

把握するため、自己記述式ストレス調査を1999年から実施した(スライド2)。データ解析には回答にもれない男性3,295人、女性274人を対象にして、スライド3の48項目の変数を用いた。(スライド3)

ストレス調査表は事前に配布し、定期健康診断時に回収した。回収率は平均90%であった。実施については、インフォームドコンセントと個人のプライバシー保護に留意した。統計的な処理をした結果については個人への報告と職場単位での公開に留めた。(スライド4)

#### 4. ストレス因子の解明

はじめに、全体的な傾向や特徴をつかむために主成分分析を行なった。要因が多すぎて特徴がわかりにくいものの、SDSの周辺にネガティブな心理的因子が収束していることがわかった。(スライド5)

ストレスとは、症状を意味する概念であるため、収束している因子のうち、ストレスそのものを表現しうるのは、SDSと不安のみである。両者の尺度は共に、十分に信頼性や妥当性が既に保証されている点では同じである。しかし、SDSは両主成分の大きさが十分に大きいのに比して、不安の方は両主成分共にやや小さい。また夏目<sup>2)</sup>らの文献に、「ストレス症状として測定するものの中でその症状を定量化して表せるSDSはストレス測定法として有効である」と指摘されている。以上のことから、SDSにストレス代用特性が高いと考え、解

析におけるストレスの目的変数として十分に活用できると判断した。

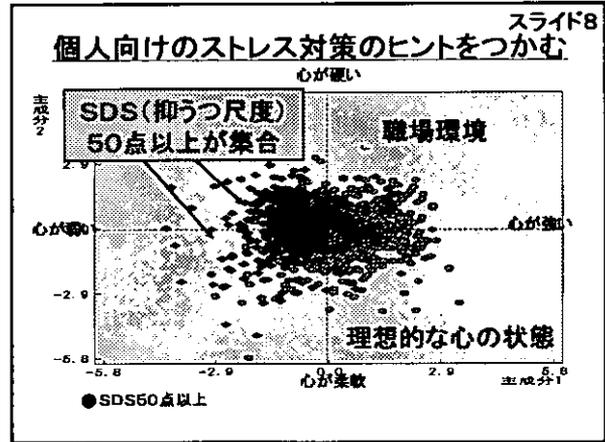
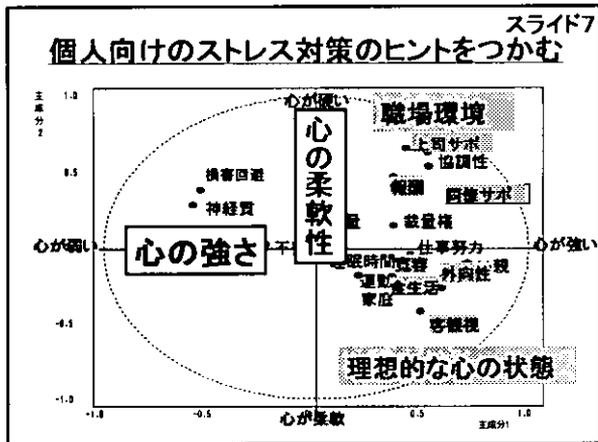
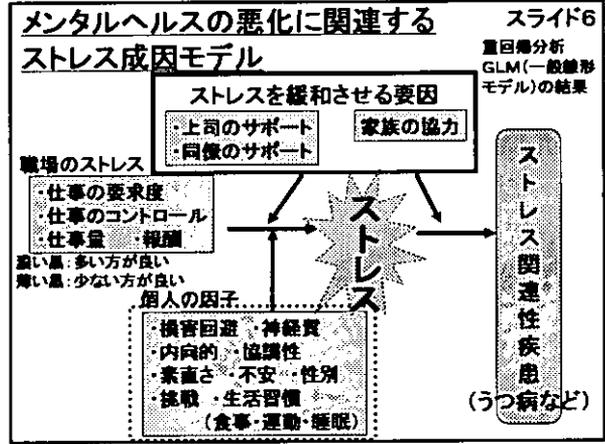
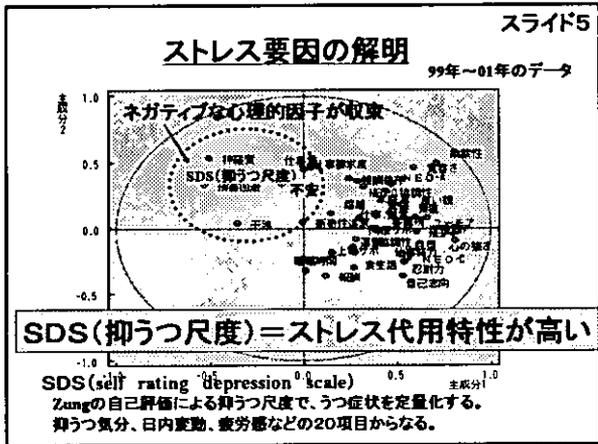
次に、職場の環境や仕事の状態、個人の要因などストレスに影響している因子を推測するため、SDSを目的変数として重回帰分析を行なった。その結果、モデルの重相関係数0.69、寄与率0.47で21の状況因子が抽出され、これらの因子が抑うつ的な傾向に影響していることがわかった。

重回帰分析で抽出された21の状況因子から求められる値はストレス度としておよその傾向を示唆していることがわかった。

以上の解析から、スライド6の「メンタルヘルスの悪化に関連するストレス成因モデル」ができた。その結果、職場のストレス因子としては、「仕事の要求が高い」「仕事のコントロールがしづらい」「仕事量が多い」「報酬が不十分」などの要因が抽出され、それらを緩和させる緩衝要因として「上司や同僚のサポート」「家族の協力」が挙げられた。一方個人のストレス因子としては、「危険を避ける傾向」「神経質」「内向的な性格」「協調性がない」「素直さに欠ける」「将来への不安がある」「挑戦意欲の乏しさ」などが挙げられた。また、生活習慣面では「運動習慣がない」「食生活が悪い」「睡眠時間が短い」などの因子が影響していることがわかった。

