲亢進, 体重増加	
Mirtazapine	依存や耐性が少ない	倦怠感, 食欲亢進, 体重増加	
Levomepromazine	依存が少ない	錐体外路症状, 抗ムスカリン作用	適応外使用
Chlorpromazine	依存が少ない	錐体外路症状, 抗ムスカリン作用	適応外使用
Olanzapine	依存が少ない	錐体外路症状, 食欲亢進, 抗ムスカリン作用	適応外使用
Quetiapine	依存が少ない	錐体外路症状, 食欲亢進, 抗ムスカリン作用	適応外使用

Ⅲ. メラトニン受容体作動薬 (ramelteon)

睡眠を惹起する作用と睡眠覚醒リズムを調整する2つの作用がある。RamelteonはBZ系睡眠薬と比較すると入眠潜時は短縮しない。筋弛緩作用, 前向き健忘, 依存や耐性の出現がないという大きな利点があるが, BZ系睡眠薬のように即効性はなく継続投与する必要がある。原発性不眠に対するメラトニンの有効性はメタ解析で証明されている¹⁶⁾。その結果効果量は0.22 (0.13-0.32) と軽度-中等症レベルであった^{5,16)}。

Ⅳ. オレキシン受容体拮抗薬 (suvorexant)

オレキシンは睡眠・覚醒を制御するペプチドである。すなわち, オレキシンの作用が強くなると覚醒度が上がり, 弱いと覚醒度が低下する。したがって, このオレキシン受容体を阻害することによりオレキシンの作用を弱め, 睡眠を導入するというコンセプトである。実際臨床研究のデータでも suvorexantはプラセボと比較して入眠潜時や中途覚醒時間を有意に短縮させた。主な副作用として傾眠, 持ち越し作用, 頭痛などが認められている^{4,10)}。

Ⅴ. 抗うつ薬

1. Mianserin

不眠や不安の強いうつ病患者に mianserin の投与の有効性が証明されている⁷⁾。Mianserin の持つヒスタミン (H1) 受容体への作用が睡眠や抗不安作用と関係している。実際には本剤を夕食後あるいは就寝前に投与すると有効である。ただし, 翌日への持ち越し作用が出現する場合があるので少量から漸増する。稀にはあるが mianserin はレストレスレッグス症候群を惹起する可能性がある⁷⁾。また抗ヒスタミン作用による食欲亢進, 体重増加を生じる場合がある。

2. Trazodone

Mianserinと同様に trazodone もうつ病患者の不眠への有効性が示されている。Trazodone はセロトニン再取り込み作用と同時に5-HT₂受容体阻害作用を有する。この5-HT₂受容体阻害作用が睡眠や抗不安作用と関連していると考えられている。本剤も不眠を訴える患者には夕食後あるいは就寝前に投与する。特に中途覚醒で悩むうつ病患者においては有効である。Mianserin 同様に持ち越し作用には注意する。また食欲亢進, 体重増加を生じる場合がある^{2,9)}。

3. Mirtazapine

Mirtazapine は α_2 受容体阻害作用, 5-HT₂, 5-HT₃ 受容体阻害作用により, ノルアドレナリンおよびセロトニン神経に作用することで抗うつ作用を発揮する。また, H₁ 受容体への親和性も高い。オープンラベル試験では, mirtazapine は 1~2 週間以内に大うつ病患者の不眠を改善した¹⁷⁾。さらに, 大うつ病患者を無作為に mirtazapine と fluoxetine に割り付けて睡眠への影響を検討したところ, mirtazapine 群では, 2 週間で大うつ病患者の睡眠潜時や睡眠効率を改善したが fluoxetine 群では作用がなかった¹⁸⁾。Mirtazapine は単に不眠のみならず睡眠の質を改善するといった報告もある^{12,15)}。その他, がん患者の不眠や掻痒感による不眠への有効性の報告もある^{3,9)}。第二世代の抗うつ薬による不眠や過眠惹起作用を比較検討した研究では, mirtazapine と fluvoxamine が最も眠気を生じさせた¹⁾。SSRI の副作用として不眠が生じることがあるが, その際に mirtazapine を併用してうつ病の不眠に対応する方法もある¹⁵⁾。しかし, その際には不眠が改善したら mirtazapine は漸減中止する。

VI. フェノチアジン系抗精神病薬

うつ病の不眠に BZ 系睡眠薬を投与しても十分な効果が得られない場合, 2~3 種類の BZ 系睡眠薬が多剤併用されている場合がある。このような処方是最も好ましくなく, 依存を作ることにつながる。BZ 系睡眠薬 1 種類でも不眠が改善しない場合には, levomepromazine や chlorpromazine などの少量を用いることも有効である (levomepromazine 5~25mg, chlorpromazine 5~25mg 程度)。しかし, たとえ少量といえども, 錐体外路症状や抗ムスカリン作用があるので, 高齢者や身体合併症のある患者では注意を要する。不眠の改善後は速やかに中止する。

VII. 非定型抗精神病薬

糖尿病がない症例では olanzapine 2.5~5mg や quetiapine 12.5~50mg 程度の少量を眠前投与す

る方法が有効な場合がある。夜間の間食が増えるなどの食欲増進や体重増加が生じることに注意する。不眠の改善後は速やかに中止する。

ま と め

うつ病の不眠への対策としては, まずは十分な睡眠指導と生活指導を行う。認知行動療法も有効である。薬物療法を行う必要がある場合には, 鎮静作用のある抗うつ薬を選択する。抗うつ薬単独で不眠が改善しない場合には, BZ 系睡眠薬, メラトニン受容体作動薬, オレキシン受容体拮抗薬などを用いる。少量のフェノチアジン系抗精神病薬や非定型抗精神病薬を使用する場合もある。

利益相反

MeijiSeika ファルマ, 大塚製薬, ヤンセンファーマ, 日本イーライリリー, ファイザー, エーザイ, 持田製薬。

文 献

- 1) Alberti, S., Chiesa, A., Andrisano, C. et al. : Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression : a meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 35 (3) : 296-303, 2015.
- 2) Bossini, L., Coluccia, A., Casolaro, I. et al. : Off-Label Trazodone Prescription : Evidence, Benefits and Risks. *Curr. Pharm. Des.*, 21 (23) : 3343-3351, 2015.
- 3) Cankurtaran, E.S., Ozalp, E., Soygur, H. et al. : Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients : superiority over imipramine. *Support. Care Cancer*, 16 (11) : 1291-1298, 2008.
- 4) Dubey, A.K., Handu, S.S., Mediratta, P.K. : Suvorexant : The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J. Pharmacol. Pharmacother.*, 6 (2) : 118-121, 2015.
- 5) Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A., Bloch, M.H. : Meta-analysis : melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*, 8 (5) : e63773, 2013.
- 6) Generali, J.A., Cada, D.J. : Trazodone : Insomnia (Adults). *Hosp. Pharm.*, 50 (5) : 367-369, 2015.
- 7) Hoc, J. : The clinical efficacy and side-effects of mianserin and nortriptyline in depressed out-

- patients : a double-blind randomized trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 8 (4) : 282-289, 1982.
- 8) Hsu, H.M., Chou, K.R., Lin, K.C. et al. : Effects of cognitive behavioral therapy in patients with depressive disorder and comorbid insomnia : A propensity score-matched outcome study. *Behav. Res. Ther.*, 73 : 143-150, 2015.
 - 9) Kim, S.W., Shin, I.S., Kim, J.M. et al. : Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 62 (1) : 75-78, 2008.
 - 10) Kishi, T., Matsunaga, S., Iwata, N. : Suvorexant for Primary Insomnia : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS One*, 10 (8) : e0136910, 2015.
 - 11) Kurihara, T. : More rational use of benzodiazepines in the outpatient clinic. *Intern. Med.*, 46 (6) : 255-256, 2007.
 - 12) Shen, J., Chung, S.A., Kayumov, L. et al. : Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. *Can. J. Psychiatry*, 51 (1) : 27-34, 2006.
 - 13) Sin, C.W., Ho, J.S., Chung, J.W. : Systematic review on the effectiveness of caffeine abstinence on the quality of sleep. *J. Clin. Nurs.*, 18 (1) : 13-21, 2009.
 - 14) Trockel, M., Karlin, B.E., Taylor, C.B. et al. : Effects of cognitive behavioral therapy for insomnia on suicidal ideation in veterans. *Sleep*, 38 (2) : 259-265, 2015.
 - 15) Wang, D., Li, Z., Li, L. et al. : Real-world, open-label study to evaluate the effectiveness of mirtazapine on sleep quality in outpatients with major depressive disorder. *Asia Pac. Psychiatry*, 6 (2) : 152-160, 2014.
 - 16) Winkler, A., Auer, C., Doering, B.K. et al. : Drug treatment of primary insomnia : a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*, 28 (9) : 799-816, 2014.
 - 17) Winokur, A., Sateia, M.J., Hayes, J.B. et al. : Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients : a pilot study. *Biol. Psychiatry*, 48 (1) : 75-78, 2000.
 - 18) Winokur, A., DeMartinis, N.A. 3rd, McNally, D.P. et al. : Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J. Clin. Psychiatry*, 64 (10) : 1224-1229, 2003.

《知っておくとタメになる、専門医の対応》

8 向精神薬の就労に対する影響

吉村 玲児*

ポイント

- 精神疾患では、寛解・復職後も長期間薬物療法を継続する必要がある。
- 就労に際して、認知機能低下や自動車運転技能への影響の少ない薬物を選択するべきである。
- 三環系・四環系抗うつ薬より、SSRI/SNRIのほうが認知機能への影響が少ない。
- ミルタザピンは眠気や集中力低下をきたす場合がある。
- 非定型抗精神病薬でも抗ムスカリン作用や抗ヒスタミン作用の強い薬物は認知機能や自動車運転技能に影響する可能性がある。
- ベンゾジアゼピン系薬物は認知機能や自動車運転技能に影響する。
- 薬物開始時、増量後数日は運転を控え眠気等の様子をみながら運転を再開するように指示し、その後も適宜必要に応じて注意を促す。

キーワード 向精神薬、就労、自動車運転、認知矯正法

*産業医科大学 精神医学

勤労者ではメンタル不調を訴え精神科に通院し向精神薬を服用しながら就労している者も多い。また、不眠症に対して睡眠薬を服用しながら仕事に従事している者も珍しくない。向精神薬の作業能率や自動車運転技能などに関する厳密な研究は少なく、我々は今後科学的エビデンスに基づいたリサーチを進めて、多く知見を蓄積する必要がある。本稿では、向精神薬の就労への影響に関する一般的な事項の概説にとどめる。

勤労者で適応障害、気分障害、不安障害などに罹患しており、精神科や心療内科に通院しながら就労している場合がある。また、これらの疾患では寛解・復職後も一定期間は服薬を続ける必要がある。したがって、抗うつ薬、気分安定薬、非定型抗精神病薬、抗不安薬や睡眠薬などを服薬しながら就労していることが多い。本稿では、これらの薬物の認知機能や就労への影響、注意すべき点について論じる。特に勤労者、特に通勤手段とし

ている場合や運輸業に従事している者では向精神薬と自動車運転の問題は重要である。この点に関しても言及する。

●患者の自動車運転に関する精神科医のためのガイドライン¹⁾

2014年6月25日、日本精神神経学会は患者の自動車運転に関する精神科医のためのガイドラインを発表した。このガイドラインでは臨床に携わる精神科医に対して、患者の自動車運転行為に関して積極的にかかわることが期待されている。

1. 患者へのアドバイス

精神科医は患者の治療経過中に患者が運転能力に支障をきたしていることに気づいた場合、主治医として患者に対して交通事故を起こすことのないよう積極的にできうる限りのアドバイスをを行う必要がある。具体的には、患者の現在の状態、精

神症状と運転能力低下との関係を精神医学的な情報とともに詳細に説明して、患者自身や家族が向精神薬を用いる場合の自動車運転の危険性を理解することが重要となる。一方で、精神症状と運転能力低下に関する科学的情報エビデンスがきわめて少ないことも事実であり、ある程度は常識的な理解にとどまってしまうことも仕方ない。

2. 添付文書に運転禁止の記載がある薬物の現状と、それに対する現実的な対応

ほとんどの抗精神病薬・抗うつ薬・抗不安薬・睡眠薬・抗てんかん薬には添付文書上の注意事項として、「本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること」とあるが、2013年5月29日の厚生労働省医薬食品局総務課長・厚生労働省医薬食品局対策安全課長通知では、「添付文書上の注意に自動車運転等の記載がある医薬品を処方又は調剤する際は、医師または薬剤師からの患者に対する注意喚起の説明を徹底させること」とされている。本ガイドライン¹⁾が言及する現実的な対応としては、

“確かにこれらの薬物は副作用として眠気などの明らかに運転に支障を来す症状を呈することがあり注意が必要である。しかし、副作用の出現の仕方には個人差があり、処方を受けた者全員に運転を禁じなければならないほどの医学的根拠はない。実際にこれらの薬物の投与を受けている者が運転に従事しており、実態にもそぐわない。処方する医師としては、薬物開始時、増量時などに、数日は運転を控え眠気等の様子をみながら運転を再開するように指示する、その後も適宜必要に応じて注意を促す、といった対応が現実的であろう。”

という記述がある。

●抗うつ薬

1. 選択的セロトニン阻害薬 (SSRI) とセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)

