

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012 年度

課題番号：22791150

研究課題名（和文） うつ病に対する運動療法の効果メカニズムに関する画像・精神薬理学的検討

研究課題名（英文） The effects of exercise on neuroimaging and psychopharmacological study in depression

研究代表者

杉田 篤子 (SUGITA ATSUKO)

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：40421333

研究成果の概要（和文）：うつ病患者に対する運動療法の効果メカニズムを画像、精神薬理学的な観点から検討した。うつ病群（12名）では、運動療法により、抑うつ状態は有意に改善し、NOx ($P<0.05$)、MHPG ($P<0.01$)は、有意に増加した。BDNF、HVA、血液生化学検査、血圧、BMI、腹囲に有意な変化はなかった。脳画像検査は1名のみでの施行だが、脳血流が改善した。抑うつ状態の改善度と運動療法開始前のBDNF、NOx、MHPG、HVAの値の相関はなく、運動療法の効果的な対象者をみつける予測因子とはならなかった。健常人（37名）では、HVAは有意に減少したが ($P<0.05$)、BDNF、NOx、MHPG、血液生化学検査、血圧、BMI、腹囲は変化しなかった。脳画像検査は行えなかった。

研究成果の概要（英文）： We examined the pharmacological mechanisms of exercise on depression. This study included 12 patients with depression in our university hospital and 36 healthy controls. Ham-D and SDS score were significantly decreased after 8-week exercise in the patients with depression. Exercise significantly increased NOx ($P<0.05$) and MHPG ($P<0.01$), but not BDNF, HVA, blood biochemical exam, blood pressure, body mass index and waist in depression. We assessed MRI and SPECT only one patient with depression. The cerebral blood flow with the patient was improved after the exercise. There were no associations between improvement of depression and the levels of BDNF, NOx, MHPG, HVA in before exercise. Exercise significantly decreased HVA ($P<0.05$), but not BDNF, NOx, MHPG, blood biochemical exam, blood pressure, body mass index and waist in control. We cannot assess MRI and SPECT on healthy control.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：うつ病、運動療法、ウォーキング、成長因子、一酸化窒素代謝動態

1. 研究開始当初の背景

本邦では平成 10 年以降、年間自殺者が 3 万人を超え深刻な社会問題となっている。自殺者のうち、うつ病患者は約 20%と報告されており、その予防、早期発見、早期治療が非常に重要な課題である。他方、メタボリックシンドローム (MetS) も、増加の一途をたどり、日本人の男性の 2 人に 1 人、女性の 5 人に 1 人が MetS またはその予備軍とされ、全国で約 2000 万人いる。近年、うつ病と MetS の関連が報告されている (Guize et al., 2006)。MetS が原因で生じうる心臓血管障害患者ではうつ病への罹患率が高く、うつ病患者では心臓血管障害の合併率が高いという密接な関係がある (Karen et al., 2003)。さらに、高齢者に多いうつ病のサブタイプの一つである vascular depression (MRI-defined vascular depression) では、その病態への動脈硬化の関与が指摘されている (Krishnan et al., 1997)。

運動療法は、MetS の予防や治療法として推奨されているだけでなく、軽症うつ病に対する効果も実証されている (NICE Clinical guideline, 2004)。しかしながら、うつ病に対する運動療法の作用機序に関して包括的に生物学的指標を用いて検討した報告はなく、不明点が多い。効果的な運動療法を実施するには、その作用メカニズムを解明することが重要であると考えられる。

今回の研究では、うつ病患者を対象に運動療法を行い、介入の前後で経時的に血中 NO 動態、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、カテコラミン代謝産物を測定することにより運動療法の作用メカニズムの解明に寄与できると考える。

2. 研究の目的

- (1) 運動療法により、抑うつ状態が改善し、BDNF が増加するのか？
- (2) 運動療法により、血中一酸化窒素代謝産物 (NOx) が増加し、血管内皮機能が改善し、脳血流は改善するのか？
- (3) 運動療法により、血中カテコラミン代謝産物 (MHPG、HVA) は変化するのか？
- (4) 運動療法による血液生化学的データ (中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、血糖値、HbA1c 等) や血圧の改善、BMI、腹囲の減少は抑うつ状態の改善と関連するのか？
- (5) 運動療法が効果的な人を生物学的マーカーにより予測できるのか？
について検討する。

