

勤労者に対する運動療法の可能性 ～うつ病一次予防から三次予防まで～

堀 輝

キーワード：1. 運動 2. 勤労者 3. 予防 4. 睡眠

Key words：1. exercise 2. working people 3. prevention 4. sleep

抄 録

職場における長期休職者の多くはメンタルヘルス疾患によるものである。休職に至った勤労者うつ病はその後復職に至っても、再休職率が高いことが知られている。そのため、職域においてもメンタルヘルス疾患の一次予防が重要であると考えられている。一次予防の視点からはセルフケアが重要であると考えられる。健常勤労者を対象に4週間のウォーキングの介入では、運動習慣がない勤労者は、抑うつ症状の改善、社会適応度の改善が期待でき、運動習慣の有無を問わず自覚的睡眠の質の改善が期待できる。また、休職中の勤労者うつ病患者は復職決定時に活動性が低いとその後の復職継続率が低いと報告されており、うつ病治療急性期には休養に主眼が置かれるものの、回復過程では活動性をあげていく必要があり、運動療法の役割は重要であると思われる。さらに、近年では運動療法の効果のメカニズムについても解明されつつあり、炎症性サイトカイン、神経新生の観点からの報告が増えつつある。その一方で、この領域の研究は非常に少なく、業種、職階、各国ごとの文化的な違いなどが大きいことからそのデータを応用していくには今後のさらなる研究の発展が望まれる。

はじめに

職場における長期休職者の大半がメンタルヘルス疾患によるものであり、仕事ができなくなる病気の上位にうつ病があげられる。我々は、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報告(堀ら, 2013)した。また、うつ病の治療には抗うつ薬を使用するケースが多いが、大規模研究の結果では、第一選択薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI) での寛解率は3～4割程度という低い値 (Rush et al., 2006)であった。また、第一選択薬で寛解に至ると社会機能までの改善が期待されるが、

本論文の内容は第20回日本精神保健・予防学会学術集会でシンポジウム5として発表したものを中心にまとめた。

The possibilities of exercise therapy in working people

Hikaru Hori

産業医科大学医学部精神医学教室、Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

それ以降の治療で寛解に至っても社会機能の改善は不十分であるという報告 (Trivedi et al., 2013) もある。そのような社会背景があるため、うつ病の一次予防は重要である。本稿では、勤労者に対する運動療法の可能性を一次予防の視点、三次予防の視点を中心に実際の我々の取り組みも含めて紹介していきたい。

1. 我が国における勤労者メンタルヘルスと一次予防

厚生労働省の調査では、うつ病患者が増加しており、2014年には1999年の約2.5倍に増えているとされる。その背景には、精神科への敷居がさがったこと、操作的診断基準が普及したこと、新規抗うつ薬の上市と同時に疾患啓発が進んだこともその一因だとされる。さらに、厚生労働省の2013年の調査においては、日本の職場の約1割が、メンタルヘルス疾患(心の病)を理由に休職したり、退職する。さらには、労災認定も増えており、厚生労働省によると、2014年度に、仕事のストレスなどで心の病を発症し、労災申請した人は、1456人にのぼり、497人が認定された。そのような背景もありうつ病をはじめとしたメンタルヘルスの一次予防の視点が重要視されている。我が国でも、うつ病に限ったものではないが一次予防の視点からストレスチェック制度が開始されている。現時点では、多くの企業では2度のストレスチェックを終えていることが推察されるが、その実態や成果ははっきりしていない。この制度の中でも、ストレスチェックにより各個人のストレスレベルを認識し、セルフケアにつなげるように明記されている。つまり、勤労者自身がメンタルヘルス一次予防に向けた取り組みをしていく必要がある。本稿で述べるような運動療法もメンタルヘルスの一時予防に寄与する可能性がある。

