

CPX に基づいた運動療法によるうつ病の個別化治療

山口大学大学院	中 川 伸
(共同研究者) 同	陳 冲
同	萩 原 康 輔
同	平 田 圭 子
同	藤 井 優 子

Cardiopulmonary Exercise Test (CPX)-based Exercise Program for Depressive Disorders

by

Shin Nakagawa, Chong Chen, Kosuke Hagiwara,
Keiko Hirata, Yuko Fujii
*Division of Neuropsychiatry, Department of Neuroscience,
Yamaguchi University Graduate School of Medicine*

ABSTRACT

Current clinical treatments for depressive disorders are insufficient such that a substantial proportion of patients do not respond despite various treatment endeavors and the improvement in functional impairments in essential skills for everyday and social life is inadequate. Consequently, the development of add-on therapies is an important clinical challenge. The purpose of the present study was to test the effects of an exercise program designed based on the Cardiopulmonary Exercise Test (CPX) with exercise frequencies and intensities lower than those employed in previous studies. Subjects were eight depressed patients with chronic or recurrent episodes of depression or persistent depressive disorder. It was found that after eight weeks of exercise,

subjects' depressive symptoms were significantly reduced to a level close to remission. Their anxiety symptoms and social functioning were also significantly improved. Although the sample size was relatively small, our results suggest that even a brief, low load exercise program may exert therapeutic effects for depression. If these results can be replicated with large-scale clinical trials, exercise may be a promising add-on treatment strategy for depression.

キーワード

運動療法, 心肺運動負荷検査, うつ病, 持続性抑うつ障害, 不安

Keyword

exercise therapy, Cardiopulmonary Exercise Test, major depressive disorder, persistent depressive disorder, anxiety

要 旨

うつ病の薬物療法, 精神療法などが進歩し一定の効果を示してきている。しかし, 無効な患者が多く存在し, 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ため, 実臨床では補完療法などの開発, 改良が重要になってきている。本研究では, 心肺運動負荷検査 (Cardiopulmonary Exercise Test, CPX) の客観的な指標により運動量を明確化し, 既報に比較して運動強度・時間・回数が大きく軽減化された運動プログラムのうつ病に対する有効性を検討することを目的とした。慢性または反復性うつ病患者8名 (うつ病6名, 持続性抑うつ障害2名) を対象に8週間の運動プログラムを行い, その前後に抑うつ症状, 不安症状などの臨床評価を実施した。その結果, 介入後に抑うつ症状が寛解に近い状態になり, 状態不安および社会適応度の改善もみられた。少数の被験者ながら既報に比較して運動強度・時間・回数が大きく軽減化され, それでも効果が見られることから, これらの結果が今後大規模臨床試験において確認されれば, うつ病の補完療法の大きな進歩になると思われる。

緒 言

うつ病の薬物療法, 精神療法などが進歩し一定の効果を収めてきた。しかし, 無効な患者も多く存在し, さらには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^{1,2)}。そのため, 実臨床では補完療法の開発, 改良が重要になってきている。運動療法には一定の効果があることは従来から報告されている³⁻⁶⁾が, 運動強度・時間・回数に決まったものではなく, 運動能力や意欲が低下している患者⁷⁻⁹⁾にとって全般的に負荷が大きいため, 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においては, うつ病に対する運動療法は「まだ確立された治療法とはいえない」¹⁰⁾とされている。申請者の研究チームは心血管病患者を対象とした心臓リハビリテーションで用いられている, 運動量を客観的に明確化する心肺運動負荷検査 (Cardiopulmonary Exercise Test, CPX) に着目した。本研究では, CPXの客観的な指標により運動量を明確化し, 既報に比較して運動強度・時間・回数が大きく軽減化された運動療法のうつ病に対する有効性を検討することを目的とした。