以上の結果から、ストレスへの影響因子は、職場と個人の問題に層別することができた。影響の度合いは、個人の因子の方が高いことがわかった。

ストレス対策のヒントをつかむために、



重回帰分析で抽出された21の状況因子を用いて、再度主成分分析を行ない、どのような関わりが効果的かを検討することにした。主成分分析の結果から、横軸は心の強さ、縦軸は心の柔軟性と判断できる。第1象限には、上司や同僚のサポート、協調性、報酬など職場環境に関連する因子が集合している。(スライド7)

これらの因子はストレスの増減に左右することから、第1象限は職場環境を表していると思われる。

また、第4象限は、客観視、誠実性や外向性、寛容さなど、心の安定を示す因子が集合していることから、心の強さと柔軟性がある理想的な心の状態を表していることがわかった。省略するが、主成分得点を重ね合わせた結果、左側にSDS50点以上の高ストレス群が集中していた。(スライド8)

## 5. 考察

以上の解析結果から、ストレスやメンタルヘルス問題には、個人的因子が関与していることがわかった。そのストレスの感じ方には気質や性格による個人差や、その人固有のストレス因子が影響していること、職場のストレスは心理的なサポートの有無が影響すること、ストレスは職場の因子から影響を受けることがわかった。

今後、ストレスやメンタルヘルス問題を解決するために、個人へのアプローチ法を立案し展開することが必要である。

## 6. 引用文献

- 1) 川村則行: 自己治癒能と心神医学、最新心身医学(河野友信、山岡昌之、石川俊男、一條智康編)、pp.94-100、三輪書店、東京、2000
- 2) 福田一彦、小林繁雄: 自己評価式抑うつ性測定尺度の研究. 精神神経学雑誌 1973;75:673-679.
- 3) 更井啓介: うつ病疫学調査、精神神経学雑誌、81, 777-784, 1979
- 4) 川上憲人、小泉明: 産業衛生における自己評価式抑うつ尺度の利用. 産業医学 1983;25:580-581.
- 5) 川上憲人、荒記俊一、小林章雄、原谷隆史、古井景: Karasek職業性ストレス尺度日本語版の信頼性と妥当性. 日衛誌 1992;47:492.
- 6) 川上憲人: 質問紙によるストレス測定 Job Content Questionnaire (JCQ). 産業衛
- 7) Kawakami N, Kobayashi F, Araki S, Haratani T, Furui H: Assessment of job stress dimensions based on the Job demands-control model of employees of telecommunication and electric power companies in Japan: Reliability and validity of the Japanese version of the Job Content Questionnaire. Int J Behav Med 1995;2(4):358-375.
- 8) Kawakami N, Fujigaki Y: Reliability and validity of the Japanese version of the Job Content Questionnaire: replication and extension in computer company employees. Ind Health 1996;34(4):295-306.
- 9) 河野友信・吾郷晋浩: ストレス診療ハンドブック、メディカル・サイエンス・インターナショナル 1995

## 職域におけるストレスと健康 ～CAID分析とストレス因子の解明～

杉本日出子 豊田工機株式会社 環境企画部 安全衛生推進室

職域におけるストレスと健康1の解析結果から、職場の環境や心の状態がストレス対策のヒントになると考えた。SDSの得点を5段階に分け直し、職種などのカテゴリー変数を用いて、CAID分析によって、ストレスへの影響度の高いものを段階的に抽出する事を試みた。CAID分析は目的変数に対して、影響を与えている変数を順番に示していく解析法である。(詳細は宮崎の項に譲る)

その結果図1のように、最初に取り込まれた変数(最も大きな要因)は職種であった。さらに、各職種毎にそれら

の要因を分析した結果をまとめると下記ようになった。

●事務系は性格が影響、神経質な人がストレスを受けやすい。

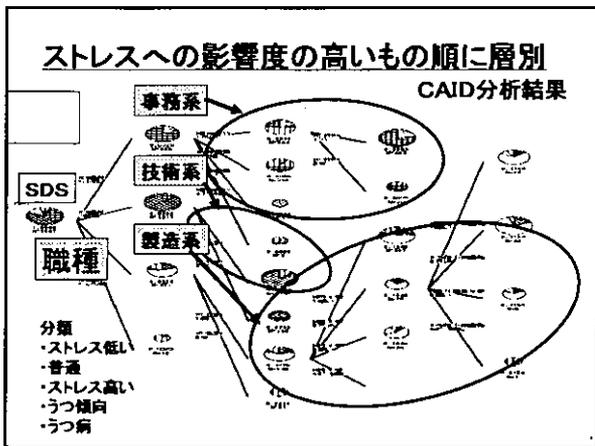
●製造系は不安や裁量権に影響、自由度のなさに不満を感じている。

●すべての職種で性格に影響、男性の方がストレスが多い。

まとめ:CAID分析を用いることによりストレスに一番影響を与えているものは職種であり、職種毎にストレス要因は若干異なることが明らかとなった。

引用文献

1)トヨタ自動車(株) トヨタ多変量解析法専門コース、講義用テキスト



**CAID分析の結果のまとめ**

**事務:** 性格が影響。  
神経質な人がストレスを受けやすい

**SDS (抑うつ尺度)**  
すべての職種  
性別に影響。男性のストレス多い

**製造:** 不安や裁量権に影響  
自由度の少なさに不満

**職種別のストレス因子が抽出できた**

## 職域におけるストレスと健康3 ～ストレス対策～

杉本日出子 豊田工機株式会社 環境企画部 安全衛生推進室

### 1. 対策の立案

職域におけるストレスと健康1・2の解析の結果、個人によってストレスの要因が違ふこと、職種によってストレスの要因が違ふことを考慮し、効率的な方法を導き出すために、階層化意思決定法(以下AHP)を用いて、ストレスの高い人への対策案を検討した。

ストレス対策には、ストレスの軽減を目的として行なう「傾聴法」と、ストレスの対処法として本人自身で行なう「セルフコントロール法」がある。そこで、AHP解析のための代替案は、「傾聴法」「セルフコントロール法」「ミックス法(傾聴法+セルフコントロール法)」とし(スライド1)、AHPで解析していく上での評価基準には、対策内容のわかりやすさを示す「明確さ」、対策の行い易さを示す「実用性」、対策の心への影響度を示す「影響度」、対策実施者に対する「信頼性」の4つを用いた(スライド2)。各対策の特徴は表1のように設定した。