SSRIは三環系や四環系抗うつ薬と比較して、抗ムスカリン作用や抗ヒスタミン作用が弱い。し

たがって、認知機能低下や眠気などの症状を起こしにくい。Iwamotoら²⁾は、運転技能と認知機能を17名の男性健常者を用いてクロスオーバーで評価した。運転機能はドライビングシュミレーター、認知機能はウイスコンシンカードソーティングテスト、コンティニューアス・パフォーマンステストを用いた。薬物はパロキセチン25mg、アミトリプチリン10mg、とプラセボの3種類。その結果、パロキセチンはプラセボと比較して運転技能や認知機能へ影響を与えなかった。アミトリプチリンはパロキセチンやプラセボと比較して運転技能や認知機能を低下させた。2013年のBrunauerとLauxによる報告³⁾では、1980~2011年に発表された抗うつ薬の運転技能への影響を検討した21論文の系統的レビューを行っている。その結果、SSRI (シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、パロキセチン) やSNRIのベンラファキシンは運転技能に影響を与えなかった。日本で上市されているSNRIであるミルナシプラン、デュロキセチンの運転技能への影響を検討した論文は筆者が調べた限りはなかった。SSRIとSNRIの認知機能への影響を比較した研究がある。その結果は意見の一致をみていない。SNRIがSSRIより記憶の回復に優位性があるという報告もある一方、注意や実行機能の回復には両者に差はなかったとの報告がある。この分野の解明には、個体差 (遺伝・性格・脳内神経システム) 臨床診断や薬物投与量・投与期間なども十分に考慮した大規模研究が必要である。ノルアドレナリン特異的セロトニン作動薬 (NaSSA) であるミルタザピンは抗ヒスタミン作用が強いため、夕食後あるいは就寝前の服用とすべきである。そうすることで日中の眠気や集中力低下を回避することができる。

●ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬

ベンゾジアゼピン系薬物、特に中間作用型 (フルニトラゼパム、ニトラゼパム) や長時間作用型 (フルラゼパム、ハロキサゾラム、クアゼパム) は持ち越し効果があるので、日中の眠気、注意や

集中力の低下を生じる可能性がある。なるべく超短時間型（トリアゾラム、ゾピクロン、ゾルピデム）や短時間型（プロチゾラム、ロルメタゼパム、リルマザホン）を用いる。しかし、高齢者や薬物代謝酵素の少ない者では、超短時間型や短時間型でも注意する必要がある。

●非定型抗精神病薬

高用量や多剤併用投与が行われている場合には、認知機能が低下する可能性がある⁴⁾。オランザピンやクエチアピンが高用量投与されている場合には、眠気や過鎮静が生じやすい。夕食後や就寝前に一括投与するなどの工夫をするとよい。いずれの非定型抗精神病薬を使用する場合も単剤を必要最小投与量とし、抗コリン薬の使用は控えるべきである。薬の服用が不規則になりがちな者は、持続性注射薬の使用も考慮してみるのもよい。

●気分安定薬

Diasら⁵⁾の批判的総説によると、リチウムはわずかではあるが確実に言語性記憶と精神運動記憶を低下させる。Meadorら⁶⁾やDiasら⁵⁾の報告では、バルプロ酸とカルバマゼピンと比較してラモトリギンは記憶、鎮静、精神運動速度への影響が優れている。しかし、これまでの報告では観察期間の短いものが多く、また双極性障害そのものが認知機能低下をきたす疾患であるために、疾患そのものの自然経過によるものか薬物の影響によるものかを厳密に区別することは難しい。

●認知矯正法 (Cognitive remediation)

ニューヨークコロンビア大学の教授であるDr. アリス・メリデアにより、広く日本に紹介された方法である。統合失調症や気分障害などの患者に有効である。薬物療法と競合するものではなく、認知矯正法は薬物療法の効果と相乗効果をもたらす。さらに、この方法は薬物療法の単純化と減量に貢献する可能性があると筆者は考える。

文 献

- 1) 日本精神神経学会：患者の自動車運転に関する精神科医のためのガイドライン。日本精神神経学会。2014
- 2) Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y, et al : The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects : a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol* 23 : 399-407, 2008
- 3) Brunnauer A, Laux G : The effects of most commonly prescribed second generation antidepressants on driving ability : a systematic review. *J Neural Transm* 120 : 225-232, 2013.
- 4) Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, et al : Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. *Journal of Psychiatry Research* 47 : 1843-1848, 2013
- 5) Dias VV, Balanza-Martinez V, Soeiro-de-Souza MG, et al : Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition : a critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 126 : 315-331, 2012
- 6) Meador KJ, Loring DW, Ray PG, et al : Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 56 : 1177-1182, 2001

ストレスチェック制度義務化の経緯と課題

中村 純*

抄録：労働安全衛生法の改正により産業医が選任されている企業では2015年12月からストレスチェック制度が始まる。本論文では、その成立背景・過程および課題について述べた。この10数年間、職場においてはメンタルヘルス不調による休職者や治療中の労働者が増加し、企業の生産性低下や労災認定件数の増加などが指摘され、その対策が期待されていた。本制度は、メンタルヘルス不調の一次予防として位置づけられ、ストレスチェック項目としては、心身のストレス反応だけでなく、仕事のストレス要因、周囲の支援などが含まなければならない。さらに高ストレス者には本人の申し出により、産業医や医師による面接指導が行われ、労働時間の短縮、職務内容、職場環境の変更、さらには深夜勤務時間の軽減などが指導される。この制度を真に職場のメンタルヘルス改善につなげるには、面接指導後の事後措置が重要と考えられる。そのためには産業医の精神医学への理解、精神科医の産業精神保健への理解が必要と考えられる。 精神科治療学 31(1) ; 5-12, 2016

Key words : *primary prevention, brief job stress questionnaire, national stress check system, mental health*

はじめに

労働安全衛生法（安衛法）が改正されて産業医が選任されている労働者50人以上の企業では、一般健診とは別にメンタルヘルス不調者発症の一次予防を目的とした「心理的な負担の程度を把握するための検査」すなわち、ストレスチェック制度が2015年12月より実施される。

本稿では、その法案作成の背景と経緯について解説し、その課題について考察を行う。

なお筆者は2006年3月に厚生労働省（厚労省）

が公表した「労働者の心の健康の保持増進のための指針」、すなわちメンタルヘルスケアの基本的な考え方、衛生委員会等における調査審議、心の健康づくり計画策定、4つのケアの推進などの策定に携わり、本法案にもメンタルヘルス検討会の一員として、関与した経緯がある。したがって、これらの政策について責任の一端があると認識している。しかし、本法案に対して必ずしも全面的に賛同しておらず、本法案にも課題があることを指摘したい。

I. メンタルヘルス不調者に対する労働政策の経緯

1. 社会の変化

わが国の自殺者数は失業率が4.2%から4.9%になった1998年、およそ8千人増加して3万人を超えた。その年以降、自殺者数は14年間連続して3万

Obligation to introduce national stress check system at workplaces and its problems.

*特定医療法人北九州病院・北九州古賀病院

〔〒811-3113 福岡県古賀市千鳥2-12-1〕

Jun Nakamura, M.D., Ph.D. : Director of Kitakyushu Koga Hospital, 2-12-1, Chidori, Koga-shi, Fukuoka, 811-3113 Japan.

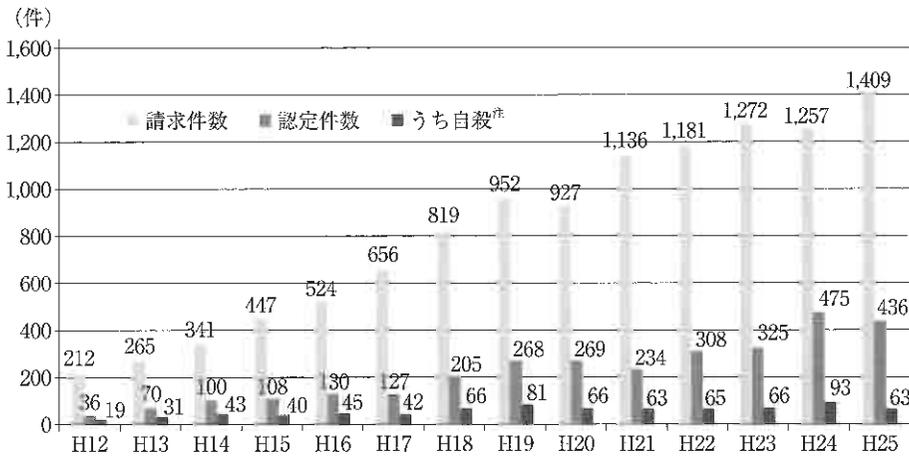


図1 厚生労働省「精神障害等の労災補償状況」(2014)⁵⁾
平成11年に精神障害等の判定基準が策定された。注：自殺には未遂を含む。

人以上であったが、様々な対策の結果、ようやく2012年以降、自殺者数も減少傾向を示している。ところで、この間増加した自殺者の多くは、働き盛り世代の男性であった。アジア通貨危機、リーマンショックなど経済不況、例えば前述したように完全失業率の推移はわが国の自殺数増加とかなり相関していたが、それに加えて、この間、一次産業から二次、三次産業への産業構造の変化に伴って、非正規雇用の労働者の増加、女性の社会進出、裁量労働制や情報通信社会への変革など労働環境は大きく変化してきた。さらに若い労働者と高齢の労働者の間には労働に対する考え方や自体にも違いがあり、職場における人間関係も難しくなっており、これら多くの要因が複雑に関与して労働者にストレス負荷がかかり、職場への適応が困難な人が増加している可能性があると思われる⁶⁾。

実際、1997年以降、厚労省の労働衛生調査によれば、職業生活の中で強い不安、悩み、ストレスを感じている労働者は6割を超えており、身体疾患で悩む人よりも多い。特に職場での人間関係、仕事の量・質の変化、労働者によっては仕事の裁量の狭小化によって、ストレスが増大している人も多くと推察される。

その結果、過労、過労自殺や長時間労働という社会医学用語も一般的となり、パワーハラスメン

ト(パワハラ)やセクシャルハラスメント(セクハラ)、最近ではマタニティハラスメント(マタハラ)、ブラック企業などもマスメディアで話題となり、うつ状態・うつ病、適応障害などメンタルヘルス不調による休職者や治療を受けている労働者が増加して、企業の生産性低下も指摘⁷⁾されている。したがって、企業にとってもメンタルヘルス対策は喫緊の課題となっている。

さらにうつ病や双極性障害など気分障害圏の疾患で治療を受けている人が厚労省の患者調査で100万人を超えたことも話題になった。ただし、厚労省の患者調査による気分障害圏の患者増加は、SSRIなどの新規抗うつ薬の導入によるうつ病啓発の効果や精神科医が用いるDSM診断が一般化して、診断基準が拡散して多様化した結果、うつ状態を含めて増加したという側面もある。もっとも疫学調査の結果からは、受診行動をしないまま不幸な転帰をたどっている人もまだ多いことも推察される。

このような背景に加えて、心筋梗塞、脳卒中などによる労災認定者数がほぼ一定になってきたにもかかわらず、図1⁵⁾に示すように、メンタルヘルス不調者の労災申請件数や認定患者数は増加傾向が持続していることから、企業においては、一歩進めたメンタルヘルス対策の必要性が期待されて

いた。

さらにメンタルヘルス不調者を含む精神疾患が2011年7月には医療計画を策定すべき5疾病5事業に加えられたことも本法案成立を後押ししたと思われる。

2. 本法案成立の経緯

本法案は民主党政権下で当初内閣府の自殺対策の一貫として、うつ病の早期発見を目的に出発した。したがって、ストレスチェック項目として、うつ病に対する二質問法やいくつかの質問によって、うつ病の早期発見ができないかなどの議論がなされた時期があったが、2010年12月に労働政策審議会による建議がなされ、2011年12月安衛法改正案として提出された時点ではすでに、精神疾患患者の早期発見ではなく、「精神的不調の程度を把握するための検査」として精神疾患の一次予防として健診とは別に考えられるようになっていた。しかし、その時点ではストレスチェック項目として、心身の反応項目だけが議論の中心であった。そして、2012年11月衆議院の解散に伴い、その法案は廃案となり、自民党へ政権交代した後の2013年3月、第12次労働災害防止計画が提出され、2013年6月労働政策審議会安全衛生分科会にて議論が再開され、2013年12月労働政策審議会の建議を経て、2014年2月には法律案要綱について諮問答申がなされ、2014年3月に本法律案は国会に提出され、2014年4月9日には参議院本会議で可決、さらに2014年6月19日衆議院本会議で可決、成立した。そして、2014年6月25日公布されたので2015年12月からは本制度は施行されることになった。

そして、本法案の枠組み自体は、前政権時代に提出された法案と今回成立した法案では変わらず、長時間労働者への面接指導の枠組みと全く同様なものとなった。

3. 本法案作成時の主な論点

前政権時に最初に提出された法案では、うつ病の早期発見が目的の法案と精神科医側は理解し、その方法が長く議論されていたが、本法案の目的が二次予防（早期発見）ではなく一次予防（スト

レスへの気づき）ということになり、結果的には、臨床とは随分距離がある法案となった。さらに当初、「精神的不調の程度を測定する検査」との表題がつけられ、ストレスチェック項目が議論されていたが、不眠、食欲不振、頭痛や倦怠感などの症状が心身相関の概念からも精神と身体の疾患からの訴えを区別することが困難であることを精神科医側が指摘したことから「心理的な負担の程度を把握するための検査」と法案名そのものが変更された。当時でもすでに大企業では一般健診の中でストレス関連や精神疾患に関する健診項目が一般健診の項目として入っている企業も多く、本法案によって、従来の産業医活動がむしろ後退するのではないかという批判も日本産業衛生学会関係者の一部から起こった時期もあった。