2. 研究の方法

産業医科大学病院神経精神科を受診した DSM-IV の大うつ病性障害軽度～中等症の診断基準を満たす患者で、研究に関して書面で同意を得られた患者 12 名 (男性 4 名、女性 8 名、 52.1 ± 14.6 歳) を対象とし、8 週間の運動療法を行った。開始時、8 週後に、BDNF、NOx、カテコラミン代謝産物および血液生化学検査 (中性脂肪、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、血糖値、HbA1c) を測定するための採血および血圧、BMI、腹囲測定を経時的に行った。また、臨床評価は採血と同時期にハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、Zung self-rating depression scale (SDS)、Social adaptation self-rating scale (SASS) を用いて評価した。抗うつ薬 (パロキセチン、フルボキサミンセルトラリン、ミルナシプラン、デュロキセチン、ミルタザピン) や気分安定薬 (炭酸リチウム、バルプロ酸) による薬物療法は研究開始 3 ヶ月前から運動療法介入中には薬剤の種類や投与量の変更は行わなかった。対照群として、健常人 37 名 (男性 15 名、女性 22 名、年齢 34.4 ± 9.6 歳) に対しても同様に、8 週間の運動療法を行った。開始時、8 週後に、SDS、SASS、採血、および血圧、BMI、腹囲測定を行い同様の評価を行った。なお、運動療法は以下のとおりとした。
17.5kcal/kg/week 以上のエネルギー消費を目安にウォーキングを行うこととし、週 3 日以上に分けて行うように指導した。対象者には、歩数、消費カロリーが表示される万歩計の装着と、歩数および消費カロリーを記録用紙に記録を指示した。

各種指標の変化は t 検定、相関はピアソンの相関係数の検定でそれぞれ解析した。

3. 研究成果

- (1) 運動療法により、抑うつ状態が改善し、BDNF が増加するのか？
うつ病群では、運動療法の開始時と 8 週後で HAM-D (開始時: 9.5 ± 0.9 、8 週後: 8.55 ± 0.8 、 $P < 0.001$)、SDS (開始時: 52.2 ± 7.4 、8 週後: 49.8 ± 8.2 、 $P < 0.05$) は有意に改善したが、歩数 (開始時: 4905.7 ± 2176.2 、8 週後: 5164.8 ± 2512.0) や SASS (開始時: 24.6 ± 6.4 、8 週後: 27.8 ± 5.7) の有意な変化は認めなかった。

健常人群では、運動療法の開始時

(5285.2±1302.4 歩) と 8 週後 (8233.3±2750.9 歩) で歩数は有意に増加したが ($P<0.001$)、SDS(開始時: 32.9±8.4、8 週後: 33.6±8.3) や SASS(開始時: 40.1±5.5、8 週後: 39.4±5.7) の変化は認めなかった。

うつ病群におけるBDNFは、開始前 (10.9±2.0 ng/mL) と8週後 (7.4±2.5 ng/mL) の間で有意な変化は認めなかった。健常人群におけるBDNFも、開始前 (11.1±8.4 ng/mL) と8週後 (7.7±7.6 ng/mL) の間で有意な変化は認めなかった。

開始前、BDNFはうつ病群と健常人群の間で有意差は認めなかったが、うつ病群は、運動療法開始時、HAM-Dは9.5±0.9 と、すでに薬物療法に反応し、部分寛解していたこともありうつ病は軽症域にあったためと考えられる。

うつ病患者に対する増強療法として運動療法を施行した先行研究において、12週間の16kcal/kg/week、4kcal/kg/weekの運動療法ではBDNFの有意な変化はなかったが (Toups et al, 2011)、今回の研究でも、8週間の17.5kcal/kg/week以上の運動療法でも有意な変化は認めなかった。