表1. 各対策の特徴

対策法	明確さ	実用性	影響度	信頼性
傾聴法	高い	高い	満足	高い
セルフコントロール法	明確	高い	不明	明確
ミックス法	明確	高い	やや満足	明確

解析の際には、事務系・技術系・製造系と個々のストレス因子や職種や職場の特性を考慮しながら、一対比較値

を用いて、それぞれの職種の総合得点を求め、スライド3のような職別階層図を作成した。その結果、事務系には傾聴法、技術系も傾聴法、製造系にはミックス法が適していることがわかった。

### 2. 対策の実施

解析で得られた結果を生かすために、個人のストレス度の高い群を対象とした「高ストレス者カウンセリング計画」をスライド4のように作成した。

高ストレス者カウンセリングは、「職種別の最適なカウンセリングを行いストレスを低減する」ことをねらいとし、目標はカウンセリング実施後SDS50点以下とした。

2001年8月から12月にかけて、延べ161人(内女性15人)を対象とした。職種別の人数は、事務系43人、技術系58人、製造系54人で

あった。対策を立案する上で考慮した点は一回あたりの時間と場所の設定である。

有効な時間設定を行なうために、対

## 効率的な方法を導き出す

スライド1

### ストレス対策代替案

1. 傾聴法  
対象者の話を聞く事によりストレスをやわらげる方法。  
いわゆるカウンセリング
2. セルフコントロール法  
運動、食事、生活習慣などの改善を指導し対象者が自らストレス解消に対処していく方法。
3. ミックス法:  
「傾聴法」と「セルフコントロール法」を融合させた方法

AHP(階層化意志決定法)  
を用いて対策方法を考えた

スライド2

### 評価基準

1. 対策内容のわかり易さを示す「明確さ」
2. 対策の行いやすさを示す「実用性」
3. 対策の心への影響度を「影響度」
4. 対策実施者に対する「信頼性」

### 各対策の特徴

対策法	明確さ	実用性	影響度	信頼性
傾聴法	あいまい	高い	満足	ケースバイケース
セルフコントロール法	明確	高い	不明	一定
ミックス法	明確	高い	やや満足	一定

スライド3

## 一対比較値を用いて、総合得点を求めた結果

		対処方法の選択			
		明確さ	実用性	影響度	信頼性
事務系	傾聴	0.460	0.303	0.237	
	セルフコントロール法		0.214	0.223	
	ミックス			0.513	
技術系	傾聴	0.562	0.214	0.223	
	セルフコントロール法		0.277	0.223	
	ミックス			0.513	
製造系	傾聴	0.210	0.277	0.513	
	セルフコントロール法		0.277	0.513	
	ミックス			0.513	

スライド4

## 高ストレス者カウンセリング計画

ねらい: 職種別の最適なカウンセリングを行いストレスを低減する

目標: 実施後 SDS(抑うつ尺度) 50点以下

具体的方策

	事務系	技術系	製造系
対象者	SDS(抑うつ尺度)50点以上の高ストレス者		
方法	傾聴	傾聴	ミックス
1回当たりの時間	30分		
場所	相談室(各工場)	ミーティングルーム	

### セルフコントロール指導内容

- 規則的な生活(食事・運動)を心がけること
- 睡眠を十分にとり、疲労を残さないこと など

象者にインタビューを行った結果、職場を抜けることができる時間的限界は、30分であることがわかった。また、場所は、業務に支障をきたさないために、対象者の職場に近いミーティングコーナーや工場の相談室とした。セルフコントロールの指導は食事・運動・睡眠などの生活習慣にポイントをおいた。

カウンセリング実施の際には面談記録を取り、2回目からのカウンセリングに生かせるようにした(スライド5)。カウンセリングの時間は、30分と限定されているため、効率的にすすめるために、個人台帳を作成し活用した。個人台帳により、その人のストレス因子や問題を的確にキャッチすることができた(スライド6)。

対象者は、普段話せないことや感じていることなどを、心を開いて話すことで、自己の気づきが生まれ行動変容につながっていく傾向も見受けられた。

### 3. 対応事例(スライド7)

ケースのAさんは、上司のサポートがないことと、仕事の量が非常に多く、その要求も高いというプレッシャーに対するストレスを感じていた。SDSは53点で、ストレス反応として中途覚醒も見受けられた。この状況から、対応内容は、傾聴と睡眠指導、リラクゼーションが適していると判断した。30分間の傾聴により、「ストレスの原因は上司との人間関係にあることと、ストレスによってやるきがなくなることは問題である」ことに気づいた。仕事の緊張が続いていることが原因と思われる中途覚醒に対して、就寝前のリラクゼーションを指導した。その結果、翌年のSDSは46点に減少しストレスは軽減した。

### 4. 効果の確認

カウンセリング前後のストレス度の差の

平均点を比較すると、実施前に比べ4.3点減少していた。また、カウンセリングの効果を確認するために、実施前後のストレス度はT検定を用いて検証したところ、 $p < 0.01$ で有意差が認められ、カウンセリングの効果があることがわかった(スライド8)。