1. 研究方法

1. 1 被験者

慢性または反復性うつ病患者8名（うつ病6名，持続性抑うつ障害2名）を対象とした。患者の平均年齢は44.6歳（標準偏差12.8歳）で，うち女性7名，男性1名であった。全例，期間中の投薬変更はなかった。本研究は山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会に承認されている。選択基準は精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-5）によってうつ病または持続性抑うつ障害と診断され，年齢が20歳以上61歳未満などとし，除外基準は自殺念慮が強い，すでに定期的運動を行っているなどとした。

1. 2 運動プログラム

運動プログラムとして，嫌気性代謝閾値（Anaerobic Threshold, AT）レベル以下の強度で週2回，1回30分間のエアロバイクによる運動を8週間実施した。ATレベル以下の有酸素運動は，運動能力と意欲が低下しているうつ病患者にとって受け入れやすく，長時間持続することが可能である。

まずはCPXを行い，被験者ごとのATを算出した。CPXでは，心電図・血圧・脈拍などをモニタリングしながら，呼気ガス分析装置を用いて運動中の酸素摂取量や二酸化炭素産生量を測定し，嫌気性代謝閾値（AT）を計測した。CPXのプロトコールについては，3分間の安静および3分間のウォーミングアップ（0ワット）後，1分間に15～25ワットの漸増負荷（ランプ負荷）を行い，症候限界あるいは心電図上の有意なST変化・過度の血圧上昇または下降を認めた場合に運動を中止とした。

実際にATレベル以下の強度でエアロバイクによる運動を30分間実施する際に，例えば，ATレベルの負荷強度が60ワット・心拍数が100拍/分

であった場合，10～20ワットの軽めの負荷強度で約5分間ウォーミングアップした後，負荷強度を60ワットに上げ，25分間運動を行う。但し，運動中は片側の耳に心拍数を検知するセンサーを装着し，ATレベルの心拍数である100拍/分を超えた場合，負荷強度を5～10ワットずつ軽くする。同時に，自覚症状の指標であるBorgスケールを用いて，13（ややきつい）を超えないように負荷強度を適宜調整する。4週間を1クールとして週2回×4週間，合計8回の運動介入になるが，最低でも7回参加することが条件であった。運動療法全体は2クールで合計8週間実施した。

1. 3 臨床評価・自記式心理尺度

運動療法を実施前と実施後の1週間以内に以下の評価を実施した。主要評価項目としてハミルトンうつ病評価尺度-17項目版（HAMD）の構造化面接を用いた。具体的に，医師または臨床心理士が構造化インタビューを行い，被験者の過去2週間の抑うつ状態を評価した。HAMDの合計得点が7点以下が寛解状態とされている。先行研究¹¹⁾を参考し，HAMDの項目を気分，認知症状，自律神経症状の3つの因子にカテゴリー化し，それぞれの合計得点を算出した。気分には，抑うつ気分，仕事と活動，精神運動抑制，激越，精神的不安，身体的不安，身体症状（一般）と心気症の合計8つの症状が含まれる。認知症状には，罪悪感と自殺の2つの症状が含まれる。自律神経症状として，入眠困難，熟眠障害，早朝覚醒，身体症状（消化器），生殖器症状，体重減少の合計6つの症状が含まれる。

副次評価項目として，自記式心理尺度Beckうつ病評価尺度（BDI-II），状態－特性不安検査（STAI），社会適応度評価尺度（SASS）を実施した。BDI-IIは過去2週間の抑うつ状態，STAIは状態不安と特性不安の評価である。SASSは仕事や家事への興味，家族や他人との関わり，社会へ

の関心, 適応度に関する主観的な評価である。

1. 4 統計解析

IBM SPSS Statistics 26を用いた。正規性の検定はShapiro-Wilk検定を用い、運動プログラム前後の比較は対応のある2標本t検定またはウィルコクソンの符号順位検定を用いた。有意性の検定には $p < 0.05$ を採用した。

2. 研究結果

主要評価項目であるうつ病の臨床評価HAMDは、介入前と比較して運動プログラムによる介入後に有意に減少した(表1, 図1)。介入前の平均値12.87点から8.62点まで4点以上減少し、その効果量(Cohen's d)が3.06であった。図1に示したように、被験者ごとのデータでは、8名全員

