

労災疾病臨床研究事業費補助金

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究

(課題番号：14010101-01)

平成28年度 総括研究報告書

研究代表者 吉村 玲児

平成29(2017)年 3月

目次

I. 総括研究報告

「再発バイオマーカー」に関する研究

大うつ病患者での BDNF, proBDNF の血清濃度からの再発予測…………… 1

吉村 玲児

初回エピソードの大うつ病性障害患者における PCL0 rs2222833 と大脳皮質の
容量現象の関連…………… 5

吉村 玲児 ・ 研究協力者：井形 亮平

認知機能・運動機能へのカフェインの影響…………… 8

吉村 玲児 ・ 研究協力者：小西勇輝

II. 分担研究報告

1. 「うつ病と遺伝脳画像」に関する研究

うつ病患者の島皮質における容積減少：セロトニントランスポーター

S/S 遺伝子型を有する日本人による研究…………… 11

興梠 征典

2. 「ストレスと脳画像」に関する研究

NEO-FFI 人格検査における神経症傾向スコア (Nスコア) と脳内

ネットワークの関係：正常成人における検討…………… 14

掛田 伸吾

3. 「復職継続要因」に関する研究

休職中のうつ病勤労者の復職継続要因の検討…………… 17

堀 輝

4. 「復職に向けての運動の効果」に関する研究

うつ病患者の社会復帰への運動の効果の検討…………… 19

香月 あすか

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 24

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 28

平成28年度労災疾病臨床研究事業補助金

総括研究報告書

「再発バイオマーカー」に関する研究

大うつ病患者での BDNF, proBDNF の血清濃度からの再発予測

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

うつ病は再発・再燃の多い疾患である。現在のところ、うつ病の再発再燃のバイオマーカーは確立されていない。本研究の目的は BDNF, proBDNF, interleukin-6 (IL6) の血清濃度が再発・再燃予測としての有用性を検討する事である。対象は産業医科大学病院精神神経科の外来・入院患者 128 例 (M/F: 52/76, Age: 47 歳)。12 週間の治療により 58 例が寛解となった。寛解の定義はハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) で 7 点以下とした。この 58 例を前向きに 1 年間追跡した。うつ病寛解後 1 年以内に再発した群では臨床症状の再発前に血清 BDNF, IL6 の変化が認められた。血清 proBDNF 濃度は変化なかった。寛解時の血清 BDNF, proBDNF, IL6 濃度は、その後の再発予想には役立たない。

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
香月あすか 産業医科大学 精神医学・助教

A 研究目的

うつ病は再発・再燃の多い疾患である。我々の先行研究ならびにいくつかのメタ解析結果より、血清 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) がうつ病のバイオマーカー (state marker) であることが示されている。すなわち、うつ病患者では健常者と比較して血清 BDNF 濃度が有意に低値になる。また、うつ病の重症度と血清 BDNF 濃度には負の相関が認められる。うつ病で血清 BDNF 濃度が低値を示す原因に関してははっきりとは解明されていない。BDNF が

脳血液関門 (BBB) を通過する事から、血清 BDNF 濃度が脳内濃度を反映するという報告もある。その一方で、血中の BDNF の大部分が血小板に pool されており、刺激により分泌されることから、血小板機能を反映しているとの意見もある。その詳細な機序に関しては明らかではないが、うつ病で血清 BDNF が低下することは強固な事実である。さらに、抗うつ薬・経頭蓋的磁気刺激療法・電気痙攣療法により、血清 BDNF 濃度が回復する。我々の先行研究は以下の事を明らかにした。(1) 抗うつ薬は 4 週間後の血清 BDNF

濃度は増加させないが、8週間後の濃度を有意に増加させた。(2)抗うつ薬による8週間後の血清 BDNF 濃度の増加には薬剤による相違はなかった(選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬ともに同程度増加させた)。(3)経頭蓋的磁気刺激療法は血清 BDNF 濃度を4週間で有意に増加させた。(4)電気痙攣療法は血清 BDNF 濃度を4週間で有意に増加させた。

本研究の目的は BDNF, proBDNF, interleukin-6(IL6)の血清濃度が再発・再燃予測としての有用性を検討する事である。

B 研究方法

対象は産業医科大学病院精神神経科の外来・入院患者 128 例(M/F: 52/76, Age: 47 歳)。12 週間の治療により 58 例が寛解となった。寛解の定義はハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)で7点以下とした。この 58 例を前向きに1年間追跡した。寛解12か月後までは58例全症例が追記できた。寛解時、寛解1か月時、寛解3か月時、寛解6か月後、寛解12か月時に採血を行い血清 BDNF, proBDNF, IL6 を ELISA 法で測定した。精神症状は毎月ごとに HAMD で評価した。DSM-IV-TR でうつ病エピソードの基準を満たした場合を再発と定義した。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。

C 結果

(1)治療前の血清 BDNF 濃度は寛解時 BDNF 濃度より有意に低値であった。再発時の血清 BDNF は寛解時より有意に低値を示した。(図 1)

(2)寛解後の累積再発症例は 3, 6, 12 か月

でそれ 11, 21, 31 例であった(1年以内の再発率: 53%)。

(3)1年後の再発率に性別や年齢は関係なかった。

(4)再発群と非再発群とで寛解時(baseline)の BDNF, proBDNF, IL6 血清濃度に有意差は認められなかった。(表 1)

図 1

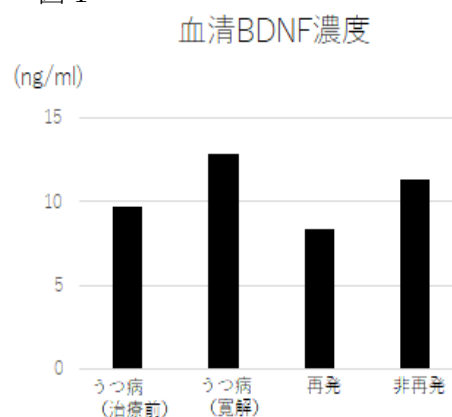


表 1

寛解時のバイオマーカーの比較

	再発	非再発	p-value
BDNF(ng/ml)	12.2(3.9)	12.6(4.1)	0.824
proBDNF(ng/ml)	4.8(2.9)	4.8(3.3)	0.891
IL6(pg/ml)	310(120)	340(100)	0.737

(5)3か月後では再発群では非再発群よりも血清 BDNF 濃度が有意に低値を示した。(図 2)

(6)3か月後では再発群と非再発群で血清 proBDNF 濃度に差はなかった。(図 3)

(7)3か月後では再発群では非再発群よりも

血清 IL6 濃度が有意に高値を示した。(図 4)
 (8)3 か月後では再発群では非再発群よりも血清 BDNF 濃度が有意に低値を示した。(図 2)

(9)6 か月後では再発群と非再発群で血清 proBDNF 濃度に差はなかった。(図 3)

(10)6 か月後では再発群では非再発群よりも血清 IL6 濃度が有意に高値を示した。(図 4)

(11)12 か月後では再発群では非再発群よりも血清 BDNF 濃度が有意に低値を示した。

(図 2)

(12)12 か月後では再発群と非再発群で血清 proBDNF 濃度に差はなかった。(図 3)

(13)12 か月後では再発群では非再発群よりも血清 IL6 濃度が有意に高値を示した。(図 4)

図 2

血清BDNF濃度の推移

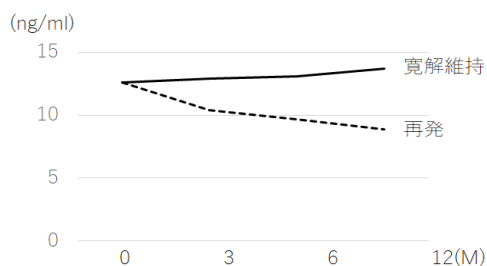


図 3

血清proBDNF濃度の推移

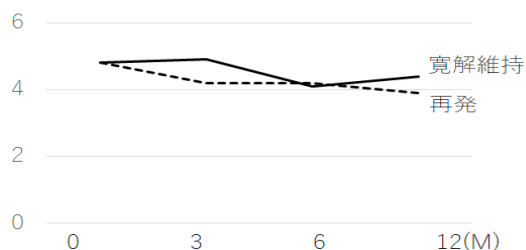
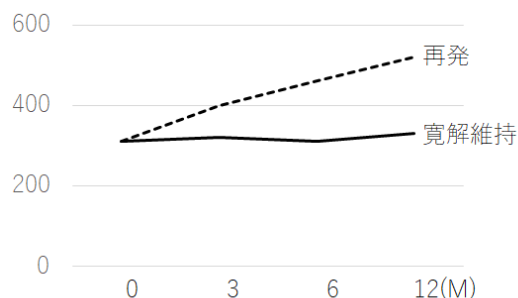


図 4

血清IL6濃度の推移



(14)12 か月後では再発群では非再発群よりも6 か月後の血清 BDNF 濃度が有意に低値を示した。(図 5)

