

うつ病による疾病休業の発生との関連性を再解析し、「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」（うつ病）における予測モデルとその係数を推定しなおした。

なお職業性ストレスと健康コホート研究は多施設共同研究であり、そのメンバーは、橋本修二（藤田保健衛生大学）、小林章雄（愛知医科大学衛生学）、林 剛司（日立製作所）、相澤好治（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）、廣 尚典（産業医科大学産業生態科学研究所）、原谷隆史、荒記俊一（産業医学総合研究所）、石崎昌夫（金沢医科大学衛生学）、藤田 定（刈谷総合病院）、榊元 武（住友金属鹿島事業場）、宮崎彰吾（明治大学）である。

1) 対象

職業性ストレスと健康コホート研究の詳細については昨年度の報告書で詳細に記載している。本研究では追跡調査が実施された6つの事業場の対象者を、ベースライン調査（1996年4月～1998年5月）から2003年3月まで追跡し、精神障害による長期休業を観察した。平均追跡期間は5.1年（最小0.0～最大7.0年）であった。ベースライン調査への回答者は男性15593名、女性2749名であった。精神障害の解析においては、ベースラインで精神科の病気の既往がある者（149名）を解析から除いた男性15438名である。女性についてはベースラインの対象者数およびイベント数（追跡期間中の精神障害の疾病休業6例）が少なく、解析を実施しなかった。

2) 方法

職業性ストレスと健康コホート研究では、対象者に対して共通の自己記入式調査票を配布し、基本的属性、勤務形態、生活習慣、健康状態、職業性ストレスについて情報を収集した。昨年度研究で明らかになったうつ病による疾病休業の予測要因および「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」作成において有用と考えられる要因をいくつか新たに挙げた。

(1) 職業性ストレス

職業性のストレス要因（ストレッサー）は、NIOSH 職業性ストレス調査票日本語版(Hurrell & McLaney, 1988; 原谷ら, 1993)によって評価した。NIOSH 職業性ストレス調査票からは、仕事の量的負荷、仕事のコントロール、社会的支援(上司、同僚)の尺度を用いた。また過去1年間のストレスフルな出来事(仕事上)の有無を評価した。

(2) 抑うつ、疲労感

抑うつはCES-D 日本語版(Radloff, 1978; 島ほか, 1986)によって評価した。解析にあたっては、抑うつはCES-D得点が16点以上の場合を「抑うつ」とありと区分した。疲労感は、「朝、いつになく疲れていた」、「一日が終わったとき、精神的

にも肉体的にも完全にへとへとだった」の2問に対して、1週間に①あったとしても1日もつづかない、②週のうち1～2日、③週のうち3～4日、④週のうち5日以上以上の4段階で回答を求めた。

(3) その他の要因

性別、年齢、職種、婚姻状態は自己記入式調査票により評価した。年齢は18-34歳、35-44歳、45歳以上に区分した。職種は、事務系(管理職、専門職、技術職、事務職、販売・サービス職)および製造系(技術技能職、機械操作職、肉体労働、その他)の2つに区分した。婚姻状態については、既婚かそれ以外(未婚、離婚、死別)の2群に区分した。

2) 追跡調査

追跡対象者の①死亡、②転出(異動や退職)、③疾病休業(30日以上)について把握を行なった。本研究では、30日以上疾病休業のうち、主治医の診断書における疾患名がうつ病(F32)の診断名による休業をうつ病による長期休業とした。ベースライン調査票記入日からそれぞれの健康障害の発生(疾病休業においては休業開始日、疾患の罹患については最初の把握日)までの日数を計算した。精神障害の疾病休業については、異動、死亡あるいは追跡期間満了の場合、うち切り例とした。

3. 産業医ヒアリング

平成18年11月11日(土) 10:00-13:00に、東京大学医学部3号館S308号室において、産業医ヒアリングを実施した。ヒアリング参加産業医は、加藤憲忠(新日本製鐵(株)君津製鐵所 産業医)、城戸尚治(ヤフー株式会社 健康推進センター 産業医)、広瀬俊雄(仙台錦町診療所・産業医学センター 所長)、宮本俊明(新日本製鐵(株)君津製鐵所 主任医長)である。産業医ヒアリングでは、「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」の素案を産業医に説明し、意見を収集した。

C. 結果

1. うつ病・自殺に関連する危険因子のリストアップ: 成17年度研究及び文献レビュー

1) 仕事上の要因

昨年度(平成17年度)研究における男性の精神障害による疾病休業および自殺の関連要因および先行研究におけるうつ病の関連要因の研究からは、労働時間(残業時間)はうつ病の発症に明確な関連を示さなかった(表1)。しかし昨年度研究からは、月80時間以上の時間外労働を伴う抑うつの場合、うつ病のリスクが3倍程度に増加していた。一方、低い仕事上のコントロール、過去1年間のストレスフルな出来事(仕事上)に

ついて比較的一致した結果が得られている。

2) 仕事外要因

うつ病の危険因子に関する双子研究(Kendler et al., 2002; Kendler et al., 2006)からは、遺伝負因、性格特性(神経症傾向)、配偶者との問題、過去1年間のストレスフルな出来事が比較的大きな影響を与えていることが報告されている(表2)。これらはこれまでの他の先行研究において確認されているうつ病の危険因子と一致している。

2. とりあげる危険因子の決定

(1) 仕事上の要因

以下を要因候補として含めることとする。

- 低い仕事のコントロール(または仕事の要求度に比べて低いコントロール)
- 職場の人間関係
- 抑うつを伴う長時間労働
- 過去1年間のストレスフルな出来事(仕事上)

役割ストレス(役割不明確・役割葛藤)については一般的な調査票がなく、現案では削除することとした。

(2) 仕事外要因

仕事外の原因としては、過去1年間のストレスフルな出来事(仕事外)をとりあげることとした。

遺伝負因(家族歴)は評価するのに困難があり、現案では削除することとした。また性格特性(神経症傾向、自信のなさ等)、子供時代のストレスフルな経験(いじめ、虐待、両親との離別等)も医師が評価するのに困難があり、現案では削除した。家庭の問題(配偶者との問題)も医師面接で常に評価することには困難があると考え、現案では削除した。しかしこれらの要因についてすでに情報があるか、または医師が面接で評価できる場合にはリスク増加要因として考慮に入れることとした。