2. 現時点での活動性がうつ病予防に与える影響

様々な研究の報告から、現在の身体的活動量が高いと、将来のうつ病発症リスクが低いとされる。さらにいくつかの研究の報告から、この発症予防効果に関しては特に女性に強いことが推察される (Carroll et al., 2010; Farmer et al., 1988; Mikkelsen et al., 2010; Wang et al., 2011)。これは、女性が男性と比較して社会的に身体的活動をしやすい状況であることが有利に働いているのではないかと推察されている (Chipperfield JG et al., 2008; Teychenne et al., 2008)。Wangらの報告では、離婚した女性は身体状況が低下して、そのことがうつ病発症リスクを上げることがわかっている (Wang et al., 2011)。その一方で、いくつかの研究は身体的活動がうつ病発症を抑制しないと報告している (Kritz-Silverstein et al., 2001; Rothon et al., 2010; Weyerer, 1992)。この中で研究手法として質が高いのは、Kritz-Silversteinの研究のみで、残りの研究は様々なバイアスが多い。さらにこの3つの報告のうち1つは高齢者を対象としたものである (Kritz-Silverstein et al., 2001)。このように、特殊な対象者では運動がうつ病発症を予防できないのかもしれない。

3. どの程度の運動がうつ病予防に有効か

先ほど述べたように、どうやら身体活動時間はうつ病予防に対して有益であることが推察されたが、実際にどのくらいの時間を運動に費やすことで、うつ病予防ができるのであろうか。過去の報告では、1週間に150分未満の運動で将来のうつ病発症のリスクを8~63%と減らすといった幅広い結果が報告されている (Ball et al., 2009; Brown et al., 2005; Jonsdottir et al., 2010)。一方1週間に150分以上の運動では19~27%のうつ病発症リスクを減らすとされる (Ball et al., 2009; Brown et al., 2005; Paffenbarger et al., 1994)。さらに、1週間に240分以上 (Brown et al., 2005; Jonsdottir et al., 2010)、

420分以上 (Wise et al., 2006) という研究も報告されているが、これらの報告でもうつ病発症に予防的に働くと考えられる。

1日あたりの身体活動とうつ病発症予防について検討した研究がある。Lucasらは、1日10～29分の短時間の身体的な活動が将来的なうつ病発症と関連があると報告している (Lucas et al., 2011)。さらに、1日の身体的活動時間が60～90分、90分以上の身体的活動もうつ病発症を低下させると報告している。van Goolらの研究でも1日30分以上の身体活動がうつ病の発症を48%減少させることを報告している (van Gool et al., 2007)。

カナダのCanadian Society For Exercise Psychologyは、3つの質の高い研究 (Ball et al., 2009; Brown et al., 2005; Jonsdottir et al., 2010) をもとに、うつ病を予防するために必要な身体活動は、1週間に中等度から強度の高い運動を150分であると設定している。この研究の一つであるJonsdottirらの研究では、1週間に120分のウォーキングやガーデニングをした群は、対照群 (何もしない群) と比較して将来のうつ病発症リスクを63%も減らすことができたと報告している (Jonsdottir et al., 2010)。

運動の種類としては、ウォーキングがうつ病発症の予防につながると報告 (Jonsdottir et al., 2010; Lucas et al., 2011; Smith et al., 2010) している。Lucasらの報告 (Lucas et al., 2011) では、普段の速度でウォーキングを1日20分未満もしくは1日40分以上行うことで、うつ病のリスクはそれぞれ、6%と17%減少させることができるという。つまり、20分未満よりはそれ以上のウォーキングが必要であることが推察される。上記の1週間に150分以上という数字もこのデータからある程度説明がつくのではないかと考えられる。

うつ病予防には、運動の強度 (Jonsdottir et al., 2010; Paffenbarger et al., 1994)、期間 (Lucas et al., 2011)、頻度 (Ku et al., 2009) などが関係しているとされるが、対象者の異種性が強くそれらとの関係を明確にしたものはない。今後は良質な研究が期待される。

4. 健常勤労者に対するウォーキングの効果

ここでは、我々が過去に行った報告 (Ikenouchi-Sugita et al., 2012; Hori et al., 2016) についてまとめる。Ikenouchi-Sugitaらは、606人の健常勤労者に対して、4週間のウォーキングプログラムの介入を行った。介入前後にZung Self-rating Depression Scale (SDS) とSocial Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) を施行した。対象者を運動習慣有り群 (N = 151) と運動習慣なし群 (N = 455) の2群に分けて両群を比較検討した。