さらに、安衛法66条の10として、本法案による検査は一般健診とは区別して行わねばならなくなったこと自体、精神疾患に対する偏見ではないかとも思われる。

また、現在ある高齢者医療確保法に基づく特定健康診査（特定健診）、安衛法による定期健康診断（定期健診）、長時間労働者への面接指導（面接指導）に本法案が加わることになったが、従来の健診受診率がそれぞれ45.0%（2011年）、86.2%^{注1}（2007年）、51.3%^{注2}（2010年）程度であることを考慮すれば、このストレスチェック制度が加わることで、さらに健診制度が複雑となり、産業医等の負担の増大する可能性があると思われた。

また、年1回のストレスチェックによる健診で精神疾患発症の予防にどの程度の効果をもたらすかという危惧も指摘した。うつ状態・うつ病などは発症時期にも波があり、検査時期の仕事量や質によってもストレスの程度は異なることは容易に推察できる。さらに職場の人間関係は、さまざまな要因で変化するため、その評価も難しい。

いずれにしても、長時間労働者への面接指導と

注1：労働者健康調査

注2：労働安全衛生基本調査における結果から次の式で求めた数値。 $100 \times \text{面接指導を実施した事業場} \div \{\text{面接指導を実施した事業場} + \text{対象者がいるが実施しなかった事業場}\} = 100 \times 7.4\% \div (7.4\% + 7.01\%)$ これらの数式は堀江正知産業医科大学生態科学研究所教授から提供された。

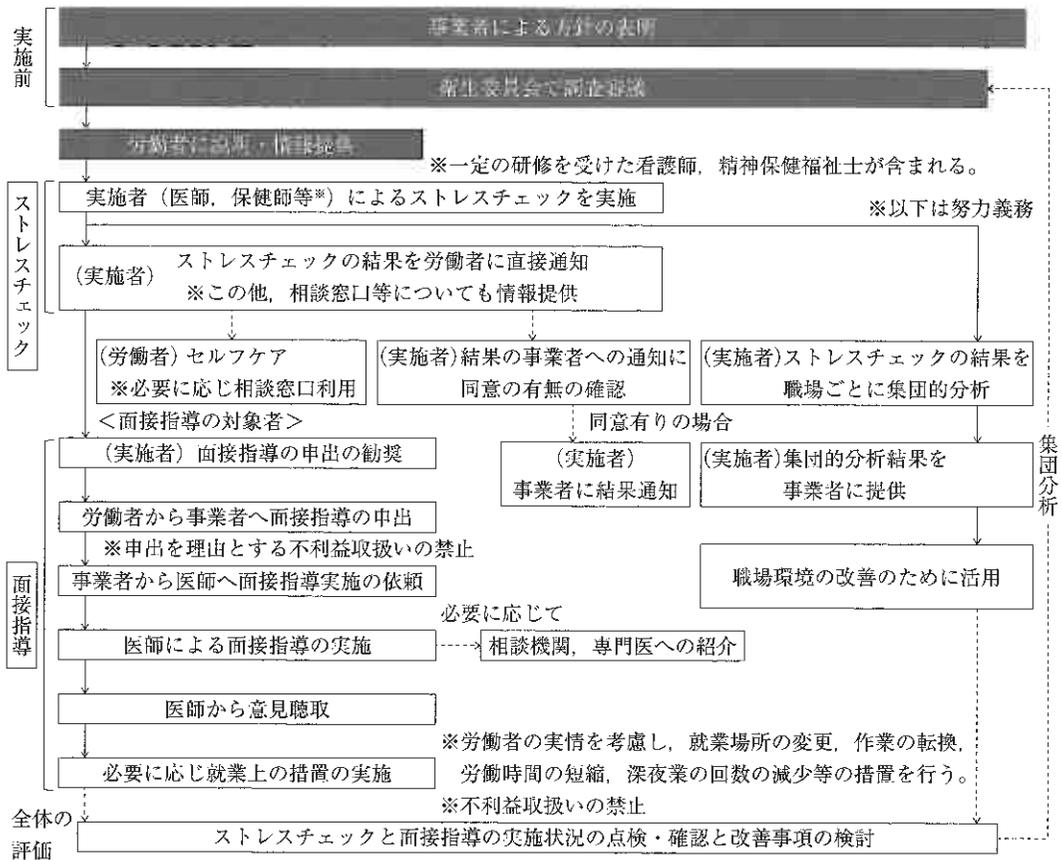


図2 ストレスチェックと面接指導の実施に係る流れ (文献4, p.9より引用)

同じ枠組みになったことで、高ストレスと評価された労働者に対しては、事後措置として医師による面接指導を行い、最終的には、メンタルヘルス不調者の発症予防を目指すことが本法案の目的となった。したがって、面接指導の方法や技能によっては、事後措置が円滑にできないことも予想される。また、集団分析の結果をどう生かし、職場のメンタルヘルス改善につなげるかも大きな課題である。

II. ストレスチェック制度の枠組み³⁾

本法案によるストレスチェックと面接指導の実施に関する流れは、図2⁴⁾に示したとおりである。すなわち、常時使用する労働者に対して、医師、

保健師等による心理的な負担の程度を把握するための検査(ストレスチェック)を実施することが事業者の義務となったが、まず事業者がストレスチェック制度を行うことを明確に労働者に表明して、協力を依頼することが重要である。そして、衛生委員会はその方法を明示し、特に守秘義務をどのような範囲で守るかを労働者全体に伝えることが第一段階である。したがって、本制度を運用する前に衛生委員会の役割を改めて労使でよく議論して確認しておく必要がある。

なおストレスチェックの実施者は、医師、保健師のほか、一定の研修を受けた看護師、精神保健福祉士を含めることになっている。そして、検査項目は、加藤ら²⁾、下光ら⁸⁾の長年の研究で蓄積され作成された「職業性ストレス簡易調査票」(57項

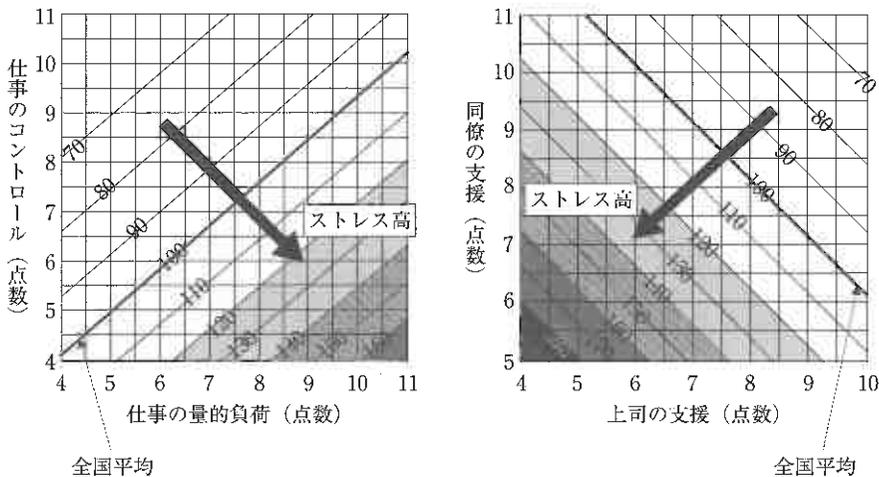


図3 集団ごとの集計・分析結果のイメージ (文献3, p.50を改変)
「職業性ストレス簡易調査票」に基づく「仕事のストレス判定図」による集団分析例 (全国平均と職場ごとの平均を比較して、問題の有無を把握)。

目による検査)を参考とすることとなった。なお英語版での信頼性、妥当性を検討した報告¹⁾もある。検査の頻度は、前述のように定期健診と同様に、1年ごとに1回行うことが想定されており、定期健診と同時期に施行してもよい。そして、検査結果は、検査を実施した医師、保健師等から直接本人に通知され、本人の同意なく事業者に提供することは禁止された。

さらに検査の結果、高ストレス者とされた労働者を含む労働者から申し出があった場合は、医師による面接指導を実施することが事業者の義務となった。また、申し出を理由とする不利益な取り扱い禁止された。面接指導の結果に基づき、事業者は医師の意見を聴き、必要に応じ就業上の措置を講じることが事業者の義務となった。就業上の措置とは、長時間労働者への対応とまったく同じであるが、労働者の実情を考慮し、就業場所の変更、作業の転換、労働時間の短縮、深夜業の回数の減少等の措置を行うことなどの勧告が考えられている。

その後、各組織や各部署を対象に集団のストレスの程度を分析して、職場のメンタルヘルス改善につなげようとするものである。図3に集団ごと

のストレス度を集計・分析するイメージを示す。さらに産業医や医師は、個人に対する面談後の措置に関する報告を表1のように行うことになっている。

Ⅲ. ストレスチェック制度の課題

最近、渡辺⁹⁾は日本精神神経学会精神保健に関する委員会を代表して本制度の課題について論じているが、本法案ができる過程で精神科医側からはいくつかの課題を指摘してきた。

すなわち、ストレスチェック項目の中で睡眠や食欲低下が入っていないことなどを指摘して短縮版のストレスによる心身の反応項目の中に取り入れられた。さらに本制度が一次予防ということになり、心身の反応項目だけでなく仕事の量・質の評価、支援の程度などが項目に入れられたが、これらの項目の全てが入ったものがストレスチェック項目とすることになった。しかし、それぞれの項目の重みや評価基準が十分なのかという問題がある。さらに、事業所によっては、その判断基準は、変更できることになり、判断基準の変更をどのように各事業所で行うかは未定である。事業所

表1 医師による意見聴取後の報告書の例(文献4, p.80より引用)

○法第66条の10第5項の規定に基づき、事業者が医師から必要な措置についての意見を聴くに当たっては、面接指導実施後遅滞なく、就業上の措置の必要性の有無及び講ずべき措置の内容その他の必要な措置に関する意見を聴くものとする。具体的には、次に掲げる事項を含むものとする。

ア 下表に基づく就業区分及びその内容に関する医師の判断

就業区分		就業上の措置の内容
区分	内容	
通常勤務	通常勤務でよいもの	
就業制限	勤務に制限を加える必要のあるもの	メンタルヘルス不調を未然に防止するため、労働時間の短縮、出張の制限、時間外労働の制限、労働負荷の制限、作業の転換、就業場所の変更、深夜業の回数の減少又は昼間勤務への転換等の措置を講じる。
要休業	勤務を休む必要のあるもの	療養等のため、休暇又は休職等により一定期間勤務させない措置を講じる。

イ 必要に応じ、職場環境の改善に関する意見

によって、上司のサポートの方法も異なるであろうし、仕事の量や質の重みも異なっていることが推察されるが、その判断基準をいかに設定するのも課題である。

ところで、ストレスチェックによって厚労省が想定している高ストレスの労働者はストレスチェック受診者のおおむね10%程度、面接指導まで行う必要がある人は1%程度と想定されているが、実際のストレスチェックによって面接指導を希望する人がどの程度になるかは不明である。そもそも高ストレス者とされた労働者が事業者へ面接指導の申し出をするのだろうか。当該労働者が上司との人間関係で悩んでいる場合に人事考査などを考慮して申し出をしないのではないかとも思われる。ストレスチェックが白記式の調査で行うことからむしろほんとうに悩んでいる人は真の回答をしないで、上司との関係が悪化して配置転換を望んでいる労働者や職務内容に不満を持つ労働者が積極的に回答してくる可能性も排除できない。このような高ストレス者への対応は、人事、労務担当者と連携する必要性もあることが予想されるために、この制度を始める前に労働者との間で十分議論しておく必要がある。

さらに現段階では、ストレスチェック項目の議論が話題の中心になっているが、高ストレス者への面接指導の方法や医師の技量や対応によって、

労働者のストレスが軽減するか、対応は長時間労働者と同じ措置内容でよいのか、その後の集団に対する評価によって職場全体のメンタルヘルス改善につなげることができるか、どのような介入方法が最も職場のメンタルヘルス改善に適切か、事後措置の内容を当事者や企業側が受け入れることができるものなのかという疑問もある。

また、本制度では産業医が選任されていない労働者数50人未満の事業場では当分の間努力義務となったが、わが国の企業の大部分は労働者1,000人以下の中小企業であるので、これら小規模事業所に対する介入方法も今後の課題である。さらに産業医の中に精神科医が少ないために面接後の措置によって労働者に不利益が起らないか、面接指導をした医師や産業医との間でその措置を巡ってトラブルが起らないかなどの課題もある。

そもそもこの制度への理解が、労働者あるいは事業者全体に周知されているのだろうか。安衛法改正であるので、安衛法が課せられている行政や病院などの労働者にもストレスチェック制度は適応されるはずであるので、国としても早急に準備をしなければならないし、精神科医も産業保健活動への理解を十分に行わないと不適切な指導によって、労使間の紛争になる可能性が起ることも危惧されている。

当初は、モデル事業などを行い、この制度が運

用できるかどうかを確かめるべきだと主張を精神科医側はしてきたが、モデル事業は実施されずに本法案は施行されることになった。ストレスチェックを行うことが、本法案の主な活動のように理解している産業医や精神科医もいるようであるが、ストレスチェックで把握された高ストレス者への面接指導を行い、さらにその介入によって、1人の労働者のストレスが軽減され、職場環境や生産性向上につなげるまでには相当の距離があるように思われる。また、回答した人が10名をわずかに超えた程度の少ない集団の場合の検査結果の開示方法や情報に対しては守秘義務の遵守や対応が特に慎重になされなければならない。本法案を説明するための膨大なマニュアル^{3,4)}が厚労省のホームページで公開されていること自体、まだまだ運用上に課題がある法律であると考えられる。