過去のうつ病の既往については、これがある場合には、本チャートを使用せず、別途対応をとりこととする。

(3) 参考程度にするもの

性別(女性)、年齢(若年)、社会階層(学歴、収入)、職種については、うつ病の発症と関連するものの、参考程度とすることとした。

3. 危険因子への重み付けの決定

1) リスク予知チャートの予測モデル

ベースライン時点で抑うつがある場合には、時間外労働が将来のうつ病による疾病休業の発生に関連していたことをふまえ、①抑うつがない場合と、②抑うつがある場合では別の予測式を作成することとした。

(1) 抑うつがない場合

抑うつがない(CES-Dが15点以下)の対象者のみを解析した結果、疲労感、仕事の要求度-コントロール比、単身(独身、あるいは離別、死別して再婚していない場合)、過去1年以内の異動・仕事の変化、1年以内の仕事外の出来事について、年齢、職種を調整した相対危険度(比例ハザード)を算出した。労働時間の関連性は認められなかったので予測式から除いた。

(2) 抑うつがある場合

抑うつがある(CES-Dが16点以下)の対象者のみを解析した結果、疲労感、労働時間、過去1年以内の異動・仕事の変化、1年以内の仕事外の出来事について、年齢、単身、職種を調整した相対危険度(比例ハザード)を算出した。仕事の要求度-コントロール比の関連性は認められなかったので予測式から除いた。

(3) 抑うつの有無の判定法

CES-Dの項目ごとに、週のうち3日以上なら症状ありとして、上記(1)(2)の予測式を計算し多結果、「ゆううつだ」の項目がもっとも症状の有無による予測式の相違が大きかった。このためCES-Dを使用しなくても、「ゆううつだ」の1項目により抑うつの有無を区別することが可能と判断した。

4. 「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」の試作

以上の予測式をもとに、「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」(うつ病版)を試作した(表3)。

5. 産業医等の意見聴取

試作した「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」(うつ病版)に対して産業医の意見を聴取した。産業医からは、現在の方法をおおむね評価する意見が得られた。また、「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」において評価された疾患リスク(あるいは相対リスク)と、労働時間(あるいは時間外労働時間)とを、最終判定においてどう組み合わせるかについて、疾患リスクという医学的なリスクと、長時間労働下における健康障害発生という労災リスク(あるいは安全配慮義務リスク)とで二次元的にとらえることが効果的ではないかという提案が得られた。

D. 考察

本研究では、「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」(うつ病版)の素案を作成した。これまでうつ病の発症危険度を予測しようとする予測ツールはなかった。本チャートは、仕事上の要因および仕事外の原因の双方を考慮して、以

後数年間のうつ病の発症危険度を予測することのできる新しいツールとなる可能性がある。「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」に関する産業医ヒアリングでは、比較的好意的な意見が得られ、実際に産業医面接の現場でも活用できるものになると思われる。

本チャートによるうつ病の危険度と労働時間を組み合わせて最終的なリスク評価を行うかについては、縦軸に労働時間（月 45 時間未満、月 45-79 時間、月 80 時間以上）、横軸にうつ病の危険度をとった平面上で、安全配慮義務リスクと健康リスクの関係から行うのが適切と思われる。例えば過重労働による健康障害の危険度が増加するとされている月 80 時間以上の時間外労働があり、かつうつ病の発症危険度が高い場合に、就労上の配慮を含めた事後措置を緊急に行う、また健康障害の危険度が低ければ月 80 時間以上の時間外労働でも個人向けの保健指導にとどめるなどの対応を行うことが考えられる。

本チャートによりうつ病の危険度を評価した後、どのような対応をとるかについても今後ある程度の指針を作成する必要がある。例えば面接の中でうつ病の予防に関連したライフスタイルを評価することが考えられる。その上で、①ライフスタイルの指導、②ストレスマネジメントの指導、③労働時間の短縮、休憩の取り方、仕事上の工夫など、仕事上の指導を行うなどの保健指導を行う。また必要があれば事業場に対する就労上の配慮の指導・助言（労働時間の制限やその他の指導・助言）を行う。最後に、フォローアップの方法や、頻度の決定を行う。本年度研究では予測式を中心に「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」の素案を開発したが、今後、チャートの本格的な使用にあたっては、評価結果と事後措置が直結する工夫が求められる。これらは次年度の研究課題である。

このほか、本チャートの限界としては、まず、予測式が使用したデータに依存しており、どの程度他の企業、業種で適応可能であるかについては明確でないことがあげられる。システムエンジニアや医療職では、仕事の要求度－コントロールモデルよりも努力－報酬不均衡モデルの方が適切であるとする意見もある。今後、業種、職種の特徴をふまえた予測式に拡張してゆく必要がある。また予測式は全ての要因を考慮したものではない。とりあげられた仕事上の要因、仕事外の要因以外にも、労働者のうつ病発症に影響を与える要因は多数存在する。本研究では汎用性と簡便さを主目的として、要因の絞り込みを行ったが、取りあげた要因以外についても実際の判定においては考慮する必要がある。現状では女性労働者における過重労働等と健康障害の発症に関する研究

が限られている点にも留意しておきたい。新たな研究成果の蓄積が得られるまでは男性労働者において得られた知見を女性にも適応してゆくことになると思われる。

今後の課題としては以下があげられる。

1) 総合リスクに基づく判定方法の検討

求められた総合リスクに基づき、産業医、産業保健スタッフがリスクの大きさととるべき対応について判断できるカットオフ値を提案する。この決定には科学的合理性に加え社会的合理性が関与するため、産業医や事業場などへの意見調査などを参考にして作業を進める。

2) 信頼性と妥当性の検討：「過重労働等ストレス健康リスク予知チャート」の信頼性（評価者間信頼性）、妥当性（内容的妥当性、同時的妥当性、予測的妥当性）を検討する。

3) 現場における試行：現場の産業医、産業保健スタッフに依頼してリスク予知チャートを試行してもらい、実施の容易さ、有用性、問題点を明らかにする。

E. 結論

過重労働による労働者の健康障害のリスクを評価するための「過重労働による健康障害リスク予知チャート」（うつ病版）を開発するために、平成 17 年度研究成果および文献レビューから、うつ病の発症に影響を与える仕事上および仕事外の要因をリストアップした。職業性ストレスと健康コホート研究の男性の追跡データを再解析し、各要因の予測係数を推定し、うつ病の発症予測式を作成した。これに基づいて「過重労働による健康障害リスク予知チャート」（うつ病版）の素案を検討した。産業医に対するヒアリングにより、同チャートがおおむね妥当で利用しやすいものであること、また評価後の事後措置のあり方に関するガイドライン等を作成する必要があることなどが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishizaki M, Kawakami N, Honda R, Nakagawa H, Morikawa Y, Yamada Y; Japan Work Stress and Health Cohort Study Group. Psychosocial work characteristics and sickness absence in Japanese employees. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006; 79(8): 640-6.