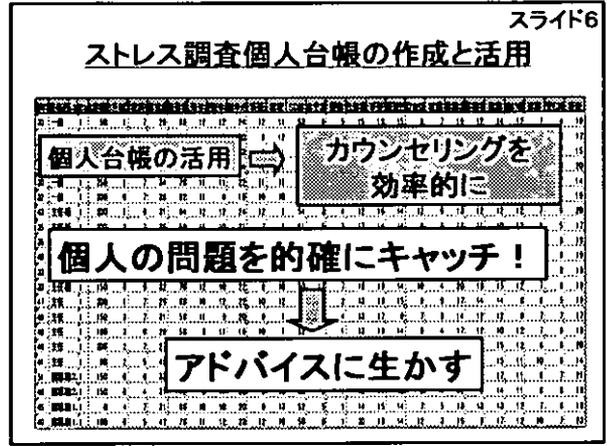
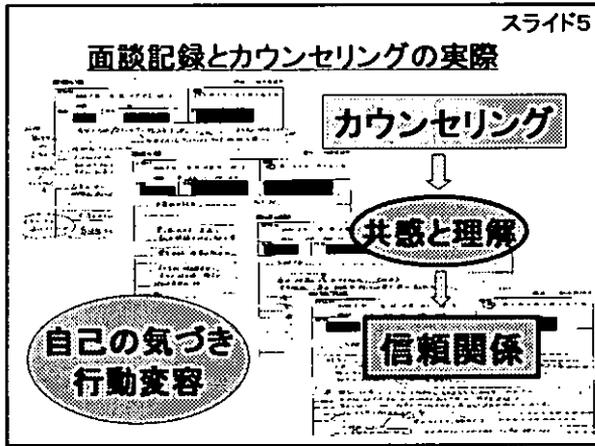
職種毎の効果の差は、事務系は3.7点、技術系は5.2点、製造系は5.0点減少しており、一元配置分散分析の結果、職種間の差はなかった。このことから職種別のアプローチは効果があったと考える。カウンセリングにより、ストレス度の数値が低くなった人が大半だったが、逆に数値が上がってしまった人もいる(スライド9)。

高ストレス者カウンセリングで傾聴した結果から、不安やストレスの感じ方には、個人差があり、同じことでもストレスを感じる人とストレスを感じない人がいることがわかった。このことから、ストレス度の数値が上がってしまった人は、その人自身の固有のストレスの要因があると思われる。

また、良い職場と良い上司の姿を描き出すことができた(スライド10)。

### 5. まとめ

本研究によって新しい情報が得られ、ストレスによるうつ病の対策に関していくつかの有効な指針をうることができた。大きく分けて、一つは、個人のストレス因子は神経質さや内向的な性格、将来への不安などの影響が大きいですが、ストレスの感じ方には気質や性格による個人差や、その人固有のストレス要因が影響している。二つは、職場のストレス因子は仕事のコントロールがしやすいことや上司のサポートがあること、努力が報われることなど心理的なサポートの有無が、ストレスに影響している。三つ



スライド7

### 対応事例

職場の問題がストレスの原因だったケース

職種: 技術系

SDS 52点

ストレス原因

- ・上司のサポートがない (部下を助けない)
- ・仕事の量が多く、要求が高い
- ・夜中に目がさめる

保健師の対応内容

- ・傾聴
- ・睡眠指導
- ・リラクゼーション(呼吸法)

2002年 SDS 46点

スライド8

### 効果の確認

2001年8月～12月にかけて述べ161人の高ストレス者のカウンセリングを行った。

No.	対談前SDS	対談後SDS	変化量
1	58	正常	-8
2	50	正常	-10
3	50	正常	-10
4	54	正常	-10
5	51	正常	-10
6	52	正常	-10
7	52	52	0
8	53	52	-1
9	53	正常	-10
10	51	正常	-10
114	51	56	5
115	55	50	-5
151	52	正常	-10
平均値	53.2	48.9	-4.3

SDS(抑うつ尺度)点数  
平均値 4.3点減少

P<0.01 (t検定結果) SDSの変化量

は、ストレスは職場のストレス因子と個人のストレス因子の両方から影響されている(スライド11)。

以上のことから、うつ病発症の未然防止を行うために、①働きやすい職場環境をつくること、②ストレスに負けない生活習慣の指導を行うこと、③ストレスを感じ始めている初期段階で適宜カウンセリングを行うことなどが必要である(スライド12)。

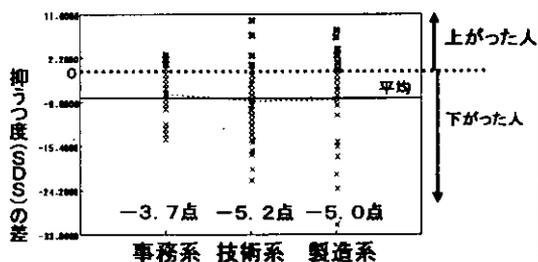
## 6. 今後の課題

今回の研究により、ストレスの引き金となる主要因が明確となり、メンタルヘルス活動の手がかりとその施策の妥当性を検討することができた。今回は、個人のストレス対策に取り組んだが、職場に起因するストレス因子も重要であり、無視できないことがわかった。メンタルヘルス活動は職場からのアプローチも重要である。

## 7. 参考文献

- 1) 加藤豊・小沢正典：ORの基礎  
AHPから最適化まで 実教出版  
1998
- 2) 国分康孝：カウンセリングの技法  
誠信書房 1999

職種間での検証



カウンセリングの効果あり

高ストレス者の傾聴の結果

良い職場

- ・上司が部下に関心を持っている
- ・相談しやすい雰囲気がある
- ・休憩時間に笑い声がする
- ・お互いを信頼している
- ・明るい環境

良い上司

仕事で困った時に相談にのってくれる  
助けてくれる上司

ストレスやメンタルヘルス問題に起因する因子

1. ストレスの感じ方には気質や性格による個人差やその人固有のストレス要因が影響する
2. 職場のストレスは心理的なサポートの有無が影響する
3. ストレスは職場の因子から影響を受ける

メンタルヘルス問題の未然防止

1. ストレスを感じ始めている初期段階で、適宜カウンセリングを行なう
2. ストレスに負けない生活習慣の指導を行なうこと
3. サポートやコミュニケーションを高めた快適な職場環境をつくること

## 遺伝疫学の研究手法

酒見正太郎<sup>1, 2</sup>、川村則行<sup>1</sup>、小牧元<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 国立精神・神経センター精神保健研究所心身医学研究部 <sup>2</sup> 東京大学医学部公衆衛生学

Common disease の多くは、遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合って発症すると考えられている。環境要因に重点を置いた疫学研究に加え、Common disease の感受性遺伝子の同定を目的とする研究が、近年盛んに行われている。本稿では、後者の研究に用いられてきた研究手法（連鎖解析、関連解析）を概説すると同時に、研究に伴う困難を簡単に指摘する。

