

運動習慣はうつ病患者の社会復帰を成功させるか

香月あすか

堀輝* 柴田裕香* 久保隆光** 西井重超* 菅健太郎* 中村純*

抄録

職場における長期休職者の大半がうつ状態によるものである。我々は本研究で休職中のうつ病患者に運動介入を行い、復職まで運動習慣を持つことで、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。

休職中のうつ病患者 25 名を対象とし、エントリー後に通常治療群と運動介入群の 2 群に無作為に割り付けた。通常治療群には通常治療のみを行い、運動介入群には通常治療に加え運動介入を併せて行った。エントリーした 25 名中、復職に至った 21 名（通常治療群 9 名、運動介入群 12 名）の解析を行った。両群間の背景因子には差はなかった。睡眠効率は両群間ともエントリー時、復職時ともに同等であったが、運動介入群ではエントリー時から復職時で有意に改善し、ベンゾジアゼピン系・非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用量は運動介入群で有意に減っていた。社会機能と関連が深い認知機能では、ワーキングメモリ、遂行機能、注意を評価し、遂行機能や注意は 2 群とも同等であったが、ワーキングメモリは運動介入群で復職時には有意に障害が少ない結果であった。復職後の就労の継続に関しては、運動介入群で再休職者が有意に少ない傾向であった。

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。

キーワード：うつ病，復職，認知機能，運動，睡眠

* 産業医科大学精神医学教室 〒807-0804 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

** 小嶺江藤病院 〒807-0081 福岡県北九州市八幡西区小嶺 3 丁目 19-1

Habitual physical exercise make a success of return to work for patients with major depressive disorder ?

Asuka Katsuki *

Hikaru Hori* Yuka Sibata* Takamitsu Kubo** Shigeki Nishii*
Kentaro Suga* Jun Nakamura*

Abstract

Patients with major depressive disorder (MDD) have more sickness absence than others. In present study, we investigated the efficacy of a physical exercise program on return and continuation to work for the patients with MDD.

Twenty-five subjects were enrolled the study, and they were randomized to usual treatment (UTG) or habitual physical exercise group (HPEG). UTG was treated only pharmacotherapy and psychotherapy, and HPEG was added physical activity.

Twenty-one of 25 patients could return to work. 9 participants were allocated to UTG versus 12 participants to HPEG. The background of the two groups had no differences. There were significant difference regarding the improvement of the sleep efficiency and the decrease in the total dose of benzodiazepine and non-benzodiazepine drugs in the HPEG when they returned to work. We evaluated several cognitive functions (working memory, attention and executive function). The HPEG had a significant improvement in working-memory, however there were no significant difference in attention and executive function in both groups when they returned to work. The most important finding in the present study was habitual physical exercise prevent re-leave when MDD patients return to work.

These results suggest that adding physical exercise to ordinary treatment for MDD might be bring more efficacy. We expected that an improvement of a cognitive function and a work performance in the job areas by exercising therapy. In conclusion, habitual physical exercise may contribute return and continuing to work. .

Key Words: depressive disorder, return to work, cognitive function, exercise, sleep

* Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka 8070804

** Komineeto Hospital, 3-19-1 Komine, Yahatanishi-ku, Kitakyushu, Fukuoka 8070081

1. はじめに

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ははるかに大きい。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, in submission) 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。

2. 目的

休職中のうつ病患者に運動介入を行い、復職まで運動習慣を持つことで、認知機能が上がることで社会機能が上がり、復職の継続日数を増やし、再休職を減らすことができるかを検証することが目的である。

3. 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、運動療法を上乘せする。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。

4. 結果及び考察

(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

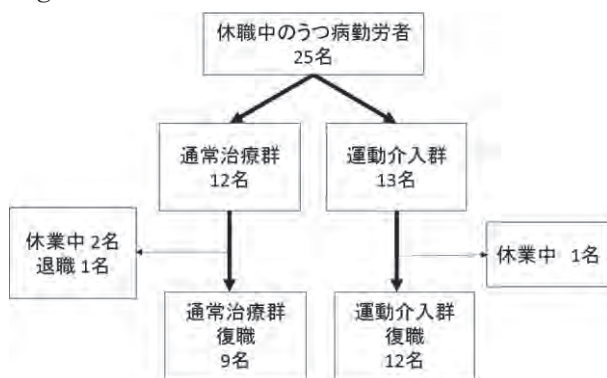


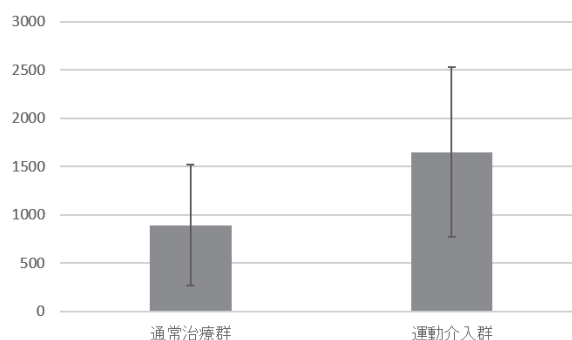
Table1 通常治療群と運動介入群の背景因子

	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)。

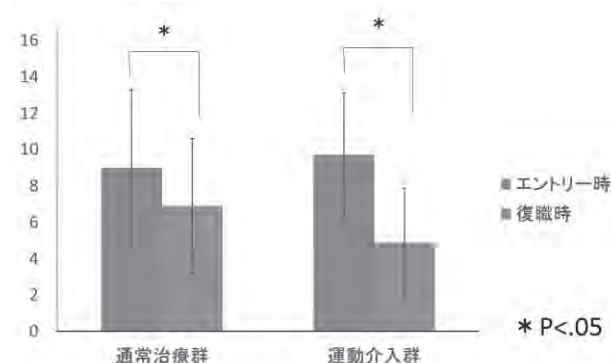
Fig 2 復職時の1日の消費カロリー



(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 (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

アキ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

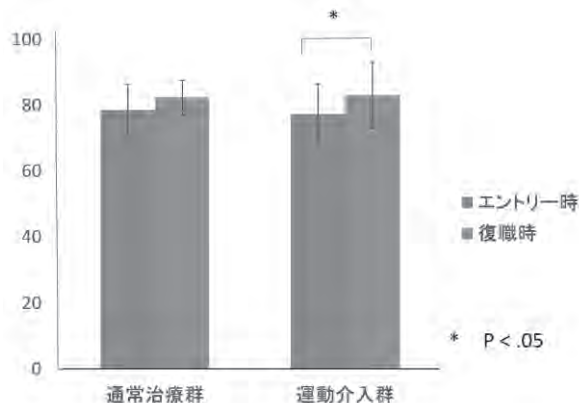
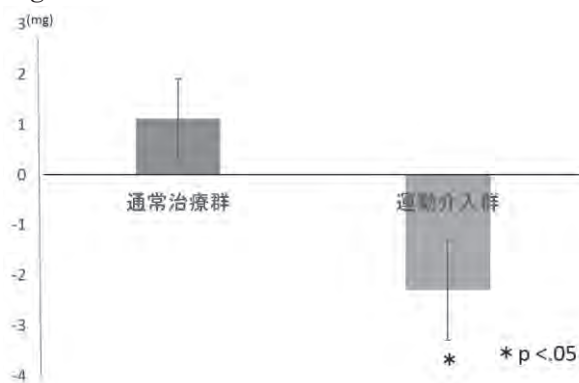


Fig 5 BZ 系・非 BZ 系睡眠薬使用量の変化



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

(Lalluka 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

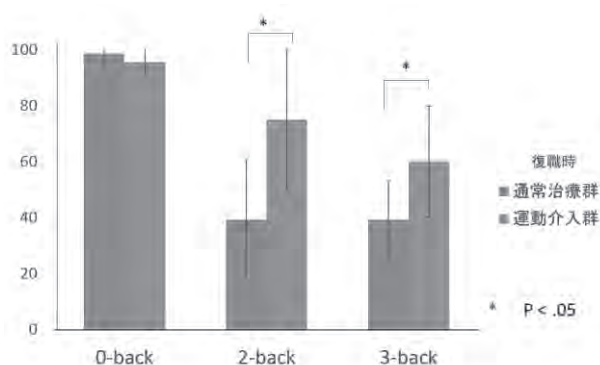
各認知機能検査のエントリー時の両群間で差はなく、障害の程度は同等であった (table 2)。一方、復職時には両群間で一部の認知機能領域で差異が生じた。N-back 課題によるワーキングメモリの評価では、復職時には 0-back 課題は両群で同等であったが、通常治療群に比べ運動介入群の方が 2-back 課題 ($p=.006$) と 3-back 課題 ($p=.024$) で正答率は有意に良く、つまり、ワーキングメモリの障害が有意に少なかった (Fig 6)。CPT 課題による注意の評価では、復職時に両群間で正答率に有意な差は認めなかった。Tower of London による遂行機能の評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り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