(15)12 か月後では再発群と非再発群で6 か月後の血清 proBDNF 濃度に差はなかった。(図 6)

(16)12 か月後では再発群では非再発群よりも6 か月後の血清 IL6 濃度が有意に高値を示した。(図 7)

図 5

血清BDNF濃度の推移

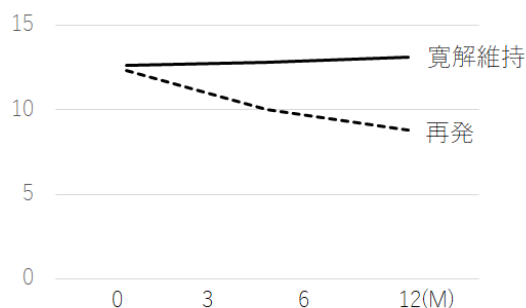


図 6

血清proBDNF濃度の推移

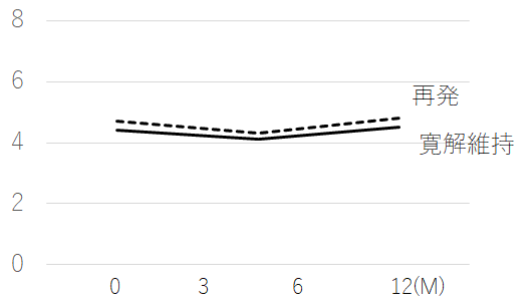
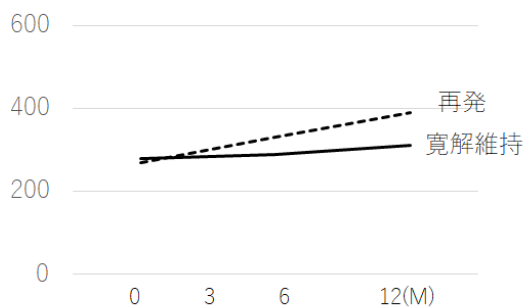


図 7

血清IL6濃度の推移



D 考察

うつ病の再発は寛解後早期 (1 年以内) に生じる事が明らかになった。寛解時の BDNF, IL6 濃度には再発群と非再発群には差がなかった。これらの事は、寛解時の BDNF, IL6 濃度はその後 1 年以内の再発を予測しないことを示唆する。12 か月後の再発群では 6 か月後の BDNF, IL6 血清濃度に差が認められた。以上の事は再発の臨床症状が認められなくても、再発群では、より早期から BDNF および IL6 の血清濃度に変化が生じている

可能性を示している。我々の少数例での検討では、寛解時の血清 BDNF 濃度は 6 ヶ月後の再発を予測できなかったが、今回の検討でも、寛解時の血清 BDNF 濃度は少なくとも 12 ヶ月後までの病相の再発を予測する事は出来なかった。Tadic らのグループは抗うつ薬治療開始 2 週間後の HAMD と改善度と血中 (血漿) BDNF 濃度の増加率からその後の抗うつ薬への反応が予測できると報告している。さらに同グループは 1 週間後の血漿 BDNF 濃度が 338pg/ml 以上 (12%以上) の増加を示した群が抗うつ薬への反応を高い感度で予測するとも報告している。我々は抗うつ薬への反応性を選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のみに限定して検討した。その結果、投与開始時ならびに 4 週間後の血清 BDNF 濃度は 8 週間後までの SSRI への反応性を予測できなかった。また、BDNF Val66Met 遺伝子多型からも SSRI の反応性ならびに血清 BDNF 濃度の増加率を予測できなかった。さらに、パロキセチン単剤治療を受けているうつ病患者の投与 2 週間後の血漿 BDNF 濃度と 8 週間後の反応率を見た検討でも関連は認められなかった。最近の Molendik らのメタ解析結果では、うつ病患者では健常者では健常者と比較して有意に血清 BDNF 濃度は低値であり、寛解状態では健常者と同レベルにまで回復する。それは抗うつ薬投与に有無には関係しない。抗うつ薬治療に関しては唯一 SSRI のみが血清 BDNF 濃度を増加させたがそれには少なくとも 12 週間必要であった。我々の検討では、SSRI が血清 BDNF 濃度を増加させるには 8 週間を要した。

E 結論

- (1) うつ病寛解後 1 年以内に再発した群では臨床症状の再発前に血清 BDNF, IL6 の変化が認められた。
- (2) 血清 proBDNF 濃度は変化なかった。
- (3) 寛解時の血清 BDNF, proBDNF, IL6 濃度は、その後の再発予想には役立たない。

F 健康危機情報 なし

G 研究発表

論文発表

- Yoshimura R, et al. Biomarkers J 5:1, 2017
- Yoshimura R, et al. Neuropsychiatr Dis Treat. Feb 14;13:437-441, 2017
- Yoshimura R, et al. J Depression Anxiety 5:2, 2016 5:3, 2016
- Yoshimura R, et al. J Depression Anxiety 5:3, 2016
- Yoshimura R, et al. Mol Psychiatry 2017 <Epub ahead of print>
- 吉村玲児. 臨床精神薬理 19(1), 29-32, 2016
- 吉村玲児. Modern Physician 36(1), 12-15, 2016
- 吉村玲児. 臨床と研究 (別冊) 93(5), 605-608, 2016
- 吉村玲児. 生体の科学 67(5), 482-483, 2016

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

平成28年度労災疾病臨床研究事業費補助金
総括研究報告書

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究
初回エピソードの大うつ病性障害患者におけるPCLO rs222833と大脳皮質の容量減少の関連

研究代表者 氏名 吉村玲児 産業医科大学精神医学 教授
(研究協力者：井形亮平 産業医科大学精神医学)

研究要旨

初回エピソードの大うつ病性患者30名、健常人48名の計78人に対して血液検査を行い、PCLO rs2522833の遺伝子型決定、および血漿コルチゾール濃度を測定した。頭部MRI検査を用いて、大脳皮質容量を評価した。PCLO rs2522833のCアレルを有している対象者においては、Cアレルを有している健常人よりも左側頭極の容量が有意に減少していた。血漿コルチゾール濃度は、Cアレルを有した健常人よりもCアレルを有した大うつ病性障害患者で有意に高値であった。初回エピソードの大うつ病性患者においてはPCLOのSNP rs2522833が大脳皮質容量の減少に関連していると考えられた。

A. 研究目的

大うつ病性障害(MDD)の病態生理はまだ解明されていない。PCLO遺伝子によって産生される蛋白は前シナプスのアクティブゾーンに位置し、脳内のモノアミン神経伝達における重要な役割を果たしている。

PCLO遺伝子における遺伝子多型rs2522833は蛋白の安定化に関わっている可能性がある。最近の遺伝子研究は、rs2522833のCアレルがMDDの病態に関わっていることを明らかにしている。また、rs2522833のCアレルを有する対象者は、A/Aを有する対象者よりもHPA軸の異常調節がより強くみられることも分かっ

ている。これまでの研究では、PCLO遺伝子における遺伝子多型rs2522833とMDDの患者における脳の形態変化の関連について明らかにされていない。本研究では、初回エピソードのMDD患者を対象として、大脳皮質の容量とPCLO遺伝子多型rs2522833の関連を調べることを目的とした。

B. 研究方法

初回エピソードのMDD患者30人を対象とした。対象者にはDSM-IV-TRに基づいた構造化面接が行われ、MDDの診断基準を満たすことが確認された。抑うつ症状の重症度はHAM-Dを用いて評価され、14点

以上の患者のみがエントリーされた。また、48人の健常者も対象とした。

対象者に対して血液検査を行い、PCL0遺伝子多型の判定を行った。MDD患者ではA/Aが13人、A/Cが17人、健常者ではA/Aが9人、A/Cが31人、C/Cが8人であった。これらはハーディ-ワインバーグ均衡を満たしていた。また、血漿コルチゾール濃度を測定した。更に、すべての対象者において、薬物療法を開始する前に頭部MRI検査を行った。

C. 研究結果

対象者を4つのグループに分類した時（MDD患者でA/Aを有するグループ、Cキャリアのグループ、健常者でA/Aを有するグループ、Cキャリアのグループ）、各グループ間の年齢、性別に有意差を認めなかった。

血漿コルチゾール濃度は、健常者群よりもMDD障害群で有意に高値であった（MDD: 12.07 ± 5.29 nmol/L vs 健常者: 9.30 ± 3.43 nmol/L, $p=0.015$) が、A/Aを有する対象者とCキャリアの対象者の濃度では有意な差を認めなかった（A/A: 10.4 ± 3.7 nmol/L vs Cキャリア: 10.5 ± 4.7 nmol/L）。

A/Aを有する対象者においては、MDD患者と健常者において皮質の容量に有意差を認めなかった。一方、Cキャリアの対象者では、MDD患者は健常者に比べて有意に左側頭極の容量減少がみられた（ $p=0.02$, 図1）。また、左側頭極の容量減少に関連する因子について解析すると、A/AよりもCキャリアであることの方が有意に関連していた（ $p=0.0099$ ）。