IV. ストレスチェック制度における 精神科医の役割

ストレスチェック制度の目的がメンタルヘルス不調の一次予防となったことから、精神科医は精神疾患に対する正しい理解を深めるための啓発を産業医にしなければならない。また、メンタルヘルス不調の予防だとしても労働者の中には、すでに精神疾患に罹患している人もいるため、彼らに対する対応を産業保健スタッフは精神科医と連携する場合もあると思われる。この時、精神科医は、労働者が精神疾患への偏見から排除的に扱われないような指導を産業保健スタッフにすべきである。

本法案の目的があくまでメンタルヘルス不調者の発症予防だとすれば、事業者の中での予防に関する好事例の情報を共有するシステムが実現できればと思われる。

おわりに

本制度は労働者にストレスへの気づきを促し、職場のメンタルヘルス不調者を減少させることを目的としており、ある意味では理想的な法律と考えられる。しかし、ストレスチェック検査から事後措置までの過程をすべて含んだものがストレス

チェック制度であることを産業医、精神科医は理解すべきである。

最終的にほんとうに職場のメンタルヘルスの改善につながるようにしなければ、本制度の意味はない。

産業医も精神疾患への理解をより深め、特に職場の人間関係や仕事量などを十分把握する職場巡視を行うことが重要と思われる。その際に、身体疾患よりも、さらに機微な個人情報への配慮が必要であろう。

本制度が円滑に運用されて、職場のメンタルヘルス改善につながればと願っている。

文 献

- 1) Ando, E., Kawakami, N., Shimazu, A. et al.: Reliability and validity of the English version of the New Brief Job Stress Questionnaire. Presented at the 31st International Conference on Occupational Health, Seoul, Korea, 31 May-5 June 2015. (http://online.icoh2015.org/abstract/sabs_preview.html?ano=793) [Accessed Dec. 11, 2015]
- 2) 加藤正明: 労働の場におけるストレス及びその健康影響に関する研究報告書. 労働省平成11年度「作業関連疾患の予防に関する研究」, 2000.
- 3) 厚生労働省: 改正労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度について, 2015. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei12/pdf/150422-1.pdf>)
- 4) 厚生労働省: 労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル. 厚生労働省労働基準局安全衛生部労働衛生課産業保健支援室, ストレスチェック等を行う医師や保健師等に対する研修準備事業, ストレスチェック制度に関するマニュアル作成委員会, 2015. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei12/pdf/150507-1.pdf>)
- 5) 厚生労働省: 平成25年度精神障害等の労災補償状況, 2014. (http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11402000-Roudoukijunkyokuroudouhoshoubu-Hoshouka/seishin_2.pdf)
- 6) 中村純: 職場のメンタルヘルス対策最前線. 昭和堂, 京都, 2008.
- 7) Sado, M., Yamauchi, K., Kawakami, N. et al.: Cost of depression among adults in Japan in 2005. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 65; 442-450, 2011.
- 8) 下光輝一: 職業性ストレス簡易調査票を用いたストレスの現状把握のためのマニュアルーより効

果的な職業環境等の改善対策のために一.平成14年～16年度厚生労働科学研究費補助金(労働安全衛生総合研究事業)「職場環境等の改善等によるメンタルヘルス対策に関する研究」(主任研究

者:下光輝一)総合研究報告書,p.93-126,2005.
9)渡辺洋一郎:ストレスチェック制度の実施—ストレスチェック制度を有効に活用するために—.精神神経誌,117;869-873,2015.

第13回(2016年)「精神科治療学賞」のお知らせ

精神科治療学では2016年(第31巻)に掲載される研究報告,臨床経験,総説の中から原則として最優秀賞1編,優秀賞1～3編を選び,第13回「精神科治療学賞」を贈ります。本誌編集委員会が選考します。選考にあたっては原著性を重視します。2017年1月に本誌上にて発表する予定です。受賞者には正賞(賞状)と副賞(賞金)が贈られます。皆様のご投稿をお待ちしております。

最優秀賞…1編

- ・正賞(賞状)
- ・副賞①(賞金20万円)
- ・副賞②(「精神科治療学」1年分進呈)

優秀賞…1～3編

- ・正賞(賞状)
- ・副賞(賞金10万円)

「精神科治療学」編集委員会
株式会社 星和書店

《働く人のストレスをどう診るか？》

1 新しく始まるストレスチェック制度 —改正労働安全衛生法—

中村 純*



ポイント

- 50人以上の労働者がいる企業では労働者全員にストレスチェックが義務づけられた。
- ストレスチェック制度の目的は、メンタルヘルス不調の一次予防である。
- 産業医や企業に委託された医師は、ストレスチェックの結果から高ストレス者への事後措置を行う必要がある。
- ストレスチェック制度は、個人だけでなく企業全体のメンタルヘルスの改善を行うのが目的である。
- 職場のメンタルヘルス改善に有効な方策の情報共有が必要であろう。



キーワード ストレスチェック制度、メンタルヘルス不調、一次予防、改正労働安全衛生法、職業性ストレス簡易調査票

* 特定医療法人北九州病院 北九州古賀病院

●改正安衛法の枠組み

今回の労働安全衛生法（安衛法）改正は、長い議論の末にその目的や性格が変化したと考えている。そもそもメンタルヘルス不調という用語も精神科医にとってはなじみがない社会医学用語である。厚労省によれば、「精神および行動の障害に分類される精神障害や自殺のみならず、ストレスや強い悩み、不安など労働者の心身の健康、社会生活および生活の質に影響を与える可能性がある精神のおよび行動上の問題を幅広く含むもの」とされており、WHOの疾病分類、ICD10の精神疾患分類では少なくともFコードすべてを含む概念である。そこで精神科医からは、精神疾患の予防が果たしてできるかという議論がある。仕事の量や質を変える、人間関係を改善させることなどは、組織全体で取り組まねば困難であろう。したがって、この法案の冒頭に企業のトップがその方針を表明することを示すことになっている。

最初の案では、自殺予防対策からうつ状態・うつ病などを早期発見し、2020年までにメンタルヘルスに関する措置が受けられる職場の割合を100%にするという目標が立てられた。そして、意欲低下、興味や喜びの喪失の2項目をていねいに質問するだけでうつ病を早期発見するなどの議論がなされていた。しかし、政権交代後に再提出された本法案は、¹⁻⁴⁾に示したようにその枠組み自体は変わらずに、メンタルヘルス不調の一次予防ということになり、その性格が一変した。

その結果、加藤ら⁵⁾の労働省委託研究「労働の場におけるストレス及びその健康影響に関する研究」（平成7年度～11年度）で作成された57項目から成る職業性ストレス簡易調査票を基本として、①仕事のストレス要因、②心身のストレス反応、③周囲のサポートなど3項目が入った調査票によるストレスチェックを行い、ある程度点数が高い人を高ストレス者と認定して、その労働者に対して産業医あるいは医師による事後措置と

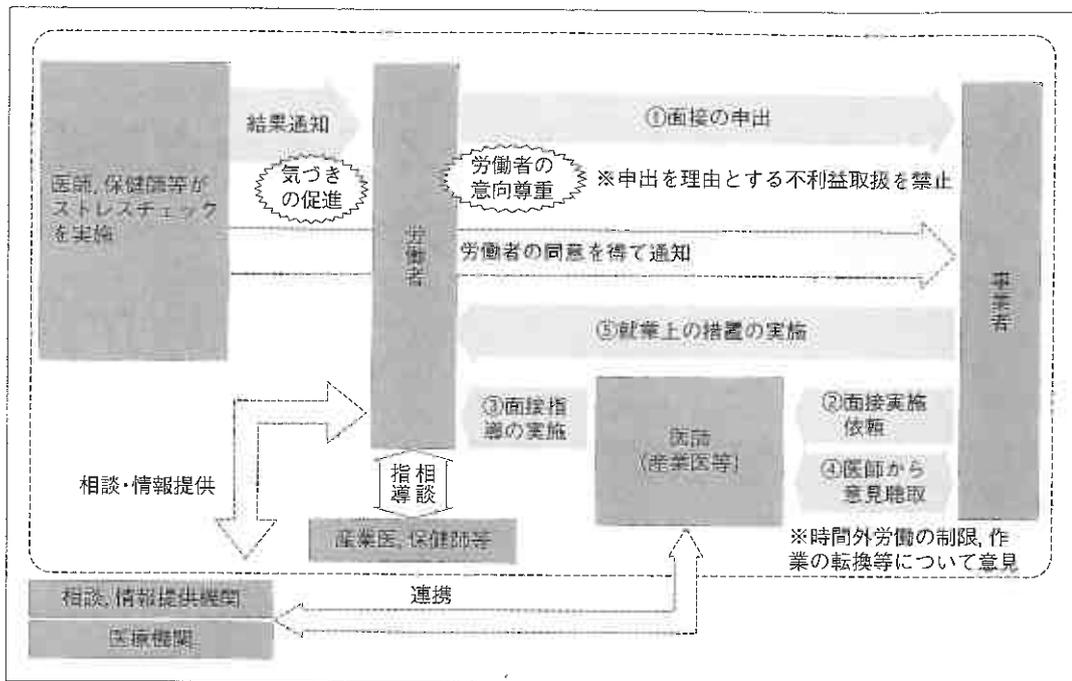


図 ストレスチェック制度の流れ^{1~4)}

しての面接指導を行い、職務内容の変更、就業時間の短縮、深夜勤務などを制限するなどの意見を勧告するなど長時間労働者に対する対応と同じ枠組みで労働者に介入するという法律となった。

さらに、高ストレス者が多い職場には、職場環境改善などの指導を行い、職場全体のメンタルヘルス改善を行うことになっている。

ストレスチェック項目は、57項目の中から表²⁾に示すような短縮版も作成されたが、一次予防ということで、この短縮版にも心身のストレス反応だけでなく、仕事の裁量権や仕事をサポートする人の有無などが入っている。

精神疾患に対する偏見は依然として存在するため、高ストレスと判断された労働者が上司に申し出て産業医面談を希望することには抵抗があると推察される。したがって、実際にはストレスチェック後に高ストレス者と評価された労働者の中には、産業保健スタッフへの相談する人もいると考えられるために、その体制づくりが必要である。また、労働者の中には上司に無断で精神科診療所などを直接受診する人も多いと思われる。

本法案通過後、健診機関などを中心にストレスチェックをどのような項目で実行するかということが議論の中心になっていたが、本法案の目的が職場のメンタルヘルス不調の一次予防であり、職場全体のメンタルヘルス改善であることを考えれば、ストレスチェックの内容だけでなく、事後措置をどうするかということは大きな課題である。法案全体の主旨を考慮すれば、ストレスチェック後の事後措置までを含めた枠組み全体が改正安衛法ということになることを企業、労働者はまず理解すべきである。

●改正安衛法の課題

ストレスチェック制度が始まったと仮定した時の運用を想定して、その課題について以下に考察したい。

1. 産業医に関連する課題

①産業医は内科などを専門とした医師の出身者が多く、精神科医は少ないことから、本制度の実地における精神医学的知識、技能を十分に担保

表 57 項目からなる職業性ストレス簡易調査票の簡略版

仕事のストレス要因	仕事の負荷(量)	・非常にたくさんの仕事をしなければならない ・時間内に仕事処理しきれない ・一生懸命働かなければならない	6項目
	仕事のコントロール度	・自分のペースで仕事ができる ・自分で仕事の順番・やり方を決められる ・職場の仕事の方針に自分の意見を反映できる	
心身のストレス反応	疲労感	・ひどく疲れた ・へとへとだ ・だるい	9項目
	不安感	・気がはりつめている ・不安だ ・落ち着かない	
	抑うつ感	・ゆううつだ ・何をしても面倒だ ・気分が晴れない	
周囲のサポート	身体秘訴	・食慾がない ・よく眠れない	2項目
	次の人たちほどのくらい気軽に話ができますか?	1 上司 2 職場の同僚	6項目
	同僚からのサポート	1 上司 2 職場の同僚	
家族・友人からのサポート	1 上司 2 職場の同僚 (個人的な問題への関与があるか)		

当初案では、心身のストレス反応9項目だけが議論されていた。そして精神科委員より食欲低下、不眠の項目も入れるべきだとの意見がだされ、仕事のストレス要因、サポートの有無などが入れられ23項目となった。(ストレスチェック等を行う医師や保健師等に対する研修準備事業、ストレスチェック制度に関するマニュアル作成委員会：労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル、厚生労働省労働基準局安全衛生部労働衛生課産業保健支援室、p31, 2015²⁾より引用改変)

する必要があるため、特に、産業精神保健に関する研修の機会を設ける必要があると考えられる。

② 産業医の業務量が本制度導入により増大することが予想されるため、それに対応した経済的、人的な支援が必要ではないかと思われる。

さらに、連携する外部の精神科医も企業側の状況をよく理解した医師でなければならないし、時間的な拘束時間も増大すると考えられるので、企業側にはそれなりの負担増が起こるのではないかとと思われる。

③ 産業医の指導に対して、トラブルが発生する可能性がある。そのためには対象の労働者、企業側など事業所内外での対応体制の整備が必要ではないかと思われる。すなわち衛生委員会の機能をより明確にしておく必要があると考えられる。

