

間を人事記録から調査する。両者を比較する。

2) 運転作業のストレス起因性と向精神薬の効果

被験者は運転免許を有する20～45歳の男性とし、問診や精神科診断面接（SCID）により身体疾患や精神障害を有さないことを確認する。

被験者は、人格傾向（TCI）と抑うつ度（BDI）、普段の就労状況（JCQ）を質問紙により確認する。検査前に模擬運転装置による運転業務負荷試験と認知機能試験の操作方法を十分に教示した上で、模擬運転装置を用いた追従課題（前の車との距離をどれだけ維持できるか）を行い、課題施行施行前後に採血し、ストレス関連物質であるコルチゾール、GDNF、BDNF、DHEA、IL1、IL6、TNF α 、ノルアドレナリン、キヌレイン、ACTHの濃度測定を行う。また、向精神薬としては臨床的に汎用されている、パロキセチン（SSRI）10mg、アミトリプチリン（三環系抗うつ薬）25mg、ジアゼパム（ベンゾジアゼピン系抗不安薬）5mg、タンドスピロン（セロトニン系抗不安薬）20mg 及びプラセボを用いた二重盲検、クロスオーバー試験法で、向精神薬の影響を確認する。

倫理的配慮

本研究は名古屋大学倫理審査委員会の承認を得ており、対象者には本研究に関して十分な説明を行い、文書にて同意を取得した。

C. 研究結果

1) 初発うつ病と残業時間との関連

対象企業より、うつ病に罹患した者（以下、症例群とする）49名と、性別、年齢をマッチさせた同一職場の者（以下、対照群とする）49名のデータを得た。

症例群は男性が44名（89.8%）、女性が5名（10.2%）で、平均年齢は 36.4 ± 6.8 歳、平均勤続年数は 14.6 ± 8.2 年であった（土に続く数値は標準偏差。以下同様）。

就労時間について調べたところ、症例群では49名のうち44名（89.8%）、対照群では49名のうち41名（83.7%）のデータを取得することができた。

症例群のうつ病罹患前1カ月の平均就労時間は 38.7 ± 29.4 時間、同時期の対照群の平均就労時間は 36.5 ± 17.3 時間であった。また、症例群のうつ病罹患前6カ月の平均就労時間は 30.2 ± 20.5 時間、同時期の対照群の平均就労時間は 31.4 ± 14.9 時間であった。罹患前1ヶ月、および罹患前6ヶ月の平均就労時間についてt検定による平均値の差の検定を行なったが、いずれも有意差はなかった。

症例群では、罹患前1ヶ月間の就労時間がそれ以前より増加した者32名のうち、罹患前1ヶ月の就労時間が80時間を超えている者が4名存在した。また、その前5ヶ月間の平均就労時間を比較した場合、就労時間が45時間以上増加していた者が4名存在した。一方、対照群では、症例群の罹患前と同時期の1ヶ月間の就労時間が80時間を超えている者は2名、その前5ヶ月間の平均就労時間を比較した場合に就労時間が45時間以上増加していた者も2名であった。

症例群、対照群における就労時間の増加量（時間）についてt検定を行なったが有意差はなかった。また、増加量（時間）の分布についてもカイ2乗検定およびFisherの直接法をもちいた検定を行なったが、いずれも有意差には至らなかった。

2) 運転作業のストレス起因性と向精神薬

の効果

本年度は、方法論の確立のためにパイロットスタディーを行い、模擬運転を行うためのシミュレーターの調整。血中物質の測定方法の確立を行った。その結果、現段階でサンプリングを開始することが可能となった。

D. 考察と結論

初発うつ病と残業時間との関連は、初発うつ病群とコントロール群の残業時間に平均値には差異はなかった。しかし、症例群では、罹患直前に80時間を超える長時間勤務をしていた4名のうち1名は罹患の6ヶ月前より継続して100時間程度の長時間勤務をしており、3名は罹患直前の1ヶ月で、それまでと比較すると45時間以上就労時間が増加していた。

したがって、症例群には、数ヶ月にわたって長時間労働が継続している群と、罹患直前の時期に急激に労働時間が増加した群が存在することが推測され、今後、例数を増やした上で、確認する作業が必要と考える。

また、就労時間だけではなく、身体疾患の合併、睡眠時間の短さといったうつ病誘発的に作用すると考えられる因子も含めた解析が今後の課題である。

運転作業のストレス起因性に関しては、準備段階を終えて、サンプリングを開始しており、次年度にはその結果を報告できる予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

-西岡和郎, 尾崎紀夫: うつ病治療におけるプライマリ・ケア医と精神科医の連携. 総合臨床 54 (12):3119-3122, 2005

-尾崎紀夫: うつ病の職場復帰支援について. 精神科臨床サービス 6 (1):76-81, 2006

-尾崎紀夫: 抗うつ薬と自動車運転: うつ病治療上の問題点. 自動車管理 (2):22-25, 2005

-尾崎紀夫: うつ病の社会復帰における留意点 向精神薬の効果と副作用を考慮して. 産業精神保健(1340-2862) 2005

-Miura H, Qiao H, Kitagami T, Ohta T, Ozaki N: Fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, suppresses tetrahydrobiopterin levels and dopamine as well as serotonin turnover in the mesoprefrontal system of mice. Psychopharmacology (Berl) 177 (3):307-14, 2005

-Maeno N, Kusunoki K, Kitajima T, Iwata N, Ono Y, Hashimoto S, Imai M, Li L, Kayukawa Y, Ohta T, Ozaki N: Personality of seasonal affective disorder analyzed by Tri-dimensional Personality Questionnaire. J Affect Disord 85 (3):267-73, 2005

-Miura H, Qiao H, Kitagami T, Ohta T, Ozaki N: Effects of fluvoxamine on levels of dopamine, serotonin, and their metabolites in the hippocampus elicited by isolation housing and novelty stress in adult rats. Int J Neurosci 115 (3):367-78, 2005

2. 学会発表

-尾崎紀夫: うつ病の社会復帰における留意点- 向精神薬の効果と副作用を考慮して- 第12回日本産業精神保健学会教育講演 東京, 2005

H. 知的財産権の出願。登録状況なし。

平成 17 年度厚生労働科学研究労働安全衛生総合研究事業
分担研究報告書

ニューロイメージングによる過重労働等と心身症発症メカニズムの
解明

【分担研究者】 福土 審 東北大学大学院医学系研究科行動医学・教授

【研究協力者】

渡辺 諭史 東北大学大学院医学系研究科行動医学・大学院生
金澤 素 東北大学大学院医学系研究科行動医学・助手
照井 隆宏 東北大学大学院医学系研究科行動医学・大学院生
三根 和敬 東北大学大学院医学系研究科行動医学・大学院生
濱口 豊太 東北大学大学院医学系研究科行動医学・非常勤講師
伊藤 正敏 東北大学サイクロトロン RI センター核医学研究部・教授

研究要旨

近年、職場ストレスが、ストレス関連疾患の増加の一因になり、労働力の低下や医療費の増大を招き、その社会的損失が大きな問題となっている。一方、過敏性腸症候群を代表とする機能的消化管障害は、心理社会的要因が症状の発症、持続に密接に関連している代表的ストレス関連疾患である。しかしながら、職場ストレスが脳機能に及ぼす神経生理学的メカニズムはほとんど明らかにされていない。今回我々は、職場ストレスが脳腸相関に悪影響を及ぼすと仮説づけ、バロスタット法と脳機能画像を用いてこれを検証した。

12名の成人ボランティア(22±1歳)を対象とし、日本語版職業内容尺度(JCQ)に回答させた。バロスタットバッグを直腸に挿入し、0 mmHg、20 mmHg、40 mmHgの伸展刺激を80秒間加えた。その間の局所脳血流量を三次元 H₂¹⁵O-PET装置により測定した。得られた脳画像をSPM2により40mmHg刺激中の脳血流量と職場ストレス因子得点との相関を検出した。また、伸展刺激に対する内臓知覚・情動得点、血漿 ACTH、血清 cortisol、血漿 catecholamines 濃度を刺激直後に測定した。

