

[資料]

## 回復期にある精神疾患患者を対象とした運動療法の試み

泉水宏臣<sup>1)</sup> 永松俊哉<sup>1)</sup>  
井原一成<sup>2)</sup> 中川正俊<sup>3)</sup>

### EXERCISE THERAPY FOR RECOVERING PSYCHIATRIC PATIENTS : A PRELIMINARY STUDY

Hiroomi Sensui, Toshiya Nagamatsu, Kazushige Ihara,  
and Masatoshi Nakagawa

#### 緒 言

運動がメンタルヘルスの維持改善に効果的であることを多くの研究が報告している<sup>9,18,20)</sup>。最近では、うつ病患者において、運動が抑うつの改善に有効であることが無作為対照化試験において示されており<sup>2,6,10)</sup>、精神疾患の治療に運動を用いる有効性が明らかとされつつある。しかしながら、運動が単なるレクリエーションとしてとらえられ<sup>7)</sup>、精神疾患の治療として用いる動きは未だ少ないのが現状である。

近年、精神疾患など、心の病を原因とした休職者が増加しつつあることが社会問題となりつつある。世界保健機関 (WHO) が行った疾病負荷 (DALYs : 疾病による生命や生産的生活の消失の合計年数) の調査<sup>24)</sup>によると、2004 年ではうつ病が第 3 位を占め、更に、2030 年には第 1 位になると予測されている (2 位が心疾患、3 位が交通事故)。15 ~ 44 歳の女性に限れば、2004 年の時点で既にうつ病が 1 位となっている。我が国でも、気分障害の患者数が約 44 万人 (1999 年) から約 94 万人 (2005 年) に増えている<sup>11,12)</sup>ことや、

年間自殺者数が 3 万人を超えるなど、メンタルヘルスへの関心が高まっている。

このような状況のなか、厚生労働省は、労働者の心の健康の保持増進のための指針<sup>14)</sup>を策定し、職場における心の健康づくり対策を推進している。約 6 割の労働者が仕事に関して強い不安・悩み・ストレスを感じていること<sup>11)</sup>や、自殺や精神障害による労災認定件数が年々増加しており<sup>15)</sup>、職場のメンタルヘルス対策が課題となっている。この課題の 1 つに、心の健康問題により休業した労働者の職場復帰があげられ、円滑な職場復帰や業務が継続できるような対応が事業者に求められている。

本研究では、心の健康問題により休業した労働者に対して職場復帰支援を行う施設 (以下、復職支援施設とする) において、復職支援プログラムに運動を組み込み、回復期にある精神疾患患者に対する運動療法の有効性について予備的検討を行った。我々は、統合失調症患者において、ヒップホップダンスを用いた課題達成型の運動が気分の向上に有効であることを示している<sup>21)</sup>。そこで、さまざまな精神疾患の患者が集まるリハビリテー

1) 財団法人 明治安田厚生事業団体力医学研究所 Physical Fitness Research Institute, Meiji Yasuda Life Foundation of Health and Welfare, Tokyo, Japan.  
2) 東邦大学医学部 Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo Japan.  
3) 田園調布学園大学人間福祉学部 Faculty of Human Welfare, Den-en Chofu University, Kanagawa, Japan.

ションの現場において、一過性運動の有効性が得られるかどうか、また、一過性運動の有効性が継続的に得られるかどうか、検討を行った。

## 方 法

本研究は、首都圏 K 市の復職支援施設において実施した。対象者は、精神疾患により休職中の K 市職員のうち、回復期にあり、復職支援プログラムに参加する者、および、復職支援プログラムへの参加を予定しており、生活リズムが安定していると K 市保健相談室の相談員により判断され、運動教室への参加意思を示した者であった。各対象者の同意のもと、診断名および罹病期間、休職期間に関する情報を得た。診断名に関しては、主治医による診断名を確認し、可能な場合は医師の面接により ICD-10<sup>23)</sup>による診断名を確定した。本研究は、財団法人 明治安田厚生事業団体力医学研究所研究等倫理審査委員会より承認（承認番号：2007-08 号）を得ており、すべての対象者より、自筆の署名によるインフォームドコンセントを得た。

