

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26年度～28年度 総合研究報告書

研究代表者 吉村 玲児

平成29(2017)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」に関する研究

実証科学的産業精神医学の実践	1
吉村 玲児	
大うつ病患者での BDNF, proBDNF の血清濃度からの再発予測	3
H28 年度 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	7
H28 年度 吉村 玲児 ・ 研究協力者：井形 亮平	
認知機能や運転機能に関するカフェインの影響	10
H28 年度 吉村 玲児 ・ 研究協力者：小西 勇輝	
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	13
H27年度 吉村 玲児	
うつ病患者におけるカテコールアミンと脳由来神経栄養因子	16
H26年度 吉村 玲児	
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	18
H27年度 中村 純	
うつ病患者における脳由来神経栄養因子 (BDNF) とその前駆体 (proBDNF)	21
H26年度 中村 純	
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	24
H28 年度 興梠 征典	
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	27
H27年度 興梠 征典	
大うつ病性障害における脳皮質厚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	29
H26年度 興梠 征典	

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	32
H28 年度 掛田 伸吾	
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	35
H27年度 掛田 伸吾	
うつ病患者における灰白質体積の変化：BDNF遺伝子 Val166Met多型との関連性	38
H26年度 掛田 伸吾	
休職中のうつ病勤労者の復職継続要因の検討	41
H28 年度 堀 輝	
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	43
H27 年度 堀 輝 ・ 研究協力者：香月 あすか	
復職時の運動療法の負荷療法の復職継続率に対する影響	46
H26 年度 堀 輝 ・ 研究協力者：香月 あすか・柴田 裕香	
うつ病患者の社会復帰への運動の効果の検討	49
H28 年度 香月 あすか	
 Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表	 54
 Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷	 62

労災疾病臨床研究事業補助金

総合研究報告書

実証科学的産業精神医学の実践

研究代表者 吉村 玲児 産業医科大学精神医学 教授

研究分担者

中村 純 産業医科大学 精神医学・名誉教授
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
香月あすか 産業医科大学 精神医学・助教

ヒトの行動や意思決定は、情動（知覚・身体感覚）を通して感情（快・不快）に影響されるのである。ヒトは合理的な動物ではない。とアントニオ・ダマシオやジョセフ・ルードーは述べている。我々は自分が合理的であり、それに従って行動していると考えている。しかし、近年の脳科学の進歩は、この願望が的外れである事を明らかにしつつある。ダマシオの提唱するソマティックマーカー仮説では、まず外部刺激が知覚・身体感覚（動悸や呼吸困難感）を惹起する。その信号が前頭葉の腹内側前頭前野を介して、意思決定を可能にする。この仮説では知覚・身体反応が惹起され脳に信号が送られる経路（身体ループ）と同時に、脳内で身体反応をシミュレーションする経路（as if; あたかも身体ループ）が存在すると考える。具体的神経基盤として、生得的あるいは条件づけで学習による情動刺激による身体反応の喚起には扁桃体の関与が、思考や記憶を介する情動的な身体反応の喚起には腹内側前頭前野の関与を想定する。さらには、あたかもループでの脳内シミュレーションには体性感覚野の関与を想定する。換言すれば、外部刺激は身体反応を介する事により、脳内シグナルにも働きかけている可能性があるということである。従ってこの身体反応を反映する要素として、抹消バイオマーカーを捉えることはある意味合理的かも知れない。

産業精神医学とバイオマーカー

我々は先行研究で精神的ストレスと末梢バイオマーカーの関連を検討した。ノルアドレナリンの代謝産物である 3-

methoxy-4-phenylglycol (MHPG), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukin-6 (IL6) の血清中濃度と精神的ストレスとは強い相関が認められた。

すなわち、精神的ストレスが大きいと血清 MHPG、IL6 が高値を示し、血清 BDNF が低値を示した。これらは、うつ状態・うつ病でも変化する (state markers)。精神的ストレスにより、交感神経やノルアドレナリン神経が活性化することで、MHPG や IL6 が上昇する。この過度の活性化状態の持続は脳内の最も重要な神経栄養因子の一つである BDNF の産生や分泌を低下させる。BDNF は脳内の神経可塑性や神経新生と強く関連する。実際、うつ病患者の海馬は健常者と比較して眼窩前頭皮質、島、帯状皮質、海馬が有意に委縮している。神経可塑性や神経新生を強力に障害するコルチゾール濃度と眼窩前頭皮質厚には有意に負の相関があることを我々は証明した。

産業精神医学と個性

2015 年 12 月からストレスチェック制度が施行された。職場のメンタルヘルスへの関心は非常に高まっているが、残念ながら実証科学的な研究は十分に行われているとは言い難い。疫学的な研究では、仕事の重圧、不当な評価、職場内での差別などの要因がうつ状態を引き起こす危険因子として抽出されている。しかし、これらの要因がどのような機序でうつ状態を引き起こすのかは全く明らかになってはいない。職場のメンタルヘルスを考えるにあたり個人の特性に注目することは重要である。同じ負荷を受けても、通常その反応は個人個人異なる。我々は、精神的なストレスへの脆弱性が高いと言われる神経症傾向 (ニューロチシズム傾向) に焦点をあてた。ニューロチシズム傾向とは、以下に特徴づけられる。1) 苦悩や不安感を抱

きやすい。2) 他者への嫉妬心が非常に強い。3) 周囲からの批判に弱い (傷つきやすい)。4) 自己愛が強い。5) 気分のムラが大きい。このニューロチシズム傾向は遺伝的な関与が大きいと考えられている。さらには、この気質はうつ病発症のしやすさと強い関連も示唆されている。我々の検討結果からは、ニューロチシズム傾向を有する者では、脳内 GABA 濃度が低下していること、脳の各領域間の神経のコネクションも異なっていることを我々は明らかにした。

実証科学的メンタルヘルスの実践を目指して

疫学的研究のメンタルヘルスへの寄与は大きい。質問紙やアンケート用紙から得られる自己報告に基づく結果解析のみに依存するメンタルヘルス研究から我々は一歩先に踏み出す時期に来ている。筆者は今後のメンタルヘルス研究は BIG DATA と人工知能 (AI) の活用が大きな鍵を握ると考えている。我々個人の情報 (それは、単にアンケート結果から得られるものだけではなく、遺伝子情報、タンパク質情報、バイオマーカー情報、脳画像情報なども含む) から成る貴重な BIG DATA を最大限に利用することが求められる。そのためには、AI の活用が必要不可欠である。その結果を医師や患者 (あるいは勤労者) に上手に feedback する。すでに癌の診断や治療の分野ではこのプロセスの実践が行われている。AI は個人のメンタルヘルス問題やその対応を人間が行うよりも精緻にかつ瞬時に明らかにするであろう。その時に、その有益な情報を勤労者に伝え

て、個人の認知や感情、行動に変化をもたらす作業を援助する事が医師や産業医の役目である。3年間に我々が達成した具体的成果や業績に関しては、それぞれの章を参考にされたい。

吉村 玲児

807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

(tel) 093-691-7253

(fax) 093-692-4894

(email) yoshi621@med.uoeh-u.ac.jp

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

「大うつ病患者での BDNF, proBDNF の血清濃度からの再発予測」に関する研究

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)