2. 学会発表

川上憲人、堤 明純、廣川空美、原谷隆史、石崎昌夫、林 剛司、宮崎彰吾、廣 尚典、梶元 武

、小林章雄、藤田 定、相澤好治、橋本修二、荒記俊一. 男性労働者における職場の対人関係と疾病休業のリスク:職業性ストレスと健康コホート研究(JSTRESS)による前向き調査結果. 第79回日本産業衛生学会(仙台)、2006年4月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) 該当せず。

表1 うつ病と仕事上の要因:文献レビュー

	平成17年度研究(川上らおよび堤ら):男性における精神障害による疾病休業(または自殺)の相対危険度	先行研究におけるうつ病の関連要因と相対危険度
時間外労働	有意でない(月80時間以上で0.6;自殺では1日11時間以上で0.80-0.95)	女性で有意に増加(週40時間以上で2.2, Shields, 1999) 男性では有意でない(1.2, Kawakami et al, 1990;0.6, Shields, 1999; Weinberg & Creed, 2000)
高い仕事の要求度	0.6-0.8(自殺では0.5-0.6)	有意(Bromet et al 1990)
低い仕事のコントロール	1.7-2.5(自殺では2.4)	有意でないが増加(2.8, Kawakami et al, 1990)
役割不明確・役割葛藤	1.7	
抑うつ	有意でないが増加(1.5、特に80時間以上の時間外労働を伴う場合3.0)	
低い職場の社会的支援		有意(3.0, Kawakami et al, 1990)
過去1年間のストレスフルな出来事(仕事上)		有意に増加(2.2, Tennant, 2001) 有意でないが増加(3.1, Kawakami et al, 1990)

表2. うつ病と仕事外の要因:Kendlerらの双子児研究から過去1年間の大うつ病発症の予測変数(数字はパス相関係数)

要因	男性 Kendler et al (2006)	女性 Kendler et al (2002)
遺伝負因	0.07	0.16
性格特性(神経症傾向)	0.20	0.10
自尊心の低さ	0.06	-
子供時代のストレスフルな経験	0.09	-
配偶者との問題	0.16	0.12
過去1年間のストレスフルな出来事	0.22-0.23	0.23-0.35
過去1年間の生活上の困難	0.07	0.10
過去のうつ病の既往	0.13	0.10
物質乱用	0.11	-
行為障害	-	0.09

出典:Kendler KS, et al. Am J Psychiatry 2002; 159: 1133-1145; Kendler KS, et al. Am J Psychiatry 2006; 163: 115-124

表3 過重労働等ストレス健康リスク予知チャート（うつ病版）素案

評価の手順

1. うつ病の可能性を評価する

1) 現在のうつ病の可能性を評価する

うつ病の可能性の評価には、BSIDなどの簡便な面接法が利用できる（廣 尚典、厚生労働科学研究費補助金労働安全衛生総合研究事業「労働者の自殺リスク評価と対応に関する研究」平成15年度総括・分担研究報告書、2004, pp. 75-85.）。うつ病の可能性があれば、専門医受診を進める。

2) 過去のうつ病の既往歴を評価する

健康管理記録などから過去のうつ病の既往歴を評価する。

うつ病の既往歴があれば、面談などにより健康リスク評価および事後措置を行う。

2. うつ病と関連する仕事上の要因の評価

うつ病の可能性が除外された場合、うつ病の発症リスク評価を開始する

1) 抑うつを評価する。

質問例：この1週間の気分についていかがですか。ゆううつな気分は、1週間にどれくらいの頻度ありましたか。あったとしても1日もつづかないですか、週のうち1～2日でしたか、週のうち3～4日でしたか、週のうち5日以上でしたか。週のうち3日以上なら「抑うつあり」とする。

（労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリストの自覚症状 問4でも代用可とする）

2) 疲労を評価する。

(1) 朝、いつになく疲れていた。

(2) 一日が終わったとき、精神的にも肉体的にも完全にへとへとだった。

回答選択肢は抑うつと同様。

いずれか週のうち3日以上なら「疲労強い」とする。

いずれか週のうち1～2日以上なら「疲労中等度」とする。

いずれも週のうち1日未満なら「疲労なし」とする。

（労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリストの自覚症状 問11、12でも代用可とする）

3) 労働時間を評価する。

超過勤務時間（週40時間労働として）

45時間未満、45-79時間、80時間以上の3群に区分する。

4) 仕事の要求度、コントロール、社会的支援を評価する。

仕事のストレス判定図から、健康リスクを読み取る。

100未満の場合には、100とする。

5) 過去1年以内の異動あるいは仕事の変化を評価する。

いずれかあれば、「あり」とする。

6) 仕事上の要因によるうつ病のリスクを評価する。

(1) 抑うつありの場合

$$1.6 \times \left(\begin{array}{l} \text{超過勤務時間} \\ 45 \text{ 時間未満} \times 1.6 \\ 45\text{-}80 \text{ 時間} \times 3.5 \\ 80 \text{ 時間以上} \times 4.5 \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{l} \text{疲労感} \\ \text{なし} \times 1.0 \\ \text{中等度} \times 1.4 \\ \text{強い} \times 2.0 \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{l} \text{異動・仕事の変化} \\ \text{あり} \times 1.6 \\ \text{なし} \times 1.0 \end{array} \right) = \quad \text{倍}$$

(2) 抑うつなしの場合

$$1.0 \times \left(\begin{array}{l} \text{要求度-コントロール} \\ \text{判定図の健康リスク} \\ \text{-----} \\ 100 \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{l} \text{疲労感} \\ \text{なし} \times 1.0 \\ \text{中等度} \times 1.4 \\ \text{強い} \times 2.0 \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{l} \text{異動・仕事の変化} \\ \text{あり} \times 1.6 \\ \text{なし} \times 1.0 \end{array} \right) = \quad \text{倍}$$