研究期間は、2007 年 10 月 4 日から 2008 年 6 月 26 日であった。この期間中、週 1 回 1 時間（午前 10 時 30 分～11 時 30 分）の運動教室を実施した。各対象者は、研究開始時、あるいは期間途中から参加を開始し、職場への復帰あるいは退職、不調による中断まで参加を継続した。何らかの理由により教室を欠席する際は、スタッフに連絡するよう求めた。運動教室は、ウォーミングアップ（簡単なボディーワークとストレッチ）、基本的なヒップホップステップの反復練習、数種類のステップを組み合わせた簡単なルーチンのダンス、クールダウンで構成した。時間配分や振り付けは、参加者の状態に合わせてインストラクターが決定し、途中 3～5 回程度の水分補給を兼ねた小休息を取り入れた。対象者には、無理をしないこと、疲れたらいつでも休息を取ることを、各教室開始前に指示した。

測定項目は、各運動教室参加前後の感情状態、主観的運動強度（RPE）であった。また、6 回以上運動教室に参加した対象者より、運動教室の感想を調査した。感情状態の測定には、MCL-S.2<sup>17)</sup> および Face scale<sup>16)</sup>を用い、各運動教室の開始 5

～10 分前と教室終了 5～10 分後に測定した。本研究では、各対象者の初回参加時から 6 回目の参加時までの結果を提示することとした。MCL-S.2 は身体運動に伴う感情状態の変化を測定する心理尺度であり、「快感情」4 項目、「リラックス感」4 項目、「不安感」4 項目の 3 因子 12 項目を 7 段階（1～7 点）で評価するリッカート尺度である。MCL-S.2 は、MCL-S.1<sup>8)</sup>の改良版であり、MCL-S.1 では快感情、リラックス感の信頼性、妥当性が検証されていたものの、不安感の信頼性が認められない点が課題であった。MCL-S.2 では、不安感に関する項目が改良され信頼性が確認されている。Face scale は、とても幸福な表情の顔からとても悲しい表情の顔へ段階的に変化する 20 個の顔の絵を用いて感情状態を評価する尺度である。各表情に 1（とても幸福）から 20（とても悲しい）の数字が割り振られており、対象者は自分の感情状態を表す表情の数字を選択した（主観評価）。また、より客観的な評価を行うため、復職支援施設のスタッフが対象者の表情を評価した（客観評価）。快感情、リラックス感の数値増加、あるいは、不安感、Face scale の数値低下は、感情状態が改善されたことを示す。主観的運動強度の測定には、Borg scale<sup>3)</sup>を用い、各運動教室の終了後、教室全体を通しての主観的運動強度（RPE）を測定した。運動教室に対する感想は、「運動教室は楽しめましたか?」、「運動教室はメンタルヘルスの改善に役立つと思いますか?」、「運動教室は復職支援に役立つと思いますか?」との問いに対して、「とてもそう思う」、「まあまあそう思う」、「どちらでもない」、「あまりそう思わない」、「全くそう思わない」の 5 件法で評価を行い、また、良かった点、悪かった点について自由記述を求めた。

統計解析は、各運動教室参加前後の感情状態の変化を、paired t-test を用いて検定した。統計的閾値は、 $P=0.05$  に設定した。また、t 値および自由度より、効果量  $r$  を求めた。本研究のデータは、平均値±標準偏差で示した。

## 結 果

研究期間中の参加者数は、17 名（男性 7 名、女性 10 名）であった。各対象者の診断名、罹病期間、休職期間を表 1 に示した。対象者 G、対象

表 1. 対象者特性  
Table 1. The characteristics of subjects.

ID	医師の診断名	ICD-10	罹病期間 (month)	休職期間 (month)
A	抑うつ状態		10	12
B		身体表現性障害	26	18
C	うつ病		16	16
D	抑うつ状態		28	26
E	抑うつ状態		29	23
F		反復性うつ病性障害	16	19
G	-	-	-	-
H		パニック障害	6	4
I		不安性, 依存性パーソナリティ障害	11	10
J	抑うつ状態		5	5
K	うつ病		18	15
L		うつ病エピソード	12	12
M	うつ病		11	11
N	適応障害		4	3
O		統合失調症	29	28
P		双極性感情障害 (躁うつ病)	23	18
Q	-	-	-	-

者 Q の情報は得られなかった。得られた情報による平均の罹病期間および休職期間は、それぞれ  $16.3 \pm 8.9$  か月,  $14.7 \pm 7.6$  か月であった。