(2) 運動療法により、血中一酸化窒素代謝産物が増加し、血管内皮機能が改善し、脳血流は改善するのか？

MRIおよびSPECTは健常人群では行えなかった。うつ病群も1名のみの施行であったが、脳血流の改善を認めた。NOxについては下記の通りである。

うつ病群では、NOxは開始前 (22.9±10.9 μM) に比べ、8週後 (35.2±24.5 μM) には有意に増加した ($P<0.05$)。

健常人群では、開始前 (18.5±8.9 ng/mL) と8週後 (14.6±6.8 ng/mL) の間で有意な変化は認めなかった。

開始前、NOxはうつ病群と健常人群の間で有意差は認めなかった。

先行研究では、NOxは、うつ病患者で増加する (Suzuki et al, 2001) という報告と減少する (Ikenouchi-Sugita et al, 2009) という報告がある。健常人でNOxは、運動療法により増加する (Maeda et al, 2001) という報告と減少する (Dobrosielski et al, 2009) という報告があり、一定の見解が得られていない。

(3) 運動療法により、血中カテコラミン代謝産物は変化するのか？

運動療法開始前、HVAは健常人群において、うつ病群に比して有意に高値であった ($P<0.01$)。MHPGはうつ病群と健常人群の間で有意差は認めなかった。

うつ病群では、HVAは、開始前 (4.5±1.8 ng/mL) と8週後 (3.9±1.5 ng/mL) の間で有意な変化は認めなかった。MHPGは、開始前 (3.5±1.6 ng/mL) に比べ、8週後 (6.3±2.0 ng/mL) に有意に増加した ($P<0.01$)。

健常人群では、HVAは、開始前 (8.08±3.3 ng/mL) に比べ8週後 (6.94±1.7 ng/mL) には有意に減少した ($P<0.05$)。MHPGは、開始前 (4.1±2.6 ng/mL) と8週後 (4.0±1.4 ng/mL) の間で有意な変化は認めなかった。

運動によって血中 MHPG (Tanq et al, 1981)、血中 HVA (Kendler et al, 1983) が増加するという報告の他、HVAは不安との相関がある (Hironen et al, 2002) やうつ病において不安焦燥が強い群では血中 MHPG が高く、制しが強い群では血中 MHPG が低いという報告 (Yoshimura et al, 2004) もあり、今回の結果は、運動療法の影響の他、被験者の精神状態が影響した可能性もある。

(4) 運動療法による血液生化学的データ (中性脂肪、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、血糖値、HbA1c等) や 血圧の改善、BMI、腹囲の減少は抑うつ状態の改善と関連するのか？

開始前、うつ病群では健常人群に比べ HbA1cが有意に高値 ($P<0.001$)、収縮期血圧が有意に低値 ($P<0.05$) であったが共に正常範囲内にあり、中性脂肪、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、血糖値、拡張期血圧、BMI、腹囲は、うつ病群と健常人群の間で有意差は認めなかった。

うつ病群、健常人群ともに運動療法の前後で、血液生化学的データ (中性脂肪、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、血糖値、HbA1c、インスリン、Cペプチド)、血圧、BMI、腹囲の有意な変化は認めず、抑うつ状態の変化との関連は認めなかった。

(5) 運動療法が効果的な人を生物学的マーカーにより予測できるのか？

うつ病群において、抑うつ状態の改善

度（運動療法開始前と8週後の間のSDSの変化）と運動療法開始前のBDNF、NOx、MHPG、HVAの値の相関は認めず、これらの生物学的マーカーは予測因子とはならなかった。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計8件）

1. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Sugita K, Hori H, Yamada K, Sakaue M, Nakamura J. The effects of a walking intervention on depressive feelings and social adaptation in healthy workers. J UOEH. 1;35:1-8, 2013（査読有）
2. Yoshimura R, Hori H, Sugita-Ikenouchi A, Umene-Nakano W, Katsuki A, Nakamura J. Serum brain-derived neurotrophic factor levels at 6 months after remission are not associated with subsequent depressive episodes. J Clin Psychopharmacol. 33:142-3, 2013（査読有）
3. Okuno K, Yoshimura R, Ueda N, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Hori H, Hayashi K, Katsuki A, Chen HI, Nakamura J. Relationships between stress, social adaptation, personality traits, brain-derived neurotrophic factor and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol plasma concentrations in employees at a publishing company in Japan. Psychiatry Res. 186:326-32, 2011（査読有）
4. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, Umene-Nakano W, Hori H, Hayashi K, Katsuki A, Ueda N, Iwata N, Nakamura J. Three polymorphisms of the

eNOS gene and plasma levels of metabolites of nitric oxide in depressed Japanese patients: a preliminary report. Hum