職場ストレス得点が高い群(受動的仕事内容、低サポート環境)は、低い群(能

動的仕事内容、高サポート環境)に比べて、40mmHg 刺激による左前部帯状回(BA32)の活動が増加した($p < 0.001$, uncorrected)。一方、低労働ストレス群は、高労働ストレス群に比べて、両側の側頭葉内側面における活動が増加する傾向が認められた($p < 0.005$, uncorrected)。また血清 cortisol 濃度は、低労働ストレス群に比べて高労働ストレス群が有意に低値であった($p < 0.05$)。

本研究により、職場ストレスが高い群において、前部帯状回(BA32)の活性化と海馬傍回活動の抑制が示唆された。同時に、血清 cortisol 濃度上昇が down regulation されていることが示唆された。両者の神経基盤を介する関連が注目される。今後さらに社会的要因が中枢ストレス反応性に及ぼす影響について、神経科学的な手法を用いて検証することは、過重労働による健康障害における biopsychosocial モデルの妥当性を証明する一助になると期待される。

A. 研究目的

中枢におけるストレス反応性を規定する要因は多因子から成る。これまで、精神疾患、性格、薬物依存、遺伝子多型、性差、重度ストレスの既往などが検討されて来た。過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)は、ストレスによって症状が増悪する消化器病であり、代表的な心身症である。IBSは先進諸国を中心に関心を集めつつあるストレス関連疾患である。IBSでは、内臓知覚過敏をその代表的病態生理としている。これは末梢臓器すなわち消化管における感作のみならず、消化管から中枢に伝達された後の中枢における信号処理過程の異常によるものと目される。ここから、IBSでは心理社会的ストレスのみならず、身体内部からの信号によるストレス、すなわち、interoceptive stress が重要である

という概念が生じて来た。

interoceptive stress は、発生学的に古く、情動形成の根幹を成すと考えられる。従来、中枢におけるストレス反応性の検出に際しては、日常生活を模した認知課題が多く用いられて来た。これらの場合、刺激の入力臓器は頭部特殊感覚器あるいは体性感覚器であり、物理特性は比較的複雑である。一方、内臓刺激は、物理特性もその組成も単純である。これにより誘発される中枢ストレス反応は、情動の bottom-up 経路の抽出に適している。

分担研究者は、消化管のストレス反応の主要経路を明らかにすることを長期的主題として研究を推進し、国際的に高い評価を得て来た。これまでに、IBSにおけるストレス反応性の亢進、corticotropin-releasing hormone (CRH) に対する IBS の脳腸における反応性の

亢進、非特異的 CRH 受容体拮抗薬ならびに特異的 CRH-R1 受容体拮抗薬による IBS の病態改善を見出した。また、内臓刺激による中枢ストレス反応を大脳誘発電位ならびに positron emission tomography (PET) のそれぞれの方法で描出した。

本年度は、以下の仮説の真偽を検証した。成人において、労働ストレスの多寡は、内臓刺激による中枢ストレス反応性を規定する一要因を形成する。

B. 研究方法

(1) 対象

対象は成人被験者 12 名である。検査内容について十分な説明を行い、書面による同意を得た。検査は東北大学倫理委員会の承認をうけておこなわれた。全員に対し、事前に医療面接と理学的診察を行い、器質的疾患を除外した。

被験者の年齢は 22 ± 1 歳であり、全員が右利きであった。

(2) 方法

(a) 消化管刺激

検査前日は対象に大腸前処置用検査食（ボンコロ）を摂食させ、クエン酸マグネシウム、ピコスルファート、センノシド A&B を投与して大腸内容を除去した。

検査当日は、カテーテルに連結した

バロスタット用ポリエチレンバッグを薬物無添加のゼリーで潤滑して直腸内に挿入し、伸縮性粘着テープで体壁に固定した。

カテーテル末端をバロスタット本体 Synectics Visceral Stimulator (Synectics Medical) に接続し、バロスタットに連動するコンピューターならびにソフトウェア (Polygram for Windows SVS module ; Synectics Medical) を用いてバッグ内圧を制御した。

消化管刺激として、バッグ内圧が 0mmHg (刺激なし)、20mmHg (弱い刺激)、40mmHg (中程度の刺激) の 3 つの強度の刺激を用いた。刺激はそれぞれ 2 分間行い、刺激順位は被験者ごとにランダムとした。

(b) 内蔵知覚・情動の評価

各刺激の直後に ordinate scale を用いて、刺激により生じた腹部不快感、腹部膨満感、腹痛、便意、自覚ストレス、眠気、不安感を 0-10 点で回答させた。

(c) Job Content Questionnaire (JCQ)

JCQ は主任研究者 Kawakami らによって日本語版が作成された労働ストレス評価方法である。JCQ には 3 つの下位尺度、要求度、自由裁量度、社会的支援がある。要求度が高く、自由裁量度が低く、社会的支援が低ければ労

働ストレスは過重となる傾向にある。これとは逆に、要求度が低く、自由裁量度が高く、社会的支援が高ければ、労働ストレスは少ないと考えられる。

(d) Positron Emission Tomography (PET)

PETは東北大学サイクロトロラジオアイソトープセンターのPET検査室にて行った。検査当日の10:00に左右の正中肘静脈に合成樹脂のカニューレを刺入し、生理食塩水を1ml/minで点滴静注した。検査当日の11:00にベッド上に仰臥位で閉眼、薄暗、下肢軽度屈曲可で安静・無動・無言状態を保持させた。右の正中肘静脈からは自動注入器をコンピュータ上で操作し、cyclotronで合成された $H_2^{15}O$ 生理食塩水を直腸伸展刺激に合わせて静注した。核種静注後、SET2400W型三次元PETを用いて局所脳血流量を測定した。

(e) 視床下部下垂体副腎皮質軸評価ならびに血漿 catecholamines 測定

各刺激の直後に左の正中肘静脈のラインの三方活栓から静脈血18mlを採取し、直ちに3000rpmで遠心し、血清と血漿を分離し、摂氏-40度にて凍結保存した。適当な時期に血漿 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)、血清 cortisol、血漿 noradrenaline ならびに血漿 adrenaline 濃度を測定した。

(f) 分析

得られた脳画像はSPM2により分析した。JCQ得点の多寡により、被験者を分類した時のストレス反応の差異を統計学的に分析した。また、40mmHg刺激中の脳血流量と職場ストレス因子得点との相関を検出した。

C. 結果

JCQの3つの下位尺度、要求度、自由裁量度、社会的支援の中央値により、要求度が高く、自由裁量度が低く、社会的支援が低い高労働ストレス群(n=6)と要求度が低く、自由裁量度が高く、社会的支援が高い低労働ストレス群を(n=6)分類することができた。

高労働ストレス群は、低労働ストレス群に比べて、40mmHg刺激中に左前部帯状回(BA32)、右頭頂皮質(BA7)、右中部側頭皮質(BA21)の活動が有意に高かった(p<0.001, uncorrected、図1)。

一方、低労働ストレス群は、高労働ストレス群に比べて、両側の parahippocampal gyrus における活動が高かった(p<0.001, uncorrected、図2)。

しかし、ordinate scaleによる腹痛の程度は高労働ストレス群と低労働ストレス群で同等であった。これに対して、ordinate scaleによる自覚ストレスの程度が低労働ストレス群よりも高労働ストレス群で高い傾向にあった

($p=0.108$)。

血漿 noradrenaline 濃度、血漿 adrenaline 濃度、血漿 ACTH 濃度に両群の差はなかった。しかし、血中 cortisol 濃度は、低労働ストレス群に比べて高労働ストレス群が有意に低値であった($p<0.05$ 、図 3)。

40mmHg 刺激中の脳血流量と職場ストレス因子得点との相関の分析では、前帯状回吻側部において自由裁量度と局所脳血流量が逆相関した。

D. 考察

機能性消化管障害は消化器症状が慢性に持続しながら、診察あるいは内視鏡をはじめとする臨床検査からは症状の原因となり得る器質的異常所見を認めない疾患である。消化器診療において高頻度である。代表的な障害として、機能性胃腸症 (Functional dyspepsia)、過敏性腸症候群がある。過敏性腸症候群をはじめとする機能性消化管障害では、ストレスによる症状の増悪、あるいは精神疾患の合併頻度が高いことが報告されており、その病態に心理的因子が関与することが推測される。