1 回目から 6 回目までの運動教室参加前後の各対象者の感情状態の変化を図 1, 図 2 に示した。対象者数は, 1 回目から 6 回目まで, それぞれ, 17 名, 16 名, 16 名, 16 名, 13 名, 13 名であった。MCL-S.2 の結果 (図 1) では, 快感情は 1 回目から 6 回目まですべて, 運動前と比較して運動後に有意に向上した。リラックス感 は 5 回目, 不安感 は 5 回目, 6 回目を除いて有意な改善を示した。また, Face scale の結果 (図 2) では, 主観評価, 客観評価とも, 1 回目から 6 回目まですべて運動後に有意な感情状態の改善を示した。1 回目の効果量 ( $r$ ) をみると, 快感情は 0.70, リラックス感 は 0.51, 不安感 は 0.59, Face scale の主観評価は 0.67, 客観評価は 0.74 であった。図 1, 図 2 のカッコ内の数字は, 6 回以上教室に参加した 13 名に限った  $r$  を示している。不安感の  $r$  が 5 回目, 6 回目で低くなってはいるものの, 快感情, リラックス感, Face scale は毎回同程度の効果量を示した。

各運動教室終了後, 教室全体を通した RPE の評価を行った結果を図 3 に示した。ほとんどの対

象者が RPE 15 (きつい) 以下で運動を行うことができたが, 数名の対象者は, RPE 17 (かなりきつい) となることがあった。対象者 K の RPE 評価が 2 回目だけ低いのは, 体調不良のため見学していたためである。

6 回以上運動教室に参加した 13 名から得た感想を図 4 に示した。「運動教室は楽しめましたか?」との問いに対して, ほとんどの対象者は「とてもそう思う」(6 名), 「まあまあそう思う」(5 名) と答えたが, 2 名が「あまりそう思わない」と答えた。「運動教室はメンタルヘルス改善に役立っていますか?」, 「運動教室は復職支援に役立っていますか?」との問いに対しては, それぞれ, 7 名および 5 名が「とてもそう思う」, 5 名および 7 名が「まあまあそう思う」と答えたが, 1 名が, それぞれ, 「あまりそう思わない」, 「どちらでもない」と答えた。

自由記述による感想を, 表 2 に示した。運動教室の良かった点として, 気分が良くなる点をあげたものが 6 名, 運動する機会やきっかけをあげたものが 3 名であった。悪かった点には, 時間が短い, もっと続けたいなど積極的な意見があげられているものの, 2 名が身体的負担についてあげていた。また, 頭痛の悪化, 膝を痛めたなどネガ