その結果、運動習慣有り群は運動習慣なし群と比較して介入前の時点で有意にSDS得点が低かった。またSASS得点は運動習慣あり群の方が有意に高かった。さらに、4週間のウォーキングプログラムの介入によって運動習慣無し群はSDS得点が有意に低下し、SASS得点は有意に増加した。その一方で運動習慣有り群は、変化がなかった。

これらの結果は、健常者であっても運動習慣のない勤労者は抑うつ状態が強く社会適応度が低い可能性があり、さらに短期のウォーキングプログラムがそれらの改善作用を有する可能性を示唆するものである。しかしこれらの評価も健常範囲内での変化でありうつ病予防にどのような寄与をするのかは明らかではない。さらに、長期的なフォローアップを行ったものではないため、解釈には注意を要する。

さらに、我々は490名の健常勤労者に対して歩数計を配布し、4週間のウォーキングの介入を行い、

ピッツバーグ睡眠評価尺度を用いてその効果について検討した。対象となった490人の中で運動習慣あり群(N = 214)、運動習慣無し群(N = 276)にわけ解析を行った。全体の約95%が4週間のウォーキングを達成できた。さらに、ピッツバーグ睡眠評価尺度では、入眠時間、総睡眠時間の改善は、運動習慣なし群では認められたが、運動習慣なし群では統計学的な有意な改善は認めなかった。その一方で、睡眠の質の改善は両群で認められた。さらに、介入前後の歩数の変化と入眠までの時間 ($r = -0.22, p < 0.05$)、及び睡眠の質の改善($r = -0.19, p < 0.05$)に相関関係を認めた。

うつ病の前駆症状として不眠が出現することはよく知られている。前方視的研究では、第1回目の面接で不眠を訴えた患者のうち、1年後の2回目の面接では、不眠症から大うつ病になったもののオッズ比は39.8であったのに対して、不眠症が改善した者のオッズ比は1.6だった(Ball et al., 2009)。また、長期的な研究では、医学部の学生で、ストレスから不眠や入眠困難を訴えた学生の34年間の調査を行ったところ、睡眠障害を訴えなかった学生に比べ、うつ病になる危険度は2倍になると報告(Anderson et al., 2000) されている。フィンランド人を対象とした、40791名を対象とした前向き研究では、うつ病のない人を対象として追跡調査したところ、週に5日以上の不眠を訴える人たちが高率でうつ病を発症することが分かっている(Erickson et al., 2011)。さらに慢性不眠がうつ病発症の独立した危険因子であることも明らかになっている。この事実は、慢性不眠の予防や早期発見・治療によってうつ病の発症を予防できる可能性を示すものである。Kubitzのメタ解析では、習慣的な運動は徐波睡眠や総睡眠時間を増加させ、レム潜時とレム睡眠時間を減少させるといった報告をしている。さらに、習慣的な運動は深い睡眠を示す徐波睡眠を増やし、中途覚醒が少なく安定した睡眠がとれていることを示唆している。

5. 身体的活動性と復職との関連

我が国のうつ病治療では休養が重視される姿勢がある。しかしその際に体力的な低下も見られると思われる。我々は、54名の休職中の勤労者うつ病患者を対象に復職決定時の活動性の評価を簡便な質問で、「一日2時間以上戸外で活動できた日が、この1週間で何日ありましたか？」と尋ね、その平均値で対象者をhigh-activity group (N = 30)、low-activity group (N = 24) にわけ復職継続率を2年間フォローアップして生存曲線を用いて比較したところ、high-activity groupが有意に復職継続率が高かった(Morita et al., 2016)。

6. 運動療法の抗うつ作用メカニズムの仮説

運動が、心血管性疾患やメタボリックシンドロームのような生活習慣病のリスクを低下させることは良く知られている。しかし近年の研究結果を見ると、運動は動物の脳に対しても、分子や細胞レベルから行動レベルに至り、様々な影響を与えることが明らかになっている (Cotman et al., 2007; van Praag, 2009)。その多くが脳にとって有益な効果であり、海馬歯状回における神経新生促進効果 (van Praag et al., 1999; van Praag et al., 1999)、うつ病予防改善効果 (Strawbridge et al., 2002; Duman et al., 2008)、記憶学習能力の向上効果(Anderson et al., 2000; Kondo et al., 2012)などが報告されている。