機能性消化管障害における身体症状に心理的因子が影響を及ぼすメカニズム、あるいは身体症状が心理・精神状態に影響を及ぼすメカニズムを明らかにするために、中枢 (脳) と消

化管機能 (腸) の両面からの、さらにその相互関連として脳腸相関の評価が行われてきた。しかしながら、その機序は未だ完全には解明されておらず、さらなる検討が必要である。

一方、過重な労働ストレスはうつを招くと考えられる。うつは代表的な陰性の情動である。最近の情動研究により、情動形成の根幹には内臓知覚をはじめとする身体の固有知覚があると考えられている。そこで、本研究では、内臓知覚の脳内処理過程に労働ストレスが悪影響を及ぼすという仮説を検証した。

本研究により、職場ストレスが高い群において、前帯状回(BA32)の活性化と海馬傍回活動の抑制が示唆された。前帯状回活動は自由裁量度とも逆相関を示した。これらより、日常生活における慢性のストレスが情動の根幹をなす内臓知覚の脳内処理に大きな影響を及ぼす可能性が生じてきたと言える。

同時に、職場ストレスが高い群において、血清 cortisol 濃度上昇が down regulation されていることも示唆された。今回抽出された反応のうつ病・うつ状態との共通点、また、外傷後ストレス障害との共通点に興味を持たれる。

今後さらに社会的要因が中枢ストレス反応性に及ぼす影響について、神

経科学的な手法を用いて検証することは、過重労働による健康障害における biopsychosocial モデルの妥当性を証明する一助になると期待される。

E. 結論

バロスタットを用いた消化管刺激と PET により、職場ストレスが高い群において、前帯状回(BA32)の活性化と海馬傍回活動の抑制があり、血清 cortisol 濃度上昇は down regulation されていることが示唆された。この知見は過重労働による健康障害における biopsychosocial モデルの妥当性を証明する一助になると期待される。

F. 健康危険情報

本研究による健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. Kanazawa M, Endo M, Yamaguchi K, Hamaguchi T, Whitehead WE, Itoh M, Fukudo S. Classical conditioned response of rectosigmoid motility and regional cerebral activity in humans. *Neurogastroenterol Motil* 17: 705-13, 2005.
2. Kanazawa M, Fukudo S. Development of irritable bowel syndrome may be associated with a parental history of bowel problems. *Aliment Pharmacol Ther* 22: 166-7, 2005.

3. Fukudo S, Saito K, Sagami Y, Kanazawa M. Can modulating corticotropin releasing hormone receptors alter visceral sensitivity? *Gut* 55: 146-8, 2006.

4. Saito K, Kasai T, Nagura Y, Ito H, Kanazawa M, Fukudo S. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist blocks brain-gut activation induced by colonic distention in rats. *Gastroenterology* 129: 1533-43, 2005.

H. 知的財産権の出願・登録情報

現時点では、知的財産権の出願・登録は行っていない。

ストレス課題を用いたストレス負荷評価システムの開発：
PET による神経イメージングと生理反応の同時計測によるストレス事態における脳-身体の機能的
関連の検討

分担研究者 大平英樹(名古屋大学大学院環境学研究科・助教授)

本研究は、慢性的なストレス負荷が心身に及ぼす影響を客観的に評価する方法を確立することを目的としている。そのために、急性ストレス課題を課し、その反応性により慢性的ストレスを推定しようとする。本年度は、急性ストレス負荷時における脳と身体の機能的関連の動態に関する基礎的知見を得るために、健常者に急性ストレス課題(時間圧を負荷した暗算)を遂行させ、¹⁵O 水を用いた陽電子放射断層撮影法(PET)により脳の局所的血流量を、心拍、血圧により心臓血管系活動を、血中のカテコラミン、ACTH により内分泌系活動を、さらに血中の各種リンパ球サブセット率により免疫系活動を、それぞれ同時計測し、各システム間の関連を検討した。その結果、以下の知見を得た。①暗算課題、確率学習課題のいずれにおいても、心拍、血圧、カテコラミン、ACTH の上昇、NK 細胞の増加、ヘルパー T 細胞の減少といった典型的なストレス反応を惹起させることができ、これらの課題が急性ストレス課題として妥当であることが確認された。②いずれの課題でも脳の前頭前野、辺縁系、中脳の各領域に頑健な賦活がみとめられた。③課題のコントロール可能性を操作すると、コントロール可能性が低い場合には、眼窩野、内側前頭前野の賦活が高まるとともに、脳と末梢の生理的反応の相関が高まることが明らかになった。これは、ストレス刺激の再評価や対処が必要となる状況では、脳から身体へのトップ・ダウン的制御が顕著になることを反映しているものと推測される。

A. はじめに

過重労働などの職業性ストレス要因により、心身の疾患を生じる労働者が増加していると言われている。これは、いわゆる慢性ストレス(chronic stress) 負荷の蓄積により健康障害が生じる現象の一類型であろうと考えられる。これまでに、慢性ストレスが虚血性心疾患、脳血管疾患、各種精神疾患に与える影響については、疫学的研究が行われている。

しかしながら、長時間労働などの過重労働が、どのように各種の疾患を生じさせるのかについての生物学的メカニズムについては、いまだ十分に理解されているとは言いがたい。慢性ストレスによる疾患発生においては、伝統的に自律神経系、内分泌系の過活動蓄積が重視されてきた。それらの恒常性維持系は、最適な適応のために自律的に変動するが、脳からトップ・ダウン的に抑制的制御を受けている。近年、そうした脳の恒常性維持系への制御の機能不全が、ストレスによる疾患発生において大きな役割を持つことが指摘されつつある(Thayer & Brosschot, 2005)。この考え方に立脚するならば、過重労働における健康・疾患への影響を理解し評価するには、慢性ストレス負荷に伴い、脳と身体の機能的関連がどのように変動するかを客観的に評価できる方法が必要とされることになる。しかし現在までのところ、そうした研究はほとんど進んでいない。そこで本研

究は、急性ストレス課題を負荷し、その時点における脳活動と身体生理反応を測定することによって、その反応性から慢性ストレスを推定する方法を開発することを最終的な目的としている。

本年度は、3 年研究の 1 年目として、上記の測定に用いる急性ストレス課題に関する基礎的検討を行う。実験的に急性ストレスを負荷する課題としては、暗算、ストループ・テストなどの認知的課題、人前でのスピーチなどの社会的課題、痛みや冷却などの身体的課題、など、さまざまなものが用いられてきた。本研究では、①陽電子放射断層検査法(positron emission tomography: PET) や機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI) などの神経イメージングでの脳活動観測に使用可能なこと、②標準化が可能で一定の急性ストレスを持続的に負荷可能で、負荷強度を操作可能なこと、③年齢、性別などの個人差要因に過度に影響されないこと、④倫理性に配慮して侵襲性が低いこと、などの要件を考慮して、認知的課題を用いる。

認知的課題の中でも、特に暗算課題を採用した。この課題は、ディスプレイで提示される一桁の数字を連続的に加算し解答するもので、数字の提示時間間隔を短く操作することによりワーキング・メモリ機能に限界近い負荷をかけることが可能である。心理学におけるストレス理論では、刺激、課題の負荷の大きさだけでなく、それらへの

心理的評価 (appraisal) と、それにもとづく対処 (coping) が重要視されている。同じ刺激、課題でも、それがコントロール不能で対処困難であると評価される場合には、よりストレスのインパクトは大きいと考えられている。この要因を考慮し、暗算課題においてコントロール可能性を実験的に操作する。これらの課題を遂行している際の、脳活動を PET により測定し、同時に心拍、血圧により心臓血管系活動を、血中のカテコラミン、ACTH により内分泌系活動を、さらに血中の各種リンパ球サブセット率により免疫系活動を、それぞれ同時計測し、各システム間の関連を検討する。

この研究は多施設共同研究として行われ、そのメンバーは、磯和勲子 (三重県立看護大学)、野村理朗 (東海女子大学)、市川奈穂 (名古屋大学)、木村健太 (名古屋大学)、飯高哲也 (名古屋大学)、福山誠介 (木沢記念病院・中部療護センター)、中島利彦 (木沢記念病院・中部療護センター)、山田實宏 (木沢記念病院・中部療護センター)、であった。