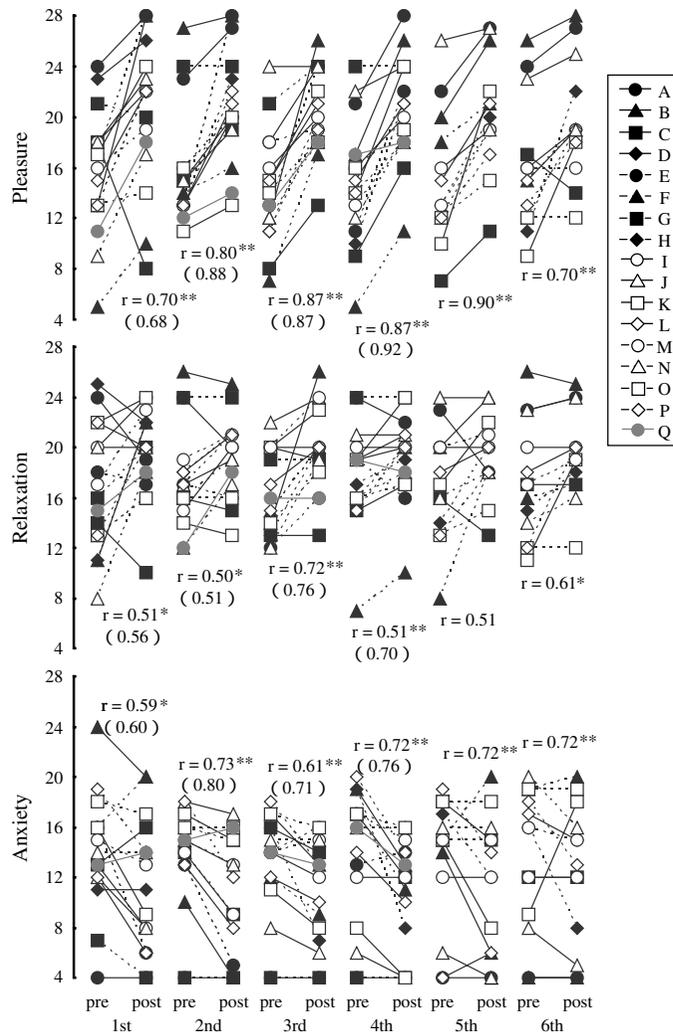


図1. MCL-S.2により測定された運動教室前後の感情状態

Figure 1. Affective states measured by MCL-S.2 before and after exercise classes. Pleasure, relaxation and anxiety of each subject were presented. Each sub-scale score ranges from 4 – 28. Increased score of pleasure and relaxation, and decreased score of anxiety mean improved affective states. The effect sizes ( $r$ ) were calculated at each exercise class. The parent values are effect sizes calculated from the data of 13 subjects who conducted the 6th exercise class. \*: statistically significant at  $P < 0.05$ , \*\*: statistically significant at  $P < 0.01$ .

ティブな感想もあげられていた。

教室参加が6回に達しなかった対象者については、1回目の教室終了時点で1名が復職のため参加を中断、4回目の教室終了後、捻挫（余暇活動によるもの）、肩の治療（参加前から痛めていた部位）、職場での研修プログラム参加のため、3名が参加を中断した。

## 考 察

本研究の結果から、復職支援プログラムにおいて実施された運動教室が、回復期の精神疾患患者の感情状態を一過性に改善し、かつ、その効果は運動教室を継続的に実施しても同様に得られることが示された。感情状態の改善は、主観評価のみならず、復職支援施設のスタッフによる客観評価

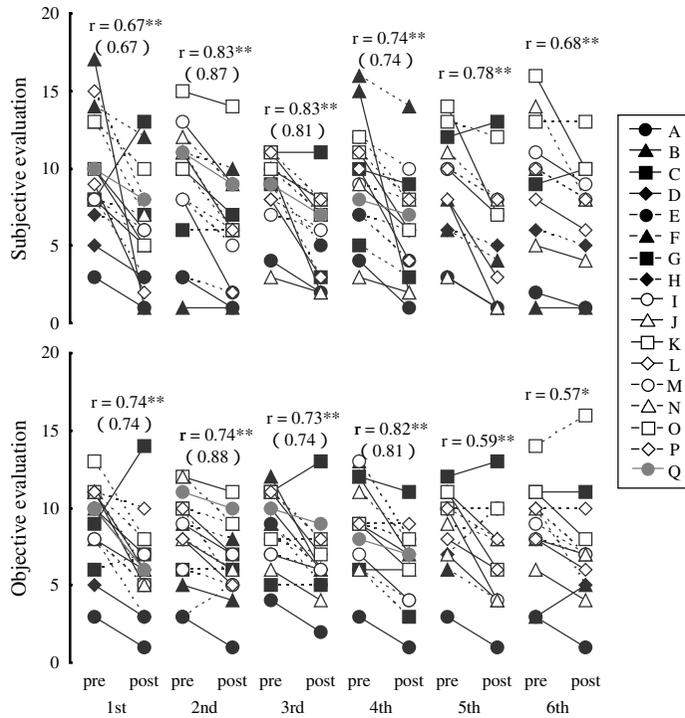


図2. Face scaleにより測定された運動教室前後の感情状態

Figure 2. Affective states measured by face scale before and after exercise classes. Subjective evaluation by each subject and objective evaluation by rehabilitation staff were presented. The score ranges from 1 (very happy) to 20 (very sad). The effect sizes (r) were calculated at each exercise class. The parenthetic values are effect sizes calculated from the data of 13 subjects who conducted the 6th exercise class. \*: statistically significant at  $P < 0.05$ , \*\*: statistically significant at  $P < 0.01$ .

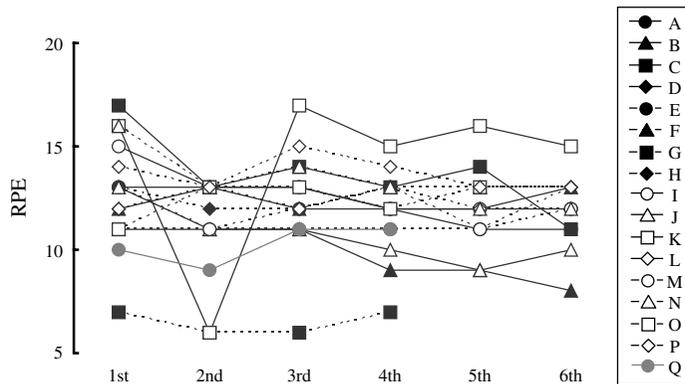


図3. 運動教室の主観的運動強度

Figure 3. Rate of perceived exertion evaluated after exercise classes. Collective perceived exertion of exercise class was measured by Borg RPE scale. The score ranges from 6 (no exertion at all) to 20 (maximal exertion).

によっても示された。また、運動教室に対する感想として、対象者のほとんどが、運動教室を楽し

いと感じ、メンタルヘルスの改善や復職支援に役立つと感じることがわかった。

表 2. 運動教室の感想 (自由記述)

Table 2. Described impressions about the exercise class.

ID	良かった点	悪かった点
A	とても貴重な経験。興味がわいた。またチャレンジしてみたい。運動する良いきっかけを得た。	時間が短い。
B	爽快感が得られ、うつ状態から解放される。ヒップホップの自由さ、スタッフの表情が良かった。	時間が短い。難度が低い。
C	身体を動かす機会を得たこと。	身体的な負担。行かなきゃというプレッシャー (勝手に感じてしまった)。
F	終わった後、気分が良くなる。	好きなジャンルのスポーツではないため、始まるまでが億劫。
H	外出の機会、運動の機会がうれしい。	通院日と重なる。
I	体力がついた。	
J	朝早く起きる。体力がついた。身体を動かすと気分が良い。	
K	身体を動かすきっかけができた。	少しきつかった。
L	家にいると落ち込むが、教室で体を動かすとすっきりした。	
M	単調な毎日のよいアクセント。	もっと続けたい。
N	休職後は体を動かしていなかったのに、教室では生きている実感があつた。下手でも恥ずかしくなかった。	もっと続けたい。
O	気分がすっきりする。	頭痛が悪化する。
P	運動後すっきりした気分になれる。	膝を痛めてしまった。

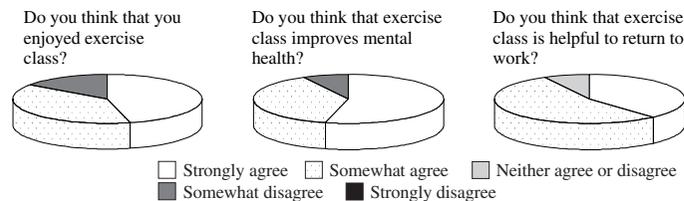


図 4. 運動教室の感想

Figure 4. Impressions of the exercise class.

Thirty subjects who conducted the 6th exercise class answered the questionnaires about the exercise class. The responses to each questionnaire were selected from "strongly agree" to "strongly disagree" (5-point Likert scale). The sectors of circular graphs are proportional to the numbers of subjects.

1 回目の運動教室において、快感情、リラックス感、不安感、Face scale による非言語的な感情状態の主観および客観評価では、いずれも効果量 ( $r$ ) が 0.5 を超え、大きな効果量を示した。また、6 回以上運動を継続した 13 名のデータを用いて効果量の経時的な変化を観察すると、不安感以外は毎回  $r$  が 0.5 を超え、大きな効果量を示すことがわかった。このことから、運動教室では、教室

前と比較して教室後の感情状態が改善される効果が高く、その効果はある程度の期間継続して得られることが示された。

本研究では対照条件を設定していないが、継続して感情状態の改善が認められたこと、先行研究においてヒップホップダンスが対照条件と比較して気分を向上させる<sup>21)</sup>ことが示されていることから、ヒップホップダンスの実施が感情状態の改

善をもたらすものと考えられる。これまで、運動による感情状態の変化を調べた研究では、自記式の質問紙によるものが多かったが、本研究ではFace scaleを用いた非言語的な評価方法を用いることにより、対象者本人による主観評価のみならず、施設スタッフによる客観評価を行うことが可能であった。客観評価においても主観評価と同様に感情状態の改善を示したことは、自記式の質問紙により得られた結果の信頼性が、より確かなものであることを示している。また、感情状態の改善に加え、対象者のほとんどが運動教室をメンタルヘルスの改善や復職支援に有効であると評価したことは、精神科リハビリテーションの一手段としての運動の可能性を示していると考えられる。