2. 労働者に関連する課題

① 労働者が安心して本制度を利用できる環境として、個人情報保護、守秘義務の遵守とともに、回答内容や事後措置によって不利益が生じな

い体制づくりなどを整備し、その方策を表明しておく必要がある。

② 高ストレスと評価された労働者が医師の面接を受けやすい環境を整備する必要がある。

③ ストレスチェックを受けない労働者や高ストレスと評価された労働者が本制度の面接を希望しない場合は、どのような体制をとるのか、どのようにして面接指導を受けるように指導するか、その方策を考える必要がある。

④ 医師の指導に労働者あるいは企業側が満足できない場合、どのようにするのか、対応を整備する必要がある。これも衛生委員会できちんと決めておく必要があると思われる。

●集団分析の活かし方

① 分析結果の活用法の確立。できるだけ多くの労働者がストレスチェックに回答することによって、レーダーチャートによる組織評価が可能

になるが、その結果をどのように運用すれば組織全体のメンタルヘルス改善につながるかどうかというエビデンスを集積する必要がある。

② 事後措置による指導により組織によっては、上司と部下との関係が悪化するのではないかの危惧があるため、本制度が組織のメンタルヘルス改善のためであることを組織全体で共有する必要がある。

③ 産業医ではなく外部の面接指導医師が事後措置をする場合、事業所に適した指導を可能にする仕組みを構築する必要がある。事業場外の医師、健診医の中には、事業場内の状況を十分に把握しないで、実現が難しい指示や指導をすることがあるため、事業場内の情報を十分に共有し把握できる体制づくりが必要である。

以上、本制度の課題は多岐にわたるが、その対策として早急に実施すべきものを次に列挙する。

●ストレスチェック制度の運用を円滑に行うための方策

- ① 産業医の実地的な研修（模擬的面接による研修、ケーススタディによる研修等）の実施。
- ② 産業医を支援する精神科医の組織体制の確立。
- ③ 産業医および産業保健スタッフの負担増に関する調査。
- ④ 保健師等の人的な配置を行う事業所への経済的支援。
- ⑤ 高ストレスと評価された労働者に対して相談機関の具体的な例示などを行う。
- ⑥ 集団分析を踏まえた職場環境改善の好事例の共有化などが必要ではないか、と考えている。

まとめ

現代の企業では仕事の量・質の増大、技術の進歩、さらに人間関係も複雑化して、労働者にとっ

ては、心理的なストレスが増大している。これらのストレス負荷によってメンタルヘルス不調者も増えており、それぞれの労働者はまず自らのストレスへの気づきを促す必要がある。

今回のストレスチェック制度がうまく運用され、機能することによって、メンタルヘルス不調者が一人でも減少するように産業医を含めた産業保健スタッフによる個人から企業全体への介入により、職場のメンタルヘルス改善がなされて、職場の生産性が高まり、活性化が起こることを願っている。

産業医や産業医と連携する医師、産業保健スタッフにとって、職場のメンタルヘルス改善をどのような方法で行うのがもっとも適切かということにはまだ十分なエビデンスがあるわけではない。そこでさまざまな介入方法を集積して、より質の高い方法を見いだすことも課題である。

文 献

- 1) 厚生労働省：改正労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度とは？厚生労働省，2015
(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei12/kouhousanpo/summary/>)
- 2) ストレスチェック等を行う医師や保健師等に対する研修準備事業。ストレスチェック制度に関するマニュアル作成委員会：労働安全衛生法に基づくストレスチェック制度実施マニュアル，厚生労働省労働基準局安全衛生部労働衛生課産業保健支援室，p31，2015
- 3) 厚生労働省基準局安全衛生部労働衛生課：改正労働安全衛生法に基づく「ストレスチェック制度」の具体的な運用方法を定めた省令，告示，指針
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000082587.html>)
- 4) 労働安全衛生法の一部を改正する法律の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令，厚生労働省，2015
(<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11201250-Roudoukijunkyoku-Roudoujoukenseisakuka/0000082626.pdf>)
- 5) 加藤正明：労働省平成11年度「作業関連疾患の予防に関する研究」労働の場におけるストレス及びその健康影響に関する研究報告書，労働省，2000

Research Article

RELATIONSHIP BETWEEN THE CORTICAL THICKNESS AND SERUM CORTISOL LEVELS IN DRUG-NAÏVE, FIRST-EPISEDE PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SURFACE-BASED MORPHOMETRIC STUDY

Xiaodan Liu,^{1,4} Shingo Kakeda,¹ Keita Watanabe,^{1*} Reiji Yoshimura,² Osamu Abe,³ Satoru Ide,¹ Kenji Hayashi,² Asuka Katsuki,² Wakako Umeno-Nakano,² Rieko Watanabe,¹ Issei Ueda,¹ Junji Moriya,¹ Jun Nakamura,² and Yukunori Korogi¹

Objective: In major depressive disorder (MDD) patients, higher morning cortisol levels due to a hyperactive hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis have been reported. The aim of the present study was to evaluate the relationship between cortical thinning and the serum cortisol levels during the first depressive episode in drug-naïve MDD patients using an automated surface-based morphometry (SBM) method. **Methods:** The institutional review board approved this prospective study. MR imaging data were obtained using a 3T scanner by a three-dimensional fast-spoiled gradient recalled acquisition with steady state (3D-FSPGR). Thirty drug-naïve patients with MDD and 41 age- and gender-matched healthy subjects (controls) were enrolled. We then used the SBM method (Freesurfer) to generate cortical thickness maps, and measured the cortical thickness in each subject. Morning blood samples were drawn from all participants for cortisol measurements. **Results:** We found the serum cortisol levels were significantly higher in the MDD patients than in the controls. The MDD patients manifested significant thinning of the left lateral orbitofrontal cortex compared with the controls. There was a significant negative linear correlation between the thickness of the left lateral orbitofrontal cortex and the serum cortisol levels in the MDD patients. **Conclusions:** In the early stage of MDD, the thickness of the lateral orbitofrontal cortex was significantly reduced, and also showed a significant inverse correlation with the serum cortisol levels. Since the lateral orbitofrontal cortex contains a high concentration of glucocorticoid receptor, glucocorticoid receptor-mediated signaling transductions could contribute to neurotoxicity, which might occur when there are high cortisol levels in patients with MDD. *Depression and Anxiety* 32:702–708, 2015. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

¹Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan

²Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan

³Department of Radiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁴Medical imaging center, 1st Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, China

*Correspondence to: Keita Watanabe, Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka, Japan
E-mail: sapient@med.uoeh-u.ac.jp

Received for publication 24 December 2014; Revised 16 May 2015; Accepted 1 July 2015

DOI 10.1002/da.22401

Published online 20 August 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Key words: Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis; voxel-based morphometry (VBM); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV-TR; 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D 17); glucocorticoid receptor

INTRODUCTION

Many theories exist regarding the pathophysiological basis of major depressive disorder (MDD), gene-environmental and endocrine dysfunction are all considered to be risk factors influencing MDD.^[1] Previous studies provided evidence that hyperactive hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and cortisol hypersecretion have been observed in MDD patients.^[2-5] The elevated cortisol level was present in 25-30% of MDD patients.^[6-10] Thus, deregulation of the HPA axis is thought to play a role in the etiology of MDD.

Although high cortisol levels are known to have the neurotoxic effect, there is only one voxel-based morphometry (VBM) study that showed the inverse correlation between the cortisol levels and brain morphologic changes in MDD. The authors found that anterior cingulate cortex volume in MDD patients were significantly decreased compared with those in controls, and the anterior cingulate cortex volume showed the significant inverse correlations with the cortisol levels.^[11] However, to our knowledge, there have been no studies that have recruited first-episode, drug-naïve MDD patients. Therefore, it remains controversial whether the changes in gray matter volume reflect the pathogenic elements of depression or an underlying neurobiological trait of depression.

In addition, regarding a whole-brain voxel-wise analysis procedure, the VBM provides a mixed measure of the cortical gray matter, including the cortical thickness, intensity, cortical surface area, and cortical folding.^[12] Moreover, the VBM is especially susceptible to the degree of smoothing, differences in registration, and the choice of normalization template.^[12] Recently, a surface-based morphology (SBM) analysis has been proposed to identify the differences in the thickness of the cortical gray matter on the surface of the brain. Compared with the results obtained by VBM, the cortical thickness determined by SBM is often regionally specific, although VBM and SBM have been considered to be complementary approaches.^[12] A previous study showed that, during the aging process in healthy individuals, SBM provided a more sensitive measure of the age-associated decline in gray matter compared with VBM.^[13] Our search of the literature found that no previous investigations have evaluated the relationship between the cortical thickness and the cortisol levels in MDD patients using a SBM method. In this study, we used SBM method to investigate the relationship between cortical thinning and the cortisol levels during the first depressive episode in drug-naïve MDD patients.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS

This study was approved by our institutional review board. Written informed consent was obtained from all participants after they were provided a detailed description in the purpose of our study.

The first-episode and drug-naïve MDD patients were recruited. A psychiatrist (K.H., with 9 years of experience in psychiatry) who was blinded to the serum cortisol levels and imaging data of all patients, diagnosed the patients with MDD using fully Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Research Version, Non-Patient edition (SCID-I/NP). To qualify for study entry, the patients with MDD had not met the criteria for any past DSM-IV-TR Axis I disorder via interviews by the psychiatrist. In short, any MDD patients in this study did not have past episodes of mood disorders. The severity of depression was evaluated using the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17). Only those with a total HAM-D-17 score ≥ 14 were eligible for the study. Between March 2009 and January 2014, 43 consecutive patients were included. From these patients, the psychiatrist excluded patients who met the following criteria: (1) a history of neurological disease and the presence of psychiatric disorders on either Axis I (schizophrenia, other affective disorders, etc.) or Axis II (personality disorders, mental retardation, etc.; $n = 5$), (2) comorbid substance use disorders ($n = 3$), and (c) unwilling to give informed consent ($n = 2$). In addition, three MDD patients were excluded because of the error in the blood sampling timing (see the section of "serum cortisol assay"). Therefore, 30 right-handed, first-episode, drug-naïve MDD patients were included (17 males, 13 females; mean age, 44.9 ± 13.0 years). Twenty-two of the 30 patients were inpatients and eight patients were outpatients. Ten patients had a current anxiety disorder, and two had subthreshold anxiety symptoms.

Forty-eight age- and gender-matched healthy subjects (controls; 30 males and 18 females; mean age, 42.5 ± 10.8 years) were also recruited via an interview conducted by the same psychiatrist using fully SCID-I/NP from nearby communities, who included not only staffs at our institution, but also their relatives by blood or marriage and close friends. None of them had a history of serious medical or neuropsychiatric illness or a family history of major psychiatric or neurological illness among their first-degree relatives. From them, seven participants were excluded because of the error in the blood sampling timing (see the section of "serum cortisol assay"). Eventually, 41 controls (28 males and 13 females; mean age, 41.2 ± 12.0 years) were included in our study.

A radiologist with 16 years of experience who reviewed the conventional MRI data (including T2-weighted images) reported no gross abnormalities, such as infarcts, hemorrhages, or brain tumors in any of the study subjects.

SERUM CORTISOL ASSAY

For 30-60 min after awakening there is a surge of cortisol secretion.^[14] Further, previous studies showed that MDD patients show high morning cortisol levels.^[15,16] Therefore, morning (9-10 A.M.) blood samples for a cortisol assay were drawn at 1 hr after awakening. Three subjects in MDD patients and seven subjects in controls were excluded because the blood sampling time was over 1 hr after awakening.

TABLE 1. Demographic and clinical information

	Healthy subjects (<i>n</i> = 41) Mean ± SD (range)	MDD patients (<i>n</i> = 30) Mean ± SD (range)	<i>t</i> -Test ^a		χ^2 Test ^b	
			<i>t</i>	<i>P</i>	χ^2	<i>P</i>
Age(years)	41.2 ± 12.0 (20–65)	44.9 ± 13.0 (20–67)	-1.24	.220		
Gender	28 (M), 13 (F)	17 (M), 13 (F)			1.01	.32
HAMD-17 score		21.0 ± 6.0				
Serum cortisol (nmol/l)	9.5 ± 3.4	12.3 ± 5.4	-2.54	<.05		

SD, standard deviation; MDD, major depressive disorder; HAMD, Hamilton Rating Scale for Depression.

^aIndependent sample *t*-test was used to assess the differences between HS and MDD patients in terms of age and serum cortisol levels.

^b χ^2 Test was used to investigate the gender comparison.

P < .05(two-tailed) represented for statistic significant.

All samples were immediately centrifuged; the serum was stored at -20°C until it was assayed. Ethanol precipitation of proteins was followed by a direct radioimmunoassay using a highly specific antibody.^[17]

MRI ACQUISITION AND IMAGE PROCESSING

MR imaging data were obtained on a 3T MR system (Signa EX-CITE 3T; GE Healthcare, Waukesha, WI) with an eight-channel brain-phased-array coil. Original T₁ image were acquired by three-dimensional fast-spoiled gradient recalled acquisition with steady state (3D-FSPGR). The acquisition parameters were as follows: repetition time in milliseconds per echo time in millisecond per inversion time in milliseconds, 10/4.1/700; flip angle, 10; field of view, 24 cm; section thickness, 1.2 mm; and resolution, 0.9 × 0.9 × 1.2 mm. All images were corrected for image distortion due to gradient nonlinearity using the "Grad Warp" software program^[18] and for intensity inhomogeneity with the "N3" function.^[19] The regional cortical thickness was estimated using the FreeSurfer v. 5.3.0 software program (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), which has been well documented and is freely available online. The technical details of the cortical thickness analysis have been described elsewhere.^[20]

The entire cortex of each subject was inspected visually; topological defects were corrected manually. Cortical thickness measurements were obtained by reconstructing representations of the gray-white matter boundary^[20,21] and the pial surface. We then calculated the distance between these surfaces at each point across the cortical mantle. For each subject, the regional thickness value at each vertex was mapped to the surface of an average brain template. This allowed the visualization of data across the entire cortical surface. The data were re-sampled for all subjects onto a common spherical coordinate system.^[21] The cortical map of each subject was smoothed with a 10 mm in full width at half-maximum (FWHM) kernel for the cortical analyses.

STATISTICAL ANALYSES

For the statistical analyses to obtain demographic data (Table 1), we used the SPSS software program (SPSS v. 16.0, Chicago, IL). Normality was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. As the age and the serum cortisol levels exhibited a Gaussian distribution, we applied the independent sample *t*-test to assess the differences between the controls and the MDD patients. The χ^2 test was used for gender comparisons. A Pearson correlation analysis was used to compare the serum cortisol levels and total HAMD-17 scores. A difference of *P* < .05 (by the two-tailed test) was considered to be statistically significant.

To investigate the differences in cortical thickness between the patients and the controls and to assess the relationship between the cortical thickness and the serum cortisol levels, we performed a surface-based analysis using the Freesurfer statistical tool QDEC after 10-mm FWHM kernel smoothing. A general linear model was then applied at each vertex. The following comparisons were performed in a whole-brain vertex-by-vertex analysis: (1) the comparison between controls and MDD patients, (2) the correlation between cortical thickness of MDD patients and serum cortisol levels, (3) the correlation between cortical thickness of controls and serum cortisol levels. We set the diagnosis as "discrete," serum cortisol levels as "continuous." In addition, the age and gender were set as "nuisance factors" to control for confounding variables. It is plausible that controls and MDD patients included in this study will show different cortical evolution rates, thus DODS (different offsets, different slopes) has been employed. Further, we assessed the correlation between cortical thickness and HAMD17 total scores. In 30 MDD patients, HAMD17 total scores were set as "continuous" and age and gender were set as "nuisance factors." To correct for multiple comparisons, we used a Monte Carlo simulation for the cluster analysis. The cluster-forming threshold was set at *P* < .05. Clusters were then tested against an empirical null distribution of maximum cluster size built by using synthesized Z-distributed data across 10,000 permutations, producing clusters-wise *P* values fully corrected for multiple comparisons.

To calculate a correlation coefficient, we also performed an analysis to address the cortical thickness value in the region where the surface-based analysis showed a significantly lower thickness of the cortex (see the results for the left lateral orbitofrontal cortex) in MDD patients. In the first step, labels were created by manually aligning the significant cortisol-associated regions at *P* < .05 (Monte Carlo simulation; Fig. 2; e.g., an analysis of the cortical thickness value in the left lateral orbitofrontal cortex). Next, these labels were mapped back from the average to all the MDD patients in order to extract the mean value of the cortical thickness. Finally, we explored the relationship between the mean cortical thickness values and the serum cortisol levels measured by a Pearson correlation test using the SPSS software program (SPSS v16.0, Chicago, IL).

Since the previous study has reported the association between the rostral anterior cingulate and cortisol levels in MDD patients,^[11] we applied an additional hypothesis-driven region of interest analysis to test regional effects in the rostral anterior cingulate. For the region of interest analysis, the rostral anterior cingulate was defined using the Desikan-Killiany atlas.^[22] We used *t*-test to compare the cortical thickness between MDD patients and controls. A Pearson correlation analysis was used to compare the serum cortisol levels and cortical thickness. All statistical analyses considered a value of *P* < .05 (two-tailed) to indicate a statistically significant difference.

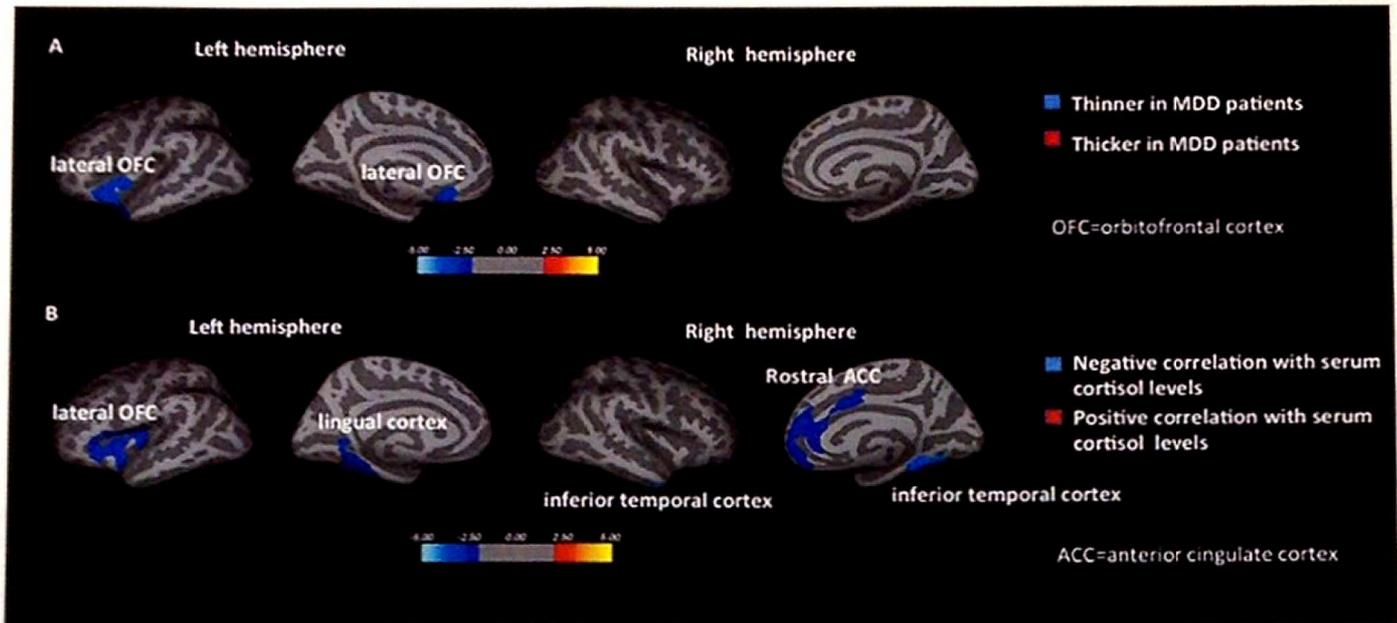


Figure 1. (A) A comparison of the cortical thickness of MDD patients and controls. Blue clusters representing significantly thinner cortical regions (left lateral orbitofrontal cortex) in patients with major depressive disorder ($P < .05$ vs. the controls, Monte Carlo simulation). There were no clusters showing thickened cortical regions in the MDD patients ($P < .05$, Monte Carlo simulation). (B) The relationship between the cortical thickness and serum cortisol levels in MDD patients. Blue clusters representing regions (left lateral orbitofrontal, left lingual, right rostral anterior cingulate, and right inferior temporal cortices) exhibiting a significantly negative correlation between the cortical thickness and serum cortisol in MDD patients ($P < .05$, Monte Carlo simulation). There were no regions with a significantly positive correlation in the MDD patients ($P < .05$, Monte Carlo simulation).

RESULTS

BASELINE DEMOGRAPHIC DATA

Table 1 shows the baseline demographic data. There were no significant differences in the age and gender between the controls and patients. The serum cortisol levels were significantly higher in the MDD patients than in the controls. There is no significant correlation between the serum cortisol levels and total HAMD-17 scores ($r = .01$, $P = .37$).

WHOLE-BRAIN CORTICAL THICKNESS ANALYSIS

In the group comparisons using a whole-brain vertex-by-vertex analysis, with adjustments for age and gender, the MDD patients manifested a significantly lower thickness of the left lateral orbitofrontal cortex ($P < .05$, Monte Carlo simulation; Fig. 1A, blue clusters). There were no regions where the cortical thickness was significantly greater in the patients than in the controls. The coordinates of the significantly thinner cortical regions are presented in Table 2.

Our whole-brain vertex-by-vertex correlation analysis of MDD patients showed that the thickness of the left lateral orbitofrontal, left lingual, right rostral anterior cingulate, and right inferior temporal cortices exhibited a significantly negative correlation with the serum cortisol levels ($P < .05$, Monte Carlo simulation; Fig. 1B, blue clusters). There were no re-

gions manifesting a significant positive correlation in MDD patients ($P < .05$, Monte Carlo simulation; Fig. 1B).

The analysis of the cortical thickness value also revealed a significantly negative correlation between the cortical thickness in the left lateral orbitofrontal cortex and the serum cortisol levels ($r = -.60$, $P < .05$, two-tailed; Fig. 2). There is no significant correlation between cortical thickness and serum cortisol levels on vertex-by-vertex analysis of controls ($P > .05$, Monte Carlo simulation). No significant correlation between cortical thickness of MDD patients and HAMD17 total scores were found in whole-brain vertex-by-vertex correlation analysis ($P > .05$, Monte Carlo simulation).

REGION OF INTEREST ANALYSIS OF THE ROSTRAL ANTERIOR CINGULATE

The significant negative correlation between the cortical thickness and serum cortisol levels were found in the region of interest analysis in the bilateral rostral anterior cingulate (right: $r = -.57$, $P < .05$, left: $r = -.54$, $P < .05$). However, there was no significant difference in the cortical thickness between controls and MDD patients (right: 2.54 ± 0.23 vs. 2.38 ± 0.45 mm, $P = .06$, left: 2.64 ± 0.22 vs. 2.49 ± 0.44 mm, $P = .09$).

TABLE 2. Cortical regions with significant differences in cortical thickness between HS and MDD patients

Cortical regions	Size (mm ²)	TalX ^b	TalY ^b	TalZ ^b	CWP
Thinner in MDD patients^a					
LH					
Lateral OFC	2,142.57	-26.3	23.8	-6.0	.001
Correlation with serum cortisol levels in MDD patients^a					
LH					
Lateral OFC					
Medial OFC	2,044.41	-26.3	23.8	-6.0	.010
Lingual cortex	1,849.97	-19.5	-56.6	-6.4	.005
RH					
Rostral ACC	1,693.98	6.6	35.6	15.8	.002
Inferior temporal cortex	2,499.68	46.9	-21.1	-26.6	.006

HS, healthy subjects; MDD, major depressive disorder; LH, left hemisphere; RH, right hemisphere; OFC, orbitofrontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; CWP, cluster-wise *P*-value.

^aSignificantly thinner cortical regions and cortisol-associated regions in MDD patients were detected by using FreeSurfer v 5.3.0. *P* < .05 (Monte Carlo simulation).

^bBased on Talairach and Tournoux system.

DISCUSSION

To our knowledge, this study provides the first evidence of the relationship between the cortical thickness and the morning serum cortisol levels in MDD patients. Furthermore, the strength of this study lies in the recruitment of the first depressive episode and drug-naïve MDD patients, compared with the previous studies on MDD patients.^[11] In this study, we found that the thickness of the left lateral orbitofrontal cortex in MDD patients was significantly decreased compared with that in controls. Another interesting finding was that there was a negative linear correlation between the cortical thickness of this region and the serum cortisol

levels. Therefore, our results may indicate that, in early stage MDD patients, exposure to glucocorticoids might be related to the atrophy of lateral orbitofrontal cortex.

The previous studies demonstrated that orbitofrontal cortex dysfunction caused the characteristic state of depression, including an impaired ability to interrupt perseverative melancholic thoughts and anxious responses to ordinarily nonthreatening stimuli.^[23,24] Many previous neuroimaging studies support the involvement of the orbitofrontal cortex in multiepisode patients with MDD, confirmed by both a lower volume in this region using VBM^[25,26] and cortical thinning using SBM.^[27,28]

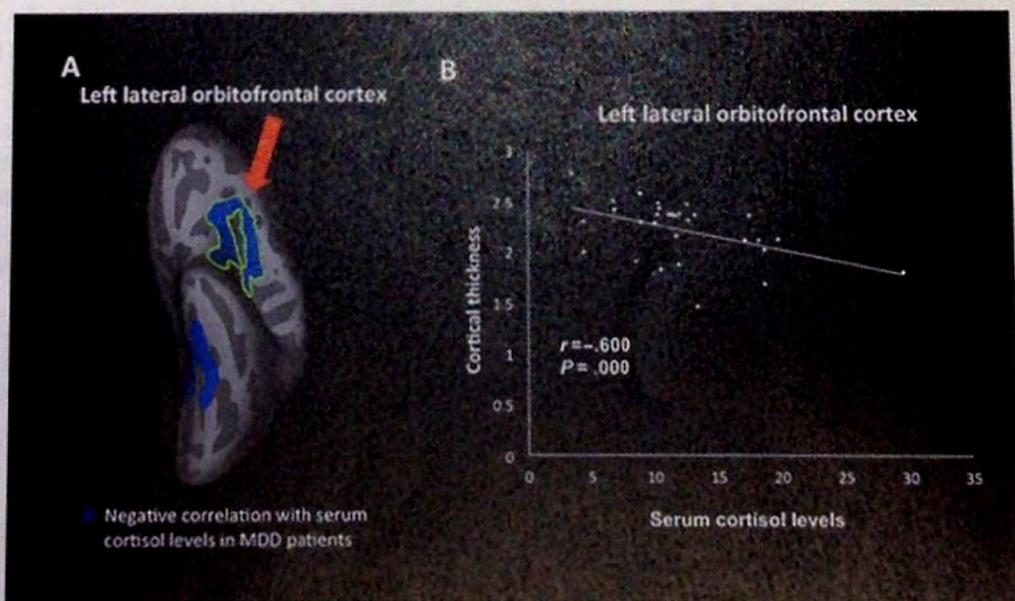


Figure 2. A negative correlation between the cortical thickness of the left orbitofrontal cortex and the serum cortisol levels. (A) A separate regression line is given for the left orbitofrontal cortex in MDD patients. (B) Scatter plots of the regional cortical thickness and serum cortisol levels in the left orbitofrontal cortex showed a significant negative linear correlation ($r = -.600$, $P < .05$).