B. 研究の方法

1. 対象

健常な男子大学生 11 名 (20-24 歳)。いずれも、右効きで、正常な視力あるいは矯正視力を有していた。精神疾患、神経疾患の罹患歴のある者は除外した。いずれの被験者も署名をもって実験参加に同意し。本研究は、木沢折念病院・中部療護センターの倫理委員会によって承認された。

2. 方法

1) 課題

1から9までの一桁の数字がコンピュータ・ディスプレイに2秒おきに呈示され、被験者は現在呈示されている数字と、ひとつ前の数字を加算し、その答えの一桁目の数字を口頭で報告することが求められた。この課題は、2分を1つのブロックとし、8ブロック遂行された。

2) コントロール可能性の操作

被験者の解答に対して1試行ごとに正誤のフィードバックを与えた。正答の場合は○を、誤答の場合は×を、解答から1秒以内にディスプレイに呈示した。課題のコントロール可能性の操作は、フィードバックによってなされ、コントロール可能条件では、被験者の解答に応じて正しいフィードバックが与えられた。コントロール不能条件では、一定の割合で、実際の解答の正誤とは無関係に偽のフィードバックが与えられた。その確率は、コントロール可能条件における被験者個人の正答率から 10-15%を減じたものとした。

3) 手続き

コントロール可能・不能は被験者内要因として操作され、学習性無力感 (learned helplessness) 効果を考

慮して、常にコントロール可能条件を先に遂行した。この場合、順序効果の混入が考えられるので、一種のクロスオーバー・デザインを導入した。被験者 11 名を早期不能群 5 名、後期不能群 6 名に分割し、早期不能群では第 1-第 3 ブロックをコントロール可能条件、第 4-第 8 ブロックをコントロール不能条件とした。後期不能群では、第 1-第 5 ブロックをコントロール可能条件、第 6-第 8 ブロックをコントロール不能条件とした。測定する指標に、第 4, 5 ブロックにおいて群間差がみとめられるならば、その効果は単なる順序効果に帰することはできず、コントロール可能性によるものと推測することができる。

被験者は課題教示と練習の後、1ブロック2分の暗算課題を、13 分の間隔において、8 ブロック連続的に遂行した。各ブロックにおいて、PET による局所脳血流 (regional cerebral blood flow: rCBF) の測定が行われた。各ブロック前後で、内分泌系・免疫系指標の測定のための採血を行った。実験期間を通じて、心臓血管系指標として心拍と血圧を連続的に測定した。

4) PET による神経イメージング

各ブロックの開始と共に、被験者の肘静脈から 370MBq の ^{15}O 水を 30 秒注入し、続く 1 分間、3D モードによる PET スキャンが行われた。スライス厚 4.5 mm、2mm x 2mm の空間解像度で 35 スライスの画像を得た。

5) 生理的指標の測定

(1) 心臓血管系指標

四肢誘導法による心電図 (ECG) を MP100 システム (BIOPAC 社製) により観測し、R 波を検出して心拍率 (HR) を求めた。非侵襲的指尖血圧計 (ポータプレス 2: TNO バイオメディカル社製) により測定し、平均収縮期血圧 (SBP) と平均拡張期血圧 (DBP) を、それぞれ求めた。

(2) 内分泌系・免疫系指標

肘静脈に留置カテーテルを設置し、ヘパリン入り採血管により採血を行った。エピネフリン、ノルエピネフリンを高速クロマトグラフィーにより、ACTH を免疫放射測定法により、それぞれ測定した。免疫系指標としては、リンパ球のサブセットのうち、CD3+CD4+ (ヘルパー T 細胞)、CD3+CD8+ (細胞障害性 T 細胞)、CD3-CD19+ (B 細胞)、CD3-CD16+CD56+ (ナチュラルキラー (NK) 細胞) の割合を、フローサイトメトリーにより測定した。

3. 解析方法

PET による脳画像は、SPM99 を用いて標準的な手続きにより解析した。脳賦活部位の検出閾値は $p < .001$ (uncorrected)、クラスター閾値ボクセル数 20 以上に設定した。

心臓血管系指標 (心拍・血圧) については、各ブロック前 2 分間の測定値の平均値を求めてベースラインとし、ブロック中 2 分間の測定値の平均値を課題中

の反応とした。これらの値について、群(早期不能群・後期不能群)×ブロック(コントロール可能(1-3ブロック)・中間(4, 5ブロック)・コントロール不能(6-8ブロック))×期間(ベースライン・課題中)の3要因繰返しありの分散分析(ANOVA)を行った。内分泌系指標(カテコラミン、ACTH)、免疫系指標(リンパ球サブセット)については、各ブロック前の値をベースライン、ブロック後の値を課題後として、群(早期不能群・後期不能群)×ブロック(コントロール可能・中間・コントロール不能)×期間(ベースライン・課題後)の3要因ANOVAを行った。

脳活動と各種生理指標の関連を検討するために、各々の指標について課題中または課題後の値からベースライン値を減じたものを変化量とし、SPM99を用いた回帰解析により相関脳画像を作成した。脳賦活部位の検出閾値は $p < .001$ (uncorrected)、クラスタ一閾値ボクセル数20以上に設定した。この閾値は相関解析としては非常に保守的なものであるが、多くの指標との相関画像を求めるために、タイプ1エラーの可能性を考慮して、そのように設定した。

C. 結果

1. 生理的指標の変動

生理的指標の条件ごとの平均値と標準偏差を、表1に示す。HR、SBP、DBPにおいて有意なブロック×期間の交互作用がみられた($F(2, 18) = 16.97, p < .001$; $F(2, 18) = 7.08, p < .01$; $F(2, 18) = 6.51, p < .01$)。LSD法により下位検定を行った結果、いずれの指標においても、ベースライン値に比べて課題中の値が増加していたことが明らかになった。さらに、その度合いは、コントロール可能ブロックにおいて、コントロール不能ブロックにおいてよりも大きかった。さらに、HRにおいては群×ブロック×期間の交互作用が有意であり($F(2, 18) = 3.93, p < .05$)、中間ブロックにおいて早期不能群よりも後期不能群においてHRの増加が大きかったことが明らかになった。すなわち、暗算課題の急性ストレス負荷により、心臓血管系活動は亢進するが、その度合いは課題がコントロール不能な場合には若干抑制され、しかもその効果は、少なくともHRにおいては単なる順序効果に帰することはできないことが示唆された。

エピネフリン、ノルエピネフリン、ACTHには有意または有意傾向の、期間の主効果がみられ($F(1, 9) = 10.08, p < .05$; $F(1, 9) = 3.58, p < .10$; $F(1, 9) = 5.69, p < .05$)、ベースライン値に比べて課題後では増加することが明らかになった。エピネフリンに関してはブロック×期間の交互作用も有意で($F(2, 18) = 5.69, p < .05$)、課題による増加は、コントロール不能な場合よりも、コントロール可能な場合に大きいことが示された。さらに、エピネフリンについては群×ブロック×期間の交互作用が有意傾向で($F(2, 18) = 2.64, p < .10$)、サンプル・サイズが小さいことを考慮すると、

この指標に関してはHRと同様に、コントロール可能性の操作に反応して、コントロールが不能な場合には増加が抑制される方向に調整を受けていたことが示唆された。

免疫系指標に関しては、NK細胞、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞に有意な期間の主効果がみられ($F(1, 9) = 27.94, p < .001$; $F(1, 9) = 8.46, p < .05$; $F(1, 9) = 6.52, p < .05$)、課題後においてNK細胞は増加、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞は減少することが明らかになった。NK細胞とヘルパーT細胞に関しては、ブロックの主効果も有意で($F(2, 18) = 8.93, p < .01$; $F(2, 18) = 19.94, p < .001$)、コントロール可能ブロックにおいては不能ブロックに比べて、NK細胞率はより高く、ヘルパーT細胞率はより低いことが明らかになった。