運動教室では、無理をしないこと、疲れたらいつでも休息を取ることを開始前に指示していたが、2名が運動教室の悪かった点として身体的負担をあげていた。精神疾患患者のなかには、自由に休息を取りづらく感じる性向をもつ場合があるのかもしれない。また、精神疾患患者のなかには、非常に体力レベルの低下している者もあり、グループ指導を行う際には、ある者には楽であると感じられる運動が、ある者にはきつと感じられるようなことが起こりうる。運動教室では、対象者が、無理せず、快適と感じる強度で運動することを可能とするため、動きの大きさを自ら調整できるように指導を行っていた。しかしながら、1名が膝を痛めてしまったと感想を述べ、数名が運動教室のRPEを17(かなりきつい)と評価した。言語的な指示と手本のみではなく、運動強度の調整を本人に委ねる前に、実際に動きながら丁寧に指導するような場面が必要であったかもしれない。

ヒップホップダンスには、課題達成の要素が含まれている。チクセントミハイのフロー理論<sup>4)</sup>によると、少し頑張れば達成できそうな目標に挑戦することは、楽しさや喜びをもたらしやすいとされている。我々はヒップホップダンスの初歩的なステップを用いて、参加者が少し頑張れば達成できそうなレベルの課題を提供することを心がけた。ほとんどの参加者が運動教室を楽しいと評価したのは、このような工夫によるものかもしれない。しかしながら、あまり運動を楽しめなかった

と答えた対象者もいることから、更に改善の余地があるように思われる。

近年では、過度のストレスが海馬を萎縮させ、さまざまな精神疾患に関与しているとの報告がなされている。それに対して、自発的な運動が海馬の神経細胞増殖を促進させ<sup>22)</sup>、抑うつ低減効果を示す<sup>1)</sup>ことが動物実験において報告されている。しかしながら、強制的な運動を行った場合、海馬の神経細胞増殖は促進されない<sup>22)</sup>。よって、運動が自発的に行われるか否かは重要な問題と思われる。ヒトの場合は、より自発的な運動とするためには、動機付けをより内発的に、あるいは、外発的な動機付けでも、より主体性の高い動機付けとなるような工夫が必要であろう<sup>5)</sup>。つまり、運動自体に興味・関心がある状態(内発的動機付け)で運動を行うことや、報酬や罰によってコントロールされている状態(外発的動機付けの外的調整)ではなく、運動を実施することの意味をよく理解し、より自己の目標や価値と統合された状態(外発的動機付けの統合的調整)で運動を行うことで、より効果的な運動となる可能性がある。自己決定理論<sup>19)</sup>によれば、能力感、自律性、関係性といった生得的な精神的欲求が内発的な動機付けを高めるとされている。また、これら3つの欲求は、活力を与え、健康や幸福をもたらす基本的な精神的欲求とされている。よって本研究では、目標達成による能力感の向上、自らの意思による運動実施の決定、運動教室での参加者やインストラクターとの良好な人間関係の構築などに配慮した。しかしながら、これらの点に関して具体的な検討は行っておらず、今後は、精神面と身体面の両面から運動教室のあり方を更に検討し、得られた知見を臨床やリハビリテーションの現場に還元していきたい。

また、運動教室によって気分がすっきりすると感想をもつ反面、頭痛が悪化すると答えた対象者が存在した。体調や気分によって個人の反応が変わるのか、あるいは、何か特定の原因により頭痛が生じたのか、今のところ不明である。対象者の意思を尊重しつつ、このような臨床的知見についても、今後は検討を行っていきたい。

## 総 括

復職支援施設において、回復期にある精神疾患患者を対象とした運動教室は、患者の感情状態を改善すること、また、その効果が繰り返し得られることが示され、リハビリテーションの一手段として運動が有効である可能性が示された。多くの参加者が運動教室を楽しみ、メンタルヘルスの改善や復職支援に有効であるとの感想を得たことから、精神疾患患者への運動療法の効果検証をより積極的に推進する必要があるだろう。