Common disease の多くは、複数の遺伝的要因と環境要因が複雑に絡み合って発症すると考えられている。例えば糖尿病やガンでは、生活習慣（環境要因）が主たるリスクファクターであることを疫学研究が示してきた。個々のリスクファクターについて疾患発症との関連を明らかにすることには予防医学の観点からみて重要なことである。しかし、生活習慣だけでこれらの病気の発症リスクを予測することは不可能であり、遺伝的要因に関する研究が必要となる。Common disease の感受性遺伝子同定に向けて多くの研究が行われている。多数の感受性遺伝子を同定できれば、同じ疾患でも発症メカニズムの違いが遺伝子レベルで理解できるようになり、新薬の開発、一人一人にあった治療法・予防法の提供（テーラーメイド医療）が可能になると期待できる。

患者が多い家系を解析する連鎖解析により、これまでにいくつかの単一遺伝疾患、メンデル遺伝形式をとる遺伝病、の原因遺伝子が同定されてきた。RFLP (restriction fragment length polymorphism) や STRP (short tandem repeat polymorphism) の発

見と利用、さらに遺伝子解析の技術開発の大幅な進歩で、連鎖解析からポジショナルクローニングという一連のプロセスによる原因遺伝子の同定が可能になった。しかしながら、このようなプロセスによって発見される原因遺伝子は、発症への寄与が大きく、遺伝子型と表現型との間に強い相関関係があるものである (Risch, 1988; Eaves, 1994)。連鎖解析は、common disease のような多遺伝子性疾患の研究においては、感受性遺伝子の検出力が低く、再現性に乏しいことがわかっている。common disease の発症に関与する感受性遺伝子は浸透率が低いため、疾患との連鎖が明瞭でなく、連鎖解析では検出力が低下するためである。感受性遺伝子の疾患発症への寄与が小～中程度で、多数の遺伝子が発症に関与する common disease での感受性遺伝子を同定する方法として、連鎖解析よりも関連解析の方が効果的であると知られている (Risch, 1996&2000)。

関連解析は、ファミリーベースの研究とポピュレーションベースの研究に大別できる。ポピュレーションベースの研究の大き

な問題点は、交絡の可能性である (Morton, 1998)。交絡要因として最も重要なのは民族性である。民族間でアレル頻度に差異があるために、異なる民族集団を混合すると偽の連鎖不均衡が見られる可能性が生じる (集団の構造化、population stratification)。

集団の構造化を解消する方法として、コントロールに親や兄弟などの血縁者を使用する方法が考え出された。その1つにケースである子供とその両親を解析に用いる方法がある。ある1つの遺伝子座に着目した場合、子供(ケース)の親は、一方のアレルを子供に伝達し、もう一方のアレルは伝達していない。ここで、両親から子供に伝達されなかったアレルを組み合わせると、仮想のコントロールを想定できる。このようにしてできたケースとコントロールの間でのアレル頻度の差を検定する解析方法を Haplotype relative risk (HRR) という (Falk, 1987)。しかし、ホモ接合体の親は同じアレルをケースにもコントロールにも伝達しているため、関連の検討で重要なのはヘテロ接合体の親である。もし、検討するアレルが感受性アレルであれば、そのアレルをヘテロ接合体として持つ親が、ケースである子供にその感受性アレルを伝えた場合の方が、伝えなかった場合よりも多く観察されると期待される。アレル間の伝達確率の差を検定する方法を、Transmission disequilibrium test (TDT) という。TDTの方がHRRよりも検出力が高いことが知られている (Spielman, 1993; Knapp, 1999)。TDTでは、患者と両親のサンプルが必要であるが、遅発性の成人発症疾患では親が死亡している場合が多く、両親のサンプルを得ることができないことがある。このよう

な場合、同胞のサンプルを使って両親の遺伝子型を確率的に予測して解析する方法 (sib-TDT) が開発されている。

血縁者からDNAサンプルを得る場合、地理的な問題がプロセスを困難にすることがある。いくつかの研究が、感受性遺伝子の同定に関しては、ポピュレーションベースの研究のほうが、ファミリーベースの研究より検出力が高いことが示している (Risch, 1998; Risch, 2000; Van den Oord, 1999)。さらに、ポピュレーションベースのケース・コントロール研究において、個人のマーカー遺伝子座のデータを用いて集団の構造化問題を評価し、コントロールする方法も提案されている (Devlin, 1999; Van den Oord, 1999; Bacanue, 2000; Pritchard, 2001; Zhang, 2001)。これは、ケースとコントロールの一人一人から多数のSNPs (single nucleotide polymorphism) 遺伝子座のデータを採取し、それらを用いて集団構造を分析する方法である。

遺伝疫学の研究は、高額な費用がかかるため、あらかじめ期待できるサンプルからこういった結果が得られるかのシミュレーションをおこない、最も効率よく望ましい結果を得られる研究デザインを選択することが必要となる。多くの論文が関連研究の検出力を議論している (Muller-Myhosk, 1997; Tu, 1999) もの、研究デザインや解析方法の是非については研究者間で意見が別れており、確立されたものは未だにない。複雑な疾患における原因遺伝子の同定は、困難な作業であるが、これは、サンプルサイズの問題、遺伝的非単一性、遺伝子の影響が小さいこと、浸透が不完全であることなどのほかに、エピスタシス (遺伝

子間の交互作用)、フェノコピー (環境による多様性)、なども原因と考えられている。近年、遺伝要因と環境要因の交互作用の関連研究 (Garcia-Closas, 1999; Gauderman, 2002)、遺伝要因間の交互作用の関連研究 (Gauderman, 2002; Wang, 2003) についても検出力を検討する論文が出てきて、サンプルサイズの計算プログラムが入手できるようになってきている。遺伝疫学の研究デザインについては、更なる進歩が待たれるところである。