皮質の容量とコルチゾール濃度の間には明らかな関連はなかった。また、Cキャリアを有するMDD患者においても、コルチゾール濃度と皮質の容量の間に関連はなかった。

D. 考察

本研究は、初回エピソードのMDD患者を対象にしてPCL0のSNP rs2522833と大脳皮質容量の減少の関連を見た初の報告である。主な結果としては、CキャリアのMDD患者はCキャリアの健常者に比べて有意に左側頭極の容量が減少していることがわかった。左側頭極は、言語、多感覚統合、社会感情的行動において重要な役割があるといわれている。最近のメタ解析では、MDD患者の左側頭極の容量は健常者よりも有意に大きく容量が減少していることが示唆されており、MDDにおいて重要な領域の1つではないかと考えられている。また、rs2522833はHPA-axisの調節異常にかかわっていると報告されており、それは高コルチゾール血症に関連していると考えられている。また、過去の研究から、MDD患者では健常者に比べて有意に血中コルチゾール濃度が高値であることを示しており、本研究でも同様の結果が得られている。Cキャリアを持つMDD患者では、HPA-axisの調節異常がより強く起こり、それが左側頭極の容量減少に関連しているのかもしれない。

E. 結論

今回の結果から、初回エピソードのMDD患者においてはPCL0のSNP rs2522833が大脳皮質容量の減少に関連していること

が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Translational Psychiatry に投稿し、
accept となった。現在、Publish 待ち

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

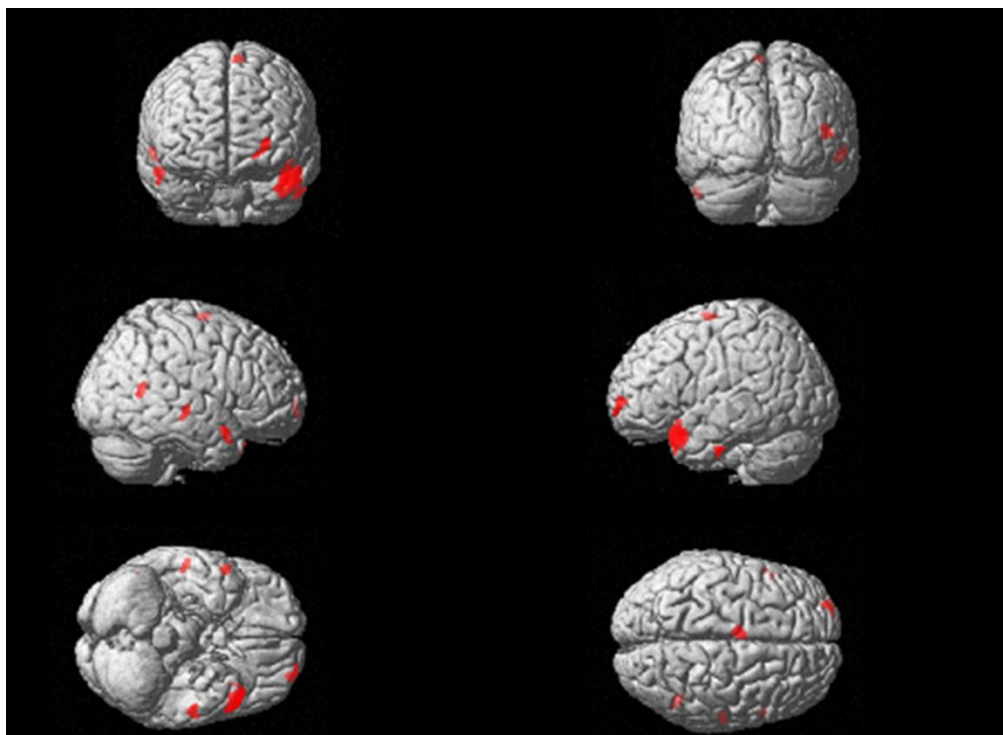
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

図1 CキャリアのMDD患者とCキャリアの健常者における大脳皮質容量の差異



Cキャリアの対象者で見たとき、MDD患者では健常者と比較して、左側頭極で有意な容積減少を認める（赤で示す）。

平成28年度労災疾病臨床研究事業費補助金
総括研究報告書

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究
認知機能・運動機能へのカフェインの影響

研究代表者 氏名 吉村玲児 産業医科大学精神医学 教授
(研究協力者：小西勇輝 産業医科大学 精神医学)

研究要旨

健康人100名に対して、カフェイン単回投与群とプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。パソコンを用いた認知機能検査、ドライビングシミュレータを用いて運転遂行能力を計測し、カフェインの使用との関連性を調べた。カフェイン投与群は注意シフトテストにおいて、正当応答が多く、誤答が少なかった。このことから、遂行機能や認知柔軟性が向上していることが示唆される。また運転能力検査では、フレー規範脳時間が短縮され、運転機能も向上させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

カフェインは茶やコーヒー等の様々な食品や飲料水に含まれており、車の運転や業務、学習などの効率を上げる目的でコーヒーを飲むという一般的慣習がある。カフェインを摂取することによって記憶の定着率が上昇することや、認知機能のうちの意思決定が強化されるといった報告がなされている。

2013年の交通事故発生状況は629,021件であり、交通事故の要因は、ドライバーの「認知・判断ミス」が93%を占め、様々な認知領域が大きく関与していることが示唆されている。商業用自動車の長距離ドライバーにとって、カフェイン添加物を摂取している人は事故のリスクを63%減少するという報告もある。カフェイン

添加物を摂取することが運転の敏捷性維持の補助戦略として有用である可能性があるが、カフェインの運転遂行能力や認知機能に及ぼす影響や、適切な摂取量・摂取時間に対してはこれまでに明らかになっていない。

本研究では、これまでに研究されたことのないカフェインと認知機能、運転遂行能力の関係をプラセボ対象無作為比較試験(RCT)で検証した。被検者の背景、睡眠効率、活動量、カフェイン血中濃度を解析・同定することで、カフェインの運転遂行能力や認知機能に対する影響を多角的に検証し、労働効率の上昇や、事故の減少など、社会経済や労働衛生に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

第一種運転免許を有し、20歳以上60歳未満で、健常人を対象とした。無作為割り付けを行い、カフェイン群50名、プラセボ群50名となった。

試験開始前1週間の睡眠状態（睡眠覚醒リズム、睡眠効率）、活動量をアクチグラフにて他覚的に評価を行い、3日間Caffeineを含有する飲料水や食品を摂取しない期間を設けた。試験当日は、封筒法を用いてCaffeine200mgを摂取する群と、プラセボ群に無作為に割り付けを行った。試験開始前と、Caffeine摂取2時間後に採血採取を行い、血中Caffeine濃度の測定をした。同時に運転遂行能力をドライビングシミュレータで測定し、認知機能検査、脳波の記録も施行した。

認知機能検査ではコンピューターを用い、SDCテスト、ストループテスト、注意シフトテスト、4パート持続処理テストを施行した。運転遂行能力検査では、ドライビングシミュレータを用い、急ブレーキ課題（brake reaction time: BRT; in milliseconds）と車線維持課題（The standard deviation of the lateral position: SDLP; in m）最終的に2群間で解析・検証を行った。

（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

背景因子において、カフェイン群がプラセボ群と比較し、有意に教育年数が長

かった（平均±標準偏差: 16.3 ± 2.1 vs 17.3 ± 2.4 year: $P=0.03$ ）が、その他の背景因子では、有意差が認められなかった。

認知機能検査においては、カフェイン群がプラセボ群と比較して、有意に注意シフトテストの正当応答が多く（平均±標準偏差: 52.2 ± 6.4 vs 55.0 ± 5.7 points: $P=0.02$ ）、誤応答が少なかった（平均±標準偏差: 3.7 ± 2.6 vs 2.5 ± 2.0 points: $P=0.01$ ）。

運転課題において、カフェイン群はプラセボ群と比較して、有意にブレーキ反応時間が短かった（平均±標準偏差: 0.89 ± 0.12 vs 0.84 ± 0.08 milliseconds : $P=0.049$ ）。

D. 考察

過去に多くの研究者が、カフェインと認知機能との関連性を報告している。本研究でも、注意シフトテストにおいて、カフェイン群は、プラセボ群と比較して、正当応答が多く、誤答が少なかった。このことは、実行機能や認知柔軟性が向上している事が示唆される。また運転機能でブレーキ反応時間が短縮したということは、過去の報告に示されたことは無く新しい知見である。

今回の結果は、カフェインの単回投与によって、健常人においても認知機能や運転能力が向上することが示唆された。

E. 結論

今回の結果は、健常人において、カフェインの単回投与で、神経認知機能と運転遂行能力を向上させる事が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

小西 勇輝, 堀 輝, 井手 健太, 香月 あすか, 阿竹 聖和, 井形 亮平, 吉村 玲児
Caffeine の単回投与が認知機能に及ぼす影響

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

日本臨床精神神経薬理学会. 2016
(2016. 11. 17-18)