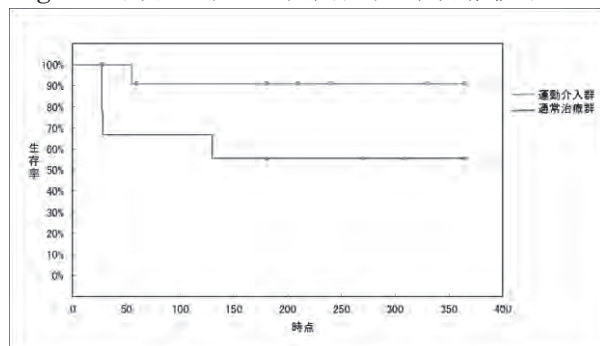
Fig 6 復職時のN-back課題



(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 ($p=.054$) を示した (Fig 7)。

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

とは思うが、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、再休職を減らす傾向につながった可能性があると思われる。

5. まとめ

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。

参考文献

Akerstedt T, Kecklund G, Alfredsson L, et al: Predicting long-term sickness absence from sleep and fatigue. *J sleep Res*, 16(4); 341-345, 2007

American Academy of Sleep Medicine. The International classification of sleep disorders steering committee, second edition (ICSD-2): diagnostic and coding manual. Second edition Chicago: 2005

Blumenthal J.A. et al: Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med*, 159, 2349-2356, 1999

Buysse DJ: Insomnia. *JAMA*, 209(7); 706-716, 2013

Byun K, Hyoudo K, Suwabe K, et al: Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *Neuroimage*, 98; 336-345, 2014

Cerda P, Cervello E, Cocca A, et al: Effect of an aerobic training program as complementary therapy in patients with moderate depression. *Percept Mot Skills*, 112(3), 761-769, 2011

Cooney GM. et al: Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, 9, 2013

Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ: Meta Analysis: The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia. Arch Phys Med Rehabil, 85; 1694-1740, 2004

堀輝, 香月あすか, 守田義平ほか: うつ病勤労者の復職成功者と復職失敗者の差異の検討. 精神科治療学, 28(8); 1063-1066, 2013

北川信樹, 小山司: 気分障害における神経心理学的認知機能検査と臨床応用の可能性. 臨床精神医学, 26 ; 149-156, 2011

Lallukka T, Kaikkonen R, Härkänen T, et al: Sleep and sickness absence: a nationally representative register-based follow-up study. Sleep 37(9); 1413-1425, 2014

Mura G, Moro MF, Patten SB, et al: Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: a systematic review. CNS spectrums, 19(6); 496-508, 2014

Morita G., Hori H, Asuka K, et al: Decreased activity at the time of return to work predicts repeated sick leave in depressed Japanese patients. (in submission)

Nakano Y, Baba H, Maeshima H, et al: Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. J Affect Disord , 111 ; 46-51, 2008

Nieuwenhuijsen K, Faber B, Verbeek JH, et al: Interventions to improve return to work in depressed people. Cochrane Database Syst Rev, Dec 3; Issue 12, 2014

Sado. M., Yamauchi. K., Kawakami. N., et al: Cost of depression among adults in Japan in 2005. Psychiatry Clin Neurosci, 65; 442-450, 2011

Thomas, R.E.: Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association. Can.Fam.Physician, 44; 799-808, 1998

Trivedi. M.H. et al: Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: a randomized, parallel dose comparison. J. Clin. Psychiatry, 72(5), 677-684, 2011

WHO. Depression.

www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/, 2010

この研究は笹川スポーツ研究助成を受けて実施したものです。