運動と神経新生との関連については、運動による海馬の神経新生が増加するという報告が数多くなされている。動物実験においては、強制的なトレッドミルを用いた研究 (Trejo et al., 2001) でも海馬における神経新生が増加するという所見は非常に興味深い。強制運動のトレッドミルを用いた試験では、運動後にストレスホルモンであるコルチコステロン値が上昇するという報告 (Soya et al., 2007) が

あり、強制的に運動をさせられるということは実験動物においてはストレスであることが推察される。一般的に、ストレス自体は神経新生が低下する (Nakajima et al., 2010) ことや、健常者のストレスの程度と血中のBDNF値が負の相関する (Okuno et al., 2011; Mitoma et al., 2008) が、運動の場合はストレスであっても、神経新生を増加させるといった所見は興味深い。

近年うつ病と脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor : BDNF) との関連が注目されている。うつ病患者の血清BDNF濃度が運動により改善したという報告 (Laske et al., 2010) がある。また、最近では高齢者120人を対象とした検討があり、週3回のウォーキングと対照群を設定し、1年間経過を見た比較試験では、ウォーキング群においては2%の海馬体積の増加がみられるのに比較し、対照群では1.4%減少したと報告 (Erickson et al., 2011) されている。

さらに、動物実験ではあるが慢性ストレスラットに対して水泳を行うことでうつ症状を改善させ、その回路としてはIndoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) や炎症系回路に対して水泳が抑制的に働くといった報告 (Anderson and Maes, 2013) がある。IDOはセロトニンの前駆物質であるトリプトファンをキヌレニンに分解する酵素であり、IDOの活性化は結果としてセロトニン低下を招くとされる。さらにIDO自体がセロトニントランスポーターの活性化につながることも知られている。さらに、TNF- α という炎症系サイトカイン自体がIDOの活性化につながることや、SSRI抵抗性のうつ病患者では末梢のTNF- α が高値であることも報告 (O'Brien et al., 2007) されている。つまり、運動自体がこのような炎症系サイトカインやIDOに対する影響を及ぼし、うつ症状、中でもセロトニンに関連の不安症状などの改善につながるバイオロジカル的なメカニズムの一端を担っているのかもしれない。

長期間の運動が脳の機能や構造に変化を及ぼす影響を検討する結果を見ると、Vossは、1年間の運動は前頭前野と他の領域との機能的なネットワークを強化すると報告した (Voss et al., 2010)。また、Colcombeら (2004, 2006) は、運動習慣のない健常者を対象に、6カ月間の運動を行った結果、制御機能に関する課題成績が向上し、この結果と前頭前野の灰白質や白質の体積の増加、課題遂行時の前頭前野活動の増加が関連していたとしている (Colombe et al., 2004; Colombe et al., 2006)。しかしこれらの報告は健常高齢者を対象としたものであり、健常勤労者にあてはまるかははっきりしない。Ericksonらは、週3回の中強度の運動を1年間継続したグループの海馬の体積が有意に増加し、空間記憶課題の成績が高まり、これにはBDNFの増加が関与することを明らかにした (Erickson et al., 2012)。さらに、Pereiraらは、3カ月間の運動が海馬の歯状回の血流を増加させ、海馬の神経新生を促進したことを示唆する報告もしている (Pereira et al., 2007)。このように、長期間の運動は前頭前野領域、海馬領域を中心に影響を与えており、うつ病患者の中で萎縮が報告されている海馬のみならず、ストレスの影響を受けやすい前頭前野の構造的な変化を起こし、脳その他領域との神経ネットワークを強化させ、本来の機能を回復または向上させる効果を持つ。しかし、これらの結果は純粋に運動のみの結果であるということのはっきりとはいえない。なぜならば、運動によって先ほど述べたような、健常レベルでも自覚的睡眠の改善、抑うつ症状の改善、社会適応度の向上がみられることなどから、運動によって様々なほかの要因にも影響を及ぼすことが考えられる。そのため、運動のみの効果ということを実証するのは非常に困難である。