## 謝 辞

研究に協力していただいた、百戸ひとみインストラクター、川崎市総務局人事部職員厚生課の皆様および職員リワーク研修センターの坂庭章二主任指導員、和田理恵指導員、樋口菜穂子作業療法士、健康管理担当由利珠美保健師に感謝いたします。また、被験者として研究に協力していただいた方々に感謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Bjernebekk, A., Mathe, A.A., and Brene, S. (2005): The anti-depressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **8**, 357-368.
- 2) Blumenthal, J.A., Babyak, M.A., Doraiswamy, P.M., Watkins, L., Hoffman, B.M., Barbour, K.A., Herman, S., Craighead, W.E., Brosse, A.L., Waugh, R., Hinderliter, A., and Sherwood, A. (2007): Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom. Med.*, **69**, 587-596.
- 3) Borg, G. (1970): Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand. J. Rehabil. Med.*, **2**, 92-98.
- 4) Csikszentmihalyi, M. and Csikszentmihalyi, I.S. (1988): *Optimal experience: psychological studies of flow in consciousness*. Cambridge University Press, Cambridge.
- 5) Deci, E.L. and Ryan, R.M. (1985): *Intrinsic motivation and self-determination in human behavior*. Plenum, New York.
- 6) Dunn, A.L., Trivedi, M.H., Kampert, J.B., Clark, C.G., and Chambliss, H.O. (2005): Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am. J. Prev. Med.*, **28**, 1-8.
- 7) Faulkner, G. and Biddle, S. (2001): Exercise and mental health: it's just not psychology! *J. Sports Sci.*, **19**, 433-444.
- 8) 橋本公雄, 徳永幹雄 (1996): 運動中の感情状態を測定する尺度 (短縮版) 作成の試み—MCL-S.1 尺度の信頼性と妥当性—. *健康科学*, **18**, 109-114.
- 9) 橋本公雄 (2000): 運動心理学研究の課題—メンタルヘ

ルスの改善のための運動処方 の確立を目指して—. *スポーツ心理学研究*, **27**, 50-61.

- 10) Knubben, K., Reischies, F.M., Adli, M., Schlattmann, P., Bauer, M., and Dimec, F. (2007): A randomized, controlled study on the effects of a short-term endurance training program in patients with major depression. *Br. J. Sports Med.*, **41**, 29-33.
- 11) 厚生労働省大臣官房統計情報部 (2001): 平成 11 年患者調査. 厚生統計協会, 東京.
- 12) 厚生労働省大臣官房統計情報部 (2007): 平成 17 年患者調査. 厚生統計協会, 東京.
- 13) 厚生労働省大臣官房統計情報部 (2008): 平成 19 年労働者健康状況調査結果の概況. 厚生労働省, 東京.
- 14) 厚生労働省労働基準局安全衛生部労働衛生課 (2006): 労働者の心の健康の保持増進のための指針. 厚生労働省, 東京.
- 15) 厚生労働省労働基準局労災補償部補償課職業病認定対策室 (2008): 脳・心臓疾患及び精神障害等に係る労災補償状況 (平成 19 年度) について. 厚生労働省, 東京.
- 16) Lorish, C.D. and Maisiak, R. (1986): The face scale: A brief, nonverbal method for assessing patient mood. *Arthritis Rheumatism*, **29**, 906-909.
- 17) 村上雅彦, 橋本公雄 (2002): 運動中の感情状態を測定する尺度 (MCL-S.2) の作成. *九州スポーツ心理学研究*, **14**, 44-45.
- 18) Paluska, S.A. and Schwenk, T.L. (2000): Physical activity and mental health: current concepts. *Sports Med.*, **29**, 167-180.
- 19) Ryan, R.M. and Deci, E.L. (2000): Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *American Psychologist*, **55**, 68-78.
- 20) Scully, D., Kremer, J., Meade, M.M., Graham, R., and Dudgeon, K. (1998): Physical exercise and psychological well being: a critical review. *Br. J. Sports Med.*, **32**, 111-120.
- 21) 泉水宏臣, 今村弥生, 藤本敏彦, 永松俊哉 (2007): 課題達成型のダンス運動が健常者および統合失調症患者の気分に及ぼす効果. *体力研究*, **105**, 11-16.
- 22) van Praag, H., Kempermann, G., and Gage, F.H. (1999): Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci.*, **2**, 266-270.
- 23) World Health Organization (1992): *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization, Geneva.
- 24) World Health Organization (2008): *The global burden of disease: 2004 update*. World Health Organization, Geneva.