のHAMD点数が減少した。さらに、具体的にどういった項目に影響があったかを調べるために、HAMDの下位構成因子ごとの比較をしたところ、気分の合計得点は介入によって有意に減少した一方、認知症状と自律神経症状の変化は認めなかった(表1, 図2)。

副次評価項目とした自記式抑うつ症状評価(BDI-II)も介入前と比較して介入後に有意に減少した(表1)。その効果量1.22であった。BDI-II点数については8名のうち7名が減少した(図3)。

不安症状について、介入前と比較して運動プログラムによる介入後に状態不安(STAI-Y1)が有意に低下する($d=0.97$)一方、特性不安(STAI-Y2)は変化しなかった(表1, 図4, 図5)。被験者ごとのデータでは、8名のうち7名のSTAI-Y1点数が減少した(図4)。

表1 運動プログラムによる介入前後の評価

評価時期	HAMD (うつ病の臨床評価)	HAMD:気分	HAMD:認知症状	HAMD:自律神経症状
介入前	12.87 ± 4.12	8.00 ± 2.78	2.13 ± 1.55	2.00 ± 0.76
介入後	8.62 ± 3.62 ***	5.25 ± 1.83 **	1.50 ± 1.20	1.50 ± 1.07
効果量	d=3.06	d=1.26	d=0.42	d=0.66
評価時期	BDI-II (自記式抑うつ症状)	STAI-Y1 (状態不安)	STAI-Y2 (特性不安)	SASS (社会適応度)
介入前	24.50 ± 6.57	57.00 ± 8.33	63.13 ± 8.44	25.50 ± 6.68
介入後	18.00 ± 5.21 *	51.88 ± 8.68 *	57.50 ± 10.82	32.25 ± 7.78 ***
効果量	d=1.22	d=0.97	d=0.73	d=2.24

介入前との比較: * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

HAMD (うつ病の構造化面接)

