

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08048

研究課題名(和文)心肺運動負荷検査指標に基づいた運動プログラムによるうつ病の個別化治療

研究課題名(英文) Individualized treatment of depression with an exercise program based on cardiopulmonary exercise test indices

研究代表者

中川 伸(nakagawa, shin)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：60360905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：CPX(心肺運動負荷試験)により個人の心肺能力に合わせた運動量を算出し、その運動量で週に2回、20-30分間エアロバイク漕ぎをすることは、中等症のうつ病を改善することが明らかとなった。また、健常者においてうつ病により阻害される認知機能、遂行機能の上位である意思決定に関わる拡散的・収束的思考について、運動がどのように関わるかを検討し、15分間のエアロバイク漕ぎが拡散的思考を増強する、普段の運動量が高強度の運動をしている場合には運動量と拡散的思考の流暢性や柔軟性を高める、階段昇降の方が、エレベーターよりも新規性を増強することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病に対する運動療法の有効性については今までも述べられていた。しかし、運動負荷量が高く、運動頻度も多いために完遂できない割合が高かったのが問題であった。今回我々は従来よりも低負荷、低頻度の個別化された運動療法を用いて、うつ症状を改善させうことを示した。また、治療原理を説明する認知機能の変化を健常人ではあるが提示した。これらのことはうつ病の付加治療の一つとして運動療法を臨床現場で真に取り入れられる礎になったと思われる。

研究成果の概要(英文)：The amount of exercise was calculated according to the individual's cardiopulmonary capacity by CPX (Cardio-Pulmonary-Exercise Test). Aerobic rowing for 20 to 30 minutes twice a week at that amount of exercise were found to improve a moderate depression. We also examined the involvement of exercise in divergent and convergent thinking related to decision making, the top of executive functions that are inhibited by depression. In healthy subjects, they were found that 15 minutes of aerobic rowing enhanced divergent thinking, and among people with high-intensity regularly exercise, the amount of exercise increased both and fluency and flexibility in a divergent thinking, and stair climbing enhanced novelty more than elevators.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 運動療法 認知機能 意思決定 心肺運動負荷検査 個別化治療 補完療法

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 効果量の大きい抗うつ薬はセレンディピティにより生まれ、その奏功機序を研究することによりモノアミン仮説が提唱された。その後、imipramine を始めとする抗うつ薬の構造式を変化させることにより、新たな抗うつ薬が創出され、現在では多種類の抗うつ薬を使用することが出来るようになってきている。一方、既存の抗うつ薬治療では反応、寛解しないうつ病患者が多数存在することも明らかになった。このため、付加療法として薬理作用の異なる抗うつ薬、抗精神病薬、気分安定薬を加えることなどが検討され、一定の効果を含めてきたが、日常生活や社会生活の障害を改善するためには未だ不十分である。さらに、認知行動療法、対人関係療法などが系統立てて研究され、その効果が示されてきてはいるが、患者の理解力や多くの時間や労力を必要とし、日本の臨床現場では殆ど用いることが出来ていない。このため現況では種々の治療法の組み合わせや、単独では効果が小さいものの補足するのには有用な治療法(補完療法)の開発、改良が重要になってきている。

(2) 運動が「うつ状態」に一定の効果があることは従来から報告され、メタ解析によっても有効であるとする報告があるが(Rimer J et al. Cochrane Library, 2012; Bridle C. et al, Br. J. Psychiatry, 2012) 否定的な報告もある(Chalder M. et al., BMJ, 2012; Underwood M et al., Lancet, 2013)。これらのことから日本うつ病学会による2016年大うつ病性障害の治療ガイドラインでは運動療法について「週3回以上、中等度の負荷強度で一定時間継続すること」を推奨しつつ、「まだ確立された治療法とはいえない」とされている。また、イギリスの国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE)による診療ガイドラインでは「週3回、45~60分間、10~14週間、集団で実施すること」が提示され、先行研究を基準に運動の強度もかなり高く設定されている。このため多くの先行研究で、治療の中断率が高い(Blumenthal J.A. et al. Arch Intern. Med., 1999; Blumenthal J. A. et al. Psychosom. Med. 2007; Oertel-Knöchel, V. et al. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci., 2014)。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は(1)心肺運動負荷検査(CPX)指標に基づいた運動プログラムがうつ病治療に有効であるのか、を検証することである。