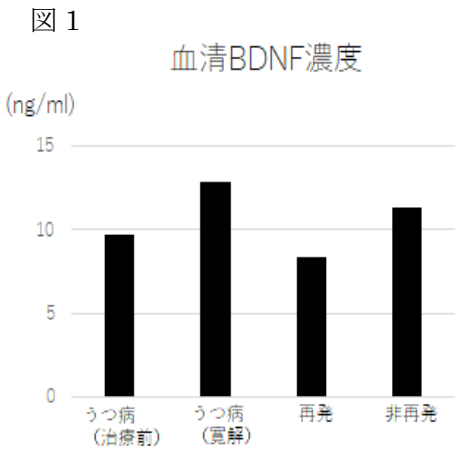


表 1

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

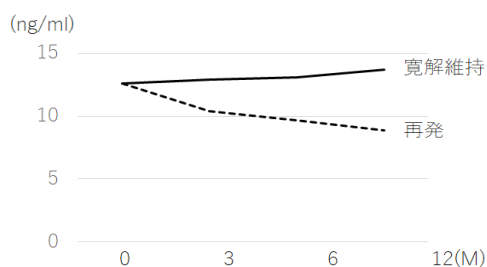


図 3
血清proBDNF濃度の推移

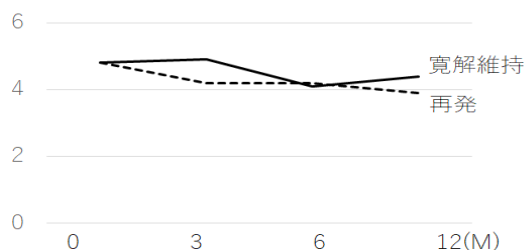
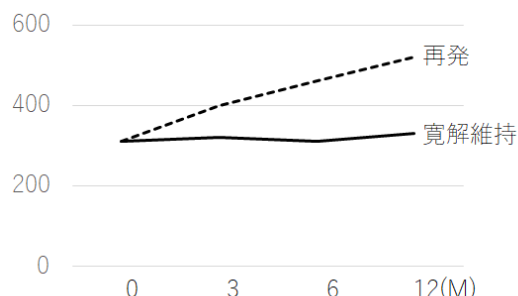


図 4
血清IL6濃度の推移



(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

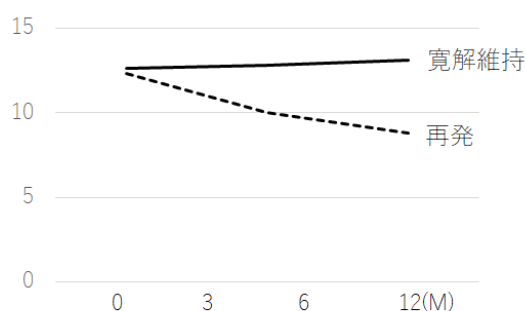


図 6

血清proBDNF濃度の推移

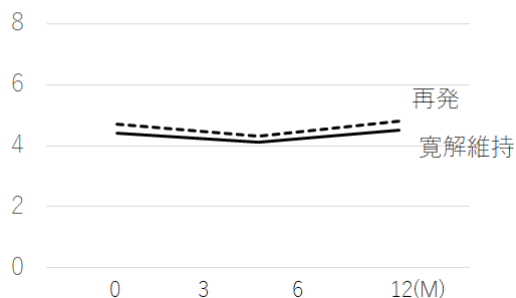
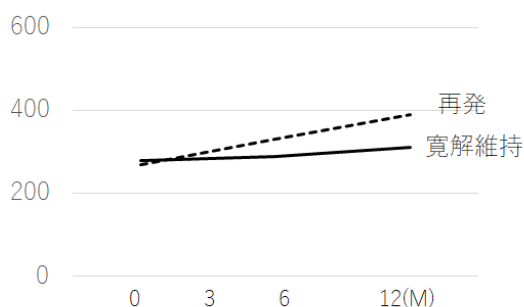


図 7

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（126%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 PCL0 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、PCL0 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。PCL0 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 PCL0 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。PCL0 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。

PCL0 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、PCL0 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 PCL0 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。

2. 学会発表

なし

F. 健康危険情報

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

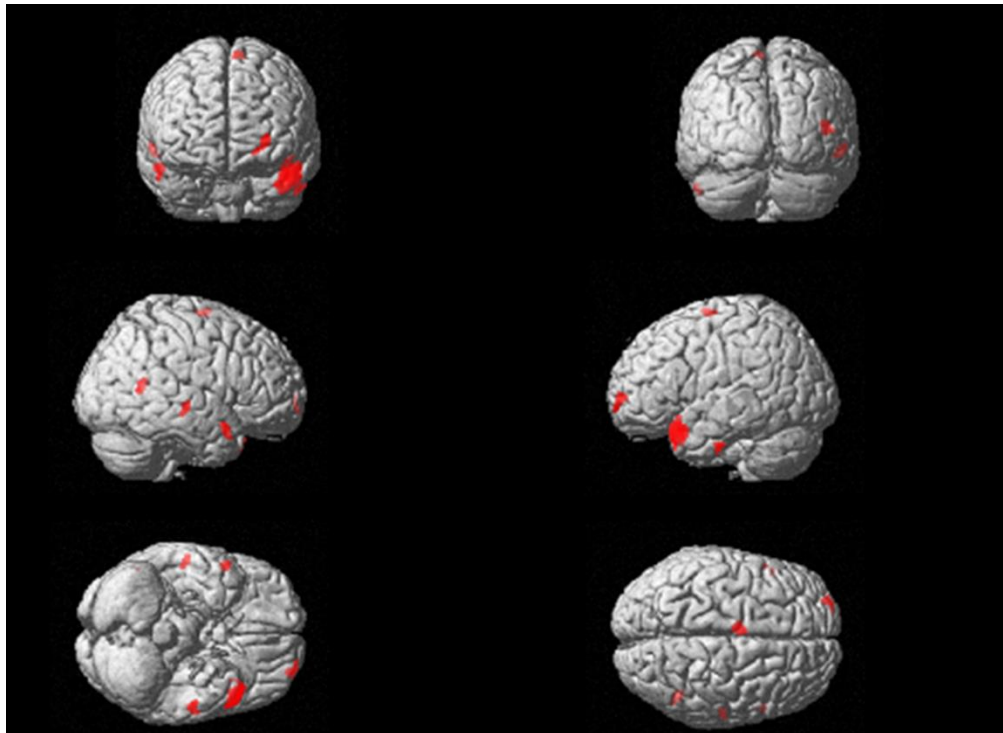
Translational Psychiatry に投稿し、
accept となった。現在、Publish 待ち

2. 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

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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)

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

日本臨床精神神経薬理学会. 2016

(2016. 11. 17-18)

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 27 年度労災疾病臨床研究事業補助金

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
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

中村 純	産業医科大学	精神医学・名誉教授
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

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に

低い点数になるように記入、その反対に仕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（バイオリジカルマーカー）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。