BDNF以外にも、血中の成長因子であるIGF-1も運動によって中枢神経系に作用することが明らかになった (Nishijima et al., 2010)。IGF-1は、主に肝臓で生成され、筋肉や骨などの末梢組織における強力なアナボリック作用をすることが知られている。運動を含む良い環境でマウスを飼育することで特定の神経で活動が亢進する。その後、神経・グリア・血管が3つ組みに関連して作用し、局所血流の

増加と共にIGF-1が結合たんぱく質と分離される。分離されたIGF-1は、BBBを通過して脳内に移行し、神経に作用することで神経活動をより高める。運動中の神経活動の増加に伴って局所血流が増加し、その結果としてIGF-1の選択的吸収が促進すると考えられる。

おわりに

本稿では、主に健常勤労者のうつ病一次予防の視点、休職したうつ病勤労者の復職継続の視点から運動療法の可能性について概説した。さらに、現時点で報告されている運動療法の効果についての分子生物学的な検討について説明した。現時点では、報告されている研究が少なく本当の意味での予防効果を有するかは明らかではなく、研究デザインにも課題のある研究が多いため質の高い研究成果結果が待たれる。

利益相反：本総説に関連した利益相反はありません。

【文 献】

- 1) Anderson BJ, Rapp DN, Beak DH, et al. : Exercise influences spatial learning in the radial arm maze. *Physiol Behav* 70 (5) : 425-429, 2000.
- 2) Anderson G, Maes M : Postpartum depression : psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9 : 277-287, 2013.
- 3) Ball K, Burton NW, Brown WJ : A prospective study of overweight, physical activity, and depressive symptoms in young women. *Obesity* 17 (1) : 66-71, 2009.
- 4) Brown WJ, Ford JH, Burton NW, et al. : Prospective study of physical activity and depressive symptoms in middle-aged women. *Am J Prev Med* 29 (4) : 265-272, 2005.
- 5) Carroll DD, Blanck HM, Serdula MK, et al. : Obesity, physical activity, and depressive symptoms in a cohort of adults aged 51 to 61. *J Aging Health* 22 (3) : 384-398, 2010.
- 6) Chipperfield JG, Newall NE, Chuchmach LP, et al. : Differential determinants of men's and women's everyday physical activity in later life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 63 (4) : S211-S218, 2008.
- 7) Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al. : Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101 (9) : 3316-3321, 2004.
- 8) Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al. : Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 (11) : 1166-1170, 2006.
- 9) Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA : Exercise builds brain health : key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 30 (9) : 464-472, 2007.
- 10) Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, et al. : Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res* 1199 : 148-158, 2008.
- 11) Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA : The aging hippocampus : interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 18 (1) : 82-97, 2012.
- 12) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. : Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108 (7) : 3017-3022, 2011.