#### 文献

- Bacanu SA, Devlin B, Roeder K. The power of genomic control. *Am J Hum Genet* 2000;60:676-690.
- Devlin B, Roeder K. Genomic control for association studies. *Biometrics* 1999;55:997-1004.
- Eaves L, Meyer J. Locating human quantitative trait loci: guidelines for the selection of sibling pairs for genotyping. *Behav. Genet* 1994;24:443-455.
- Falk CT, Rubinstein P. Haplotype relative risks: an easy way to construct a proper control sample for risk calculations. *Ann Hum Genet* 1987;51:227-233.
- Garcia-Closas M, Lubin J. Power and sample size calculations in case control studies of gene-environmental interactions: comments on different approaches. *Am J Epidemiol* 1999;149:689-692.
- Gauderman WJ. Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environmental interaction. *Stat Med* 2002;21:35-50.
- Gauderman WJ. Sample size requirements for association studies of gene-gene interaction. *Am J Epidemiol* 2002;155:478-484.
- Knapp M. The transmission/disequilibrium test and parental-genotype reconstruction: The reconstruction-combined transmission/disequilibrium test. *Am J Hum Genet* 1999;64:861-870.
- Muller-Myhsok B, Abel L. Genetic analysis of complex diseases. *Science* 1997;275:1328-1329.
- Pritchard JK, Stephens M, Rosenberg NA et al. Association mapping in structured population. *Am J Hum Genet* 2001;69:601-614.
- Risch N, Zhang H. Extreme discordant sib pairs for mapping quantitative trait loci in humans. *Science* 1988;268:1584-1589.
- Risch N, Merikangas K. The future of genetics studies of complex human diseases. *Science* 1996;273:1516-1517.
- Risch N, Teng J. The relative power of family-based and case-control designs for association studies of complex human diseases. I. DNA pooling. *Genome Res* 1998;8:1273-1288.

- Risch N. Searching for genetics determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847-856.
- Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: The insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet* 1993;52:506-516.
- Tu IP, Whittemore AS. Power of association and linkage tests when the disease alleles are unobserved. *Am J Hum Genet* 1999;64:641-649.
- Van den Oord EJ. A comparison between different designs and tests to detect QTLs in association studies. *Behav Genet* 1999;29:245-256.
- Wang S, Zhao H. Sample size needed to detect gene-gene interaction using association designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:899-914.
- Zhang SL, Zhao HY. Quantitative similarity-based association test using population samples. *Am J Hum Genet* 2001;69:601-614.

喫煙では肺がんをはじめとする悪性腫瘍、心疾患、呼吸器系疾患、脳卒中などの発生率が高くなることが知られている。本研究では、喫煙とこれら疾患の仲介を担う免疫系への影響を調べた。喫煙者では、末梢血中のメモリーCD4+ (CD4+CD45RO+) T細胞数が非喫煙者より有意に増加し、喫煙本数に応じて増加することを見出した。また、血中のサイトカイン量を調べた結果、IL-4及びIFN- $\gamma$ 産生量が喫煙者で増加が認められた。NK細胞活性は軽喫煙者よりも中等度以上の喫煙者の方が有意に低かった。さらに、受動喫煙のリンパ球分画への影響を調べたところ、受動喫煙ありの者がなしの者よりもメモリーCD4+T細胞数が有意に増加した。喫煙・受動喫煙により免疫系が影響を受けることが示唆された。

たばこの煙にはガス状、粒子状の物質が約4000種存在し、分かっているだけでも、約60種の発がん物質が含まれている。その中でも最も危険度の高い発がん物質であるベンゾピレンやアントラセンなども含まれている。それゆえたばこを吸う人は吸わない人よりも10倍以上も肺がんが多く、しかも本数が多ければ多いほど肺がんになりやすいことが明らかにされている。さらに、喫煙は肺がんのみならずその他の多くのがんや虚血性心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患などの発症リスクを高めることが数多くの疫学研究で示されており、環境中のタバコ煙の受動的曝露(受動喫煙)による健康影響も近年の疫学研究によりデータが蓄積され、健康への悪影響が示唆されている(1)。

一般に各種のがんの発生には免疫系の低下が原因の一つと考えられるが、喫煙は腫瘍やウイルスに感染した細胞と結合し破壊する能力をもつナチュラルキラー(NK)細胞の機能を低下あるいは細胞数を減少させると報告されている。また、数多くの研究が喫煙のTリンパ球に対する影響を報告しており(2-9)、喫煙によりCD4+T細胞数が増加することが報告されている。その中でもTollerudら(6,7)の研究は堅固な疫学的デザインの下で行われている。彼らは年齢および性別を調整した上で喫煙のT細胞数(CD4+T, CD8+T, CD3+T細胞)に対する影響を調べた結果、CD4+T細胞数のみ有意に増加

することを示した。その後、Chavanceらに(9)よってCD4+T細胞の内のどの分画が増加するかを調べる研究が行われ、ナイーブCD4+T細胞であるCD4+CD45RA+T細胞およびメモリーCD4+T細胞であるCD4+CD45RO+T細胞のいずれも喫煙によって増加することが報告された。しかし、Chavanceら(9)の研究では、メモリー機能を有するCD4+CD29+T細胞数に対する影響に加え、他のリンパ球細胞分画に対する喫煙の影響に関する測定が行なわれていない。

一方、受動喫煙の免疫系への影響に関する内外の報告は未だ少ない。受動喫煙の急性影響を調べる目的で、喫煙可能な職場での曝露量の約10倍のタバコ煙に、非喫煙者を1日8時間計2回曝露したところ、NK(CD16CD56+)細胞数が上昇したとの報告がある(10)。また、アンケートによって日常の曝露量を調べた疫学研究では喫煙者同様、血中IgE値が上昇するという報告(11)と、IgE値に変化はないという報告がある(12)。しかしながら、白血球やリンパ球分画数と受動喫煙の関連を調べた報告はない。

## 1. 喫煙が末梢血リンパ球サブセットに及ぼす影響

### A目的

本研究では、上記の知見に基づき、能動的喫

煙がリンパ球分画全体に及ぼす影響を検討するため、CD4+T 細胞亜分画 (CD4+CD45RO+T、CD4+CD29+T および CD4+CD45RA+T 細胞)、CD8+T 細胞亜分画 (CD8+CD11a+T および CD8+CD11b+T 細胞) および NK 細胞亜分画 (CD16+CD57<sup>-</sup>、CD16+CD57<sup>+</sup> および CD16<sup>-</sup>CD57<sup>+</sup>NK 細胞) に加え、総 CD4+T、総 CD3+T、総 CD8+T および総 CD19+B 細胞数を測定した。