2. 脳活動

コントロール可能ブロックとコントロール不能ブロックにおいて特異的に賦活した脳部位を同定するために、両条件における脳画像に関して減算解析を行った。その結果、コントロール可能-コントロール不能では、中側頭回(BA22)、紡錘状回(BA20)、中後頭回(BA19)、及び小脳が有意に賦活した(図1)。一方、コントロール不能-コントロール可能では、内側及び右外側眼窩野(BA10)、右外側前頭前野(BA8)、背側前部帯状回(BA32)及び内側前頭前野、がそれぞれ有意に賦活した(図1)。

上記の同定された賦活部位のrCBFのピーク値を抽出し、生理的指標と同様に、群×ブロックのANOVAを行うと、コントロール不能-コントロール可能の減算解析で同定された眼窩野、外側前頭前野、前部帯状回において交互作用が有意であった($F(2, 18) = 4.26, 5.54, 4.27, p < .05$)。これらの部位は、コントロール不能の操作導入によって賦活したと解釈できる。一方、コントロール可能-コントロール不能の減算解析で同定された部位はいずれも交互作用が有意でなく、これらの部位は実験操作よりもむしろ課題への順応などの効果を反映しているものと推測される。

3. 脳-身体の機能的関連

我々は、前頭前野、辺縁系、中脳領域の末梢生理反応へのトップ・ダウン的制御に関心を持つので、相関解析の結果は、それらの領域に限定して報告する。

1) コントロール可能ブロック

HRは中脳のrCBFと、SBPは橋のrCBFと正の相関を示した(図2、図3)。NK細胞は、右海馬、橋と正の相関を示した(図4)。いずれの指標に関しても、前頭前野領域のrCBFとは有意な相関はみられなかった。

2) コントロール不能ブロック

HR は、内側前頭前野 (BA8、10、9)、右眼窩野 (BA10)、視床など広範な領域の rCBF と有意な正の相関を示した (図2)。SBP も同様に、内側前頭前野、右眼窩野、視床枕と有意な相関を示した (図3)。免疫系指標に関しては、NK 細胞が外側眼窩野 (BA11、47)、内側前頭前野 (BA10)、島の rCBF と相関した (図4)。ヘルパー T 細胞は、内側眼窩野 (BA11)、島の rCBF と有意な負の相関を示した (図5)。

内分泌系指標に関しては、有意な相関を示すものはなかったが、よりベラールな閾値 ($p < .005$) を適用すると、エピネフリンが眼窩野、内側前頭前野、海馬傍回における rCBF と有意な正の相関を示した。

D. 考察

1) 急性ストレスにおける生理的反応

心臓血管系、内分泌系、免疫系の各指標の結果から、本研究で使用した暗算課題は、典型的な急性ストレス反応を惹起したことが明らかになった。すなわち、心拍、血圧の上昇、カテコラミン、ACTH 濃度の増加、NK 細胞の増加と T 細胞の減少である。これらの反応の組み合わせは、多くの先行研究で急性ストレス反応として頑健に示されているものである (Bosch et al, 2003; Isowa et al, 2004, 2006; Kimura et al, 2005)。本研究では各ブロックにおける負荷は2分という短いものであったが、十分なストレス反応を惹起しうることが示された。これは、本研究で用いられた暗算課題が比較的単純な認知操作でありながら、ワーキング・メモリに持続的に限界近い負荷をかけるものであったためだと推測される。よって、この課題は、今後ストレス負荷の評価システムを開発する上で有効な手段になりうると考えられる。

PET を用いた神経イメージング研究においては、多くの実験要因は被験者内要因として操作される。その場合、条件をカウンタ・バランスするなどして統制することが普通であるが、特異で強いストレス反応は、いったん生起すると比較的長時間持続し、実験期間内にベースラインに回帰させることが困難であることが示唆されている (Wang et al, 2005)。そこで本研究では、コントロール可能条件を常に先にし、ついでコントロール不能条件を導入するデザインを採用した。ここで、条件の順序効果や課題への馴れなどが問題になるが、本研究ではコントロール不能操作を導入する時期を2水準で操作し、それに対処した。少なくとも、HR、エピネフリン、そして脳活動がこの操作に鋭敏に反応したことが検証された。将来、慢性ストレスの評価システムを開発しようとする場合、複数の評価条件は、すべて同一個人内での繰り返し要因として導入する必要がある。本研究の結果は、その妥当性について示唆を与えるものである。

コントロール不能条件では、前述した急性ストレス反応のすべてが、抑制される方向に調整されていた。この調整のメカニズムとしては、交感神経活動の減衰、

副交感神経活動の亢進、及びその両方が考えられる。しかしここでは、副交感神経活動の方がはるかに時間的反応性が高いこと、副交感神経活動は前頭前野領域により直接支配され、自律系活動を常時抑制的に制御していること (Thayer & Brosschot, 2005)、後述するように本研究においてこの条件で前頭前野の賦活が顕著であったことから考えて、副交感神経系の関与が大きいことが推測される。副交感神経系活動を評価する指標を測定しておらず、この推測を検証できないことが本研究の制約である。今後の研究では、この点をさらに検討する必要がある。

ストレス事態での前頭前野による副交感神経系制御の機能低下は、多くの身体的・精神的疾患につながるリスク要因であることが指摘されている (Thayer & Brosschot, 2005)。このことから、急性ストレス負荷事態において、本研究におけるコントロール可能性のように、何らかの要因を変化させ、それへの反応性の鋭敏さにより、慢性ストレス負荷の程度を推測することが可能かもしれない。これは次年度以降への検討課題である。

2) 急性ストレスにおける脳活動

コントロール可能条件においては、側頭葉、後頭葉の視覚領域、運動領域、さらに小脳が顕著に賦活した。さらに、これらの脳賦活は後半のブロックには低下していた。これらの脳賦活領域は暗算を用いた先行研究とほぼ一致している。このことから、これらの脳賦活は暗算課題そのものに関連して惹起され、課題の進行と共に馴化が生じて賦活が低下したものと推測される。

一方、コントロール不能条件においては、眼窩野と内側前頭前野に顕著な賦活がみられた。上述したように、この賦活はコントロール不能の実験操作の導入と同期してみとめられたので、脳がストレス事態を再評価し、そこへの対処の可能性を検討していく処理の反映であると考えられる。眼窩野はすべての感覚入力最終的な投射を受け、その報酬値を決定する機能がある。内側前頭前野は、行動の適応性をモニターし、エラーを修正する機能がある。これらの領域は双方向に密接な神経連絡を有し、ひとつのネットワークとして機能するといわれている (Kringelbach, 2005)。本研究で観測された脳賦活は、こうした神経ネットワークの活動をとらえたものと考えることができよう。

さらに、この眼窩野-内側前頭前野ネットワークは、心臓血管系活動 (HR、SBP)、内分泌系活動 (エピネフリン)、免疫系活動 (NK 細胞、ヘルパー T 細胞) の変動と相関し、それらの生理反応をトップ・ダウン的に制御している可能性が示唆された。内側前頭前野 (BA10、32、25) は、視床下部、中脳水道灰白質、中脳の各神経核に直接神経投射し、それらの機能を調整する機能がある (Kringelbach, 2005)。本研究の結果は、急性ストレスのコントロール可能性の評価に基

づいて、オンラインで末梢の生理反応を調整する機能を初めて画像化して示したものである。

これらの脳領域が適切に働くことが、常時変化する環境に柔軟に適応する上できわめて重要であると考えられる。将来、こうした脳領域の機能を評価する方法を確立することで、慢性ストレス負荷と、それがもたらす身体への影響を推測することが可能であると思われる。もちろん、こうした脳-身体の機能的関連については未知の部分が非常に大きいので、基礎的知見をさらに蓄積せねばならない。

E. 結論

PET と生理反応の同時計測という手法により、急性ストレス負荷が脳や末梢の生理反応に与える影響、さらにそれらの間の機能的関連を評価することが可能であることが示された。この手法をより洗練し、基礎的知見を蓄積することで、過重労働などの、慢性ストレス負荷の評価システムの開発につながる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura K, Isowa T, Ohira H. Temporal variation of acute stress responses in sympathetic nervous and immune systems. *Biol Psychol* 2005; 70: 131-139.

Isowa T, Ohira H, Murashima M. Immune, endocrine and cardiovascular responses to controllable and uncontrollable acute stress. *Biol Psychol* 2005; 71: 202-213.