3. うつ病の発症危険度に個人の特性を加算する。

- 1) 独身、あるいは離別、死別して再婚していない場合 × 2.0
(単身赴任は含めない)
- 2) 1年以内に仕事外の出来事が発生した場合 × 1.2

4. その他、危険度評価で考慮にいれるべき要因

- 遺伝要因 (家族歴)
- 性格特性 (神経症傾向、自信のなさ等)
- 子供時代のストレスフルな経験 (いじめ、虐待、両親との離別等)
- 家庭の問題 (配偶者との問題)

こうした要因があれば、さらにうつ病の危険度が増加すると予想される。

過重労働等ストレス健康リスク予知チャート（うつ病版）判定図（素案）

		抑うつなし				抑うつあり				
既婚者	過去1年間の仕事の仕様の変化	あり	仕事のストレイン			1ヶ月の超過労働時間				
			疲労なし	<100	100-119	120<	疲労なし	<45	45-79	80+
	なし	あり	疲労なし	1.6	1.8	1.9	疲労なし	2.6	5.6	7.4
			疲労やや強い	2.2	3.9	4.3	疲労やや強い	3.6	7.8	10.3
なし	なし	疲労強い	3.2	3.5	3.8	疲労強い	7.2	11.2	14.7	
		疲労なし	1.0	1.1	1.2	疲労なし	1.6	3.5	4.6	
なし	なし	疲労やや強い	1.4	1.5	1.7	疲労やや強い	2.2	4.9	6.4	
		疲労強い	2.0	2.2	2.4	疲労強い	4.5	7.0	9.2	
		抑うつなし				抑うつあり				
単身者	過去1年間の仕事の仕様の変化	あり	仕事のストレイン			1ヶ月の超過労働時間				
			疲労なし	<100	100-119	120<	疲労なし	<45	45-79	80+
	なし	あり	疲労なし	3.2	3.5	3.8	疲労なし	5.1	11.2	14.7
			疲労やや強い	4.5	4.9	5.4	疲労やや強い	7.2	15.7	20.6
なし	なし	疲労強い	6.4	7.0	7.7	疲労強い	11.2	22.4	29.4	
		疲労なし	2.0	3.5	3.8	疲労なし	3.2	7.0	9.2	
なし	なし	疲労やや強い	2.8	3.1	3.4	疲労やや強い	4.5	9.8	12.9	
		疲労強い	4.0	4.4	4.8	疲労強い	9.0	14.0	18.4	

※数字は、既婚、過去1年間の仕事の仕様変化なし、抑うつなし、疲労なし、仕事のストレイン100以下の者を1とした場合の相対リスク。各要因の定義は、「評価の手順」を参照のこと。

以上に個人の特性を加味して判断する。

- 1) 独身、あるいは離別、死別して再婚していない場合 ×2.0
(単身赴任は含めない)
- 2) 1年以内に仕事外の出来事が発生した場合 ×1.2

平成 18 年度厚生労働科学研究労働安全衛生総合研究事業
「過重労働等による労働者のストレス負荷の評価に関する研究」
分担研究報告書

うつ病発症に関連した過重労働等によるストレス負荷評価

分担研究者	尾崎紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野・教授
研究協力者	岩本邦弘	名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・生物学分野
	高橋正洋	同上
	中村由嘉子	同上
	高橋長秀	同上
	前野信久	同上
	斉藤真一	同上
	石原良子	同上
	吉田契造	同上
	飯高哲也	同上
	岩田仲生	藤田保健衛生大学医学部 精神医学教室
	粥川裕平	名古屋工業大学 保健センター

研究要旨： 職域で発症するうつ病における就労環境、特に就労時間の長さがどのような影響をもたらすかは明らかにされていない。また、休務後の就労再開時に運転作業がどの程度のストレス起因性があるかについての検討もなされていない。そこで、本研究においては、1) 職域に発症した初発うつ病患者と、職場、職級、年齢、性をマッチしたうつ病非発症群との間で、時間外就労時間及び生活習慣・身体疾患の有無との関連を検討する。2) 健常者を対象に運転シミュレーターを用いて、運転作業前後で血中ストレス関連因子を測定し、運転作業のストレス起因性を確認する。本年度の結果、1) に関しては初発うつ病患者群とコントロール群の間で時間外就労時間、睡眠時間、喫煙量、運動習慣、身体疾患の有無、糖尿病の有無、BMI には有意差がなかった。しかし、うつ病発症群に関しては、うつ病発症前から飲酒頻度が有意に高かった。また、うつ病群には、発症直前に就労時間が極端に増加しているものがおり、この点を今後検討の余地がある。2) に関しては、抗うつ薬が運転技能に与える影響としては、追従課題及び車線維持課題において服用 4 時間後のアミトリプチリン群で有意な成績低下を認めた。4 時間後の眠気はアミトリプチリン群においては有意に強く、パロキセチン群はプラセボと有意差はなかった。また、服用 4 時間後のアミトリプチリン群で有意な持続的注意の低下がみられた。これらの結果から、抗うつ薬の選択によっては、運転を含めた日常業務の遂行を妨げ、労働災害に結びつく危険性があることが示唆された。なお運転作業のストレス起因性を調べるために血中物質測定を行ったが、現在解析中であり、次年度にはその結果を報告できる予定である。

A. 研究目的

近年、職域におけるうつ病の多発は、長期休務や時に自殺という最悪の事態を招いている。した

がって、一次、二次、三次予防が重要と考えられる。一次予防の観点からは、うつ病発症には、ストレスフルライフイベントが関与していること

が立証されているが、就労上のストレスのうち、何がうつ病起因性を有するかは議論のあるところである。中でも、就労時間の長さがうつ病発症に関与するか否かに関して、明確な証左はない。また、生活習慣や身体疾患の有無がうつ病発症に寄与するとの報告があるが、その点に関する職域でのデータも不十分である。

また、三次予防の観点からは、就労後の職務のストレス起因性が問題になるが、例えば、運転業務のストレス起因性と向精神薬の効果に関する研究は見られない。

前述の点を鑑みて、本研究では、1)初発うつ病と時間外就労時間及び生活習慣・身体疾患の有無との関連を明確化する。2)運転作業のストレス起因性と向精神薬の効果を明確化する。以上二点を目的とした検討を行うことにした。