## B 対象と方法

### 対象

某発電所に (従業員数約 800 名) の勤務者の中から 40 歳未満の電機技術職に従事する男性労働者を各部署から無作為に 10~15 名ずつ選び、計 124 名を対象者とした。対象者のうち免疫学的検討に影響を及ぼす可能性のある花粉症の既往者、検査時にステロイド等の薬剤投与中の者、感冒症状ならびに下痢等の胃身体症状を有したものの計 43 名をぬいた喫煙者 48 名 (平均年齢 30 歳) と非喫煙者 33 名 (平均年齢 31 歳) 計 81 名を最終解析対象者とした。今回の労働者に交代勤務者はいなかった。

### 方法

被検者の静脈血を午前 11 時から 12 時の間に採取し、レーザー光線によって励起光を発する蛍光色素を用いて、2 重免疫染色法により、上記のリンパ球全体に対する各リンパ球分画の百分率を求めた。末梢血中のリンパ球数は自動血球計算機 (SP-VI, Coulter 社製) で算出し、その値と各リンパ球分画の百分率との積から各リンパ球分画数 (細胞数/mm<sup>3</sup>) を算出した。

### 統計解析

対象者を非喫煙者 (1 日 0 本、n=33)、中等度喫煙者 (1 日喫煙本数 1~20 本、n=38) および高度喫煙者 (1 日喫煙本数 21 本以上、n=10) に分け、各リンパ球分画数を Student's t-test により検討した。また、一日喫煙本数と

リンパ球分画の関係をピアソン積率相関係数により求めた。いずれの統計解析も有意水準は 5% 以下とした。全ての統計解析は SPSS Ver.7.5 を用いて行った。

## C 結果

高度喫煙者の CD4+CD45RO+T および CD4+CD29+T 細胞数は中等喫煙者および非喫煙者のそれよりも有意に多かった。同様に中等度喫煙者の CD4+CD45RO+T および CD4+CD29+T 細胞数は非喫煙者のそれよりも有意に多かった。高度喫煙者の CD4+CD45RA+T 細胞数は非喫煙者のそれよりも有意に多かった。CD4+CD45RO+T および CD4+CD29+T 細胞数は、1 日喫煙本数と有意な相関があった。さらに、高度喫煙者の CD3+T、CD4+T、CD19+B 細胞数および総リンパ球数は非喫煙者のそれよりも多く、中等度喫煙者の CD3+T、CD4+T 細胞数および総リンパ球数は非喫煙者のそれよりも多かった。さらに、高度喫煙者の CD4+T 細胞数は中等度喫煙者のそれよりも多かった。

## D E 考察

本研究では、喫煙者において CD4+T 細胞亜分画数をはじめとして総 CD4+T、CD3+T、CD19+B および総リンパ球数が有意に増加することが明らかにされた。また、1 日喫煙本数と CD4+CD45RO+T および CD4+CD29+T 細胞数との間に有意な相関関係があることが見出された。このことから、メモリー CD4+T 細胞である CD4+CD45RO+T および CD4+CD29+T 細胞数には 1 日喫煙本数の間に量-影響関係があることが認められた。

これまでに多数の研究者 (2-9) が喫煙による CD4+T 細胞数の増加を認めてきたが、本研究は Chavance ら (9) の研究で得た結果と同様に CD4+T 細胞亜分画である CD4+CD45RO+T、

CD4+CD29+T 細胞数および CD4+CD45RA+T 細胞数が喫煙により増加した。しかしながら本研究の結果から 1 日喫煙本数は CD4+CD45RA+T 細胞数よりむしろ CD4+CD45RO+T および CD4+CD29+T 細胞数の方が関連が強固であることが示された。今後はこれら増加した細胞の機能を調べる必要がある。

## 2. 間接喫煙が末梢血リンパ球サブセットに及ぼす影響

### A 目的

喫煙が白血球数やリンパ球分画数、特に CD4+T 細胞などの T 細胞数を上昇させることは先行研究において報告されている。我々が行った研究でも喫煙者では CD4+CD45RO+T 細胞数が増加していることが認められた。しかし、タバコの副流煙を吸入する非喫煙者、すなわち受動喫煙者への免疫影響については未だ検討されていない。本研究では、健常男性労働者の受動喫煙の状況と細胞性免疫の関連を検討する。

### B 対象と方法

1997年に行われた某企業の定期健康診断時の男性従業員（平均年齢（歳） $\pm$ SD = 36.0 $\pm$ 9.5）を対象に喫煙習慣、アルコール摂取量及び運動習慣等の生活習慣に関する質問紙調査を実施した。喫煙者には 1 日喫煙本数を、非喫煙者に関しては、過去の喫煙歴および受動喫煙の状況を尋ねた。非喫煙者の受動喫煙に関しては、「あなたの部屋（職場または家）ではタバコの煙が充満していますか？」の質問に対し、「はい」・「いいえ」で尋ね、「はい」と答えた者を受動喫煙者とした。飲酒習慣はエタノール摂取量を以下の 6 段階（毎日 69 g 以上・毎日 69 g 以下・週 2-3 回 69 g 以上・週 2-3 回 69 g 以下・週 1 回 69

g 以下・飲まない）に分け、運動習慣は運動の頻度（週 2 回以上・週 1 回以下・なし）を尋ねた。末梢血リンパ球分画数は二重あるいは三重免疫染色法により表に示すリンパ球分画を測定した。各群間のリンパ球分画数の平均値の差の検定を年齢、飲酒及び運動を調整した共分散分析によって行った。

### C 結果

喫煙習慣とリンパ球分画数を表 1 に示す。非喫煙者うち、受動喫煙者では非受動喫煙者に比べて CD3+T、CD4+T、CD4+CD45RO+T、CD4+CD45RA+T 及びリンパ球数が有意に高値を示した。喫煙者は非受動喫煙者よりも NK 細胞数以外の全てにおいて高値を示した。同様に喫煙者は受動喫煙者及び過去喫煙者よりも NK 及び B 細胞数以外の全てにおいて高い値を示した。