2. 学会発表

Yuki Konishi, Hikaru Hori, Kenta Ide, Asuka Katsuki, Kiyokazu Atake, Ryohei Igata, Reiji Yoshimura

Effect of caffeine on neuropsychological performance in healthy volunteers

: A double-blind placebo-controlled

study. ECNP2016 (2016/9/17-20)

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 飛び出し課題



交通量のない、直線の二車線道路で検証を行った。進行道路の左右に1対の人間モデルが配置されている。50km/hr で進行し、人間モデルが飛び出した際の、ブレーキ反応時間を測定した。

図2 横揺れ課題



交通量のない、曲がりくねった二車線道路で検証。80km/hr のスピードを維持し、5 分間、左車線を維持する。自動車と左車線との、距離の標準偏差を測定した。

平成28年度労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

「うつ病と遺伝脳画像」に関する研究
うつ病患者の島皮質における容積減少：セロトニントランスポーターS/S遺伝子型を有する日本人による研究

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

セロトニントランスポーター遺伝子 (5HTTLPR) における S/S 遺伝子型の日本人を対象として、うつ病患者と正常被験者の脳形態の違いを調べた。S/S 遺伝子型のうつ病患者 27 例と正常被験者 44 例に対して、MRI 検査と臨床症状を調べた。臨床症状は、Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) によるうつ病症状を 6 つのサブカテゴリー (core、sleep、activity、psychic、somatic anxiety、delusion) に分類し、脳画像との関連を調べた。Voxel-based morphometry (VBM) 解析を行った結果、うつ病群は、正常被験者群と比較し、左島の灰白質体積が有意に小さかった ($P < 0.01$)。また、うつ病群における左島の灰白質体積は、HAM-D における “psychic” スコアと有意な負の相関を示した。結論として、S/S 遺伝子型を有するうつ病患者では、島皮質容積が減少しており、不安など精神的症状との関連が示唆される。

A. 研究目的

セロトニンは脳内神経伝達物質の一つであり、感情、認知、記憶に深く関与している。セロトニントランスポーターは、神経終末に遊離されたセロトニンを取り込む役割を担っている。セロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域 (5HTTLPR) には Short (S) と Long (L) の多型が存在し、S 遺伝子型は L 遺伝子型に比べセロトニントランスポーターの活性が低いことが知られている。過去に、S 遺伝子型を有する群は、ストレスなどの環境要因によるうつ病の発症率が高いことが示されている。セロトニントランスポーター遺伝子多型

は人種による差が大きく、日本人では S 遺伝子型の割合が高いことが報告されている。

Voxel-based morphometry (VBM) は、頭部 MRI (Magnetic resonance imaging) を半自動的に処理し、脳全体を細かなボクセル単位で統計解析し、脳体積の減少や増加、あるいは様々な臨床データと関連する脳形態の特徴などを同定する手法である。過去にセロトニントランスポーター遺伝子 (5HTTLPR) S/S 遺伝子型に注目して脳容積の検討を行った報告はない。

今回我々は、5HTTLPR S/S 遺伝子型の日本人を対象として、VBM を用いてうつ

病患者と正常被験者の脳形態の違いについて調べた。

B. 研究方法

うつ病患者27例について5HTTLPRを調べ、全例がS/S遺伝子型であった。またS/S遺伝子型を有し、患者と年齢と性別をマッチングした正常被験者44例をコントロール群として用いた。うつ病患者の診断には、DSM-IV-TRでの大うつ病性障害基準を用いた。

全例に3T MRIで高分解能三次元FSPGR (fast spoiled gradient recalled acquisition) を撮像し、画得られた脳画像データについて、VBMを用いて局所的な灰白質容積を算出し、2群間で比較した。またHamilton Depression Rating Scale (HAM-D) によるうつ病の臨床症状を6つのサブカテゴリー (core、sleep、activity、psychic、somatic anxiety、delusion) に分類し、脳画像との関連を調べた。

(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

うつ病群は、コントロール群と比較し、左島の灰白質体積が有意に小さかった ($P < 0.01$)。また、うつ病群における左島の灰白質体積は、HAM-D における“psychic” スコアと有意な負の相関を示した。脳統計解析の結果を図に示す。

D. 考察

今回の遺伝子検索にて、うつ病患者の全例がS/S遺伝子型であった。これはS/S遺伝子型が、日本人に多く、日本人におけるストレス性うつ病の発症に関連するとの過去の報告を支持する。

過去の脳画像研究の多くが、うつ病患者における島皮質の容積減少を報告している。今回の結果は、S/S遺伝子型においても、うつ病の病因に島が重要な役割を有していることを示唆する。

島皮質前部は嗅覚、味覚、内臓自律系、及び辺縁系の機能に関連し、島皮質後部は聴覚、体性感覚、骨格運動に関連することが知られている。近年の機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) による研究では、島皮質は痛みの体験や喜怒哀楽や不快感、恐怖などストレスに関連する基礎的な感情の反応性に重要な役割を持つことが報告されている。今回、島皮質の容積減少が不安の項目を含む“psychic” スコアに相関した。この結果は、島皮質がうつ病患者におけるストレスに関連する精神的症状に関連することを示している。

今回、S/S遺伝子型のみを対象としたため、うつ病の病因におけるセロトニントランスポーター遺伝子の役割については証明できなかった。今後は、L/L遺伝子型を有するうつ病患者を含めた大規模な研究が必要である。

E. 結論

S/S遺伝子型を有する日本人において、うつ病患者の島皮質容積は正常者に比べ減少している。また、S/S遺伝子型を有するうつ病患者における島皮質容積は不安など精神的症状に関連する可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueda I, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Kishi T, Abe O, Ide S, Moriya J, Katsuki A, Hori H, Iwata N, Nakamura J, Korogi Y. Relationship between G1287A of the NET Gene Polymorphisms and Brain Volume in Major Depressive Disorder: A Voxel-Based MRI Study. PLoS One. 2016 Mar 9;11 (3) :e0150712.

Liu X, Watanabe K, Kakeda S, Yoshimura R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki A, Umene-Nakano W, Watanabe R, Ueda I, Nakamura J, Korogi Y. Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naive patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. Br J Psychiatry. 2016 Jun;208 (6) :585-90.

2. 学会発表

Brain structural connectivity and five-factor personality measures in healthy adults NEO-FFI Issei Ueda, Shingo Kakeda, Keita Watanabe, Koichiro Sugimoto, Natsuki Igata, Asuka Katsuki, Junji Moriya, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Yukunori Korogi 第44回日本磁気共鳴医学会大会 (2016/9/9-11)

Relationship between a BDNF gene polymorphism and the brain structural networks in treatment-naive patients with major depressive disorder: a connectome analysis with diffusion tensor imaging Koichiro Sugimoto, Shingo Kakeda, Keita Watanabe, Issei Ueda, Natsuki Igata, Asuka Katsuki, Junji Moriya, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Yukunori Korogi 第44回日本磁気共鳴医学会大会 (2016/9/9-11)

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

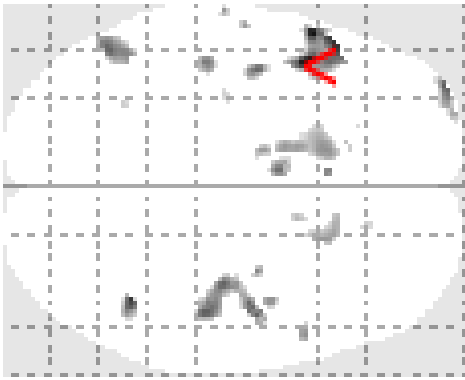
なし

2. 実用新案登録

なし

図 脳容積の解析結果：うつ病群と正常被験者群との比較

コントロール群と比較し、うつ病群で容積減少を認めた左島皮質が矢頭で示されている。



平成28年度労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

「ストレスと脳画像」に関する研究

NEO-FFI 人格検査における神経症傾向スコア (Nスコア) と脳内ネットワークの
関係: 正常成人における検討

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

正常被験者51例を対象にMRI撮像とNEO-FFI (Big5: 短縮版NEO-PI-R性格検査) による人格検査を行い、人格検査における神経症傾向スコア (Nスコア) と様々な脳領域における神経ネットワーク効率 (NCC) の関係を調べた。結果、Nスコアは、右上前頭回におけるNCCと正の相関 ($p = 0.00820$)、右後部帯状回におけるNCCと負の相関 ($p = 0.00107$)を示した。今回の結果は、高い神経症傾向をもつ正常成人では、上前頭回でのネットワーク効率が亢進し、逆に後部帯状回でのネットワーク効率が低下していることを示唆している。

A. 研究目的

うつ病の予後には早期診断による適切な治療が重要であるが、病態の多様性がこれを困難としている。近年、うつ病の病因のひとつとして性格特性が注目されている。性格特性については5因子モデルが提唱されており、これによると性格 (人格) は、神経症傾向 (N:Neuroticism)、外向性 (E:Extraversion)、開放性 (O:Openness)、調和性 (A:Agreeableness)、誠実性 (C:Conscientiousness) の5つに分けられる。神経症傾向 (N) とは、情動の過敏性を示す傾向、ストレスに対して精神的混乱を引き起こしやすい傾向のこと