- 13) Farmer ME, Locke BZ, Moscicki EK, et al. : Physical activity and depressive symptoms : the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 128 (6) : 1340-1351, 1988.
- 14) 堀 輝, 香月あすか, 守田義平ら : 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.
- 15) Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, et al. : Does subjective sleep quality improve by a walking intervention? A real-world study in a Japanese workplace. *BMJ Open* 6 (10) : e011055, 2016.
- 16) Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Sugita K, et al. : The effects of a walking intervention on depressive feelings and social adaptation in healthy workers. *J UOEH* 35 (1) : 1-8, 2013.
- 17) Jonsdottir IH, Rodjer L, Hadzibajramovic E, et al. : A prospective study of leisure-time physical activity and mental health in Swedish health care workers and social insurance officers. *Prev Med* 51 (5) : 373-377, 2010.
- 18) Kondo M, Takei Y, Hirokawa N : Motor protein KIF1A is essential for hippocampal synaptogenesis and learning enhancement in an enriched environment. *Neuron* 73 (4) : 743-757, 2012.
- 19) Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Corbeau C : Cross-sectional and prospective study of exercise and depressed mood in the elderly : the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 153 (6) : 596-603, 2001.
- 20) Ku PW, Fox KR, Chen LJ : Physical activity and depressive symptoms in Taiwanese older adults : a seven-year follow-up study. *Prev Med*, 48 (3) : 250-255, 2009.
- 21) Laske C, Banschbach S, Stransky E, et al. : Exercise-induced normalization of decreased BDNF serum concentration in elderly women with remitted major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13 (5) : 595-602, 2010.
- 22) Lucas M, Mekary R, Pan A, et al. : Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women : a 10-year prospective follow-up study. *Am J Epidemiol* 174 (9) : 1017-1027, 2011.
- 23) Mikkelsen SS, Tolstrup JS, Flachs EM, et al. : A cohort study of leisure time physical activity and depression. *Prev Med* 51 (6) : 471-475, 2010.
- 24) Mitoma M, Yoshimura R, Sugita A, et al. : Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers : BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 (3) : 679-685, 2008.
- 25) Morita G, Hori H, Katsuki A, et al. : Decreased activity at the time of return to work predicts repeated sick leave in depressed Japanese patients. *J Occup Environ Med* 58 (2) : e56-57, 2016.
- 26) Nakajima S, Ohsawa I, Ohta S, et al.; Regular voluntary exercise cures stress-induced impairment of cognitive function and cell proliferation accompanied by increases in cerebral IGF-1 and GST activity in mice. *Behav Brain Res*, 211 (2) : 178-184, 2010.
- 27) Nishijima T, Piriz J, Duflot S, et al. : Neuronal activity drives localized blood-brain-barrier transport of serum insulin-like growth factor-1 into the CNS. *Neuron* 67 (5) : 834-846, 2010.
- 28) O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, et al. : Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail

- to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatric Res*, 41 (3-4) : 326-331, 2007.
- 29) Okuno K, Yoshimura R, Ueda N, et al. : 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 (2-3) : 326-332, 2011.
 - 30) Paffenbarger RS Jr, Lee IM, Leung R : Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 377 : 16-22, 1994.
 - 31) Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al. : An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 (13) : 5638-5643, 2007.
 - 32) Rethon C, Edwards P, Bhui K, et al., Physical activity and depressive symptoms in adolescents : a prospective study. *BMC Med* 28; 8 : 32, 2010.
 - 33) Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. : Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163 (11) : 1905-1917, 2006.
 - 34) Smith TL, Masaki KH, Fong K, et al. : Effect of walking distance on 8-year incident depressive symptoms in elderly men with and without chronic disease : the Honolulu-Asia Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 58 (8) : 1447-1452, 2010.
 - 35) Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, et al. : BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun*, 358 (4) : 961-967, 2007.
 - 36) Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, et al. : Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol* 156 (4) : 328-334, 2002.
 - 37) Teychenne M, Ball K, Salmon J : Associations between physical activity and depressive symptoms in women. *Int J Behav Nutr Phys Act* 6 : 5 : 27, 2008.
 - 38) Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I : Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci*, 21 (5) : 1628-1634, 2001.
 - 39) Trivedi MH, Morris DW, Wisniewski SR, et al. : Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *Am J Psychiatry* 170 (6) : 633-641, 2013.
 - 40) van Gool CH, Kempen GI, Bosma H, et al. : Associations between lifestyle and depressed mood : longitudinal results from the Maastricht Aging Study. *Am J Public Health* 97 (5) : 887-894, 2007.
 - 41) van Praag H : Exercise and the brain : something to chew on. *Trends Neurosci* 32 (5) : 283-290, 2009.
 - 42) van Praag H, Kempermann G, Gage FH : Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 2 (3) : 266-270, 1999.
 - 43) van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. : Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 (23) : 13427-13431, 1999.

- 44) Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, et al. : Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci* 26 : 2, 2010.
- 45) Wang F, DesMeules M, Luo W, et al. : Leisure-time physical activity and marital status in relation to depression between men and women : A prospective study. *Health Physiol* 30 (2) : 204-211, 2011.
- 46) Weyere S : Physical inactivity and depression in the community. Evidence from the Upper Bavarian Field Study. *Int J Sports Med* 13 (6) : 492-496, 1992.
- 47) Wise LA, Adams-Campbell LL, Palmer JR, et al. : Leisure time physical activity in relation to depressive symptoms in the Black Women's Health Study. *Ann Behav Med* 32 (1) : 68-76, 2006.