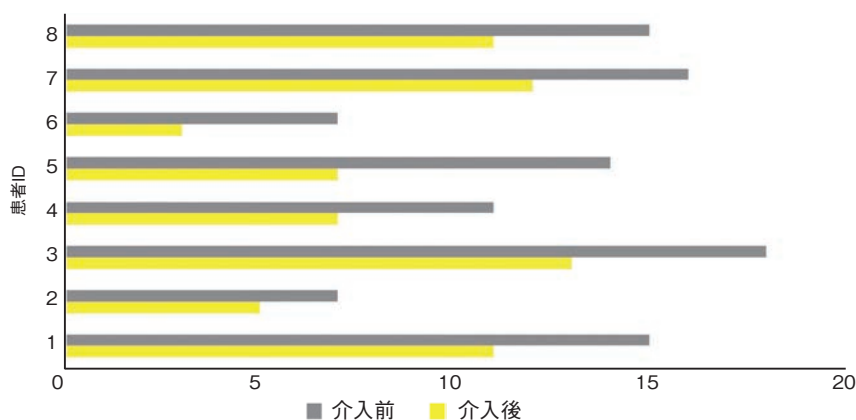


図1 運動プログラムによる介入前後のうつ病臨床評価: HAMD

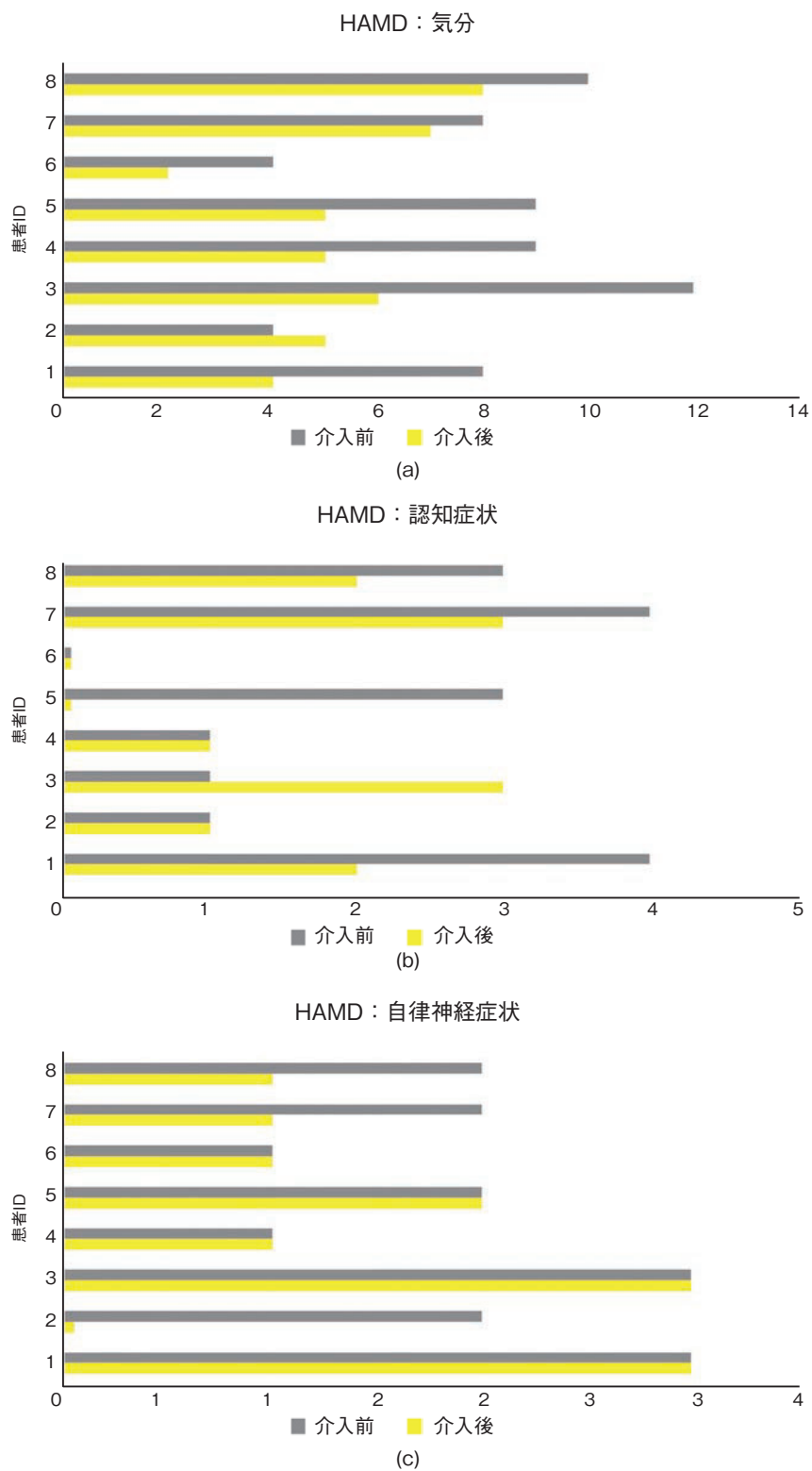


図2 運動プログラムによる介入前後のうつ病臨床評価：HAMD下位因子。(a) 気分；(b) 認知症状；(c) 自律神経症状
得点が0の場合、0.05として表示している