(1) 心血管病患者を対象とした心臓リハビリテーションは急速な発展を遂げているが、その背景として心肺運動負荷検査(CPX)で取得される客観的指標に基づいた個別化運動プログラムが、安全かつ効果的な治療法として確立していることが挙げられる。CPXで取得される嫌気性代謝閾値(Anaerobic Threshold; AT)をもとに、ATレベル以下の有酸素運動を行うように指導し、客観的な指標を用いた運動療法プログラムを確立させる。ATレベルを越えると、嫌気性代謝が始まり、筋肉内に乳酸が蓄積するようになる。また、この乳酸を分解する過程で、二酸化炭素(Carbon Dioxide; CO<sub>2</sub>)産生量が増加し、分時換気量が増加し息切れしやすい運動となる。ATレベル以下の有酸素運動は、長時間持続することが可能で、運動強度増加に対する心機能の応答が保たれているため、心臓リハビリテーションで多く取り入れられている。一方、CPX指標に基づいた本リハビリテーションをうつ病患者で施行した報告は未だなく、このことがうつ病治療に有効であるのかを検証する事が目的となる。

(2) コロナ禍のためにうつ病患者のリクルートが極めて困難になったため、感染防御を徹底し、リクルートをしやすい健常者を対象として運動の認知機能、特に拡散的思考(divergent thinking: DT)と収束的思考(convergent thinking: CT)、への影響について検討することを目的とした。DTならびにCTは実行機能の中でも上位機能と考えられる意思決定に大きな影響を与える。

## 3. 研究の方法

(1) 精神疾患の診断・統計マニュアル5版(DSM-5)により「うつ病」または「持続性抑うつ障害」と診断され、同意取得時において年齢が20歳以上61歳未満で、研究者の口頭や文書での指示内容が理解できる患者を対象とした。介入研究・単群試験(非ランダム化・オープン試験)とし、予備的研究の位置づけとした。運動療法を行う前の0週および運動療法開始16週後に自転車エルゴメーターを用いて、CPXを実施した。CPXは、心電図・血圧・脈拍などをモニタリングするほか、呼気ガス分析装置を用いて運動中の酸素摂取量(Oxygen Uptake; VO<sub>2</sub>)や二酸化炭素産生量(CO<sub>2</sub> Production; VCO<sub>2</sub>)を測定した。0週の検査終了後、週2回、1クール4週×4クールで計16週間の運動療法を行った。始めに、10分の準備運動の後、CPXから算出されたATをもとにATレベル以下の強度でエアロバイク(エアロバイク75XLと75XL: コンビウエルネス株式会社、エアロバイク800: コンビ会社の

三種類)による運動を20~30分間施行し、整理体操を10分ほど施行している。主要評価項目をハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)とし、副次的評価項目としてBeck subscale、臨床全般印象評価尺度-疾病重症度尺度(CGI-S)、ベックうつ病評価尺度第2版(BDI-II)状態-特性不安検査(STAI)、ピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)、社会適応度評価尺度(SASS)、36-Item Short Form Health Survey®(SF-36v2®)、認知機能検査、活動量計による評価、身体計測、運動療法終了後の体調不良の調査を実施した。