Our findings are consistent with these previous studies, as well as indicated that the alternation of left lateral orbitofrontal cortex had already been presented in the early stage of depression. We suggested that the observed thinness of these regions might reflect a cause rather than a consequence of MDD. This conclusion is supported by a finding of thinness of orbitofrontal cortex in individuals at risk for familial depression.^[29]

In this study, the thickness of the lateral orbitofrontal, lingual, rostral anterior cingulate and inferior temporal cortices exhibited a significantly negative correlation with the serum cortisol levels. Based on the region specificity, these findings might be explained by the distribution of the glucocorticoid receptor, which is expressed widely in the central nervous system by neurons and glia.^[30] Previous animal studies demonstrated that the cortices containing high concentrations of glucocorticoid receptors were vulnerable to the noxious effects of glucocorticoids, consequently impairing the neuronal plasticity and neurogenesis.^[30,31] The limbic and frontal regions are thought to contain high concentrations of glucocorticoid receptor,^[30,32,33] and these limbic and frontal regions include the lateral orbitofrontal, inferior temporal, and rostral anterior cingulate cortices that we identified as being affected in the patients in this study.

Although there was significant difference of the cortical thickness in the lateral orbitofrontal cortex between MDD patients and controls in this study, we did not find any significant differences in other regions (the lingual, rostral anterior cingulate, and inferior temporal cortices) which showed significantly negative correlations with the cortisol levels. Although the reasons for these results are difficult to explain, the orbitofrontal cortex seems to be more vulnerable to hypercortisolism than other brain regions. Anatomically, the orbitofrontal cortex is a heterogeneous region that has connections with other prefrontal, limbic, sensory, and premotor areas,^[24] and is linked to the mesolimbic dopamine system that is critical for various drug rewards,^[34] such as an alcohol,^[35] nicotine,^[36] and cocaine.^[37] Therefore orbitofrontal cortex might also be prone to be affected by hormonal changes, such as hypercortisolism. Another possible reason for the current negative findings in the lingual, rostral anterior cingulate and inferior temporal cortices could be that these regions are normal or that the pathological changes may be too subtle to be detected with our technique during the first depressive episode. Although, regarding the rostral anterior cingulate, we applied an additional hypothesis-driven region of interest analysis, there was no significant difference between the controls and MDD patients. In the chronic stage of MDD, previous investigations have found a reduced volume of gray matter in these regions using VBM^[38] and SBM.^[27,39] This fact suggests that the volume reduction in these regions may lag behind that in the orbitofrontal cortex.

Our study is associated with some limitations that should be kept in mind when interpreting the results.

First, the small numbers of patients studied at only one institution constituted limitations, which might be sampling bias. For example, in our patients, the mean age was 45 years, there were more men than women and any comorbid condition was excluded. The mid forties may be an unusual age for first onset of depression in individuals with no other mental disorder. Second, an evaluation regarding the environmental stress was not included in the present study. Environmental stress is a major stimulus of the HPA response, and elicits reactions from brain structures.^[40,41] Studies on the relationship between environmental stress, the HPA axis and the symptoms, and behaviors of MDD patients and investigations of gray matter changes in these patients are underway in our laboratory. Furthermore, the orbitofrontal cortex, which is important in the cortical limbic dysregulation model of depression,^[27] is thought to play a major role in cognitive control and the voluntary or effortful regulation of emotions.^[42] In this study, the small sample size of the MDD patients also might make it difficult to reveal potential associations between symptom severity and cortisol or thickness of the orbitofrontal cortex. Therefore, the relationship between the HPA axis and the functional abnormalities in the orbitofrontal cortex in the early stage of MDD might be an interesting topic for further study of larger numbers of patients.

In conclusion, in the early stage of MDD, the thickness of the lateral orbitofrontal cortex was significantly reduced, and also showed a significant inverse correlation with the serum cortisol levels. Since the lateral orbitofrontal cortex contains a high concentration of glucocorticoid receptor, glucocorticoid receptor mediated neurotoxicity might occur under the high cortisol levels present in MDD patients. An SBM analysis of the whole brain may be useful to explore the pathophysiology of the early stage of MDD; and our data indicate that the lateral orbitofrontal cortex seems to be more vulnerable to hypercortisolism than other brain regions.

Acknowledgments. This work was supported by a grant-in-aid for Scientific Research on Innovative Areas (Comprehensive Brain Science Network) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan. We extremely thank to all the subjects and coauthors who took part in this study.

Conflict of interest. This work had no any potential conflict of interest. The author and all the coauthors had already finished the form for disclosure of potential conflict of interest.

REFERENCES

1. Northoff G. Gene, brains, and environment-genetic neuroimaging of depression. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:133-142.
2. Stokes PE. The potential role of excessive cortisol induced by HPA hyperfunction in the pathogenesis of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5(Suppl):77-82.

3. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846–856.
4. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 2001;49:391–404.
5. Carroll, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:1039–1044.
6. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:15–22.
7. Halbreich U, Asnis GM, Shindler R, et al. Cortisol secretion in endogenous depression. I. Basal plasma levels. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:904–908.
8. Pfohl B, Sherman B, Schlechte J, Stone R. Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:897–903.
9. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, et al. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:328–336.
10. Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:267–276.
11. Treadway MT, Grant MM, Ding Z, et al. Early adverse events, HPA activity and rostral anterior cingulate volume in MDD. *PLoS One* 2009;4:e4887.
12. Voets NL, Hough MG, Douaud G, et al. Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. *NeuroImage* 2008;43:665–675.
13. Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage* 2009;48:371–380.
14. Hucklebridge F, Clow A, Evans P. The relationship between salivary secretory immunoglobulin A and cortisol: neuroendocrine response to awakening and the diurnal cycle. *Int J Psychophysiol* 1998;31:69–76.
15. Bridges PK, Jones MT. The diurnal rhythm of plasma cortisol concentration in depression. *Br J Psychiatry* 1966;112:1257–1261.
16. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol Med* 2013;43:449–469.
17. Heckmann M, Wudy SA, Haack D, Pohlandt F. Reference range for serum cortisol in well preterm infants. *Arch Dis Child* 1999;81:F171–F174.
18. Jovicich J, Czanner S, Greve D, et al. Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *NeuroImage* 2006;30:436–443.
19. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imag* 1998;17:87–97.
20. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage* 1999;9:179–194.
21. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11050–11055.
22. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006;31:968–980.
23. Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2004;161:99–108.
24. Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000;10:206–219.
25. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:273–279.
26. Scheuerecker J, Meisenzahl EM, Koutsouleris N, et al. Orbitofrontal volume reductions during emotion recognition in patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:311–320.
27. Tu PC, Chen LF, Hsieh JC, et al. Regional cortical thinning in patients with major depressive disorder: a surface-based morphometry study. *Psychiatry Res* 2011;202:206–213.
28. van Eijndhoven P, van Wingen G, Katzenbauer M, et al. Paralimbic cortical thickness in first-episode depression: evidence for trait-related differences in mood regulation. *Am J Psychiatry* 2013;170:1477–1486.
29. Peterson BS, Warner V, Bansal R, et al. Cortical thinning in persons at increased familial risk for major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:6273–6278.
30. Ahima RS, Harlan RE. Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1990;39:579–604.
31. Sorrells SF, Munhoz CD, Manley NC, et al. Glucocorticoids increase excitotoxic injury and inflammation in the hippocampus of adult male rats. *Neuroendocrinology* 2014;100:129–140.
32. Cotter D, Mackay D, Landau S, et al. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:545–553.
33. Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, et al. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002;7:985–994, 924.
34. Kroob G.F BFE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988;242:715–723.
35. Lee S, Lee E, Ku J, et al. Disruption of orbitofronto-striatal functional connectivity underlies maladaptive persistent behaviors in alcohol-dependent patients. *Psychiatry Investig* 2013;10:266–272.
36. Kuhn S, Schubert F, Gallinat J. Reduced thickness of medial orbitofrontal cortex in smokers. *Biol Psychiatry* 2010;68:1061–1065.
37. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* 2002;51:134–142.
38. Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, et al. Widespread reductions in gray matter volume in depression. *NeuroImage Clin* 2013;3:332–339.
39. Lim HK, Jung WS, Ahn KJ, et al. Regional cortical thickness and subcortical volume changes are associated with cognitive impairments in the drug-naïve patients with late-onset depression. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:838–849.
40. Diorio D, Viau V, Meaney MJ. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci* 1993;13:3839–3847.
41. Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 2003;119:887–897.
42. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13(829):833–857.

特集3 うつ病における栄養・運動の役割

3. 勤労者における運動療法の可能性：
うつ病の予防から治療，社会復帰まで

堀 輝* 杉田 篤子* 香月あすか* 吉村 玲児* 中村 純*

抄録：我が国の病院を受診するうつ病患者数が増加している。うつ病治療においては精神療法，薬物療法，環境調整などが行われるが，寛解率は決して高いわけではない。さらに，たとえ寛解に至り職場復帰したとしても，再休職率も高いことが知られている。つまり現在の治療に加えて非薬物療法の役割が期待されている。その中で運動療法における役割は大きい。うつ病治療における運動療法はノルアドレナリン神経系を介して精神症状の改善，活動性の維持によって就労の継続に寄与する可能性がある。またうつ病予防という観点から運動療法の役割も大きいとされ，抑うつ状態の軽減，睡眠リズムの改善効果が期待されている。

日本生物学的精神医学会誌 26 (1) : 64-68, 2015

Key words : depression, exercise, prevention, return to work

はじめに

我が国において，うつ病患者数がここ数年で急激に増加している。うつ病治療の中心は休養，薬物療法，精神療法，環境調整などが挙げられる。現在のうつ病診療では確実な効果が期待できる治療法は確立されておらず，運動療法や認知行動療法，対人関係療法などの非薬物療法的なアプローチにも期待が寄せられている。特に勤労者のうつ病はabsenteeismやpresenteeismの低下につながり社会経済的な損失も大きいことがわかっている⁹⁾。本稿では，①うつ病勤労者における運動療法増強効果を血中バイオロジカルマーカーの推移からの検討，②うつ病勤労者の復職における運動療法の位置づけの検討，③うつ病勤労者に対する予防的な視点からの運動療法の役割について，産業医科大学で行っている予備的結果を中心にそれぞれ述べる。

1. うつ病勤労者に対する運動療法の増強効果

a. 背景

本邦での臨床現場におけるうつ病治療の中心は，休養と精神療法，薬物療法の三本柱である。体系だっ

た認知行動療法や対人関係療法を行える精神科医は少なく，多くの精神科医は，支持的な精神療法をはじめとした精神療法と必要な場合に休養や薬物療法を施行することが多い。

我が国のうつ病治療では，特に急性期には伝統的に休養を重視する。特に入院を要するような急性期のうつ病患者や勤労者うつ病においても急性期には休職・休養を行うことが多い。この視点や姿勢はうつ病治療に運動療法を施行することとは逆の立場をとっている。近年報告されている多くの研究は，重症うつ病でない症例には急性期から運動療法を用いようといった試みであると考えられ，我が国の運動療法の導入にはしばらく時間がかかるのかもしれない。実際に，重症度が高いうつ病患者に運動療法を用いると運動を遂行できないことで自責感や罪悪感の増強につながる可能性があるからである。運動療法が有効なうつ病患者や病期を選択することも重要であると考えられる。つまり，我が国で運動療法を取り入れるには，うつ状態が軽度から中等度レベルの患者を対象にするのが受け入れられやすいと考えられる。

The role of exercise in the treatment of depression

*産業医科大学医学部精神医学教室 (〒 807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1) Hikaru Hori, Atsuko Sugita, Asuka Katsuki, Reiji Yoshimura, Jun Nakamura : Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health. 1-1, Iogaoka Yawatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka 807-8555, Japan

【堀 輝 E-mail : hori-h@med.uoeh-u.ac.jp】

b. 方法

産業医科大学病院神経・精神科に通院中の大うつ病性障害患者の中で軽度～中等症である患者に対して、8週間の運動療法（17.5Kcal/Kg/week以上のエネルギー消費を目安にウォーキングを行い、週3日以上）を行った。運動療法開始前と開始後8週間に、精神症状評価としてハミルトンのうつ病評価尺度（HAM-D）、うつ性自己評価尺度（Self-rating Depression Scale：SDS）、社会適応度の評価尺度として、日本語版自記式社会適応度評価尺度（Social Self-Adaptation Evaluation. Scale Japanese version：SASS-J）を行った。また、身体評価としては、血圧、Body Mass Index（BMI）、腹囲測定、一般血液検査（中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、血糖値、HbA1c）、また血中バイオロジカルマーカーとして、HVA（homovanillic acid）、MHPG（3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol）、BDNF（Brain-derived neurotrophic factor）、NOx濃度を測定した。また、健常対照群に対しても同様に、8週間の運動療法を行った。開始時、8週後にSDSとSASS、血液検査、血圧、BMI、腹囲測定を行い同様の評価を行った。

c. 結果

①運動療法によるHAM-D得点、SDS得点、SASS得点の推移

うつ病患者群では、運動療法開始時と8週後HAM-D得点、SDS得点は有意に改善したが、SASS得点に変化は見られなかった。

②運動療法による、血中バイオロジカルマーカーの変化

うつ病群における血中BDNF濃度は、開始前と8週後の間で有意な変化は認めなかった。健常人群における血中BDNF濃度も開始前と8週後の間で有意な変化は認めなかった。