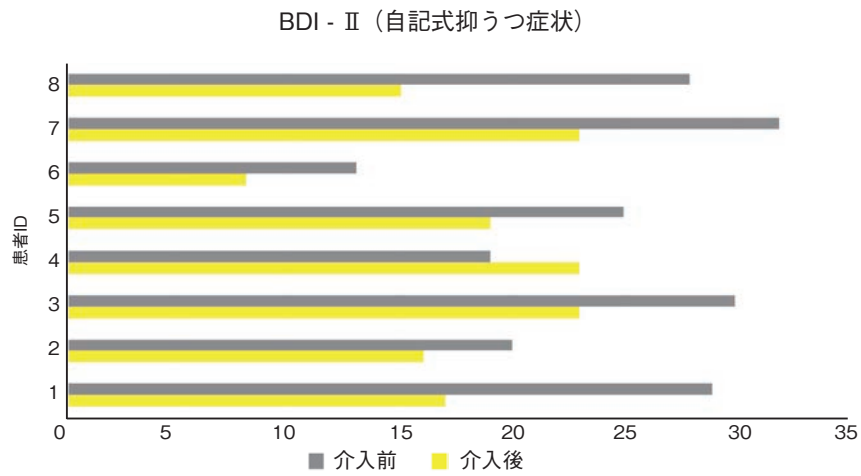


図3 運動プログラムによる介入前後の自記式抑うつ症状: BDI-II

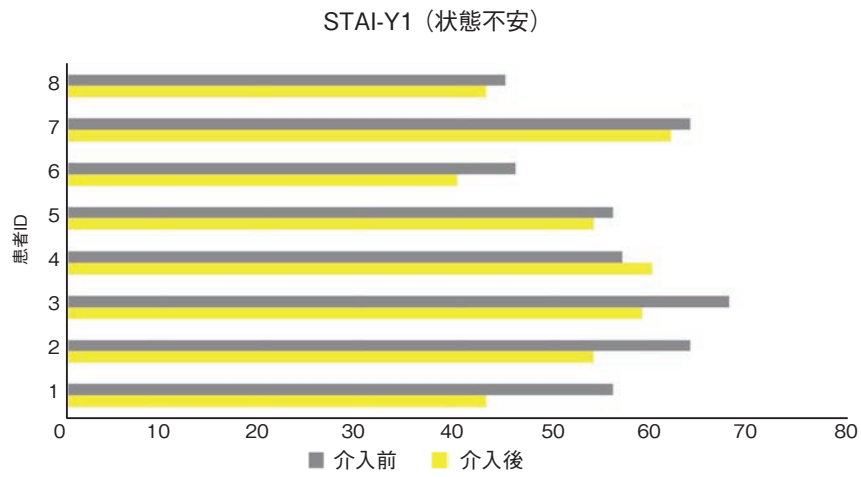


図4 運動プログラムによる介入前後の状態不安: STAI-Y1

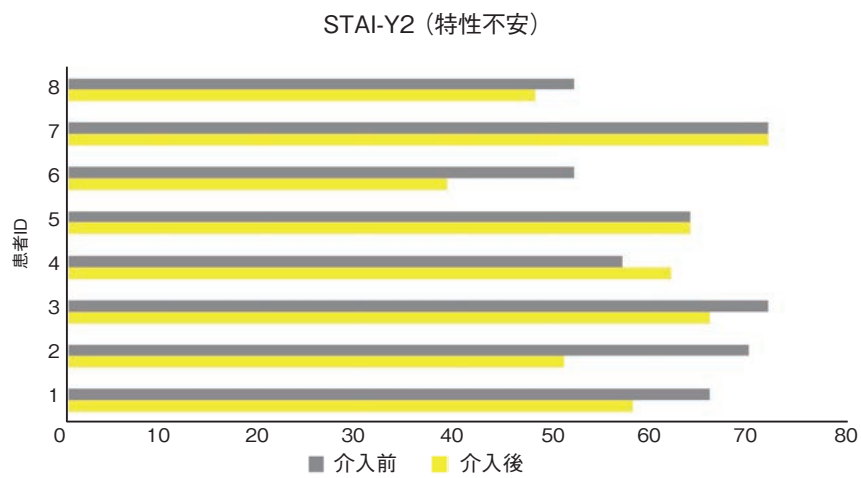


図5 運動プログラムによる介入前後の特性不安: STAI-Y2

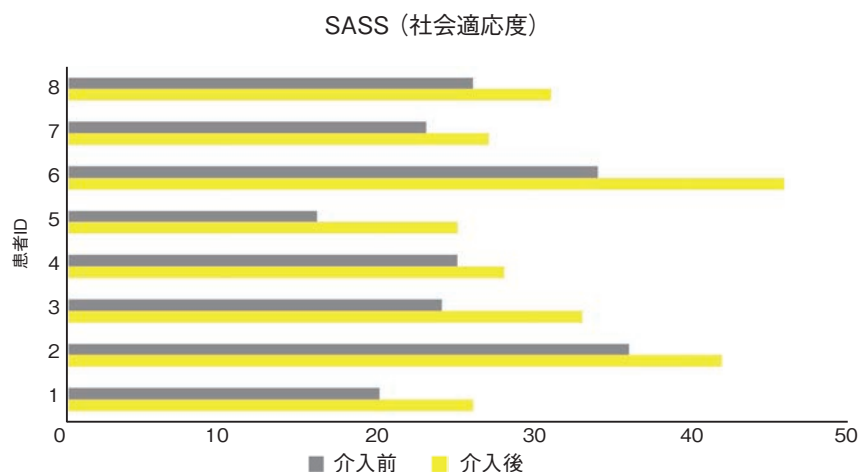


図6 運動プログラムによる介入前後の社会適応度: SASS

社会機能について、介入前と比較して運動プログラムによる介入後に社会適応度 (SASS) が有意に向上した ($d=2.24$, 表1). 被験者ごとのデータでは、8名全員のSASS点数が上昇した (図6).

3. 考察

ATレベル以下の強度で週2回、1回30分間のエアロバイクによる運動を8週間実施することで、慢性または反復性うつ病患者8名の抑うつ症状が医師や臨床心理士による構造化面接 (HAMD) と自記式質問紙 (BDI-II) の両方において有意に減少した。慢性または反復性うつ病の場合、うつ病のエピソードが2年以上と長期化することや繰り返し再発することから、社会復帰・就職が困難となり、心理社会的障害の危険性が大きい。慢性または反復性うつ病に対して通常の抗うつ治療や精神療法などの効果が不十分である背景のなか、通常の治療に加えて8週間の運動プログラムを行うことで、HAMD 17項目版の得点が約4点程度減少し、寛解に近い状態 (HAMD得点が7点以下) に回復することができ、臨床の観点からかなり大きな改善度と言える。

具体的にどういった項目に影響があったかを調べたところ、HAMDの項目を気分、認知症状、

自律神経症状の3つの因子にカテゴリー化し、それぞれの合計得点を用いて比較したところ、気分において統計学的に有意な減少が認められた一方、認知症状や自律神経症状の変化が認めなかった。気分という因子には、抑うつ気分 (悲しみ、絶望的など)、仕事と活動 (興味や関心の喪失、生産性の低下)、精神運動抑制 (会話の遅鈍、集中困難)、精神運動興奮 (激越、落ち着かなさ)、精神的不安 (緊張、焦燥感)、身体的不安 (口渇、発汗、動悸、下痢)、一般的身体症状 (頭の重苦しさ、体の痛み、易疲労性) と心気症 (重篤な病気にかかっているとの思い込み) が含まれている。つまり、運動プログラムによって改善されるのが認知や自律神経系の症状ではなく、抑うつと不安などの気分とそれらによる身体症状である。これらの結果と一致し、自記式質問紙を用いて評価では、うつ症状 (BDI-II) と状態不安 (STAI-Y1) の低下が同時に見られ、運動プログラムによる抗うつ効果のメカニズムとして、抑うつや不安症状から改善していく可能性があるとし唆された。さらに、社会機能の指標である社会適応度の自己評価が向上し、通常の薬物療法、精神療法などが日常生活や社会生活の障害を改善するために未だ不十分である^{1,2)}ことから、運動プログラムが付加療法とした臨床