(2) 健常者を対象に、エアロバイクによる15分間の運動負荷を行う群と運動負荷を行わないコントロール群において、現在の感情をpositive and negative affect schedule(PANAS)で、DTをalternate uses test(AUT)で、CTをmatchstick arithmetic problemsにより計測し、比較検討した。また、普段の運動量をphysical activity questionnaire long-form(IPAQ)により計測し、DTとCTへの影響を検討した。日常的運動である4階までの階段昇降がDT並びにCTに与える影響を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 前施設でのリクルートを加えて12名が研究に参加したが、4名がドロップアウトしたため(病状悪化は2名)総計8名で最終的な結果を得た。対象者の平均年齢は $42.1 \pm 12.7$ 歳、女性が75%であった。また、服薬している抗うつ薬のイミプラミン換算量は平均 $139.1 \pm 162.7$  mg/dayであった。運動前のHAM-D scoreは $13.4 \pm 4.2$ であり、運動開始後8週目には $8.4 \pm 3.5$ 、16週目には $8.6 \pm 4.3$ であり、8週目、12週目において有意にHAM-D scoreが減少し、うつ症状の改善が見られる結果であった(図1)。また、認知機能においてはTMT part Aの平均時間が16週において有意に減少していた(図2)。今回研究対象者数が少ないものの、CPXにより個別化された軽度な運動が、抑うつ症状やある種の認知機能障害を改善することが示された。(Sakai et al, 2021)

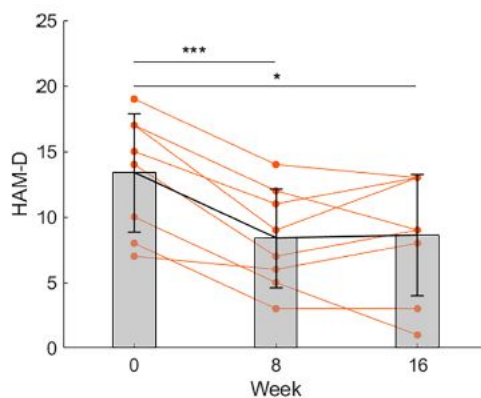


図1

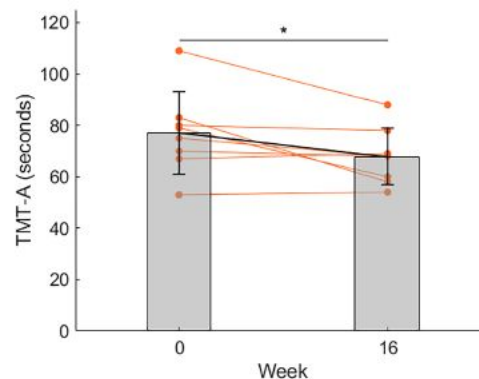


図2

(2)

対照群20名、運動負荷群20名が研究に参加し、ドロップアウトはいなかった。結果として運動により気分には左右されずにDTは増強されることが明らかとなった(図3)。また、一方、CTは気分が活気があると増強するなど気分が左右される結果であった(Aga K et al., 2021)。

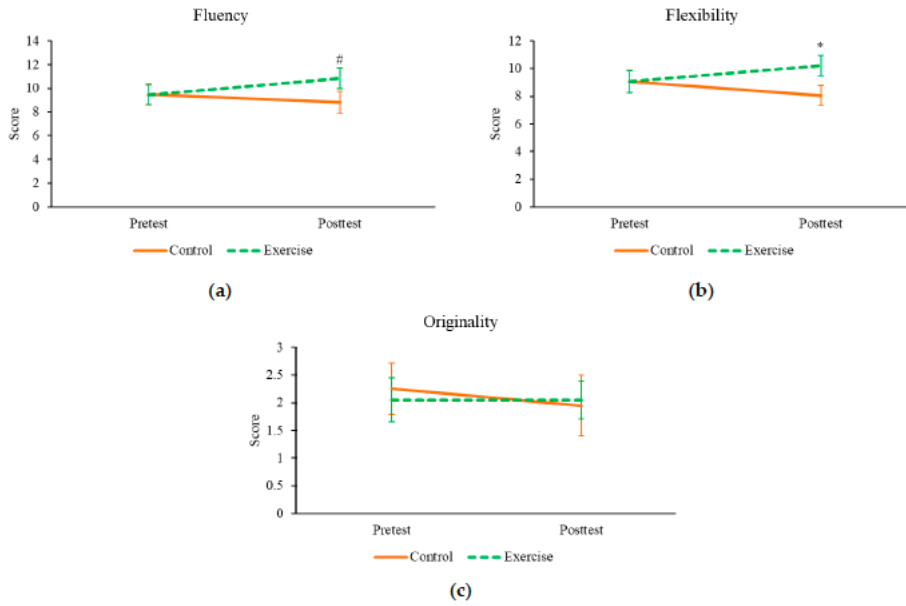


図 3

普段の運動量を高強度、中強度、歩行に分けた場合に高強度運動量が AUT の fluency 並びに flexibility と正の相関関係が見られ、歩行による運動量が novelty と正の相関を示した (Chen C et al., 2021)。