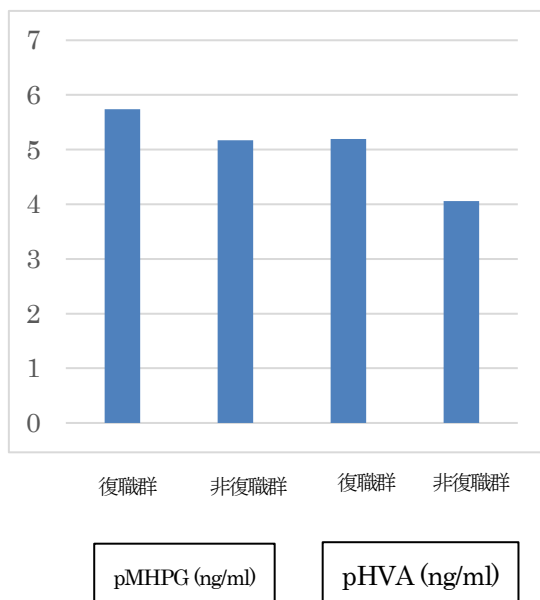
B. 研究方法

175 例のうつ病性障害(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。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)

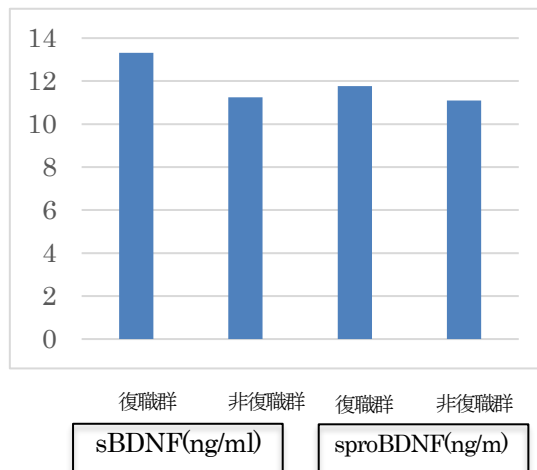
(図 1)



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はないか。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。^{図1}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リ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.

3) 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 Jan.

4) 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

5) 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

6) 吉村玲児：向精神薬の就労に対する影響 Modern Physician, 36(1):63-65, 2016

H. 知的財産権の出版・登録状況 なし

平成 26 年度労災疾病臨床研究事業補助金

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
うつ病患者におけるカテコールアミン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・准教授

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、MHPG や HVA の血中濃度が平均値より偏倚している症例では BDNF 濃度が低値であるという結果を得た。うつ状態の時のカテコールアミンの変動は防御反応あるいは回復力（レジリエンス）と関連しているかも知れない。

研究分担者

中村 純	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	・助教

A. 研究目的

日本人の約 10% が生涯の内うつ病を発症する。うつ病を一旦発症した場合、その後 10 年間の内 25% の期間はうつ状態あるいは閾値下うつ状態に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 15 兆円である。今年度からストレスチェック制度が導入されるが、その項目には全くバイオマーカーが組み込まれておらず、患者の主観性のみに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あ

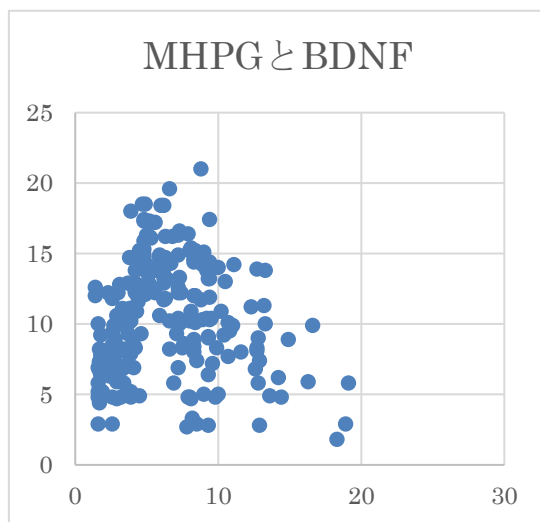
るとの仮説を検討する事が本研究の目的である。

B. 研究方法

219 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: 81/138, Age: 42 ± 19 yr) を対象にして、採血を行い電気検出器付高速液体クロマトグラフィーで 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。

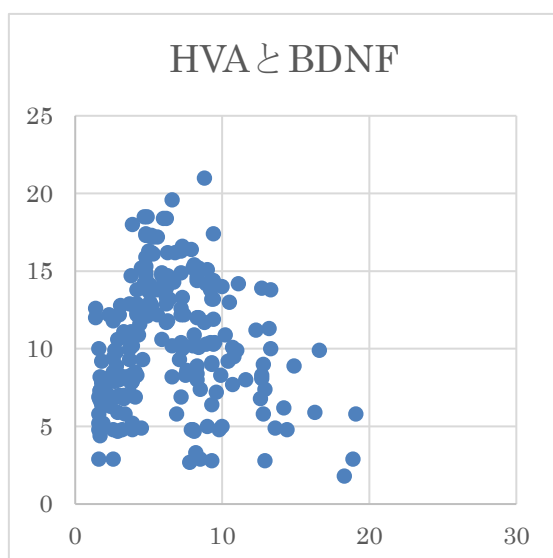
C. 研究結果

MHPG, HVA 濃度は平均値から偏倚するほど BDNF 濃度は低値を示していた。(図 1)(図 2)。



縦軸 : MHPG 濃度(ng/ml),

横軸 : BDNF(ng/ml)



縦軸:HVA 濃度(ng/ml), 横軸:BDNF(ng/ml)

D. 考察

我々は大うつ病性障害を MHPG, HVA が高い不安焦燥型うつ病と MHPG, HVA が低い精神運動制止うつ病の分類が出来る事を提示した。今回の結果は、両タイプのうつ病でも共に BDNF は低下しており、さらにうつ状態の程度との有意な関連を示していた(つまり、うつ状態は強い程、BDNF は低値を示す)。

E. 結論

MHPG, HVA, BDNF の血中濃度測定は精神的ストレスやうつ状態の指標となる。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Atake K, Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Nakamura J. Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and the clinical responses to duloxetine treatment or plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatry Dis Treat* 2015 Apr 3;11:967-74. doi: 10.2147/NDT.S80953. eCollection 2015.

Hatano M, Ikeda M, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Esaki K, Umene-Nakano W, Yoshimura R, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N. No support for replication of the genetic variants identified by a recent mega-analysis of the treatment response to antidepressants. *J Hum Genet* 2015 Mar 5. doi: 10.1038/jhg.2015.21. [Epub ahead of print]

H. 知的財産権の出版・登録状況 なし

平成 27 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
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。

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、昇進を狙うなど、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上に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。

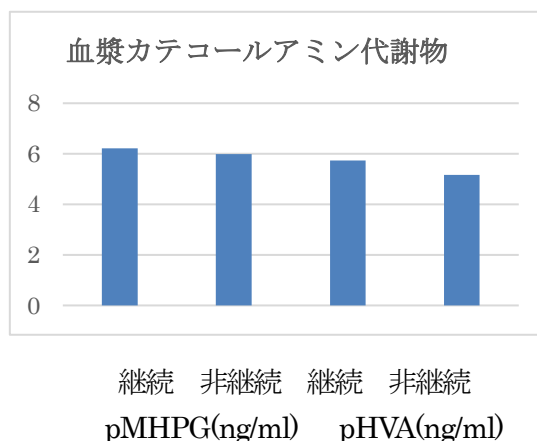
C. 研究結果

- (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者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。
- (6) HAMD17 得点と血漿 HVA 濃度に相関はなかった。
- (7) 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)
- (8) 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)

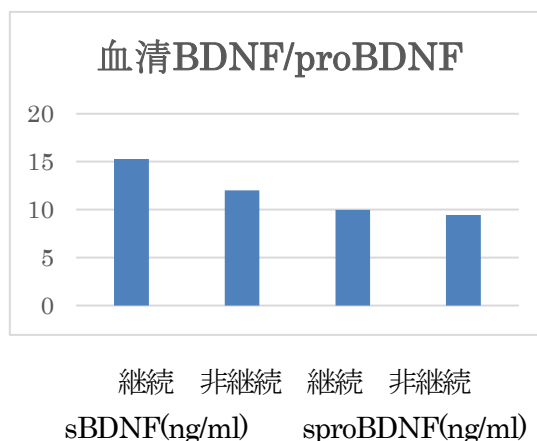
(9) 血清 BDNF 濃度と HAMD17 得点に相関はなかった。

(10) 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をアウトカムとした場合には、ド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パミン神経系が大きく寄与するが、その持続はド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

- 1)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
- 2)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
- 3)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.

H. 知的財産権の出版・登録状況 なし

平成 26 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
うつ病患者における脳由来神経栄養因子 (BDNF) とその前駆体 (proBDNF)

研究分担者 中村 純 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 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)の血中濃度とその前駆体である(proBDNF)を検討した。その結果、MDD 患者では HC 群と比較して血清 BDNF 濃度が低下していたが、血清 proBDNF 濃度に差はなかった。

A. 研究目的

脳由来神経栄養因子は神経可塑性(BDNF)に関与する重要な分子の一つである。BDNF は血液脳関門を通過する。うつ病では血小板および脳内からの BDNF 分泌が低下しており、健常者と比較して有意に血中(血漿・血清)BDNF 濃度が低値である。BDNF はその前駆物質である proBDNF から合成されるが、proBDNF もまた生理活性を有する。すなわち、BDNF が TrkB 受容体に結合してシナプス可塑性に関与するのに対して、proBDNF は P75 受容体に結合して神経細胞死(アポトーシス)に関与する。すなわち、BDNF と proBDNF は神経に対して全く逆の作用をする(陰陽仮説)。本研究では、うつ病患者の proBDNF, BDNF の血清濃度を比較した。さらに、SSRI 単剤治療による治療の BDNF, proBDNF 影響も検討した。

B. 研究方法

88 例の DSM-IV-TR で大うつ病性障害(MDD)の診断基準を満たす drug-naïve 患者

(M/F: 39/49, Age<mean±s.d.: 34±17 yr)と 108 例の健常対象者(HC)(M/F: 42/66, Age<mean±s.d.: 38±19 yr)である。抑うつ状態の症状評価にはハミルトンうつ病評価尺度(17 項目)(HAM-D17)を用いた。全例抗うつ薬単剤治療が行われた。投与された薬物は fluvoxamine 32 例、paroxetine 26 例、milnacipran 10 例、sertraline 10 例、duloxetine 10 例であった。**血清 BDNF, proBDNF 測定**: ELISA 法にて行った。BDNF は ELISA kit (SK00572-06, Adipo Bioscience, Santa Clara, CA, USA)、proBDNF は ELISA kit (SK00572-01, Adipo Bioscience, Santa Clara, CA, USA)を用いた。測定は duplicate で行い平均値を求めた。**統計解析**: 2 群間のパラメーター比較には student's t-test、2 群間のパラメーター相関検定には Pearson's correlation、血清 BDNF, proBDNF の時間経過による変化の検定には one-way ANOVA 法を用いた。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、被験者からは文書による同意を得た。

C. 研究結果

(1)血清 BDNF 濃度は両群とも全例で測定することが出来た。血清 proBDNF 濃度は MDD 群で 72/88 例(49%)、HC 群で 93/108 例(63%)で測定することが出来た。(2)血清 BDNF 濃度は MDD 群では HC 群と比較して有意に低値であった。(HC 群: 12881 ± 5878 pg/ml, MDD 群: 8081 ± 3886 pg/ml, $t=3.287$, $p=0.0024$, $1-\beta=87.3\%$) (2)血清 proBDNF 濃度は 2 群間で差はなかった。(MDD 群: 1876 ± 568 pg/ml, HC 群: 1743 ± 503 pg/ml, $t=-0.979$, $p=0.833$) (3)baseline の HAMD17 得点と血清 BDNF 濃度には負の相関傾向があった。(r=-1.837, $p=0.073$)。 (4)baseline の HAMD17 得点と血清 proBDNF 濃度は関連がなかった。(r=0.092, $p=0.421$)。 (5)baseline proBDNF/BDNF は MDD 群 HC 群に差はなかった。(MDD 群: 0.242 ± 0.074 , HC 群: 0.2141 ± 0.1090 , $t=1.1934$, $p=0.2330$) (6)MDD 群では baseline proBDNF/BDNF と HAMD17 得点には関連がなかった。(r=-0.130, $p=0.190$) (7)MDD 群では fluvoxamine 投与後(平均最大投与量: 103 ± 38 mg/d)により 25/51 例(51%)が 4 週間までに反応した。(HAMD17 得点で 50%以上の改善) (8)fluvoxamine 反応群と非反応群(HAMD17 得点で 50%未満の改善)で baseline proBDNF($t=0.090$, $p=0.336$)と BDNF 濃度($t=-0.084$, $p=0.730$)に差はなかった。 (9)fluvoxamine 投与前、投与 2 週間後、投与 4 週間後の血清 BDNF 濃度($F=0.579$, $p=0.561$)および proBDNF 濃度($F=2.580$, $p=0.080$)に差は認められなかった。 (10)4 週間後の fluvoxamine 濃度と血清 BDNF 濃度変化(r=0.117, $p=0.691$)および proBDNF/BDNF(r=0.211, $p=1.514$)に関連がなかった。

D. 考察

今回の研究結果は MDD 患者では、HC と比較して血中(血清・血漿) BDNF 濃度が低下しているという我々の先行研究やメタ解析結果を再確認した。MDD では、血中(血清・血漿) BDNF 濃度が低下していることは、うつ病の biological marker (state marker) として確実であるが一方、血中 BDNF はその特異度の低さに問題がある。血清 proBDNF 濃度は両群間に差がなかった。しかし、血清 proBDNF は ELISA kit 使用による測定方法では、約 50%しか測定できない(半分は検出限界以下となる)。現在我々は MAGPIX を用いて proBDNF, BDNF を測定中であり良好な結果を得ている。最近、難治性うつ病に対する即効性が期待されている ketamine も BDNF への作用が強く血漿 BDNF 濃度を迅速(6 時間)に増加させることが報告されている。今回の検討から、血清 proBDNF 濃度が MDD 患者で増加するという知見は得られなかった。さらに、fluvoxamine は血清 proBDNF に影響を与えなかった。今回の結果の解釈として、(1)測定方法(ELISA 法)の問題、(2)血清 BDNF ほど proBDNF はうつ状態を鋭敏に反映しない可能性などが考えられる。

E. 結論

- (1) MDD 患者では HC 群と比較して血清 BDNF 濃度が低下していた。
- (2) MDD 患者と HC 群に血清 proBDNF 濃度に差はなかった。

F. 健康危機情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Atake K, Yoshimura R, Hori H, Katsuki

A.NakamuraJ.

Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and the clinical responses to duloxetine treatment or plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and homovanillic acid in Japanese patients with major depressive disorder. Neuropsychiatry Dis Treat 2015 Apr 3;11:967-74. doi: 10.2147/NDT.S80953. eCollection 2015.

Hatano M, Ikeda M, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Esaki K, Umene-Nakano W, Yoshimura R, **Nakamura J.** Ozaki N, Iwata N. No support for replication of the genetic variants identified by a recent mega-analysis of the treatment response to antidepressants. J Hum Genet 2015 Mar 5. doi: 10.1038/jhg.2015.21. [Epub ahead of print]

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 patients. Ann Gen Psychiatry. 2014 Jul 9;13:19. doi: 10.1186/1744-859X-13-19. eCollection 2014.

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
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
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” スコアに関連した。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

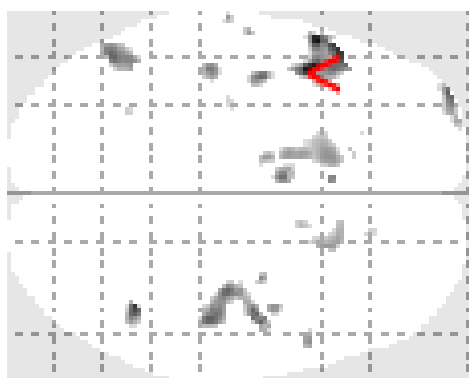
なし

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っ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-EPISODE 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26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皮質厚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30例と正常被験者48例に対して、Voxel-based morphometry (VBM)を用いて血中コルチゾール値と脳形態の変化との関係を調べた。うつ病患者は正常被験者と比較して、右眼窩前頭皮質の皮質厚が有意に減少しており、かつ同部位の皮質厚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、血中コルチゾール値が、うつ病患者の脳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。今回、我々は Voxel-based morphometry (VBM)を用いてうつ病患者における血中コルチゾール値と脳形態の変化との関係を調べた。

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。VBM解析のソフトにはFreeSurferを使用し、得られた脳画像から皮質厚を自動計測した。画像統計解析により、うつ病群と正常被験者群の皮質の厚さ(皮質厚)の比較、うつ病群の皮質厚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、右眼

窩前頭皮質の皮質厚が有意に減少しており（図1）、かつ同部位の皮質厚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）。また、うつ病患者では、左前部帯状回、右舌状回、左下側頭回でも皮質厚と血中コルチゾール値に有意な負の相関を認めた（図2）。

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、眼窩前頭皮質厚が有意に減少し、同部位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、今回検出された前頭前皮質（眼窩前頭皮質など）や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眼窩前頭皮質の形態異常と密接に関与することを示している。また眼窩前頭皮質の機能異常は、うつ病における感受性の低下や興味や喜びの喪失に関連することが知られており、今回の結果は、これらの症状への過剰な血中コルチゾールの関与を示唆する。今回用いた VBM による脳統計解析は、脳容積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

Nishimura J, Kakeda S, Abe O, Yoshimura R, Watanabe K, Goto N, Hori H, Sato T, Takao H, Kabasawa H, Nakamura J, Korogi Y.

Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol are associated with microstructural changes within the cerebellum in the early stage of first-episode schizophrenia: a longitudinal VBM study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Dec 8; 10:2315-23.

Hayashi K, Yoshimura R, Kakeda S, Kishi T, Abe O, Umene-Nakano W, Katsuki A, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Watanabe K, Ide S, Ueda I, Moriya J, Iwata N, Korogi Y., Nakamura J.

COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Jun 25; 10:1183-90.

Umene-Nakano W, Yoshimura R, Kakeda S,

Watanabe K, Hayashi K, Nishimura J, Takahashi H, Moriya J, Ide S, Ueda I, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Katsuki A, Atake K, Abe O, Korogi Y, Nakamura J. Abnormal white matter integrity in the corpus callosum among smokers: tract-based spatial statistics. PLoS One. 2014 Feb 7;9(2):e87890.

2. 学会発表

Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Satoru Ide, Rieko Watanabe, Asuka Katsuki, Wakako Umene-Nakano, Jun Nakamura, Yukunori Korogi

Catechol-O-methyl transferase Val108/158Met genotype influences the caudate volume in healthy subjects: A voxel-based morphometry study at 3T MRI. 第73回日本医学放射線学会総会 (2014/4/10-13)

Xiaodan Liu, Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Satoru Ide, Kenji Hayashi, Asuka Katsuki, Wakako Umene-Nakano, Rieko Watanabe, Issei Ueda, Jun Nakamura, Yukunori Korogi

Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in drug-naïve major depressive disorder patients: a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. American Society of

3. その他

図1 うつ病患者と健常者の皮質厚の2標本t検定

Neuroradiology (ASNR) (2014/5/17-22)

Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Xiaodan Liu, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Satoru Ide, Kenji Hayashi, Asuka Katsuki, Wakako Umene-Nakano, Rieko Watanabe, Issei Ueda, Junji Moriya, Jun Nakamura, Yukunori Korogi

Relationship between cortical thickness and serum cortisol levels in drug-naïve, first-episode patients with major depressive disorder: A surface-based morphometric study. 第42回日本磁気共鳴医学会大会 (2014/09/18-20)

Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Osamu Abe, Xiaodan Liu, Reiji Yoshimura, Satoru Ide, Issei Ueda, Jun Nakamura, Yukunori Korogi

Relationship between white matter integrity and serum cortisol levels in the first episode and drug-naïve MDD patients: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics (TBSS). 包括脳ネットワーク冬のシンポジウム (2014/12/11-13)

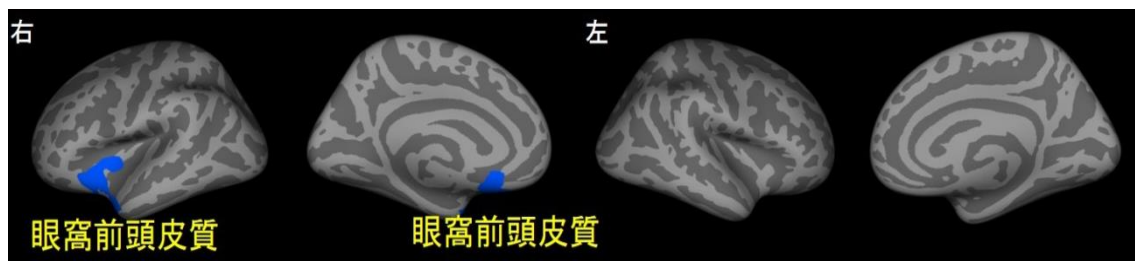
H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

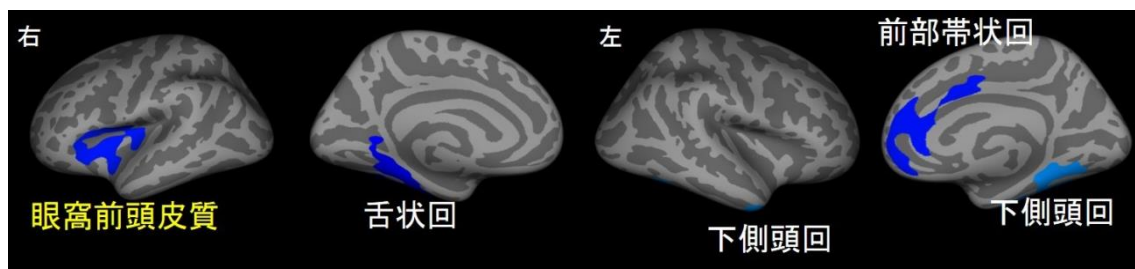
2. 実用新案登録

なし



うつ病患者では、健常者と比較して、右眼窩前頭皮質の皮質厚が有意に減少している（青で示す領域）。

図2 うつ病患者における皮質厚と血中コルチゾール値の相関解析



右眼窩前頭皮質、左前部帯状回、右舌状回、左下側頭回の皮質厚と血中コルチゾール値に有意な負の相関関係を認める（青および水色で示す領域）。

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

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」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、これら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

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

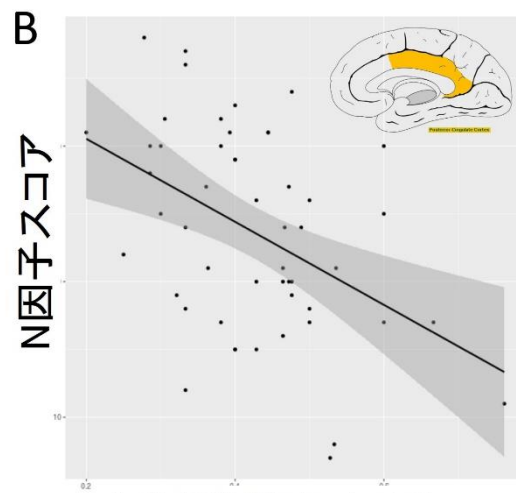
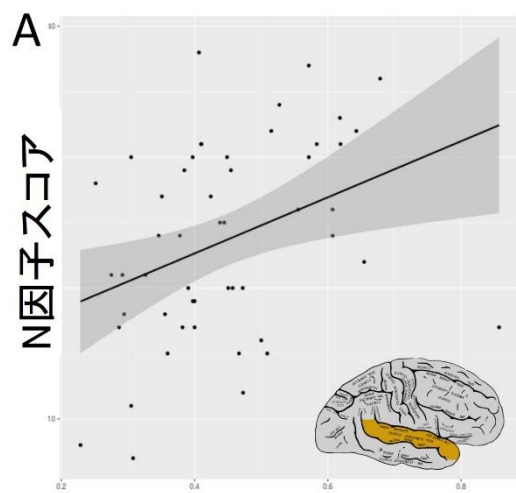
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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）



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-EPISODE 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)

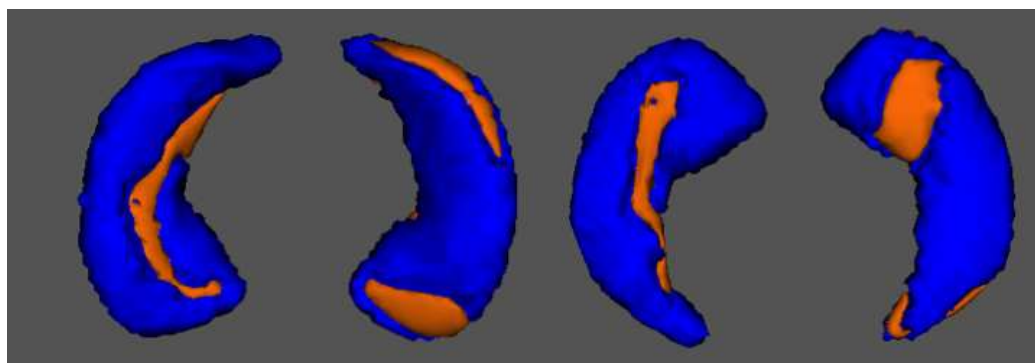
Polymorphism and Brain Volume in
Major Depressive Disorder: A Voxel-
Based MRI Study. ASNR2015
(2015/4/25-30)

Issei Ueda, Shingo Kakeda, Keita
Watanabe, Reiji Yoshimura, Osamu
Abe, Satoru Ide, Jun Nakamura,
Yukunori Korogi
Relationship between NET Gene

H. 知的所有権の出願・登録状況

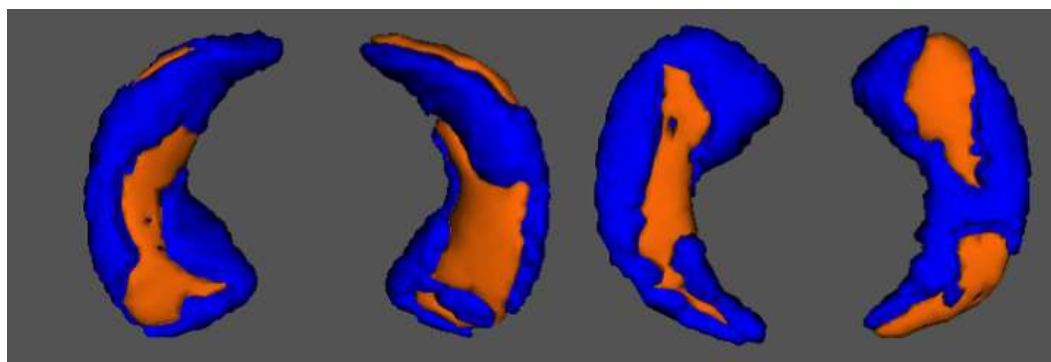
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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）。

平成26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
うつ病患者における灰白質体積の変化：BDNF遺伝子 Val166Met多型との関連性

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 30 例に対して、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor :BDNF) 遺伝子 Val166Met 多型を調べ、4 群(うつ病患者 Met-carrier 群、うつ病患者 Val/Val-carrier 群、正常被験者 Met-carrier 群、正常被験者 Val/Val-carrier 群)に分類し、BDNF 遺伝子 Val166Met 多型と脳灰白質体積の関連性を検討した。Voxel-based morphometry (VBM) 解析を行った結果、うつ病患者 Met-carrier 群では、Val/Val-carrier 群に比べ、前頭前皮質に有意な容積減少を認めた。今回の結果は、うつ病患者において、BDNF 遺伝子多型が前頭前皮質の萎縮に関与している可能性を示唆する。

A. 研究目的

脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor :BDNF) は、中枢神経における発達、分化、生存、可塑性などに重要な役割を果たしており、最近、BDNF 遺伝子 Val166Met 多型とうつ病発症との関連が示唆されている。今回、我々は Voxel-based morphometry (VBM) を用いてうつ病患者および正常被験者における BDNF 遺伝子 Val166Met 多型と灰白質体積の関連性を検討した。

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うつ病患者30例、患者と年齢と性別をマッチングした正常被験者30例を対象として、BDNF遺伝子 Val166Met多型について調べ、4群(うつ病患者Met-carrier群:25例、うつ病患者Val/Val-carrier群:5例、正常被験者Met-carrier群:20例、正常被験者Val/Val-carrier群:10例)に分類した。全例に3T MRIで高分解能三次元FSPGR (fast spoiled gradient recalled acquisition)を撮像し、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た。また統計処理では、SPM8を用いてうつ病の有無および遺伝子型を因子として2要因分散分析を行った。

(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

うつ病群において、Met-carrierはVal/Val-carrierと比較し、左中前頭回(前頭前皮質)の灰白質体積が有意に小さかった($P < 0.01$)。また、Met-carrierとVal/Val-carrierでの左中前頭回の体積差は、正常被験者群と比較してうつ病群で有意に大きかった($P < 0.01$)。脳統計解析の結果を図に示す。

D. 考察

過去のうつ病患者におけるVBM研究では、前頭前皮質、前帯状皮質、海馬の容積減少が報告されている。本研究の結果は、前頭前皮質の容積減少が、うつ病のBDNF遺伝子多型(Met-carrier)に関連があることを示している。また、前頭前皮質はうつ病におけるワーキングメモリの障害に関連する脳領域であることが知られており、今回の結果は、うつ病のワーキングメモリ障害におけるBDNF遺伝子多型の関与を示唆している。今回用いたVBMによる脳統計解析は、脳容積の群間の比較だけでなく、血液所見など臨床データを因子とした解析も可能

であり、遺伝子解析など今後のうつ病における病態解明に有用な手法と考えられる。

E. 結論

うつ病患者において、BDNF遺伝子多型は前頭前皮質の萎縮に関与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

Nishimura J, Kakeda S, Abe O, Yoshimura R, Watanabe K, Goto N, Hori H, Sato T, Takao H, Kabasawa H, Nakamura J, Kurogi Y.

Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol are associated with microstructural changes within the cerebellum in the early stage of first-episode schizophrenia: a longitudinal VBM study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Dec 8; 10:2315-23.

Hayashi K, Yoshimura R, Kakeda S, Kishi T, Abe O, Umene-Nakano W, Katsuki A, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Watanabe K, Ide S, Ueda I, Moriya J, Iwata N, Kurogi Y, Kubicki M, Nakamura J.

COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: a diffusi

on tensor imaging study. Neuropsychiat
r Dis Treat. 2014 Jun 25;10:1183-90.

Umene-Nakano W, Yoshimura R, Kakeda S,
Watanabe K, Hayashi K, Nishimura J, T
akahashi H, Moriya J, Ide S, Ueda I, H
ori H, Ikenouchi-Sugita A, Katsuki A,
Atake K, Abe O, Korogi Y, Nakamura J.
Abnormal white matter integrity in the
corpus callosum among smokers: tract-
based spatial statistics. PLoS One. 20
14 Feb 7;9(2):e87890.

2. 学会発表

Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Reiji
Yoshimura, Osamu Abe, Satoru Ide, Rieko
Watanabe, Asuka Katsuki, Wakako
Umene-Nakano, Jun Nakamura, Yukunori
Korogi
Catechol-O-methyl transferase
Val108/158Met genotype influences the
caudate volume in healthy subjects: A
voxel-based morphometry study at 3T MRI.
第 73 回日本医学放射線学会総会
(2014/4/10-13)

Xiaodan Liu, Keita Watanabe, Shingo
Kakeda, Reiji Yoshimura, Osamu Abe,
Satoru Ide, Kenji Hayashi, Asuka Katsuki,
Wakako Umene-Nakano, Rieko Watanabe,
Issei Ueda, Jun Nakamura, Yukunori
Korogi
Relationship between white matter
integrity and serum cortisol levels in
drug-naïve major depressive disorder
patients: a diffusion tensor imaging

study using tract-based spatial
statistics. American Society of
Neuroradiology (ASNR) (2014/5/17-22)

Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Xiaodan
Liu, Reiji Yoshimura, Osamu Abe, Satoru
Ide, Kenji Hayashi, Asuka Katsuki,
Wakako Umene-Nakano, Rieko Watanabe,
Issei Ueda, Junji Moriya, Jun Nakamura,
Yukunori Korogi
Relationship between cortical thickness
and serum cortisol levels in drug-naïve,
first-episode patients with major
depressive disorder: A surface-based
morphometric study. 第 42 回日本磁気共鳴
医学会大会 (2014/09/18-20)

Keita Watanabe, Shingo Kakeda, Osamu
Abe, Xiaodan Liu, Reiji Yoshimura,
Satoru Ide, Issei Ueda, Jun Nakamura,
Yukunori Korogi
Relationship between white matter
integrity and serum cortisol levels in
the first episode and drug-naïve MDD
patients: diffusion tensor imaging study
using tract-based spatial statistics
(TBSS). 包括脳ネットワーク冬のシンポジ
ウム (2014/12/11-13)

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

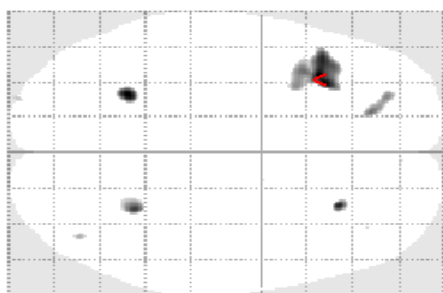
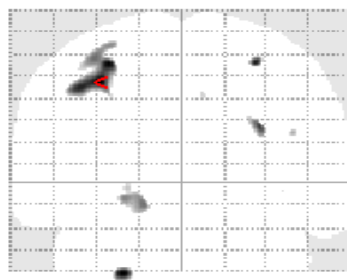
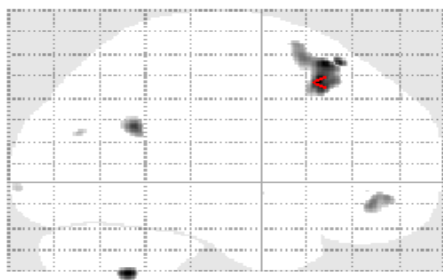
2. 実用新案登録

なし

3. その他

図 脳容積の解析結果：Met-carrierとVal/Val-carrierの比較

Val/Val-carrierと比較し、Met-carrierで容積減少を認めた左中前頭回（前頭前皮質）が赤矢頭で示されている。



SPM{T₅₃}

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

「うつ病患者の復職成功の鍵は何か」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)

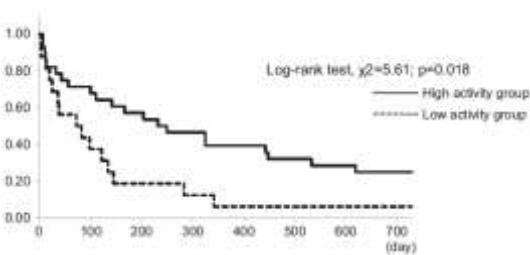
本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、対象者からは文書による同意を得た。

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 27 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・講師
研究協力者 香月あすか 産業医科大学精神医学・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

平成26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
～復職時の運動療法の負荷療法の復職継続率に対する影響～

研究分担者 堀 輝 産業医科大学精神医学・助教
研究協力者 香月あすか 産業医科大学精神医学・助教
柴田 裕香 産業医科大学精神医学・修練医

研究要旨

職域のうつ病対策が重要視されている。その対策の一つとして、うつ病勤労者の復職後の再休職率をいかに減らすことが重要である。我々は以前にうつ病勤労者の中で復職失敗者は復職成功者と比較して活動性が低いことを報告した。

今回の研究では就労予測因子の一つとして活動性の低さがハザード比 3.28 であることが分かった。さらに休職中のうつ病勤労者に対して無作為割り付け試験を行った。評価指標としては復職成功率、仕事のパフォーマンスの指標である認知機能、睡眠覚醒リズムに対する影響について検討したところ、運動介入群は就労継続率が高い傾向であり、睡眠効率が有意に改善し認知機能も改善していた。本研究からうつ病勤労者に対する運動療法の付加治療は有効であることが示唆された。

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。さらに、復職を決めた際に、戸外での活動性が低いうつ病勤労者の方が再休職に至りやすいことが明らかとなり (Morita et al. in submission)、復職時には活動性を維持することが重要であることが示唆された。