2. 学会発表

Ohira H, Ichikawa N, Isowa T, Nomura M, Kimura K, Kanayama N, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J. Brain-Peripheral Association during Stochastic Learning: A PET Study. 45th Annual Meeting of Society for Psychophysiological Research. (Lisbon, Portugal), September 2005.

Ohira H, Ichikawa N, Isowa T, Nomura M, Kimura K, Kanayama N, Fukuyama S, Shinoda J, Yamada J. Appraisal about Controllability of Acute Stressor and Brain-Cardiac-Immune Association. 64th Annual Scientific Meeting of the American Psychosomatic Society. (Denver, USA), March 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当せず。

I. 引用文献

Bosch JA, Berntson GG, Cacioppo JT, Dhabhar FS, Marucha PT. Acute stress evokes selective mobilization of T cells that differ in chemokine receptor expression: a potential pathway linking immunologic reactivity to cardiovascular disease. *Brain Behav Immun* 2003, 17:251-259.

Isowa T, Ohira H, Murashima S. Reactivity of immune, endocrine and cardiovascular parameters to active and passive acute stress. *Biol Psychol* 2004, 65: 101-120.

Isowa T, Ohira H, Murashima S. Immune, endocrine and cardiovascular responses to controllable and uncontrollable acute stress. *Biol Psychol* 2006, 71: 202-213.

Kimura K, Isowa T, Ohira H. Temporal variation of acute stress responses in sympathetic nervous and immune systems. *Biol psychol* 2005; 70: 131-139.

Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6: 691-702.

Thayer JF, Brosschot JF. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30: 1050-1058.

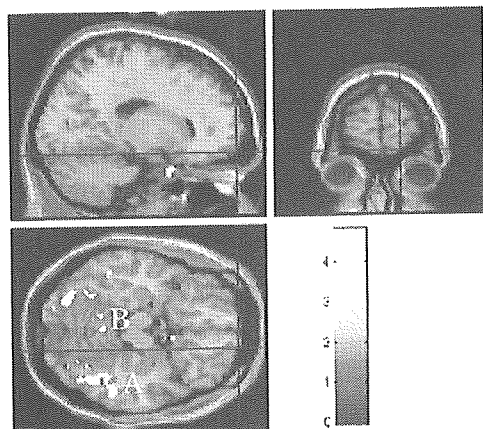
Wang J, Rao H, Wetmore GS, Furlan PM, Korczykowski M, Dinges DF, Detre JA. Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 17804-17809.

表1 心臓血管系、内分泌系、免疫系指標の平均値及び標準偏差

		ブロック 早期不能群		後期不能群		
		ベースライン	課題中・課題後	ベースライン	課題中・課題後	
心臓血管系	HR (bpm)	C	68.70(8.02)	89.96(18.49)	74.67(11.18)	102.13(14.85)
		中間	65.46(5.64)	83.13(11.47)	76.56(10.12)	93.50(14.57)
		UC	68.88(8.57)	84.41(12.66)	76.23(8.07)	91.02(11.22)
	SBP (mmHg)	C	120.48(19.70)	136.10(21.61)	138.53(28.20)	153.21(27.53)
		中間	117.84(18.82)	130.10(24.41)	136.56(25.70)	149.71(24.47)
		UC	124.44(22.57)	134.99(22.82)	141.16(19.92)	148.91(22.64)
	DBP (mmHg)	C	63.15(12.32)	73.99(18.49)	69.07(12.32)	77.70(9.98)
		中間	60.05(17.61)	69.96(17.41)	67.31(11.75)	76.08(9.46)
		UC	64.03(20.42)	71.71(19.39)	70.72(7.93)	75.30(7.45)
内分泌系	ACTH (pg/ml)	C	26.94(8.43)	30.78(14.42)	25.13(8.28)	26.80(8.87)
		中間	22.42(6.03)	23.67(8.41)	20.70(4.83)	20.10(4.57)
		UC	23.94(7.52)	26.44(7.11)	19.27(4.23)	21.27(5.07)
	E (pg/ml)	C	38.33(17.35)	47.78(32.23)	34.67(4.47)	66.67(31.00)
		中間	36.67(10.80)	41.67(21.60)	36.00(5.48)	52.00(20.49)
		UC	35.56(12.05)	40.00(16.87)	41.33(11.93)	58.67(25.88)
	NE (pg/ml)	C	187.22(26.11)	206.11(44.84)	260.67(75.48)	256.67(71.38)
		中間	174.17(41.40)	196.67(32.20)	235.00(73.06)	248.00(76.04)
		UC	169.44(33.96)	197.78(38.80)	250.00(80.52)	250.67(59.32)
免疫系	NK 細胞 (%)	C	18.63(10.33)	21.23(9.09)	16.04(3.55)	20.40(5.77)
		中間	14.30(6.18)	17.45(8.57)	13.18(1.98)	14.33(2.97)
		UC	16.68(4.28)	18.23(7.82)	12.76(3.59)	15.34(4.00)
	ヘルパーT 細胞 (%)	C	34.27(6.47)	33.31(5.48)	44.71(5.37)	42.09(4.46)
		中間	37.77(5.37)	36.46(5.20)	47.46(5.69)	47.31(4.87)
		UC	37.70(4.45)	36.38(5.48)	48.31(7.08)	46.94(8.04)
	細胞障害性 T 細胞 (%)	C	31.56(8.67)	30.70(8.84)	23.63(9.56)	23.02(9.90)
		中間	32.90(8.37)	31.58(8.10)	25.71(8.04)	24.14(9.43)
		UC	31.63(8.30)	30.82(8.42)	25.18(9.08)	24.92(9.13)
B 細胞 (%)	C	14.47(5.96)	15.00(5.12)	14.47(5.96)	15.00(5.12)	
	中間	16.60(4.13)	16.18(4.13)	16.60(4.13)	16.18(4.13)	
	UC	14.39(2.58)	14.00(2.82)	16.33(3.65)	15.72(3.49)	

C:コントロール可能、UC:コントロール不能;括弧内は標準偏差

コントロール可能-コントロール不能



コントロール不能-コントロール可能

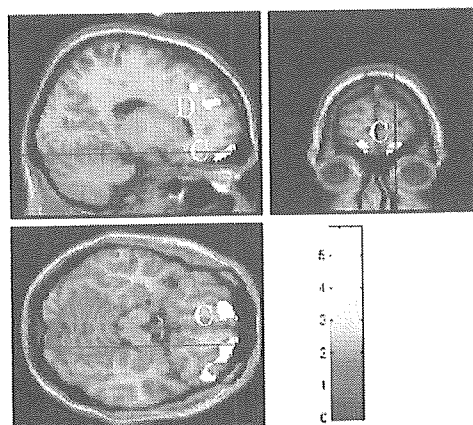
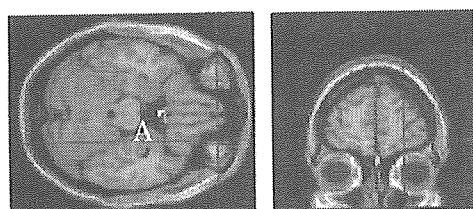


図1 コントロール可能、コントロール不能の両条件の減算で有意に賦活した脳領域 ($p < .001$, uncorrected)。

A:後頭葉視覚領域、B:小脳、C:眼窩野、D:内側前頭前野

コントロール可能



コントロール不能

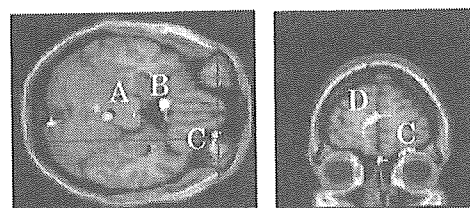
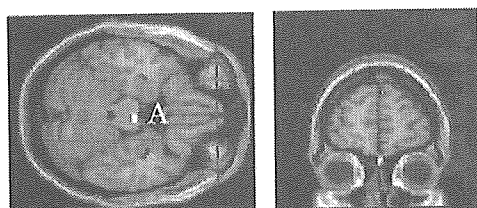