応用が期待される。

運動プログラムによる抗うつ効果や抗不安効果、社会機能向上効果がこれまで健常者やうつ病・不安障害患者を対象とした運動研究の既報^{3,6,12)}と一致する。なお、今回の運動プログラムの強度が中等度のもを1時間、週に3回以上としている既報に比較して運動強度・時間・回数が大きく軽減化されているのにもかかわらず、抗うつ効果などを有することが示され、運動能力や意欲が低下しているうつ病患者⁷⁻⁹⁾にとってメリットが大きいと考えられる。患者の特性を考え運動プログラムの負荷を下げることで、継続的な運動が可能となり持続的な寛解や社会復帰へと繋げていくことが臨床的には必要であると考えられる。本研究の結果が今後大規模臨床試験において確認されれば、うつ病の補完療法の大きな進歩になると思われる。尚、本研究の限界としてサンプルサイズが小さいこと、比較対象を置いていないことが挙げられる。

4. 結 論

本研究では、心肺運動負荷検査 (CPX) の客観的な指標により運動量を明確化し、既報に比較して運動強度・時間・回数が大きく軽減化された運動プログラムのうつ病に対する有効性を検討した。慢性または反復性うつ病患者8名を対象に8週間の運動プログラムを行い、介入前と比較して運動プログラムによる介入後に抑うつ症状が寛解に近い状態に有意に減少し、状態不安および社会適応度の有意な改善も見られた。少数の被験者ながら既報に比較して運動強度・時間・回数が大きく軽減化され運動療法の有効性が示されており、これらの結果が今後大規模臨床試験において確認されれば、うつ病の補完療法の大きな進歩になると思われる。

謝 辞

本研究に対して助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また、被験者のリクルートや臨床評価、運動療法の実施に際し、ご協力いただきました山口大学医学部附属病院精神科神経科の医師、臨床心理士、研究補佐員の皆様に心より感謝いたします。最後に、本研究の被験者としてご協力いただいた皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., ... & Fava, M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. *American Journal of Psychiatry*, **163** (11), 1905-1917 (2006)
- 2) Saris, I. M. J., Aghajani, M., Van Der Werff, S. J. A., Van Der Wee, N. J. A., & Penninx, B. W. J. H. Social functioning in patients with depressive and anxiety disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **136** (4), 352-361 (2017)
- 3) Rimer, J., Dwan, K., Da, L., Ca, G., Memurdo, M., Morley, W., & Ge, M. Exercise for depression (Review), (7) *Cochrane Library*, 7, 1-84 (2012)
- 4) Bridle, C., Spanjers, K., Patel, S., Atherton, N. M., & Lamb, S. E. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry*, **201** (3), 180-185 (2012)
- 5) Cooney, G.M., Dwan, K., Greig, C.A., Lawlor, D.A., Rimer, J., Waugh, F.R., et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* **9**:CD004366 (2013)
- 6) Silveira, H., Moraes, H., Oliveira, N., Coutinho, E. S. F., Laks, J., & Deslandes, A. Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychobiology*, **67** (2), 61-68 (2013)
- 7) Roshanaei-Moghaddam, B., Katon, W.J., & Russo, J. The longitudinal effects of depression on physical activity. *General hospital psychiatry*, **31** (4), 306-315 (2009)

- 8) Searle, A., Calnan, M., Lewis, G., Campbell, J., Taylor, A., & Turner, K. Patients' views of physical activity as treatment for depression: a qualitative study. *British Journal of General Practice*, **61** (585), e149-e156(2011)
- 9) Sener, U., Ucok, K., Ulasli, A.M., Genc, A., Karabacak, H., Coban, N.F., ... & Cevik, H. Evaluation of health-related physical fitness parameters and association analysis with depression, anxiety, and quality of life in patients with fibromyalgia. *International journal of rheumatic diseases*, **19** (8), 763-772(2016)
- 10) 日本うつ病学会. 大うつ病性障害の治療ガイドライン. <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/160731.pdf>(2016)
- 11) Uher, R., Farmer, A., Maier, W., Rietschel, M., Hauser, J., Marusic, A., ... & Aitchison, K. J. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychological medicine*, **38** (2), 289-300(2008)
- 12) 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. *Journal of UOEH*, **35** (1), 1-8(2013)