B. 研究方法

1) 初発うつ病と時間外就労時間及び生活習慣・身体疾患の有無との関連

職場の健康管理室において、アメリカ精神医学会の診断基準 DSM-IVTR によって初発大うつ病と診断された患者を対象とする。他の精神障害は I 軸、II 軸ともに除外。

それぞれの患者のうつ病罹患前 1 ヶ月、6 ヶ月の時間外就労時間を調査する。うつ病発症前で直近の定期健康診断時に、確認された生活習慣・身体疾患の有無(睡眠時間、飲酒頻度、喫煙量、運動習慣、身体疾患の有無、糖尿病の有無、BMI)を調査する。

コントロール群として、うつ病の既往がなく同一職場の社員を同数(性別、年齢をマッチさせる)選択して、同時期の時間外就労時間および生活習慣・身体疾患の有無を調査する。

患者群とコントロール群を比較する。

2) 運転作業のストレス起因性と向精神薬の効果
被験者として、運転免許を有し、日常的に運転を行う男性17名が参加し、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

とを確認した。被験者の平均年齢は 35.8 ± 3.3 歳(±に続く数値は標準偏差。以下同様)であり、年齢幅は31~42歳であった。

被験者には、予め人格傾向(TCI)と抑うつ度(BDI)、普段の就労状況(JCQ)、日中の眠気(ESS)、衝動傾向(BIS11)を質問紙により確認した。向精神薬の影響を確認する為に、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及びプラセボを用いた二重盲検、クロスオーバー試験法(Wash Out 期間は1週間以上)を行った。認知機能に与える影響を確認する為に、薬物服用前、服用1時間後、服用4時間後で模擬運転装置による運転業務負荷試験と認知機能試験を行い、各測定時点で主観的な眠気(Stanford 眠気尺度)を、試験終了後には副作用をそれぞれ質問紙により確認した。運転業務負荷試験としては、追従課題(先行車との車間距離をどれだけ維持できるか)、車線維持課題(横方向での揺れの程度)、飛び出し課題(ブレーキ反応時間)の3課題を、また認知機能試験としてはCPT(持続的注意)、WCST(遂行機能)、N-Back test(ワーキングメモリ)の3課題を行った。検査前には各被験者に操作方法を十分に教示した上で試験を行った。試験開始前と追従課題施行前後に採血し、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、薬物血中濃度、遺伝子多型の測定を行う。

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) 初発うつ病と時間外就労時間及び生活習慣・身体疾患の有無との関連

対象企業より、うつ病に罹患した者(以下、症例群とする)122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)106名の

データを得た。

症例群は男性が109名(89.3%)、女性が13名(10.7%)で、平均年齢は 36.2 ± 7.4 歳、平均勤続年数は 13.3 ± 8.9 年であった(±に続く数値は標準偏差。以下同様)。なお、平均年齢および平均勤続年数に関しては、それぞれ回答の得られた86名(70.5%)と93名(76.2%)のデータから算出した。

時間外就労時間について調べたところ、症例群では122名のうち114名(93.4%)、対照群では106名のうち101名(95.3%)のデータを得ることができた。

症例群のうつ病罹患前1ヵ月の平均時間外就労時間は 85.6 ± 75.5 時間、同時期の対照群の平均就労時間は 82.5 ± 77.1 時間であった。また、症例群のうつ病罹患前6ヵ月の平均時間外就労時間は 85.5 ± 77.3 時間、同時期の対照群の平均就労時間は 78.7 ± 77.3 時間であった。罹患前1ヶ月、および罹患前6ヶ月の平均時間外就労時間について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ヶ月間の時間外就労時間がそれ以前より増加した者44名のうち、罹患前1ヶ月の時間外就労時間が80時間を超えている者が25名存在した。また、その前5ヶ月間の平均時間外就労時間を比較した場合、時間外就労時間が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ヶ月間の時間外就労時間がそれ以前より増加した者43名のうち、同時期1ヶ月間の就労時間が80時間を超えている者は15名、その前5ヶ月間の平均時間外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は6名であった。

症例群、対照群における時間外就労時間の増加量(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。

次に、症例群と対照群の生活習慣・身体疾患の有無等について比較を行った。身体疾患については、症例群で身体疾患のある者は15名

(12.8%, N=117)、対照群でも15名

(14.6%, N=103)であった。また疾患群で糖尿病のある者は5名(4.3%, N=117)、対照群では2名(1.9%, N=103)であった。

平均BMI値は症例群では 23.5 ± 3.6 、対照群では 23.1 ± 3.4 であった。平均睡眠時間は症例群で 6.0 ± 0.8 時間、対照群では 6.1 ± 0.8 時間であった。

1日の平均喫煙本数は症例群で 5.3 ± 9.2 本、対照群では 7.1 ± 10.7 本であった。以上の生活習慣について、分布に関するカイ2乗検定および、平均値に関するt検定を行なったが有意差はなかった。BMIは症例群(23.5 ± 3.6)でコントロール群(23.1 ± 3.4)で有意差はなかった。

今回確認した生活習慣のうち、1週間で何回飲酒をするかという飲酒頻度は症例群では 2.7 ± 2.7 回/週、対照群では 1.8 ± 2.3 回/週であり、症例群の飲酒頻度が有意に高かった($p=.008$)。

2) 運転作業のストレス起因性と向精神薬の効果

運転業務負荷試験では、追従課題において服用4時間後の変動係数(CV値)についてプラセボ群(6.035 ± 1.904)、パロキセチン群(5.722 ± 1.137)、アミトリプチリン群(7.127 ± 2.499)でFriedman検定を行ったところ、3群間で有意差($p=0.002$)を認め、Bonferroni補正を用いたWilcoxon順位和検定による多重比較検定を行ったところ、アミトリプチリン群でCV値の有意な増加($p<0.01$)を認め、プラセボ群とパロキセチン群については有意差を認めなかった。また服用4時間後の変動係数と服用前の基礎値との変化比を用いてFriedman検定を行った場合にも、3群間で有意差($p=0.005$)を認め、Bonferroni補正を用いたWilcoxon順位和検定による多重比較検定を行ったところ、アミトリプチリン群で有意な増加(プラセボ群に対しては $p<0.05$ 、パロキセチン群に対しては $p<0.01$)を認め、プラセボ群とパロキセチン群については有意差を認めなかった。車