4 回までの階段昇降とエレベータによる移動を比較したところ階段昇降による運動負荷が AUT の originality(novelty)を向上させた (図 4, Matsumoto K et al., 2022)。

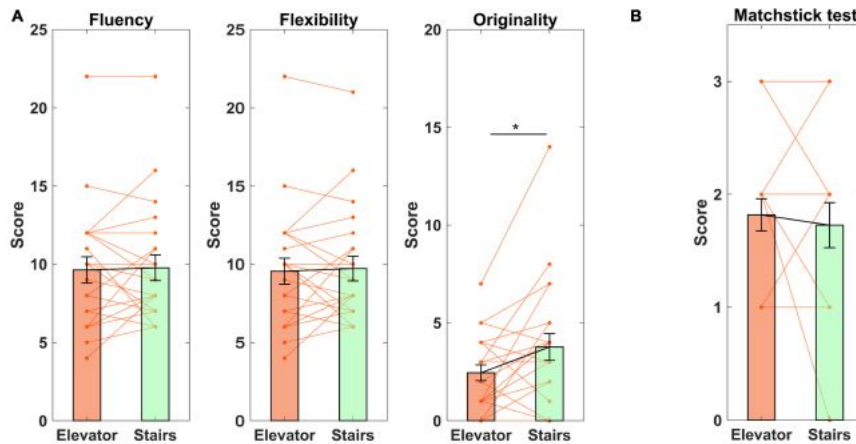


図 4

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sakai Yuri, Chen Chong, Toyomaki Atsuhito, Hashimoto Naoki, Kitagawa Kan, Inoue Takao, Sato Asumi, Makihara Keisuke, Kameyama Rie, Wakatsuki Yumi, Udo Niki, Shirakawa Ryosuke, Yokota Takashi, Nakagawa Shin, Kusumi Ichiro	4. 巻 15
2. 論文標題 A Brief, Individualized Exercise Program at Intensities Below the Ventilatory Threshold Exerts Therapeutic Effects for Depression: A Pilot Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 787688~ 787688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2021.787688	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aga Kohei, Inamura Masato, Chen Chong, Hagiwara Kosuke, Yamashita Rikuto, Hirotsu Masako, Seki Tomoe, Takao Akiyo, Fujii Yuko, Matsubara Toshio, Nakagawa Shin	4. 巻 11
2. 論文標題 The Effect of Acute Aerobic Exercise on Divergent and Convergent Thinking and Its Influence by Mood	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 546 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci11050546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chen Chong, Mochizuki Yasuhiro, Hagiwara Kosuke, Hirotsu Masako, Nakagawa Shin	4. 巻 11
2. 論文標題 Regular Vigorous-Intensity Physical Activity and Walking Are Associated with Divergent but not Convergent Thinking in Japanese Young Adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 1046 ~ 1046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci11081046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Karin, Chen Chong, Hagiwara Kosuke, Shimizu Natsumi, Hirotsu Masako, Oda Yusuke, Lei Huijie, Takao Akiyo, Fujii Yuko, Higuchi Fumihiro, Nakagawa Shin	4. 巻 15
2. 論文標題 The Effect of Brief Stair-Climbing on Divergent and Convergent Thinking	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 834097~834097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2021.834097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 陳冲、中川 伸
2. 発表標題 運動と脳機能：先端脳科学から探る運動が認知・情動に及ぼす影響
3. 学会等名 第43回日本心身医学会中国四国地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 伸
2. 発表標題 精神疾患とその治療の多様性
3. 学会等名 SST普及協会第25回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山形 弘隆  (yamagata hirotaka)  (10549934)	山口大学・医学部附属病院・講師   (15501)	
研究分担者	陳 冲  (chen chong)  (70783067)	山口大学・大学院医学系研究科・助教   (15501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------