図2 心拍と局所脳血流量との相関画像 ($p < .001$, uncorrected)。
賦活した脳領域は、脳血流が増加するほど心拍が増加したことを意味する。

A:中脳、B:内側眼窩野、C:外側眼窩野、D:内側前頭前野

コントロール可能



コントロール不能

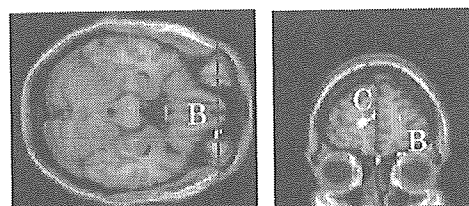


図3 収縮期血圧と局所脳血流量との相関画像 ($p < .001$, uncorrected)。
賦活した脳領域は、脳血流が増加するほど血圧が増加したことを意味する。

A:中脳、B:外側眼窩野、C:内側前頭前野

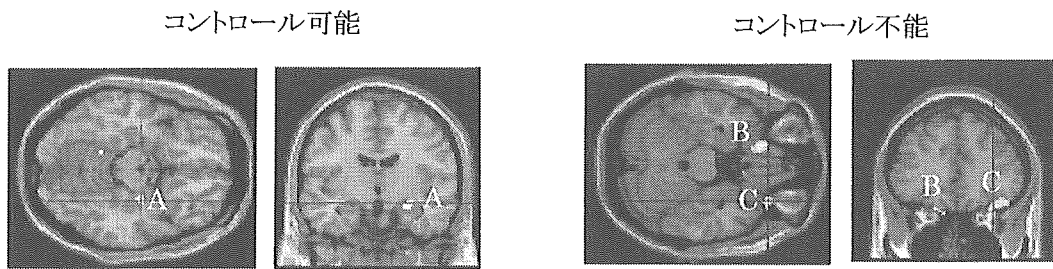


図4 NK 細胞率と局所脳血流量との相関画像 ($p < .001$, uncorrected)。
賦活した脳領域は、脳血流量が増加するほど末梢中のNK 細胞が増加したことを意味する。

A:海馬、B、C:外側眼窩野

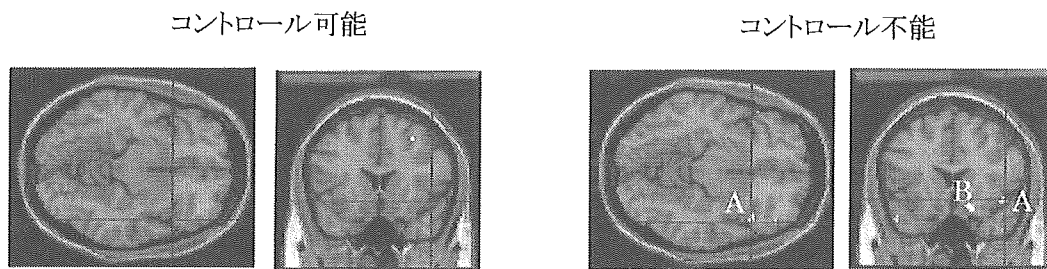


図5 ヘルパーT 細胞率と局所脳血流量との相関画像 ($p < .001$, uncorrected)。
賦活した脳領域は、脳血流量が増加するほど末梢中のヘルパーT 細胞が減少したことを意味する。

A:島、B:内側眼窩野

平成17年度厚生労働科学研究（労働安全衛生総合研究事業）
分担研究報告書

過重労働等によるストレス負荷評価のための新しい調査票の開発に関する研究

分担研究者 岩田 昇（広島国際大学人間環境学部・教授）

研究協力者 菊地賢一（東邦大学理学部・助教授）
藤原裕弥（東亜大学総合人間文化学部・講師）

研究要旨

平成17年度当該研究事業の分担研究として、ストレス反応および過重労働状況、ソーシャルサポートの3側面を同時にかつ簡便に測定評価することができるコンピュータ型の簡易システムの試作品を開発した。このシステムを構成する3つのモジュールのうち、ストレス反応に関するモジュールは、項目反応理論に基づく適応型テストあるいはComputerized-Adaptive Testingである。これは、項目反応理論により定量された各項目の反応特性に基づき、回答者のレベルに応じた質問項目が逐次提示されるものであり、教育領域以外ではこれまでに例のない革新的なストレス評価法である。過重労働状況とソーシャルサポートは、1項目ずつ画面に表示されるComputer-Based Testingの形式で設定した。これらの後に相談希望の質問、回答者に結果を示すフィードバック画面を開発し、システム初版を完成した。この初版を1事業所で試用し得た、36名の回答データを解析した。解析では、回答自体と質問項目の画面提示から回答が入力されるまでの反応時間の2種類のデータを用いた。平均回答反応時間は約7秒で、モジュールによる相違は見られなかった。ストレスレベルと過重労働状況との有意な関連が認められたが、サポートとの関連は見られなかった。収束条件の問題、次元性に準拠する制約条件による測定評価領域の狭さ、結果の効果的なフィードバック画面等も含めた総合システムの必要性など、いくつかの課題が明らかになった。

A. 研究目的

これまでの職業性ストレスや精神健康調査票を用いた測定・評価は、古典的テスト理論（Classical Test Theory、以下CTT）に基づいて行われてきた。CTTは「項目固定型テスト」を前提としてきた。すなわち、尺度を構成する項目は内容・順序ともすべて固定されており、その全項目への回答を配点合計（尺度得点）し、線形モデルに準拠して測定評価するものである。測定尺度（テスト）の標準化も、信頼性・妥当性も全構成項目の合計点に基づいて行うものである。

CTTに基づく方法論では、尺度単位でしか測定評価ができないという大きな制約がある。

例えば「うつ病スケール」でも、CES-Dの結果とSDSの結果とを同一評価軸で比べることはできない。したがって、例えば職域メンタルヘルス予防システムに優れた企業・団体があったとしても、現状把握のためのストレスサーやストレス反応などの測定では、同一尺度を繰り返し施行せざるを得ない。いくら優れた測定尺度でも、毎回同じ項目を質問するのでは、その特性は低下する。

項目反応理論（Item Response Theory、以下IRT）では、測定しようとする潜在特性に対する個々の項目の反応特性を明らかにする。信頼性係数も、CTTでは対象集団の特性分布に依存するのに対し、IRTでは項目ごとに潜

在特性値のレベルに応じて求めることができ、しかもそれは対象集団の特性分布に依存しない。項目単位で測定評価ができるというIRTの特徴は、上記のCES-D項目とSDS項目との対比をも可能にする（但、一次元性が確認された項目群のみに限定、また測定期間等の相違は別途考慮が必要）。IRTを適用したテスト構成の例は、TOEFLなどで見られる。

「適応型テスト」(Computerized-Adaptive Testing、以下CAT)は、IRTを応用した新世代の心理測定法である。CATでは、各回答者の潜在特性上のレベル(θ)に応じた項目が順次選択され、それらへの回答パターンから求めた信頼性の誤差が予め設定した範囲に納まれば、そこで終了する。したがって、回答者全員が同じ項目に回答するとは限らず、多くの場合、回答者の負担は軽減されることが期待できる。十分な項目プールが用意できれば、定期的な調査や不定期・随時のセルフチェックなどで、繰り返し使用された場合でも、十分な特性・パフォーマンスが維持され得る。

このようにCATには多くの利点があるが、そこで用いることができる項目プールはあくまでも一次元性が認められた項目群に限られるという大きな制約条件が存在する。過重労働状況、心身のストレス状態などの複合的状态は、必ずしもすべて一次元的な測定概念ではない。すなわち、現場での簡便な把握のためには、従来型の測定尺度も有用な場合もある可能性がある。そこで、ここではCATの開発に、従来型の測定法も加えた総合的システム(図1)の試作を試みた。コンピュータ型の測定法にすることにより、回答データの集計等によるタイムラグがない、結果の迅速なフィードバックが可能となる。

B. 研究方法

1. CAT開発のための基礎データ

平成7年度～11年度に行われた労働省「作業関連疾患の予防に関する研究」において得られた11,270名(男9,343、女1,918)の簡易版調査票データを用いた。すでにIRTの最も基本的な仮定である「一次元性」が確認されているので、これらの項目群に多値型のIRTモデル(Modified Graded Response Model)を適用し、選択肢間の閾値(位置パラメータ)および識別力を推定した。

多値型のIRTモデル(Modified Graded Response Model)を適用した結果のイメージを図2に示す。多値型のIRTでは、この例では4選択肢に対する回答確率をx軸(潜在特性)上の θ 値に対応させて推定する。Modified Graded Response Modelでは、この4選択肢の一番左(軽症状レベル:1)対その他右側(選択肢2～4)の境界を表す曲線、選択肢を真ん中で2分割する、軽症状(選択肢1・2)対その他(選択肢3・4)の境界を表す曲線、左3選択肢(1～3)対一番右(重症症状レベル:4)の境界を表す曲線を求める。

そして、これらから、各項目の各選択肢の θ 上の位置を求める。この図2上の交点b1～b3を項目の閾値とし、曲線の立ち上がりに対応する傾き(識別力)と共に項目の特性を示すパラメータとなる。

2. CATにおける θ 推定方法

CATでは回答データが得られるごとに、回答者の θ 値を逐次的に推定する。つまり、回答ごとに回答者の潜在特性上の値が変化していく。平易に表現すれば、例えば、抑うつレベルという潜在特性を測定評価するCATの場合、「ゆううつだ」という項目に「ほとんどなかった」と回答すれば、それまでの抑うつレベル直線上の回答者の位置は、それ以前の位置よりもやや左(すなわち低レベル)側に移行し、逆に「ほとんどいつも」と回答すれ

ば、それまでの抑うつレベル直線上の回答者の位置は、それよりもやや右（すなわち高レベル）側に移行していく。

今回の CAT システムでは、「ベイズ法」を用いた。詳細は省略するが、逐次回答データから求めた θ の事後（確率）分布の平均値を θ 推定値とし、その事後分布の標準偏差を θ の推定誤差とするものである。

3. CAT における項目選択方法

CAT では回答者の θ 推定値を受けて、次の質問項目を選択する。この項目選択には、いくつかの方法があるが、ここでは「制約付きベイズ法」を用いた。これは、ある θ 値から見て、事後分散が最も小さくなるように次の項目を選択する方法である。この選択を行なうことにより、 θ 値の推定誤差は徐々に小さくなり、信頼に足る推定値まで項目を提示していく。

なお、今回の CAT では、逆転項目で低いストレスレベルに b1 が存在する簡易版調査票の『活気の低下』3項目を、最初に Pre-test としてセットした。これにより、これ以降のすべての質問で最も低い症状頻度の回答のみであっても収束できるような設定にした。

4. 過重労働状況およびソーシャルサポート

図 1 の左に示す 2 つの領域の測定尺度として、暫定的に『家族による労働者の疲労蓄積度チェックリスト』および職業性ストレス簡易版調査票のソーシャルサポート項目を別のモジュールとして、システムに加えた。これは、いわゆる Computer-Based Testing（以下、CBT）と呼ばれる、通常の尺度項目を順次、画面に提示し集計していくものである。

CAT 化可能か否かを吟味するためには、この種の項目に関する回答データを一定数以上収集する必要がある。今回はその収集を兼

ねて、CBT のモジュールとした。

4. 現場における CAT 試用の回答データ

関東地区に本社のある A 社に協力を依頼し、2006 年 2 月下旬より試用した。この現場試用では、A 社の保健師（週 3 日勤務）が各営業所を巡回する際に携帯するノート型 PC 1 台を用いた。各営業所での試用協力は任意に求めた。その結果、3 月 16 日までの約 7 日間の巡回で 36 名（男性 27・女性 9）の回答が得られた。

項目ごとの回答および回答に要した時間を確認したところ、2 名の女性回答者（共に年齢入力拒否）は、①すべての項目に同一回答選択肢で答えており、②1 項目あたりの平均反応時間が 1 秒未満と極端に短いことより、有効回答から除外し、残り 34 名（男性 27・女性 7）の回答データを解析対象とした。対象者の平均年齢（ \pm SD）は、男性 41.1 \pm 9.8 歳、女性 32.0 \pm 5.9 歳であった。

（倫理面への配慮）

本研究は、既存データの全体での再解析から得られたパラメータ値を用いたシステム開発であり、プライバシー等の倫理的な問題は一切生じない。また、1 事業所での試用に際しても、性・年齢（年齢の詳細を明らかにしたくない場合には、99 と入力）の情報のみ、フェイスシート画面に提示し、同画面上部には、強制的調査ではないことを明記している。

C. 研究結果

1. 現場試用結果（ストレス測定 CAT）

今回試用した CAT に基づく回答者の平均ストレスレベル（ θ 値＝ここでは偏差値換算）は 53.2 \pm 7.4 で、40 未満の者が 1 名、40～60 未満が 25 名、60 を超える回答者が 8 名とやや高いストレスレベルの回答者たちであった。

表1にCATのstop-ruleとした θ の推定誤差0.35という収束条件までの所要回答項目数の分布を示す。平均は 9.8 ± 2.7 (7~18)項目で、約8割の回答者が10項目までで収束した。その回答に要する時間は、平均1分24秒 \pm 1分1秒で、6分1秒かかった1名を除き、他全員が3分以内にストレス反応の測定を終えた。なお、試用中に携帯電話がかかったケースも複数回あったとのことで、この1名もおそらくそうであったと思われる。

表2にCATシステムの評価指標とストレス反応各項目回答・回答時間との相関係数を示す。ストレスレベル(θ 値)は年齢および性との関連を認めなかったが、項目数と負の相関が見られた。これは低いストレスレベルの回答者の場合、収束するまでにより多くの項目が必要であることを示している。

現在のCATに用意してある項目プールのうち、反応カテゴリ特性曲線の立ち上がりが比較的良い項目の多くは、偏差値50(図4の各プロットの中央より右側)以上のレベルで、b2およびb3のカテゴリ間の曲線の交差点が存在している。この辺りのレベルの回答者であれば、例えば項目13『憂うつだ』のように、非常に鋭敏な(いわゆる切れ味の良い)項目がいくつかあり、すべての推定試行で提示されている。

鋭敏な項目の利点は、それへの回答を得ることにより、推定誤差を一気に減少させ、収束に向けて加速することが可能になる点である。図4を見ても、頻回提示項目(*を付した項目参照)の特徴として、曲線のピークが明確に存在するといった、切れ味の良さが確認できる。その意味で身体症状項目がCATで選択されていないのは、特性曲線からも分かるように、この潜在特性値を測定するのに、鋭敏さに欠けているためである。

逆に中央より左側、低いストレスレベルに

b2が存在する項目は多くなく、軽微なストレスレベルの推定は、専らb1に基づいて行われることになる。ただ、現在の項目プールを概観すると、b1の位置もかなり飛び飛びに分布しており、推定誤差はなかなか収束しない。必ずしも鋭敏な曲線ではなく、かつそのため、より多く項目回答が必要となるのである。

表2には相関係数の算出が可能であった項目のみを挙げてある。数名にしか提示されていない項目以外では、Pre-test項目である1『活気がわく』がストレスレベル(θ 値)と有意な相関を示していないが、それを除くすべての頻用項目が有意となっている。

一方、コンピュータ型テストを用いることの大きな特徴である、項目提示から回答までの反応時間は今回の34名ではストレスレベルとの関連を認めなかった。ストレス反応測定への総回答時間との関連では、6『イライラ』、13『憂うつだ』、15『集中できない』、16『気分が晴れない』の4項目が特に強い関連を示していた。項目15以外の3項目は、項目数とも関連していた。他にも全回答者に提示された項目があるにもかかわらず、これらの項目だけが有意な相関を示すということが何を意味しているのか？

この回答選択・決定に要する時間のデータは、従来の自己記入式調査票のような静的な測定系では決して得られない情報である。現時点では、この一部の症状項目との関連が何を意味しているのかは解釈できないが、今後検討していきたい。

2. 過重労働状況およびソーシャルサポート

CBTの形式で調査した過重労働状況・ソーシャルサポートの各尺度合計および回答時間のうち、過重労働状況のみ性差を認め、男性の方が高得点であった($t(32)=3.06, p<.005$)。表3にCATシステムの評価指標と過重労働状