線維持課題においては、服用4時間後の横揺れの度合い (SDLP cm) についてプラセボ群 (36.887 ± 8.803) , パロキセチン群 (38.877 ± 9.705) , アミトリプチリン群 (51.544 ± 12.224) で Friedman 検定を行ったところ、3群間で有意差 (p=0.00048) を認め、Bonferroni 補正を用いた Wilcoxon 順位和検定による多重比較検定を行ったところ、アミトリプチリン群で SDLP の有意な増加 (p<0.01) を認め、プラセボ群とパロキセチン群については有意差を認めなかった。また服用4時間後の SDLP と服用前の基礎値との変化比を用いて Friedman 検定を行った場合にも、3群間で有意差 (p=0.0005) を認め、Bonferroni 補正を用いた Wilcoxon 順位和検定による多重比較検定を行ったところ、アミトリプチリン群で有意な増加 (p<0.01) を認め、プラセボ群とパロキセチン群については有意差を認めなかった。また飛び出し課題においては、服用4時間後のブレーキ反応時間 (msec) についてプラセボ群 (549.663 ± 55.608) , パロキセチン群 (553.389 ± 48.746) , アミトリプチリン群 (573.670 ± 52.722) で反復測定による分散分析を行ったところ、3群間で有意差は認めなかったが (p=0.061) , アミトリプチリン群でブレーキ反応時間が延長する傾向を認めた。

主観的な副作用はアミトリプチリン群で高頻度に認め、眠気の出現率は 94.1% (N=17)、頭重感 は 64.7%、眩暈は 29.4%、倦怠感 は 29.4%であった。パロキセチン群は眠気の頻度が 11.8%とやや高かったが、その他の副作用はプラセボ群と差はなかった。Stanford 眠気評価尺度では服用4時間後の各薬剤間で有意差 (Friedman 検定, $p=0.7 \times 10^{-5}$) を認め、Bonferroni 補正を用いた Wilcoxon 順位和検定による多重比較検定を行ったところ、アミトリプチリン群で他の2群と比較して有意に眠気が強かった。薬物の認知機能に与える影響では持続的注意を測定する CPT において服用4時間後の各薬剤間で有意差 (反復測定による分散分析, $p=0.002$) を認め、その後の検定

(Student-Newman-Keuls test) ではアミトリプチリン群で他の2群と比較して持続的注意の有意な低下がみられた。N-Back test (2back task) では各薬剤間で有意差は認めなかった。また、WCST (CA, PEM, DMS) では各薬剤間で有意差を認めなかったが、DMS (difficulty maintaining set, セットの維持であり、注意の維持に関連) と眠気とに有意な正の相関を認めた。

D. 考察と結論

初発うつ病と時間外就労時間との関連は、初発うつ病群とコントロール群の残上時間に平均値には差異はなかった。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25名のうち22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るが、対照群の労働時間に関しても同様の傾向が見られるため、今後、症例を増やし、確認することが必要と考える。

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を行ったが、身体疾患の有無、糖尿病の有無、BMI 値、睡眠時間、喫煙本数に関しては、症例群と対照群で有意差はみられなかった。

生活習慣のうち飲酒に関しては、症例群の飲酒頻度が有意に高いという結果が得られた。飲酒と自殺既遂との関係性に関して、40-65歳の日本人男性4,500人対象の8年半の前向きコホート解析が行われており、一日3合以上飲むもの自殺リスクは $RR=2.3(1.2-4.6)$ と報告されており (Br J Psychiatry 188, p231-6, 2006)、今回の結果と同様の結果である。

今後、我々のコホートデザインでの再検討を行

う予定である。

抗うつ薬が運転技能に与える影響としては、追従課題及び車線維持課題において服用4時間後のアミトリプチリン群で有意な成績低下を認めた。また飛び出し課題では、服用4時間後のアミトリプチリン群で反応時間の増加傾向を認めた。4時間後の眠気はアミトリプチリン群においては有意に強く、パロキセチン群はプラセボと有意差はなかった。また、服用4時間後のアミトリプチリン群で有意な持続的注意の低下がみられた。これらの結果から、抗うつ薬の選択によっては、運転を含めた日常業務の遂行を妨げ、労働災害に結びつく危険性があることが示唆された。なお運転作業のストレス起因性を調べるために血中物質測定を行ったが、現在解析中であり、次年度にはその結果を報告できる予定である。また、向精神薬に対する反応性、ストレス起因性の個体差を明らかにするためにMRI構造画像や遺伝子多型を解析していく。今後、抗不安薬であるジアゼパム及びタンドスピロンを用い、運転技能及び認知機能に与える影響を調査する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

-うつ病の職場復帰支援について：尾崎紀夫，精神科臨床サービス 6 (1)，p 76-81，2006
-Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa: Ando T, Komaki G, Naruo T, Okabe K, Takii M, Kawai K, Konjiki F, Takei M, Oka T, Takeuchi K, Masuda A, Ozaki N, Suematsu H, Denda K, Kurokawa N, Itakura K, Yamaguchi C, Kono M, Suzuki T, Nakai Y, Nishizono-Maher A, Koide M, Murakami K, Nagamine K, Tomita Y, Ookuma K, Tomita K, Tonai E, Ooshima A, Ishikawa T, Ichimaru Y, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet p 2006(in press)
-Association study between kynurenine 3-monooxygenase gene and schizophrenia in the

Japanese population: Aoyama N, Takahashi N, Saito S, Maeno N, Ishihara R, Ji X, Miura H, Ikeda M, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Yoshida K, Iwata N, Inada T, Ozaki N, Genes Brain Behav p 2006(in press)

-Association analysis of SOD2 variants with methamphetamine psychosis in Japanese and Taiwanese populations: Nakamura K, Chen CK, Sekine Y, Iwata Y, Anitha A, Loh EW, Takei N, Suzuki A, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Minabe Y, Tsuchiya K, Yamada K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Ball DM, Yoshikawa T, Lin SK, Mori N, Hum Genet p 2006(in press)