Psychopharmacol. 26:531-4, 2011（査読有）

5. Ueda N, Suda A, Nakagawa M, Nakano H, Umene-Nakano W, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Yoshimura R, Nakamura J. Reliability, validity and clinical utility of a Japanese version of the Social Adaptation Self-evaluation Scale as calibrated using the Beck Depression Inventory. Psychiatry Clin Neurosci. 65:624-9, 2011（査読有）
6. 中野英樹、上田展久、中野和歌子、杉田篤子、吉村玲児、中村純：うつ病患者の社会復帰に関する Social Adaptation Self-evaluation Scale(SASS)日本語版の臨床的有用性：精神医学 53：185-190, 2011（査読有）
7. 吉村玲児、杉田篤子、堀輝、中野和歌子、林健司、香月あすか、上田展久、中村純：神経栄養因子BDNF仮説の検証：精神神経学雑誌 112：982-985, 2010（査読無）
8. 吉村玲児、杉田篤子、堀輝、中野和歌子、香月あすか、林健司、阿竹聖和、上田展久、中村純：気分障害とBDNF：日本神経精神薬理学雑誌 30：181-184, 2010（査読無）

〔学会発表〕（計8件）

1. 杉田篤子、吉村玲児、上田展久、堀輝、中村純：性格特性評価による運動療法のうつ病予防・治療効果予測～勤労者に対するウォーキングプログラムを通じた検討～第30回産業医科大学学会、北九州、2012年10月20日

2. 杉田篤子、坂上真弓、山田久美、堀輝、杉田和成、吉村玲児、中村純：職域におけるウォーキングプログラム継続によるメンタル疾患およびメタボリックシンドロームの予防効果：第 84 回産業衛生学会：東京，2011 年 5 月 19 日
3. 坂上真弓、山田久美、杉田和成、杉田篤子：ウォーキングを用いた運動介入の不眠への有用性：第 84 回産業衛生学会：東京，2011 年 5 月 19 日
4. 杉田篤子、吉村玲児、香月あすか、阿竹聖和、堀輝、中野和歌子、中村純：抗うつ薬の血中一酸化窒素動態への影響：第 30 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会：京都，2011 年 7 月 15 日
5. 杉田篤子、吉村玲児、香月あすか、阿竹聖和、堀輝、中野和歌子、中村純：各種抗うつ薬の血中一酸化窒素動態への影響：第 21 回日本臨床精神神経薬理学会 第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会：東京，2011 年 10 月 27 日
6. 杉田篤子、堀輝、山田久美、坂上真弓、吉村玲児、中村純：職域におけるウォーキングプログラムのメンタルヘルスへの効果：第 106 回 日本精神神経学会学術総会：広島，2010 年 5 月 20 日
7. 山田久美、杉田篤子、坂上真弓、堀輝：職域におけるウォーキングプログラムの心身両面への有効性：第 83 回日本産業衛生学会：福井，2010 年 5 月 26 日
8. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, Umene-Nakano W, Hori H, Hayashi K, Katsuki A, Iwata N; Three polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and plasma NO₃ levels: 23rd ECNP Congress: Amsterdam, Netherland, 2010 年 8 月 30 日

〔図書〕(計 1 件)

1. 吉村 玲児, 杉田 篤子, 中村 純: うつ病と一酸化窒素～循環器疾患とうつ病の合併のメカニズム～気分障害の薬理・生化学～うつ病の脳内メカニズム研究: 進歩と挑戦～, 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会編, 医薬ジャーナル社: 335 頁(207-217 頁), 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉田 篤子 (SUGITA ATSUKO)
産業医科大学 医学部 講師
研究者番号: 40421333

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: