

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10254

研究課題名(和文) 気分障害患者における自律神経活動動態とリワークプログラム有効性の研究

研究課題名(英文) Effects of return-to-work program on autonomic nervous system activity in workers on sick leave due to depression

研究代表者

岸田 郁子 (KISHIDA, Ikuko)

横浜市立大学・医学研究科・客員講師

研究者番号：60464533

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)：本研究は、リワークプログラムに通所中の気分障害患者を対象に、自律神経活動を含めた精神症状を経時的に評価し、プログラムの有効性や復職成功予測因子についての科学的な探索を行った。リワークプログラム通所中の気分障害患者104名において、プログラム開始前と比較して、抑うつ症状、社会適応度ともに、プログラム終了後で有意に改善していた。また、安静時心電図を測定後、心拍変動パワースペクトル解析により自律神経活動を定量化したところ、プログラム終了後の副交感神経活動が有意に改善していた。本結果から、リワークプログラムが、精神症状だけでなく、自律神経活動の改善に有効であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、長期休職者に占めるメンタル不全者の割合が増大しており、職域におけるリワーク対策が急務となっている。現在までにリワークプログラムを実施する医療機関が全国的に広がっているが、その効果を科学的に探索した研究は十分ではない。本研究では、気分障害患者を対象にしたリワークプログラムにより、疾患重症度のみならず、自律神経活動が有意に改善することが明らかになり、リワークプログラムの有効性を科学的に検証することができた。今後も、リワークプログラムを含めた精神科リハビリを施行することで、気分障害による長期休職者の復職率上昇の一助となることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Return-to-work (RTW) program have been executed in recent years. But the biological effect of RTW program is not clear yet. We evaluated the effect of RTW program on autonomic nervous system (ANS) activities and psychiatric symptoms of the workers on sick leave due to mental disorders. This study involves 104 Japanese workers on sick leave due to major depression or bipolar disorder. All of the participants received RTW program for 3 months in Yokohama City University Hospital. The ANS activity of participants was evaluated using heart rate variability at the beginning and ending of 3 months program. Psychiatric symptoms were evaluated by MADRS-J and SASS. Parasympathetic activity at the ending was significantly higher than that at the beginning ($p=0.014$). Psychiatric symptoms were significantly improved at the ending ($p<0.001$). This study revealed that RTW program is effective for improving both parasympathetic activity and psychiatric symptoms.

研究分野：精神医学、臨床精神薬理学

キーワード：気分障害 リワークプログラム 自律神経活動 統合失調症 抗精神病薬 薬理遺伝学

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、長期休職中の気分障害患者が急増している。こうした気分障害による休職者を対象に、復職準備性の改善と再発予防を目的とした精神科リハビリ、復職支援デイクア（以下：リワークプログラム）が全国的に行われるようになってきているが、これまでにプログラムの効果や復職成功予測因子についての科学的な探索は十分ではない。また、リワークプログラムを修了後6ヶ月で、順調に職場適応出来ている症例は全体の57.1%という報告もあり、施設間の差異はあれ、復職困難例や復職後の再発例が依然問題となっている。

(2) 我々は、2008年から開講している横浜市大附属病院のリワークプログラム受講者を対象に、復職の達成/不成功に影響を与える様々な因子を、患者属性や患者を取り巻く環境因、精神症状や心理評価尺度を用いたアセスメントで多角的に調査してきた。その中で気分障害患者では87.9%の患者が自律神経症状を有しており、職務遂行に何らかの障害を来していることが明らかになった。また、我々はかねてより、精神疾患患者における自律神経活動を調査しており、統合失調症患者では健常者と比較して、自律神経活動が有意に低いことを報告している（Iwamoto,2009）。そこで、リワークプログラムに通所する気分障害患者を対象に自律神経活動を調査し、リワークプログラムの有効性や復職にかかわる因子を検討する本研究を想起するに至った。

2. 研究の目的

(1) 本研究は、リワークプログラムを受講する気分障害患者を対象に、自律神経活動を含めた精神医学的データを包括的に解析し、リワークプログラムが自律神経活動動態や精神症状に及ぼす効果を検討する。また、リワークプログラム修了後の復職可否と各データとの相関を解析する。これにより、リワークプログラムの有効性の評価や復職成功予測因子を生物学的な観点から解明することを目的とする。

(2) また、基本的な調査として、精神疾患患者を対象に、自律神経活動動態を調査し、精神医学的データに加え、薬理遺伝学的な検討を行う。精神疾患患者における自律神経活動動態を包括的に評価し、自律神経活動動態に影響を与える因子を解明する。

3. 研究の方法

(1) 横浜市立大学附属病院のリワークプログラムに通所中の気分障害患者104例を対象とした。全対象の精神医学的診断、薬物療法歴などの臨床データ収集とともに、リワークプログラム開始前、修了後に、抑うつ評価尺度 Montgomery-Asberg Depression Scale(MADRS)、社会適応性評価尺度 Social Adaptation Self Evaluation Scale(SASS)による疾患重症度の評価を行った。また、安静時心電図を測定し、心拍変動パワースペクトル解析による自律神経活動を定量化した。上記調査で経時的に得られた疾患重症度、自律神経活動を経時的に解析し、リワークプログラムの有効性を詳細に検討した。さらに、リワーク終了3カ月後に、復職できた群とできなかった群において自律神経活動を比較した。なお、本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を受けており、対象者の文書による同意に基づいて行われた。

*リワークプログラム:同院のリワークプログラムは、精神科ショートケアとして外来に設置され、気分障害患者を対象に、週3回3か月を1クールとして実施されている。スタッフの構成は、精神科医1名、精神保健福祉士1名(専任)、臨床心理士3名からなり、プログラムの内容は、心理教育、グループディスカッションとオフィスワークトレーニングを含む作業療法、集団認知療法、生活技能訓練、リラクゼーションなどからなり、知識の習得、体力・能力の回復、性格傾向の理解、ストレス対処法の習得、認知、行動の変化の促進、コミュニケーション法の習得などを目標としている。

(2) 清心会藤沢病院に入院中もしくは通院中の統合失調症患者で、非定型抗精神病薬のリスペリドン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾールのいずれかを単剤で治療中の241名を対象とした。対象者の抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗パーキンソン薬の投与量を

それぞれ、クロルプロマジン換算、ジアゼパム換算、ピペリデン換算するとともに、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)を用いて精神症状を評価した。全対象者の安静時心電図を測定し、心拍変動パワースペクトル解析により自律神経活動を定量化した。各非定型抗精神病薬ごとにグループ化し、4群で自律神経活動を比較した。

さらに、対象者のうち、233名に対して、ABCB1遺伝子のrs1045642、rs1128503、rs2032582、rs2235048の多型を、TaqMan法により同定し、薬剤毎に、野生型、多型キャリア群の2群で自律神経活動を比較した。

いずれの解析にも、統計解析にはSPSS（統計解析ソフトウェア）を用いた。

4. 研究成果

(1) リワークプログラム通所中の気分障害患者における自律神経活動動態

リワークプログラム通所中の気分障害患者において、プログラム前後で比較したところ、MADRS-Jで評価した抑うつ症状の有意な改善を認めた ($p < 0.001$)。同様に、SASSで評価した社会適応度の有意な改善を認めた ($p < 0.001$)。全対象者の安静時心電図から心拍変動パワースペクトル解析により、自律神経活動を定量化した。交感神経活動と一部の副交感神経活動を反映する0.03~0.15Hzの低周波 low frequency 成分（以下、LF）と、副交感神経活動を反映する0.15~0.5Hz高周波 high frequency（以下、HF）、その合計の総自律神経活動を反映するtotal power（以下、TP）である。対象者の自律神経活動の平均値は、リワークプログラム開始前と比較して、副交感神経活動がプログラム終了後に有意に高かった ($p = 0.014$)。また、リワークプログラム終了3カ月後に、復職できた群60名とできなかった群28名において、精神症状、自律神経活動を評価したところ、プログラム前後での自律神経活動に有意差は見られなかった。一方で、リワークプログラム前後でのMADRS-Jによる抑うつ症状の変化率が、復職出来た群で有意に高かった ($p = 0.020$)。本結果から、リワークプログラムに3カ月通所した患者では、抑うつ症状、社会適応度、副交感神経活動が有意に改善しており、リワークプログラムが、精神症状だけでなく、自律神経活動の改善に有効であることが示唆された。また、プログラム前後での抑うつ症状の変化率が復職成功予測因子として有用である可能性が示唆された。

表1. 気分障害患者におけるリワークプログラム開始前後の精神症状、自律神経活動の比較

	プログラム開始前	プログラム終了後	<i>p</i>
MADRS-J	14.51 ± 6.16	9.29 ± 5.00	<0.001 ^a
SASS	30.87 ± 7.06	35.08 ± 6.89	<0.001 ^a
lnLF	4.94 ± 1.28	5.00 ± 1.34	0.612
lnHF	4.28 ± 1.12	4.58 ± 1.16	0.014 ^a
lnTP	5.48 ± 1.11	5.65 ± 1.16	0.114

^a Significant difference ($P < 0.05$; paired t-test analysis).

(2) 精神疾患患者における自律神経活動調査と抗精神病薬の影響:

リスペリドン、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピンそれぞれ単剤で服用中の患者において、交感神経活動、副交感神経活動、総自律神経活動のいずれも、4群で有意差を認めた ($p < 0.05$)。また、交感神経活動、副交感神経活動、総自律神経活動のいずれも、クエチアピン群で最も低値であり、続いてオランザピン群で低値、リスペリドン群、アリピプラゾール群と続いた。また、対象者の年齢をそろえるため、47歳をカットオフとし、全対象者を高齢者群と若年者群に分け、それぞれで自律神経活動を4群で比較したところ、高齢者群においても、若年者群においても、いずれも、全対象者の調査と同様な傾向を認めた（高齢者群: LF, $p = 0.007$; HF, $p = 0.05$; TP, $p = 0.004$; 若年者群: LF, $p = 0.032$; HF, $p = 0.089$; TP, $p = 0.055$)。さらに2群間比較では、交感神経活動は、クエチアピン群で、リスペリドン群 ($p = 0.004$)、アリピプラゾール群 ($p = 0.001$) よりも有意に低かった。同様に、副交感神経活動は、クエチアピン群で、リスペリドン群 ($p = 0.035$)、アリピプラゾール群 ($p = 0.004$) よりも有意に低かった（図4）。さらに、総自律神経活動は、クエチアピン群で、リスペリドン群 ($p = 0.003$)、アリピプラゾール群 ($p = 0.001$)、そして、オランザピン群 ($p = 0.047$) よりも有

意に低かった。本結果から、リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピンの4種の非定型抗精神病薬は、自律神経活動への影響が異なり、クエチアピンが、全ての自律神経活動に最も強い影響を及ぼすこと示唆された。

(3) 精神疾患患者における自律神経活動と薬理遺伝学的検討:

対象者の ABCB1 遺伝子型を同定したところ、ABCB1 rs1045642 と rs2235048 は完全連鎖していた。アリピプラゾール群において、交感神経活動、総自律神経活動が、rs1045642 T アレル-rs2235048 C アレル保持者で、非保持者と比較し、有意に低下していた (LF, $p = 0.008$; TP, $p = 0.017$)。一方で、リスペリドン群、オランザピン群、クエチアピン群においては、ABCB1 遺伝子多型と自律神経活動の関連はみられなかった。本結果から、アリピプラゾールで治療中の患者において、ABCB1 遺伝子の rs1045642、rs2235048 の多型が、交感神経活動の個体差に関連する可能性が示唆された。

< 引用文献 >

Iwamoto Y, Kawanishi C, Kishida I et al. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. BMC Psychiatry. 14;12:199, 2012.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hattori Saki, Kishida Ikuko, Suda Akira, Kawanishi Chiaki, Miyauchi Masatoshi, Shiraishi Yohko, Fujibayashi Mami, Tsujita Natsuki, Ishii Chie, Moritani Toshio, Saigusa Yusuke, Hirayasu Yoshio	4. 巻 5
2. 論文標題 A return to work program improves parasympathetic activity and psychiatric symptoms in workers on sick leave due to depression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e02151 ~ e02151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2019.e02151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Saki, Suda Akira, Kishida Ikuko, Miyauchi Masatoshi, Shiraishi Yohko, Fujibayashi Mami, Tsujita Natsuki, Ishii Chie, Ishii Norio, Moritani Toshio, Taguri Masataka, Hirayasu Yoshio	4. 巻 18
2. 論文標題 Effects of ABCB1 gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Psychiatry	6. 最初と最後の頁 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12888-018-1817-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Saki, Suda Akira, Kishida Ikuko, Miyauchi Masatoshi, Shiraishi Yohko, Fujibayashi Mami, Tsujita Natsuki, Ishii Chie, Ishii Norio, Moritani Toshio, Saigusa Yusuke, Hirayasu Yoshio	4. 巻 86
2. 論文標題 Association between dysfunction of autonomic nervous system activity and mortality in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Comprehensive Psychiatry	6. 最初と最後の頁 119 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.comppsy.2018.08.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suda Akira, Hattori Saki, Kishida Ikuko, Miyauchi Masatoshi, Shiraishi Yohko, Fujibayashi Mami, Tsujita Natsuki, Ishii Chie, Ishii Norio, Moritani Toshio, Hirayasu Yoshio	4. 巻 Volume 14
2. 論文標題 Effects of long-acting injectable antipsychotics versus oral antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenic patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 2361 ~ 2366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S173617	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Saki, Kishida Ikuko, Suda Akira, Miyauchi Masatoshi, Shiraishi Yohko, Fujibayashi Mami, Tsujita Natsuki, Ishii Chie, Ishii Norio, Moritani Toshio, Taguri Masataka, Hirayasu Yoshio	4. 巻 193
2. 論文標題 Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 134 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2017.07.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori Saki, Suda Akira, Kishida Ikuko, Miyauchi Masatoshi, Shiraishi Yohko, Fujibayashi Mami, Tsujita Natsuki, Ishii Chie, Ishii Norio, Moritani Toshio, Taguri Masataka, Hirayasu Yoshio	4. 巻 197
2. 論文標題 Associations of ABCB1 gene polymorphisms with aripiprazole-induced autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 574 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2017.11.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石井千恵, 岸田郁子, 茅沼弓子, 宮内雅利, 藤林真美, 武内玲, 柴田昌志, 森谷敏夫, 石井紀夫	4. 巻 43
2. 論文標題 統合失調症患者のサルコペニア (筋量減少) の発生と座位中心の生活習慣との関連についての調査	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本精神科神経科診療所協会ジャーナル	6. 最初と最後の頁 4-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyauchi Masatoshi, Kishida Ikuko, Suda Akira, Shiraishi Yohko, Hattori Saki, Fujibayashi Mami, Taguri Masataka, Ishii Chie, Ishii Norio, Moritani Toshio, Hirayasu Yoshio	4. 巻 74
2. 論文標題 Association of the Cholinergic Muscarinic M2 Receptor with Autonomic Nervous System Activity in Patients with Schizophrenia on High-Dose Antipsychotics	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuropsychobiology	6. 最初と最後の頁 60 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000452770	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 岸田郁子, 服部早紀, 須田顕, 宮内雅利, 白石洋子, 石井千恵, 石井紀夫, 平安良雄
2. 発表標題 リワークプログラム通所中の気分障害患者における自律神経活動動態調査
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 宮内雅利, 白石洋子, 佐伯隆史, 福島端, 有賀直庸, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 岸田郁子
2. 発表標題 パリペリドンとリスペリドンの自律神経活動へ与える影響の比較
3. 学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 平川和重, 俵美河, 福島端, 佐伯隆史, 森谷敏夫, 平安良雄
2. 発表標題 高齢の統合失調症患者の自律神経活動低下と生命予後の関連性について
3. 学会等名 第 14 回日本統合失調症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyachi M, Suda A, Hattori S, Shiraishi Y, Ishii C, Fujibayashi M, Moritani M, Kishida I
2. 発表標題 Long term effects of smoking cessation in hospitalized schizophrenia patients
3. 学会等名 14th World Congress of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hattori S, Suda A, Kishida I, Miyauchi M, Shiraiishi Y, Fujibayashi M, Tsujita N, Ishii C, Ishii N, Moritani T, Hirayasu Y
2. 発表標題 Effects of four atypical antipsychotics on autonomic nervous system activity in schizophrenia
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 茅沼弓子, 岸田郁子, 石井千恵, 藤林真実, 石井紀夫
2. 発表標題 リワークにおける運動療法による状態不安の変化について
3. 学会等名 第16回日本スポーツ精神医学会総会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井 紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄
2. 発表標題 リワークプログラムが大うつ病性障害・双極性障害の患者の自律神経活動へもたらす影響について
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岸田郁子
2. 発表標題 自律神経を知ろう!
3. 学会等名 第3回臨床自律神経機能Forum (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄
2. 発表標題 アリヒプラズールによる自律神経活動低下とABCB1遺伝子多型の関連
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会 第48回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄
2. 発表標題 リワークプログラム通所中の患者における自律神経活動動態調査
3. 学会等名 第39回 日本生物学的精神医学会・第47回 日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部早紀, 須田顕, 岸田郁子, 宮内雅利, 白石洋子, 藤林真美, 辻田那月, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄
2. 発表標題 統合失調症患者の自律神経活動におけるCYP2D6遺伝子, ABCB1遺伝子の遺伝子多型の関与について
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部早紀, 岸田郁子, 藤林真美, 須田顕, 宮内雅利, 石井千恵, 石井紀夫, 森谷敏夫, 平安良雄
2. 発表標題 リワークプログラム通所中の気分障害患者における自律神経活動動態調査
3. 学会等名 第38回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1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	藤林 真美 (Fujibayashi Mami) (40599396)	摂南大学・スポーツ振興センター・准教授 (34428)	