であり、うつ病など精神疾患との関連が過去に報告されている。しかし神経症傾向が、どの脳神経回路 (脳神経ネットワーク) に影響を与えるのかについては解明されていない。

近年のMRIの進歩により、脳の微細形態や白質線維の微細構造の観察・計測が非侵襲的に行え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、脳の白質微細構造の評価が可能である。最近、グラフ理論を用いてDTIにおける脳神経ネットワークを解析する試みがなされている。グラフ理論では、点 (node) とそれらを連結する線 (edge) を用いて脳神経ネットワークを

概略化することで、脳神経ネットワーク効率（接続のしやすさ）を解剖学的・機能的に推定することができる。

今回の研究では、正常者を対象として神経症傾向が脳神経ネットワークに与える影響について調べた。

B. 研究方法

正常被験者51例を対象とした。全例にMRI撮像とNEO-FFI (Big5: 短縮版NEO-PI-R性格検査用紙) による人格検査を行った。MRI撮像では、3T MRIで高分解能三次元FSPGR (fast spoiled gradient recalled acquisition) とDTIを撮像した。MRIデータの解析では、Connectomemapperというソフトを用い、脳全体を83領域 (node) に分け、各領域の脳神経によるネットワークについて接続の強さと量の指標であるクラスター係数: nodal clustering coefficient (NCC) と平均経路長: characteristic path lengths (CPL) を算出した。また、NEO-FFIでは、神経症傾向スコア (Nスコア) を算出した。得られたNスコアと各領域におけるNCCとCPLの相関をしらべた。

(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

Nスコアは右上前頭回におけるNCCと有意な正の相関関係を示した ($p = 0.00820$) (図1 A)。またNスコアは右後部帯状回におけるNCCと有意な負の相関

関係を示した ($p = 0.00107$) (図1 B)。NスコアとCPLが相関する脳領域は認めなかった。

D. 考察

NCCとCPLは、nodeでクラスター形成された連結性の効率性を反映するとされる。small-world networkにおける概念からは、高いNCCはその脳領域が周囲脳 (近傍の脳領域) とのネットワークの効率性が高いことを、高いCPLはその脳領域より離れた脳領域とのネットワークの効率性が高いことを、それぞれ意味する。よって、今回の結果は、高いNスコアを有する正常成人では、右上前頭回での周囲脳との脳神経ネットワーク効率が亢進し、逆に後部帯状回での脳神経ネットワーク効率が低下していることを示唆している。

過去の論文において、高いNスコアを有する正常成人では、感情認識と処理に関する過敏性と認知機能の低下が報告されている。上前頭回は、感情認識に重要な役割を有する脳構造のひとつであり、特に顔の表情より感情を認識・処理する脳領域であることが報告されている。また、過去のfMRI (functional magnetic resonance imaging) 研究において、デフォルトモードネットワークの中心である後部帯状回は認知機能に重要な役割を有することが報告されている。以上より、今回の結果は、こられの過去の報告を支持するものである。

E. 結論

神経症傾向の高い正常成人では、上前

頭回での周囲脳との脳神経ネットワーク効率が亢進し、後部帯状回での脳神経ネットワーク効率が低下している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ueda I, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Kishi T, Abe O, Ide S, Moriya J, Katsuki A, Hori H, Iwata N, Nakamura J, Korogi Y. Relationship between G1287A of the NET Gene Polymorphisms and Brain Volume in Major Depressive Disorder: A Voxel-Based MRI Study. PLoS One. 2016 Mar 9;11(3):e0150712.

Liu X, Watanabe K, Kakeda S, Yoshimura R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki A, Umene-Nakano W, Watanabe R, Ueda I, Nakamura J, Korogi Y. Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naive patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. Br J Psychiatry. 2016 Jun;208(6):585-90.

2. 学会発表

図1 神経症傾向 (N因子スコア) とNCCの関係 (A. 右上前頭回、B. 後部帯状回)

Brain structural connectivity and five-factor personality measures in healthy adults NEO-FFI Issei Ueda, Shingo Kakeda, Keita Watanabe, Koichiro Sugimoto, Natsuki Igata, Asuka Katsuki, Junji Moriya, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Yukunori Korogi 第44回日本磁気共鳴医学会大会 (2016/9/9-11)

Relationship between a BDNF gene polymorphism and the brain structural networks in treatment-naive patients with major depressive disorder: a connectome analysis with diffusion tensor imaging Koichiro Sugimoto, Shingo Kakeda, Keita Watanabe, Issei Ueda, Natsuki Igata, Asuka Katsuki, Junji Moriya, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Yukunori Korogi 第44回日本磁気共鳴医学会大会 (2016/9/9-11)

H. 知的所有権の出願・登録状況

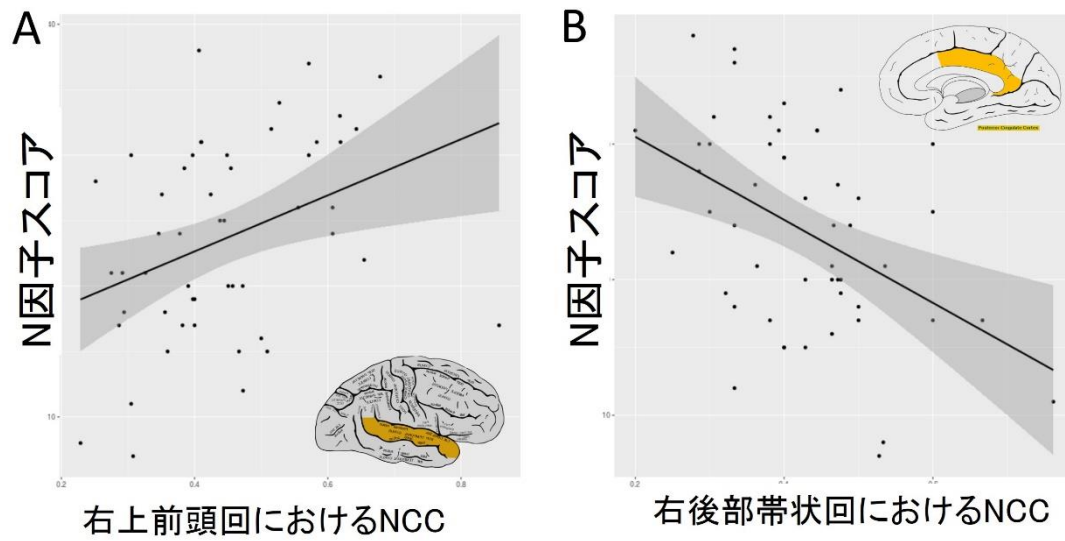
1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他



Nスコアは右上前頭回におけるNCCと有意な正の相関関係を示した ($p = 0.00820$) (A)。またNスコアは右後部帯状回におけるNCCと有意な負の相関関係を示した ($p = 0.00107$) (B)。各脳領域を脳図内にオレンジで示している。

平成28年度労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

「復職継続要因」に関する研究
休職中のうつ病勤労者の復職継続要因の検討

研究分担者 氏名 堀 輝 産業医科大学 精神医学・講師

研究要旨

休職中のうつ病勤労者の復職後の再休職率が高いことが知られているが、その要因については十分に知られていない。本研究では休職中のうつ状態の勤労者を対象に、復職決定時に、基本情報、精神情報、社会適応度、認知機能障害、活動性、睡眠覚醒リズムの観点から復職継続に影響を与える要因について検討を行った。本研究では、復職決定時には、活動性の維持が復職継続に影響を与えている可能性があると考えられた。また、復職前でも睡眠覚醒リズム障害がその後の復職継続に影響を与えている可能性がある。

A. 研究目的

うつ病勤労者が休職した際の再休職率は高いことが知られている（堀ら 2013）。再休職は absenteeism をもたすため、社会経済的にも大きな課題である。現時点で全国各地でリワークプログラムがなされているがその効果に関しての十分なエビデンスが乏しいことや、すべての患者を導入できない（地域格差、期間が長いなどの課題がある）などの問題も指摘されている。そこで本研究では通常治療がなされているうつ病勤労者の復職成功予測因子を検討するために以下の3つの検討を行った。

検討1. 復職決定時の活動性の高さがその後の復職継続率に影響を与えるのか？

検討2. 集団精神療法参加中の休職中のうつ病勤労者の睡眠覚醒リズムについて

検討する

B. 研究方法

検討1. 復職決定時の活動性の高さがその後の復職継続率に影響を与えるのか。

DSM-IVでうつ病の診断を受けた休職中の勤労者54名が対象となった。対象者に対して、活動性評価を行い中央値で2群に分け高活動群（N=30）と低活動群

（N=24）に分け、その後2年間のフォローアップを行い両群の復職継続率を Kaplan-Meier 法で比較した。

検討2. 集団精神療法参加中の休職中のうつ病勤労者の睡眠覚醒リズムについて
検討する

当院休職中の勤労者を対象とした集団精神療法参加中のうつ病患者を対象

（N=48）に、参加前にアクチグラフを装着し、その結果をもとに睡眠衛生指導を

行いその後、9週間のフォローアップを行った。

(倫理面への配慮)

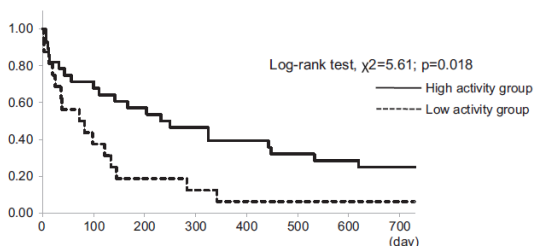
本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、対象者からは文書による同意を得た。

C. 研究結果

検討1. 復職決定時の活動性の高さがその後の復職継続率に影響を与えるのか。

高活動群と低活動群で比較検討した際に、有意に高活動群の方が復職継続率が高かった(図1)。そのHazard ratioは3.28だった。

(図1)



検討2. 集団精神療法参加中の休職中のうつ病勤労者の睡眠覚醒リズムについて検討する

うつ状態が改善している対象者48名に対してアクチグラフの装着して集団精神療法前後で有意に睡眠潜時が短縮していた。さらに復職前であっても、覚醒から離床までに70分以上かかっていることが示唆された(図2)。

(図2)

	開始前	終了時	p-value
睡眠潜時 (min)	11.4±10.1	7.5±6.8	<0.01
睡眠効率 (%)	80.6±9.3	81.0±10.1	0.73
入床時間 (min)	479.4±86.4	470.2±80.8	0.26
睡眠時間 (min)	388.8±90.9	382.1±91.4	0.46
覚醒から離床までの時間 (min)	79.1±35.3	78.2±39.7	0.81

D. 考察

本研究では、復職決定時の活動性回復が復職成功の鍵であることを報告した我が国のうつ病勤労者を対象とした初めての報告である。さらに様々な交絡因子を調整しても復職継続率に有意に影響を与えていたことは興味深い。わが国でのうつ病治療では休息が推奨されているが、復職前においては活動性を高めるような指導が有効である可能性もある。

またアクチグラフを使用した休職中のうつ病勤労者の検討においても、精神症状が安定し復職目前の対象者に対しては入眠に対してよい影響がある一方、覚醒から離床までに時間がかかっておりこれらがスムーズな復職継続に影響を与えている可能性がある。

E. 結論

休職中のうつ病勤労者の復職継続には活動性の維持や、睡眠覚醒リズムが影響している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 58(2): e56-57, 2016.

玉崎愛美、堀 輝、松元知美、梅津舞子、手銭宏文、吉村玲児、中村純. うつ状態勤労者の復職支援を目的とした集団精神療法の効果. 精神医学 59(2): 139-145, 2017

2. 学会発表

堀 輝. 勤労者における運動療法の可能性～うつ病一次予防から三次予防まで～

第 20 回日本精神保健予防学会 2016 東京

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

平成28年度労災疾病臨床研究事業補助金

分担研究報告書

「復職に向けての運動の効果」に関する研究
うつ病患者の社会復帰への運動の効果の検討

研究分担者 香月あすか 産業医科大学精神医学・助教

研究要旨

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）。今回我々は休職中のうつ病患者に運動介入を行い、社会機能が上がり、再休職を減らすことができるかの検証を行った。エントリーした 25 名中、21 名（通常治療群 9 名、運動介入群 12 名）が復職に至った。2 群間の年齢や性別、HAM-D などの背景因子に差は認めず、復職時の HAM-D も差はなかった。復職率は全体で 84%、通常治療群では 66.7%、運動介入群では 91%であった。1 年後の就労継続率では両群間で差は認めなかったが、復職 1 か月以内の脱落は運動介入群で有意に少なかった。運動介入によって復職早期の再休職を防げる可能性が示された。

A. 研究目的

世界保健機関（World Health Organization: WHO）は、うつ病が 2020 年には日常において健康な生活を障害する疾患の上位にあがると予測している（WHO, 2010）。わが国でも「うつ病」は深刻な社会問題となっており、毎年 3 万人近い自殺者のうち、少なくとも半数は、その直前はうつ状態である。経済損失の観点から検討すると、我が国のうつ病の疾病総費用は 2 兆円にもものぼると推定されており、直接費用よりも間接費用の占める割合がはるかに大きい。間接費用の半分以上を占める罹病費用は欠勤による生産性の低下（absenteeism）と勤務中の生産性の低下（presenteeism）から構成されており、合計で 9200 億円と推定されている（Sado et al, 2011）。また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。

このような社会背景があるため、休業中のうつ病勤労者がリワーク（return to work）し、再休職することなく、生産性を十分に発揮できるような介入方法を確立することは非常に重要である。さらに、我々は、復職前の戸外での活動時間が短い人の方が、復職後に再休業に至りやすいことを報告（Morita et al, 2016）しており、復職前の活動量が重要であることが示唆される。また、気分障害においても、統合失調症などと同様に認知機能障害の存在が言われており、寛解期においても障害が残存していることが報告されている（Nakano et al, 2008）。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)。

これらのことから、我々は休職中のうつ病勤労者を対象として、復帰前の時期に運動療法を継続して行うことで、再休業を減らし就労を成功させることができるかについて検討を行った。また併せて、社会機能に関連のある認知機能の評価も行った。

B. 研究方法

対象者は現在休職中で、DSM-IV-TR の診断基準によって、大うつ病性障害(うつ病)と診断された患者で当院外来通院中の患者である。対象者は 17 項目ハミルトンうつ評価尺度(HAM-D)で 13 点以下までうつ状態は改善しており、労作性狭心症などの心疾患や整形疾患を有さない者とした。本研究は産業医科大学倫理委員会で承認を得ており、対象者からは書面で同意を得た。

エントリー時に、運動介入群と通常治療群の 2 群に封筒法を用いて無作為に割り付けた。ここでの通常治療とは主治医による薬物療法と精神療法のことである。運動介入群には、通常治療に加え、運動療法を上乗せする。通常治療群には、通常治療のみを行った。運動療法の内容は最大下多段階ステップテストを自覚的運動強度から中強度相当で行うこととした。ステップ台を貸し出し、自宅において 1 日合計 60 分(4 回までの分割可)以上、週に 3 回、1 か月以上の計 13 回以上の介入を行った。運動は復職が決定するまで継続するよう指示し、トレーニングを確認するために生活記録日誌の記載を行い、2 週間に一回の外来通院時に確認し運動促進を定期的に行った。2 週間の平均で 75%以下の達成時間の患者は運動介入群を脱落とすることとした。

両群ともにエントリー時と復職時にアクチグラフによる活動量の測定と睡眠効率の測定、精神症状の評価、認知機能検査を行った。認知機能検査の内容は、N-back 課題によるワーキ

ングメモリの評価と CPT (Continuous Performance Test) 課題による注意の評価、ロンドン塔 (Tower of London) 課題による遂行機能の評価を行った。復職後に再休職に至るまでの復職継続日数を 365 日までのフォローアップを行った。解析は通常治療群と運動介入群間の比較には正規分布している場合には t 検定を用い、正規分布していない場合には Mann-Whitney U 検定を用いた。また同一群内での変化の解析では paired-t 検定を行った。復職の継続日数についての解析は Kaplan-Meier 法による生存分析を行った。

C. 研究結果

(1) 患者背景

休職中のうつ病勤労者 25 名がエントリーし、封筒法による無作為割り付けによって 12 名が通常治療群に、13 名が運動介入群に割り付けられた。そのうちの 21 名の復職が決定し、実際に復職を行った。復職を行った 21 名のうち通常治療群が 9 名、運動介入群が 12 名であった(Fig1)。運動介入群の運動コンプライアンスを理由とする脱落はなかった。現時点での復職率は全体で 84%の復職率、通常治療群では 66.7%、運動介入群では 91%であった。解析を行った 21 名の背景を示す。年齢は 45.8 ± 7.9 (SD) 歳、性別は男女比 17:4 と男性が多かった。教育年数 14.9 ± 2.2 (SD) 年、休職中の会社への勤労年数 19.7 ± 10.5 (SD) 年、これまでの転職回数 1.2 ± 1.4 (SD) 回、過去の休職回数 1.6 ± 0.5 (SD) 回であった。HAM-D は 9.4 ± 3.8 (SD) 点と閾値下のうつ状態まで回復はしているものの活動性の低下や易疲労感、睡眠障害、不安症状が残存している患者であった。通常治療群の背景は、年齢 48.7 ± 7.1 (SD) 歳、性別は男女比 8:1、教育年数 14.9 ± 2.9 (SD) 年、勤労年数 21.7 ± 11.9 (SD) 年、転職回数 1.0 ± 1.2 (SD) 回、過去の休職回数 1.6 ± 0.5 (SD) 回、HAM-D は 9.0 ± 4.3 (SD) 点であった。一