また、うつ病勤労者のコスト面からの検討においては、presenteeism による損失が大きいことが示唆されており、復職時のパフォーマンスの低さが疑われる。うつ病は寛解期においても認知機能障害が残存していることが

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)。

今回我々は、休職中のうつ病勤労者を対象として運動療法を付加することによる影響について検討を行った。

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。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) 点であった。

(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。

(3) 睡眠効率

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。

(4) 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。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。

(5) 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 ($p=.054$) を示した。

D. 考察

今回の結果から就労成功予測因子としては一番大きい因子は復職決定時の活動性の高さであることが推察された。復職決定時にうつ状態が改善していたとしてもある程度の活動性が維持できていないとその後の復職継続が困難になる可能性が考えられた。

本研究ではそれらの結果をもとに、復職決定前に運動療法を付加することによる復職決定時の活動性を高めることの有効性について検討したものであるが、運動療法の付加によって睡眠リズムの確立、認知機能の改善作用を介した復職準備性を高める可能性があることが推察された。

しかしながらまだまだ症例数が少ないために十分な結論には至っていない。

E. 結論

うつ病勤労者に対して運動療法を付加することは睡眠改善作用、認知機能改善作用を有し結果的に就労継続率を高める可能性がある。

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、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勤労者の認知機能～健常勤労者との比較～

第 21 回日本産業精神保健学会 福岡

2) 堀 輝、香月あすか、守田義平、西井重超、柴田裕香、菅 健太郎、吉村玲児、中村 純：復職決定時におけるうつ病勤労者の活動性の評価と復職継続率

第 11 回日本うつ病学会総会 広島

3) 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

第 11 回日本うつ病学会総会 広島

4) 柴田裕香、堀 輝、香月あすか、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睡眠効率

第 11 回日本うつ病学会総会 広島

5) 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～ 第 36 回日本生物学的精神医学会 奈良

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補助金

分担研究報告書

「うつ病患者の社会復帰への運動の効果の検討」に関する研究

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

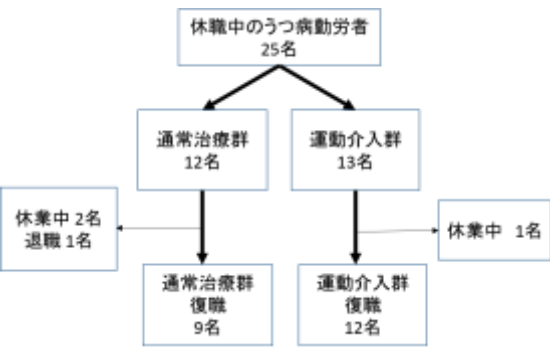


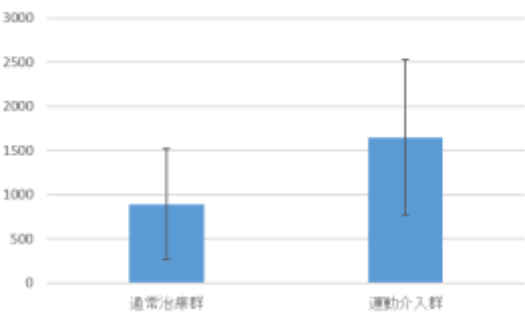
Table1 通常治療群と運動介入群の背景因子

	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)。

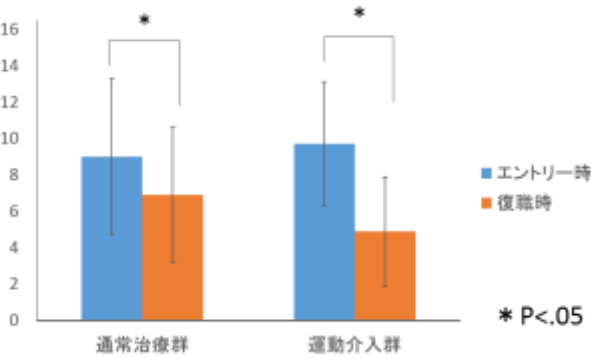
Fig 2 復職時の1日の消費カロリー



(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 ~ -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 (Cerdeira 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

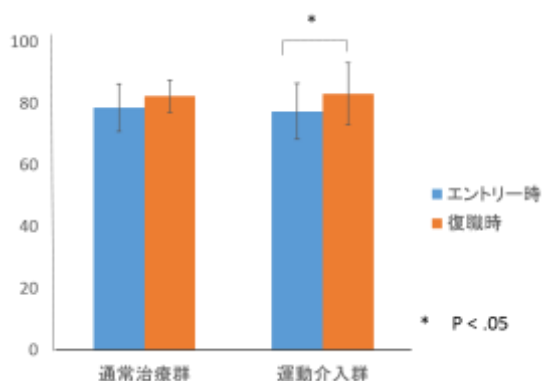
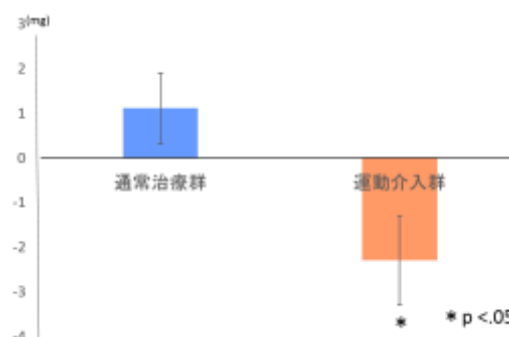


Fig 5 BZ 系・非 BZ 系睡眠薬使用量の変化



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 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、睡眠に対しての効果が示唆された。

(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

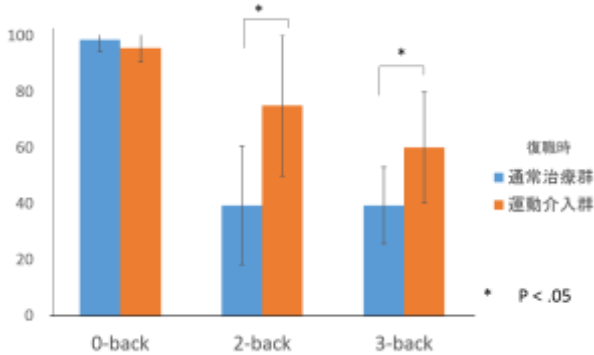
グメモリの評価では、復職時には 0-back 課題は両群で同等であったが、通常治療群に比べ運動介入群の方が 2-back 課題 ($p=.006$) と 3-back 課題 ($p=.024$) で正答率は有意に良く、つまり、ワーキングメモリの障害が有意に少なかった (Fig 6)。CPT 課題による注意の評価では、復職時に両群間で正答率に有意な差は認めなかった。Tower of London による遂行機能の評価においても同様に復職時に両群間での遂行機能に有意な差は認めず同等であった。

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

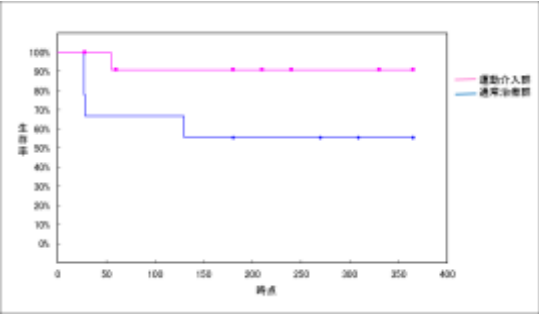
Fig 6 復職時の N-back 課題



(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～

第22回産業保健精神学会 福岡

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