-The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine: Yoshida K, Higuchi H, Kamata M, Takahashi H, Inoue K, Suzuki T, Itoh K, Ozaki N, J Psychopharmacol p 2006(in press)

-Genetic variant of prodynorphin gene is risk factor for methamphetamine dependence: Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S, Neurosci Lett p 2006(in press)

-Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of mu-opioid receptor gene polymorphisms: Ide S, Kobayashi H, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Iwata N, Tanaka K, Shen H, Iwahashi K, Itokawa M, Minami M, Satoh M, Ikeda K, Sora I, Pharmacogenomics J p 2006(in press)

-Association between gene polymorphisms of SLC22A3 and methamphetamine use disorder: Aoyama N, Takahashi N, Kitaichi K, Ishihara R, Saito S, Maeno N, Ji X, Takagi K, Sekine Y, Iyo

- M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iwata N, Inada T, Ozaki N, Alcohol Clin Exp Res 30 (10), p 1644-9, 2006
- No Association between CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) Gene and Methamphetamine Dependence: Morio A, Ujike H, Nomura A, Tanaka Y, Morita Y, Otani K, Kishimoto M, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S, Ann N Y Acad Sci 1074 p 411-417, 2006
- Association Study of the Tumor Necrosis Factor- α Gene and Its IA Receptor Gene with Methamphetamine Dependence: Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Otani K, Morita Y, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S, Ann N Y Acad Sci 1074 p 116-124, 2006
- Association Study of the Dihydropyrimidinase-Related Protein 2 Gene and Methamphetamine Psychosis: Ujike H, Sakai A, Nakata K, Tanaka Y, Kodaka T, Okahisa Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S, Ann N Y Acad Sci 1074 p 90-96, 2006
- Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study: Iidaka T, Matsumoto A, Ozaki N, Suzuki T, Iwata N, Yamamoto Y, Okada T, Sadato N, Brain Res p 2006
- Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling: Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H, Hum Mol Genet 15 (20), p 3024-33, 2006
- Positive association of AKT1 haplotype to Japanese methamphetamine use disorder: Ikeda M, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshiya Y, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Inada T, Ozaki N, Int J Neuropsychopharmacol 9 (1), p 77-81, 2006
- Disability and patient's appraisal of general health contribute to depressed mood in rheumatoid arthritis in a large clinical study in Japan: Nakajima A, Kamitsuji S, Saito A, Tanaka E, Nishimura K, Horikawa N, Ozaki N, Tomatsu T, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Mod Rheumatol 16 (3), p 151-7, 2006
- Positive association of the serotonin 5-HT7 receptor gene with schizophrenia in a Japanese population: Ikeda M, Iwata N, Kitajima T, Suzuki T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki N, Neuropsychopharmacology 31 (4), p 866-71, 2006
- Lithium response and Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene in Japanese patients with bipolar disorder: Masui T, Hashimoto R, Kusumi I, Suzuki K, Tanaka T, Nakagawa S, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Kato T, Kunugi H, Koyama T, Psychiatr Genet 16 (2), p 49-50, 2006
- An association study between catechol-O-methyl transferase gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder: Suzuki A, Nakamura K, Sekine Y, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Matsuzaki H, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N, Psychiatr Genet 16 (4), p 133-8, 2006
- Association study of polymorphisms in the GluR7, KA1 and KA2 kainate receptor genes

(GRIK3, GRIK4, GRIK5) with schizophrenia:
Shibata H, Aramaki T, Sakai M, Ninomiya H,
Tashiro N, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y,
Psychiatry Res 141 (1), p 39-51, 2006
-No association of complexin1 and complexin2
genes with schizophrenia in a Japanese
population: Kishi T, Ikeda M, Suzuki T,
Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ozaki
N, Iwata N, Schizophr Res 82 (2-3), p 185-9,
2006
-Association between chromogranin A gene
polymorphism and schizophrenia in the Japanese
population: Takahashi N, Ishihara R, Saito S,
Maemo N, Aoyama N, Ji X, Miura H, Ikeda M, Iwata
N, Suzuki T, Kitajima T, Yamanouchi Y,
Kinoshita Y, Ozaki N, Inada T, Schizophr Res
83 (2-3), p 179-83, 2006
-RGS4 is not a susceptibility gene for
schizophrenia in Japanese: Association study
in a large case-control population: Ishiguro
H, Horiuchi Y, Koga M, Inada T, Iwata N, Ozaki

N, Ujike H, Muratake T, Someya T, Arinami T,
Schizophr Res p 2006

-The 2',3'-cyclic nucleotide
3'-phosphodiesterase and oligodendrocyte
lineage transcription factor 2 genes do not
appear to be associated with schizophrenia in
the Japanese population: Usui H, Takahashi N,
Saito S, Ishihara R, Aoyama N, Ikeda M, Suzuki
T, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y,
Yoshida K, Iwata N, Inada T, Ozaki N, Schizophr
Res 88 (1-3), p 245-50, 2006

-Diagnosis and treatment of depression in
dialysis patients: Kimura H, Ozaki N, Ther
Apher Dial 10 (4), p 328-32, 2006

2. 学会発表

職場が留意すべきうつ病対策：一次、二次、三次
予防について：尾崎紀夫、第3回うつ病学会総会：
教育講演。東京，2006

H. 知的財産権の出願。登録状況
なし。

平成 18 年度厚生労働科学研究労働安全衛生総合研究事業
過重労働による労働者のストレス負荷の評価に関する研究
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・リサーチ・レジデント

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性消化管障害は、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、職場ストレスが脳腸相関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。

成人ボランティア 24 名を対象にした。年齢は 20-49 歳であり、平均 25.4 歳である。まず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、大腸伸展刺激による前部帯状回腹側部(BA32)の活動が増加した(p<0.001, uncorrected)。職場ストレス要因のうち自由裁量度の低さが前部帯状回腹側部の活性増加を最も強く予測した。また自覚ストレスは低い労働ストレスが高い個体における海馬傍回(BA35)の活性低下が示された(p<0.001, uncorrected)。

本研究により、労働ストレスによる慢性ストレス負荷の脳内ストレス処理過程における異常部位の存在が示された。これらの脳部位を介する機能連関が注目される。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、システム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、大腸伸展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。

平成 17 年度は、大腸伸展刺激による脳賦活課題を用い、労働ストレスの多寡が脳内ストレス処理過程に及ぼす影響を、PET を用いて画像化することに成功し、(1) 労働ストレスの高い群における前帯状回腹側部の活性亢進 (activation) 傾向と、(2) 海馬傍回の活性抑制 (deactivation) 傾向とを特定した。本年度は、上記メカニズムの妥当性を検証するため、継続して症例数を拡大し、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、大腸伸展刺激誘発の脳内ストレス処理過程を変化させ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 24 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。

被験者の平均年齢は 25.4 (20-49) 歳であった。10 例が IBS 患者、14 例が健常者であり、男女比は男性 10 例、女性 14 例であった。

(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ン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ユ

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、社会的支援の合計得点により、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=12)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=12)中央値折半法を用いて分類した。

高労働ストレス群は、低労働ストレス群に比べて、大腸伸展刺激(40mmHg)誘発の前部帯状回および帯状束(BA32)、左後部島皮質(BA13)の活性が有意に高かった(p<0.001, uncorrected)。一方、低労働

働ストレス群は、高労働ストレス群に比べて、中脳および橋背側部における活動が高い傾向を示した($p < 0.005$, uncorrected)。また、ordinate scale による腹部不快感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 ($p = 0.051$)。

40 mmHg 刺激中の脳血流量と各作業関連要因との相関の分析では、(a) 自由裁量度の低さが前帯状回腹側部における活性の高さと有意な相関を示し($p < 0.001$, uncorrected, 図 1)、(b) 要求度の高さが右視床(vl)、左側頭葉内側面における活性の高さと、(c) 社会的支援の低さが左視床(ld)における活性の高さと有意な相関を示した ($p < 0.001$, uncorrected)。

さらに、労働ストレスの高さが脳内ストレス処理過程に及ぼす影響に自覚ストレスの程度による差異が認められた。自覚ストレスは低い作業負荷の高い個体における海馬傍回(BA35)の活性低下が示された($p < 0.001$, uncorrected, 図 2)。

D. 考察

機能的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、機能的胃腸症 (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的消化管障害では、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。

機能的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、前帯状回腹側部(BA32)の活性化が高い再現性をもって示された。作業関連要因のうち自由裁量度の低さが、この領域の活性化をもっとも強く予測した。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。

さらに、職場ストレスの脳内処理過程への影響には、自覚ストレスの程度による差異が存在することを見出した。作業負荷が高いにも関わらず自覚ストレスの低い個体における海馬傍回の活性低下が示された。今回抽出された中枢ストレス反応のうつ病・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大腸伸展刺激と PET を

用いた脳機能イメージングにより、過重労働等による慢性ストレスの脳内処理メカニズムの詳細な分析が可能となり、(1) 仕事の自由裁量度の低さが前帯状回腹側部の活性亢進を予測すること、(2) 作業負荷が高いが自覚ストレスの低い個体では、海馬傍回の活性低下が示されることが明らかとなった。以上より、過重労働等の慢性ストレス負荷の脳内メカニズム解明へ大きく前進した。このメカニズムの妥当性をさらに検証することは、労働者のストレス負荷を客観的に評価可能なバイオマーカーの発見にも結びつくと予想する。

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. Fukudo S, Saito K, Sagami Y, Kanazawa M. Can modulating corticotropin releasing hormone receptors alter visceral sensitivity? *Gut* 55: 146-8, 2006.
2. Mizuno T, Aoki M, Shimada Y, Inoue M, Nakaya K, Takahashi T, Itoyama Y, Kanazawa M, Utsumi A, Endo Y, Nomura T, Hiratsuka M, Mizugaki M, Goto J, Hongo M, Fukudo S. Gender difference in association between polymorphism of serotonin transporter gene regulatory region and anxiety. *J Psychosom Res* 60: 91-7, 2006.
3. Kanazawa M, Fukudo S. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med* 13: 214-20, 2006.
4. Watanabe S, Fukudo S. Abnormal relationship between dissociation and hypnotic susceptibility in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 41: 757-758, 2006.
5. Shinozaki M, Kanazawa M, Sagami Y, Endo Y, Hongo M, Drossman DA, Whitehead WE, Fukudo S. Validation of the Japanese version of the Rome II modular questionnaire and irritable bowel syndrome severity index. *J Gastroenterol* 41: 491-494, 2006.
6. Kano M, Fukudo S, Kanazawa M, Endo Y, Narita H, Tamura D, Hongo M. Changes in intestinal motility, visceral sensitivity and minor mucosal inflammation after fasting therapy in a patient with irritable bowel syndrome: A case report. *J Gastroenterol Hepatol* 21: 1078-1079, 2006.
7. Nakaya N, Saito-Nakaya K, Akizuki N, Yoshikawa E, Kobayakawa M, Fujimori M, Nagai K, Nishiwaki Y, Fukudo S, Tsubono Y, Uchitomi Y. Depression and survival in patients with non-small cell lung cancer after curative resection: a preliminary study. *Cancer Sci* 97: 199-205, 2006.
8. Chang L, Toner BB, Fukudo S, Guthrie E, Locke GR, Norton NJ, Sperber AD. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 130: 1435-1446, 2006.
9. Hamaguchi T, Fukudo S. Psychosomatic aspects of the brain function in response to visceral stimulation. *The Niigata Journal of Health and Welfare* 5: 27-33, 2006.
10. Hamaguchi T, Kano M, Kanazawa M, Rikimaru H, Watanabe S, Itoh M, Yanai K. and Fukudo S. Differential activation on the brain in response to the experience of distention of the descending colon in humans. *CYRIC Annual Report* 128-132, 2006.
11. Fukudo S. Sex and gender in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 41: 608-610, 2006.
12. Fukudo S. Role of corticotropin-releasing hormone in irritable bowel syndrome and intestinal inflammation. *J Gastroenterol*, in press.

13. Tayama J, Sagami Y, Shimada Y, Hongo M, Fukudo S. Effect of alpha-helical CRH on quantitative electroencephalogram in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*, in press.
14. Kanazawa M, Drossman DA, Shinozaki M, Sagami Y, Endo Y, Palsson OS, Hongo M, Whitehead WE, Fukudo S. Translation and validation of a Japanese version of the irritable bowel syndrome-quality of life measure (IBS-QOL-J). *BioPsychoSoc Med*, in press.
15. Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain*, in press.

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。