方、運動介入群の背景は、年齢 43.9 ± 8.2 (SD) 歳、性別は男女比 9:3、教育年数 15.4 ± 2.0 (SD) 年、勤労年数 18.7 ± 9.1 (SD) 年、転職回数 1.5 ± 0.5 (SD) 回、過去の休職回数 1.5 ± 0.5 (SD) 回、介入前の HAM-D は 9.6 ± 3.4 (SD) 点であった。通常治療群と運動介入群の背景因子に有意な差はなかった (Table1)。

Fig1

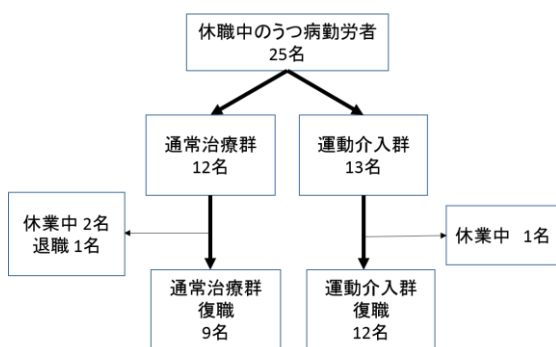


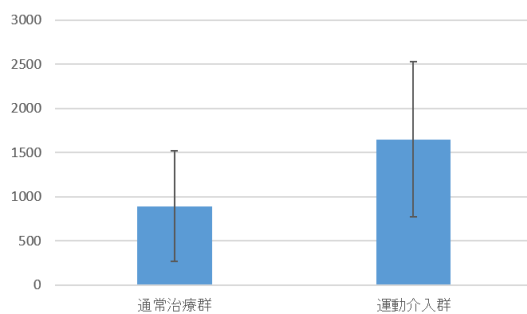
Table1 通常治療群と運動介入群の背景因子

	通常治療群	運動介入群	P値
年齢	48.7 ± 7.1	43.9 ± 8.2	.171
性別(男性/女性)	8/1	9/3	.652
教育年数	14.9 ± 2.9	15.4 ± 2.0	.655
勤労年数	21.7 ± 11.9	18.7 ± 9.1	.534
転職回数	1.0 ± 1.2	1.2 ± 1.5	.771
過去の休職回数	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.5	.966
介入時のHAM-D	9.0 ± 4.3	9.6 ± 3.4	.698

(2) 活動量

通常治療群は 894.7 ± 625.9 (SD) kcal、運動介入群は 1651.3 ± 873.9 (SD) kcal で有意に活動量が多い傾向 (.064) であった (Fig2)。

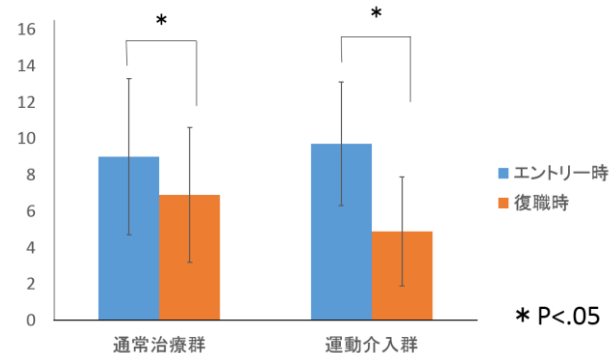
Fig 2 復職時の1日の消費カロリー



(3) 精神症状評価

通常治療群と運動介入群でエントリー時、復職時の HAM-D に有意な差はなく、復職時の HAM-D はエントリー時と比べ、通常治療群 6.9 ± 3.7 、運動介入群 4.9 ± 3.0 点とともに寛解レベルまで有意に改善していた (Fig 3)。

Fig 3 HAM-D スコアの変化



うつ病治療における運動療法単独の効果について、うつ病患者を対象に運動療法と無治療もしくは対照介入試験によるメタ解析の結果では、運動療法がうつ症状の改善効果は中程度で ($n=1356$, 35RCT, SMD -0.62 CI $-0.81 \sim -0.42$)、薬物療法や心理療法と同等の効果があると報告 (Cooney et al, 2013) している。つまり、うつ病患者に対して運動療法単独でもうつ症状の改善が期待できることを示唆している。さらに、抗うつ薬治療に運動療法の上乗せによる効果についての研究は、いくつか報告がある。うつ病患者を対象に抗うつ薬と運動療法併用での治療を行った RCT では効果が得られなか

ったという報告 (Blumenthal et al, 1999) もあるが、抗うつ薬で症状改善が不十分なうつ病患者を対象に行った試験 (Trivedi et al, 2011) やいくつかのオープン試験や RCT でうつ症状が改善することが報告 (Cerda et al, 2011, Gioia et al, 2014) されており、抗うつ薬治療への運動療法の上乗せの有効性も期待されている。今後は症例数を増やし、両群間の症状改善の変化の大きさや症状改善に要する期間などについても検討を行って行きたい。

(4) 睡眠効率と眠剤の量

アクチグラフを用いて睡眠効率を評価した。エントリー時の睡眠効率には通常治療群と運動介入群間に有意差は見られなかった。運動介入群では睡眠効率は有意に改善していた ($p=.008$) が、通常治療群ではエントリー時も復職時も同等で有意な変化は見られなかった (Fig 4)。また、うつ病の治療ではベンゾジアゼピンを中心とした睡眠薬を使用することが多い。使用しているベンゾジアゼピン系睡眠薬 (BZ 系睡眠薬) と非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (非 BZ 系睡眠薬) をジアゼパム換算し、復職時の時の量とエントリー時の量の差を通常治療群と運動介入群で比較検討した。通常治療群に比べ、運動介入群では有意に BZ 系と非 BZ 系睡眠薬の使用量が減少していた ($p=.007$) (Fig 5)。

Fig 4 エントリー時、復職時の睡眠効率の変化

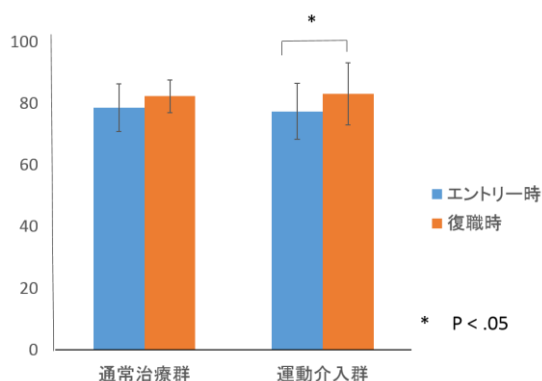
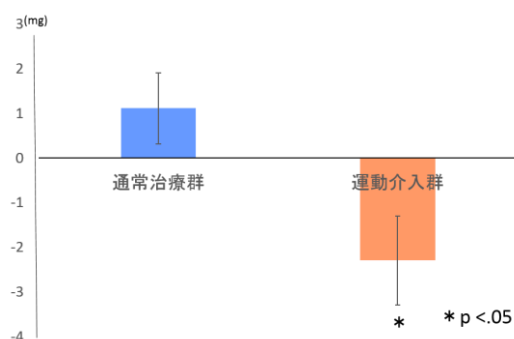


Fig 5 BZ 系・非 BZ 系睡眠薬使用量の変化



うつ病では 80~85%の患者で不眠を認め、入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒、熟眠障害など多彩であり、治療上も重要な症状の一つである。寛解後も睡眠障害が持続する場合があります、再発の危険因子となり得る。勤労者の睡眠障害の有無は欠勤と関連があるという報告 (Lallukka T et al, 2014) や睡眠障害は長期休業の予測因子であるという報告 (Akerstedt et al, 2007)、睡眠障害により引き起こされる症状に職場での集中力低下やミスの増加、職業不全が挙げられており (American Academy of sleep medicine, 2005)、睡眠障害は再休業や生産性の低下の観点からは重要な項目である。また、BZ 服用についての交通事故とのメタ解析では一定用量以上では事故率が有意に高くなる (Thomas et al, 1998) といった認知機能や過鎮静などとの関連も指摘されているため、使用は最低必要用量で最短期間とすることがすすめられている (Buysse, 2013)。今回の結果では運動介入群では通常治療群に比べ、BZ 系・非 BZ 系睡眠薬の量は減ったにもかかわらず、睡眠効率は改善しており、睡眠に対する効果が示唆された。

(5) 認知機能

各認知機能検査のエントリー時の両群間で差はなく、障害の程度は同等であった (table 2)。一方、復職時には両群間で一部の認知機能領域で差異が生じた。N-back 課題によるワーキン