### D E 考察

職場あるいは家庭においてタバコの煙を吸う機会が多い受動喫煙者では、CD4+T 細胞分画数を中心としたリンパ球数が有意に高いことが認められた。タバコ煙に含まれる数多くの刺激物質に繰り返し曝露すると、気道及び血管内で炎症が誘導され、種々のサイトカインの分泌が高まることが考えられる。一方、血管内皮細胞では粥状硬化斑の形成とともに、メモリー T 細胞やマクロファージの浸潤が起こることが知られている(13)。また、頸部エコーによる頸動脈の動脈硬化の進展と末梢血中メモリー T 細胞数が有意に関連し、特に喫煙者においてその傾向が顕著であることが最近報告され(14)、喫煙・受動喫煙における末梢血中の CD4+CD45RO+T 細胞数の増加は動脈硬化巣による炎症反応の亢進に寄与している可能性がある。喫煙・受動喫煙による炎症反応の亢進が、動脈硬化の促進や心臓血管系疾患の発症・進展

に果たす役割について今後一層の検討が望まれる。

表1 喫煙習慣とリンパ球分画数との関連

	非喫煙者		過去喫煙者	喫煙者
	非受動喫煙者 (n=35)	受動喫煙者 (n=118)	(n=159)	(n=363)
リンパ球分画 (cells/mm <sup>3</sup> ):				
T (CD3+)	767 (250)	993 (425)***	895 (437)	1273 (706)*** †, §
CD4+ T	425 (165)	557 (259)**	504 (266)	756 (463)*** †, §
CD4+CD45RO+	250 (88)	311 (137)*	297 (157)	446 (275)*** †, §
CD4+CD45RA+	175 (107)	246 (157)*	207 (142)	309 (230)*** †, §
NK (CD16CD56+)	202 (115)	244 (172)	229 (190)	250 (168)
B (CD19+)	122 (73)	163 (100)	132 (99)	188 (123)***
総リンパ球数	1111 (359)	1421 (594)*	1371 (305)	1789 (943)*** †, §

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 (非喫煙・非受動喫煙者との比較).

† p<0.05, †† p<0.001 (受動喫煙者との比較).

§ p<0.001 (過去喫煙者との比較).

いずれも年齢、飲酒及び運動を調整した共分散分析.

#### 文献

- 1) Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH (1997) A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 95, 2374-2379.
- 2) Burton RC, Ferguson P, Gray M, Hall J, Hayes M, Smart YC (1983) Effects of age, gender, and cigarette smoking on human immunoregulatory T-cell subjects: establishment of normal ranges and comparison with patients with colorectal cancer and multiple sclerosis. *Diagn Immunol* 1, 216-223.
- 3) Hashimoto K, Takata T, Aizawa Y, Tomonaga M, Tatsumi H, Inoguchi N (1990) Smoking and T-cell subsets. *Kitasato Med* 20, 346-352. (in Japanese)
- 4) Hughes DA, Haslam PL, Townsend PJ, Turner-Warwick M (1985) Numerical and functional alterations in circulatory lymphocytes in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 61, 459-466.
- 5) Miller LG, Goldstein G, Murphy M, Ginns LC (1982) Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking. *Chest* 82, 526-529.
- 6) Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Trost LK, Blattner WA, Hoover RN (1989) The effects of cigarette smoking on T cell subsets: a population-based survey of healthy Caucasians. *Am Rev Respir Dis* 139, 1446-1451.
- 7) Tollerud DJ, Brown LM, Blattner WA, Mann DL, Pankiw-Trost L, Hoover RN (1992) T cell subsets in healthy black smokers and non smokers: evidence for ethnic group as an important response modifier. *Am Rev Respir Dis* 144, 612-616.
- 8) Wesselius LJ, Wheaton DL,

- Manahan-Wahl LJ, Sherard SL, Taylor SA, Abdou NA (1987) Lymphocyte subsets in lung cancer. *Chest* 91, 725-729.
- 9) Chavance M, Perrot Y, Annesi I (1993) Smoking, CD45RO+ (memory), and CD45RA+ (naïve) CD4+ T cells. *Am Rev Respir Dis* 148, 237-240.
- 10) Hockertz S, Emmendorffer A, Scherer G, Ruppert T, Daube H, Tricker AR, Adlkofer F. Hockertz, S. (1994) Acute effects of smoking and high experimental exposure to environmental tobacco smoke (ETS) on the immune system. *Cell Biol Toxicol* 10, 177-90.
- 11) Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccario J, Kauffmann F (2000) Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the Epidemiological Study of the Genetics and Environment of Asthma, Bronchial Hyperresponsiveness, and Atopy (EGEA). *Am J Respir Crit Care Med* 161, 1241-1246.
- 12) Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P; European Community Respiratory Health Survey (2001) Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. *Lancet* 358, 2103-2109.
- 13) Hansson, GK (2001) Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 1876-1890.
- 14) Tanigawa, T, Kitamura A, Yamagishi K, Sakurai S, Nakata A, Yamashita H, Sato S, Ohira T, Imano H, Shimamoto T, Iso H (2003) Relationships of Differential Leukocyte and Lymphocyte Subpopulations with Carotid Atherosclerosis in Elderly Men. *J Clin Immunol* 23, 469-476.

### 3. 喫煙が末梢血サイトカインに及ぼす影響

独立行政法人産業医学総合研究所

中田光紀

国立精神神経センター精神保健研究所

川村則行

#### A 目的

喫煙がサイトカインに及ぼす影響はこれまでにいくつか報告されている。例えば、Byronら(1994)は(1)喫煙者では非喫煙者に比べて mitogen で刺激された IL-4 の産生が増加するこ

とを報告した。また、喫煙では炎症性サイトカインである IL-6 や IL-1 あるいは TNF- $\alpha$  の産生が変化することが報告されている(2-4)。さらに、気道における IL-16 が喫煙によってその濃度が上昇することが報告されている(5)。

本研究では、液性因子であるインターロイキ