うつ病群では、血中NOx濃度は開始前に比べ、8週後には有意に増加した（ $p < 0.05$ ）。健常人群では、開始前と8週後の間で有意な変化は認めなかった。開始前の血中NOx濃度はうつ病群と健常人の間で有意差は認めなかった。

運動療法開始前、血中HVA濃度は健常人群において、うつ病群に比して有意に高値であった。一方、血中MHPG濃度はうつ病群と健常人群の間で有意差は認めなかった。血中MHPG値は、開始前に比べ、運動療法8週後に有意に増加した。健常人群では、血中HVA値は、開始前に比べ運動療法8週後と有意に減少した。血中MHPG値は、開始前と8週後

の間で有意な変化は認めなかった。

d. 考察

先行研究では、NOxは、うつ病患者で増加する¹⁴⁾という報告と減少する⁶⁾という報告がある。健常人でNOxは、運動療法により増加する¹¹⁾という報告と減少する²⁾という報告があり、一定の見解が得られていない。

運動によって血中MHPG¹⁵⁾、血中HVA⁶⁾が増加するという報告のほか、HVAは不安との相関がある⁴⁾やうつ病において不安焦燥が強い群では血中MHPGが高く、制止が強い群では血中MHPGが低いという報告¹⁷⁾もあり、今回の結果は、運動療法の影響のほか、被験者の精神状態が影響した可能性もある。

2. うつ病勤労者の復職に与える効果

現在、うつ病で休職したのちに、薬物療法や精神療法などの治療により病状が改善して、復職に至ったとしても、多くの患者が早期に再休職に至ることが指摘されている⁵⁾。また、うつ病勤労者が復職成功した群と失敗した群での比較検討では、うつ病勤労者の活動性が低い患者ほどうつ病復職成功可能性が低いことが示唆されている。以上のことから、うつ病勤労者に対して運動療法の介入が復職成功率を高める可能性があるものと考えている。

3. 勤労者のうつ病予防に運動療法は有効か？

a. 背景

職場における長期休職者の大半がうつによるものであり、仕事ができなくなる病気の上位にうつ病が挙げられる。勤労者がうつ病を発症すると、病状が改善し、復職に至ったとしても、多くの患者が早期に再休職に至ることを我々は報告⁵⁾した。また、うつ病の治療には抗うつ薬を使用するケースが多いが、大規模研究の結果では、第一選択薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor：SSRI）での寛解率は3～4割程度という低い値¹²⁾であった。また、第一選択薬で寛解に至ると社会機能までの改善が期待されるが、それ以降の治療で寛解に至っても社会機能の改善は不十分であるという報告¹⁶⁾もある。そのような社会背景があるため、うつ病の一次予防は重要である。

b. 方法

490名の健常勤労者（男性：415名，女性：75名，年齢44.7±10.9歳）を対象に，4週間の1日10,000歩を目指したウォーキングの介入を行った。ウォーキングにあたっては，身体的健康や日常生活での変化に応じて10,000歩は努力目標に設定した。今回の検討で10,000歩を目標値に設定したのは，1週間で2,000kcal以上のエネルギー消費に相当する身体活動が推奨されており（1日当たり約300kcal），そのためのエネルギー消費はおよそ10,000歩に相当するからである。490名を運動習慣あり群214名（exercising group：EG 男性：187名，女性25名）と運動習慣なし群276名（non-exercising group：non-EG）に分けた。運動習慣あり群は1日30分以上の運動を1週間に2回以上，1年以上運動を行っているものを運動習慣あり群と定義した。試験開始時および試験終了後の2回ピッツバーグ睡眠評価表を用いた評価を行った。

c. 結果

EGはnon-EGと比較して有意に検討開始前の歩数が多く，ウォーキング介入後両群ともに有意に増加していた。また，ウォーキングの介入で入眠までの時間が短縮し，総睡眠時間は増加した。さらに，入眠までの時間は運動習慣の有無に限らず運動の介入前は両群に差異はなかったが，ウォーキングの介入後に運動習慣のある勤労者は有意な変化は見られなかったが，運動習慣のない群は有意に入眠までの時間が減少した。

d. 考察

うつ病の前駆症状として不眠が出現することはよく知られている。前方視的研究では，第1回目の面接で不眠を訴えた患者のうち，1年後の2回目の面接では，不眠症から大うつ病になった者のオッズ比は39.8であったのに対して，不眠症が改善した者のオッズ比は1.6だった³⁾。また，長期的な研究では，医学部の学生で，ストレスから不眠や入眠困難を訴えた学生の34年間の調査を行ったところ，睡眠障害を訴えなかった学生に比べ，うつ病になる危険度は2倍になると報告¹⁾されている。フィンランド人を対象とした，40,791名を対象とした前向き研究では，うつ病のない人を対象として追跡調査したところ，週に5日以上の不眠を訴える人たちが高率でうつ病を発症することがわかっている¹³⁾。さらに慢性不眠がうつ病発症の独立した危険因子であることも明らかになっている。この事実は，慢性不

眠の予防や早期発見・治療によってうつ病の発症を予防できる可能性を示すものである。Kubitz¹⁰⁾のメタ解析では，習慣的な運動は徐波睡眠や総睡眠時間を増加させ，レム潜時とレム睡眠時間を減少させるといった報告をしている。さらに，習慣的な運動は深い睡眠を示す徐波睡眠を増やし，中途覚醒が少なく安定した睡眠がとれていることを示唆している。

また，Ikenouchi-Sugitaら⁷⁾は，600名近い健常勤労者を運動習慣ある健常勤労者群と運動習慣のない健常勤労者群の2群に分け，対象者に4週間のウォーキングの介入を行った。結果としては，ベースラインの時点のSDSを用いたうつ症状は有意に運動習慣ある健常勤労者群のほうが低く，SASSを用いた社会適応度が有意に低かった（図1）。4週間のウォーキングの介入により，運動習慣のある健常勤労者群では，うつ症状，社会適応度は変化しなかったが，運動習慣のない健常勤労者群で抑うつ症状の改善，社会適応度の改善を認めた（図2）。これらの結果から，健常者がウォーキングをはじめとした運動を行うことで睡眠障害が改善し安定した睡眠を得ることができる。また，特に運動習慣がない健常者のうつ症状や社会適応度を改善させることで

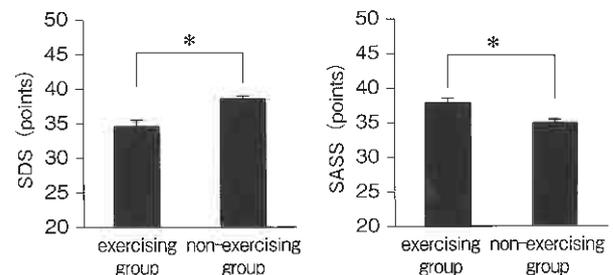


図1 健常勤労者の運動習慣と抑うつ症状，社会適応度
* $p=0.045$

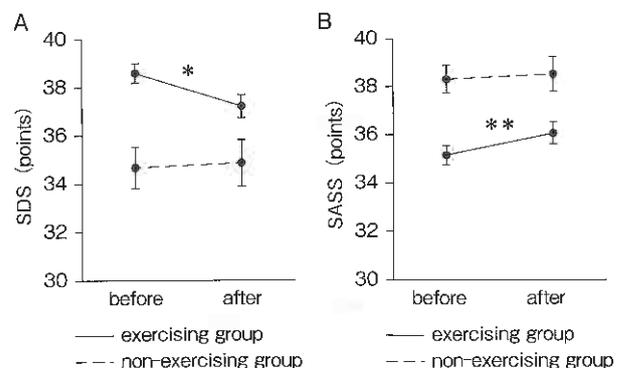


図2 健常勤労者に対する運動の介入が抑うつ症状，社会適応度に与える影響
* $p=0.045$ ** $p=0.012$

(図1, 2ともにIkenouchi-Sugita A, et al (2013) J UOEH, 35 (1) : 1-8⁷⁾より引用)

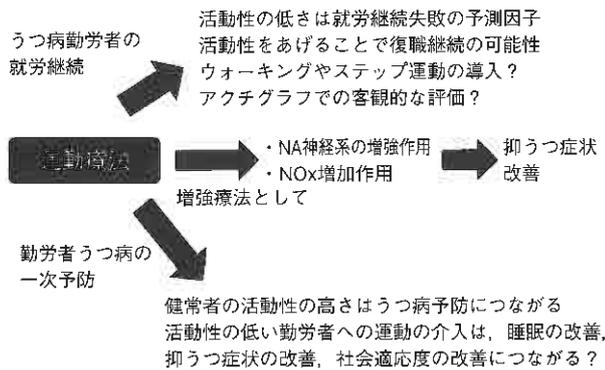


図3 うつ病の予防から社会復帰までの運動療法の役割

うつ病の発症を一次予防できる可能性があるのかもしれない。

おわりに

図3に、うつ病の予防から社会復帰に至るまでの運動療法の役割についてまとめた。生物学的な観点からは、運動療法はノルアドレナリン神経系の増強作用、NO_x増加作用を有し抑うつ状態を改善させる可能性がある。また、運動習慣のない勤労者に対して運動療法の介入は、自覚的睡眠の改善、抑うつ状態の改善、社会適応度の改善が期待できる。また、社会復帰時には活動性を高めるような取り組みが有効なのかもしれない。しかし、運動療法の有効性に関する研究は少なく、今後は良質な臨床研究およびそれを裏付けるような基礎研究結果が待たれる。

文 献

- 1) Chang PP, Ford DE, Mead LA, et al (1997) Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol* 146 (2) : 105-114.
- 2) Dobrosielski DA, Greenway FL, Welsh DA, et al (2009) Modification of vascular function after handgrip exercise training in 73-to 90-yr-old men. *Med Sci Sports Exerc*, 41 (7) : 1429-1435.
- 3) Ford DE and Kamerou DB (1989) Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*, 262 (11) : 1479-1484.
- 4) Hirvonen J, Lindeman S, Matti J, et al (2002) Plasma catecholamines, serotonin and their metabolites and beta-endorphin of winter swimmers during one winter. Possible correlations to psychological traits. *Int J Circumpolar Health*, 61 (4) : 363-372.
- 5) 堀 輝, 香月あすか, 守田義平, 他 (2013) うつ病勤労者の復職成功者と復職失敗者の差異の検討. *精神科治療学*, 28 (2) : 1063-1066.
- 6) Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Hori H, et al (2009) Effects of antidepressants on plasma metabolites of nitric oxide in major depressive disorder : comparison between milnacipran and paroxetine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33 (8) : 1451-1453.
- 7) Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Sugita K, et al (2013) The effects of a walking intervention on depressive feelings and social adaptation in healthy workers. *J UOEH*, 35 (1) : 1-8.
- 8) Kendler KS, Mohs RC and Davis KL (1983) The effects of diet and physical activity on plasma homovanillic acid in normal human subjects. *Psychiatry res*, 8 (3) : 215-223.
- 9) Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al (2006) Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U. S. workers. *Am J Psychiatry*, 163 (9) : 1561-1568.
- 10) Kubitz KA, Landers DM, Petruzzello SJ, et al (1996) The effects of acute and chronic exercise on sleep. A meta-analytic review. *Sports Med*, 21 (4) : 277-291.
- 11) Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, et al (2001) Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci*, 69 (9) : 1005-1016.
- 12) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al (2006) Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163 (11) : 1905-1917.
- 13) Salo P, Sivertsen B, Oksanen T, et al (2012) Insomnia symptoms as a predictor of incident treatment for depression : prospective cohort study of 40791 men and women. *Sleep Med*, 13 (3) : 278-284.
- 14) Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, et al (2001) Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord*, 63 (1-3) : 221-224.
- 15) Tang SW, Stancer HC, Takahashi S, et al (1981) Controlled exercise elevates plasma but not urinary MHPG and VNA. *Psychiatry Res*, 4 (1) : 13-20.

- 16) Trivedi MH, Morris DW, Wisniewski SR, et al (2013) Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *Am J Psychiatry*, 170 (6) : 633-641. Clinical response to antidepressant treatment and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels : mini review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28 (4) : 611-616.
- 17) Yoshimura R, Nakamura J, Shinkai K, et al (2004)

■ ABSTRACT

The role of exercise in the treatment of depression

Hikaru Hori, Atsuko Sugita, Asuka Katsuki, Reiji Yoshimura, Jun Nakamura

Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

In Japan, the number of patients with depression is increasing. Although psychotherapy, drug therapy, environmental manipulation, and other strategies are applied in treating depression, the remission rates are not necessarily high. Furthermore, even if remission is achieved and allows patients to return to work, the rates of repeated work absences are also known to be high. In addition to the current therapeutic strategies, non-drug therapies are also expected to be important. Among such treatments, exercise therapy has a large role. In the treatment of depression, exercise therapy may contribute to relieving psychiatric symptoms through the noradrenergic nervous system and to allow continuation of work through the maintenance of high physical activity. In terms of preventing depression, exercise therapy is also considered to play a large role and expected to be effective in alleviating depressive symptoms and improving the sleep rhythm.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 26 (1) : 64-68, 2015)