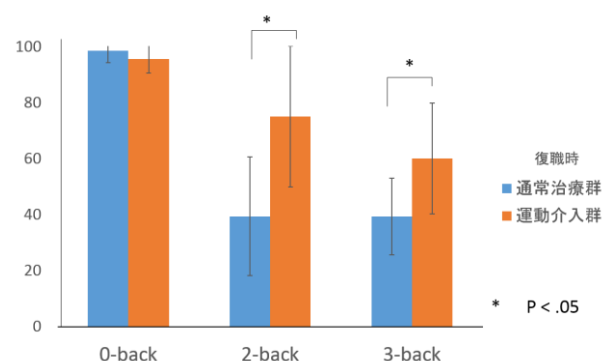
グメモリの評価では、復職時には 0-back 課題は両群で同等であったが、通常治療群に比べ運動介入群の方が 2-back 課題 ($p=.006$) と 3-back 課題 ($p=.024$) で正答率は有意に良く、つまり、ワーキングメモリの障害が有意に少なかった (Fig 6)。CPT 課題による注意の評価では、復職時に両群間で正答率に有意な差は認めなかった。Tower of London による遂行機能の評価においても同様で復職時に両群間での遂行機能に有意な差は認めず同等であった。

認知症や認知機能障害者を対象としたメタ解析では、身体トレーニングは認知機能を高めると結論づけている (Heyn et al, 2004)。また、うつ病患者で症状改善後も残存している可能性が多く指摘されているのは遂行機能の領域である。遂行機能とは論理的に考え、計画し、問題を解決、実行する能力であり、就労場面においては非常に重要な機能である。軽い運動を行うだけでも遂行機能に効果があるという報告 (Byun et al, 2014) もなされており、遂行機能領域への運動療法の効果が得られるのではないかと期待していた。しかし、今回の結果では運動介入による遂行機能領域への有効性は明らかとはならなかった。ワーキングメモリは、短期的・一時的な記憶のことだが、実際日常生活や仕事を行う上で非常に頻繁に用いられている記憶機能である。運動とワーキングメモリとの関係についての先行研究は非常に少ないが、今回の結果を踏まえると運動介入によりワーキングメモリの障害が改善する可能性がある。

Table 2 エントリー時の認知機能検査

認知機能検査	エントリー時		P値	
	通常治療群	運動介入群		
N-back課題	0-back (%)	84 ± 26	94.8 ± 3.5	.134
	2-back (%)	54 ± 29.0	55 ± 21.9	.945
	3-back (%)	42 ± 15.2	47.5 ± 16.0	.553
CPT課題 (%)	64.7 ± 21.9	75.4 ± 20.5	.389	
Tower of London (Z-score)	-0.33 ± 1.45	0.44 ± 0.91	.264	

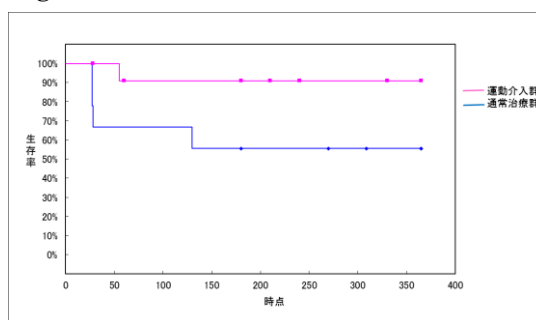
Fig 6 復職時の N-back 課題



(6) 復職の継続率

メインアウトカムである運動介入が復職を成功させるのかについて検討を行った。復職は復職することがゴールではなく、継続し、職場で十分な生産性を発揮することが重要である。今回、フォローアップ中の患者をその時点までの日数の打ち切りとして扱い、Kaplan-Meier 法による生存分析を行った。運動介入群の方が通常治療群よりも就労の継続日数が有意に継続できている傾向を示した (Fig 7)。一年後の就労継続率では両群間で差は認めなかったが ($p=.054$)、復職 1 か月以内の脱落は運動介入群で有意に少なかった ($p=.037$)。

Fig 7 運動介入群と通常治療群の就労継続率



症例数のさらなる蓄積を行い、検討する必要があるが、運動介入によって復職早期の再休職を防げる可能性が示された。運動介入が復職継続率をあげ、再休職を減らす可能性はあると考える。なぜ運動介入で再休職者が減るのかについてはさまざまな要因が関与すると思うが、

少なくとも復職時の精神症状は両群ともに同等であったため、通常治療群が精神状態の悪い状態で復職を行っていた可能性は少ないと考えられる。今回の結果を踏まえると、運動介入と復職時までの継続する運動習慣によって、睡眠効率の改善に加え、認知機能の中のワーキングメモリ領域は通常治療群よりも良い状況で復職を行うことができることが明らかとなった。これらの要因が相互に作用し、復職早期の再休職を減らすことにつながった可能性があると思われる。

D. 考察

E. 結論

うつ病勤労者の復職継続率を高める取り組みとして運動療法の併用療法が有効である可能性が本研究で示唆された。また運動療法を併用することで認知機能改善効果が期待され、職域における作業パフォーマンスが向上する可能性がある。その背景には、運動療法自体の認知機能改善効果もしくは、運動療法が睡眠に対してよい影響を与えたことによる睡眠薬処方量の減少が寄与しているのかもしれない。それらの認知機能や社会機能改善効果が高まることで、復職継続率が高まるのかもしれない。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1) 香月あすか, 堀輝, 菅健太郎, 中村純:

運動療法を併用することで就労が可能であったうつ病患者の一例

第 12 回スポーツ精神医学会 鹿児島

2) 香月あすか, 堀輝, 柴田裕香, 西井重超, 菅健太郎, 中村純

復職決定時におけるうつ病患者の認知機能～健常勤労者との比較～

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
Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Hori H, Igata R, Konishi Y	Influence of fluvoxamine on plasma interleukin-6 or clinical improvement in patients with major depressive disorder	Neuropsychiatric Disease and Treatment	13	437-441	2017
Suga K, Hori H, Katsuki A, Ohashi M, Tezuka T, Matsuo M, Nakamura T, Yoshimura R	The Contactless Vital Sensing System Precisely Reflects R-R Interval in Electrocardiograms of Healthy Subjects	PACE	00	1-2	2017
Ikeda M, Takahashi K, Kamatani Y, Okahisa Y, Kunugi H, Mori N, Sasaki T, Ohmori T, Okamoto Y, Kawasaki H, Shimodera S, Kato T, Yoneda H, Yoshimura R, Iyo M, Matsuda K	A genome-wide association study identifies two novel susceptibility loci and trans population polygenicity associated with bipolar disorder	Molecular Psychiatry	00	1-9	2017
Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Igata R, Konishi Y, Hori H	Can Plasma Level of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol Predict the Response for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor and Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor in Major Depressive Disorder?	Journal of Depression and Anxiety	6(2)		2017
吉村 玲児	他の医学的疾患による抑うつ障害	精神医学症候群 (第2版) I	37	526-528	2017
Yoshimura R	Plasma interleukin 6 Predicts Response to Serotonin Noradrenaline Reuptake inhibitors in Major Depressive Disorder	Biomarkers Journal	3	1-3	2017

Igata R, Katsuki A, Kakeda S, Watanabe K, Igata N, Hori H, Konishi Y, Atake K, Kawasaki Y, Korogi Y, Yoshimura R	PCLO rs2522833-mediated gray matter volume reduction in patients with drug-naive, first-episode major depressive disorder	Transl Psychiatry	7	1-6	2017
玉崎愛美、堀輝、松元知美、梅津舞子、手銭宏文、吉村玲児、中村純	うつ状態勤労者の復職支援を目的とした集団精神療法の効果	精神医学	59(2)	139-145	2017
吉村 玲児	向精神薬の就労に対する影響	Modern Physician	36(1)	63-65	2016
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.	JOEM	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 & Anxiety	5		2016
Ueda I, Kakeda S, Watanabe K, Yoshimura R, Kishi T, Abe O, Ide S, Moriya J, Katsuki A, Hori H, Iwata N, Nakamura J, Korogi Y	Relationship between G1287A of the NET Gene Polymorphisms and Brain Volume in Major Depressive Disorder :A Voxel-Based MRI Study	PLOS ONE	11		2016

吉村 玲児	うつ病：客観的バイオマーカーの視点	月刊臨床と研究	93(5)	17-20	2016
Yoshimura R , Atake K, Hori H, Katsuki A	Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level, Plasma 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol Level in Major Depressed Patients with Paroxetine Monotherapy	Journal of Depression & Anxiety	5(3)		2016
久保 隆光 山名 正人 吉村 玲児	抗うつ薬の副作用－臨床で特に問題となるものについて－	最新医学	71	135-141	2016
吉村 玲児	インターロイキン-6と大うつ病：治療反応性との関連を含めて	生体の科学	67(5)	482-483	2016
Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Nakamura J	Does subjective sleep quality improve by a walking intervention? A real-world study in a Japanese workplace	BMJ Open		1-5	2016
X Liu, Watanabe K, Kakeda S, Yoshimura R, Abe O, Ide S, Hayashi K, Katsuki A, Umene-Nakano W, Watanabe R, Ueda I, Nakamura J, Korogi Y	Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naive patients with major depressive disorder: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics	The British Journal of Psychiatry	208	585-590	2016
吉村 玲児	うつ病患者の不眠への対応	臨床精神薬理	19(1)	29-32	2016